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：	2.6.6 毒性試験の概要文
文書作成日：	8 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 5
1. まとめ 6
2. 単回投与毒性試験 12
3. 反復投与毒性試験 13
3.1 ラット 13
3.1.1 ラット 2 週間反復経口投与毒性試験 13
3.1.2 ラット 4 週間反復経口投与毒性試験 13
3.1.3 ラット 13 週間反復経口投与毒性試験 15
3.1.4 ラット 26 週間反復経口投与毒性試験 16
3.2 ミニブタ 17
3.2.1 ミニブタ用量漸増経口投与毒性試験 17
3.2.2 ミニブタ 2 週間反復経口投与毒性試験 18
3.2.3 ミニブタ 13 週間反復経口投与毒性試験 19
3.2.4 ミニブタ 39 週間反復経口投与毒性試験 20
3.3 サル 21
3.3.1 サル漸増投与試験及び 6 週間経口投与用量設定試験 21
3.3.2 サル 13 週間反復経口投与毒性試験 23
3.3.3 サル 39 週間反復経口投与毒性試験 24
4. 遺伝毒性試験 27
4.1 *In vitro* 遺伝毒性試験 27
4.1.1 細菌を用いる復帰突然変異試験 27
4.1.2 *In vitro* 染色体異常試験 27
4.2 *In vivo* 遺伝毒性 27
4.2.1 ラット *in vivo* 小核試験 27
5. がん原性試験 29
5.1 CByB6F1 マウス 5 日間/4 週間用量設定試験 29
5.2 がん原性試験 30
5.2.1 Tg.rasH2 マウス 26 週間経口投与がん原性試験 30
5.2.2 ラット 2 年間経口投与がん原性試験 31
6. 生殖発生毒性試験 33
6.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 33
6.1.1 雌雄ラット FEED 試験（FEED 試験 1） 33
6.1.2 雄ラット FEED 試験（FEED 試験 2） 35
6.2 胚・胎児発生に関する試験 36
6.2.1 ラット 36

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

6.2.1.1 ラット EFD 用量設定試験 36
6.2.1.2 ラット EFD 本試験 36
6.2.2 ウサギ 37
6.2.2.1 ウサギ EFD 用量設定試験 37
6.2.2.2 ウサギ EFD 本試験 38
6.3 出生前・出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 39
6.3.1 ラット PPND 用量設定試験 39
6.3.2 ラット PPND 本試験 41
6.4 幼若動物を用いた毒性試験 42
7. 局所刺激性試験 43
8. その他の毒性試験 44
8.1 代謝物の毒性試験 44
8.1.1 BI 764333 44
8.1.1.1 hERG カリウム電流に対する影響 46
8.1.1.2 細菌を用いる復帰突然変異試験 46
8.1.1.3 染色体異常試験 47
8.1.2 PD 1420（ネランドミラストの S-エナンチオマー） 47
8.2 不純物の安全性評価 49
8.2.1 規格値設定が必要な有機不純物 49
8.2.1.1 不純物XLVI の規格値設定の根拠 51
8.2.1.2 不純物XIX の規格値設定の根拠 52
8.2.2 不純物の毒性試験 53
8.2.2.1 不純物を添加したネランドミラストのラット 13 週間反復投与毒性試験及び TK 試験 53
8.2.2.2 不純物XLVI の変異原性評価 54
8.2.3 有機不純物の *in silico* 評価 55
8.2.3.1 変異原性の可能性がある不純物又は分解物 55
8.2.3.2 非変異原性不純物又は分解物 55
8.3 光毒性試験 55
9. 考察及び結論 57
9.1 TK 及び曝露量比 57
9.2 心血管系 59
9.3 消化器系 62
9.4 雄の生殖器系 62
9.5 雌の生殖器系 63
9.6 生殖発生毒性 64
9.7 骨 65
9.8 代謝物 66
9.9 不純物 67
9.10 安全性薬理及び毒性試験に関する結論 67

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies
10. 図表 69
11. 参考文献 82

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

略号一覧表

A/G	albumin to globulin	アルブミン/グロブリン
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
C_{max}	maximum measured concentration in plasma	最高血漿中濃度
DRF	dose range finding	用量設定
EFD	embryo-fetal development	胚・胎児発生
ESC	escalating dose (phase)	漸増投与（フェーズ）
FEED	fertility and early embryonic development	受胎能・初期胚発生
f_u	fraction unbound in plasma	血漿中での非結合型分率
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
hERG	human-ether-à-go-go-related gene	ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子
ICH	international council on harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
IE	immature erythrocytes	幼若赤血球
LOAEL	low observed adverse effect level	最小毒性量
ME	mature erythrocytes	成熟赤血球
MIE	micronucleated immature erythrocytes	小核を有する幼若赤血球
MNU	n-methyl-n-nitrosourea	N-メチル-N-ニトロソ尿素
MRHD	maximum recommended human dose	最大推奨臨床用量
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
NOAEL	no observed adverse effect level	無毒性量
PDE	phosphodiesterase enzyme	ホスホジエステラーゼ
PPND	pre- and post-natal development	出生前及び出生後の発生並びに母体の機能
PR	time between the start of the P wave and the end of the R wave	P 波の始まりから R 波の終わりまでの時間
Q(SAR)	quantitative structure-activity relationship	定量的構造活性相関
QT	time between the start of the Q wave and the end of the T wave	Q 波の始まりから T 波の終わりまでの時間
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス

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

1. まとめ

ネランドミラスト（Boehringer Ingelheim コード番号 : BI 1015550）の毒性プロファイルを明らかにするために，医薬品規制調和国際会議（ICH）M3(R2)ガイダンスに従い，安全性薬理試験，反復投与毒性試験（ラットを用いて 26 週間まで，ミニブタ及びサルを用いて 39 週間まで），遺伝毒性試験, がん原性試験（トランスジェニックマウス及びラット）, 並びに受胎能・初期胚発生（FEED）に関する試験（ラット），胚・胎児発生（EFD）に関する試験（ラット及びウサギ）及び出生前及び出生後の発生並びに母体の機能（PPND）試験（ラット）からなる生殖発生毒性試験を実施した。明記しない限り，すべての *in vivo* 試験で，0.5%ヒドロキシエチルセルロース水溶液（w/v）を溶媒として用いた。

ネランドミラストのヒト主要代謝物である BI 764333 は，非臨床動物種の生体内においても生成されることから，ネランドミラストの反復投与毒性試験，生殖発生毒性試験，がん原性試験及び遺伝毒性試験の中で評価した。ICH M7(R2)ガイドラインに従い，推奨される定量的構造活性相関 Q(SAR)モデルを用いて，存在する可能性が低い潜在的不純物及び実際の不純物を *in silico* で解析し，変異原性を評価した。ICH Q3A(R2)及び Q3B(R2)ガイドラインで設定されたレベルを超える不純物については，ガイドラインに従い，安全性を確認した。

動物とヒトの曝露量比は，血漿タンパク結合率を考慮せず，結合型及び非結合型を合わせた総曝露量に基づいて算出した。ただし，血漿中での非結合型分率（f_u）にウサギとヒトでは 5.8 倍の差があるため，ネランドミラストのウサギとヒトの曝露量比は非結合型に基づき算出した。特に記載がない限り，曝露量比は総曝露量に基づく。

安全性薬理コアバッテリー試験及びすべての毒性試験の概要を表 1: 1 に示す。ネランドミラストのヒトへの長期間投与に対する安全性薬理学的又は毒性学的懸念は認められなかった。したがって，これらの試験成績はネランドミラストの製造販売承認申請を支持する。

表 1: 1 ネランドミラストの安全性薬理コアバッテリー試験及び毒性試験

Study type and duration	GLP	Route of administration	Species	Reference
Safety Pharmacology				
CNS				CTD 4.2.1.3-01_n00201167
FOB, single-dose	Yes	Oral gavage	Rat	
Cardiovascular				
hERG-mediated potassium current,	No	*In vitro*	HEK293 cells	CTD 4.2.1.3-05_U[redacted]-2027
Action potential duration	No	*In vitro*	Guinea pig papillary muscle	CTD 4.2.1.3-05_U[redacted]-2027
Electrocardiogram in telemeterized minipigs	Yes	Oral gavage	Minipig	CTD 4.2.1.3-03_n00201598
Respiratory				CTD 4.2.1.3-02_n00201168
Plethysmography	Yes	Oral gavage	Rat	
Repeat-dose toxicity				
Escalating dose	No	Oral gavage	Minipig	CTD 4.2.3.2-04_U[redacted]-2063
Escalating dose/6-week DRF	No	Oral gavage	Monkey	CTD 4.2.3.2-08_n00280519

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

Study type and duration	GLP	Route of administration	Species	Reference
2-week	Yes	Oral gavage	Rat	CTD 4.2.3.2-02_n00232817
2-week with 2-week recovery	Yes	Oral gavage	Minipig	CTD 4.2.3.2-05_U[redacted]-1580
4-week with 4-week recovery	Yes	Oral gavage	Rat	CTD 4.2.3.2-01_U[redacted]-3445
6-week DRF	No	Oral gavage	Monkey	CTD 4.2.3.2-08_n00280519
13-week with 4-week recovery	Yes	Oral gavage	Rat	CTD 4.2.3.2-02_n00232817
13-week with 4-week recovery	Yes	Oral gavage	Minipig	CTD 4.2.3.2-06_n00221777
13-week with 8-week recovery	Yes	Oral gavage	Monkey	CTD 4.2.3.2-09_n00290939
26-week with 13-week recovery	Yes	Oral gavage	Rat	CTD 4.2.3.2-03_n00259627
39-week with 4-week recovery	Yes	Oral gavage	Minipig	CTD 4.2.3.2-07_n00269853
39-week with 8-week recovery	Yes	Oral gavage	Monkey	CTD 4.2.3.2-10_n00307319
Genotoxicity				
Bacterial reverse mutation assay	Yes	*In vitro*	*Salmonella typhimurium, Escherichia coli*	CTD 4.2.3.3.1-01_U[redacted]-3395
Chromosomal aberration assay	Yes	*In vitro*	Human peripheral lymphocytes	CTD 4.2.3.3.1-02_n00201043
In vivo micronucleus assay	Yes	Oral gavage	Rat	CTD 4.2.3.3.2-01_n00073838
Carcinogenicity				
5-day/4-week DRF	Yes	Oral gavage	Mouse (CByB6F1)	CTD 4.2.3.4.2-01_n00290634
26-week carcinogenicity	Yes	Oral gavage	Mouse (Tg.rasH2)	CTD 4.2.3.4.1-01_n00296852
104-week carcinogenicity	Yes	Oral gavage	Rat	CTD 4.2.3.4.1-02_n00308868
Reproductive toxicity				
FEED	Yes Yes	Oral gavage Oral Gavage	Rat (Male & female) Rat (Male only)	CTD 4.2.3.5.1-01_n00290709 CTD 4.2.3.5.1-02_n00304275
DRF EFD	No No	Oral gavage Oral gavage	Rat Rabbit	CTD 4.2.3.5.2-01_n00287971 CTD 4.2.3.5.2-02_n00287636
Pivotal EFD	Yes Yes	Oral gavage Oral gavage	Rat Rabbit	CTD 4.2.3.5.2-03_n00289050 CTD 4.2.3.5.2-04_n00292761
DRF PPND	No	Oral gavage	Rat	CTD 4.2.3.5.3-01_n00301452
Pivotal PPND	Yes	Oral gavage	Rat	CTD 4.2.3.5.3-02_n00310068
Other toxicity				

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

Study type and duration	GLP	Route of administration	Species	Reference
Neutral red uptake phototoxicity assay	Yes	*In vitro*	Balb/c 3T3 mouse fibroblasts	CTD 4.2.3.7.7-01_U[redacted]-5052
Metabolite BI 764333				
hERG assay	Yes	*In vitro*	HEK293 cells	CTD 4.2.3.7.5-03_n00303479
Bacterial reverse mutation	Yes	*In vitro*	*Salmonella typhimurium, Escherichia coli*	CTD 4.2.3.7.5-01_n00261504
Chromosomal aberration assay	Yes	*In vitro*	Human peripheral blood lymphocytes	CTD 4.2.3.7.5-02_n00261516
Impurities				
13-week repeat-dose	Yes	Oral gavage	Rat	CTD 4.2.3.7.6-01_n00291907
Bacterial reverse mutation assay (不純物XLVI)	Yes	*In vitro*	*Salmonella typhimurium, Escherichia coli*	CTD 4.2.3.7.6-21_n00287946

CNS: central nervous system, DRF: dose rage findings, EFD, embryo-fetal development, FEED: fertility and early embryonic development, FOB: functional observation battery, GLP: Good Laboratory Practice, hERG: human-ether-à-go-go-related gene, PPND: pre- and post-natal development

ラットの中枢神経系及び呼吸系，並びにミニブタの心血管系における影響を評価した *in vivo* 単回投与安全性薬理コアバッテリー試験において，ネランドミラスト投与に関連した毒性変化は認められなかった。ネランドミラスト又はそのヒト主要代謝物である BI 764333 を用いて実施した *in vitro* ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子（hERG）試験では，カリウムチャネルに対する作用はごくわずかであった。モルモット乳頭筋を用いたネランドミラストの *in vitro* 試験では，最大推奨臨床用量（MRHD）である 18 mg 1 日 2 回（36 mg/日）を投与したヒトにおけるネランドミラストの血漿レベルまで，心筋活動電位波形に対する影響は認められなかった。安全性薬理コアバッテリー試験の概要は，薬理試験概要文［CTD 2.6.2］に記載した。

反復投与毒性試験において認められた主な毒性所見は，血管障害であり，ホスホジエステラーゼ（PDE）4 阻害に起因する変化と考えられる。ネランドミラスト投与に関連する血管/血管周囲の炎症に対して，ラットが最も感受性の高い動物種であることが確認されたが，ミニブタにおいても血管障害が認められた。ラット 26 週間反復投与毒性試験における無毒性量（NOAEL）は 2 mg/kg/日，ミニブタ 39 週間反復投与毒性試験における最小毒性量（LOAEL）は 3 mg/kg/日であった。ラットの NOAEL 及びミニブタの LOAEL における曝露量（最高血漿中濃度［C_{max}］及び血漿中濃度-時間曲線下面積［AUC_{0-24}］）は，MRHD におけるヒト曝露量と同程度であった。一方，サルでは血管障害は認められなかった。サル 39 週間反復投与毒性試験における NOAEL は 30 mg/kg/日で，そのときの曝露量は MRHD における曝露量の 10 倍であった。遺伝的にヒトに最も近い動物種と考えられるサルでの結果に基づくと，霊長類は他の動物種よりもネランドミラストに関連する毒性に対して，その感受性が低いことが示唆される。したがって，ラット及びミニブタの反復投与試験で認められた毒性により，ヒトへのネランドミラストの投与が否定されるものではないと考える。

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

血管の炎症，出血及び壊死を特徴とする血管障害は，非臨床動物種における PDE4 阻害剤の既知のクラスエフェクトであり，血管緊張の調節異常及びそれに続く炎症性反応の結果と考えられている。PDE4 の発現及び PDE4 阻害に対する反応における種差が，標的組織における種差の原因であると考えられている。ネランドミラストの主要な反復投与毒性試験において，血管/血管周囲の毒性所見はラット及びミニブタでみられたが，サルでは認められなかった。ラット及びミニブタでは，それぞれ腸間膜及び心臓が標的器官であったが，両動物種の重症例では多くの器官に血管/血管周囲の炎症，変性，壊死及び/又は出血が認められた。血管障害により瀕死/死亡に至った例もあった。ラットでは，消化管の炎症により，摂餌量及び摂水量が著しく減少し，体重減少及び一般状態不良から瀕死/死亡に至った。ラット及びミニブタでは，血管障害は回復性を示した。サル用量漸増/6 週間用量設定（DRF）試験において，100 及び 300 mg/kg/日（曝露量は MRHD におけるヒト曝露量のそれぞれ 14 及び 39 倍）を投与したところ，心室中隔の心尖部付近に巣状心筋変性又は壊死が認められたが，それに伴う血管の明らかな変化は認められなかった。さらに，300 mg/kg/日を投与したところ，サルの雄 1 例で，片側の精巣上体において血管炎が認められたが，限局的であり，周辺組織への影響が認められなかったことから，毒性ではないと判断した。

ラットでは，26 週間試験における 4 mg/kg/日以上又は 2 年間がん原性試験における 2 mg/kg/日を投与した数例の動物で，主に脛骨の骨膜における炎症及び骨新生を特徴とする肥大性骨症が認められた。ミニブタでは，同様の骨所見は認められなかったが，20 又は 25 mg/kg/日の投与で，足根骨周囲組織に血管/血管周囲の変性が認められた。これらの所見が認められた曝露量は，MRHD におけるヒト曝露量と比較して，ラットの 26 週間及び 2 年間試験ではそれぞれ 5 及び 2 倍，ミニブタ 39 週間試験では 6 倍であった。両動物種ともに，頻度は高くないが，四肢の骨膜周囲の炎症による重度の運動障害と瀕死状態が認められ，その結果，安楽殺に至るケースもあった。ラットでは脛骨骨膜周囲の炎症は回復し，骨膜の骨新生も部分的に回復した。ミニブタでみられた足根骨周囲組織の所見は回復した。公表文献では，pan-PDE4 阻害剤又は PDE3/PDE4 阻害剤を投与したげっ歯類において，片側性の後肢腫脹及び骨新生が報告されている［CTD 4.3-17_R17-0922，CTD 4.3-20_R20-2840］。ミニブタについてはいずれの所見も報告されていないが，PDE4 阻害剤を投与したミニブタに関する情報が少ないことに注意を要する。

ラットの精巣において，ネランドミラスト投与に関連して，精巣重量の 10%以下の増加，精細管上皮の空胞化，管拡張（精細管，精巣網及び精巣上体頭部）及び残余小体の増加などの所見がみられたが，毒性とは捉えなかった。これらの所見は，投与又は投与期間との明確な関連性がなく，2～13 週間試験で認められたが，投与期間が延びても進行せず，26 週間試験では認められなかった。また，ラット FEED 試験において，精子検査パラメータへの影響は認められなかった。したがって，ラット精巣における変化は，精子機能に影響はなく，ヒトで引き起こされる可能性は低いと判断された。公表文献では，pan-PDE4 阻害剤を投与されたげっ歯類の精巣に変化が認められ，その中には精巣重量の増加も含まれていた［CTD 4.3-08_R17-0906］。これらの変化は，おそらく体液ホメオスタシスの障害に起因しており，げっ歯類におけるクラスエフェクトであると推察される。ミニブタ及びサルでは精巣の所見は認められなかった。

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

トランスジェニック（Tg.rasH2）マウス 26 週間及びラット 2 年間のがん原性試験において，ネランドミラストのがん原性を示唆する所見は認められなかった。さらにネランドミラストは，*in vitro* 試験（細菌を用いる復帰突然変異試験及びヒトリンパ球を用いる染色体異常試験）及び *in vivo* 試験（ラット小核試験）において，突然変異誘発性又は染色体異常誘発性を示さなかった。

雌雄ラット FEED 試験では，9 mg/kg/日で重度の毒性（一般状態不良及び体重減少）及び瀕死状態が認められ，雌よりも雄の方が影響を受けた。これらの毒性は，雌雄における交配，受胎能及び妊娠のパラメータへの影響，並びに雌における早期胚吸収数及び着床後胚損失率の増加の主な原因であると考えられた。雄の受胎能への影響を十分に評価するため，雄に交配前 10 週間から投与を開始し，未投与の雌と交配させる別の FEED 試験を実施したところ，受胎能及び交配を含む雄のパラメータに影響がないことが確認された。同試験では，6 mg/kg/日を約 14 週間投与したが，精子の運動性，数及び形態への影響は認められなかった。両試験における FEED に対する NOAEL は 6 mg/kg/日と判断され，そのときの曝露量は MRHD におけるヒト曝露量の 3～4 倍であった。最高 9 mg/kg/日までの用量を 15 日間投与した雌ラットでは，性周期に影響は認められなかった。サル 39 週間反復投与毒性試験において，性成熟した雌に 10 及び 30 mg/kg/日（曝露量は MRHD におけるヒト曝露量のそれぞれ 3 及び 10 倍）を投与したところ，投与期間中に，散発的な月経周期の延長が認められた。

ラット及びウサギを用いた EFD 試験では，検討した最高用量であるそれぞれ 9 及び 15 mg/kg/日まで形態異常誘発性を含む胎児毒性は認められず，そのときの曝露量は MRHD におけるヒト曝露量のそれぞれ約 7 及び 4 倍（ウサギは非結合型に基づく）であった。ラット EFD 試験では，6 mg/kg/日（曝露量は MRHD におけるヒト曝露量の 5 倍）以上で，早期胚吸収及び着床後胚損失による胚致死が認められたが，3 mg/kg/日（曝露量は MRHD におけるヒト曝露量の約 3 倍）では認められなかった。

ラット PPND 試験では，3 mg/kg/日の高用量（曝露量は MRHD におけるヒト曝露量の約 2 倍）で，母体の機能への影響，F_1 世代（出生児）の発生，行動及び生殖能への影響は認められなかった。PPND DRF 試験では，6 mg/kg/日で出生後 3 日に同腹児体重の減少がみられた。PPND 本試験では，哺育期間中及び離乳前の出生児の血漿中にネランドミラストが存在することから，ラット乳汁中への分泌が示唆された。

BI 764333 は，ネランドミラストのヒト主要代謝物であり，マウス，ラット，ミニブタ及びサルにおいて生体内で生成される。BI 764333 の薬理活性試験では，オンターゲット又はオフターゲットの薬理活性への関与は低いことが明らかになった［CTD 2.6.2］。反復投与毒性，生殖発生毒性及びがん原性試験で到達した BI 764333 の血漿中曝露量は，それぞれの毒性を評価するのに十分であり，BI 764333 に関連した毒性は認められなかったと結論付けられた。BI 764333 は，*in vitro* の細菌を用いる復帰突然変異試験及びヒトリンパ球を用いる染色体異常試験において，突然変異誘発性及び染色体異常誘発性が陰性であった。BI 764333 の hERG 試験により，カリウムチャネルへの影響はないことが示された。したがって，BI 764333 の非臨床安全性は，包括的に評価され，ICH M3(R2)ガイダンスに定められた基準を満たしている。

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

ICH M7(R2)ガイドラインに従って，ネランドミラストに関連するすべての実際の不純物及び潜在的な分解生成物について，Q(SAR)法を用いた *in silico* 変異原性評価を実施した。クラス 1 の不純物及び“cohort of concern”に分類される不純物は確認されなかった。クラス 2 及び 3 の不純物は，ICH M7(R2)ガイドラインにある曝露量を最小限に抑えるために不純物の挙動と除去及び関連する工程管理により評価した。規格設定が必要なネランドミラストの不純物として，不純物XLVI，[redacted]規格値は[redacted]）及び不純物XIX（[redacted]規格値は[redacted]）が同定された。いずれの不純物も，ICH Q3A(R2)及び Q3B(R2)のガイドラインに従って安全性が確認された。一般毒性の評価として，13 週間以上の反復投与毒性試験を実施した不純物XIX及び不純物XLVI の *in silico* 評価では，変異原性（クラス 4 又は 5）の懸念はなく，規格案に基づくと，曝露量はいずれも 1 mg/日未満となることから，ICH M7(R2)ガイドライン及び Q&A に従って，遺伝毒性試験を実施しなかった。不純物XLVI の細菌を用いる復帰突然変異試験では，変異原性は陰性であった。

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

以上のように，本概要文で要約した毒性試験成績は，ネランドミラストの製造販売承認申請の妥当性を裏付けると考えられる。

すべての毒性試験において，*R*-エナンチオマーからなる高キラル純度のネランドミラストが投与された。8.1.2 項に記載し，さらに薬物動態試験概要文［CTD 2.6.4］に詳細に記載したように，ネランドミラストは，生体内において代謝を受けてキラル反転が生じ，薬理活性を示さない *S*-エナンチオマー（PD 1420）が生成される。PD 1420 は，AUC に基づく血漿中総放射能曝露量の約 3.3%を占めるネランドミラストのヒト微量代謝物であるが，反転の程度はヒトと非臨床動物種で異なる。主な非臨床動物種（マウス，ラット，ウサギ及びサル）では，キラル反転の割合がヒトよりも低いが，ミニブタでは，PD 1420 がヒトよりも高い割合で生成されることが示唆された。不純物XLVI は，[redacted]。PD 1420 の PDE4B 阻害活性は，ネランドミラストよりも 66 倍弱く，その薬理活性が毒性に与える影響は極めて低い。キラル反転の存在は，ネランドミラストの開発の後期に認められたため，非臨床毒性試験における血漿中薬物濃度は，いずれもキラル分離ができない分析法を用いて測定した。これらの測定結果に基づき，総ネランドミラスト血漿中濃度を用いて，非臨床動物種及びヒトにおける曝露量を比較した。詳細については，8.1.2 項に記載する。

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

2. 単回投与毒性試験

ネランドミラストの単回投与毒性試験は実施していないが，ラットを用いた *in vivo* 小核試験（4.1.2 項）で単回経口投与している。この試験では，高用量（雄及び雌でそれぞれ 1000 及び 500 mg/kg）で瀕死又は死亡が認められたため，これらの用量は最大耐量（MTD）を上回った。中間用量（雄及び雌でそれぞれ 500 及び 250 mg/kg）では，脱水がみられたものの，忍容性を示した。また，ラットの反復経口投与毒性試験（3.1 項）の単回投与後に明らかな毒性は認められなかった。

ミニブタ 39 週間反復経口投与毒性試験では，25 mg/kg/日の初回投与後に食欲減退及び自発運動低下が認められた（3.2.4 項）。サルでは，経口投与による用量漸増試験及び 6 週間 DRF 試験において，60 mg/kg/日以上の用量の初回投与後に嘔吐が認められた。嘔吐はその後も高頻度に認められ，反復投与試験の用量制限毒性であった（3.3.1 項）。同試験では，300 mg/kg/日以上の初回投与後に自発運動低下が認められた。

以上より，ラットにおける概略の致死量は雄及び雌でそれぞれ 1000 及び 500 mg/kg と判断した。ミニブタ及びカニクイザルでは急性症状による瀕死又は死亡が認められず，概略の致死量はそれぞれ 30 mg/kg/日超及び 500 mg/kg/日超であった。

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

3. 反復投与毒性試験

ネランドミラストの反復投与毒性試験は，ラット，ミニブタ及びサルを用いて，それぞれ最長26，39 及び 39 週間，経口投与により実施された。ラット及びミニブタにおける用量制限毒性は，PDE4B 阻害による血管への影響に関連していた。サルの試験では，嘔吐により高用量投与が制限されたが，他の非臨床動物種での曝露量を上回る曝露量でも血管への毒性は認められなかった。

ネランドミラストの経口投与後，いずれの動物種においてもヒト主要代謝物である BI 764333 が生成された。ネランドミラストの反復投与毒性試験における曝露量は，その一般毒性の特徴を明らかにするのに十分であった。詳細は 8.1.1 項で考察する。

3.1 ラット

3.1.1 ラット 2 週間反復経口投与毒性試験

本試験は，13 週間試験（3.1.3 項［CTD 4.2.3.2-02_n00232817］）の一部として実施した。Wistar Han ラット（1 群雌雄各 10 例）に，ネランドミラストを 0（溶媒）及び 6 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回，2 週間連続強制経口投与した。トキシコキネティクス（TK）用動物（対照群及び 6 mg/kg/日群にそれぞれ雌雄各 3 及び 9 例）に主試験群と同様に投与し，Day 1 及び 13 に採血して TK 解析を実施した。死亡の有無，一般状態，眼科学的検査，体重，摂餌量，臨床病理検査，器官重量，剖検及び病理組織学的検査に基づき，毒性を評価した。

2 週間投与後，6 mg/kg/日群では反復投与による曝露量の増加は認められなかった。雄よりも雌で曝露量が高かった。病理組織学的検査において，6 mg/kg/日群で，精巣に精細管上皮の軽微な空胞化及び精細管中の残余小体（residual body）の軽微な増加が認められた。これらの所見は，2 週間試験では 6 mg/kg/日群の数例で認められたが，13 週間反復投与後の 6 mg/kg/日群では軽微な空胞化が 1 例で認められたのみであったことから，この用量では毒性ではないと判断した。

以上より，13 週間試験の一部として実施したネランドミラストのラット 2 週間経口投与試験における NOAEL は 6 mg/kg/日（最高血漿中濃度［C_{max}］及び $AUC_{0\text{-}24}$ は，雄でそれぞれ 2810 nmol/L 及び 19500 nmol•h/L，雌でそれぞれ 5720 nmol/L 及び 45300 nmol•h/L）と判断した。

3.1.2 ラット 4 週間反復経口投与毒性試験

Wistar Han ラット（1 群雌雄各 10 例）にネランドミラストを 0（溶媒），0.2，1 及び 3 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回，4 週間強制経口投与した［CTD 4.2.3.2-01_U[redacted]-3445］（医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準［GLP］適用）。さらに最高用量群として，ラットにネランドミラストを 6 mg/kg/日の用量で，Day 1～7 に 1 日 1 回強制経口投与した。その後，明らかな毒性臨床徴候が認められなかったことから，用量を 12 mg/kg/日（Day 8～32）に増量した（ただし，被験物質の調製過誤により Day 29～32 の実際の用量は 6 mg/kg/日であった）。0，3 及び 6/12 mg/kg/日群には，1 群雌雄各 10 例を追加し，投与終了後に 4 週間の回復期間を設定した。死亡の有無，一般状態，体重，摂餌量，眼科学的検査，臨床病理検査，TK，器官重量，剖検及び病理組織学的検査に基づき，毒性を評価した。

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

6/12 mg/kg/日群の雄 9 例及び雌 6 例が Day 17～26 に死亡又は瀕死状態により安楽殺した。これらの状態不良は，血管障害によるものと判断された。

ネランドミラスト投与に関連した臨床徴候として，脱水，削痩及び自発運動低下が認められた。臨床徴候は，6/12 mg/kg/日群のラットで Day 14 以降，投与期間を通して観察され，多くは安楽殺例であった。ネランドミラスト投与に関連した眼の変化は認められなかった。

ネランドミラスト投与に関連した体重の変化は認められなかった。しかし，6/12 mg/kg/日群において，雌雄で Day 17 から投与終了時まで，及び雄で回復期間 Day 3 に，毒性でない群平均摂餌量の減少が認められた。摂餌量の減少は，6/12 mg/kg/日群の雄では Day 21 及び 28，並びに回復期間 Day 3 に統計学的に有意であったが，雌では統計学的な有意差は認められなかった。回復期間に，6/12 mg/kg/日の雌雄ラットの摂餌量は投与前期間の値まで回復した。

ネランドミラスト投与に関連した所見として，6/12 mg/kg/日群の雌雄で白血球数，好中球数，大型非染色細胞数及び単球数の増加が認められ，雄では変化の程度が大きかった。さらに，6/12 mg/kg/日群の雌雄及び雌で，それぞれ赤血球分布幅のわずかな増加及び網状赤血球数のごくわずかな増加が認められた。これらの変化は，血管障害及び組織学的な好中球浸潤と相関しており，二次的な変化と考えられた。回復期間後，血液学的パラメータは正常値に回復した。血液生化学的検査及び尿検査にはネランドミラスト投与に関連した変化は認められなかった。

Day 1 のネランドミラストの C_{max} は，雄では 3 mg/kg/日まで，雌では 6 mg/kg/日までの範囲で用量に比例して増加した。Day 28 の C_{max} は，雌雄ともに用量比を下回って増加した。ネランドミラストの曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-24}）に反復投与による影響はみられなかった。AUC_{0-24} は，いずれの採血においても用量に比例して増加した。C_{max} に明らかな性差は認められなかったが，AUC_{0-24} は雌の方がわずかに高かった。

ネランドミラスト投与に関連した剖検所見として，6/12 mg/kg/日群の雄及び/又は雌で，胃，空腸，回腸及び盲腸の拡張，空腸及び胃の変色，胃の異常内容物及びびらん，並びに腸間膜/大網のうっ血が認められた。ストレスに関連すると考えられる剖検所見として，脾臓及び胸腺のサイズ減少が認められ，一般状態不良に続発すると考えられる所見として，前立腺及び精嚢のサイズ減少，並びに体脂肪の減少がみられた。

ネランドミラスト投与に関連した病理組織学的変化として，6/12 mg/kg/日群の雄及び/又は雌で，空腸及び回腸の壁在性の好中球性炎症，血管障害，粘膜杯細胞の過形成，拡張；空腸のうっ血及びびらん/潰瘍；パイエル板の好中球性炎症；腸間膜/大網の血管障害；膣の血管障害；胃粘膜下層及び胃粘膜固有層の好中球性炎症，並びに胃のびらん/潰瘍；結腸の陰窩上皮の菲薄化，粘膜固有層の好中球性炎症，拡張/嚢胞腺；直腸の拡張/嚢胞腺及びびらん；腸間膜リンパ節の形質細胞増加及びリンパ洞の混合細胞浸潤；脾臓の髄外造血及び好中球浸潤；胸骨及び大腿骨の骨髄過形成；膵臓の血管障害及び血管周囲の好中球性炎症が認められた。ストレスに関連すると考えられる組織所見として，脾臓及び胸腺のリンパ球の減少，副腎皮質の皮質空胞化，腸間膜リンパ節の単細胞壊死が認められた。また，一般状態不良に関連すると考えられる組織所見として，膵臓のチモーゲン顆粒数の減少，耳下腺，精嚢腺及び前立腺の分泌物の消失又は減少，並びに脂肪の萎縮が

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

認められた。4 週間の回復期間終了時には，ネランドミラスト投与に関連した変化は認められなかった。

以上より，本試験の NOAEL は 3 mg/kg/日（C_{max} 及び AUC_{0-24} は，雄でそれぞれ 817 nmol/L 及び 11300 nmol•h/L，雌でそれぞれ 1150 nmol/L 及び 14200 nmol•h/L）と判断した。

3.1.3 ラット 13 週間反復経口投与毒性試験

Wistar Han ラット（1 群雌雄各 15 例）にネランドミラストを 0（溶媒），3，6 及び 9 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回，13 週間強制経口投与した［CTD 4.2.3.2-02_n00232817］（GLP 適用）。0 及び 9 mg/kg/日群には，1 群雌雄各 10 例を追加し，4 週間の回復期間を設定した。TK 用動物（0，3，6 及び 9 mg/kg/日を投与した。それぞれ 1 群雌雄各 6，9，18 及び 9 例）を主試験群と同様に投与し，Day 1，13（2 週間試験の一部として，0 及び 6 mg/kg/日群のみ採血）及び 90 に採血した。死亡の有無，一般状態，体重，摂餌量，眼科学的検査，臨床病理検査（投与終了時及び回復期間終了時），TK，器官重量，剖検及び病理組織学的検査に基づき毒性を評価した。

ネランドミラストの C_{max} は，Day 1 では用量に比例して増加したが，Day 90 では用量比を下回って増加した。これは低用量での蓄積が大きかったためと考えられる。ネランドミラストの AUC_{0-24} は，いずれの採血日においても用量に比例して増加した。ネランドミラストの曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-24}）は反復投与により増加し，13 週間投与後では雄よりも雌で高かった。

Day 32～77 に 9 mg/kg/日群の雄 3 例及び雌 1 例を一般状態不良のため安楽殺した。剖検及び病理組織学的所見として，消化管に急性壊死性炎症がみられ，これが一般状態不良の直接的な原因と考えられ，ネランドミラストの毒性によるものと判断した。3 mg/kg/日群の雌 1 例及び 6 mg/kg/日群の雄 1 例での死亡は，強制経口投与時の投与過誤によるものでありネランドミラスト投与には関連しないと判断した。

13 週間の投与期間中，ネランドミラスト投与に関連した所見として，9 mg/kg/日群の雌で体重増加量及び体重絶対値のわずかな増加がみられ，9 mg/kg/日群の雌雄で摂餌量の増加が認められた。臨床病理学的変化として，3 mg/kg/日以上の雌雄で総白血球数，好中球数及びリンパ球数の増加，9 mg/kg/日群の雄及び 3 mg/kg/日以上の雌で単球数の増加，3 mg/kg/日以上の雌でアルブミン/グロブリン（A/G）比の減少及びリンの増加が認められた。計画剖検時まで生存した動物におけるネランドミラスト投与に関連した病理組織学的所見は，6 mg/kg/日以上の雌の肝臓における軽微又は軽度の好塩基性変異細胞巣のみであった。3 mg/kg/日以上の安楽殺例又は計画剖検例の雄で精巣に精巣網を含む精細管の拡張が認められ，後者では精巣重量の増加と相関していた。9 mg/kg/日群の雄では，精巣の精細管上皮の空胞化及び精巣上体頭部の精巣上体管拡張も認められた。

4 週間の回復期間終了時には，9 mg/kg/日投与群では，ほとんどの所見が完全に回復又は部分的に回復したが，雌の肝臓には，好塩基性変異細胞巣が依然として認められた。

以上より，本試験の NOAEL は 6 mg/kg/日（C_{max} 及び AUC_{0-24} は，雄でそれぞれ 3830 nmol/L 及び 37300 nmol•h/L，雌でそれぞれ 5920 nmol/L 及び 62100 nmol•h/L）と判断した。

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

3.1.4 ラット 26 週間反復経口投与毒性試験

Wistar Han ラット（1 群雌雄各 20 例）にネランドミラストを 0（溶媒），2，4 又は 7.5 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回，26 週間強制経口投与した［CTD 4.2.3.2-03_n00259627］（GLP 適用）。0 及び 7.5 mg/kg/日群には，1 群雌雄各 10 例を追加し，13 週間の回復期間を設定した。26 週間の投与期間終了後，TK 用動物（0 mg/kg/日群の雌雄各 3 例及び 2，4 及び 7.5 mg/kg/日群の 1 群雌雄各 9 例）に主試験群と同様に投与し，Day 1，Day 86 及び Day 178 に採血した。TK 用動物からは，イムノフェノタイピング評価のため，Week 13 及び 26，並びに回復期間終了時にも採血し，さらに代謝物の測定のため，Week 4 にも血液試料を採取した。死亡の有無，一般状態，体重，摂餌量，眼科学的検査，臨床病理検査，TK，器官重量，剖検及び病理組織学的検査に基づき毒性を評価した。

ネランドミラストの曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-24}）は，2～7.5 mg/kg/日の範囲では用量に比例して増加したが，Day 1 の 4～7.5 mg/kg/日の範囲では用量比を上回って増加した。BI 764333 の曝露量は，雌では用量比を上回って増加したが，雄では用量に比例して増加した。BI 764333 の曝露量は，ネランドミラストの曝露量と比較して，雄及び雌でそれぞれ 0.03～0.09 倍及び 0.06～0.19 倍であった。ネランドミラスト及び BI 764333 の曝露量は，7.5 mg/kg/日では反復投与により変化しなかったが，2 及び 4 mg/kg/日では Day 1 と比較して Day 86 で高い傾向を示し，その比は 1.4～2.8 倍であった。Day 178 でのネランドミラスト及び BI 764333 の曝露量は，Day 86 から大きく変化しなかったが，2 mg/kg/日では Day 178 のネランドミラストの曝露量が，Day 1 と同程度まで減少した。ネランドミラスト及び BI 764333 の曝露量は，投与期間を通して雄よりも雌で高い傾向が認められ，雌/雄比はネランドミラスト及び BI 764333 でそれぞれ 1.2～2.5 及び 1.9～4.2 であった。

4 mg/kg/日群の 2 例（雄 1 例及び雌 1 例；Day 8 及び 20）及び 7.5 mg/kg/日群の 18 例（雄 9 例［主試験群 6 例及び TK 群 3 例］及び雌 9 例［主試験群 8 例及び TK 群 1 例］；Day 78～183）を動物福祉の観点から安楽殺した。7.5 mg/kg/日群の安楽殺例では，ネランドミラスト投与に関連した病理組織学的所見が，消化管（胃，十二指腸，空・回腸及び腸間膜），腸間膜リンパ節，後肢骨（大腿骨，脛骨及び肢末端）及び子宮/頸部で認められた。4 mg/kg/日群の安楽殺例では，ネランドミラスト投与に関連した病理組織学的所見が，消化管（胃，十二指腸，空・回腸及び腸間膜）及び腸間膜リンパ節で認められた。また，4 mg/kg/日以上の群では，胸腺，脾臓，副腎及び/又は膵臓に，ストレス及び/又は衰弱に関連した二次的所見も認められた。安楽殺例では，いずれも一般状態不良（異常呼吸，自発運動低下，肛門/性器の着色/分泌，体重減少，後肢の腫脹又は歩行の消失），消化管所見（軽微から重度の炎症）及び/又は骨の変化（後肢骨の骨膜における炎症と骨新生を特徴とする肥大性骨症）が認められ，ネランドミラスト投与に関連した所見と考えられた。7.5 mg/kg/日群の雄 2 例で認められた好中球数，単球数，大型非染色細胞数及び白血球数の増加は，炎症及び/又はストレスに関連していた可能性がある。

計画剖検時まで生存した動物では，2 mg/kg/日以上の群の雌で，ネランドミラスト投与に関連した体重増加を伴う摂餌量の増加が認められた。4 mg/kg/日以上の群の雌雄で，削痩，円背，自発運動低下又は後肢の腫脹が散発的に認められた。臨床病理学的変化として，2 mg/kg/日以上の雄及び 4 mg/kg/日以上の雌で総白血球数，リンパ球数及び好中球数の増加，4 mg/kg/日以上の雌雄で大型非染色細胞数の増加，7.5 mg/kg/日の雄及び 4 mg/kg/日以上の雌で単球数の増加，7.5 mg/kg/日の雌

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

雄でヘモグロビン，ヘマトクリット及び赤血球数の減少，並びに 7.5 mg/kg/日の雌で網状赤血球数の増加が認められた。7.5 mg/kg/日群の雄及び/又は雌で，A/G 比及び総タンパク質の減少に対応するアルブミンの減少が認められた。用量依存的なフィブリノーゲンの増加が 2 mg/kg/日以上の用量群で認められた。全体として，これらの変化は炎症反応に関連するものであり，4 mg/kg/日以上の雌雄では消化管及び骨の病理組織学的所見と相関していた。

計画剖検例では，ネランドミラスト投与に関連した病理組織学的所見として，4 mg/kg/日以上の群で，腸間膜の血管/血管周囲の炎症（軽微から軽度）及び肥大性骨症（後肢骨の骨膜における炎症及び骨新生）が観察された。肥大性骨症は 4 mg/kg/日群の雄 2 例及び雌 1 例，7.5 mg/kg/日群の雄 2 例及び雌 5 例に認められた。2 mg/kg/日群では，ネランドミラスト投与に関連した所見は，腸間膜の軽微な血管/血管周囲の炎症のみであり，重症度が低いこと，一般状態に影響がみられなかったこと，並びに消化管機能及び全身状態に有害な影響がみられなかったことから，毒性ではないと考えられた。計画剖検例では，いずれの投与群においても，胃，十二指腸及び空・回腸に炎症は認められなかった。

肥大性骨症の発生率は，安楽殺例及び計画剖検例で同程度であった。Day 183 に 7.5 mg/kg/日群の雌を骨病変のため安楽殺したが，肥大性骨症の重症度は，安楽殺例よりも計画剖検例で強い傾向が認められた。

13 週間の回復期間終了時に，7.5 mg/kg/日群の動物で，削痩及び円背が継続して観察され，リンパ球数及び白血球数は部分的な回復を示し，他のすべての臨床病理学的変化は完全な回復が認められた。腸間膜の血管/血管周囲の炎症及び後肢の炎症は完全に回復した。脛骨の骨膜における骨新生が 2 例のみで認められたが，その発生率及び重症度の低下が認められ，部分的な回復が示唆された。

以上より，本試験の NOAEL は 2 mg/kg/日（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は，雄でそれぞれ 822 nmol/L 及び 6240 nmol•h/L，雌でそれぞれ 1350 nmol/L 及び 9890 nmol•h/L）と判断した。

3.2 ミニブタ

3.2.1 ミニブタ用量漸増経口投与毒性試験

Göttingen ミニブタ（雌雄各 1 例）にネランドミラストを 3（Day 1～3），10（Day 8～10）及び 30（Day 14～21）mg/kg/日の用量で漸増投与した［CTD 4.2.3.2-04_U[redacted]-2063］（GLP 非適用）。

ネランドミラストの曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$）は，用量に比例して増加した。30 mg/kg/日の反復投与時，曝露量は Day 14～18 では約 2 倍に増加したが，Day 18～21 では同程度であった。雄よりも雌で曝露量がわずかに高い傾向が認められ，これは最低用量で最も顕著であった。本試験は，雌雄各 1 例のみで実施したため，個体間のばらつきが反映されている可能性もある。

ネランドミラスト投与に関連した臨床徴候は，30 mg/kg/日の雌における鼻部の軽度腫脹のみであり，臨床病理パラメータに変化は認められなかった。病理組織学的検査では，雌で腋窩部及び肝臓に動脈炎/動脈周囲炎を伴う巣状動脈中膜壊死が認められた。雌雄ともに，鼻部の真皮及び皮下に軽微な血管周囲への単核細胞浸潤が認められたが，雌で臨床的にみられた鼻部の腫脹との関連は明らかではない。

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

以上より，ネランドミラストの 30 mg/kg/日が，後に実施する 2 週間試験における高用量として適切であると判断した。異なる用量のネランドミラストを反復投与したとき，用量依存的に血漿中濃度が増加することが明らかとなった。

3.2.2 ミニブタ 2 週間反復経口投与毒性試験

Göttingen ミニブタ（1 群雌雄各 3 例）にネランドミラストを 0（溶媒），3，10 及び 30 mg/kg/日の用量で 14 日間連続経口投与した［CTD 4.2.3.2-05_U[redacted]-1580］（GLP 適用）。0 及び 30 mg/kg/日群には，1 群雌雄各 2 例を追加し，2 週間の回復期間を設定した。

死亡の有無，一般状態，体重，摂餌量，眼科学的検査，心電図検査，臨床病理検査，TK（Day 1 及び 14），器官重量，剖検及び病理組織学的検査に基づき毒性を評価した。

ネランドミラストの C_{max} は，Day 1 の 3～10 mg/kg/日の範囲では用量に比例して増加し，10～30 mg/kg/日の範囲では用量比を下回って増加したが，Day 14 では用量比を上回って増加した。$AUC_{0\text{-}24}$ は，Day 1 では用量に比例して増加したが，Day 14 では用量比を上回って増加した。いずれの用量においても $AUC_{0\text{-}24}$ は反復投与により増加した（最大約 2 倍）。C_{max} は，3 及び 10 mg/kg/日では反復投与によって増加しなかったが，30 mg/kg/日では最大で約 3 倍に増加した。曝露量に性差は認められなかった。

Day 14 の TK 用採血直後（投与後 1 時間）に，30 mg/kg/日群の雌 1 例が死亡した。死因は，ネランドミラスト投与に関連した盲腸における炎症及び複数の組織（腸間膜，肝臓，胆嚢，腎臓，膀胱，卵巣，子宮頸部及び胃）における動脈/小動脈のフィブリノイド変性といった形態学的変化に起因するものであった。血管障害に続発したと考えられる胆嚢及び子宮の浮腫も認められた。さらに，投与に関連すると考えられる所見が骨髄（顆粒球形成の増加）及び肝臓（浮腫及び出血）にも認められた。また，子宮で限局性のびらんが認められたが，その原因及びネランドミラスト投与との関連性は判断できなかった。

3 mg/kg/日群では，毒性所見は認められなかった。

一般状態観察では，10 mg/kg/日群で Day 5 に雌 3 例中 1 例で間欠的な全身性の振戦が認められ，さらに摂餌量の減少がみられた。30 mg/kg/日群では，第 1 週目のみに以下の毒性所見が認められた：全身性振戦（雄 2 例及び雌 1 例で最高連続 3 日間），乾燥糞便（雄全例で連続 2 日間，雌 1 例で計 3 日），嘔吐（雄 1 例及び雌 3 例に 1～2 日間で各日 1～2 回）及び行動抑制（雄 1 例及び雌 2 例で 1～2 日間）。雄 5 例中 1 例及び雌全例で体重減少が認められた。摂餌量の減少が雌雄各 2 例で認められた。

臨床病理検査では，10 mg/kg/日群でネランドミラスト投与に関連した変化は認められなかったが，30 mg/kg/日群では，ヘモグロビン，ヘマトクリット及びリンパ球数の減少，並びに好中球数の増加が認められた。

病理組織学的検査では，10 mg/kg/日群でネランドミラスト投与に関連した変化は認められなかったが，30 mg/kg/日群の計画剖検例では，雄 2 例に胆嚢（胆嚢炎）及び胆嚢動脈の変化が認められた。これら 2 例中 1 例の十二指腸で漿膜に限局性の肉芽腫がみられ，2 例の腸間膜リンパ節及び脾臓（炎症性細胞浸潤），並びに骨髄（顆粒球形成の増加）でネランドミラスト投与に関連す

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

ると考えられる病理組織学的所見が認められた。腎臓では，主試験群動物では，尿細管拡張を伴う糸球体硬化の重症度がわずかに高かったが，投与との関連は明らかではない。

心電図検査では，10 及び 30 mg/kg/日群で，平均心拍数の可逆的で軽微な増加（それぞれ+17.0 及び+29.5 bpm）が認められ，平均 P 波の始まりから R 波の終わりまでの時間（PR）及び Q 波の始まりから T 波の終わりまでの時間（QT）間隔の短縮と関連していた。しかし，心臓には関連する形態学的変化はなかった。したがって，心臓への影響は毒性とはみなさなかった。

2 週間の回復期間終了時には，30 mg/kg/日群の雄 2 例中 1 例で，胆嚢の炎症及び動脈中膜肥大の増悪を含む投与に関連した変化が依然として認められたが，投与に関連したその他の変化はほとんどが可逆的であった。胆嚢炎及び動脈中膜肥厚は，30 mg/kg/日の主試験群で認められた所見と同質の変化であった。

以上より，本試験の NOAEL は 10 mg/kg/日（C_{max} 及び AUC_{0-24} は，雄でそれぞれ 1450 nmol/L 及び 25200 nmol•h/L，雌でそれぞれ 1510 nmol/L 及び 23500 nmol•h/L）と判断した。

3.2.3 ミニブタ 13 週間反復経口投与毒性試験

Göttingen ミニブタ（1 群雌雄各 4 例）にネランドミラストを 0（溶媒），3，10 及び 20 mg/kg/日の用量で 13 週間強制経口投与した［CTD 4.2.3.2-06_n00221777］（GLP 適用）。0 及び 20 mg/kg/日群には，1 群雌雄各 2 例を追加し，4 週間の回復期間を設定した。

死亡の有無，一般状態，体重，眼科学的検査，心電図検査，臨床病理検査，TK（Day 1 及び 90），器官重量，剖検及び病理組織学的検査に基づき毒性を評価した。

ネランドミラストの C_{max} は，3～10 mg/kg/日の範囲では用量に比例して増加したが，10～20 mg/kg/日の範囲では用量比を下回って増加した。AUC_{0-24} は用量に比例して増加した。いずれの用量においても C_{max} 及び AUC_{0-24} は反復投与により増加し，雄よりも雌で大きかったが，個体間のばらつきは小さかった。

本試験中，ネランドミラスト投与に関連した死亡は認められなかった。Day 80 に 3 mg/kg/日群の雄 1 例を瀕死のために安楽殺した。これは，強制経口投与時の投与過誤の結果，食道漿膜，心外膜表面，縦隔リンパ節など複数の部位で限局性の炎症が生じたためと考えられるが，検証はできていない。

ネランドミラスト投与に関連した臨床所見は認められなかった。発赤，乾燥及び/又は皮膚の剥離/痂皮を含む皮膚変化が対照群を含む全用量群で観察され，10 mg/kg/日群で発生率の増加が認められた。試験期間中，体重又は体重増加量に毒性学的に意味のある変化は認められなかった。眼科学的検査及び心電図検査では，ネランドミラスト投与に関連した変化は認められなかった。臨床病理検査において，毒性学的に意味のある変化は認められなかった。赤血球パラメータの減少（対照群の 0.9 倍）が，10 及び 20 mg/kg/日群の雌雄で Day 91（投与終了時）に認められた。20 mg/kg/日群の雄で，Day 91 にアルブミン（対照群の 0.9 倍）及び A/G 比（対照群の 0.5 倍）の減少，並びに Day 36 及び 91 にグロブリンの増加（対照群の 1.4 及び 1.6 倍）が認められた。これらの変化はネランドミラスト投与に関連するものであったが，毒性とは捉えなかった。剖検，器官重量，病理組織学的検査において，ネランドミラスト投与に関連した変化は認められなかった。

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

本試験では, いずれの用量においても忍容性は良好で, 標的器官への影響は認められなかった。したがって，NOAEL は 20 mg/kg/日（C_{max} 及び AUC_{0-24} は，雄でそれぞれ 2500 nmol/L 及び 34400 nmol•h/L，雌でそれぞれ 3060 nmol/L 及び 48300 nmol•h/L）と判断した。

3.2.4 ミニブタ 39 週間反復経口投与毒性試験

Göttingen ミニブタ（1 群雌雄各 4 例）にネランドミラストを 0（溶媒），3，10 及び 25 mg/kg/日の用量で 39 週間強制経口投与した［CTD 4.2.3.2-07_n00269853］（GLP 適用）。0 及び 25 mg/kg/日群には，1 群雌雄各 2 例を追加し，4 週間の回復期間を設定した。

死亡の有無，一般状態，体重，摂餌量，眼科学的検査，心電図検査，臨床病理検査（バイオマーカー検査を含む），TK（Day 1，182 及び 273），器官重量，剖検及び病理組織学的検査に基づき毒性を評価した。

ネランドミラストの曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-24}）は，Day 1 では用量比を下回り，Day 182 及び 273 では用量に比例して増加した。BI 764333 の曝露量は，すべての採血日において用量に比例して増加した。BI 764333 の曝露量はネランドミラストの 0.09～0.35 倍の範囲であった。ネランドミラスト及び BI 764333 の曝露量は反復投与によって増加し, Day 1 に対する Day 182 での C_{max} 及び AUC_{0-24} の蓄積比は，ネランドミラストでそれぞれ 2.5 及び 2.3 倍，BI 764333 でそれぞれ 3.5 及び 5.0 倍であった。Day 273 でのネランドミラスト及び BI 764333 の曝露量は Day 182 から大きく変化しなかった。3 mg/kg/日群では Day 273 での雄の BI 764333 の曝露量が雌と比較して 1.8 倍高かったが，他の用量では，いずれの採血日でもネランドミラスト又は BI 764333 の曝露量に性差を示唆する一貫した傾向は認められなかった。

ネランドミラスト投与に関連した一般状態の変化として, 25 mg/kg/日群で, Day 2 までに食欲減退, Day 4 まで自発運動低下が認められた。これらの毒性所見がみられたことから, 補助食を与え，さらに一時的に投与を中止（Day 5～7）し，その後，用量を 20 mg/kg/日に減量し，Day 19 から投与を再開した。その結果，Day 29 までに自発運動低下は消失した。

安楽殺した 25/20 mg/kg/日群の雌 1 例（Day 246）及び雄 1 例（Day 273）を除き，全例が計画剖検時まで生存した。安楽殺例ではネランドミラスト投与に関連する多発性動脈炎に起因する食欲不振，嗜眠，円背姿勢，体温上昇，呼吸異常などの一般状態不良がみられ，雌 1 例では，右後肢の腫脹（複数回の投与中止にもかかわらず，間欠的に跛行がみられ，他の 2 肢にも腫脹がみられている）も認められた。これらの動物では，Day 136 に，白血球数，好中球数，フィブリノーゲン及びグロブリンが，対照群に比べそれぞれ最大 3.4，8.9，3.1 及び 1.6 倍まで増加し，A/G 比が最大 0.8 倍まで減少した。さらに，安楽殺前には，白血球数，好中球数，フィブリノーゲン，グロブリン及び A/G 比がそれぞれ最大 7.8，14.3，3.9，1.8 及び 0.7 倍まで増加/減少した。加えて，25/20 mg/kg/日群の雄では，赤血球パラメータの減少（0.6～0.7 倍）が認められ，これは病理組織学的検査において骨髄の中等度の細胞密度増加及び中等度の顆粒球系/赤芽球系比の増加と相関していた。安楽殺例の雌では, 剖検において右足根部の腫脹が認められ, 病理組織学的検査では, 中等度，多巣性の血管/血管周囲変性/壊死が認められた。この所見は足根骨周囲及びその遠位の結合組織中の中型動脈で認められ，内膜及び/又は中膜の増殖，弾性板の断裂，浮腫，出血，並びに

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

周囲の神経，筋束/筋線維及び腱への好中球性浸潤を伴っていた。その他の肢にも同様の病理組織学的所見（軽度～中等度）が認められた。血管/血管周囲の変性/壊死は，卵巣，膣，脾臓及び腹部大動脈の末端の周囲の小～中型動脈でもみられ，腸骨動脈では，同様の変化に加え，管腔狭窄及び再疎通化が認められた。安楽殺例の雄では，小型及び中型動脈（大動脈周囲の動脈，腸間膜及び坐骨動脈）の血管/血管周囲の多巣性変性/壊死，内膜及び/又は中膜の増殖，弾性板断裂，浮腫，出血，並びに周囲の神経，筋束/筋線維及び腱における好中球や混合細胞浸潤の所見を伴っていた。

計画剖検まで生存した動物では，体重，体重増加量，眼科学的検査，定性的又は定量的心電図検査，バイオマーカー，肉眼による尿検査，器官重量（絶対及び相対重量）において，対照及び/又はベースラインとの比較から，ネランドミラスト投与に関連した変化は認められなかった。

血液学的及び血液生化学的検査パラメータにおけるネランドミラスト投与に関連した変化として，白血球，好中球，フィブリノーゲン，及び/又はグロブリンの軽度の変化が認められたが，一過性で，安楽殺例と比べて程度は低かった。

計画剖検動物の病理組織学的検査において，3 mg/kg/日群の雌 1 例で，肺の動脈及び肺胞毛細血管に血管/血管周囲の多巣性変性/壊死（出血を伴う），左心室乳頭筋における多巣性心筋変性/壊死及び冠状溝の脂肪組織における軽度の混合細胞性炎症がみられ，ネランドミラスト投与に関連した毒性所見とみなされた。10 mg/kg/日群の雄 1 例では，冠動脈における血管/血管周囲の変性/壊死及び動脈肥大/過形成，並びに大動脈周囲の血管/血管周囲の変性/壊死の変化が認められた。25/20 mg/kg/日群では，雄 1 例で大動脈周囲の細動脈における軽微な限局性血管/血管周囲の変性/壊死，雌 1 例で心臓全体の動脈/細動脈の内膜及び/又は中膜肥厚/過形成，左心室動脈における重度の血栓，左心室及び心房における多巣性心筋線維化がみられ，他の雌で限局性心筋線維変性が認められた。

28 日間の回復期間終了後の病理組織学的検査において，ネランドミラストの 25/20 mg/kg/日群では毒性所見は認められなかった。

本試験では，ネランドミラストの 39 週間投与後，3 mg/kg/日群の 1 例で肺における動脈及び肺胞毛細血管に血管/血管周囲における変性/壊死，左心室乳頭筋における心筋変性/壊死，並びに冠状溝の脂肪組織における混合細胞性炎症が認められ，さらに 10 mg/kg/日以上の用量で，冠動脈など複数の器官で血管/血管周囲の変性/壊死がみられた。これらの結果に基づき，本試験では NOAEL を設定できず，3 mg/kg/日を LOAEL と判断した。

3.3 サル

3.3.1 サル漸増投与試験及び 6 週間経口投与用量設定試験

本試験［CTD 4.2.3.2-08_n00280519］（GLP 非適用）は，漸増投与（ESC）フェーズ及び DRF フェーズの 2 フェーズから構成された。ESC フェーズでは，雌雄各 2 例のカニクイザルにネランドミラストを 20 及び 100 mg/kg/日の用量で連続 5 日間（それぞれ Day 1～5 及び 8～12）及び 500 mg/kg/日の用量で連続 3 日間（Day 15～17）強制経口投与した。0 mg/kg/日群（雌雄各 2 例）には，同様に溶媒のみを投与した。各用量間には，2 日間の休薬期間を設定した。一般状態観察で

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

毒性所見がみられたため，500 mg/kg/日の投与は 3 日間で中止され，全例を 11 日間の休薬期間に移行させた。

DRF フェーズの開始前に，30 及び 100/60 mg/kg/日群に 1 群雌雄各 2 例を追加し，ESC フェーズで溶媒又はネランドミラストを投与した動物をそれぞれ対照群又は 300 mg/kg/日群とした。DRF フェーズでは，動物にネランドミラストを 0（溶媒），30，100（Day 29～35）/60（Day 43～73）及び 300 mg/kg/日の用量で，Day 29 から 1 日 1 回経口投与した。300 mg/kg/日群の雌 1 例は反復嘔吐及び自発運動低下を示したため，投与 6 日後（Day 34）に安楽殺し，300 mg/kg/日群の残りの動物をその 2 日後（Day 36）に安楽殺した。100 mg/kg/日でも忍容性が不良であったため，7 日間（Day 29～35）で投与を中断し，7 日間（Day 36～42）の休薬後，残りの投与期間は 60 mg/kg/日に減量し，6 週間の DRF フェーズを継続した。

DRF フェーズ中，雌雄ともネランドミラストの曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-24}）は 30～300 mg/kg/日の範囲で用量の増加に伴い増加した。30 mg/kg/日群では，ネランドミラストの曝露量は，投与 5 日目（Day 33）に比べて定常状態（Day 50 及び 71）でわずかに高く，反復投与によるわずかな蓄積性が認められた。

300 mg/kg/日群の雌 1 例が，嘔吐，自発運動低下，体温低下，円背姿勢，脱水，横臥，蒼白，食欲不振及び倦怠感を呈し，一般状態不良となったため，この動物を投与 6 日目（Day 34）に安楽殺した。血液学的検査では，白血球数及び好中球数の増加，並びにリンパ球数の減少がみられた。血液生化学的検査では，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及びアラニンアミノトランスフェラーゼの軽度増加，並びにアルカリホスファターゼの減少を認めた。また，リン及びナトリウムの軽度減少がみられ，嘔吐及び脱水が持続したためと考えられた。

ESC フェーズでは，ネランドミラスト投与に関連した臨床徴候として，100 mg/kg/日で一過性の嘔吐及び/又は過度な流涎が認められ，500 mg/kg/日では，反復嘔吐，円背姿勢，間欠的な振戦，悪心に一致する口腔運動の増加，腹部の伸展，自発運動低下，脱水及び倦怠感が認められた。

DRF フェーズでは，ネランドミラスト投与に関連した臨床徴候が全投与群で観察され，雄より雌で影響が強い傾向にあった。ネランドミラストを投与した全群で嘔吐が観察された。30 mg/kg/日群では，投与 5 日目以降に 4 例中 3 例で一過性の嘔吐が認められ，間欠的に継続した。100 mg/kg/日群の雌では，投与 6 日目（Day 34）から嘔吐が継続し，腹部膨満，食欲不振，円背姿勢及び粘膜蒼白が認められた。7 日間の休薬後，60 mg/kg/日で投与が再開された後は，嘔吐が再発したが，頻度は減少した。60 mg/kg/日の雌では，自発運動低下，軟便，過度な流涎，食欲不振及び脱水が間欠的に認められた。300 mg/kg/日群の全例で嘔吐が認められ，その他の臨床徴候として過度な流涎，自発運動低下，横臥，頻脈，脱水，倦怠感及び食欲不振が認められた。

100/60 mg/kg/日群の雌 1 例及び 300 mg/kg/日群の雌 1 例では，DRF フェーズで体重減少が認められた。

DRF フェーズ終了後の病理組織学的検査では，100/60 mg/kg/日群の 4 例中 1 例に軽度の心筋変性，300 mg/kg/日群の 4 例中 1 例に中等度の心筋壊死が認められ，心臓に対する毒性が示唆された。また，300 mg/kg/日群の雄 2 例中 1 例で精巣上体の血管炎が認められた。心臓における病変は，心室中隔の心尖側における限局性の変性（100/60 mg/kg/日）又は壊死（300 mg/kg/日）であり，

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

両病変とも，構造の乱れ，出血，フィブリン沈着，及び/又は混合炎症性細胞集簇を伴っていた。精巣上体の血管で認められた血管炎は，片側性，多病巣性で，主に小～中のサイズの動脈にみられたが，限局的であり，隣接する精巣上体組織への影響がないことから，毒性とは捉えなかった。

本試験では，サルにおけるネランドミラストの 1 日 1 回経口投与により，60 mg/kg/日以上で瀕死，自発運動低下，脱水及び反復嘔吐が発生し，忍容性を示さなかった。本試験条件下での MTD は 30 mg/kg/日（C_{max} 及び AUC_{0-24} は，雄でそれぞれ 7280 nmol/L 及び 91100 nmol•h/L，雌でそれぞれ 7980 nmol/L 及び 65100 nmol•h/L）であった。

3.3.2 サル 13 週間反復経口投与毒性試験

カニクイザル（1 群雌雄各 3 例）にネランドミラストを 0（溶媒），3，10 及び 30 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回 13 週間強制経口投与した［CTD 4.2.3.2-09_n00290939］（GLP 適用）。0 及び 30 mg/kg/日群には，1 群雌雄各 2 例を追加し，8 週間の回復期間を設定した。死亡の有無，一般状態，体重，摂餌量，眼科学的検査，心電図，臨床病理検査，TK，器官重量，剖検及び病理組織学的検査に基づき毒性を評価した。

ネランドミラストを投与したすべての動物で，すべての採血日において，ネランドミラスト及び BI 764333 の全身曝露が確認された。ネランドミラスト及び BI 764333 の曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-24}）は，3～30 mg/kg/日の範囲では用量に比例して増加した。ネランドミラスト及び BI 764333 の曝露量に，反復投与による顕著な蓄積性は認められなかった。

30 mg/kg/日群の雌 1 例が，頻呼吸（深/速呼吸及び口呼吸），自発運動低下，瞳孔散大，ゆっくりとした瞬目，閉眼，並びに両鼻孔及び頭部からの赤色滲出物などの臨床徴候を示したため，Day 30 に安楽殺された。この動物では，Day 29 及び 30，並びに Day 24～29 に，それぞれ頭部/鼻端及び膣部からの赤色滲出物が観察された。また，Day 5～29 に体重減少（Day 29 の体重が，Day 5 と比較して，12.1%減少した）が認められたが，摂餌量の変化との相関は認められなかった。この動物の以下の臨床病理パラメータの変化は，一般状態不良と関連している可能性がある。Day 30 における血液学的検査において，赤血球パラメータ（ヘモグロビン，ヘマトクリット，赤血球数）の軽度減少がみられ，赤血球量減少に対する再生反応を示唆する網状赤血球数の軽微な増加及び血小板数の軽微な増加，並びにストレス，又は炎症反応に関連している可能性のある好中球数，単球数及び総白血球数の軽度の増加が認められた。血液凝固系検査において，フィブリノーゲンの軽度の増加が認められ，急性期反応又は炎症反応が示唆された。血液生化学的検査において，脱水を示唆する血中尿素窒素の軽微な増加，ストレスに関連すると考えられるグルコースの軽微な増加，トリグリセリドの中等度の増加，アルブミン，総タンパク質，A/G 比及びカルシウムの軽微な減少が認められた。剖検では，鼻孔には赤色滲出液が溜まっていた。気管に泡沫状の白色液体が認められ，肺葉はいずれも黄味がかった黄褐色の斑点があり，硬く，捻髪音はなかった。肺葉は互いに癒着し，胸壁にも癒着していた。胸腔は薄く透明な液体を含んでいた。腫大した気管気管支リンパ節を認めた。病理組織学的検査では，肺葉は，肥厚した肺胞中隔，肺胞出血及びフィブリン沈着物，多数の色素沈着した肺胞マクロファージ，並びに好中球，リンパ球及び単核球を含むびまん性間質性炎症像を呈していた。鼻甲介の呼吸上皮には，フィブリン沈着，混合炎

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

症細胞（好中球，リンパ球，形質細胞及びマクロファージ），限局性浮腫及びまれに出血を伴う潰瘍が多巣性に認められた。呼吸器感染症に類似した重度のびまん性炎症像と鼻甲介の呼吸上皮における炎症及び潰瘍がみられたことから，肺所見の原因は，投与手技に関連したものではないと考えられた。

まとめると，瀕死例における肺及び鼻甲介の所見は，呼吸器感染症を示唆するものであったこと，及び本試験の投与開始早期にこの動物のみで発生していることから，ネランドミラスト投与に関連したものではないと考えられた。さらに，この炎症所見は，呼吸器に限定され，肺全体に及んでいたが，これは，PDE4 阻害剤に関連した典型的な所見，すなわち，1 つ若しくは少数の組織，又は重篤な場合は複数の組織において，いくつかの動脈が障害される限局性又は分節性の血管/血管周囲性の炎症［CTD 4.3-16_R17-0916］とは異なっていた。細菌検出のための各種特殊染色及び組織 polymerase chain reaction 検査による評価では，間質性肺炎の原因は明らかにならなかった。したがって，この動物の死因は特定できなかった。

他のすべての動物は，計画剖検時まで生存した。

一般状態，体重，摂餌量，心電図検査，眼科学的検査，イムノフェノタイピング，臨床病理検査，器官重量，剖検及び病理組織学的検査を含む評価したすべてのパラメータにおいて，ネランドミラスト投与に関連した所見は認められなかった。

本試験では，最高 30 mg/kg/日までの用量で，ネランドミラスト投与に関連した所見が認められなかったことから，NOAEL は 30 mg/kg/日（Day 88 における C_{max} 及び AUC_{0-24} は，雄でそれぞれ 6750 nmol/L 及び 63400 nmol•h/L，雌でそれぞれ 7270 nmol/L 及び 41300 nmol•h/L）と判断した。

3.3.3 サル 39 週間反復経口投与毒性試験

性成熟に達したカニクイザル（1 群雌雄各 4 例）にネランドミラストを 0（溶媒），3，10 及び 30 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回 39 週間強制経口投与した［CTD 4.2.3.2-10_n00307319］（GLP 適用）。0 及び 30 mg/kg/日群には，1 群雌雄各 2 例を追加し，8 週間の回復期間を設定した。死亡の有無，一般状態，体重，摂餌量，眼科学的検査，心電図，間接的血圧測定，臨床病理検査（心臓トロポニンを含む），TK，イムノフェノタイピング，器官重量，剖検及び病理組織学的検査に基づき毒性を評価した。投与開始前期間，投与期間及び回復期間を通して月経周期を評価した。

ネランドミラストを投与されたすべての動物で，すべての採血日において，ネランドミラスト及び BI 764333 の全身曝露が確認された。ネランドミラスト及び BI 764333 の曝露（C_{max} 及び AUC_{0-24}）は，3～30 mg/kg/日の範囲では用量に比例して増加した。ネランドミラストの曝露量に，反復投与による影響は認められなかった。ネランドミラストの反復投与により，すべての用量で BI 764333 の蓄積性が示され，反復投与終了時の C_{max} 及び AUC_{0-24} は，Day 1 の値と比較して，それぞれ 1.2～3.9 倍及び 1.3～3.7 倍高かった。ネランドミラスト及び BI 764333 の曝露量に性差を示唆する一貫した傾向は認められなかった。

投与期間中に対照群，3 及び 30 mg/kg/日群の各 1 例が，一般状態不良により安楽殺に至った。対照群及び 30 mg/kg/日群の雄は主に呼吸促迫のため，それぞれ Day 248 又は 34 に安楽殺された。胸部 X 線画像及び/又は肺における顕著又は重度の剖検及び病理組織学的所見に基づき，これら 2

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

例の瀕死の原因は，投与手技に関連したものと判断した。3 mg/kg/日群の雄は，Day 45 の投与直後に急速に状態が悪化し，自発運動低下，意識喪失，外観の灰色化，及び体温低下（重度の低体温）を示したため，当日に安楽殺した。臨床病理検査では，Day 45 に赤血球パラメータ（ヘモグロビン，ヘマトクリット及び赤血球数）の軽微な減少，好中球数及び総白血球数の軽度の増加（炎症及び/又はストレスに関連している可能性が高い）及びリンの軽微な増加が認められたが，瀕死の原因を示唆するものではなかった。Day 45 以前には，体重増加量，投与前の心電図と血圧検査を含む検査値に急性の低体温を引き起こす誘因となるような異常所見は認められなかった。ネランドミラスト投与に関連する剖検又は病理組織学的所見は認められなかった。瀕死の原因又はネランドミラスト投与との関係性は不明であった。この予期しない瀕死状態は，30 mg/kg/日まで投与した他の動物では認められず，この動物のみで発生したことから，ネランドミラスト投与との関連性は低いと判断した。

その他の動物はいずれも試験終了時まで生存した。

ネランドミラスト投与に関連した臨床所見は，30 mg/kg/日群の雌における体重増加抑制のみであった。Day 1～274 における体重平均変化量は，対照群では 1.13 倍であったのに対し，30 mg/kg/日群の雌では 1.03 倍であった。摂餌量にはネランドミラスト投与に関連した変化は認められなかった。30 mg/kg/日群の 8 週間の回復期間中の体重変化は，対照群と同程度であった。体重増加量の減少は，動物の一般状態に影響を及ぼさなかったことから，毒性とは判断しなかった。

3 mg/kg/日群の雌では, 平均月経回数又は平均月経周期期間にネランドミラスト投与に関連した差は認められなかった。10 又は 30 mg/kg/日群の雌では，対照群と比較して，月経周期の平均回数はそれぞれ 0.78 及び 0.67 倍，平均月経周期期間はそれぞれ 1.19 及び 1.29 倍であった。用量依存的な平均月経回数又は平均月経周期期間における差は，個々の動物の周期期間の変化を反映していた。これらの雌では，対照群及び個々の動物の投与前値との比較においても，月経周期回数が少なく，平均月経周期期間が長かった。

30 mg/kg/日群の雌では，血液学的検査において，Day 85 及び 176 に，赤血球数のわずかな減少（Day 65 の投与前値と比較して，いずれも 0.93 倍），ヘモグロビン（Day 65 の投与前値と比較して，それぞれ 0.97 及び 0.95 倍，及びヘマトクリット（Day 65 の投与前値と比較して，それぞれ 0.96 及び 0.94 倍）が認められた。これらの変化の程度が比較的小さかったことから毒性とは判断せず，また，8 週間の休薬期間後には認められなかったことから回復性が示された。

投与終了時の剖検では，ネランドミラスト投与に関連した病理組織学的所見が，3 mg/kg/日以上を投与した雌の胃（幽門部粘膜におけるマクロファージ空胞化の軽微から軽度な増加）に認められた。この所見は，幽門部粘膜における空胞化マクロファージの集簇像として観察された。胃の幽門部粘膜におけるマクロファージ空胞化の増加は，8 週間の回復期間終了時にも 30 mg/kg/日群の雌 1 例で認められたが，投与終了時に剖検した 30 mg/kg/日群の動物と比べて，全体的な発生率及び重症度が低かったことから，部分的な回復が認められた。マクロファージ空胞化の増加は，一般状態や摂餌量から消化管機能への影響を示唆する所見はなかったことから，毒性とは捉えなかった。

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

一般状態，体重（雄），摂餌量，心血管系検査，眼科学的検査，末梢血イムノフェノタイピング，臨床病理検査，器官重量及び剖検において，いずれもネランドミラスト投与に関連した所見は認められなかった。

以上より，本試験の NOAEL は 30 mg/kg/日（C_{max} 及び AUC_{0-24} は，雄でそれぞれ 5980 nmol/L 及び 78100 nmol•h/L，雌でそれぞれ 5330 nmol/L 及び 76100 nmol•h/L）と判断した。

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

4. 遺伝毒性試験

4.1 *In vitro* 遺伝毒性試験

4.1.1 細菌を用いる復帰突然変異試験

細菌を用いる復帰突然変異試験（プレート法及びプレインキュベーション法）［CTD 4.2.3.3.1-01_U[redacted]-3395］（GLP 適用）において，ネズミチフス菌株（TA1535，TA1537，TA98 及び TA100）及び大腸菌株（WP2 *uvrA*）を用いて，ネランドミラストの突然変異誘発性を評価した。

ラット肝分画（S9 mix）の存在下及び非存在下で，5000 μg/プレートまでの濃度範囲でネランドミラストを処理した。S9 mix 存在下及び非存在下でプレート法及びプレインキュベーション法のいずれの濃度及び菌株においても，ネランドミラスト曝露後の復帰変異コロニー数の大幅な増加は認められなかった。ネランドミラストは試験濃度で細菌毒性を示さなかった。500 μg/プレート以上の濃度では，いずれの方法でも析出が認められた。

本試験では，ネランドミラストはいずれの菌株においても，S9 mix 存在下又は非存在下で 5000 μg/プレートまでの濃度範囲で試験したところ，突然変異誘発性を示さなかった。

4.1.2 *In vitro* 染色体異常試験

ヒト末梢血培養リンパ球を用いる *in vitro* 哺乳類染色体異常試験［CTD 4.2.3.3.1-02_n00201043］（GLP 適用）により，ネランドミラストの染色体異常誘発性を評価した。

ヒト末梢血リンパ球を培養中で分裂させた後，500 μg/mL（不溶性がみられた濃度）までの濃度範囲のネランドミラストで処理した。ラット S9 mix 存在下及び非存在下で 4 時間，S9 mix 非存在下で 21 時間培養した。各試験には，適切な溶媒対照及び陽性対照を含めた。

500 μg/mL までの濃度のネランドミラストで処理した培養細胞において，異常な分裂中期細胞の割合に統計学的に有意な増加は認められなかった。また，染色分体又は染色体のギャップ及び倍数性の発生率の実質的な増加は認められなかった。

本試験では，ネランドミラストは，代謝活性化の有無にかかわらず，培養ヒトリンパ球に染色体異常を誘発しなかった。

4.2 *In vivo* 遺伝毒性

4.2.1 ラット *in vivo* 小核試験

ラット骨髄小核試験［CTD 4.2.3.3.2-01_n00073838］（GLP 適用）により，ネランドミラストの *in vivo* 小核誘発性を評価した。

Wistar Han ラット（1 群雌雄各 5～10 例）にネランドミラストを 0（溶媒），250/125，500/250，1000/500 mg/kg（雄/雌）の用量で単回投与した。陽性対照には，シクロホスファミド（溶媒：超純水）を 20 mg/kg の用量で単回投与した。

250/125 mg/kg 以上の群では糞便排泄量の減少，500/250 mg/kg 以上の群では脱水が認められた。これらの臨床徴候に加えて，1000/500 mg/kg 群では，自発運動低下，半眼及び流涎もみられた。1000/500 mg/kg 群の雄 1 例が一般状態不良のため，Day 1 に安楽殺され，雌雄各 1 例が Day 2 に死亡した。

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

骨髄塗抹標本を固定後，アクリジンオレンジで染色し，蛍光顕微鏡を用いて，動物あたり合計2000 個の幼若赤血球（IE）について，染色体損傷を示す小核の有無を評価した。また，潜在的な骨髄毒性の尺度として，全赤血球（IE+成熟赤血球［ME］）における IE の割合を各ラットについて評価した。同時に実施した陰性対照のデータ（群平均%IE/［IE+ME］及び小核を有する幼若赤血球［MIE］）は，試験実施施設の背景データの範囲内であった。陽性対照は，明らかな小核の増加を誘発した。したがって，溶媒及び陽性対照の結果から，本試験系の妥当性が確認された。

ネランドミラストを投与した動物では，すべての用量で MIE の発生率に実質的な増加は認められなかった。ただし，1000/500 mg/kg 群で投与 24 及び 48 時間後に，IE の割合が統計学的に有意に減少し，この用量ではわずかな骨髄抑制を示している可能性がある。

本試験では，ネランドミラストは，小核を誘発しなかった。

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

5. がん原性試験

5.1 CByB6F1 マウス 5 日間/4 週間用量設定試験

Tg.rasH2 マウス 26 週間がん原性試験の用量を設定するために，CByB6F1Tg(HRAS)2Jic (wt/wt) マウスにネランドミラストを 1 日 1 回 5 日間強制経口投与（フェーズ 1）したときの毒性を評価し，その後，1 日 1 回 4 週間強制経口投与（フェーズ 2）し，TK を含めた DRF 試験を実施した［CTD 4.2.3.4.2-01_n00290634］（GLP 適用）。

5 日間投与用量設定試験（フェーズ 1）

フェーズ 1 では，マウス（1 群雌雄各 5 例）にネランドミラストを 0（溶媒），10，100，500 及び 1500 mg/kg/日の用量を 1 日 1 回連続 5 日間まで強制経口投与した。500 及び 1500 mg/kg/日をそれぞれ 2 及び 1 日投与した動物では，毒性症状及び死亡が認められたため，これらの群の生存動物をそれぞれ Day 3 及び 2 に安楽殺し，剖検を実施した。投与期間終了時に，0，10 及び 100 mg/kg/日群の全例を安楽殺した。フェーズ 1 では，死亡の有無，一般状態，体重，摂餌量及び死亡例の剖検に基づき毒性を評価した。

500 及び 1500 mg/kg/日の用量では，死亡が認められたため，早期中止に至った。1500 mg/kg/日群では，雄 2 例及び雌 1 例が Day 2 に死亡し，残りの動物も同日に安楽殺した。臨床徴候として，Day 1 に著しい自発運動低下及び半眼が認められた。500 mg/kg/日群では，Day 3 に雌雄各 1 例が死亡し，残りの動物も同日に安楽殺した。臨床徴候として，死亡例及び雄生存例では自発運動低下，浅速呼吸，円背姿勢，眼からの粘稠な白色分泌物，及び/又は部分的閉眼が認められたが，雌の生存例では Day 1 及び 2 とも正常範囲内であった。100 mg/kg/日以下では，体重，摂餌量及び一般状態にネランドミラスト投与による影響は認められなかった。

4 週間試験（フェーズ 2）

フェーズ 2 では，マウス（1 群雌雄各 10 例）にネランドミラストを 0（溶媒），25，100 及び 200 mg/kg/日の用量で 28 日間強制経口投与した。投与期間終了時に全動物を安楽殺し，剖検した。TK のために，0 mg/kg/日群に雌雄各 3 例，ネランドミラスト投与群に 1 群雌雄各 18 例を追加して主試験群と同様に投与し，Day 1 及び 28 に採血した。死亡の有無，一般状態，体重，摂餌量，血液学的検査，血液生化学的検査，器官重量，剖検及び病理組織学的検査に基づき毒性を評価した。

ネランドミラストを投与したすべての動物で，すべての採血日において，ネランドミラストの全身曝露が確認された。ネランドミラストの曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$）は，25～200 mg/kg/日の範囲で用量に比例して増加したが，雄では反復投与後の $AUC_{0\text{-}24}$ が 25～200 mg/kg/日の範囲で用量比をわずかに上回って増加した。ネランドミラストの曝露量は，25 mg/kg/日群の雌雄及び 100 mg/kg/日群の雌では Day 1 と 28 で同程度であったが，100 mg/kg/日群の雄及び 200 mg/kg/日の雌雄では Day 1 よりも Day 28 で高い傾向を示したため，ネランドミラストの反復投与による若干の蓄積が示唆された。また，ネランドミラストの曝露量は，25～200 mg/kg/日の範囲で雌よりも雄で高かった。

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

ネランドミラスト投与に関連した死亡は認められず，いずれの動物も計画剖検時まで生存した。

いずれの投与群でも，一般状態にネランドミラスト投与による影響はみられなかった。200 mg/kg/日群の雄では，Day 1～8 の平均摂餌量が，対照群の 0.74 倍であった。100 mg/kg/日以下の雄，及び 200 mg/kg/日以下の雌で，摂餌量に対するネランドミラスト投与による影響は認められなかった。

200 mg/kg/日群の雄では，投与開始後に体重が減少し，その後体重増加量が低いままだったため，28 日間の投与終了時の体重は，対照群の 0.92 倍であった。100 mg/kg/日群の雄では，投与開始直後に体重が減少し，その後の体重増加量もわずかに低かったが，28 日間の投与終了時には，体重への影響は認められなかった。25 mg/kg/日群の雌雄では，体重への影響は認められなかった。これらの体重変化は，その変動幅が比較的小さく，対応する摂餌量の変化がなかったことから，毒性ではないと考えられた。

臨床病理検査では，ネランドミラスト投与に関連して以下の変化が認められた：すべての用量群の雄及び 200 mg/kg/日群の雌でリンパ球数及び好酸球数の軽微から軽度の減少及びそれに伴う白血球数の減少；すべての用量群の雌で単球数の軽微な減少；すべての用量群の雌雄で好塩基球数及び非染色性大型細胞数の軽微な減少；すべての用量群の雌雄でトリグリセリドの軽微から軽度の減少；200 mg/kg/日群の雌でアルブミンとグロブリンの軽微な増加及びそれに伴う総タンパク質の増加及び A/G 比の減少；200 mg/kg/日群の雌で総コレステロールの軽微な増加。

ネランドミラスト投与に関連した病理組織学的所見は以下のとおりである：100 mg/kg/日以上の雌雄で腋窩リンパ節の傍皮質における細胞密度の増加；雄 5 例（25，100 及び 200 mg/kg/日群でそれぞれ 1，2 及び 2 例）で，腋窩リンパ節に隣接するリンパ節周囲脂肪組織内に，血管/血管周囲の炎症；100 mg/kg/日以上の雌で卵巣の萎縮；100 mg/kg/日以上の雄で精巣上体の単核細胞/リンパ球性炎症細胞浸潤；100 mg/kg/日以上の雌で卵巣萎縮（生殖機能の障害が発生する可能性があるため，毒性と判断した。200 mg/kg/日群では，統計学的に有意でない卵巣重量の減少も伴っていた）。その他の所見は，重症度が低く，病理組織学的に損傷が認められないこと，及び/又は機能的障害が生じないと予想されることから，毒性ではないと考えた。

本試験では，100 mg/kg/日以上で卵巣萎縮が認められ，生殖機能の障害が発生する可能性があるため，毒性と判断した。したがって，雌の NOAEL は 25 mg/kg/日（C_{max} 及び AUC_{0-24} はそれぞれ 9220 nmol/L 及び 52400 nmol•h/L）と判断した。雄では最高用量まで毒性が認められなかったことから，NOAEL は 200 mg/kg/日（C_{max} 及び AUC_{0-24} はそれぞれ 122000 nmol/L 及び 1870000 nmol•h/L）と判断した。

5.2 がん原性試験

5.2.1 Tg.rasH2 マウス 26 週間経口投与がん原性試験

CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic (tg/wt)マウスにネランドミラストを 1 日 1 回，26 週間以上強制経口投与し，がん原性を評価した［CTD 4.2.3.4.1-01_n00296852］（GLP 適用）。用量は，CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic (wt/wt)（同腹の非トランスジェニック）マウス 4 週間 DRF 試験の結果に基づいて設定した（5.1 項）。

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

雄/雌のマウス（1 群雌雄各 25 例）にネランドミラストを 0/0（溶媒），5/10, 30/30 及び 60/100 mg/kg/日の用量で投与した。TK のために，対照群に雌雄各 3 例，ネランドミラスト投与群に 1 群雌雄各 18 例の CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic (wt/wt)マウスを追加し，主試験群と同様に強制経口投与した。

陽性対照物質として，N-メチル-N-ニトロソ尿素（MNU）を雌雄各 10 例のマウスに 75 mg/kg/日の用量で腹腔内投与した。75 mg/kg/日の MNU 投与で予期せぬ死亡が認められたため，50 mg/kg/日の用量の MNU 投与群（雌雄各 6 例）を追加し，MNU を腹腔内投与した。

死亡の有無，一般状態，腫瘤観察，体重，摂餌量，病理組織学的検査に基づき毒性を評価した。

ネランドミラストの曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-24}）は，雌では 10～100 mg/kg/日，雄では 30～60 mg/kg/日の範囲で，用量に比例して増加した。雄の 5～30 mg/kg/日では，C_{max} が用量比を下回って増加した。ネランドミラストの曝露量は，雄では Day 1 及び 182 で同程度であったが，雌では AUC_{0-24} が Day 1 よりも Day 182 で 1.4～2.6 倍に増加した。

すべてのネランドミラスト投与群では，がん原性を評価するための十分な生存率を示した。予期せぬ死亡/安楽殺例がみられたが，発生率及び発生時期とも散発的で，用量相関性はみられず，ネランドミラスト投与に関連した病理組織学的変化も認められなかった。

ネランドミラスト投与に関連する体重の減少が，30 及び 60 mg/kg/日群の雄でそれぞれ Day 99 及び 85 から認められた。30 及び 60 mg/kg/日の雄の体重は，投与期間終了時には対照群のそれぞれ 0.87 及び 0.89 倍であった。雌の体重は試験期間中変動した。投与期間終了時，10 又は 30 mg/kg/日群の雌の体重は，対照群のそれぞれ 1.09 又は 1.08 倍であった。

本試験では，ネランドミラストを RasH2 雄マウスに最高 60 mg/kg/日（Day 182 における C_{max} 及び AUC_{0-24} はそれぞれ 29700 nmol/L 及び 348000 nmol•h/L），雌マウスに最高 100 mg/kg/日（Day 182 における C_{max} 及び AUC_{0-24} はそれぞれ 30600 nmol/L 及び 427000 nmol•h/L）の用量で 26 週間投与した結果，ネランドミラストに関連する非腫瘍性又は腫瘍性所見は認められず，発がん性を示唆する所見はなかった。

5.2.2 ラット 2 年間経口投与がん原性試験

ラットにネランドミラストを 1 日 1 回，104 週間まで強制経口投与し，がん原性を評価した［CTD 4.2.3.4.1-02_n00308868］（GLP 適用）。Wistar Han ラット（1 群雌雄各 60 例）にネランドミラストを 0（溶媒対照），0（水対照），0.3，0.9 及び 2 mg/kg/日の用量で，最大 104 週間強制経口投与した。2 mg/kg/日の雄については，生存率の低下のため，102 週に投与を中止した。投与期間終了時に，生存ラット全例を安楽殺し，剖検した。TK のため，対照群には 1 群雌雄各 3 例，ネランドミラスト投与群には 1 群雌雄各 5 例を追加し，Week 13 及び 26 に採血した。生存率，一般状態，腫瘤観察，体重，摂餌量，剖検，病理組織学的検査に基づき毒性を評価した。さらに，無処置のラット（雌雄各 10 例）を追加し，健康スクリーニングのために採血した。

ネランドミラスト及び BI 764333 の曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-24}）は，0.3～2.0 mg/kg/日の範囲で用量に比例して増加した。0.3 mg/kg/日を投与した雄では，Day 177 の BI 764333 の曝露量は Day 86 と比較してわずかに増加し，C_{max} 及び AUC_{0-24} はそれぞれ 1.8 及び 2.8 倍であったことを除き，Day 117 でのネランドミラスト及び BI 764333 の曝露量は，雌雄ともにいずれの用量においても

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

Day 86 の曝露量と同程度であった。ネランドミラスト及び BI 764333 の曝露量は，一貫して雌よりも雄で低く，雄の C_{max} 及び AUC_{0-24} は雌と比較して，ネランドミラスト及び BI 764333 でそれぞれ 0.55～0.89 及び 0.07～0.39 倍であった。

早期死亡の発生率，又はその死因に，ネランドミラスト投与に関連した影響は雌雄ともに認められなかった。2.0 mg/kg/日群の雄（60 例中 40 例）では，対照群（60 例中 24 例）に比べて高い死亡率が認められたが，ネランドミラスト投与に関連した死因は特定されなかった。下垂体前葉の腺腫による死亡は，ネランドミラストを投与したすべての群の雄で，対照群と比較して高かったが，これらの腫瘍の発生率は背景値の範囲内であり，したがって，死因への影響は偶発的なものと判断された。雌雄ともに多かった死因は，下垂体前葉の腺腫，肢部の病変，皮膚病変，乳腺線維腺腫などであった。

体重，摂餌量及び剖検所見に，ネランドミラスト投与に関連する変化は認められなかった。

2.0 mg/kg/日群の雌 2 例で，脛骨及び足根骨の骨膜において軽度又は顕著な骨新生が認められ，ネランドミラスト投与に関連する所見と考えられた。

腫瘍発生率に対するネランドミラスト投与に関連した変化は認められなかった。

本試験では，ラットに最高 2.0 mg/kg/日（Week 26 における C_{max} 及び AUC_{0-24} は，雄でそれぞれ 1290 nmol/L 及び 12000 nmol•h/L，雌でそれぞれ 1680 nmol/L 及び 16500 nmol•h/L）のネランドミラストを最長 104 週間，1 日 1 回強制経口投与した結果，発がん性を示唆する所見は認められなかった。

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

6. 生殖発生毒性試験

6.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

6.1.1 雌雄ラット FEED 試験（FEED 試験 1）

Wistar Han ラット（1 群雌雄各 22 例）にネランドミラストを 0（溶媒），3，6 及び 9 mg/kg/日の用量で強制経口投与した［CTD 4.2.3.5.1-01_n00290709］（GLP 適用）。雄には，交配 28 日前から，交配中及び予定された計画剖検前日まで 1 日 1 回投与し，0，3 及び 6 mg/kg/日群では最低 56 回，9 mg/kg/日群では 36 回投与した。9 mg/kg/日群の雄では，死亡，一般状態不良及び顕著な体重減少が認められたため，投与を早期に中止した。雌には，交配 15 日前から，交配中，妊娠 7 日まで 1 日 1 回投与し，14 日間の同居期間終了後に交配の徴候を示さなかった雌には計画剖検前日まで投与した。死亡の有無，一般状態，体重，摂餌量，発情周期，親動物の成績（交尾までの日数，雌雄の交配及び受胎能指標，並びに妊娠指標），TK，剖検，器官重量，並びに卵巣及び子宮検査に基づき毒性を評価した。TK のため，雌雄ラット 1 群 18 例（対照群のみ雌雄各 3 例）を追加して主試験群と同様に投与し，投与 14 日目（雌）及び投与 27 日目（雄）に採血した。

6 及び 9 mg/kg/日群で，ネランドミラスト投与に関連した死亡，体重減少，脱水，削痩，立毛，軟便又は液状便及び肛門周囲の被毛の汚れなどの臨床徴候が観察された。一般状態不良及び体重減少のため，9 mg/kg/日の雄 11 例を Day 24～36 に，雌 5 例を Day 16～25 に，6 mg/kg/日の雄 3 例及び雌 2 例を Day 23～32 に安楽殺した。9 mg/kg/日群の残りの雄でも，一般状態不良がみられたため，Day 37 に投与を早期に中止した。

雄では，9 mg/kg/日群で Day 18～36 に，ネランドミラスト投与に関連した体重減少（Day 32 及び 36 に対照群のそれぞれ 0.93 及び 0.86 倍）又は体重増加量の減少が認められた。6 mg/kg/日群では，Day 18～22 及び Day 46～50 に，ネランドミラスト投与に関連した統計学的に有意な体重増加量の減少がみられ，Day 53～57 には，3 及び 6 mg/kg/日群で用量依存的な体重増加量の減少が認められた。6 mg/kg/日群で Day 18～22 にみられた体重増加量の減少は，早期安楽殺した雄 2 例の体重減少によるものと考えられたため，毒性と判断した。3 及び 6 mg/kg/日群の残りの体重には変化がなかった。雌では，9 mg/kg/日群で Day 8～11 にネランドミラスト投与に関連した体重増加量の減少が認められたが，体重は交配前の期間中，対照群と同程度の値で推移した。妊娠期間中，9 mg/kg/日で妊娠 0～8 日に体重減少（−19.7 g）が認められ，その結果，妊娠 7～13 日に対照群と比較して体重が低かった（対照群の 0.92～0.87 倍）。投与終了後の 9 mg/kg/日群の体重増加量は，妊娠 8 及び 13 日で対照群に比べて統計学的に有意に高く，この間の摂餌量の増加と関連していた。

9 mg/kg/日では，雄及び雌でそれぞれ Day 25～28（対照群の 0.56 倍）及び Day 11～15（対照群の 0.64 倍）に摂餌量の顕著な減少が認められた。また，妊娠雌で妊娠 0～3 日，妊娠 3～7 日及び妊娠 7～8 日に摂餌量の減少がみられた（それぞれ対照群の 0.78，0.61 及び 0.85 倍）。投与期間終了後，摂餌量は回復性を示し，妊娠 8～10 日及び妊娠 10～13 日でそれぞれ対照群の 1.07 及び 1.09 倍の値を示した。6 mg/kg/日では，妊娠 18～22 日に雄で摂餌量が対照群よりわずかに少なかった（0.91 倍）が，これは早期安楽殺した雄 2 例における摂餌量減少のためであった。

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

ネランドミラスト投与に関連した剖検所見として，6 mg/kg/日以上の群の雌雄早期死亡例で，胃腸管の異常内容物，拡張，壁肥厚，暗色病巣及び/又は癒着，腸間膜リンパ節の腫大及び暗色化，副腎の腫大，並びに胸腺の小型化が認められた。さらに，9 mg/kg/日群の雄の早期死亡例では，精巣の腫大及び性状異常（硬い/軟らかい，蒼白化/蒼白巣），精巣上体の性状異常（軟らかい），副腎の暗色化，胸腺の暗色巣の増加，並びに脾臓の小型化が認められた。

ネランドミラスト投与に関連した剖検所見は計画剖検例でもみられ，9 mg/kg/日群の雌で空腸/回腸/盲腸の異常内容物，拡張，壁肥厚，腸間膜リンパ節の腫大，斑状変色，副腎の腫大及び胸腺の小型化が認められた。器官重量の変化として，3 及び 6 mg/kg/日群の精巣の絶対及び/又は相対重量の増加，並びに 6 mg/kg/日群の精巣上体の絶対重量の増加が認められた。これらの変化はわずかであったが，ネランドミラスト投与に関連した直接的な影響である可能性を完全に除外することはできない。

交配前 Day 1～15 において，ネランドミラストは性周期に影響を及ぼさなかった。9 mg/kg/日群の雌の発情日数, 性周期回数及び周期の平均期間は, 対照群と同程度であった。9 mg/kg/日群では，雌雄の生殖能にネランドミラスト投与に関連した影響がみられ，雌雄の交配，受胎能，妊娠指標が対照群より有意に低く，試験施設の背景対照データの下限値以下であった。9 mg/kg/日まで，雌の交配までの平均日数（交配前間隔）に影響はみられなかった。6 mg/kg/日以下の群の雌雄で，交配，受胎能及び妊娠指標にネランドミラスト投与に関連した影響は認められなかった。

6 及び 9 mg/kg/日群の雌で, 卵巣及び子宮パラメータにネランドミラスト投与に関連した変化が認められた。すなわち，9 mg/kg/日群では，10 例の雌のみが妊娠し，そのうち 4 例の雌のみが生存胚を有し，残りの 6 例は同腹児の全胚吸収が認められた。その結果，平均早期吸収胚数及び平均着床後胚損失率が統計学的に有意に高く，平均生存胚数が低かった。6 mg/kg/日群の雌 2 例では，同腹児の全胚吸収が認められ，その結果，程度は低いものの，早期吸収胚数及び着床後胚損失率に影響がみられた。一方，同群の妊娠した雌 20 例中 17 例では生存胚がみられ，生存胚数は対照群と同程度であり，試験施設背景対照データの範囲内であった。このことを考慮すると，6 mg/kg/日以上の群の雌の同腹児にみられたこれらの所見はネランドミラスト投与に起因し, 9 mg/kg/日の雌では毒性と判断したが，6 mg/kg/日群の雌では毒性ではないと判断した。

6 及び 9 mg/kg/日群では，対照群と比較して，黄体数が統計学的に有意に増加したが，平均着床数は対照群と同程度であった。このため，9 mg/kg/日群で統計学的に高い平均着床前胚損失率が示された。9 mg/kg/日におけるこの差は，子宮内のスペーシング効果［CTD 4.3-33_R22-1362］により, 正常な着床数が制限されていることに関連している可能性が考えられる。なお, 6 及び 9 mg/kg/日の黄体数の増加は，総吸収胚が認められた動物を本パラメータの算出に含めた場合，又は除外した場合，ともに背景対照データの上限値を超えていたことから，ネランドミラスト投与に関連している可能性は否定できないと考える。

本試験では，6 mg/kg/日以上の用量で，死亡が認められ，妊娠への影響がみられたことから，親動物に対する NOAEL は 3 mg/kg/日（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は，雄［Day 27］でそれぞれ 2720 nmol/L 及び 10700 nmol•h/L，雌［Day 14］でそれぞれ 3280 nmol/L 及び 18700 nmol•h/L）と判断した。受胎能及び初期胚・胎児発生に対する NOAEL は 6 mg/kg/日（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は，雄［Day 27］で

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

それぞれ3190 nmol/L 及び24100 nmol•h/L, 雌［Day 14］でそれぞれ4460 nmol/L 及び29000 nmol•h/L）と判断した。

6.1.2 雄ラット FEED 試験（FEED 試験 2）

雄 Wistar Han ラット（1 群 22 例，6 mg/kg/日群のみ 25 例）にネランドミラストを 0（溶媒），3 及び 6 mg/kg/日の用量で強制経口投与した［CTD 4.2.3.5.1-02_n00304275］（GLP 適用）。無処置の雌（1 群 22 又は 23 例）を交配相手として各群に割り付けた。雄動物には，交配 10 週間前から，交配中，計画剖検前日（Day 102，103 又は 104）まで継続して 1 日 1 回投与した。交尾が認められた雌は妊娠 13 日に計画剖検し，残りの雌は交配のための同居期間終了から 8 日後に安楽殺した。試験で評価したパラメータは，投与群の雄では死亡の有無，一般状態，体重，摂餌量，TK，器官重量，雄の生殖能（交配前間隔，交尾率，雄の受胎率，妊娠率），剖検及び精子検査（運動性，精子数，形態），無処置の雌では，卵巣及び子宮パラメータ（黄体数，着床部位，吸収胚，生存胚及び死亡胚，着床前及び着床後胚損失率）であった。

6 mg/kg/日でネランドミラスト投与に関連した瀕死が認められた：体重減少及び毒性と判断された臨床徴候（脱水，自発運動低下，削痩，脱力，円背姿勢，立毛，腹部膨満，軟便又は液状便及び肛門周囲の被毛の汚れなど）が認められたため，雄 3 例を Day 15，22 及び 67 に安楽殺した。3 例すべての動物における瀕死は，ネランドミラスト投与に関連した消化管所見（胃，十二指腸，空・回腸，盲腸及び/又は結腸における異常内容物；胃，空・回腸及び/又は盲腸の拡張；及び/又は十二指腸，空・回腸，盲腸及び/又は結腸壁の肥厚）に起因した。さらに，ネランドミラスト投与に関連した剖検所見として，胃の陥凹及び/又は暗色化，十二指腸壁の暗色化，回腸及び/又は空腸粘膜の隆起病巣，腹腔内の液状物貯留，縦隔リンパ節の腫大，胸腺の小型化及び副腎の腫大が認められた。

6 mg/kg/日群で計画剖検まで生存した動物では，ネランドミラスト投与に関連する臨床徴候として，軟便，肛門周囲の被毛の汚れ，脱水，削痩，発声，過敏，皮膚の発赤及び後肢の腫脹が散発的にみられ，その結果，1 例の雄では，異常歩行が観察された。ネランドミラスト投与に関連した体重や摂餌量への毒性影響は認められなかった。投与群の体重増加量は，Day 60～64 及び Day 67～71 に対照群に比べて低かった（最大 0.33 倍）。6 mg/kg/日群では，Day 60～64 及び Day 64～67 に平均摂餌量が対照群よりわずかに低かった（それぞれ 0.92 及び 0.93 倍）が，体重が対照群と同程度であったため，これらの影響は毒性ではないと判断した。

計画剖検まで生存した 6 mg/kg/日群の 22 例中 1 例の雄において，ネランドミラスト投与に関連した剖検所見として，十二指腸の壁の肥厚がみられた。また，精巣重量（絶対及び相対）の増加が，3 及び 6 mg/kg/日群でみられた。これらの変化はわずかであり，関連する病理組織学的所見も認められなかったが，ネランドミラスト投与の影響は除外できなかった。しかし，これらの変化は，雄の生殖能（交配前間隔，交尾率，雄の受胎率及び妊娠率），精子検査（運動性，数，形態）でネランドミラスト投与に関連した影響が認められなかったことから，毒性とは捉えなかった。

無処置の雌において評価した子宮パラメータ（着床数，生存及び死亡胚，早期吸収胚，着床前着床後胚損失率）では，各用量の雄へのネランドミラスト投与による影響を受けなかった。

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

以上の結果から，本試験では，雄の毒性に対する NOAEL は 3 mg/kg/日（C_{max} 及び AUC_{0-24} は 1830 nmol/L 及び 14000 nmol•h/L），受胎能及び初期胚・胎児発生に対する無毒性量は 6 mg/kg/日（C_{max} 及び AUC_{0-24} は，4410 nmol/L 及び 26700 nmol•h/L）と判断した。

6.2 胚・胎児発生に関する試験

6.2.1 ラット

6.2.1.1 ラット EFD 用量設定試験

交尾を確認した雌 Wistar Han ラット（1 群 6 例）にネランドミラストを 0（溶媒），3，6 及び 9 mg/kg/日の用量で，交配後 6～17 日に強制経口投与した［CTD 4.2.3.5.2-01_n00287971］（GLP 非適用）。交配後 21 日に全生存動物を帝王切開し，剖検した。死亡の有無，一般状態，母動物の体重，摂餌量，剖検，妊娠状態，妊娠子宮重量，黄体数，着床数，胎児・胎盤の状態，胎児体重，胎児の性別，並びに胎児の外表検査を実施した。TK のため，妊娠雌ラット 1 群 6 例（対照群のみ雌 3 例）を追加して主試験群と同様に投与し，血液試料を交配後 6 及び 17 日に採取した。

母動物では，いずれの用量においても忍容性は良好であった。6 mg/kg/日群では，個々の動物の体重，体重増加量及び/又は摂餌量の減少が認められたが，用量相関性がみられないため，毒性ではないと判断した。いずれの用量でも，胎児毒性（成長への影響）又は形態異常の所見は認められなかった。妊娠率は各用量群（対照群を含む）で 83%以上であった。異常胎盤は認められなかった。黄体数，着床数，後期吸収胚数，着床前胚損失率及び性比は，対照群と比較して，同程度であり，ネランドミラスト投与の影響は認められなかった。

胎児死亡は認められなかった。早期吸収胚数及び着床後胚損失率（%）は，3 mg/kg/日以上の群で対照群と比較してわずかに増加し，生存胎児数はわずかに減少したが，3 及び 6 mg/kg/日では，試験施設の背景対照データの範囲内であった。これらの影響は，3，6 及び 9 mg/kg/日ではそれぞれ 2，2 及び 1 腹で，早期吸収胚が 1 腹につき 2 又は 3 例認められたこと（対照群では早期吸収胚は 1 腹につき 0～1 例であった），並びに 9 mg/kg/日群の 1 腹に 6 例の早期吸収胚が認められたことに起因すると考えられた。

9 mg/kg/日の交配後 17 日における C_{max} 及び AUC_{0-24} は，それぞれ 5860 nmol/L 及び 74300 nmol•h/L であった。

6.2.1.2 ラット EFD 本試験

交尾を確認した雌 Wistar Han ラット（1 群 22 例）にネランドミラストを 0（溶媒），3，6 及び 9 mg/kg/日の用量で，交配後 6～17 日に強制経口投与した［CTD 4.2.3.5.2-03_n00289050］（GLP 適用）。交配後 21 日に全生存動物を帝王切開し，剖検した。死亡の有無，一般状態，母動物の体重，摂餌量，剖検，妊娠状態，妊娠子宮重量，黄体数，着床数，胎児・胎盤の状態，胎児体重，胎児の性別，並びに胎児の外表，内臓及び骨格検査に基づき毒性を評価した。TK のため，妊娠雌ラット 1 群 9 例（対照群のみ 3 例）を追加して主試験群と同様に投与し，交配後 6 及び 17 日に採血した。

母動物では，本試験期間中に死亡は認められなかった。ネランドミラスト投与に関連した剖検所見，並びに平均補正体重及び補正体重増加量への影響は認められなかった。9 mg/kg/日群の雌 22

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

例中 4 例に運動亢進，軽度の脱水，削痩，鼻口部の赤色分泌物，泌尿生殖器周囲の汚れ及び/又は軟便が，交配後 13～21 日に数回認められた。また，9 mg/kg/日群の 22 例中 5 例で，交配後 9～12 日，12～15 日，15～18 日及び/又は 18～21 日に，対照群との比較で，体重の減少又は体重増加量の減少が認められた。これらの雌のほとんどで，交配後 6～21 日に体重増加量も対照群より低かった。また，雌 22 例中 3 例で，交配後 9～21 日に摂餌量の減少が認められた。これらの変化にもかかわらず，群平均体重は試験期間を通じて対照群と同様に推移した。6 mg/kg/日以下の用量では，体重及び体重増加量に対するネランドミラスト投与に関連した影響は認められなかった。

胎児死亡はみられず，いずれの用量においても異常胎盤は認められなかった。また，黄体数，着床数，後期吸収胚及び性比（%雄/同腹児）に対するネランドミラスト投与による影響はみられなかった。6 及び 9 mg/kg/日では，対照群及び試験施設の背景対照データと比較して，着床前胚損失率（%），早期吸収胚数及び着床後胚損失率（%）が増加し，各用量群でそれぞれ 1 腹に後期吸収胚が認められた。その結果，胎児総数はいずれの用量でもわずかに減少した。胎児体重（雄，雌及び雌雄合算）への影響は認められず，形態異常を有する胎児及び同腹の発生率には，いずれの用量においてもネランドミラスト投与による影響は認められなかった。

本試験では，9 mg/kg/日で一般状態及び体重と摂餌量に対する毒性が認められ，6 mg/kg/日以上で胚致死が認められ，いずれの用量においても胎児毒性（胎児の成長に対する影響）及び形態異常は認められなかった。これらの結果から，母動物に対する NOAEL は 6 mg/kg/日（母動物の交配後 17 日におけるネランドミラストの C_{max} 及び AUC_{0-24} はそれぞれ 3460 nmol/L 及び 37400 nmol•h/L，BI 764333 の C_{max} 及び AUC_{0-24} はそれぞれ 165 nmol/L 及び 2290 nmol•h/L）と判断した。胚・胎児発生に対する無作用量（NOEL）は 3 mg/kg/日（母動物の交配後 17 日におけるネランドミラストの C_{max} 及び AUC_{0-24} はそれぞれ 2300 nmol/L 及び 22100 nmol•h/L，BI 764333 の C_{max} 及び AUC_{0-24} はそれぞれ 53.4 nmol/L 及び 732 nmol•h/L）と判断した。

6.2.2 ウサギ

6.2.2.1 ウサギ EFD 用量設定試験

交尾を確認した雌 New Zealand White（NZW）ウサギ（1 群 8 例）にネランドミラストを 0（溶媒），1，6 及び 12 mg/kg/日の用量で，交配後 7～19 日に強制経口投与した［CTD 4.2.3.5.2-02_n00287636］（GLP 非適用）。交配後 29 日に全生存動物を帝王切開し，剖検した。死亡の有無，一般状態，母動物の体重，摂餌量，剖検，妊娠状態，妊娠子宮重量，黄体数，着床数，胎児・胎盤の状態，胎児体重，胎児の性別，及び胎児の外表検査に基づき毒性を評価した。TK のため，妊娠雌ウサギ 1 群 8 例（対照群のみ 2 例）を追加して主試験群と同様に投与し，交配後 7 及び 19 日に採血した。

母動物では，死亡は認められなかった。摂餌量の減少（70 g/日未満）が投与期間中に 12 mg/kg/日群の雌 3 例で認められたが，体重には影響がなかったことから，これらの変化は毒性ではないと判断した。さらに，交配後 7 及び 8 日に 12 mg/kg/日群の雌 1 例で自発運動低下が認められた。投与期間終了後（交配後 26～29 日）に，別の雌で著しい摂餌量の減少（1～12 g）が認められ，わずかな体重減少（116 g）を伴っていた。この同腹児の胎児体重は，12 mg/kg/日群の胎児の中で最

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

も低い値であった。6 mg/kg/日以下の用量群では，一般状態，体重及び摂餌量において，ネランドミラスト投与に関連した影響は認められなかった。

ネランドミラスト投与に関連した剖検所見は認められなかった。硫化アンモニウムを用いた着床痕の確認の結果に基づくと，交配後 29 日には，対照群の雌 1 例及び 12 mg/kg/日群の雌 1 例を除く，すべての動物で妊娠が確認された。異常胎盤は認められなかった。ネランドミラスト投与群の黄体数，着床数，早期及び後期吸収胚，生存胎児数，性比（%雄/同腹児），着床前及び着床後胚損失率（%）は，対照群と同程度であり，ネランドミラスト投与による影響はみられなかった。

胎児死亡は認められなかった。胎児重量（雄，雌及び雌雄合算）に対照群との差は認められず，形態異常も観察されなかった。

本試験では，妊娠ウサギにネランドミラストを 1，6 及び 12 mg/kg/日の用量で交配後 7～19 日に 1 日 1 回の強制経口投与し，すべての用量で良好な忍容性が認められた。12 mg/kg/日（交配後 19 日における C_{max} 及び $AUC_{0–24}$ はそれぞれ 24600 nmol/L 及び 101000 nmol•h/L）までの投与では，胚・胎児死亡は認められず，胎児毒性（成長への影響）又は形態異常の所見も認められなかった。

6.2.2.2 ウサギ EFD 本試験

交尾を確認した雌 NZW ウサギ（1 群 22 例）にネランドミラストを 0（溶媒），3, 9 及び 15 mg/kg/日の用量で，交配後 7～19 日に強制経口投与した［CTD 4.2.3.5.2-04_n00292761］（GLP 適用）。交配後 29 日に全生存動物を帝王切開し，剖検した。死亡の有無，一般状態，母動物の体重，摂餌量，剖検，妊娠状態，妊娠子宮重量，黄体数，着床数，胎児・胎盤の状態，胎児体重，胎児の性別，並びに胎児の外表，内臓及び骨格検査に基づき毒性を評価した。TK のため，妊娠雌ウサギ 1 群 4 例（対照群のみ 2 例）を追加して主試験群と同様に投与し，交配後 7 及び 19 日に採血した。

対照群を含む全群で計 8 例（0，3，9 及び 15 mg/kg/日群でそれぞれ 1，2，3 及び 2 例）の早期死亡が認められた。死亡前，又は最終的に安楽殺する前に，すべての動物で，自発運動低下，衰弱，異常歩行，削痩，軟便/液状便及び/又は糞便排出量の減少などの一般状態不良が認められた。交配後 14 日（死亡前 2～6 日）における 1 日当たりの摂餌量はわずかであり，ほとんどの雌で体重増加抑制が認められた。子宮検査では，すべての死亡例で妊娠が確認された。15 mg/kg/日群の 1 例の死亡は，強制経口投与ミスによる二次的なものと考えられた。残りの動物については，剖検及び病理組織学的検査においても，死因は確定されなかった。しかし，3 mg/kg/日群の 1 例では特有の病理組織学的所見（十二指腸における炎症細胞を伴う軽微な上皮の変性/再生像）が認められたこと，死亡の発生率に用量依存性が認められなかったこと，対照群の雌に胃の所見（非腺部の潰瘍/びらん）が認められたこと，剖検所見とそれに相関する一般状態（交配後 13～21 日）が対照群と投与群の両方で認められたこと，最終的に安楽殺した 8 例中 6 例に，計画剖検した動物と同様の肉眼的所見が認められなかったことから，ネランドミラスト投与との関連性はないと判断した。

計画剖検に至った生存雌では，糞便変化として糞便排出量の減少，縮小した糞便，及び/又は粘液様物質を含む異常な硬さが，各投与群の少数の雌で投与期間中に時折認められた。いずれの用

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

量でも，体重，体重増加量，補正体重及び補正体重増加量にネランドミラストに関連した影響は認められなかった。15 mg/kg/日群の雌 2 例では，投与 2 週目（交配後 13～20 日）に，4～7 日間にわたる一過性の毒性ではない摂餌量の減少が認められた。

ネランドミラスト投与に関連した病理組織学的所見が，計画剖検例の胃で認められた。すなわち，噴門部，特に胃・食道接合部の胃粘膜に軽微から軽度の潰瘍・びらんが認められ，用量依存的な発生率及び重症度の増加が認められた。腺部/非腺部の粘膜の軽微から軽度の過形成も 3 mg/kg/日以上の群で認められ，これは，潰瘍・びらんが発生する部位に一般的にみられる上皮の適応反応像と考えられた。これらの所見は，その重症度が低く，他に関連する影響がないことから，毒性ではないと判断した。

黄体数及び着床数，早期及び後期吸収胚，生存胎児数，性比（雄/同腹児率），並びに着床前及び着床後胚損失率（%）は，対照群と同程度であり，ネランドミラストの影響は認められなかった。いずれの投与群においても胎児死亡はみられず，異常胎盤も認められなかった。胎児体重（雄，雌及び雌雄合算）への影響は認められず，形態異常を有する胎児及び同腹の発生率にも，ネランドミラストの投与による影響は認められなかった。

本試験では，雌ウサギにネランドミラストを交配後 7～19 日に 1 日 1 回強制経口投与した結果，3 mg/kg/日以上の群で毒性ではない糞便変化，腺部及び/又は非腺部の潰瘍，びらん及び胃の過形成がみられ，15 mg/kg/日群では摂餌量の減少が認められた。いずれの用量においても，胚致死，胎児毒性（胚・胎児の成長への影響）及び形態異常誘発作用を示唆する所見は認められなかった。これらの結果から，母動物に対する NOAEL 及び胚・胎児発生に対する NOEL はいずれも 15 mg/kg/日（交配後 19 日における C_{max} 及び AUC_{0-24} はそれぞれ 36700 nmol/L 及び 177000 nmol•h/L）と判断した。

6.3 出生前・出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

6.3.1 ラット PPND 用量設定試験

交尾を確認した雌 Wistar Han ラット（1 群 8 例）に，ネランドミラストを 0（溶媒），3 及び 6 mg/kg/日の用量で妊娠 6 日から授乳 6 日まで強制経口投与した［CTD 4.2.3.5.3-01_n00301452］（GLP 非適用）。さらに雌 8 例を追加し，妊娠 6～16 日及び授乳 1～6 日のみ強制経口投与する 6 mg/kg/日群（休薬期間あり）を設定した。F_0 世代の雌については，死亡の有無，一般状態，体重，摂餌量，同腹児データ，授乳期間中の母動物の行動，及び剖検により毒性を評価した。F_1 世代については，死亡の有無，同腹児の観察，一般状態，体重，及び剖検により評価した。

F_0 世代の雌

ネランドミラスト投与に関連した死亡はなかった。6 mg/kg/日群（休薬期間あり）の 1 例で妊娠 16 及び 18 日に軽度過敏，別の 1 例の雌で妊娠 9 日に発声の増加が認められた。6 mg/kg/日群（休薬期間なし）の雌 1 例で授乳 4～7 日に削痩がみられた。これらの臨床徴候は，最高用量群で認められたが，一過性で，重篤なものではなかったことから，ネランドミラスト投与に関連する可能性があるが，毒性ではないと判断した。

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

6 mg/kg/日（休薬期間なし）群で統計学的に有意な体重の増加が認められた（対照群と比較して，妊娠 16，18 及び 20 日に 1.08～1.10 倍，授乳 1，4 及び 7 日に 1.09～1.07 倍）が，わずかな増加であったことから，毒性でないと判断した。体重増加量は，3 mg/kg/日群では妊娠 14～16 日，6 mg/kg/日（休薬期間なし）群では妊娠 14～16 日及び妊娠期間全体（妊娠 6～20 日）で対照群よりも有意に増加したが，授乳期間中は対照群と同程度であった。6 mg/kg/日（休薬期間あり）では，妊娠 14～16 日の体重増加量が対照群よりも有意に低かったが，一過性の変化であり，体重に影響がみられなかったことから，毒性ではないと判断した。摂餌量は，ネランドミラスト投与群で 6 mg/kg/日（休薬期間なし）群の妊娠 14～16 日のみに，対照群と比較して，軽微かつ統計学的に有意な増加が認められたが，一過性であり，体重への影響がなかったことから，毒性ではないと判断した。その他に，体重，体重増加量及び摂餌量にネランドミラスト投与に関連した変化はみられなかった。

すべての妊娠雌は分娩を完了し，生存児を出産した。対照群の雌 1 例及び 6 mg/kg/日（休薬期間あり）群の雌 2 例に妊娠は認められなかった。ネランドミラスト投与群の妊娠率，妊娠期間，出生時の死亡/死亡産児数，着床数及び出生率は対照群と同程度であった。6 mg/kg/日（休薬期間あり）群では，生存雄/同腹児の割合が対照群よりも有意に低かったが，これは，雌出生児のみが認められた 1 腹に起因するものであった。

いずれの雌についても，哺育行動の異常は観察されなかった。ネランドミラスト投与に関連した剖検所見は認められなかった。また，非妊娠雌 3 例の子宮頸部，卵巣，卵管，子宮，膣及び乳腺に特記すべき剖検所見はみられなかった。

F_1 世代の児動物

3 及び 6 mg/kg/日（休薬期間なし）群における児動物の生存率は対照群と同程度であり，試験施設の背景対照データの範囲内であった（94.4%～100%）。6 mg/kg/日（休薬期間あり）では，出生後に 1 腹の児動物が全く認められなかった（母動物による共食いが疑われる）ことに起因して，生存率が低値を示した。6 mg/kg/日群では，母動物 1 例（休薬期間なし）から生まれた雄 3 例及び雌 5 例の児動物で出生後 2～6 日に，別の母動物 2 例（休薬期間あり）から生まれた雌雄各 1 例の児動物で出生後 2 及び/又は 3 日に削痩が認められた。その他，特記すべき臨床所見は認められなかった。3 mg/kg/日以上の群で，出生後の期間を通して，同腹児の体重の低値（雄，雌及び雌雄合算）がみられた。すなわち，対照群と比較して，3，6（休薬期間あり）及び 6（休薬期間なし）mg/kg/日群でそれぞれ 0.94～0.90，0.97～0.85 及び 0.92～0.85 倍であり，6 mg/kg/日（休薬期間なし）群では，出生後 3 日目の同腹児の雌体重及び雌雄合算平均体重に統計学的有意な低値が認められた。

児動物では，出生後 7 日目の計画剖検時に，ネランドミラスト投与に関連した剖検所見は認められなかった。死産した対照群の雄 1 例及び 3 mg/kg/日の雌 1 例では，それぞれ右鼻孔及び右歯の欠損，並びに口蓋裂と心室中隔欠損がみられた。出生後 3 日目に死亡した雄 1 例では，腎乳頭の形態異常及び分裂舌が認められた。これらの形態異常は，発生頻度が低く，用量依存性が認められなかったことから，偶発的なものと考えられた。

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

本試験では，F_0 世代雌ラットにネランドミラストを 3 及び 6 mg/kg/日の用量で妊娠 6 日～授乳 6 日，又は 6 mg/kg/日の用量で妊娠 6～16 日及び授乳 1～6 日に，1 日 1 回，強制経口投与したところ，母動物の忍容性は良好であった。妊娠期間又は授乳期間中の母体毒性，自然分娩パラメータ又は哺育行動に影響は認められなかった。出生児の生存率及び臨床所見に毒性はみられなかった。3 mg/kg/日以上の群で同腹児の体重に明らかな影響が認められ，6 mg/kg/日（休薬期間なし）群の同腹児で影響がより重度であった。

6.3.2 ラット PPND 本試験

交尾を確認した雌 Wistar Han ラット（1 群 22 例）に，ネランドミラストを 0（溶媒），0.3，1 及び 3 mg/kg/日の用量で，妊娠 6 日から授乳 20 日に 1 日 1 回，強制経口投与した［CTD 4.2.3.5.3-02_n00310068］（GLP 適用）。TK のため，妊娠雌ラット 1 群 9 例（対照群のみ 3 例）を追加して主試験群と同様に投与し，妊娠 6 日及び授乳 10 日に採血した。さらに，出生児（F_1）（1 群雌雄 6 例）から出生後 10 日に採血した。

F_0 世代の雌については，死亡/瀕死の有無，一般状態，体重，摂餌量，自然分娩時の観察，母動物の観察，TK，分娩しなかった雌に対する剖検及び子宮内容物検査により毒性を評価した。

F_1 世代の児動物（離乳前）については，同腹児観察，死亡/瀕死の有無，一般状態，体重，反射及び身体的発達（耳介開展，聴覚性驚愕反射及び眼瞼開裂），TK，並びに剖検により評価した。さらに，F_1 世代の児動物（離乳後）については，死亡/瀕死の有無，一般状態，体重，視覚機能，性成熟（膣開口及び包皮分離），運動機能（聴覚性驚愕反射プレパルス抑制，運動活動，及びシンシナティ水迷路），発情周期，生殖機能（交配前間隔，交尾率，受胎率及び妊娠率），剖検，並びに妊娠 13 日における卵巣及び子宮検査により評価した。

F_0 世代の雌

母動物において，ネランドミラスト投与に関連した死亡，一般状態，並びに妊娠期間及び授乳期間の体重，体重増加量又は摂餌量，妊娠率，妊娠期間，生存児数及び死亡児数，着床数，着床後胚損失率/同腹児率，生存出生児率，生存雄児/同腹児率，並びに哺育行動にネランドミラスト投与による影響はみられなかった。剖検においても，ネランドミラスト投与に関連した所見は認められなかった。

F_1 世代の児動物

F_1 世代の児動物において，出生児の 4 日生存率，出生後 7，14 及び 21 日における 1 腹あたりの F_1 雄の生存率，哺育率，体重，反射及び身体的発達に，F_0 雌へのネランドミラスト投与による影響は認められなかった。

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

F_1 世代の成熟動物

F_1 世代の成熟動物において，ネランドミラスト投与に関連した死亡，一般状態所見，体重，体重増加量，視覚機能，性成熟，運動機能，性周期及び妊娠 13 日における卵巣/子宮パラメータ，平均交配前間隔及び交配，受胎率及び妊娠率，並びに剖検に，F_0 雌へのネランドミラストの投与による影響は認められなかった。

本試験において，F_0 世代雌ラットに，ネランドミラストを妊娠 6 日～授乳 20 日に 0.3，1 及び 3 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回，強制経口投与したところ，忍容性は良好であり，母体毒性の所見はなく，母体機能にも影響は認められなかった。生存率，成長，反射及び身体的発達，運動機能及び生殖機能を含む F_1 世代の発達に影響はなかった。F_1 世代動物の生存率及び発達に対する NOEL は，試験した最高用量である 3 mg/kg/日（授乳 10 日における C_{max} 及び $AUC_{0–24}$ はそれぞれ 1850 nmol/L 及び 16800 nmol•h/L）と判断した。このときの出生児における血漿中濃度は，母動物の投与 6 時間後では，雄及び雌でそれぞれ 66.0 及び 74.8 nmol/L であった。

6.4 幼若動物を用いた毒性試験

幼若動物を用いた毒性試験を計画しているが，現時点で未実施である。

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

7. 局所刺激性試験

ネランドミラストの局所刺激性試験は実施しなかった。

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

8. その他の毒性試験

8.1 代謝物の毒性試験

8.1.1 BI 764333

BI 764333（M480(4)）はヒトの主要代謝物として同定されている，ネランドミラストの二酸素付加体である。その構造及び生成に関する詳細は CTD 2.6.4_5.2 項に記載されている。BI 764333 は，マウス，ラット，ミニブタ及びサルなど複数の非臨床動物種においても生成される。反復投与毒性，生殖発生毒性及びがん原性試験において，影響を評価するのに十分な BI 764333 の血漿中曝露量が得られ，BI 764333 は毒性変化に関与しないとの結論が得られた。BI 764333 は，*in vitro* の細菌を用いる復帰突然変異試験及び染色体異常試験において，突然変異誘発性及び染色体異常誘発性が陰性であった。また，hERG 試験の結果から，BI 764333 がカリウムチャネルに対して悪影響を及ぼす可能性は低いことが示された。

ラット，ミニブタ及びサルを用いたネランドミラストの長期反復経口投与毒性試験において，BI 764333 の曝露量を測定した（表 8.1.1: 1）。ラット 26 週間試験の NOAEL 及びミニブタ 39 週間試験の LOAEL における BI 764333 の曝露量（$AUC_{0\text{-}24}$）は，ネランドミラストを MRHD 投与時のヒトでの曝露量の 0.5～2.1 倍であったが，高用量を投与した群では 2.5～13 倍に達した。サル 39 週間試験における NOAEL（最高用量）における BI 764333 の曝露量は，ヒト曝露量の 7.2/10.3 倍（雄/雌）であった。

Tg.rasH2 マウス及びラットを用いたネランドミラストのがん原性試験において，BI 764333 の曝露量を測定した（表 8.1.1: 2）。いずれの試験も NOAEL は最高用量であり，そのときの BI 764333 の曝露量は，MRHD 投与時のヒト曝露量と比較して，マウス及びラットでそれぞれ 3.8/6.1 倍（雄/雌）及び 0.39/1.12 倍（雄/雌）であった。

ラットを用いたネランドミラストの FEED 試験（2 試験），EFD 試験（1 試験）及び PPND 試験（1 試験）において，BI 764333 の血漿中濃度を測定した（表 8.1.1: 3）。FEED 試験では，NOAEL である 6 mg/kg/日を投与したときの BI 764333 の曝露量は，ヒト曝露量と比較して，2/4 倍（雄/雌）であった。EFD 試験では，胎児への作用の NOEL である 3 mg/kg/日を投与したときの母動物における BI 764333 の曝露量は，ヒト曝露量の 0.7 倍であった。PPND 試験では，NOAEL である 3 mg/kg/日を投与したときの母動物（F_0）における BI 764333 の曝露量は，ヒト曝露量（AUC）と同程度（0.9 倍）であった。PPND 試験では，出生児（F_1）における BI 764333 の曝露量は，ネランドミラストの母動物への投与 2 及び 6 時間後で同程度であり，性差は認められなかった。出生児の血漿中濃度は，群平均では母動物と同程度であったが，個体別では母動物の 0.7～4 倍であり，個体間差が大きかった。

ネランドミラストの反復経口投与毒性試験及び生殖発生毒性試験における毒性所見は，BI 764333 の曝露ではなく，PDE4 阻害の一次的又は二次的影響に起因するものであった。マウス又はラットを用いたネランドミラストのがん原性試験において，発がん性は認められなかった。したがって，BI 764333 は，ネランドミラストの経口投与毒性試験の結果に基づいて，一般毒性，がん原性及び生殖発生毒性における特徴付けがなされていると考えられた。

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

表 8.1.1: 1 長期反復投与毒性試験における定常状態の BI 764333 曝露量

Species	Duration (weeks)	Nerandomilast (mg/kg/day)	Sex	BI 764333		MoE		Reference
				C_{max} (nmol/L)	AUC (nmol•h/L)	C_{max}	AUC	
Rat	26	2 (NOAEL)	M	34.3	510	0.5	0.5	CTD 4.2.3.2-03_n00259627
		4		92.9	1260	1.4	1.2	
		7.5		195	2710	2.8	2.5	
		2 (NOAEL)	F	89.4	1730	1.3	1.6	
		4		254	4750	3.7	4.4	
		7.5		554	9920	8.1	9.3	
Minipig	39	3 (LOAEL)	M	113	2290	1.6	2.1	CTD 4.2.3.2-07_n00269853
		10		395	7800	5.7	7.3	
		25/20		806	13900	11.7	13.0	
		3 (LOAEL)	F	66.0	1280	1.0	1.2	
		10		379	6890	5.5	6.4	
		25/20		616	12300	9.0	11.5	
Monkey	39	3	M	60.4	947	0.9	0.9	CTD 4.2.3.2-10_n00307319
		10		292	4640	4.3	4.3	
		30 (NOAEL)		489	7720	7.1	7.2	
		3	F	68.6	1150	1.0	1.1	
		10		187	2750	2.7	2.6	
		30 (NOAEL)		730	11000	10.6	10.3	

MoE: multiples of exposure
Ratio of animal to human exposure was calculated based on the clinical exposure of 68.7 nmol/L for $C_{max,ss}$ and 536 nmol•h/L for $AUC_{\tau,ss}$ at 18 mg bid for IPF patients [CTD 5.3.3.1-03_c22991937, CTD 5.3.3.2-01_c25085412].

表 8.1.1: 2 がん原性試験における定常状態の BI 764333 曝露量

Species	Duration (weeks)	Nerandomilast (mg/kg/day)	Sex	BI 764333		MoE		Reference
				C_{max} (nmol/L)	AUC (nmol•h/L)	C_{max}	AUC	
Mouse	26	5	M	3.77	3.77	0.1	0.004	CTD 4.2.3.4.1-01_n00296852
		30		85.8	780	1.3	0.7	
		60 (NOAEL)		376	4090	5.5	3.8	
		10	F	15.8	107	0.2	0.1	
		30		55.4	321	0.8	0.3	
		100 (NOAEL)		476	6580	6.9	6.1	
Rat	104	0.3	M	3.38	44.1	0.05	0.04	CTD 4.2.3.4.1-02_n00308868
		0.9		10.6	150	0.15	0.14	
		2 (NOAEL)		27.7	416	0.40	0.39	
		0.3	F	11.8	229	0.17	0.21	
		0.9		30.1	570	0.44	0.53	
		2 (NOAEL)		70.5	1200	1.03	1.12	

表 8.1.1: 3 生殖発生毒性試験における定常状態の BI 764333 曝露量

Species	Type	Nerandomilast (mg/kg/day)	Sex	BI 764333		MoE		Reference
				C_{max} (nmol/L)	AUC (nmol•h/L)	C_{max}	AUC	
Rat	FEED	3 [a]	M	39.1	549	0.6	0.5	CTD 4.2.3.5.1-01_n00290709
		6 [b]		131	1760	1.9	1.6	
		9		162	2050	2.4	1.9	
		3 [a]	F	134	1600	2.0	1.5	
		6 [b]		247	4530	3.6	4.2	

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

Species	Type	Nerandomilast (mg/kg/day)	Sex	BI 764333		MoE		Reference
				C_{max} (nmol/L)	AUC (nmol•h/L)	C_{max}	AUC	
		9		353	6540	5.1	6.1	
Rat	FEED	3[a] 6[b]	M	85.3 168	1150 1710	1.2 2.4	1.1 1.6	CTD 4.2.3.5.1-02_n00304275
Rat	EFD	3[c] 6[a] 9	F	53.4 165 252	732 2290 4050	0.8 2.4 3.7	0.7 2.1 3.8	CTD 4.2.3.5.2-03_n00289050
Rat	PPND	0.3 1 3[a,d]	F (F_0)	6.46 23.5 58.3	77.2 363 965	0.1 0.3 0.8	0.1 0.3 0.9	CTD 4.2.3.5.3-02_n00310068
			F_1	2h PD	6h PD	NA	NA	
		0.3 1 3[d]	M	2.66 10.8 34.8	3.11 11.6 33.1			
			F_1 F	2h PD	6h PD	NA	NA	
		0.3 1 3[d]		3.61 12.3 36.8	3.64 12.1 34.6			

a NOAEL for parental toxicity
b NOAEL for FEED
c NOEL for EFD due to mortality at ≥6 mg/kg/day; no evidence of dysmorphogenesis or effect on fetal growth at any dose level.
d NOEL for survival and development of F_1 generation.
PD: post-dose, NA: not applicable

8.1.1.1 hERG カリウム電流に対する影響

hERG を安定的に導入した HEK293 細胞を用いて，ホールセルパッチクランプ法により，BI 764333 の hERG カリウム電流への影響を評価した［CTD 4.2.3.7.5-03_n00303479］（GLP 適用）。ICH S7B ガイドラインに従い，生理学的温度付近にて，BI 764333 の 2.95, 9.32, 28.4 及び 91.2 µmol/L の濃度（実測値）で，試験を実施した。

hERG テール電流の阻害率に基づき，50%阻害濃度（IC_{50}）値は 21.37 µmol/L と推定され，この濃度はヒトにネランドミラストを MRHD で投与したときの BI 764333 の最大血漿中濃度と比較して 311 倍高かった。この結果より，BI 764333 が心臓のカリウムチャンネルに影響を及ぼす可能性は低いことが示された。

8.1.1.2 細菌を用いる復帰突然変異試験

BI 764333 を，ネズミチフス菌試験菌株 TA98，TA100，TA1535 及び TA1537 並びに大腸菌試験菌株 WP2 *uvrA* を用いて，ラット肝分画（S9 mix）の存在下及び非存在下で，細菌を用いる復帰突然変異試験を実施した［CTD 4.2.3.7.5-01_n00261504］（GLP 適用）。予備試験の結果から最高濃度を 3333 µg/プレートに設定した。BI 764333 は N,N ジメチルホルムアミド（DMF）を用いて溶解した。

プレート法を用いた最初の試験では，33.3～3333 µg/プレートの濃度まで検討した。すべての条件下で 1000 µg/プレートの濃度から析出が観察された。細胞毒性は，S9 mix の非存在下では TA1537

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

で，S9 活性化の存在下では TA1535 及び WP2 *uvrA* で，3333 μg/プレートの濃度で認められた。S9 活性化の有無にかかわらず，いずれの試験菌株でも突然変異は誘発されなかった。

プレインキュベーション法を用いた検証試験では，10.0～3333 μg/プレートの濃度まで検討した。細胞毒性は認められず，すべての条件で 1000 μg/プレートから析出が観察された。S9 活性化の有無にかかわらず，いずれの試験菌株でも突然変異は誘発されなかった。

本試験の条件下では，BI 764333 は，代謝活性化系の有無にかかわらず復帰突然変異を誘発しなかった。

8.1.1.3 染色体異常試験

ヒト末梢血リンパ球（HPBL）を用いて，BI 764333 の染色体異常誘発能を評価するための試験を実施した［CTD 4.2.3.7.5-02_n00261516］（GLP 適用）。HPBL 細胞を S9 存在下及び非存在下で 4 時間，S9 非存在下で 20 時間処理した。溶媒として DMF を用いた。

予備試験の結果に基づき，染色体異常試験での濃度として，S9 非存在下 4 及び 20 時間処理群では 25～150 μg/mL，S9 存在下 4 時間処理群では 25～481 μg/mL の範囲を選択した。

染色体異常試験では，細胞毒性（有糸分裂指数が溶媒対照に対して 45%以上低下）は，いずれの条件下でも観察されなかった。処理終了時，S9 非存在下の 4 及び 20 時間処理群では 100 μg/mL 以上，S9 存在下の 4 時間処理群では 200 μg/mL 以上の濃度で析出が認められた。染色体異常の評価のために選択された濃度は，S9 非存在下 4 及び 20 時間処理群では 25，50 及び 100 μg/mL，S9 存在下 4 時間処理群では 25，50 及び 200 μg/mL であった。

S9 の有無にかかわらず，いずれの条件下でも，BI 764333 の処理により，構造的又は数的異常（倍数体又は核内倍加細胞）を有する細胞数に，統計学的有意又は濃度依存的な増加は認められなかった。

以上のことから，BI 764333 は，析出のみられる濃度まで試験したところ，哺乳類細胞を用いる *in vitro* 染色体異常試験において，代謝活性化系の存在下及び非存在下で，染色体の構造的及び数的異常を誘発しないと結論付けられた。

8.1.2 PD 1420（ネランドミラストの *S*-エナンチオマー）

PD 1420 はネランドミラストの *S*-エナンチオマーであり，[redacted]とともに代謝物としても同定されている。PD 1420 の PDE4B 阻害作用はネランドミラストの 66 倍弱いことが示されており，薬理活性への関与は最小限か，薬理学的な関与は低いことが示唆された［CTD 2.6.2_2.1.3 項］。

PD 1420 は，ヒト及び非臨床動物種においてネランドミラストのキラル反転によって形成されることが知られている。ただし，PD 1420 は，ヒトにおける AUC に基づく血漿中総放射能曝露量の 3.3%に相当する［CTD 4.2.2.4-05_n00293932］ことから，ヒトでの主要代謝物ではない［CTD 2.6.4_8.2 項］。

ヒト及び非臨床動物種でみられたキラル反転の割合は表［CTD 2.6.4_8.2_表 8.2: 1］に記載されている。ヒトにおけるキラル反転は定常状態で 11%であった。非臨床動物種において，キラル反

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

転はマウス（単回投与）で 0%，ラットで 2.20%/5.37%（雄/雌），妊娠ウサギで 6.47%，ミニブタで 28.6%であり，カニクイザルでは，39 週間試験の 30 mg/kg/日（NOAEL）において 1.44%/1.71%（雄/雌）であった。したがって，ヒトにおけるキラル反転率は，ほとんどの非臨床動物種よりも高かった。ミニブタの反転率はヒトよりも高いものの，個体間差が極めて大きかった。これは，試料採取例が少なかったためと考えられるが，7 日間の反復投与後に定常状態に達していなかった可能性もある。

キラル反転の特徴付けは，ネランドミラストの非臨床試験が終了した後に実施されたことから，それまでに実施された非臨床試験では，キラル分離ができない分析法により血漿中濃度が測定されている。キラル反転率は，非臨床動物種，性別，及び/又は用量によって異なる［CTD 2.6.4_8.2_表 8.2: 1］ため，ネランドミラストに基づく曝露レベルの比較は困難である。ただし，PD 1420 は本質的に薬理活性を示さず，毒性への関与は無視できると考えられる。したがって，非臨床動物種及びヒトにおける C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ に基づく曝露量は，ネランドミラスト及び PD 1420 の合計（総ネランドミラスト）濃度（キラル分離ができない分析法により測定）で表している。参考のため，総ネランドミラストから推定したネランドミラストの曝露量について，表 10: 4（反復投与毒性試験及びがん原性試験）及び表 10: 5（生殖発生毒性試験）に示した。

ネランドミラストのキラル反転による PD 1420 の生成は，[redacted]に関連するため，主要な反復投与毒性試験，がん原性試験及び *in vivo* 小核試験における PD 1420 の推定値のヒト曝露量に対する曝露量比を表 8.1.2: 1　　に示す。

表 8.1.2: 1　　主要な毒性試験の NOAEL/LOAEL における PD 1420 の推定曝露量と曝露量比

Study	Sex	NOAEL (mg/kg/day)	Non-chiral method [a]		PD 1420 (estimated) [b]		
			$AUC_{,ss}$ (nmol•h/L)	MoE[c]	%	$AUC_{,ss}$ (nmol•h/L)	MoE[d]
26-week rat (GLP) CTD 4.2.3.2-03_n00259627	M F	2 2	6240 9890	0.8 1.3	2.20 5.37	137 531	0.17 0.65
39-week minipig (GLP) CTD 4.2.3.2-07_n00269853	M F	3 [e] 3 [e]	7470 6040	1.0 0.8	28.6 [f] 28.6 [f]	2136 1727	2.6 2.1
39-week monkey (GLP) CTD 4.2.3.2-10_n00307319	M F	30 30	78100 76100	10 10	1.44 1.71	1125 1301	1.4 1.6
In vivo micronucleus assay CTD 4.2.3.3.2-01_n00073838	M F	1000 500	NM [g] NM [g]	NA NA	2.20 5.37	>898 [g] >3066 [g]	> 1.1 > 3.7

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

Study	Sex	NOAEL (mg/kg/day)	Non-chiral method [a]		PD 1420 (estimated) [b]		
			$AUC_{,ss}$ (nmol•h/L)	MoE[c]	%	$AUC_{,ss}$ (nmol•h/L)	MoE[d]
26-week TgrasH2 mouse carcinogenicity (GLP) CTD 4.2.3.4.1-01_n00296852	M F	60 100	348000 427000	47 57	0 0	0 0	0 0
104-week rat carcinogenicity (GLP) CTD 4.2.3.4.1-02_n00308868	M F	2 2	12000 16500	1.6 2.2	2.20 5.37	264 886	0.3 1.1

a Non-chiral method = nerandomilast and PD 1420 (*S*-enantiomer) combined. Steady state levels at last sampling time point on study, unless noted.
b Estimates are based on percentages presented in [CTD 2.6.4.8.2_表 8.2: 1].
c MoE for nerandomilast, based on a human total $AUC_{\tau,ss}$=7440 nmol•h/L (1305-0012, 18 mg twice daily, [CTD 5.3.3.2-01_c25085412])
d Based on 0.11-fold adjustment for nerandomilast in humans and AUC value from footnote (c), $AUC\tau_{,ss}$=818.4 nmol•h/L.
e LOAEL
f Caveats: n=2/sex, PD 1420 levels in minipigs were variable and percentage may not represent steady state.
g NM=not measured; TK was not performed in the rat micronucleus study. The highest dose that has been administered to rats was given as part of a dose escalation scheme in the 4-week repeat-dose toxicity study (GLP). In that study, rats administered 6 mg/kg/day from Days 1 – 7 were escalated to 12 mg/kg/day on Day 8, and TK was performed after a single 12 mg/kg dose (see Table 10.1 for TK at 12 mg/kg single dose). Estimated PD 1420 AUC values for the micronucleus study assume that the same percent chiral inversion occurs at 12 mg/kg/day as at 2 mg/kg/day in male and female rats.

8.2 不純物の安全性評価

8.2.1 規格値設定が必要な有機不純物

規格値設定が必要な不純物として，不純物XLVI 及び 不純物XIX が同定された。規格案は表 8.2.1: 1 のとおりである。ネランドミラストは MRHD（36 mg/日）で投与されるため，規格案は，ICH Q3A(R2)及び Q3B(R2)ガイドラインで規定される安全性確認の必要な閾値（原薬 0.15%，製剤 0.2%）を超える。

表 8.2.1: 1 ネランドミラストの不純物の規格案

Organic Impurity	Drug Substance [a]	Drug Product [b]
不純物XLVI	[redacted]	[redacted]
不純物XIX	[redacted]	[redacted]

a [CTD 3.2.S.4.1], b [CTD 3.2.P.5.1]

表 8.2.1: 2 に，安全性確認の根拠となる毒性試験の結果，及び利用可能な場合は，毒性試験の結果に基づき安全性が確認された不純物のレベルを示した。規格案に基づくと，MRHD における 不純物XLVI 及び 不純物XIX のヒト最大摂取量はそれぞれ [redacted] 及び [redacted] mg/日となることか

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

ら，いずれの不純物についても，ICH M7(R2)及び M7(R2) Q&A ガイドラインで遺伝毒性試験が必要とされる限界値を十分下回っている。

[redacted]に記載したように，不純物XLVI は[redacted]でもあり，[redacted]及び[redacted]ことから，[redacted]及び[redacted]で曝露が生じていると考えられる。曝露レベルは[redacted]のネランドミラストから 不純物XLVI への[redacted]によると考えられる。不純物XLVI の推定曝露量を[redacted]に示した。ICH Q3A(R2)及び Q3B(R2)ガイドラインに従うと，これらの結果によっても 不純物XLVI の安全性は確認されたとみなすことができる。

不純物XIX は，0.55～0.59%の 不純物XIX [redacted]を用いて一部の反復投与毒性試験（カニクイザルの 13 及び 39 週間試験を含む），がん原性試験及び生殖発生毒性試験が実施されていることから，ICH Q3A(R2)及び Q3B(R2)ガイドラインに従い，これらの試験に用いられた試料中に存在するレベルまでは 不純物XIX の安全性が確認されたものと考えることができる。

表 8.2.1: 2 ネランドミラスト不純物の安全性確認

Impurity	Assessment	Conclusion	Supportive studies	References
不純物XLVI	General toxicity	Levels ≤4.52% considered qualified	13-week rat repeat-dose toxicity	8.2.2.1, CTD 4.2.3.7.6-01_n00291907
	General toxicity	No evidence of toxicity	Repeat-dose toxicity study in rats, minipigs, and monkeys	[redacted]
	Genotoxicity – *in vitro* mutagenicity	Negative for mutagenicity	Bacterial reverse mutation assay	8.2.2.2, CTD 4.2.3.7.6-21_n00287946
	Genotoxicity – *in vitro* clastogenicity	Not required per ICH M7(R2) and M7(R2) Q&A	No study required as proposed level results in < 1 mg/day	NA
	Genotoxicity – *in vivo*	Negative for genotoxicity	*in vivo* micronucleus assay in rats	[redacted]
	Carcinogenicity	No evidence of carcinogenicity	104-week rat carcinogenicity study	[redacted]
不純物XIX	General toxicity	Levels ≤8.87% considered qualified	13- and 39-week monkey studies	8.2.1.2, CTD 4.2.3.2-09_n00290939, CTD 4.2.3.2-10_n00307319
	Genotoxicity – *in silico* mutagenicity	Negative for mutagenicity	*in silico* Q(SAR) assigned Class 4; no study required as proposed level results in < 1 mg/day	CTD 4.2.3.7.6-02_n00310065
	Genotoxicity – *in vitro* clastogenicity	Not required per ICH M7(R2) and M7(R2) Q&A	No study required as proposed level results in < 1 mg/day	NA
	Carcinogenicity	Levels ≤4.47% considered qualified	26-week Tg.rasH2 mouse carcinogenicity study	8.2.1.2, CTD 4.2.3.4.1-01_n00296852
	Embryo-fetal development	Levels ≤1.33% considered qualified	Rat embryo-fetal development study	8.2.1.2, CTD 4.2.3.5.2-

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

				03_n00289050

8.2.1.1 項及び 8.2.1.2 項で，それぞれの不純物について個別に考察し，実施した試験の結果及び安全性確認の妥当性についても言及する。TK データ（C_{max} 又は AUC の実測値又は推定値）がない場合，体表面積（mg/m^2/日）に基づく動物用量からヒト等価用量（HED）への換算により曝露量を比較した。体表面積の算出には，FDA guidance for industry on Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers, 2005［CTD 4.3-30_R06-1037］に記載されているように，体重 60 kg のヒトの換算係数 37，マウス，ラット及びサルについてはそれぞれ 12.3，6.2 及び 3.1 の換算係数を用いた。ネランドミラストの MRHD である 36 mg/日は，体表面積換算で 22.2 mg/m^2/日に相当する。

8.2.1.1 不純物XLVI の規格値設定の根拠

不純物XLVI は，[redacted]で規格設定が必要な不純物であるが，同時に[redacted]いる。不純物XLVI は[redacted]及び[redacted]において[redacted]で[redacted]ため，ほとんどの[redacted]において，[redacted]は不純物XLVI に[redacted]と考えられる。ただし，[redacted]により測定された[redacted]に含まれる不純物XLVI [redacted]は，[redacted]，並びに[redacted]で異なる（[redacted]項及び[redacted]に記載）。

ラット 13 週間反復投与毒性及び TK 試験において，ネランドミラストに不純物を添加したときと添加しなかったときの一般毒性を比較した（8.2.2.1 項）。

不純物XLVI は，細菌を用いる復帰突然変異試験において，変異原性陰性であった（8.2.2.2 項）。[redacted]における不純物XLVI の規格案では，ネランドミラストの MRHD である 36 mg/日では不純物XLVI の 1 日摂取量は 1 mg 未満となるため，ICH M7(R2)ガイドラインに従い，不純物XLVI の追加の遺伝毒性評価（染色体異常試験）は実施しなかった。さらに，[redacted]の[redacted]により[redacted]でも不純物XLVI が[redacted]ことから，[redacted]及び[redacted]において不純物XLVI [redacted]が生じたことが想定される。[redacted]では，[redacted]，[redacted]及び[redacted]を示唆する変化は認められなかった。[redacted]に示すように，[redacted]不純物XLVI [redacted]は，[redacted]では[redacted]，[redacted]では[redacted]と推定された。

数種の潜在的な不純物を評価するために計画されたラット 13 週間反復投与毒性試験（8.2.2.1 項）及び不純物XLVI を用いた復帰突然変異試験（8.2.2.2 項）において，不純物XLVI の安全性が確認された（表 8.2.1.1: 1）。また，ヒト及び非臨床動物種において，不純物XLVI は[redacted]としても[redacted]ことから，[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]

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

[redacted]及び[redacted]において，不純物XLVI の安全性が確認された。以上より，不純物XLVI について，[redacted]において[redacted]の規格案を支持するための適格性が確認されていると考えられる。

表 8.2.1.1: 1 不純物XLVI の適格性確認

Study type	Report number	Compound Batch number	不純物XLVI (%)	Section
Toxicity: 13-week rat	CTD 4.2.3.7.6-01_n00291907	Nerandomilast V05DMA01280	5.6	8.2.2.1
Mutagenicity: Bacterial reverse mutation assay	CTD 4.2.3.7.6-21_n00287946	不純物XLVI V05AZU00859PA1	99.7	8.2.2.2

8.2.1.2 不純物XIX の規格値設定の根拠

不純物XIX は，概要表［CTD 2.6.7_4 項］に記載したように，反復投与毒性試験，がん原性試験及び生殖発生毒性試験などで用いられた[redacted]に存在していたことが確認されている。サル反復投与毒性試験では，0.55～0.59%の不純物XIX を含有するネランドミラストを 13 及び 39 週間経口投与したことから，ネランドミラストの高用量 30 mg/kg/日を投与した動物では，最大 0.165 mg/kg/日の不純物XIX が投与されたことになる。いずれのサル試験においても NOAEL はネランドミラスト 30 mg/kg/日であった。ネランドミラストの MRHD を投与したときの不純物XIX の用量を HED に変換すると，不純物XIX は 8.87%の含量まで一般毒性に関する安全性が確認されたと考えられる。以下に計算式を示す。

ネランドミラスト 30 mg/kg/日，不純物XIX の含量 0.55%に基づき，不純物XIX の投与量を計算：

不純物XIX 投与量=30 mg/kg/日×0.0055=0.165 mg/kg/日

サルに投与した不純物XIX の投与量を体表面積に基づいて HED に換算：

HED=0.165 mg/kg/日/3.1=0.0532 mg/kg/日

MRHD 36 mg/日を，体重 60 kg を仮定して体重 1 kg あたりに換算：

36 mg/日/60 kg=0.60 mg/kg/日

一般毒性に関する安全性が確認されたと考えられる不純物XIX の含量を計算：

0.0532 mg/kg/日/0.60 mg/kg/日×100=8.87%

同じバッチのネランドミラストはラット EFD 試験及びトランスジェニックマウス 26 週間がん原性試験にも用いられたことから，同様の計算を行い（換算係数はラット 6.2，マウス 12.3 を使用），不純物XIX の投与量を推定した。検討したネランドミラストの最高用量がラット EFD 試験で

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

は 9 mg/kg/日，マウスがん原性試験では 60/100 mg/kg/日であったことから，不純物XIX は，それぞれ 1.33%及び 4.47%まで評価されたとみなすことができる。

[redacted]における 不純物XIX の規格案[redacted]に基づくと，ヒトにネランドミラストを MRHD で投与したときの 不純物XIX の摂取量は 1 mg/日未満であることから，ICH M7(R2)の Q&A ガイドラインに従って遺伝毒性を評価するための毒性試験は実施していない。また，Q(SAR)手法を用いたハザード評価では，不純物XIX はクラス 4 に分類され，変異原性評価は不要であった。この予測は，マウスにおけるがん原性評価結果により裏付けられた。

以上より，不純物XIX について，[redacted]における[redacted]の規格案を支持するための安全性が確認されていると考えられる。

8.2.2 不純物の毒性試験

8.2.2.1 不純物を添加したネランドミラストのラット 13 週間反復投与毒性試験及び TK 試験

不純物の一般毒性を明らかにするために，ラットにネランドミラストを 13 週間以上経口投与し，その毒性を 3 種類の不純物/分解物を添加したときとしないときで比較した［CTD 4.2.3.7.6-01_n00291907］（GLP 適用）。ネランドミラストの用量は 1 又は 3 mg/kg/日とし，それぞれの用量で不純物を添加しない群と添加する群を設けた。不純物の有無でネランドミラストの用量が変わることがないよう，補正係数により調整した。各ネランドミラスト調製液を雌雄ラット（1 群雌雄各 10 例）に，1 日 1 回，13 週間以上強制経口投与した。対照群動物（0 mg/kg/日）には溶媒を同様に投与した。ネランドミラスト（不純物XLVI 含量 0.05%）に添加した不純物は，不純物XX 3.3%），不純物XII（4.9%），及び 不純物XLVI（5.6%）であった。死亡の有無，一般状態，体重，摂餌量，眼科学的検査，臨床病理検査，TK，病理学的検査（剖検，器官重量，腸間膜を含む 40 以上の組織の病理組織学的検査）に基づき，毒性を評価した。

ネランドミラストの血漿中曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-24}）は，投与期間終了時，1～3 mg/kg/日の範囲で用量に比例して増加した。ネランドミラストの血漿中曝露量は，雄ラットでは反復投与により変化しなかったが，雌ではネランドミラストの血漿中曝露量（C_{max} 及び/又は AUC_{0-24}）は Day 1 よりも Day 92 でわずかに高い傾向にあった（1.1～1.7 倍）。ネランドミラストの血漿中曝露量は，雌よりも雄の方がわずかに低い傾向にあり，雌に対する雄の曝露量比は C_{max} で 0.5～1.2 倍，AUC_{0-24} で 0.4～0.9 倍であった。

ネランドミラスト製剤への不純物の添加は，ネランドミラストの血漿中曝露に実質的な影響を及ぼさなかった。ネランドミラストの血漿中曝露量は，ネランドミラスト単独投与群と不純物を含むネランドミラスト投与群で同程度であった。

ネランドミラストに関連する死亡は認められなかった。一般状態，体重，摂餌量，眼科学的検査，臨床病理検査，器官重量，肉眼所見，病理組織学的検査において，ネランドミラスト投与に関連した影響はみられなかった。また，ネランドミラストの同用量の群では，不純物の有無による差は認められなかった。

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

本試験では，ラットに不純物を添加又は添加しないネランドミラストの 1 及び 3 mg/kg/日を 1 日 1 回 13 週間以上強制経口投与した結果，検討したパラメータのいずれにおいても，ネランドミラスト投与に関連した変化は認められず，不純物の有無による顕著な差も認められなかった。したがって，不純物（ 不純物XX，不純物XII 及び 不純物XLVI）の有無は，ネランドミラストの毒性に影響を及ぼさなかった。また，不純物の有無にかかわらず，ネランドミラストの曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-24}）が同程度であったことも，この結論の裏付けとなる。したがって，これらの不純物は，ネランドミラストの高用量 3 mg/kg/日において，安全性が確認されたと考えられる。

以下の計算により 不純物XLVI は 4.52%まで一般毒性の安全性が確認された 不純物XX 及び不純物XII については，[redacted]の含有量が 0.15%を下回り，ICH Q3A(R2)及び Q3B(R2)ガイドラインで規定される安全性確認の必要な閾値以下であることから，安全性の確認を必要としないため，同様の計算は示していない。

ネランドミラスト 3 mg/kg/日，不純物XLVI の含量 5.6%に基づき，不純物XLVI の投与量を計算：

不純物XLVI 投与量=3 mg/kg/日×0.056=0.168 mg/kg/日

ラットに投与した不純物XLVI の投与量を体表面積に基づいて HED に換算：

HED=0.168 mg/kg/日/6.2=0.0271 mg/kg/日

MRHD 36 mg/日（18 mg 1 日 2 回）を，体重 60 kg を仮定して体重 1 kg あたりに換算：

36 mg/日/60 kg=0.60 mg/kg/日

一般毒性に関する安全性が確認されたと考えられる不純物XLVI の含量を計算：

0.0271 mg/kg/日/0.60 mg/kg/日×100=4.52%

8.2.2.2 不純物XLVI の変異原性評価

不純物XLVI の変異原性については，GLP 適用の細菌を用いる復帰突然変異試験において検討した［CTD 4.2.3.7.6-21_n00287946］（GLP 適用）。ネズミチフス菌試験菌株 TA1535，TA1537，TA98，TA100 並びに大腸菌試験菌株 WP2 *uvrA* を用いて，プレート法により，フェノバルビタール/5,6-ベンゾフラボン誘導ラット肝 S9 の存在下及び非存在下で，不純物XLVI 又は対照物質とインキュベートした。予備試験の結果に基づき，本試験では 2000 µg/プレート濃度まで検討した。

不純物XLVI は，S9 mix 非存在下及び存在下で 1000 µg/プレートから析出がみられた。最高濃度まで細菌毒性は認められなかった。不純物XLVI は析出がみられた濃度まで検討した場合，陰性対照と比較して，いずれの試験菌株でも代謝活性化系の有無にかかわらず，復帰突然変異体コロニー数の増加を誘発しなかった。

本試験の条件下では，不純物XLVI は，代謝活性化系の有無にかかわらず，突然変異を誘発しなかった。

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

8.2.3 有機不純物の *in silico* 評価

ネランドミラストの実際の不純物及び潜在的な分解産物は，ICH M7(R2)ガイドラインに従い，有害性リスク評価のための Q(SAR)モデル（Derek Nexus v6.3.0 及び Sarah Nexus v3.3.0）を用いて *in silico* で評価した。さらに，専門家によってデータベース及び文献調査により各不純物が評価された［CTD 4.2.3.7.6-02_n00310065］。表 10: 6 ，表 10: 7，表 10: 8，表 10: 9 に，各クラスの不純物，クラス分けの根拠及び必要な場合管理戦略を示すとともに，各モジュールで使用される不純物の命名法の違いを示した。

8.2.3.1 変異原性の可能性がある不純物又は分解物

クラス 1 不純物は同定されなかった。クラス 2 又は 3 として同定された不純物は，M7(R2)ガイドラインに従う管理戦略を適用した。これらの詳細については，［CTD 3.2.S.3.2］及び［CTD 3.2.S.4.5］に記載する。

クラス 2 の不純物として，不純物I ，不純物II，不純物II，不純物IV 及び不純物V の 5 化合物が同定された（表 10: 6 ）。

クラス 3 の不純物には，不純物VI ，不純物VII，不純物VIII，不純物IX，不純物X 及び 不純物XI の 6 化合物が同定された（表 10: 7 ）。

8.2.3.2 非変異原性不純物又は分解物

その他の不純物又は分解物は，クラス 4 又は 5 に分類された（表 10: 8 及び表 10: 9）。クラス 4 の化合物には，*in silico* 評価で警告構造を有するが，細菌を用いる復帰突然変異試験によって変異原性がないことが示されている原薬又は原薬に関連する化合物と同じ警告構造であるものが含まれる。クラス 5 の化合物には，Q(SAR)予測に基づき変異原性が陰性であると予測されたもの，細菌を用いる復帰突然変異試験の結果が陰性であるもの，並びに変異原性又は発がん性のないこと示す十分なデータが存在するものが含まれる。

8.3 光毒性試験

ネランドミラストの光毒性を，Balb/c 3T3 マウス線維芽細胞を用いた *in vitro* 3T3 ニュートラルレッド取り込み試験により評価した［CTD 4.2.3.7.7-01_U[redacted]-5052］（GLP 適用）。紫外線照射又は非照射の条件下でネランドミラストを細胞に曝露し，細胞の生存率を測定することにより評価した。1.05～59.41 mg/L（ジメチルスルホキシド中の溶解限界濃度）の濃度範囲のネランドミラスト 8 濃度で検討した。

主試験において，photo irritation factor（PIF），及び mean photo effect（MPE）を判定基準としたとき，ネランドミラストは光毒性又は細胞毒性を示さなかった。MPE は 0.012 及び-0.007，PIF は 1 であり，ともに基準（MPE <0.1，PIF <2）を満たした。ネランドミラストは細胞毒性及び光毒性

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

を示さなかったため，紫外線照射/非照射ともに IC_{50} 値は計算できず，光毒性の可能性がないことが示された。

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

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

9. 考察及び結論

9.1 TK 及び曝露量比

8.1.2 項に記載したように，ラット，ミニブタ及びカニクイザルを用いたすべての反復投与毒性試験において，キラル分離ができない分析法を用いて TK を評価した。表 9.1: 1 に，主要な反復投与毒性試験の NOAEL/LOAEL における投与期間終了時の C_{max} 及び AUC_{0-24}，並びに MRHD を投与したときのヒト曝露量との比較（曝露量比）を示す。

なお，動物とヒトの曝露量比は，血漿タンパク結合率を考慮せず，結合型及び非結合型を合わせた総曝露量に基づいて算出した。ただし，f_u にウサギ（4.0%）とヒト（23.1%）では 5.8 倍の差があるため［CTD 2.6.4_4.1 項］，ネランドミラストのウサギとヒトの曝露量比は非結合型に基づき算出した。

表 9.1: 1 主要な反復投与毒性試験の NOAEL/LOAEL における定常状態でのネランドミラストの曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-24}）及び MRHD である 18 mg 1 日 2 回を投与したときのヒト曝露量との比較（キラル分離ができない分析法により測定）

Rat			
Duration (weeks)	4	13	26
NOAEL (mg/kg/day)	3	6	2
C_{max} (nmol/L)[a]	817 / 1150	3830 /5920	822 / 1350
AUC_{0-24} (nmol•h/L)[a]	11300 / 14200	37300 / 62100	6240 / 9890
AUC MoE[a,b]	1.5 / 2	5 / 8	0.8 / 1.3
Reference	CTD 4.2.3.2-01_U[redacted]-3445	CTD 4.2.3.2-02_n00232817	CTD 4.2.3.2-03_n00259627
Minipig			
Duration (weeks)	2	13	39
NOAEL (mg/kg/day)	10	20	3 (LOAEL)
C_{max} (nmol/L)[c]	1480	2780	476
AUC_{0-24} (nmol•h/L)[c]	24400	41350	6760
AUC MoE[b]	3	6	0.9
Reference	CTD 4.2.3.2-05_U[redacted]-1580	CTD 4.2.3.2-06_n00221777	CTD 4.2.3.2-07_n00269853
Cynomolgus monkey			
Duration (weeks)	-	13	39
NOAEL (mg/kg/day)	-	30	30
C_{max} (nmol/L)[c]	-	7010	5660
AUC_{0-24} (nmol•h/L)[c]	-	52400	77100
AUC MoE[b]		7	10
Reference		CTD 4.2.3.2-	CTD 4.2.3.2-10_n00307319

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

	09_n00290939
Human	Trial 1305-0012
Dose (MRHD)	36 mg
C_{max} (nmol/L)	460
2*$AUC_{\tau,ss}$ (nmol•h/L)	7440
Reference	CTD 5.3.3.2-01_c25085412

a Presented as male / female, due to sex differences.
b MoE = multiple of exposure in humans at 18 mg twice daily.
c Presented as combined sex due similarity between sexes.

表 10: 1 に，反復投与毒性試験のすべての用量における単回投与後（Day 1）及び定常状態（投与期間終了時）におけるネランドミラストの C_{max} 及び AUC_{0-24} を示す。

ラットにおける曝露量は，雄よりも雌で高く，単回（Day 1）及び反復投与後の血漿中濃度は同程度であった。4 週間反復投与毒性試験における最高用量は MTD を超え，6～12 mg/kg/日の漸増投与により腸間膜及び消化管の血管/血管周囲の炎症による瀕死状態が引き起こされた。12 mg/kg/日の定常状態における C_{max} 及び AUC_{0-24} は，MRHD におけるヒト曝露量と比較して，雄でそれぞれ 9 及び 5 倍，雌でそれぞれ 8 及び 7 倍であった。ラットは腸間膜及び消化管の血管障害に関連する毒性作用に基づき，ネランドミラストの毒性に最も感受性の高い動物種であると考えられた。ラット 26 週間反復投与毒性試験の NOAEL は 2 mg/kg/日であり，そのときの C_{max} 及び AUC_{0-24} はいずれも，MRHD におけるヒト曝露量の 1 倍（同等）であった。

ミニブタでは，血漿中濃度に明らかな性差はみられなかった。C_{max} 及び AUC_{0-24} は反復投与により増加した。ミニブタの MTD は 20 mg/kg/日であったが，25 mg/kg/日を上回る用量で投与している。25 mg/kg/日における定常状態でのデータは得られていないが，2 週間毒性試験の 30 mg/kg/日における雌雄合算値の定常状態 C_{max} 及び AUC_{0-24} はいずれも，MRHD におけるヒト曝露量の 12 倍であった。13 週間毒性試験の NOAEL は 20 mg/kg/日であった。39 週間毒性試験では 25 mg/kg/日で一般状態不良がみられ，残りの投与期間では用量を 20 mg/kg/日に下げたが，雌雄各 1 例（それぞれ Day 246 及び 273 に安楽殺した）で瀕死状態及び多発性動脈炎などの毒性所見が認められた。39 週間毒性試験では，計画剖検時に，3 mg/kg/日群の 1 例で，肺に有害な血管/血管周囲の多巣性変性/壊死が認められ，心筋変性/壊死がみられたことから，3 mg/kg/日を LOAEL と判断した。このときの定常状態における C_{max} 及び AUC_{0-24} はいずれも，MRHD におけるヒト曝露量の 1 倍（同等）であった。

サルでは，血漿中濃度（C_{max} 及び AUC）には性差はみられなかった。13 及び 39 週間毒性試験を比較すると，同じ用量における AUC_{0-24} は，39 週間毒性試験でより高かった。この違いは，試験間のばらつきを反映しているにすぎないと考えられた。ただし，いずれの試験も同じ試験施設で実施され，Mauritius 由来の動物を用いたが，13 及び 39 週間毒性試験でそれぞれ 3～4 歳（2～4 kg）及び 5.5～7 歳（雄 6.5～10.9 kg，雌 3.2～5.3 kg）のサルを使用したことから，動物の年齢及び/又は体格に関連した影響であった可能性も考えられた。用量漸増/6 週間 DRF 試験では，過剰な嘔吐のため，60 mg/kg/日の用量は忍容性が不良で，そのときの C_{max} 及び AUC_{0-24}（雌雄各 2 例）は，ヒトの曝露量のそれぞれ 25 及び 12 倍であった（表 10: 1）。サルでは血管の毒性所見は認め

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

られず，13 及び 39 週間投与試験での NOAEL は 30 mg/kg/日で，39 週間投与試験での NOAEL における C_{max} 及び AUC_{0-24} はヒト曝露量のそれぞれ 12 及び 10 倍であった。

ネランドミラストをトランスジェニックマウスに最高 60（雄）/100（雌）mg/kg/日までの用量で 26 週間，又はラットに最高 2 mg/kg/日までの用量で 104 週間投与したところ，発がん性を示唆する所見は認められなかった。これらの用量における曝露量（AUC）は，MRHD におけるヒト曝露量のそれぞれ 47/57 倍（雄/雌マウス）及び 1.6/2.2 倍（雄/雌ラット）であった。DRF 試験を含むがん原性試験における定常状態の全身曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-24}，キラル分離ができない分析法を用いて測定）を表 10: 3 に示す。

キラル反転の特徴付けは，ネランドミラストの非臨床試験が終了した後に実施されたことから，それまでに実施された非臨床試験では，キラル分離ができない分析法により血漿中濃度が測定されている。また，キラル反転率は，非臨床動物種，性別，及び/又は用量によって異なる［CTD 2.6.4_8.2_表 8.2: 1］ため，ネランドミラストに基づく曝露レベルの比較は困難である。ただし，PD 1420 は本質的に薬理活性を示さないため，毒性への関与は無視できると判断されることから，非臨床動物種及びヒトにおける C_{max} 及び AUC_{0-24} に基づく曝露量比を評価する際，ネランドミラスト及び PD 1420 の合計濃度（キラル分離ができない分析法により測定）を用いて比較した。この比較では，薬理学的に不活性な PD 1420 を含み，ミニブタを除いて，ほとんどの非臨床動物種で曝露量比はより低くなるため，全体的により保守的であると考えられる。キラル反転を考慮した場合の推定曝露量及び曝露量比は，表 10: 4（反復投与毒性試験及びがん原性試験）及び表 10: 5（生殖発生毒性試験）に示した。

9.2 心血管系

血管の炎症，出血及び壊死を特徴とする血管障害は，PDE4 阻害剤のクラスエフェクトとして知られており［CTD 4.3-18_R10-1559］，ラット及びミニブタで認められた血管障害はネランドミラスト投与による毒性と判断された。一方，サルで認められた血管変化は，高曝露（AUC が MRHD でのヒト曝露量の 39 倍）後の非常に限られた部位（1 例の片側の精巣上体の血管）でのみ認められ，毒性でないと判断した。血管障害は，血管緊張調節障害及びそれに続く炎症反応の結果と考えられている［CTD 4.3-19_R17-0158］。PDE4 阻害剤による血管障害の影響を受ける組織及び器官は様々であり，動物種によっても異なる。PDE4 の発現の種差に関する公表文献では，複数の組織における PDE4B の発現，並びに白血球の PDE4 mRNA 発現及び酵素活性が，ヒトよりもラットで多い又は高いことが示されている［CTD 4.3-10_R18-1245］。Richter らは，PDE4 活性がヒトの心臓よりもげっ歯類の心臓で高いことを明らかにした［CTD 4.3-09_R18-1244］。Dietsch らの報告では，LPS で刺激したラットの全血を *in vitro* において PDE4 阻害剤で処理した場合に IL-6 遊離が増大したが，サルやヒトの全血では IL-6 の遊離は増大しなかった［CTD 4.3-07_R09-0156］。Dietsch らと同様のアッセイを実施したところ，ネランドミラストによる IL-6 遊離は，ラット全血でヒト全血よりも高く，ミニブタ全血ではヒト全血と同程度であった（［CTD 2.6.2_3.3.3 項］及び［CTD 4.2.1.2-03_n00269057］）。

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

ラットでは，ネランドミラストの 6，3，6，2 mg/kg/日をそれぞれ 2，4，13，26 週間投与しても，血管における毒性変化は認められなかった。ラット 26 週間試験において，NOAEL である 2 mg/kg/日での曝露量（AUC）は，MHD でのヒト曝露量と同等であった。ラットに 6/12 mg/kg/日を 4 週間，9 mg/kg/日を 13 週間，及び 4 mg/kg/日以上を 26 週間投与した結果，病理組織学的検査において，腸間膜，消化管，パイエル板，膵臓，及び/又は膣に血管障害（血管/血管周囲の炎症）及び好中球性炎症などの毒性所見が認められた。これらの所見は，4，13 及び 26 週間試験では，それぞれの回復期間終了時に認められなかったことから，回復性があると判断した。

ラットでは，腸間膜が主な標的組織であり，血管/血管周囲の炎症が最初にみられる組織である。同様の変化は隣接する消化管でも検出され，重症例では瀕死又は死亡の原因となった。予定終了時に生存したラットと比較して，早期死亡例では消化管に顕著な変化が認められた。高用量群では，摂餌量の減少により体重/体重増加量が減少し，一般状態不良による瀕死状態/死亡が認められた。早期死亡例における肉眼的変化として，胃，十二指腸，空腸，回腸，結腸，直腸及び/又は盲腸の拡張，変色，異常内容物，びらん及び/又はうっ血が認められた。これらの変化は，好中球性炎症，血管障害，壊死，出血，粘膜杯細胞の過形成，拡張，うっ血及びびらん/潰瘍の病理組織学的所見と一致した。また，腸間膜/大網の血管障害及びうっ血も認められた。ラット 26 週間毒性試験では，NOAEL である 2 mg/kg/日において認められたネランドミラストに関連する消化管所見は，腸間膜の血管/血管周囲における軽微な炎症のみであり，毒性ではないと判断した。4 mg/kg/日以上の投与では，腸間膜の血管炎の程度は軽微から軽度まで様々であった。

ミニブタでは，30 mg/kg/日（曝露量［AUC］は MRHD におけるヒト曝露量の 12 倍）を 2 週間投与したとき，胆嚢炎，胆嚢動脈の血管障害，及び盲腸の炎症が認められた。2 週間の回復期間終了時に，30 mg/kg/日の雄 1 例の胆嚢で変化（胆嚢炎及び動脈中膜肥大）が持続したが，血管障害所見は明らかでなかったことから，回復性があると考えられた。ミニブタ 13 週間毒性試験において，20 mg/kg/日（曝露量［AUC］は MRHD におけるヒト曝露量の 6 倍）までの用量では，ネランドミラスト投与に関連した病理組織学的所見は認められなかった。しかし，39 週間毒性試験において，ミニブタに 3 又は 10 mg/kg/日（曝露量［AUC］は MRHD におけるヒト曝露量のそれぞれ 1 及び 3 倍）の投与により，肺の動脈や肺胞毛細血管，冠動脈における血管/血管周囲の変性/壊死及び動脈肥大/過形成，大動脈周囲の血管の変化，左室乳頭筋の心筋変性/壊死，並びに冠状溝の脂肪組織における混合細胞炎症などの変化が認められた。また，ミニブタに 25/20 mg/kg/日（曝露量は MRHD におけるヒト曝露量の 6 倍）を 39 週間投与したとき，大動脈周囲/血管周囲の変性/壊死，心臓全体の動脈の肥大/過形成，左室動脈の血栓，左室及び心房の心筋線維化，及び/又は筋線維変性が認められ，PDE4 阻害関連作用の標的器官として心臓が挙げられる。39 週間毒性試験の 25/20 mg/kg/日群で早期死亡したミニブタでは，足根骨周囲組織の動脈における血管/血管周囲の変性/壊死，並びに血管周囲（大動脈及び腸骨動脈），卵巣，膣，脾臓，腸間膜及び坐骨神経の動脈における多発性動脈炎が認められた。

ラット及びミニブタでは，血管障害と関連する瀕死及び/又は死亡が認められた。ラット 4，13 及び 26 週間毒性試験では，腸間膜及び消化管の血管/血管周囲の炎症，一般状態不良，あるいは後肢の変化（肥大性骨症）に関連して瀕死状態となり，死亡又は安楽殺に至った。ラットの 4，13 及

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

び 26 週間毒性試験において，それぞれ 12，9 及び 7.5 mg/kg/日の用量は MTD を超えていた。26 週間毒性試験では，4 mg/kg/日群で 2 例が早期死亡に至り，それまでの結果と一致しなかったが，PDE4 阻害の影響に感受性の高い動物であった可能性がある。ミニブタでは，2 週間試験において 30 mg/kg/日群の雌 1 例で，ストレスのかかる採血直後に死亡が認められたが，これは頻脈及びネランドミラスト投与による血管障害に関連して循環血液量減少性ショックが起こったためと考えられた。この動物では，腸間膜結合組織及び複数の器官（肝臓，胆嚢，腎臓，膀胱，卵巣，子宮頸部及び胃）の実質内の動脈/細動脈にフィブリノイド変性が認められた。ミニブタの 13 週間試験では 20 mg/kg/日まで死亡は認められなかったが，39 週間試験では 25/20 mg/kg/日を投与した 2 例で多発性動脈炎による早期死亡がみられた。

サルに最高 30 mg/kg/日を 13 又は 39 週間反復投与したとき，ネランドミラスト投与に関連すると考えられる血管所見は認められず，そのときの曝露量（AUC）は MRHD におけるヒト曝露量のそれぞれ約 7 及び 10 倍であった。30 mg/kg/日の用量がサルの MTD と判断されたが，これは 30 mg/kg/日群で頻回の嘔吐が認められたためであった。サル用量漸増/6 週間 DRF 試験では，100/60 及び 300 mg/kg/日群各 1 例の心室中隔で，それぞれ血管変化を伴わない限局性心筋変性及び限局性心筋壊死が認められ，このときの曝露量（AUC）は MRHD におけるヒト曝露量のそれぞれ 14 及び 39 倍（雌雄合算；100 及び 300 mg/kg/日で，それぞれ雌雄各 4 例及び 2 例）に相当した。6 週間 DRF 試験で 300 mg/kg/日を投与した 1 例において，精巣上体の血管に片側性で多巣性の血管炎がみられたが，隣接組織への影響は認められなかったことから，毒性ではないと判断した。同試験では，300 mg/kg/日群で嘔吐，自発運動低下，脱水，倦怠感，食欲不振，頻脈，蒼白，体温低下，横臥及び/又は円背姿勢がみられ，忍容性不良のためサルを安楽殺したが，血管所見は認められなかった。

PDE4 阻害剤（SCH 351591，ロフルミラスト並びに市販薬であるアプレミラスト）［CTD 4.3-11_R17-0915，CTD 4.3-16_R17-0916，CTD 4.3-15_R17-0919］を投与した複数の動物種（ラット，ミニブタ及びサル）において，消化管/腸間膜への影響が認められている。PDE4 阻害剤のその他の標的器官/組織には，心臓，肝臓，肺，胸腺及び膵臓が含まれ，マウス，ラット，ハムスター，イヌ及びサルの雌雄生殖器においても病変が認められている。マウスを用いたアプレミラストの試験では，90 日間の反復投与後，休薬により，PDE4 阻害に関連する血管障害の回復性が示された［CTD 4.3-15_R17-0919］ことから，血管障害は可逆的であると考えられている。

サルはヒトへの影響を評価するための最も適切な動物種であり，ラットは PDE4 阻害に関連する毒性に対して最も感受性の高い動物種であると考えられる。ネランドミラストの非臨床試験においてラットが PDE4 阻害に対して高い感受性を示すことが確認され，その結果はヒトにおけるネランドミラストの安全な使用を担保するものであった。PDE4 阻害により誘発される血管炎に感受性を有する動物種であるミニブタで毒性試験を実施した結果，用量反応性を示す毒性所見が認められ，ラットでみられた結果と一致した。

ネランドミラストの投与に関連する臨床病理パラメータの変化（白血球数，好中球数，リンパ球数及び単球数の増加，フィブリノーゲンの増加，A/G 比の低下を伴うアルブミンの減少［ラット］，若しくはグロブリンの増加［ミニブタ］）は，血管障害によるものと考えられた。

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

ラットの 4，13 及び 26 週間反復投与毒性試験において，それぞれ 6/12，9 及び 2 mg/kg/日以上の群の雌雄で，白血球数，好中球数，リンパ球数及び/又は単球数の増加が認められた。これらの変化は，病理組織学的検査において種々の組織でみられた血管障害及び好中球浸潤の所見と関連していた。ラット 26 週間毒性試験では，フィブリノーゲンの増加及び A/G 比の減少を伴うアルブミンの減少が用量依存的に認められた。

ミニブタでは，39 週間毒性試験においてのみ，ネランドミラスト投与に関連した臨床病理パラメータの変化が明らかであった。3，10 及び 25/20 mg/kg/日の用量で投与した動物では，A/G 比の減少を伴う用量依存性のグロブリンの増加が認められ，数例の動物ではフィブリノーゲンの増加が認められた。これらのパラメータの変化は炎症反応を反映するものと考えられた。

サルでは，6 週間 DRF 試験又は 13 及び 39 週間 GLP 適用試験において，臨床病理パラメータに毒性所見は認められなかったが，6 週間 DRF 試験の 100 mg/kg/日群では，反復嘔吐による明らかな二次的変化がみられた。

9.3 消化器系

用量漸増/6 週間 DRF 試験で，60 mg/kg/日以上の用量（曝露量［AUC］は MRHD におけるヒト曝露量の 12 倍以上）で，過剰な反復嘔吐が用量依存的に認められ，サルにおける用量制限所見であった。ネランドミラストは PDE4B の選択的阻害剤であり，その作用は PDE4D の阻害作用と比較して 9 倍強い［CTD 2.6.2_6 項］が，高曝露では PDE4D 阻害が起こる可能性がある。PDE4D の阻害は催吐作用をもたらすことから，カニクイザル用量漸増/6 週間 DRF 試験でみられた反復嘔吐は，ネランドミラストの PDE4D 阻害によるものと考えられた。

PDE4 阻害による血管障害と関連するラット消化管への影響については，9.2 項で考察した。

9.4 雄の生殖器系

ネランドミラストを用いた非臨床試験の結果を証拠の重み付けに基づいて評価し，長期間投与による雄の受胎能，交配成績又は生殖系への影響に懸念はないことが示された。ミニブタ及びカニクイザルを用いた 39 週間までの反復投与毒性試験において，雄性生殖器系にネランドミラスト投与に関連した変化は認められなかった。ネランドミラストを MTD 以下の用量で投与した場合，ラットの生殖能又は交配成績に影響はみられなかった。また，雄ラットに約 14 週間投与しても，精子の運動性，数及び形態に影響は認められなかった。病理組織学的検査においてラットの精巣にみられた所見は，公表文献に記載されている PDE4 阻害剤に関連した変化であり，ヒトに関連するものではないと考えられた。これらの所見及びヒトへの関連性については，以下で詳細に考察する。

ラットを用いた 4～26 週間反復投与毒性試験，及びネランドミラストを雄ラットに計画剖検前の約 8 又は 14 週間投与した 2 つの FEED 試験において，精巣重量の増加が，3～6/12 mg/kg/日の用量で認められた。精巣重量（絶対重量並びに体重又は脳重量に対する相対重量）の増加は 4～13%の範囲で変動し，用量又は投与期間との明確な関連はみられなかった。病理組織学的検査では，ネランドミラスト投与に関連した変化として，精巣で精細管上皮の空胞化，管拡張（精細管，

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

精巣網及び精巣上体頭部）及び残余小体の増加が認められたが，毒性ではないと判断した。これらの変化は，2 週間試験（13 週間試験のサテライト群）で認められたが，同試験の 13 週間投与後の検査では進行はみられず，26 週間試験では認められなかった。いずれの試験においても，ネランドミラスト投与に関連する精巣管の変性は認められなかった。雄ラットにネランドミラストを 14 週間以上投与した FEED 試験では，精子の運動性，数及び形態への影響は認められなかった。

PDE4 阻害に関連する所見（精巣における精細管変性及び萎縮及び精子形成障害，精巣上体における精子減少症及び肉芽腫，並びに精嚢における萎縮）は，アプレミラストではサルで，ロフルミラストではマウス，ラット，ハムスター及びイヌで報告されている［CTD 4.3-11_R17-0915, CTD 4.3-15_R17-0919］。Heuser らは，その機序について，ラットの輸出管及び精巣上体管における体液ホメオスタシスの障害に関連して，管腔液及び精子内容物の異常，排出管系の特定部位における上皮障害，精子漏出，並びに肉芽腫形成が生じたと考察している［CTD 4.3-08_R17-0906］。ネランドミラストの投与に関連したラット生殖器官の所見は，他の PDE4 阻害剤に比べて重症度が低く，ネランドミラストを用いた反復投与毒性試験において，ラット，ミニブタ及びサルの生殖組織に対する他の影響は認められなかった。以上をまとめると，ネランドミラストの投与に関連してラットの精巣でみられた変化について，ヒトにおける安全性上の懸念は低いと考えられる。

9.5 雌の生殖器系

性成熟動物を用いたサル 39 週間投与試験（3.3.3 項）では，ネランドミラストの 10 及び 30 mg/kg/日（曝露量は MRHD におけるヒト曝露量の 3 及び 10 倍）の投与により散発的な月経周期の延長（表 9.5: 1）が認められた。3 mg/kg/日（曝露量［AUC］は MRHD におけるヒト曝露量と同程度）を投与したサルでは，月経周期に影響は認められず，雌性生殖器におけるネランドミラスト投与に関連した病理組織学的変化はいずれの用量でも認められなかった。

表 9.5: 1 対照群及びネランドミラスト投与群のサルにおける月経回数及び月経周期期間の比較

Dose (mg/kg/day)	Number of Menstrual Cycles			Length of Menstrual Cycles (days)		
	Mean	SD	N	Mean	SD	N
0	9	0.8	6	31	6.2	6
3	8	0.5	4	32	6.0	4
10	7	0.8	4	37	10.5	4
30	6	1.3	6	40	11.6	6

ラット FEED 試験 1 において，6 mg/kg/日以上の群で，黄体数の増加が認められたが，発情周期に変化は観察されなかった。CByB6F1 マウス（Tg.rasH2 マウスの非トランスジェニック同腹児）において，26 週間のがん原性試験の用量を決定するために実施した 4 週間 DRF 試験において卵巣萎縮が認められ，その発生率は 100 及び 200 mg/kg/日（曝露量［AUC］は MRHD におけるヒト曝露量のそれぞれ 27 及び 98 倍）で用量依存性を示した。卵巣の萎縮は，黄体，卵母細胞，卵胞の数の減少によるものであり，正常な発情周期で典型的にみられる病理組織像ではなかったが，

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

膣及び子宮は，ほとんどの動物で発情周期があることが示唆される病理組織像であった。Tg.rasH2 マウス 26 週間がん原性試験では卵巣の変化は認められなかった。

上記のマウス，ラット及びサルの雌性生殖器系におけるネランドミラスト投与に関連する変化は，PDE 阻害を介した cAMP 濃度の変化に起因し，その結果ホルモン調節に影響を及ぼしたためと考えられる。cAMP と PDE のバランスは，卵胞の成熟及び排卵を制御するホルモンレベル，並びに分子シグナル伝達を調節する重要な要素である［CTD 4.3-34_R24-3067, CTD 4.3-17_R17-0922, CTD 4.3-35_R24-3068］。サルにおける所見は，ネランドミラストが妊娠可能な女性へ影響を与える可能性を示唆している。

Pan-PDE4 阻害剤である SCH 351591 を 3 カ月間投与したマウスでは，発情周期の変化，卵巣重量の増加，大型の黄体数増加，並びに卵巣，子宮及び/又は膣の萎縮がまれに認められた［CTD 4.3-17_R17-0922］。その他の PDE4 阻害剤でも，マウスで子宮及び子宮頸部の萎縮が認められているほか，マウス，ラット及び/又はサルで発情への影響及びエストラジオール濃度の変化が認められている［CTD 4.3-11_R17-0915，CTD 4.3-15_R17-0919］。

ネランドミラスト投与に関連して，ラット 4 週間毒性試験で膣における血管障害及び好中球性炎症がみられ，ミニブタ 39 週間毒性試験で卵巣及び膣における血管/血管周囲の変性/壊死が早期死亡例で認められた。しかし，サル 39 週間毒性試験では同様の変化は認められなかった。これらの血管所見は PDE4B 阻害によるものと考えられる（9.2 項）。

9.6 生殖発生毒性

ラットの FEED 試験 1 では，9 mg/kg/日を投与した雌雄で交尾率，受胎率，妊娠率の減少とともに瀕死/死亡が認められたが，6 mg/kg/日では認められなかった。9 mg/kg/日群の雌雄で認められた受胎能及び着床までの初期発生に関する変化は，毒性であると考えられた。9 mg/kg/日群では早期吸収胚数及び着床後胚損失率の有意な増加が認められた。6 mg/kg/日でみられた早期吸収胚及び着床後胚損失は極めて低頻度であり，2 例の母動物で同腹児の全胚吸収が認められたことによるものであった。6 mg/kg/日では，これらの変化は有意ではなかったが，試験施設背景対象データの範囲外であった。6 mg/kg/日における早期吸収胚及び着床後胚損失はネランドミラストに関連すると考えられたが，生存胚数に影響するものではなかった（試験施設背景対象データの範囲内であった）。6 mg/kg/日までの用量で長期間投与した雄ラットを，無処置の雌と交配させた第 2 の試験（FEED 試験 2）では，雄の生殖能に対する影響は認められず，精子の運動性，数及び形態にも影響は認められなかった。したがって，FEED 試験 1 において 9 mg/kg/日で認められた影響は，PDE 阻害による毒性に関連する瀕死/死亡に起因するものと考えられた。FEED 試験 1 の雌における受胎能及び初期胚・胎児発生に対する NOAEL は 6 mg/kg/日であると考えられ，そのときの曝露量は MRHD におけるヒト曝露量の 3～4 倍であった。FEED 試験 1 の雌ラットでは，発情周期への影響はみられなかった。主要な生殖発生毒性試験の全身曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$［定常状態］，キラル分離ができない分析法により測定）を表 10: 2 に示す。

ラット又はウサギを用いた EFD 試験では，9 及び 15 mg/kg/日の最高用量（曝露量［AUC］は MRHD におけるヒト曝露量のそれぞれ約 7 及び 4 倍［ウサギは非結合型に基づく］）まで，形態

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

異常（変異を含む）又は胎児毒性（胎児の成長に対する影響）は認められなかった。ラットでは 6 及び 9 mg/kg/日の用量で着床後胚損失による胚致死が認められ, NOEL は 3 mg/kg/日（曝露量［AUC］は MRHD におけるヒト曝露量の約 3 倍）であった。

妊娠雌ラットの出生前及び出生後の発生期間中にネランドミラストを投与したところ, 3 mg/kg/日（曝露量は MRHD におけるヒト曝露量の約 3 倍）で母体の機能又は毒性，並びに F_1（出生児）の発生，運動機能及び生殖機能に毒性は認められず，ネランドミラストの MRHD におけるヒト曝露量の 3（妊娠 6 日）～2 倍（授乳 10 日）であった。PPND DRF 試験では，6 mg/kg/日（EFD 試験及び 2 週間反復投与毒性試験の TK データに基づき推定した曝露量［AUC］は MRHD でのヒト曝露量の 5～倍）群で出生後 3 日に同腹児の体重の有意な低値が認められたが，PPND 本試験では 3 mg/kg/日群で同腹児の体重減少は認められなかった。哺育期間中及び離乳前の出生児の血漿中にネランドミラストが検出された（キラル分離ができない分析法により測定）ことから，ネランドミラストのラット乳汁への分泌が示唆された。このことは，[^{14}C]ネランドミラストを経口投与した授乳ラットの乳汁中にネランドミラスト関連放射能が排泄されたことにより裏付けられた［CTD 2.6.4_6.2 項］。

PDE4 阻害剤であるアプレミラスト，ロフルミラスト及び SCH351591 については，いずれも胚・胎児試験においてネランドミラストと同様の毒性が認められている［CTD 4.3-11_R17-0915,CTD 4.3-15_R17-0919, CTD 4.3-17_R17-0922］。

9.7 骨

ラットにおいて，ネランドミラストの長期反復投与後に，脛骨の骨膜における炎症と骨新生を特徴とする肥大性骨症が少数の動物で認められた。これらの所見は, 26 週間毒性試験の 7.5 mg/kg/日群（曝露量［AUC］は MRHD におけるヒト曝露量の 6 倍；表 10: 1）及び 2 年間がん原性試験の 2 mg/kg/日群（曝露量［AUC］は MRHD におけるヒト曝露量の 2 倍；表 10: 3）の動物で認められた。臨床的には，肢末端の紅斑及び滲出液を伴う後肢の一過性の片側性腫脹がみられた。重症度が高い場合は，自発運動低下が認められたため，動物を安楽殺した。また，がん原性試験では計画剖検例のうち，少数の動物においても四肢の腫脹が認められたが，一過性であり，病理組織学的検査において肥大性骨症の所見は認められなかった。26 週間反復投与毒性試験では，13 週間の回復期間後に骨新生の発生率及び重症度は減少し，炎症がみられなかったことから，肥大性骨症は可逆性であることが示唆された。

後肢の炎症及び骨新生は PDE4 阻害と関連すると考えられており，他の PDE4 阻害剤においてもげっ歯類で同様の所見が報告されている［CTD 4.3-37_R24-3154, CTD 4.3-31_R20-3186, CTD 4.3-32_R20-3187］。Heuser らの 2012 年の欧州毒性病理学会での発表［CTD 4.3-36_R24-3062］では，ラットにおけるこれらの所見は，PDE3/4 阻害剤及び PDE4 阻害剤の投与により，四肢遠位部への血流増加及び血管平滑筋弛緩が誘導されることに関連すると考察している。Losco らは，ラットに PDE4 阻害剤 SCH351591 を投与したときに後肢及び結合組織に広範な浮腫が観察されたことを報告している［CTD 4.3-17_R17-0922］。Epstein は，PDE4 阻害に関連する cAMP の増加が，骨芽細胞による骨形成と破骨細胞による骨破壊のバランスに影響を及ぼしたために骨の変化がみられた

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

可能性について考察し，PDE4 阻害による cAMP 増加が破骨細胞の運動性を阻害し，その結果として骨吸収が阻害されると仮定している［CTD 4.3-20_R20-2840］。ただし，この仮説では，PDE4 阻害による骨芽細胞の分化及び骨新生に対する影響の可能性を除外することはできなかった。

非げっ歯類ではネランドミラスト投与による肥大性骨症は認められなかった。ミニブタ 39 週間毒性試験において，25/20 mg/kg/日（曝露量［AUC］は MRHD におけるヒト曝露量の 6 倍；表 10: 1）で四肢の一過性の腫脹及び運動への影響が認められ，病理組織学的検査では，足根周囲組織における血管/血管周囲の変性が観察されたが，骨新生は観察されなかったため，ラットで認められた所見と同質のものとは考え難い。カニクイザル 39 週間毒性試験（最高用量での曝露量［AUC］は MRHD におけるヒト曝露量 10 倍；表 10: 1）においても，ラットでみられた骨病変は認められなかった。動物種間の所見，曝露量比及び公表文献の情報に基づくと，ネランドミラストを長期間投与したラットでみられた肥大性骨症が，治療用量を投与したときのヒトにおいて発生する可能性は低いと考えられる。

9.8 代謝物

ネランドミラストのヒト主要代謝物である BI 764333 は，ネランドミラストの経口投与後，複数の非臨床動物種で生成される。BI 764333 は，ネランドミラストの反復投与毒性試験，生殖発生毒性試験及びがん原性試験において，BI 764333 の影響を評価するのに十分な曝露量が得られた。反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験において認められた毒性所見はいずれも PDE4 阻害によるものであり，BI 764333 の毒性変化への関与はなかったと結論された。BI 764333 は，*in vitro* の細菌を用いる復帰突然変異試験及びヒトリンパ球を用いる染色体異常試験において突然変異誘発性及び染色体異常誘発性が陰性であり，ネランドミラストのがん原性試験においてがん原性を示唆する所見は認められなかったことから，BI 764333 に遺伝毒性及びがん原性はないと判断した。BI 764333 を用いた hERG 試験において，カリウムチャネルに対する作用は軽微であった。

ネランドミラストの *S*-エナンチオマー（PD 1420）は，ヒトにおける主要でない代謝物であり，[redacted]でもある。PD 1420 は，PDE4B の阻害作用がネランドミラストの 66 倍弱いことが示されており，ヒトでは PD 1420 が PDE4B 阻害に関与していないと考えられている。PD 1420 は，マウスを除いてすべての非臨床動物種の生体内で生成されるが，キラル反転の程度は，動物種間で異なり，性別及び/又はネランドミラストの用量でも異なる可能性がある。すべての毒性試験におけるネランドミラストの血漿中濃度はキラル分離ができない分析法により測定されたため，ネランドミラスト及び PD 1420 の実際の濃度は推定値である。ミニブタ以外の非臨床動物種では，ネランドミラストの *in vivo* キラル反転はヒトよりも低かった。したがって，本毒性試験概要文では，非臨床試験における NOAEL 又は LOAEL での曝露量とヒト曝露量との比較は，いずれもキラル分離ができない分析法により測定した値を用いて計算されているが，この曝露量比はミニブタを除く動物種についてより保守的であると判断される（表 8.1.2: 1）。

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

9.9 不純物

ICH M7(R2)に従って潜在的な変異原性不純物を評価した。クラス 2 及び 3 に指定された不純物については，ICH M7(R2)に従い，曝露を最小限に抑えるために適用可能な管理戦略が採用された。原薬/製剤規格が設定された不純物は 不純物XLVI（[redacted]規格は[redacted]）及び 不純物XIX（[redacted]が[redacted]）であったが，両不純物は ICH Q3A(R2)及び Q3B(R2)のガイドラインに従って安全性が確認されていることから，提案された規格が支持される。

9.10 安全性薬理及び毒性試験に関する結論

安全性薬理，反復投与毒性，がん原性，遺伝毒性及び生殖発生毒性試験の結果から，ネランドミラストをヒトに MRHD を経口投与した場合の安全性が裏付けられた。すべての主要な試験は，GLP の要件及び ICH ガイドラインに従って実施された。

安全性薬理コアバッテリー試験では，ヒトの治療用量における心血管，呼吸又は中枢神経系への作用に対する懸念は示唆されなかった。また，ネランドミラストが光毒性を誘発する可能性は低いと考えられた。

ネランドミラストは，PDE4B を強力かつ優先的に阻害し，PDE4D と比べて 9 倍の選択性を示す PDE4 阻害剤である。非臨床動物種における pan-PDE4 阻害剤のクラスエフェクトとして，血管/血管周囲の炎症，変性，壊死及び出血が知られているが，PDE4 発現に種差があることから，毒性の主要標的器官/組織には動物種間におけるばらつきが考えられる。ネランドミラストに起因する毒性に対して，ラットが最も感受性の高い動物種であると考えられたが，サルはヒトにおける影響予測に最も適した動物種であり，サルがヒトへの関連性が最も高い動物種であると判断された。ラット 26 週間及びミニブタ 39 週間反復投与毒性試験のそれぞれの NOAEL 及び LOAEL における曝露量（AUC）は，MRHD におけるヒト曝露量と同程度であった。より高い曝露レベルでは，標的器官/組織（ラットでは腸間膜及び消化管，並びにミニブタでは心臓）において血管障害がみられ，重症例ではそれ以外の器官及び組織でも明らかな毒性所見が認められた。サルでは，NOAEL における曝露量（AUC）は MRHD におけるヒト曝露量の 10 倍であった。サルでは，これ以上の曝露レベルでも血管障害は明らかではなかったが，MRHD におけるヒト曝露量と比較してそれぞれ 14 及び 39 倍の曝露量（AUC）で，心筋変性及び壊死が認められた。公表文献では，サルにおいても PDE4 阻害剤による血管変化が起こり得ることが示唆されているが，ネランドミラストの 300 mg/kg/日を投与した雄 1 例の精巣上体の血管で認められた片側性多巣性血管炎を除いて，サルではネランドミラスト投与に関連した血管の変化は認められなかった。したがって，ヒトにおいてネランドミラストを MRHD で投与した場合に，ネランドミラストが血管障害を引き起こす可能性は低いと考えられる。

サルでは，ネランドミラストによる嘔吐が用量制限毒性であったが，これは PDE4D に対するオフターゲット作用による可能性が高い。ネランドミラストを投与したヒトでも催吐作用がみられることがあるが，MRHD における曝露量はサルの NOAEL における曝露量より 10 倍低いことから，ヒトで催吐作用がみられる可能性はサルよりも低いと考えられる。

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

ネランドミラストのがん原性試験及び遺伝毒性試験では，がん原性の可能性，並びに突然変異誘発性及び染色体異常誘発性が認められなかったことから，ネランドミラストがヒトにおいて発がん作用を引き起こす可能性は低いと判断された。

Pan-PDE4 阻害剤で報告されているのと同様に, ネランドミラストは, 雌ラットにおいて, MRHD におけるヒト曝露量の 5 倍の曝露量で胚致死（早期吸収胚の増加及び着床後胚損失）を引き起こした。ヒト曝露量の 3 倍の曝露量では，着床後胚損失は認められなかった。雄ラットの受胎能，交尾行動及び精子検査パラメータにネランドミラスト投与の影響はみられなかった。ラット又はウサギにおいて，ネランドミラストは MRHD におけるヒト曝露量（AUC）のそれぞれ約 7 及び 4 倍（ウサギでは非結合型に基づく）まで形態異常誘発性を示さなかった。出生前及び出生後の発育期間中に母動物にネランドミラストを投与したとき，MRHD におけるヒト曝露量の 2 倍の母動物曝露量で，出生児の発育，行動及び生殖能に影響はみられなかった。これらの生殖発生毒性試験の成績に基づき，ネランドミラストは着床後胚損失（流産）を引き起こす可能性があると考えられ，妊娠中又は妊娠を希望する女性には適切な助言を行うべきである。ネランドミラストは形態異常誘発性の可能性を示さなかったため，妊娠が判明した女性患者は，治療の継続に関する有益性とリスクを検討するためにカウンセリングを受けるべきである。ネランドミラストを服用する男性における生殖能への影響は予想されず，性的パートナーの曝露によるリスクの可能性は極めて低いとみなされる。

サルにおいて, 散発的な月経周期の延長が, MRHD におけるヒト曝露量の 3 倍以上の曝露（AUC）量で認められたが，ヒト曝露量と同程度の曝露量では認められなかった。妊娠可能な女性には，この所見について情報提供し，適切な助言を行うべきである。

ヒトの主要代謝物 BI 764333 は非臨床動物種の生体内で生成され，適切に評価されている。BI 764333 に関連する明らかな毒性は認められなかった。不純物 不純物XLVI 及び 不純物XIX の規格案は，毒性試験の適格性評価により支持されている。変異原性又は変異原性の可能性のある不純物が確認されているが，MRHD の投与では毒性学的懸念の閾値（1.5 µg/日）以下に留まるように管理される。

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

10. 図表

表 10: 1 ネランドミラストの反復投与試験における曝露量とヒト曝露量との比較

Study type report no.	Dosage (mg/kg/day)	Sex	C_{max} [a] (nmol/L)		AUC_{0-24} [a] (nmol•h/L)		Ratio of Animal to Human Exposure[b]			
							C_{max}		AUC_{0-24}	
			Day 1	SS[c]	Day 1	SS[c]	Day 1	SS	Day 1	SS
2-week Rat (GLP) CTD 4.2.3.2-02_n00232817	6	M F	3300 4920	2810 5720	25100 52100	19500 45300	7 11	6 12	3 7	3 6
4-week Rat (GLP) CTD 4.2.3.2-01_U[redacted]-3445	0.2	M F	115 162	135 140	737 1260	691 1200	0.3 0.4	0.3 0.3	0.1 0.2	0.1 0.2
	1	M F	629 657	407 518	4010 5720	3160 4760	1.4 1.4	0.9 1.1	0.5 0.8	0.4 0.6
	3	M F	1810 1730	817 1150	10900 16100	11300 14200	4 4	2 3	1.5 2	1.5 2
	6	M F	2110 3500	- -	16300 34400	- -	5 8	- -	2 5	- -
	12	M F	3130[d] 2960[d]	4100 3700	40800[d] 57100[d]	39400 53400	7 6	9 8	5 8	5 7
13-week Rat (GLP) CTD 4.2.3.2-02_n00232817	3	M F	1710 2380	2080 3190	10300 19500	16900 26600	4 5	5 7	1.4 3	2 4
	6	M F	3300 4920	3830 5920	25100 52100	37300 62100	7 11	8 13	3 7	5 8
	9	M F	5850 8450	4780 5920	45300 69000	51100 74900	13 18	10 13	6 9	7 10
26-week Rat (GLP) CTD 4.2.3.2-03_n00259627	2	M F	894 1170	822 1350	5240 9860	6240 9890	2 3	2 3	0.7 1.3	0.8 1.3
	4	M F	1730 2530	2090 3280	10600 24000	19000 35400	4 6	5 7	1.4 3	3 5
	7.5	M F	4290 5890	4380 5330	27300 69000	32100 52300	9 13	10 12	4 9	4 7
Escalating dose Minipig (non-GLP) CTD 4.2.3.2-04_U[redacted]-2063	3[e]	M F	379 518	- -	3910 7820	- -	0.8 1.1	- -	0.5 1.1	- -
	10[e]	M F	1030 1190	- -	14100 19900	- -	2 3	- -	2 3	- -
	30[e]	M F	2720 2400	5370 6500	49100 49400	95500 133000	6 5	12 14	7 7	13 18
2-week Minipig (GLP) CTD 4.2.3.2-05_U[redacted]-1580	3	M F	509 404	514 315	4640 3700	6610 4590	1.1 0.9	1.1 0.7	0.6 0.5	0.9 0.6
	10	M F	1320 1330	1450 1510	14800 16100	25200 23500	3 3	3 3	2 2	3 3
	30	M F	2470 1850	5250 5310	43300 33500	89800 84400	5 4	11 12	6 5	12 11
13-week Minipig (GLP) CTD 4.2.3.2-06_n00221777	3	M F	423 510	578 605	4090 4460	8610 9010	0.9 1.1	1.3 1.3	0.5 0.6	1.2 1.2
	10	M F	834 1510	1690 2060	11200 15500	23800 27900	2 3	4 5	2 2	3 4
	20	M F	1450 1840	2500 3060	18300 31000	34400 48300	3 4	5 7	3 4	5 6

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

Study type report no.	Dosage (mg/kg/day)	Sex	C_{max} [a] (nmol/L)		AUC_{0-24} [a] (nmol•h/L)		Ratio of Animal to Human Exposure[b]			
							C_{max}		AUC_{0-24}	
			Day 1	SS[c]	Day 1	SS[c]	Day 1	SS	Day 1	SS
39-week Minipig (GLP) CTD 4.2.3.2-07_n00269853	3	M	288	489	3520	7470	0.6	1.1	0.5	1.0
		F	263	463	3840	6040	0.6	1.0	0.5	0.8
	10	M	758	1550	9960	22400	2	3	1.3	3
		F	834	1910	11500	26000	2	4	1.5	3
	25/20	M	1250	2920	20900	48000	3	6	3	6
		F	946	2540	16500	38200	2	6	2	5
Escalating dose Monkey (non-GLP) CTD 4.2.3.2-08_n00280519	20[f]	M	-	2520	-	31900	-	5	-	4
		F	-	5250	-	52600	-	11	-	7
6-week dose range-finding Monkey (non-GLP) CTD 4.2.3.2-08_n00280519	100[f]	M	-	8640	-	157000	-	19	-	21
		F	-	9280	-	132000	-	20	-	18
	30	M	-	7280	-	91100	-	16	-	12
		F	-	7980	-	65100	-	17	-	9
	60[g]	M	-	11700	-	88300	-	25	-	12
		F	-	11500	-	88200	-	25	-	12
	100[g]	M	-	8610	-	101000	-	19	-	14
		F	-	10800	-	103000	-	23	-	14
	300[h]	M	-	13100	-	204000	-	28	-	27
		F	-	25200	-	371000	-	55	-	50
13-week monkey (GLP) CTD 4.2.3.2-09_n00290939	3	M	549	527	4800	4380	1.2	1.1	0.6	0.6
		F	523	536	5130	3310	1.1	1.2	0.7	0.4
	10	M	1660	1360	17600	9490	4	3	2	1.3
		F	906	2660	11000	13700	2	6	1.5	1.8
	30	M	6040	6750	82400	63400	13	15	11	8.5
		F	3340	7270	29800	41300	7	16	4	5.6
39-week monkey (GLP) CTD 4.2.3.2-10_n00307319	3	M	687	893	6250	10400	1.5	1.9	0.8	1.4
		F	743	577	6770	6250	1.6	1.3	0.9	0.8
	10	M	2000	3710	21400	39500	4	8	3	5
		F	2450	1840	22500	21000	5	4	3	3
	30	M	5010	5980	66600	78100	11	13	9	11
		F	5070	5330	56900	76100	11	12	8	10

a Exposure based on nerandomilast plasma concentrations measured with a non-chiral bioanalytical method.

b Ratio to human at 18 mg twice daily. (gMean C_{max} = 460 nmol/L, AUC_{0-24} = 7440 nmol•h/L, non-chiral method, [CTD 5.3.3.2-01_c25085412]). Ratios <2.0 are reported to one decimal place.

c SS = steady state; taken at the end of study.

d Day 8; first day of 12 mg/kg/day

e Administered 3 mg/kg/day on Days 1-3, 10 mg/kg/day on Days 8-10, and 30 mg/kg/day on Days 14-21

f Administered 20 mg/kg/day for 5 days followed by 2 day dose holiday and 100 mg/kg/day for 5 days

g 100 mg/kg/day administered for 7 days followed by 7 day dose holiday and reduction to 60 mg/kg/day

h Monkeys from dose escalation phase that had previously received 20(5 days)-100 (5 days)-500 (3 days) mg/kg/day followed by 11 day dose holiday. Received 300 mg/kg/day for 5 days.

NOAEL or LOAEL (39-week minipig study) indicated by underlined text.

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

表 10: 2 ネランドミラストの生殖発生毒性試験における定常状態での曝露量とヒト曝露量との比較

Species	Type	Nerandomilast (mg/kg/day)	Sex	Nerandomilast		Ratio of animal to human exposure [f]		Reference
				C_{max} [e] (nmol/L)	AUC [e] (nmol•hr/L)	C_{max}	AUC	
Rat	FEED	3 [a] 6 [b] 9	M	2720 3190 3560	10700 24100 32900	5.91 6.93 7.74	1.44 3.24 4.42	CTD 4.2.3.5.1-01_n00290709
		3 [a] 6 [b] 9	F	3280 4460 4970	18700 29000 65500	7.13 9.70 10.80	2.51 3.90 8.80	
Rat	FEED	3 [a] 6 [b]	M	1830 4410	14000 26700	3.98 9.59	1.88 3.59	CTD 4.2.3.5.1-02_n00304275
Rat	EFD	3 [c] 6 [a] 9	F	2300 3460 4700	22100 37400 49300	5.00 7.52 10.22	2.97 5.03 6.63	CTD 4.2.3.5.2-03_n00289050
Rabbit	EFD	3 9 15 [a,c]	F	5320 26100 36700	19200 74000 177000	2.01 9.85 13.85	0.45 1.72 4.12	CTD 4.2.3.5.2-04_n00292761
Rat	PPND	0.3 1 3 [a,d]	F (F_0)	245 698 1850	1560 6400 16800	0.53 1.52 4.02	0.21 0.86 2.26	CTD 4.2.3.5.3-02_n00310068
		0.3 1 3 [d]	F_1 M	2h PD 6.51 18.9 59	6h PD 7.35 23.7 66	NA	NA	
		0.3 1 3 [d]	F_1 F	2h PD 8.19 23.2 66.8	6h PD 8.12 24.7 74.8	NA	NA	

a NOAEL for parental toxicity
b NOAEL for FEED
c NOEL for EFD
d NOEL for survival and development of F_1 generation.
e Exposure based on nerandomilast plasma concentrations measured with a non-chiral bioanalytical method.
f Ratio to human at 18 mg twice daily. (gMean C_{max} = 460 nmol/L, AUC_{0-24} = 7440 nmol•h/L, non-chiral method, [CTD 5.3.3.2-01_c25085412]). For the rabbit study, the ratio to human was adjusted to reflect the difference in unbound fraction between rabbit (f_u: 4.0%) and human (f_u: 23.1%).

PD：post-dose, NA: not applicable

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

表 10: 3 ネランドミラストのがん原性試験における定常状態（投与期間終了時）での曝露量とヒト曝露量との比較

Species/ Strain	Duration (weeks)	Nerandomilast (mg/kg/day)	Sex	Nerandomilast		MoE		Reference
				C_{max} [a] (nmol/L)	AUC [a] (nmol•hr/L)	C_{max}	AUC	
Mouse/ CByB6F1	4	25	M	15300	122000	33	16	CTD 4.2.3.4.2-01_n00290634
		100		59800	693000	130	93	
		200		122000	1870000	265	251	
		25	F	9200	52400	20	7	
		100		25900	201000	56	27	
		200		54900	728000	119	98	
Mouse/ Tg.rasH2	26	5	M	4470	25800	10	3	CTD 4.2.3.4.1-01_n00296852
		30		17300	160000	38	22	
		60		29700	348000	65	47	
		10	F	3650	41600	8	6	
		30		10500	92800	23	12	
		100		30600	427000	67	57	
Rat/ Wistar Han	104	0.3	M	173	1590	0.4	0.2	CTD 4.2.3.4.1-02_n00308868
		0.9		632	4910	1.4	0.7	
		2.0		1290	12000	2.8	1.6	
		0.3	F	298	2650	0.6	0.4	
		0.9		714	6790	1.6	0.9	
		2.0		1680	16500	3.7	2.2	

a Exposure based on nerandomilast plasma concentrations measured with a non-chiral bioanalytical method.

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

表 10: 4 主要な反復投与毒性試験及びがん原性試験の NOAEL/LOAEL におけるキラル反転を考慮した曝露量比

Study Reference	Sex	NOAEL (mg/kg/day)	Nerandomilast (Non-chiral method [a])		Nerandomilast (estimated) [b]		
			$AUC_{0\text{-}24,ss}$ (nmol•h/L)	MoE[c]	% R	$AUC_{0\text{-}24,ss}$ (nmol•h/L)	MoE[d]
26-week Rat CTD 4.2.3.2-03_n00259627	M F	2 2	6240 9890	0.8 1.3	97.8 94.7	6103 9366	0.9 1.4
39-week Minipig CTD 4.2.3.2-07_n00269853	M F	3 [e] 3 [e]	7470 6040	1.0 0.8	71.4 [f] 71.4 [f]	5334 4313	0.8 0.6
39-week Monkey CTD 4.2.3.2-10_n00307319	M F	30 30	78100 76100	10 10	98.6 98.3	77007 74806	12 11
26-week TgrasH2 Mouse carcinogenicity CTD 4.2.3.4.1-01_n00296852	M F	60 100	348000 427000	47 57	100 100	348000 427000	52 64
104-week Rat carcinogenicity CTD 4.2.3.4.1-02_n00308868	M F	2 2	12000 16500	1.6 2.2	97.8 94.7	11736 15626	1.8 2.3

a Non-chiral method = nerandomilast and its *S*-enantiomer combined. Steady state levels at last sampling time point on study.

b Estimates are based on percentages presented in [CTD 2.6.4.8.2_表 8.2: 1]

c Based on a human total $AUC_{0\text{-}24,ss}$ = 7440 nmol•h/L (1305-0012, 18 mg twice daily, [CTD 5.3.3.2-01_c25085412])

d Based on 0.90-fold adjustment for nerandomilast in humans and AUC value from footnote (c), $AUC_{0\text{-}24,ss}$ = 6696 nmol•h/L.

e LOAEL

f Caveats: n = 2/sex, PD 1420 levels in minipigs were variable and percentage may not represent steady state of the *S*-enantiomer metabolite.

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

表 10: 5 主要な生殖発生毒性試験の NOAEL におけるキラル反転を考慮した曝露量比

Study Reference	Sex	NOAEL (mg/kg/day)	Nerandomilast (Non-chiral method [a])		Nerandomilast (estimated [b])		
			$AUC_{0\text{-}24,ss}$ (nmol•h/L)	MoE[c]	% R	$AUC_{0\text{-}24,ss}$ (nmol•h/L)	MoE[d]
Rat FEED CTD 4.2.3.5.1-01_n00290709	M	3 [e]	10700	1.4	97.8	10465	1.6
		6 [f]	24100	3.2	97.8	23570	3.5
	F	3 [e]	18700	2.5	94.7	17709	2.6
		6 [f]	29000	3.9	94.7	27463	4.1
Rat FEED CTD 4.2.3.5.1-02_n00304275	M	3 [e]	14000	1.9	97.8	13692	2.0
		6 [f]	26700	3.6	97.8	26113	3.9
Rat EFD CTD 4.2.3.5.2-03_n00289050	F	3 [g]	22100	3.0	94.7	20929	3.1
		6 [e]	37400	5.0	94.7	35418	5.3
Rabbit EFD CTD 4.2.3.5.2-04_n00292761	F	15 [e,h]	177000	4.1	94.5	167265	4.3
Rat PPND CTD 4.2.3.5.3-02_n00310068	F	3 [e,i]	16800	2.3	94.7	15910	2.4

a Non-chiral method = nerandomilast and its *S*-enantiomer combined. Steady state levels at last sampling time point on study.

b Estimates are based on percentages presented in [CTD 2.6.4.8.2_表 8.2: 1].

c Based on a human total $AUC_{0\text{-}24,ss}$ = 7440 nmol•hr/L (1305-0012, 18 mg twice daily, CTD 5.3.3.2-01_c25085412). For the rabbit study, the ratio to human was adjusted to reflect the difference in unbound fraction between rabbit (f_u: 4.0%) and human (f_u: 23.1%).

d Based on 0.90-fold adjustment for nerandomilast in humans and AUC value from footnote (c), $AUC_{0\text{-}24,ss}$ = 6696 nmol•hr/L. For the rabbit study, the ratio to human was adjusted to reflect the difference in unbound fraction between rabbit (f_u: 4.0%) and human (f_u: 23.1%).

e NOAEL for parental toxicity

f NOAEL for FEED

g NOEL for EFD in rats due to embryo-fetal mortality at ≥6 mg/kg/day; no evidence of teratogenicity or effect on fetal growth at any dose level.

h NOEL for EFD in rabbits.

i NOEL for survival and development of F_1 generation

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

表 10: 6 変異原性不純物及び管理戦略（クラス 2）

Compound Name Modules 2.3 and 3	Compound Name Modules 2.6 and 4	Expert Review Conclusion	Rationale for Classification	Control Strategy per ICH M7(R2)
不純物I	不純物I	Positive experimental data: mutageni	Positive bacterial reverse mutation study used to justify classification [CTD 4.2.3.7.6-03_n00288399]	3
不純物II	不純物II	Positive experimental data: mutagenic	Equivocal bacterial reverse mutation study used to justify classification [CTD 4.2.3.7.6-08_n00298610]	3
不純物III	不純物III	Positive experimental data: mutagenic	Positive bacterial reverse mutation study used to justify classification [CTD 4.2.3.7.6-13_n00266900]	3
不純物IV	不純物IV 不純物IV	Alerting structure with exact match from training dataset): mutagenic	Positive bacterial reverse mutation study used to justify classification [CTD 4.2.3.7.6-17_n00248141]	3
不純物V	不純物V	Alerting structure; positive experimental data: mutagenic	Relevant positive mutagenicity data from various sources used to justify classification [CTD 4.2.3.7.6-02_n00310065]	4

表 10: 7 変異原性不純物及び管理戦略（クラス 3）

Compound Name Modules 2.3 and 3	Compound Name Modules 2.6 and 4	Expert Review Conclusion	Rationale for Classification	Control Strategy per ICH M7(R2)
不純物VI	不純物VI	Inconclusive, due to positive experimental data for analogous structure: Potentially mutagenic	Negative prediction refuted due to positive bacterial reverse mutation assay for 不純物I [CTD 4.2.3.7.6-03_n00288399]. A potential mutagenic response cannot be excluded.	3
不純物VII	不純物VII	Alerting structure: Potentially mutagenic	Positive mutagenic prediction and lack of experimental evidence [CTD 4.2.3.7.6-02_n00310065].	3
不純物VIII	不純物VIII	Equivocal prediction, insufficient evidence:	No definitive *in silico* prediction with sufficient evidence. Bacterial reverse	4

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

Compound Name Modules 2.3 and 3	Compound Name Modules 2.6 and 4	Expert Review Conclusion	Rationale for Classification	Control Strategy per ICH M7(R2)
		Potentially mutagenic	mutation assay required to verify absence of mutagenic response [CTD 4.2.3.7.6-02_n00310065].	
不純物IX	不純物IX	Equivocal prediction, insufficient evidence: Potentially mutagenic	No definitive *in silico* prediction with sufficient evidence and lack of experimental data [CTD 4.2.3.7.6-02_n00310065].	3
不純物X	不純物X	Alerting structure: Potentially mutagenic	Positive mutagenic prediction and lack of experimental evidence [CTD 4.2.3.7.6-02_n00310065].	3
不純物XI	不純物XI	Equivocal prediction, insufficient evidence: Potentially mutagenic	No definitive *in silico* prediction with sufficient evidence and lack of experimental data [CTD 4.2.3.7.6-02_n00310065].	4

表 10: 8 非変異原性不純物（クラス 4）

Compound Name Modules 2.3, 2.6, 3 and 4	Expert Review Conclusion	Rationale for Classification
不純物XII	Unclassified / outside domain sub-structure same as for 不純物XII : Non-mutagenic	Inconclusive prediction due to out-of-domain result overruled based on shared alert (sub-structure) of known negative 不純物XII [CTD 4.2.3.7.5-01_n00261504].
不純物XIII	No structural alert; equivocal prediction of insufficient evidence: Non-mutagenic	Prediction with insufficient evidence overruled based on known negatives, identified as relevant structure analogs and/or structural fragments of 不純物XXIX, 不純物XLI , 不純物XXXIV [CTD 4.2.3.7.6-02_n00310065].
不純物XIV	No structural alert; Equivocal prediction of insufficient evidence: Non-mutagenic	Prediction with insufficient evidence overruled based on known negatives, identified as relevant structure analogs and/or structural fragments of 不純物XXIX, 不純物XLI , 不純物XXXIV [CTD 4.2.3.7.6-02_n00310065].
不純物XV	Unclassified / outside domain sub-structure same as for 不純物XXXVII : Non-mutagenic	Inconclusive prediction due to out-of-domain result overruled based on shared alert (sub-structure) of known negative 不純物XXXVII [CTD 4.2.3.7.6-12_n00266235].
不純物XVI	Unclassified / outside domain sub-structure same as for 不純物XXXVII : Non-mutagenic	Inconclusive prediction due to out-of-domain result overruled based on shared alert (sub-structure) of known negative 不純物XXXVII [CTD 4.2.3.7.6-

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

Compound Name Modules 2.3, 2.6, 3 and 4	Expert Review Conclusion	Rationale for Classification
		12_n00266235].
不純物XVII	Unclassified / outside domain sub-structure same as for nerandomilast: Non-mutagenic	Inconclusive prediction due to out-of-domain result overruled based on shared alert (sub-structure) of known negative nerandomilast [CTD 4.2.3.3.1-01_U[redacted]-3395].
不純物XVIII	Unclassified / outside domain sub-structure same as for不純物XXXVII and 不純物XLVI: Non-mutagenic	Inconclusive prediction due to out-of-domain result overruled based on shared alert (sub-structure) of known negatives 不純物XXXVII [CTD 4.2.3.7.6-12_n00266235] and PD 1420 [CTD 4.2.3.7.6-21_n00287946].
不純物XIX	Unclassified / outside domain sub-structure same as for nerandomilast: Non-mutagenic	Inconclusive prediction due to out-of-domain result overruled based on shared alert (sub-structure) of known negative nerandomilast [CTD 4.2.3.3.1-01_U[redacted]-3395].
不純物XX	Unclassified / outside domain sub-structure same as for nerandomilast: Non-mutagenic	Inconclusive prediction due to out-of-domain result overruled based on shared alert (sub-structure) of known negative nerandomilast [CTD 4.2.3.3.1-01_U[redacted]-3395].
不純物XXI	Unclassified / outside domain sub-structure same as for 不純物XXXVII: Non-mutagenic	Inconclusive prediction due to out-of-domain result overruled based on shared alert (sub-structure) of known negative 不純物XXXVII [CTD 4.2.3.7.6-12_n00266235].

表 10: 9 非変異原性不純物（クラス 5）

Compound Name Modules 2.3 and 3	Compound Name Modules 2.6 and 4	Expert Review Conclusion	Rationale for Classification
不純物XXII	不純物XXII	Clear neg. prediction, No structural alert: Non-mutagenic	Negative bacterial reverse mutation study used to verify negative prediction and to justify classification [CTD 4.2.3.7.6-04_n00304269].
不純物XXIII	不純物XXIII ; 不純物XXIII	Clear neg. prediction, No structural alert: Non-mutagenic	No indication for evident mutagenic potential. Clear negative prediction used to assign compound to class 5 [CTD 4.2.3.7.6-02_n00310065].
不純物XXIV	不純物XXIV ; 不純物XXIV	Clear neg. prediction, No structural alert: Non-mutagenic	No indication for evident mutagenic potential. Relevant negative bacterial reverse mutation data used to assign compound to class 5 [CTD 4.2.3.7.6-02_n00310065].
不純物XXV	不純物XXV	Clear neg. prediction, No structural alert:	No indication for evident mutagenic

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

Compound Name Modules 2.3 and 3	Compound Name Modules 2.6 and 4	Expert Review Conclusion	Rationale for Classification
		Non-mutagenic	potential. Clear negative prediction used to assign compound to class 5 [CTD 4.2.3.7.6-02_n00310065].
不純物XXVI	不純物XXVI	Clear neg. prediction, No structural alert: Non-mutagenic	No indication for evident mutagenic potential. Clear negative prediction used to assign compound to class 5 [CTD 4.2.3.7.6-02_n00310065].
不純物XXVII	不純物XXVII	Clear neg. prediction, No structural alert: Non-mutagenic	No indication for evident mutagenic potential. Relevant negative bacterial reverse mutation data used to assign compound to class 5. [CTD 4.2.3.7.6-02_n00310065].
不純物XXVIII	不純物XXVIII	Unclassified / outside domain sub-structure alert refuted by negative experimental result: Non-mutagenic	Negative bacterial reverse mutation study used to justify classification [CTD 4.2.3.7.5-01_n00261504].
不純物XXIX	不純物XXIX	Clear neg. prediction, No structural alert: Non-mutagenic	Negative bacterial reverse mutation study used to verify negative prediction and to justify classification [CTD 4.2.3.7.6-05_n00266442].
不純物XXX	不純物XXX	Clear neg. prediction, No structural alert: Non-mutagenic	No indication for evident mutagenic potential. Clear negative prediction used to assign compound to class 5 [CTD 4.2.3.7.6-02_n00310065].
不純物XXXI	不純物XXXI	Clear neg. prediction, No structural alert: Non-mutagenic	No indication for evident mutagenic potential. Clear negative prediction used to assign compound to class 5 [CTD 4.2.3.7.6-02_n00310065].
不純物XXXII	不純物XXXII	Alerting structure. Equivocal prediction refuted by negative experimental result: Non-mutagenic	Negative bacterial reverse mutation study used to justify classification [CTD 4.2.3.7.6-06_n00267289].
不純物XXXIII	不純物XXXIII	Alerting structure. Equivocal prediction refuted by negative experimental result: Non-mutagenic	Negative bacterial reverse mutation study used to justify classification [CTD 4.2.3.7.6-07_n00298613].
不純物XXXIV	不純物XXXIV	Equivocal prediction refuted by negative experimental result: Non-mutagenic	Negative bacterial reverse mutation study used to justify classification of the compound [CTD 4.2.3.7.6-

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

Compound Name Modules 2.3 and 3	Compound Name Modules 2.6 and 4	Expert Review Conclusion	Rationale for Classification
			09_n00266027].
不純物XXXV	不純物XXXV	Clear neg. prediction, No structural alert: Non-mutagenic	No indication for evident mutagenic potential. Clear negative prediction supported by negative experimental data used for classification of the compound [CTD 4.2.3.7.6-10_U[redacted]-3213].
不純物XXXVI	不純物XXXVI 不純物XXXVI	Alerting structure. Positive prediction refuted by negative experimental result: Non-mutagenic	Positive prediction overruled by negative bacterial reverse mutation study conducted with 不純物XXXVI [CTD 4.2.3.7.6-11_n00237133; Section 3.4 in CTD 4.2.3.7.6-02_n00310065].
不純物XXXVII	不純物XXXVII	Unclassified / outside domain sub-structure alert refuted by negative experimental result: Non-mutagenic	Negative bacterial reverse mutation study used to justify classification of the compound [CTD 4.2.3.7.6-12_n00266235].
不純物XXXVIII	不純物XXXVIII	Clear neg. prediction, No structural alert: Non-mutagenic	Negative bacterial reverse mutation study used to verify negative prediction and to justify classification of the compound [CTD 4.2.3.7.6-14_n00267579].
不純物XXXIX	不純物XXXIX	Clear neg. prediction, No structural alert: Non-mutagenic	Negative bacterial reverse mutation study used to verify negative prediction and to justify classification of the compound [CTD 4.2.3.7.6-18_n00268799].
不純物XL	不純物XL	Unclassified / outside domain sub-structure alert refuted by negative experimental result: Non-mutagenic	Negative bacterial reverse mutation study used to proof inactivity of out-of-domain substructure and to justify classification of the compound [CTD 4.2.3.7.6-15_n00298614].
不純物XLI	不純物XLI	Clear neg. prediction, No structural alert: Non-mutagenic	Negative bacterial reverse mutation study used to verify negative prediction and to justify classification of the compound [CTD 4.2.3.7.6-16_n00264370].
不純物XLII	不純物XLII	Clear neg. prediction, No structural alert: Non-mutagenic	No indication for evident mutagenic potential. Clear negative prediction used to assign compound to class 5

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

Compound Name Modules 2.3 and 3	Compound Name Modules 2.6 and 4	Expert Review Conclusion	Rationale for Classification
			[CTD 4.2.3.7.6-02_n00310065].
不純物XLIII	不純物XLIII	Clear neg. prediction, No structural alert: Non-mutagenic	No indication for evident mutagenic potential. Clear negative prediction used to assign compound to class 5 [CTD 4.2.3.7.6-02_n00310065].
不純物XLIV	不純物XLIV	Alerting structure. Positive prediction refuted by negative experimental result: Non-mutagenic	Negative bacterial reverse mutation study used to overrule positive prediction and to justify classification of the compound [CTD 4.2.3.7.6-19_n00306771].
不純物XLV	不純物XLV	Alerting structure. Positive prediction refuted by negative experimental result: Non-mutagenic	Negative bacterial reverse mutation study used to overrule positive prediction and to justify classification of the compound [CTD 4.2.3.7.6-20_n00309922].
不純物XLVI	不純物XLVI	Unclassified / outside domain sub-structure alert refuted by negative experimental result: Non-mutagenic	Negative bacterial reverse mutation study used to proof inactivity of out-of-domain substructure and to justify classification of the compound [CTD 4.2.3.7.6-21_n00287946].
不純物XLVII	不純物XLVII	Clear neg. prediction, No structural alert: Non-mutagenic	No indication for evident mutagenic potential. Clear negative prediction used to assign compound to class 5 [CTD 4.2.3.7.6-02_n00310065].
不純物XLVIII	不純物XLVIII	Unclassified / outside domain sub-structure and positive alerts refuted by negative experimental result: Non-mutagenic	Negative bacterial reverse mutation study used to proof inactivity of out-of-domain substructure and to justify classification of the compound [CTD 4.2.3.7.6-22_n00305130].
不純物XLIX	不純物XLIX	Clear neg. prediction, No structural alert: Non-mutagenic	No indication for evident mutagenic potential. Clear negative prediction used to assign compound to class 5 [CTD 4.2.3.7.6-02_n00310065].
不純物L	不純物L	Clear neg. prediction, No structural alert: Non-mutagenic	No indication for evident mutagenic potential. Clear negative prediction used to assign compound to class 5 [CTD 4.2.3.7.6-02_n00310065].
不純物LI	不純物LI	Clear neg. prediction, No structural alert:	No indication for evident mutagenic

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

Compound Name Modules 2.3 and 3	Compound Name Modules 2.6 and 4	Expert Review Conclusion	Rationale for Classification
		Non-mutagenic	potential. Clear negative prediction used to assign compound to class 5 [CTD 4.2.3.7.6-02 n00310065].
不純物LII	不純物LII 不純物LII	Clear neg. prediction, No structural alert: Non-mutagenic	No indication for mutagenicity. Clear negative prediction used to assign compound to class 5. [Section 3.4 in CTD 4.2.3.7.6-02 n00310065]
不純物LIII	不純物LIII	Unclassified feature alert / outside domain sub-structure refuted by negative experimental result: Non-mutagenic	Negative bacterial reverse mutation study used to proof inactivity of out-of-domain substructure and to justify classification of the compound [CTD 4.2.3.7.6-23 n00310146].
不純物LIV	不純物LIV	Clear neg. prediction, No structural alert: Non-mutagenic	Negative bacterial reverse mutation study used to verify negative prediction and to justify classification of the compound [CTD 4.2.3.7.6-24 n00263795].

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

11. 参考文献

Published references

R06-1037 FDA Guidance for industry: Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers, 2005.

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; 34:39-51.

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

R17-0158 Korkmaz S, Maupoil V, Sobry C, et al. An increased regional blood flow precedes mesenteric inflammation in rats treated by a phosphodiesterase 4 inhibitor. Toxicol Sci 2009; 107(1):298-305.

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

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

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

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

R17-0922 Losco PE, Poulet FM, Kaminska-McNamara GZ, et al. Myocardial and Reproductive System Toxicity of SCH 351591, a Selective Phosphodiesterase-4 Inhibitor, in CD-1 Mice. Toxicol Pathol. 2010; 38(4):568-582. doi:10.1177/0192623310370463

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

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

R20-2840 Epstein PM. Bone-Metabolic Functions and Modulators. Published online 2012:271-287. doi:10.1007/978-1-4471-2745-1

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

R20-3187 Miyamoto K, Waki Y, Horita T, et al. Reduction of bone loss by denbufylline, an inhibitor of phosphodiesterase 4. Biochem Pharmacol. 1997; 54(5):613-617. doi:10.1016/s0006-2952(97)00211-6

R22-1362 McLaren A, Michie D. Superpregnancy in the mouse: 1. Implantation and foetal mortality after induced superovulation in females of various ages. J Experimental Biol 1959; 36(2):281-300.

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

R24-3067 Conti M. Specificity of the Cyclic Adenosine 3,5-Monophosphate Signal in Granulosa Cell Function. Biol Reprod. 2002;67(6):1653-1661. doi:10.1095/biolreprod.102.004952

R24-3068 Menon KMJ, Menon B. Structure, function and regulation of gonadotropin receptors – a perspective. Mol Cell Endocrinol. 2012;356(1-2):88-97.doi:10.1016/j.mce.2012.01.021

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

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

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：	2.6.7 毒性試験概要表
文書作成日：	8 April 2026
	Page 1 of 119

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

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

目　次

目　次 2
1. 毒性試験：一覧表 3
2. トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表 7
3. トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧 9
4. 毒性試験：使用ロット 12
5. 単回投与毒性試験 14
6. 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験 15
7A. 反復投与毒性試験：重要な試験 17
7B. 反復投与毒性試験：重要な試験 26
7C. 反復投与毒性試験：重要な試験 32
7D. 反復投与毒性試験：重要な試験 43
7E. 反復投与毒性試験：重要な試験 48
7F. 反復投与毒性試験：重要な試験 50
7G. 反復投与毒性試験：重要な試験 54
7H. 反復投与毒性試験：重要な試験 56
8A. *In Vitro* 遺伝毒性試験 59
8B. *In Vitro* 遺伝毒性試験 63
9. *In Vivo* 遺伝毒性試験 65
10A. がん原性試験 66
10B. がん原性試験 70
10C. がん原性試験 73
11. 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験 88
12A. 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 90
12B. 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 101
13A. 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験 105
13B. 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験 108
14. 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 111
15. 新生児を用いた試験 116
16. 局所刺激性試験 117
17. その他の毒性試験 118

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

1. 毒性試験：一覧表

被験物質： ネランドミラスト

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg[a])	GLP Compliance	Testing Facility[b]	Doc. Number	Location in CTD
Single-Dose Toxicity	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Repeat-Dose Toxicity and Toxicokinetics	Rat/Wistar Han	Oral gavage	2 weeks	0, 6	Yes	[redacted]	n00232817	CTD 4.2.3.2-02
Repeat-Dose Toxicity and Toxicokinetics with reversibility	Rat/Wistar Han	Oral gavage	4 weeks, 4-week recovery	0, 0.2, 1, 3 and 6/12[c]	Yes	Boehringer-USA	U[redacted]-3445	CTD 4.2.3.2-01
Repeat-Dose Toxicity and Toxicokinetics with Reversibility	Rat/Wistar Han	Oral gavage	13 weeks, 4-week recovery	0, 3, 6, 9	Yes	[redacted]	n00232817	CTD 4.2.3.2-02
Repeat-Dose Toxicity and Toxicokinetics with Reversibility	Rat/Wistar Han	Oral gavage	26 weeks, 13-week recovery	0, 2, 4, 7.5	Yes	[redacted]	n00259627	CTD 4.2.3.2-03
Repeat-Dose Toxicity, Escalating Dose	Minipig/Göttingen	Oral gavage	2 weeks	3, 10, 30 (escalating)	No	BI-GER	U[redacted]-2063	CTD 4.2.3.2-04
Repeat-Dose Toxicity and Toxicokinetics with Reversibility	Minipig/Göttingen	Oral gavage	2 weeks, 2-week recovery	0, 3, 10, 30	Yes	BI-GER	U[redacted]-1580	CTD 4.2.3.2-05
Repeat-Dose Toxicity and Toxicokinetics with Reversibility	Minipig/Göttingen	Oral gavage	13 weeks, 4-week recovery	0, 3, 10, 20	Yes	[redacted]	n00221777	CTD 4.2.3.2-06
Repeat-Dose Toxicity and Toxicokinetics with Reversibility	Minipig/Göttingen	Oral gavage	39 weeks, 4-week recovery	0, 3, 10, 25/20[d]	Yes	[redacted]	n00269853	CTD 4.2.3.2-07

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

1. 毒性試験：一覧表（続き）

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg[a])	GLP Compliance	Testing Facility[b]	Doc. Number	Location in CTD
Repeat-Dose Toxicity and Toxicokinetics	Monkey/ Cynomolgus	Oral gavage	Phase 1: dose escalation followed by Phase 2: 6 weeks	Phase 1: 0 and 20 (Day 1 - 5), 100 (Day 8 - 12), 500 (Day 15 - 17) Phase 2: 0, 30, 100/60, 300	No	BI-USA	n00280519	CTD 4.2.3.2-08
Repeat-Dose Toxicity and Toxicokinetics with Reversibility	Monkey/ Cynomolgus	Oral gavage	13 weeks, 8-week recovery	0, 3, 10, 30	Yes	[redacted]	n00290939	CTD 4.2.3.2-09
Repeat-Dose Toxicity and Toxicokinetics with Reversibility	Monkey/ Cynomolgus	Oral gavage	39 weeks, 8-week recovery	0, 3, 10, 30	Yes	[redacted]	n00307319	CTD 4.2.3.2-10
Genotoxicity – Bacterial Reverse Mutation Assay	*Salmonella typhimurium* (TA 1535, 1537, 98, 100) and *Escherichia. Coli* WP2 *uvrA*	*In vitro*	plate incorporation and preincubation, w/ and w/out S9	50 - 5000 µg/plate	Yes	[redacted]	U[redacted]-3395	CTD 4.2.3.3.1-01
Genotoxicity - Chromosomal Aberration Assay	Human peripheral blood lymphocytes	*In vitro*	w/o S9: 4 and 21 hours w/ S9: 4 hours	125, 250, 500 µg/mL	Yes	[redacted]	n00201043	CTD 4.2.3.3.1-02
Genotoxicity - *In Vivo* Micronucleus Assay	Rat/Wistar Han	Oral gavage	Single dose	M: 0, 250, 500, 1000 F: 0, 125, 250, 500	Yes	[redacted]	n00073838	CTD 4.2.3.3.2-01
Carcinogenicity- DRF Repeat-Dose	Mouse/CbyB6F1	Oral gavage	Phase 1: 5 days Phase 2: 4 weeks	Phase 1: 0, 10, 100, 500, 1500 Phase 2: 0, 25, 100, 200	Yes	[redacted]	n00290634	CTD 4.2.3.4.2-01
Carcinogenicity	Mouse/Tg.rasH2	Oral gavage	26 weeks	M: 0, 5, 30, 60 F: 10, 30, 100	Yes	[redacted]	n00296852	CTD 4.2.3.4.1-01

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

1. 毒性試験：一覧表（続き）

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg[a])	GLP Compliance	Testing Facility[b]	Doc. Number	Location in CTD
Carcinogenicity	Rat/Wistar Han	Oral gavage	2 years	0, 0.3, 0.9, 2	Yes	[redacted]	n00308868	CTD 4.2.3.4.1-02
Reproductive and Developmental Toxicity - FEED	Rat/Wistar Han	Oral gavage	M: 4 weeks before cohabitation - the day before euthanasia F: 2 weeks prior to cohabitation - GD7	0, 3, 6, 9	Yes	[redacted]	n00290709	CTD 4.2.3.5.1-01
Reproductive and Developmental Toxicity - FEED	Rat/Wistar Han	Oral gavage	M: 10 weeks before cohabita-tion - the day before euthanasia F: untreated	0, 3, 6	Yes	[redacted]	n00304275	CTD 4.2.3.5.1-02
Reproductive and Developmental Toxicity - DRF EFD	Rat/Wistar Han	Oral gavage	GD6 - GD17 pc	0, 3, 6, 9	No	[redacted]	n00287971	CTD 4.2.3.5.2-01
Reproductive and Developmental Toxicity - EFD	Rat/Wistar Han	Oral gavage	GD6 - GD17 pc	0, 3, 6, 9	Yes	[redacted]	n00289050	CTD 4.2.3.5.2-03
Reproductive and Developmental Toxicity - DRF EFD	Rabbit/NZW	Oral gavage	GD7 - GD19 pc	0, 1, 6, 12	No	[redacted]	n00287636	CTD 4.2.3.5.2-02
Reproductive and Developmental Toxicity – EFD	Rabbit/NZW	Oral gavage	GD7 - GD19 pc	0, 3, 9, 15	Yes	[redacted]	n00292761	CTD 4.2.3.5.2-04
Reproductive and Developmental Toxicity - DRF PPND	Rat/Wistar Han	Oral gavage	GD6 - LD6: GD6 - 16 and LD1 - 6	0, 3, 6 6	No	[redacted]	n00301452	CTD 4.2.3.5.3-01
Reproductive and Developmental Toxicity - PPND	Rat/Wistar Han	Oral gavage	GD6 - LD20	0, 0.3, 1, 3	Yes	[redacted]	n00310068	CTD 4.2.3.5.3-02
Local Tolerance	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

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

1. 毒性試験：一覧表（続き）

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg[a])	GLP Compliance	Testing Facility[b]	Doc. Number	Location in CTD
Other Toxicity Studies - Metabolite, hERG assay	HEK 293 cells	*In vitro*		BI 764333 at 2.95 - 91.2 µmol/L	Yes	[redacted]	n00303479	CTD 4.2.3.7.5-03
Other Toxicity Studies - Metabolite, Bacterial Reverse Mutation Assay	*S. typhimurium* (TA 1535, 1537, 98, 100) and *E. coli* (WP2 *uvrA*)	*In vitro*	plate incorporation and preincubation, w/ and w/o S9	BI 764333 at 33.3 - 3333 µg/plate (plate incorp) or 10 - 3333 µg/plate (preincubation)	Yes	[redacted]	n00261504	CTD 4.2.3.7.5-01
Other Toxicity Studies - Metabolite, Chromosomal Aberration Assay	Human peripheral blood lymphocytes	*In vitro*	w/o S9: 4 and 20h w/ S9: 4h	BI 764333 at 25 - 150 µg/mL w/o S9 25 - 481 µg/mL w/S9	Yes	[redacted]	n00261516	CTD 4.2.3.7.5-02
Other Toxicity Studies - Impurities, Repeat-Dose Toxicity and Toxicokinetics	Rat/Wistar Han	Oral gavage	13 weeks	0, 1, <u>3</u> with and without impurities	Yes	BI-USA	n00291907	CTD 4.2.3.7.6-01
Other Toxicity Studies - Impurities, *In Vitro* Bacterial Reverse Mutation Assay	*S. typhimurium* (TA 1535, 1537, 98, 100) and *E. coli* (WP2 *uvrA*)	*In vitro*	plate incorporation and preincubation, w/ and w/o S9	不純物XLVI at 30 - 2000 µg/plate	Yes	BI-GER	n00287946	CTD 4.2.3.7.6-21
Other Toxicity Studies - Phototoxicity (3T3NRU)	Balb/c 3T3 mouse fibroblasts	*In vitro*	+/- exposure to UV radiation	1.05 - 59.41 mg/L	Yes	[redacted]	U[redacted]-5052	CTD 4.2.3.7.7-01

D: Day; DRF: Dose range finding; EFD: Embryo-fetal development; FEED: Fertility and early embryonic development; F: Female; F1: Embryo-fetus or pup; GD: Gestation day; LD: Lactation day; M: Male; NA: Not applicable; NZW: New Zealand White; PPND: Pre- and postnatal development.

a Unless otherwise specified. For Repeat-Dose Toxicity, NOAEL (No Observed Adverse-Effect Level) is underlined.

b [redacted] BI-GER = Boehringer Ingelheim KG, Biberach, Germany; BI-USA = Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc, Ridgefield, CT, USA; [redacted]

c The high dose was escalated from 6 to 12 mg/kg/day on Day 8.

d The high dose was lowered from 25 to 20 mg/kg/day on Day 19.

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

2. トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表

被験物質： ネランドミラスト

Type of Study	Test System	Method of Administration	Doses (mg/kg)	GLP Compliance	Study Number	Location in CTD
2-Week Repeat-Dose Toxicity	Rat/Wistar Han	Oral gavage	0, 6	Yes	n00232817	CTD 4.2.3.2-02
4-Week Repeat-Dose Toxicity with 4-Week Reversibility	Rat/Wistar Han	Oral gavage	0, 0.2, 1, 3, 6/12	Yes	U[redacted]-3445	CTD 4.2.3.2-01
13-Week Repeat-Dose Toxicity with 4-Week Reversibility	Rat/Wistar Han	Oral gavage	0, 3, 6, 9	Yes	n00232817	CTD 4.2.3.2-02
26-Week Repeat-Dose Toxicity with 13-Week Reversibility	Rat/Wistar Han	Oral gavage	0, 2, 4, 7.5	Yes	n00259627	CTD 4.2.3.2-03
2-Week Repeat-Dose Toxicity, Escalating Dose	Minipig/Göttingen	Oral gavage	3, 10, 30	No	U[redacted]-2063	CTD 4.2.3.2-04
2-Week Repeat-Dose Toxicity with 2-Week Reversibility	Minipig/Göttingen	Oral gavage	0, 3, 10, 30	Yes	U[redacted]-1580	CTD 4.2.3.2-05
13-Week Repeat-Dose Toxicity with 4-Week Reversibility	Minipig/Göttingen	Oral gavage	0, 3, 10, 20	Yes	n00221777	CTD 4.2.3.2-06
39-Week Repeat-Dose Toxicity with 4-Week Reversibility	Minipig/Göttingen	Oral gavage	0, 3, 10, 25/20[a]	Yes	n00269853	CTD 4.2.3.2-07
Dose Escalation and DRF Repeat-Dose Toxicity	Monkey/Cynomolgus	Oral gavage	Phase 1: 20, 100, 500 Phase 2: 30, 100/60[b], 300	No	n00280519	CTD 4.2.3.2-08
13-Week Repeat-Dose Toxicity with 8-Week Reversibility	Monkey/Cynomolgus	Oral gavage	0, 3, 10, 30	Yes	n00290939	CTD 4.2.3.2-09
39-Week Repeat-Dose Toxicity with 8-Week Reversibility	Monkey/Cynomolgus	Oral gavage	0, 3, 10, 30	Yes	n00307319	CTD 4.2.3.2-10

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

2. トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表（続き）

Type of Study	Test System	Method of Administration	Doses (mg/kg)	GLP Compliance	Study Number	Location in CTD
28-day DRF repeat-dose toxicity	Mouse/CByB6F1	Oral gavage	0, 25, 100, 200	Yes	n00290634	CTD 4.2.3.4.2-01
26-week Carcinogenicity in transgenic mouse	Mouse/TgrasH2	Oral gavage	5/10, 30/30, 60/100 (M/F)	Yes	n00296852	CTD 4.2.3.4.1-01
104-week Carcinogenicity	Rat/Wistar Han	Oral gavage	0.3, 0.9, 2	Yes	n00308868	CTD 4.2.3.4.1-02
FEED in males & females	Rat/Wistar Han	Oral gavage	0, 3, 6, 9	Yes	n00290709	CTD 4.2.3.5.1-01
FEED in males/untreated females	Rat/Wistar Han	Oral gavage	0, 3, 6	Yes	n00304275	CTD 4.2.3.5.1-02
DRF EFD	Rat/Wistar Han	Oral gavage	0, 3, 6, 9	No	n00287971	CTD 4.2.3.5.2-01
EFD	Rat/Wistar Han	Oral gavage	0, 3, 6, 9	Yes	n00289050	CTD 4.2.3.5.2-03
DRF EFD	Rabbit/NZW	Oral gavage	0, 1, 6, 12	No	n00287636	CTD 4.2.3.5.2-02
EFD	Rabbit/NZW	Oral gavage	0, 3, 9, 15	Yes	n00292761	CTD 4.2.3.5.2-04
PPND	Rat/Wistar Han	Oral gavage	0, 0.3, 1, 3	Yes	n00310068	CTD 4.2.3.5.3-02
13-week repeat-dose toxicity with and without impurities	Rat/Wistar Han	Oral gavage	0, 1, 3 w/ and w/out impurities	Yes	n00291907	CTD 4.2.3.7.6-01

DRF: Dose range finding; EFD: Embryo-fetal development; F: Female; FEED: Fertility and early embryonic development; GLP: Good Laboratory Practices; M: Male; NA: Not applicable; NZW: New Zealand White; PPND: Pre- and postnatal development.

a The high dose was escalated from 6 to 12 mg/kg/day on Day 8.

b The high dose was lowered from 25 to 20 mg/kg/day on Day 19.

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

3. トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧

被験物質： ネランドミラスト

Study type	Route	Species / Strain	Treatment period	Daily Dose (mg/kg)	$C_{max,ss}$ (nmol/L) M	$C_{max,ss}$ (nmol/L) F	AUC_{ss} (nmol•h/L) M	AUC_{ss} (nmol•h/L) F	GLP	Doc. / CTD Number
Repeat-dose toxicity	Oral (gavage	Rat/ Wistar Han	2 weeks	6	2810	5720	19500	45300	Yes	n00232817 / CTD 4.2.3.2-02
Repeat-dose toxicity	Oral gavage	Rat/ Wistar Han	4 weeks	0.2 1 3 6/12[a]	135 407 817 4100	140 518 1150 3700	691 3160 11300 39400	1200 4760 14200 53400	Yes	U[redacted]-3445 / CTD 4.2.3.2-01
Repeat-dose toxicity	Oral gavage	Rat/ Wistar Han	13 weeks	3 6 9	2080 3830 4780	3190 5920 5920	16900 37300 51100	26600 62100 74900	Yes	n00232817 / CTD 4.2.3.2-02
Repeat-dose toxicity	Oral gavage	Rat/ Wistar Han	26 weeks	2 4 7.5	822 2090 4380	1350 3280 5330	6240 19000 32100	9890 35400 52300	Yes	n00259627 / CTD 4.2.3.2-03
Repeat-dose toxicity	Oral gavage	Minipig/ Göttingen	2 weeks	3 10 30	NA NA 5370	NA NA 6500	NA NA 95500	NA NA 133000	No	U[redacted]-2063 / CTD 4.2.3.2-04
Repeat-dose toxicity	Oral gavage	Minipig/ Göttingen	2 weeks	3 10 30	514 1450 5250	315 1510 5310	6610 25200 89800	4590 23500 84400	Yes	U[redacted]-1580 / CTD 4.2.3.2-05
Repeat-dose toxicity	Oral gavage	Minipig/ Göttingen	13 weeks	3 10 20	578 1690 2500	605 2060 3060	8610 23800 34400	9010 27900 48300	Yes	n00221777 / CTD 4.2.3.2-06
Repeat-dose toxicity	Oral gavage	Minipig/ Göttingen	39 weeks	3 10 25/20[b]	489 1550 2920	463 1910 2540	7470 22400 48000	6040 26000 38200	Yes	n00269853 / CTD 4.2.3.2-07
Repeat-dose toxicity	Oral gavage	Monkey/ Cynomolgus	5 days 6 weeks	20 100 30 100/60[c] 300[d]	2520 8640 7280 11700 NA	5250 9280 7980 11500 NA	31900 157000 91100 88300 NA	52600 132000 65100 88200 NA	No	n00280519 / CTD 4.2.3.2-08

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

3. トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧（続き）

Study type	Route	Species / Strain	Treatment period	Daily Dose (mg/kg)	$C_{max,ss}$ (nmol/L) M	$C_{max,ss}$ (nmol/L) F	AUC_{ss} (nmol•h/L) M	AUC_{ss} (nmol•h/L) F	GLP	Doc. / CTD Number
Repeat-dose toxicity	Oral gavage	Monkey/ Cynomolgus	13 weeks	3 10 30	527 1360 6750	536 2660 7270	4380 9490 63400	3310 13700 41300	Yes	n00290939 / CTD 4.2.3.2-09
Repeat-dose toxicity	Oral gavage)	Monkey/ Cynomolgus	39 weeks	3 10 30	893 3710 5980	577 1840 5330	10400 39500 78100	6250 21000 76100	Yes	n00307319 / CTD 4.2.3.2-10
DRF repeat-dose toxicity	Oral gavage	Mouse/ CByB6F1	4 weeks	25 100 200	15300 59800 122000	9220 25900 54900	122000 693000 1870000	52400 201000 728000	Yes	n00290634 / CTD 4.2.3.4.2-01
Carcinogenicity in transgenic mouse	Oral gavage	Mouse/ TgrasH2	26 weeks	5/10 (M/F) 30/30 (M/F) 60/100 (M/F)	4470 17300 29700	3650 10500 30600	25800 160000 348000	41600 92800 427000	Yes	n00296852 / CTD 4.2.3.4.1-01
Carcinogenicity	Oral gavage	Rat/ Wistar Han	104 weeks	0.3 0.9 2	173 632 1290	298 714 1680	1590 4910 12000	2650 6790 16500	Yes	n00308868 / CTD 4.2.3.4.1-02
FEED in males & females	Oral gavage	Rat/ Wistar Han	M: 4 weeks F: 2 weeks	3 6 9	2720 3190 3560	3280 4460 4970	10700 24100 32900	18700 29000 65500	Yes	n00290709 / CTD 4.2.3.5.1-01
FEED in males /untreated females	Oral gavage	Rat/ Wistar Han	M: 10 weeks	3 6	1830 4410	NA NA	14000 26700	NA NA	Yes	n00304275 / CTD 4.2.3.5.1-02
DRF EFD	Oral gavage	Rat/ Wistar Han	Days 6 to 17 pc	3 6 9	NA NA NA	2520 3070 5860	NA NA NA	20600 46200 74300	No	n00287971 / CTD 4.2.3.5.2-01
EFD	Oral gavage	Rat/ Wistar Han	Days 6 to 17 pc	3 6 9	NA NA NA	2300 3460 4700	NA NA NA	22100 37400 49300	Yes	n00289050 / CTD 4.2.3.5.2-03
DRF EFD	Oral gavage	Rabbit/NZW	Days 7 to 19 pc	1 6 12	NA NA NA	1440 12100 24600	NA NA NA	4410 48300 101000	No	n00287636 / CTD 4.2.3.5.2-02

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

3. トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧（続き）

Study type	Route	Species / Strain	Treatment period	Daily Dose (mg/kg)	$C_{max,ss}$ (nmol/L) M	$C_{max,ss}$ (nmol/L) F	AUC_{ss} (nmol•h/L) M	AUC_{ss} (nmol•h/L) F	GLP	Doc. / CTD Number
EFD	Oral gavage	Rabbit/NZW	Days 7 to 19 pc	3 9 15	NA NA NA	5320 26100 36700	NA NA NA	19200 74000 177000	Yes	n00292761 / CTD 4.2.3.5.2-04
PPND	Oral gavage	Rat/ Wistar Han	GD6 to LD20[e]	0.3 1 3	NA NA NA	245 698 1850	NA NA NA	1560 6400 16800	Yes	n00310068 / CTD 4.2.3.5.3-02
13-week repeat-dose toxicity with and without impurities	Oral gavage	Rat/ Wistar Han	13 weeks w/o impurities	1 3	907 1950	1050 3920	6260 21200	9620 42200	Yes	n00291907 / CTD 4.2.3.7.6-01

AUC_{ss}: Area under concentration-time curve on the end of dosing cycle; $C_{max,ss}$: Maximum (peak) observed drug concentration on the end of dosing cycle; DRF: Dose range finding; EFD: Embryo-fetal development; F: Female; FEED: fertility and early embryonic development; GD: Gestation day; GLP: Good Laboratory Practices; LD: Lactation day; M: Male; NA: Not applicable; NZW: New Zealand White; pc: Postcoitum; PPND: Pre- and postnatal development; qd: Daily dosing.

a Dose was escalated from 6 to 12 mg/kg/day starting on Day 8 and continuing until the end of the study.

b Dose level was reduced from 25 to 20 mg/kg/day starting on Day 19 and continuing until the end of the study.

c Dose of 100 mg/kg/day was not tolerated and stopped after 7th dosing, followed by 7-day dosing holiday. Dosing was restarted with 60 mg/kg/day continued until the end of the study.

d Dose of 300 mg/kg/day was not tolerated and stopped after 6th dosing, followed by early euthanasia.

E Toxicokinetics sample was taken on LD10.

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

4. 毒性試験：使用ロット

被験物質： ネランドミラスト

Batch No.	Purity (%)	Specified Impurities (%)		Doc. / CTD Number	Type of Study
PROPOSED SPECIFICATION:		不純物XIX	不純物XLVI		
Drug Substance		**NMT 0.40**	**NMT 0.85**	-	-
Drug Product		**NA**	**NMT 1.0**	-	-
101975-009	98.8			U[redacted]-2063 / CTD 4.2.3.2-04	Escalating dose study in minipigs
102160-026	100			U[redacted]-1580 / CTD 4.2.3.2-05	2-week minipig
101975-083	100		**< 0.05**	U[redacted]-3445 / CTD 4.2.3.2-01	4-week rat
				n00201167 / CTD 4.2.1.3-01	Safety pharmacology: CNS rat
				n00201168 / CTD 4.2.1.3-02	Safety pharmacology: respiratory rat
				n00201598 / CTD 4.2.1.3-03	Safety pharmacology: CV minipig
				U[redacted]-3395 / CTD 4.2.3.3.1-01	Bacterial reverse mutation assay
				n00201043 / CTD 4.2.3.3.1-02	Chromosomal aberration assay
				n00073838 / CTD 4.2.3.3.2-01	Micronucleus assay in rats
B124000082	100		**≤ 0.05**	n00232817 / CTD 4.2.3.2-02	2-week and 13-week rat
				n00221777 / CTD 4.2.3.2-06	13-week minipig
				U[redacted]-5052 / CTD 4.2.3.7.7-01	3T3 NRU phototox
B174000533	100		**≤ 0.05**	n00259627 / CTD 4.2.3.2-03	26-week rat
			≤ 0.05	n00269853 / CTD 4.2.3.2-07	39-week minipig

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

4. 毒性試験：使用ロット（続き）

Batch No.	Purity (%)	Specified Impurities (%)		Doc. Number	Type of Study
		不純物XIX	不純物XLVI		
1098188	99.5	**0.55**	**≤ 0.05**	n00280519 / CTD 4.2.3.2-08	DRF monkey
				n00290939 / CTD 4.2.3.2-09	13-week monkey
				n00307319 / CTD 4.2.3.2-10	39-week monkey
				n00290634 / CTD 4.2.3.4.2-01	5d/4w CByB6F1 mouse
				n00296852 / CTD 4.2.3.4.1-01	26-week TgrasH2 mouse carcinogenicity
				n00308868 / CTD 4.2.3.4.1-02	104-week rat carcinogenicity
				n00290709 / CTD 4.2.3.5.1-01	FEED in rats
				n00304275 / CTD 4.2.3.5.1-02	FEED in male rats
				n00287971 / CTD 4.2.3.5.2-01	DRF EFD rat
				n00287636 / CTD 4.2.3.5.2-02	DRF EFD rabbit
				n00289050 / CTD 4.2.3.5.2-03	EFD rat
				n00292761 / CTD 4.2.3.5.2-04	EFD rabbit
				n00301452 / CTD 4.2.3.5.3-01	DRF PPND in rats
				n00310068 / CTD 4.2.3.5.3-02	PPND in rats
V05DMA01280 [a]	91.3	**0.14**	**5.6**	n00291907 / CTD 4.2.3.7.6-01	13-week rat impurity
1105193	99.8	**0.16**	**0.05**	n00291907 / CTD 4.2.3.7.6-01	13-week rat impurity

CNS: Central nervous system; CV: Cardiovascular; DRF: Dose range finding; EFD: Embryo-fetal development; FEED: Fertility and early embryonic development; NA: Not applicable; NMT: No more than; NRU: Neutral red uptake; PPND: Pre- and postnatal development.

a The batch represents nerandomilast (batch No. 1105193) spiked with 3 impurities, 不純物XX (3.3%), 不純物XIX (4.9%) and 不純物XLVI (5.6%).

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

5. 単回投与毒性試験

No studies have been conducted.

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

6. 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

被験物質： ネランドミラスト

Species/ Strain	Method of Administration (Vehicle)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day)	Gender and No. per Group	MTD (mg/kg)	Noteworthy Findings	TK	Study / Doc. / CTD Number
Minipig/ Göttingen	Oral gavage (0.5 % HEC)	3 days 3 days 8 days	3 10 30 (Escalating dose)	1M 1F	NA	Clinical observations: -Swelling of the muzzle (F at 30 mg/kg). Histopathology: -Focal arterial media necrosis with arteritis/periarteritis was observed in the axillary region and in the liver (F). -Minimally increased perivascular mononuclear cell infiltration in the corium and subcutis of the snout (M&F).	NA	[redacted]B113 / U[redacted]-2063 / CTD 4.2.3.2-04

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

6. 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験（続き）

Species/ Strain	Method of Administration (Vehicle)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg/day)	Gender and No. per Group	MTD (mg/kg)	Noteworthy Findings	TK	Study / Doc. Number
Monkey/ Cynomolgus	Oral gavage (0.5% HEC)	**Dose Escalation Phase:** 2 weeks[a] **DRF Phase:** 6 weeks	**Dose Escalation Phase:** 20 (Days 1-5), 100 (Days 8-12), 500 (Days 15-17) **DRF Phase:** 0, 30, 100 (Days 29-35)/60 (Days 43-72)[b] and 300	M: 2/group F: 2/group	NA **DRF Phase:** 30	**Dose Escalation Phase:** **100 mg/kg/day** Transient vomitus/emesis and/or excess salivation. **500 mg/kg/day** Repeated vomit/emesis, hunched posture, intermittent trembling, increased oral movement consistent with nausea, abdominal stretching, decreased activity, dehydration and malaise. **DRF Phase:** **30 mg/kg/day** Transient vomit/emesis. **100/60 mg/kg/day** Persistent vomit/emesis, tense abdominal palpation, anorexia, hunched posture, pale mucous membranes, decreased activity, soft stools, excess salivation, inappetence, dehydration; ↓BW (1F). Mild myocardial degeneration (1M). **300 mg/kg/day** Persistent vomit/emesis, salivation, decreased activity, hunched posture, dehydration, laying down, pale appearance, anorexia, malaise, decreased body temperature (1F), tachycardia (1F), moribundity (1F), ↓BW (1F). Increased WBC, ↑NEU, ↓ LYM, ↑AST, ↑ALT, ↓ALP, ↓Phos, ↓Na, ↑FIB (1F). Moderate myocardial necrosis (1F), vasculitis (1M).	NA **DRF Phase:** C_{max}[c] (nmol/L): Day 33: 5190 Day 50: 7740 Day 71: 7630 AUC_{0-24}[c] (nmol·h/L): Day 33: 56700 Day 50: 76800 Day 71: 78100	■R145 / n00280519 / CTD 4.2.3.2-08

↑: increase, ↓: decrease

AUC_{0-24}: Area under concentration-time curve from time 0 to 24 hours postdose; ALT: Alanine aminotransferase; ALP: Alkaline phosphatase; AST: Aspartate aminotransferase; BW: Body weight; C_{max}: Maximum (peak) observed drug concentration; DRF: Dose range finding; F: Female; FIB: Fibrinogrn; GLP: Good Laboratory Practices; HEC: Hydroxyethylcellulose; LYM: Lymphocytes; M: Male; MTD: Maximum tolerated dose; Na: Sodium; NEU: Neutrophil; Phos: Phosphorus; TK: Toxicolinetics; WBC: White blood cells.

a Dose escalation phase (2/sex) followed by 6-week Dose Range Finding phase (2/sex). Treated monkeys in escalation phase continued into the range finding phase as the high dose group (300 mg/kg/day).

b Group not dosed Days 36 - 42.

c Toxicokinetics (combined sex) at MTD (30 mg/kg/day).

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

7A. 反復投与毒性試験：重要な試験

被験物質： ネランドミラスト

報告書の題名： BI 1015550: Four-Week Oral (Gavage) Toxicity and Toxicokinetics Study in the Wistar Han Rat Followed by a Four-Week Recovery Period

Species/Strain: Rat/Wistar Han **Duration of Dosing:** 4 weeks **Study / Doc.No.** [redacted]R150 / U[redacted]-3445
Initial Age: 7 - 8 weeks **Duration of Postdose:** 4 weeks **Location in CTD:** CTD 4.2.3.2-01
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted] **Method of Administration:** Oral gavage **GLP Compliance:** Yes
Vehicle/Formulation: 0.5% Hydroxyethylcellulose
Special Features: The high dose was escalated from 6 to 12 mg/kg/day on Day 8. **No Observed Adverse-Effect Level:** 3.0 mg/kg/day

Daily Dose (mg/kg)		0 (Control)		0.2		1		3		6/12	
Number of Animals		M:20	F:20	M:10	F:10	M:10	F:10	M:20	F:20	M:20	F:20
Toxicokinetics (n=3/sex/group):											
C_{max} ($nmol_l$/L)	Day 1	NA	NA	115	162	629	657	1810	1730	2110	3500
	Day 28	NA	NA	135	140	407	518	817	1150	4100	3700
AUC_{0-24} (nmol•h/L)	Day 1	NA	NA	737	1260	4010	5720	10900	16100	16300	34400
	Day 28	NA	NA	691	1200	3160	4760	11300	14200	39400	53400
Noteworthy Findings											
Died or Sacrificed Moribund[a]		1	0	0	0	0	0	0	0	9	6
Food Consumption (%)[b]		21.9 g	13.4 g	-0.5	-3.7	+5.9	-3.7	+2.3	+3.0	-37.9**	-18.7
Clinical Observations											
Dehydration		-	-	-	-	-	-	-	-	9/20	6/20
Thin appearance		-	-	-	-	-	-	-	1/20	12/20	8/20
Decreased motor activity		-	-	-	-	-	-	2/20	-	16/20	9/20
Ophthalmoscopy		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology (Day 31)											
White Blood Cell Count (10^3/µL)		8.27	5.53	8.55	4.57	8.58	4.46	9.02	5.99	12.0*	8.01**
Percent Neutrophils (%)		13.0	13.8	12.7	13.2	14.3	12.9	11.7	12.0	22.4**	17.1
Absolute Neutrophils (10^3/µL)		1.08	0.69	1.09	0.57	1.22	0.62	1.05	0.67	3.46*	1.73
Monocytes (10^3/µL)		0.13	0.09	0.11	0.09	0.14	0.09	0.13	0.10	0.33*	0.14
Red Cell Distribution Width (%)		10.5	10.5	10.6	10.5	10.7	10.5	10.7	10.6	10.9**	10.9**
Large Unstained Cells (10^3/µL)		0.05	0.03	0.05	0.02	0.06	0.02	0.06	0.04	0.10**	0.05*
Percent Reticulocytes (%)		2.0	2.1	1.9	2.0	1.9	2.2	2.0	2.2	2.0	2.6*
Absolute Reticulocytes (10^3/µL)		167.2	183.3	172.6	165.5	165.9	182.7	178.3	188.2	174.2	220.8*

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

7A. 反復投与毒性試験（続き）

Study / Doc. No.: ■R150 / U■-3445

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		0.2		1		3		6/12	
Number of Animals	M:20	F:20	M:10	F:10	M:10	F:10	M:20	F:20	M:20	F:20
Serum Chemistry	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Post-mortem Findings (Drug Phase)										
Number examined: terminal sacrifice (died/sacrificed moribund)	10 (1)	10 (0)	10 (0)	10 (0)	10 (0)	10 (0)	10 (0)	10 (0)	7 (9)	7 (6)
Organ Weights (%)[b]										
Thymus	0.501 g	0.378 g	+4.6	+4.2	+1.4	+6.6	+5.4	+20.1	-13.8	+5.6
Gross Pathology[c]										
Cecum										
Dilatation	0 (0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (9)	0 (4)
Ileum										
Dilatation	0 (0)	0	0	0	0	0	0	0	0 (7)	1 (6)
Jejunum										
Discoloration	0 (0)	0	0	0	0	0	0	0	0 (3)	0 (3)
Dilatation	0 (0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (9)	3 (6)
Mesentery/Omentum										
Congestion	0 (0)	0	0	0	0	0	0	0	0 (0)	1 (0)
Prostate										
Diminished size	0 (0)	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0 (3)	NA
Seminal vesicle										
Diminished size	0 (0)	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0 (3)	NA
Spleen										
Diminished size	0 (0)	0	0	0	0	0	0	0	0 (0)	0 (1)

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

7A. 反復投与毒性試験（続き）

Study / Doc. No.: ■R150 / U■-3445

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		0.2		1		3		6/12	
Number of Animals	M:20	F:20	M:10	F:10	M:10	F:10	M:20	F:20	M:20	F:20
Number Examined: terminal sacrifice (died/sacrificed moribund)	10 (1)	10	0	0	0	0	10	10	7 (9)	7 (6)
Gross Pathology (continued)										
Stomach										
Abnormal contents	0 (0)	0	0	0	0	0	1	0	0 (3)	1 (0)
Discoloration	0 (0)	0	0	0	0	0	1	0	0 (1)	1 (1)
Dilatation	0 (0)	0	0	0	0	0	0	0	0 (6)	0 (1)
Erosion, elevated, non-glandular	0 (0)	0	0	0	0	0	0	0	0 (1)	0 (0)
Thymus										
Diminished size	1 (0)	0	1	0	1	0	1	0	0 (9)	0 (6)
Whole body										
Diminished fat	0 (0)	0	0	0	0	0	0	0	0 (8)	1 (6)
Histopathology[c]										
Bone marrow, femur										
Myeloid hyperplasia										
Mild	0 (0)	0	NA	NA	NA	NA	0	0	0 (9)	1 (6)
Bone marrow, sternum										
Myeloid hyperplasia										
Minimal	0 (0)	0	NA	NA	NA	NA	0	0	0 (9)	1 (6)
Ileum										
Neutrophilic mural inflammation										
Minimal	0 (0)	0	NA	NA	NA	NA	0	0	0 (1)	0 (0)
Mild	0 (0)	0	NA	NA	NA	NA	0	0	0 (4)	0 (1)
Moderate	0 (0)	0	NA	NA	NA	NA	0	0	0 (4)	1 (2)
Marked	0 (0)	0	NA	NA	NA	NA	0	0	0 (0)	0 (2)

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

7A. 反復投与毒性試験（続き）

Study / Doc. No.: ■R150 / U■-3445

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		0.2		1		3		6/12	
Number of Animals	M:20	F:20	M:10	F:10	M:10	F:10	M:20	F:20	M:20	F:20
Number Examined: terminal sacrifice (died/sacrificed moribund)	10 (1)	10	0	0	0	0	10	10	7 (9)	7 (6)
Histopathology (continued)										
Ileum (continued)										
Vasculopathy										
Minimal	0 (0)	0	NA	NA	NA	NA	0	0	0 (0)	0 (0)
Mild	0 (0)	0	NA	NA	NA	NA	0	0	0 (0)	0 (3)
Moderate	0 (0)	0	NA	NA	NA	NA	0	0	0 (0)	0 (0)
Marked	0 (0)	0	NA	NA	NA	NA	0	0	0 (0)	0 (0)
Dilation										
Minimal	0 (0)	0	NA	NA	NA	NA	0	0	0 (0)	0 (1)
Mild	0 (0)	0	NA	NA	NA	NA	0	0	0 (0)	1 (3)
Moderate	0 (0)	0	NA	NA	NA	NA	0	0	0 (3)	0 (1)
Hyperplasia, goblet cells, mucosa										
Minimal	0 (0)	0	NA	NA	NA	NA	0	0	0 (0)	1 (1)
Mild	0 (0)	0	NA	NA	NA	NA	0	0	0 (8)	1 (4)
Jejunum										
Neutrophilic mural inflammation										
Minimal	0 (0)	0	NA	NA	NA	NA	0	0	0 (0)	0 (1)
Mild	0 (0)	0	NA	NA	NA	NA	0	0	0 (1)	0 (0)
Moderate	0 (0)	0	NA	NA	NA	NA	0	0	0 (6)	1 (2)
Marked	0 (0)	0	NA	NA	NA	NA	0	0	0 (0)	0 (1)
Dilation										
Mild	0 (0)	0	NA	NA	NA	NA	0	0	0 (6)	1 (2)
Moderate	0 (0)	0	NA	NA	NA	NA	0	0	0 (0)	0 (1)
Hyperplasia, goblet cells, mucosa										
Minimal	0 (0)	0	NA	NA	NA	NA	0	0	0 (1)	0 (0)
Mild	0	0	NA	NA	NA	NA	0	0	0 (6)	1 (4)

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

7A. 反復投与毒性試験（続き）

Study / Doc. No.: ■R150 / U■-3445

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		0.2		1		3		6/12	
Number of Animals	M:20	F:20	M:10	F:10	M:10	F:10	M:20	F:20	M:20	F:20
Number Examined: terminal sacrifice (died/sacrificed moribund)	10 (1)	10	0	0	0	0	10	10	7 (9)	7 (6)
Histopathology (continued)										
Jejunum (continued)										
Congestion, mucosa										
Minimal	0 (0)	0	NA	NA	NA	NA	0	0	0 (1)	0 (1)
Mild	0 (0)	0	NA	NA	NA	NA	0	0	0 (1)	0 (1)
Erosion/ulcer, focal										
Moderate	0 (0)	0	NA	NA	NA	NA	0	0	0 (1)	0 (1)
Colon										
Attenuation of the epithelium of the crypts										
Mild	0 (0)	0	NA	NA	NA	NA	0	0	0 (1)	0 (0)
Neutrophilic inflammation, lamina propria										
Mild	0 (0)	0	NA	NA	NA	NA	0	0	0 (1)	0 (0)
Dilated/cystic glands										
Mild	0 (0)	0	NA	NA	NA	NA	0	0	0 (1)	0 (0)
Rectum										
Dilated/cystic glands										
Minimal	0 (0)	0	NA	NA	NA	NA	0	0	0 (1)	0 (0)
Erosion										
Minimal	0 (0)	0	NA	NA	NA	NA	0	0	0 (0)	0 (1)
Stomach										
Neutrophilic inflammation, submucosa and lamina propria										
Mild	0 (0)	0	NA	NA	NA	NA	0	0	0 (1)	0 (0)
Erosion/ulcer										
Minimal	0 (0)	0	NA	NA	NA	NA	0	0	0 (0)	0 (1)
Mild	0 (0)	0	NA	NA	NA	NA	0	0	0 (2)	0 (0)

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

7A. 反復投与毒性試験（続き）

Study / Doc. No.: ■R150 / U■-3445

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		0.2		1		3		6/12	
Number of Animals	M:20	F:20	M:10	F:10	M:10	F:10	M:20	F:20	M:20	F:20
Number Examined: terminal sacrifice (died/sacrificed moribund)	10 (1)	10	0	0	0	0	10	10	7 (9)	7 (6)
Histopathology (continued)										
Mesenteric lymph node										
Plasmacytosis										
Minimal	0 (0)	0	NA	NA	NA	NA	0	0	0 (2)	0 (1)
Mild	0 (0)	0	NA	NA	NA	NA	0	0	0 (7)	1 (4)
Mixed cell infiltrates, sinus										
Minimal	0 (0)	0	NA	NA	NA	NA	0	0	0 (4)	1 (4)
Mild	0 (0)	0	NA	NA	NA	NA	0	0	0 (5)	0 (2)
Single cell necrosis										
Mild	0 (0)	0	NA	NA	NA	NA	0	0	0 (0)	0 (1)
Mesentery/Omentum										
Vasculopathy										
Minimal	0 (0)	0	NA	NA	NA	NA	0	0	0 (7)	1 (1)
Mild	0 (0)	0	NA	NA	NA	NA	0	0	0 (0)	0 (3)
Moderate	0 (0)	0	NA	NA	NA	NA	0	0	0 (0)	0 (1)
Congestion										
Minimal	0 (0)	0	NA	NA	NA	NA	0	0	0 (0)	1 (0)
Vagina										
Vasculopathy										
Mild	NA	0	NA	NA	NA	NA	NA	0	NA	0 (1)
Peyer’s patch										
Neutrophilic inflammation										
Minimal	0 (0)	0	NA	NA	NA	NA	0	0	0 (1)	0 (0)
Mild	0 (0)	0	NA	NA	NA	NA	0	0	0 (1)	0 (0)
Moderate	0 (0)	0	NA	NA	NA	NA	0	0	0 (1)	0 (0)

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

7A. 反復投与毒性試験（続き）

Study / Doc. No.: ■R150 / U■-3445

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		0.2		1		3		6/12	
Number of Animals	M:20	F:20	M:10	F:10	M:10	F:10	M:20	F:20	M:20	F:20
Number Examined: terminal sacrifice (died/sacrificed moribund)	10 (1)	10	0	0	0	0	10	10	7 (9)	7 (6)
Histopathology (continued)										
Pancreas										
Zymogen granule depletion										
Minimal	0 (0)	0	NA	NA	NA	NA	0	0	0 (2)	0 (1)
Mild	0 (0)	0	NA	NA	NA	NA	0	0	0 (3)	1 (2)
Moderate	0 (0)	0	NA	NA	NA	NA	0	0	0 (3)	0 (1)
Perivascular neutrophilic inflammation										
Minimal	0 (0)	0	NA	NA	NA	NA	0	0	0 (0)	1 (1)
Vasculopathy										
Minimal	0 (0)	0	NA	NA	NA	NA	0	0	0 (0)	0 (1)
Spleen										
Neutrophilic Infiltrates										
Minimal	0 (0)	0	NA	NA	NA	NA	0	0	0 (3)	1 (2)
Mild	0 (0)	0	NA	NA	NA	NA	0	0	0 (6)	0 (2)
Extramedullary hemopoiesis										
Minimal	0 (0)	0	NA	NA	NA	NA	0	0	0 (0)	2 (0)
Mild	0 (0)	0	NA	NA	NA	NA	0	0	0 (0)	0 (1)
Lymphoid depletion										
Minimal	0	0	NA	NA	NA	NA	0	0	0 (3)	0 (3)
Mild	0 (0)	0	NA	NA	NA	NA	0	0	0 (4)	0 (0)
Moderate	0 (0)	0	NA	NA	NA	NA	0	0	0 (2)	0 (1)
Thymus										
Lymphoid depletion										
Moderate	0 (0)	0	NA	NA	NA	NA	0	0	0 (0)	0 (1)
Marked	0 (0)	0	NA	NA	NA	NA	0	0	0 (9)	0 (5)

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

7A. 反復投与毒性試験（続き）

Study / Doc. No.: ■R150 / U■-3445

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		0.2		1		3		6/12	
Number of Animals	M:20	F:20	M:10	F:10	M:10	F:10	M:20	F:20	M:20	F:20
Number Examined: terminal sacrifice (died/sacrificed moribund)	10 (1)	10	0	0	0	0	10	10	7 (9)	7 (6)
Histopathology (continued)										
Adrenal gland										
Vacuolation, cortex										
Minimal	0 (0)	0	NA	NA	NA	NA	0	0	0 (9)	0 (1)
Parotid gland										
Depleted secretion										
Mild	0 (0)	0	NA	NA	NA	NA	0	0	0 (1)	1 (3)
Moderate	0 (0)	0	NA	NA	NA	NA	0	0	0 (8)	0 (1)
Marked	0 (0)	0	NA	NA	NA	NA	0	0	0 (0)	0 (1)
Seminal vesicle										
Decreased secretion										
Mild	0 (0)	NA	NA	NA	NA	NA	0	NA	0 (3)	NA
Moderate	0 (0)	NA	NA	NA	NA	NA	0	NA	0 (2)	NA
Prostate										
Depleted secretion										
Minimal	0 (0)	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA	1 (3)	NA
Mild	0 (0)	NA	NA	NA	NA	NA	0	NA	0 (3)	NA
Whole body										
Atrophy of fat										
Minimal	0 (0)	0	NA	NA	NA	NA	0	0	0 (1)	0 (0)
Mild	0 (0)	0	NA	NA	NA	NA	0	0	0 (3)	1 (2)
Moderate	0 (0)	0	NA	NA	NA	NA	0	0	0 (3)	0 (4)

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

7A. 反復投与毒性試験（続き）

Study / Doc. No.: ■R150 / U■-3445

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		0.2		1		3		6/12	
Number of Animals	M:20	F:20	M:10	F:10	M:10	F:10	M:20	F:20	M:20	F:20
Recovery Phase										
Number Examined	9	10	0	0	0	0	10	10	4	7
Food Consumption (%)[c]										
Recovery Day 3	21.5 g	-	NA	NA	NA	NA	-1	-	-37.7**	-
Post-mortem Findings	-	-	NA	NA	NA	NA	-	-	-	-

-: No noteworthy findings; * p<0.05, ** p<0.01: Significantly different from control group (Dunnett's test).

AUC_{0-24}: Area under concentration-time curve from time 0 to 24 hours postdose; BLQ: Below the lower limit of quantification; C_{max}: Maximum (peak) observed drug concentration; F: Female; GLP: Good Laboratory Practices; M: Male; NA: Not applicable; NC: Not calculated.

a: One control male died on Drug Day 3 due to a gavage error. All other rats that died on this study were sacrificed on Drug Days 17–26 as a result of moribundity from vasculopathy.

b: At end of dosing period. For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown.

c Number represents the number of animals that showed changes at terminal sacrifice or died/sacrificed moribund in parentheses.

d: Day 3 of recovery period. For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown.

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

7B. 反復投与毒性試験：重要な試験

被験物質： ネランドミラスト

報告書の題名： BI 1015550 BS: A 13-Week Oral (Gavage) Toxicity and Toxicokinetic Study in Rats with a 4-Week Recovery Period, Including a 2-Week Satellite Group

Species/Strain:	Rat/Wistar Han	**Duration of Dosing:**	13 weeks	**Study / Ref./ Doc No..**	[redacted]-2330 / n00232817
Initial Age:	10 weeks	**Duration of Postdose:**	4 weeks	**Location in CTD:**	CTD 4.2.3.2-02
Date of First Dose:	[redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:**	Oral Gavage	**GLP Compliance:**	Yes
Special Features:	2-week satellite phase at 0 and 6 mg/kg/day	**Vehicle/Formulation:**	0.5% Hydroxyethylcellulose		

No Observed Adverse-Effect Level: 6 mg/kg/day for males and females (2-week satellite period and after 13 weeks of treatment)

2-WEEK SATELLITE PHASE				
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		6	
	M	F	M	F
Number of Animals	10	10	10	10
Noteworthy Findings				
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0
Body Weight	-	-	-	-
Food Consumption	-	-	-	-
Clinical Observations	-	-	-	-
Ophthalmoscopy	-	-	-	-
Hematology	-	-	-	-
Serum Chemistry	-	-	-	-
Urinalysis	-	-	-	-
Organ Weights	-	-	-	-
Gross Pathology	-	-	-	-
Histopathology				
Testes				
Vacuolation, tubules, minimal	1	NA	4	NA
Residual bodies, increased, minimal	0	NA	3	NA

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

7B. 反復投与毒性試験（続き）

Study / Doc No.: ■-2330 / n00232817

13-WEEK TERMINAL SACRIFICE PHASE								
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		3		6		9	
	M	F	M	F	M	F	M	F
Toxicokinetics								
Number of Animals	6	6	9	9	18	18	9	9
C_{max} (nmol/L) Day 1	BLQ	BLQ	1710	2380	3300	4920	5850	8450
Day 13	BLQ	BLQ	NA	NA	2810	5720	NA	NA
Day 90	BLQ	BLQ	2080	3190	3830	5920	4780	5920
AUC_{0-24} (nmol•h/L) Day 1	NC	NC	10300	19500	25100	52100	45300	69000
Day 13	NC	NC	NA	NA	19500	45300	NA	NA
Day 90	NC	NC	16900	26600	37300	62100	51100	74900
Noteworthy Findings								
Number of Animals	25	25	15	15	15	15	25	25
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	1[a]	1[a]	0	3[a]	1[a]
Body Weight (%)[b]	-	252 g	-	+5*	-	+5*	-	+9**
Food Consumption (%)[b]	20 g	15 g	0	0	+5	0	10**	7**
Clinical Observations	-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmoscopy	-	-	-	-	-	-	-	-
Number Examined	13	15	15	14	14	15	14	14
Hematology								
White Blood Cells (10^3/μL)	5.62	3.35	8.00**	4.65*	8.10**	5.14**	8.09**	6.76**
Neutrophils (10^3/μL)	1.25	0.56	1.57*	0.78*	1.87**	1.07**	2.30**	2.10**
Lymphocytes (10^3/μL)	4.01	2.61	6.02**	3.64*	5.82**	3.84**	5.33**	4.28**
Monocytes (10^3/μL)	0.21	0.09	0.24	0.12*	0.24	0.14**	0.28*	0.25**
Serum Chemistry								
Albumin (g/dL)	-	4.1	-	4.1	-	3.9*	-	3.8**
Albumin/Globulin Ratio	1.6	1.7	1.5	1.6*	1.6	1.5**	1.5**	1.5**
Phosphorus (mg/dL)	-	5.4	-	6.4**	-	6.8**	-	7.0**
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-

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

7B. 反復投与毒性試験（続き）

Study / Doc No.: ■-2330/n00232817

13-WEEK TERMINAL SACRIFICE PHASE (continued)								
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		3		6		9	
	M	F	M	F	M	F	M	F
Number Examined	15	15	15	14	14	15	14	14
Organ Weights (%)[c]								
Thyroid- Absolute	0.0231 g	0.0187 g	+6	+5	+8	+16*	+20**	+29**
Thyroid- % Body Weight	0.0055%	0.0079%	+7	0	+9	+10	+20**	+19**
Thyroid- % Brain Weight	1.14%	0.99%	+6	+3	+7	+14*	+18**	+27**
Testes- Absolute (g)	3.8272 g	NA	+7	NA	+10*	NA	+9*	NA
Testes- % Body Weight	0.904%	NA	+8*	NA	+12**	NA	+10**	NA
Testes- % Brain Weight	188%	NA	+7	NA	+10*	NA	+9*	NA
Gross Pathology								
Unscheduled Decendents								
Number Examined	0	0	0	1	1	0	3	1
Illeum								
Distended	0	0	0	0	0	0	1	1
Thickened	0	0	0	0	0	0	0	1
Jejunum								
Abnormal Contents	0	0	0	0	0	0	3	0
Distended	0	0	0	0	0	0	2	0
Stomach								
Depressions, glandular mucosa, red	0	0	0	0	0	0	1	0
Abnormal color, mucosa, brown	0	0	0	0	0	0	0	1
Scheduled Decendents								
Number Examined	15	15	15	14	14	15	14	14
Gross findings	-	-	-	-	-	-	-	-

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

7B. 反復投与毒性試験（続き）

Study / Doc No.: ■-2330/n00232817

13-WEEK TERMINAL SACRIFICE PHASE (continued)								
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		3		6		9	
	M	F	M	F	M	F	M	F
Histopathology								
Unscheduled Decendents								
Number Examined	0	0	0	1	1	0	3	1
Illeum								
Inflammation, Acute, Necrotizing, Mural								
Moderate	NA	NA	NA	0	0	NA	1	0
Marked	NA	NA	NA	0	0	NA	2	1
Hyperplasia, Epithelial, Slight	NA	NA	NA	0	0	NA	1	1
Luminal Dilation	NA	NA	NA	0	0	NA	1	0
Jejunum								
Inflammation, Acute, Necrotizing, Mural								
Moderate	NA	NA	NA	0	0	NA	1	0
Marked	NA	NA	NA	0	0	NA	2	0
Hyperplasia, Epithelial, Moderate	NA	NA	NA	0	0	NA	1	1
Luminal Dilation								
Slight	NA	NA	NA	0	0	NA	1	0
Marked	NA	NA	NA	0	0	NA	1	0
Stomach								
Erosion/Ulceration, Glandular Mucosa								
Slight	NA	NA	NA	0	0	NA	1	0
Marked	NA	NA	NA	0	0	NA	0	1
Inflammation, Subacute, Serosa with Perivascular Inflammation, Slight	NA	NA	NA	0	0	NA	0	1
Inflammation, Subacute, Pustular, Non Glandular Mucosa, Minimal	NA	NA	NA	0	0	NA	0	1

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

7B. 反復投与毒性試験（続き）

Study / Doc No.: ■-2330/n00232817

13-WEEK TERMINAL SACRIFICE PHASE (continued)								
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		3		6		9	
	M	F	M	F	M	F	M	F
Histopathology (continued)								
Unscheduled Decendents (continued)								
Number Examined	0	0	0	1	1	0	3	1
Testes								
Dilatation, Rete Tubules, Minimal	0	NA	0	NA	0	NA	2	NA
Dilatation, Tubular, Minimal	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA
Epididymides								
Dilatation, Tubular, Head								
Minimal	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA
Slight	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA
Scheduled Decendents								
Number Examined	15	15	15	14	14	15	14	14
Liver								
Focus of Cellular Alteration, Basophilic								
Minimal	0	3	0	0	0	5	0	2
Slight	0	0	0	0	0	0	0	1
Testes								
Dilatation, Rete Tubules								
Minimal	0	NA	0	NA	3	NA	3	NA
Slight	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA
Dilatation, Tubular								
Minimal	0	NA	1	NA	4	NA	4	NA
Slight	0	NA	0	NA	0	NA	3	NA
Vacuolation, Sertoli Cell, Minimal	0	NA	1	NA	1	NA	3	NA
Epididymides								
Dilatation, Tubular, Head, Minimal	0	NA	0	NA	0	NA	5	NA

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

7B. 反復投与毒性試験（続き）

Study / Doc No.: ■-2330/n00232817

POSTDOSE EVALUATION (4-Week Recovery Phase):								
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		3		6		9	
	M	F	M	F	M	F	M	F
	10	10	0	0	0	0	10	10
Noteworthy Findings								
Died or Sacrificed Moribund	0	0	NA	NA	NA	NA	0	0
Body Weight	-	-	NA	NA	NA	NA	-	-
Food Consumption	-	-	NA	NA	NA	NA	-	-
Clinical Observations	-	-	NA	NA	NA	NA	-	-
Hematology			NA	NA	NA	NA		
White Blood Cells $10^3/\mu L$	-	3.07	NA	NA	NA	NA	-	4.10*
Lymphocytes $10^3/\mu L$	-	2.25	NA	NA	NA	NA	-	3.33**
Serum Chemistry								
Albumin g/dL	-	-	NA	NA	NA	NA	-	-
Albumin/Globulin Ratio	-	-	NA	NA	NA	NA	-	-
Urinalysis	-	-	NA	NA	NA	NA	-	-
Organ Weights	-	-	NA	NA	NA	NA	-	-
Gross Pathology	-	-	NA	NA	NA	NA	-	-
Histopathology			NA	NA	NA	NA		
Liver								
Focus of Cellular Alteration, Basophilic								
Minimal	0	3	NA	NA	NA	NA	0	3
Slight	0	0	NA	NA	NA	NA	0	2
Testes								
Dilatation, Tubular, Minimal	0	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA
Vacuolation, Tubular, Minimal	0	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA

-: No noteworthy findings; * $p<0.05$, ** $p<0.01$: Significantly different from control group (Dunnett's test).

AUC_{0-24}: Area under concentration-time curve from time 0 to 24 hours postdose; BLQ: Below the lower limit of quantification; C_{max}: Maximum (peak) observed drug concentration; F: Female; GLP: Good Laboratory Practices; M: Male; NA: Not applicable; NC: Not calculated.

a One toxicity and 2 TK males and one toxicity female in the 9 mg/kg/day group were euthanized on Days 35, 32, 43, and 77, respectively early due to welfare reasons. These deaths were considered related to nerandomilast toxicity. The deaths of two additional animals one 3 mg/kg/day female on Day 38 and one 6 mg/kg/day male on Day 33 were judged iatrogenic based on clinical signs and/or macro- and microscopic findings.

b At end of dosing period. For controls, group means are shown. For treated groups, % differences of control are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the % difference).

c Both absolute and relative weights differed from controls in the direction indicated. For controls, the absolute value is presented. For treated groups the % difference relative to control is presented. Statistical significance is based on actual data (not on the % difference).

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

7C. 反復投与毒性試験：重要な試験

被験物質： ネランドミラスト

報告書の題名： BI 1015550: A 26-Week Oral (Gavage) Toxicity Study in Rats with a 13-Week Recovery Period

Species/Strain: Rat/Wistar Han
Initial Age: ~11 weeks
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]
Special Features: None
Duration of Dosing: 26 weeks
Duration of Postdose: 13 weeks
Method of Administration: Oral Gavage
Vehicle/Formulation: 0.5% Hydroxyethylcellulose
Study / Doc No.: MN71V / n00259627
Location in CTD: CTD 4.2.3.2-03
GLP Compliance: Yes

No Observed Adverse-Effect Level: 2 mg/kg/day

Daily Dose (mg/kg)		0 (Control)		2		4		7.5	
		M	F	M	F	M	F	M	F
Number of Animals									
Toxicity Animals		20	20	20	20	20	20	20	20
Recovery Animals		10	10	0	0	0	0	10	10
Toxicokinetic Animals		3	3	9	9	9	9	9	9
Toxicokinetics:									
Nerandomilast									
C_{max} (nmol/L)	Day 1	BLQ	BLQ	894	1170	1730	2530	4290	5890
	Day 86	BLQ	BLQ	1280	1980	2960	4070	3850	6120
	Day 178	BLQ	BLQ	822	1350	2090	3280	4380	5330
AUC_{0-24} (nmol•h/L)	Day 1	NC	NC	5240	9860	10600	24000	27300	69000
	Day 86	NC	NC	9540	17100	24300	37100	35600	65400
	Day 178	NC	NC	6240	9890	19000	35400	32100	52300

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

7C. 反復投与毒性試験（続き）

Study / Doc. No.: MN71VB/n00259627

Daily Dose (mg/kg)		0 (Control)		2		4		7.5	
		M	F	M	F	M	F	M	F
Toxicokinetics: (continued)									
BI 764333									
C_{max} (nmol/L)	Day 1	BLQ	BLQ	25.3	75.6	56.4	180	162	463
	Day 86	BLQ	BLQ	56.6	120	143	271	177	592
	Day 178	BLQ	BLQ	34.3	89.4	92.9	254	195	554
AUC_{0-24} (nmol•h/L)	Day 1	NC	NC	346	1150	637	2680	1820	7680
	Day 86	NC	NC	825	2200	1770	4600	2630	11100
	Day 178	NC	NC	510	1730	1260	4750	2710	9920
Noteworthy Findings									
Number of Toxicity/Recovery Animals		20/10	20/10	20/0	20/0	20/0	20/0	20/10	20/10
Died or Sacrificed Moribund [a]		0	1	0	0	1	1	6(3)	8(1)
Body Weight Gain(%)[b]									
Ra13 – 181		-	59 g	-	+12	-	+19*	-	+31**
Ra13 – R90		-	-	NA	NA	NA	NA	-	-
Food Consumption (%)[b]									
Week 26		20.5 g	14.1 g	-4.9	+5.0	-1.5	+7.8	+5.9	+11.3*
Week R13		20.3 g	14.9 g	NA	NA	NA	NA	-	-
Clinical Observations [c]									
Dosing Phase									
Thin		0/0	0/0	0/0	0/0	3/2	2/1	48/7	37/14
Hunched appearance		0/0	0/0	0/0	0/0	1/1	1/1	41/7	23/10
Decreased activity		0/0	0/0	0/0	0/0	6/1	1/1	6/2	6/1
Swollen hind limbs		0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	15/1	3/1
Recovery Phase									
Thin		0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	13/4
Hunched appearance		0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	4/2	0/0
Ophthalmoscopy		-	-	-	-	-	-	-	-

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

7C. 反復投与毒性試験（続き）

Study / Doc. No.: MN71VB / n00259627

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		2		4		7.5	
	M	F	M	F	M	F	M	F
Number of Toxicity/Recovery Animals	20/10	20/10	20/0	20/0	2/00	20/0	20/10	20/10
Hematology								
Absolute Lymphocytes (10^3/μL)								
Week 12/13	3.88	2.52	5.71**	3.09*	4.48	3.39*	4.84*	2.93*
Week 25/26	3.12	1.87	4.16**	1.99	3.93**	2.53**	3.80**	2.41**
Recovery	3.14	1.52	NA	NA	NA	NA	3.60	1.57
Absolute Neutrophils (10^3/μL)								
Week 12/13	1.11	0.72	1.34**	0.70	1.94**	0.88*	2.96**	1.24**
Week 25/26	1.09	0.71	1.35*	0.92	1.52**	1.07**	1.90**	1.44**
Absolute Monocytes (10^3/μL)								
Week 12/13	0.16	0.10	0.22	0.10*	0.22*	0.12**	0.26**	0.13**
Week 25/26	0.15	0.07	0.15	0.09	0.19	0.10*	0.21**	0.13**
Absolute Large Unstained Cells (10^3/μL)								
Week 12/13	0.06	0.04	0.09	0.06*	0.11**	0.07*	0.16**	0.08**
Week 25/26	0.04	0.02	0.06	0.03	0.07*	0.04*	0.08**	0.05**
White Blood Cells (10^3/μL)								
Week 12/13	5.28	3.44	7.44**	4.02	6.86**	4.53**	8.31**	4.45**
Week 25/26	4.49	2.72	5.80**	3.08	5.77**	3.77**	6.07**	4.07**
Recovery	4.61	-	NA	NA	NA	NA	5.31*	-
Hemoglobin (g/dL)								
Week 25/26	16.8	15.9	16.3*	15.8	16.5*	15.7	16.1**	15.3**
Hematocrit (%)								
Week 25/26	50.3	46.9	48.4	46.6	49.5	46.4	47.9**	45.5*
Red Blood Cells (10^6/μL)								
Week 25/26	9.58	8.57	9.32	8.33	9.41	8.34	9.19**	8.23**
Reticulocytes (10^9/μL)								
Week 25/26	-	151.0	-	154.1	-	169.3	-	188.6**

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

7C. 反復投与毒性試験（続き）

Study / Doc. No.: MN71VB / n00259627

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		2		4		7.5	
	M	F	M	F	M	F	M	F
Number of Toxicity/Recovery Animals	20/10	20/10	20/0	20/0	20/0	20/0	20/10	20/10
Coagulation								
Fibrinogen (mg/dL)								
Week 25/26	294	179	383**	240**	449**	313**	553**	450**
Clinical Chemistry								
Albumin (g/dL)								
Week 12/13	4.3	4.7	-	-	-	-	4.0**	4.4**
Week 25/26	4.3	4.7	-	-	-	-	4.1*	4.3**
Albumin/Globulin Ratio								
Week 12/13	1.5	1.7	-	-	-	-	1.4**	1.5**
Week 25/26	1.5	1.6	-	-	-	-	1.4**	1.5**
Total Protein (g/dL)								
Week 12/13	7.1	-	-	-	-	-	6.8*	-
Week 25/26	-	7.6	-	-	-	-	-	7.3*
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-
Immunophenotyping	At the end of 26 weeks of administration of BI 1015550, there were non-dose dependent increases in CD4 and CD8 T cells resulting in increases in absolute total T lymphocytes (1.11- 1.52X control) and a dose related increase in neutrophils (1.2-2.0X control) at ≥ 2 mg/kg/day. At the end of 13 weeks of recovery, lymphocytes and neutrophils were higher (up to 1.3X control) in animals that were previously administered 7.5 mg/kg/day.							
Organ Weights	-	-	-	-	-	-	-	-

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

7C. 反復投与毒性試験（続き）

Study / Doc. No.: MN71VB / n00259627

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		2		4		7.5	
	M	F	M	F	M	F	M	F
Number of Toxicity/Recovery Animals	20/10	20/10	20/0	20/0	2/00	20/0	20/10	20/10
Gross Pathology								
Terminal Necropsy								
Extremities, Swollen	0	0	0	0	0	0	0	1
Recovery Necropsy	-	-	-	-	-	-	-	-
Unscheduled Decedents								
Stomach								
Distended	0	0	0	0	0	1	0	0
Dark area(s)	0	0	0	0	0	1	3	3
Depression(s)	0	0	0	0	0	1	0	1
Raised area(s)	0	0	0	0	0	0	0	1
Ulcer(s)	0	0	0	0	0	0	0	1
Abnormal contents	0	0	0	0	0	1	1	1
Duodenum								
Abnormal contents	0	0	0	0	0	1	0	1
Distended	0	0	0	0	1	0	0	0
Dark area(s)	0	0	0	0	1	0	0	0
Thickened	0	0	0	0	1	0	0	1
Ileum								
Abnormal contents	0	0	0	0	0	1	0	1
Distended	0	0	0	0	0	0	5	4
Dark area(s)	0	0	0	0	0	0	1	1
Thickened	0	0	0	0	0	0	4	5
Jejunum								
Abnormal contents	0	0	0	0	0	1	0	2
Distended	0	0	0	0	1	0	1	0
Dark area(s)	0	0	0	0	1	1	0	0
Thickened	0	0	0	0	0	0	0	3

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

7C. 反復投与毒性試験（続き）

Study / Doc. No.: MN71VB / n00259627

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		2		4		7.5	
	M	F	M	F	M	F	M	F
Number of Toxicity/Recovery Animals	20/10	20/10	20/0	20/0	2/00	20/0	20/10	20/10
Unscheduled Decedents (cont.)								
Cecum								
Abnormal contents	0	0	0	0	1	0	3	2
Distended	0	0	0	0	0	0	3	3
Colon								
Distended	0	0	0	0	0	0	0	1
Dark area(s)	0	0	0	0	0	0	0	1
Thickened	0	0	0	0	0	0	0	1
Extremities								
Thickened	0	0	0	0	0	0	0	1
Lymph Node, Mesenteric								
Dark area(s)	0	0	0	0	0	0	0	1
Uterus and Cervix								
Mass(es)	NA	0	NA	0	NA	0	NA	2
Peyer’s Patches/GALT								
Enlarged	0	0	0	0	0	0	3	3
Spleen								
Small	0	0	0	0	0	1	1	1
Thymus								
Small	0	0	0	0	1	1	4	6
Adrenals								
Enlarged	0	0	0	0	0	1	1	3

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

7C. 反復投与毒性試験（続き）

Study / Doc. No.: MN71VB / n00259627

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		2		4		7.5	
	M	F	M	F	M	F	M	F
Number of Toxicity/Recovery Animals	20/10	20/10	20/0	20/0	2/00	20/0	20/10	20/10
Histopathology								
Terminal Necropsy								
Gastrointestinal tract (mesentery)								
Perivascular/vascular inflammation								
Minimal	0	0	4	4	2	5	8	6
Slight	0	0	0	0	1	0	1	2
Bone, femur including joint								
Inflammation								
Minimal	0	0	0	0	0	0	0	1
Bone, tibia								
Inflammation								
Minimal	0	1	0	0	0	0	1	1
Slight	0	0	0	0	0	0	1	0
Marked	0	0	0	0	0	0	0	1
New Bone Formation, Periosteal								
Minimal	0	0	0	0	1	1	0	2
Slight	0	0	0	0	0	0	1	0
Moderate	0	0	0	0	0	0	1	0
Extremities								
Inflammation								
Minimal	0	0	0	0	1	0	0	0
Slight	0	0	0	0	1	0	0	0
Marked	0	0	0	0	0	0	0	1
New Bone Formation, Periosteal								
Minimal	0	0	0	0	0	0	0	1
Recovery Necropsy								
Bone, tibia								
New Bone Formation, Periosteal								
Slight	0	0	NA	NA	NA	NA	1	1

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

7C. 反復投与毒性試験（続き）

Study / Doc. No.: MN71VB / n00259627

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		2		4		7.5	
	M	F	M	F	M	F	M	F
Number of Toxicity/Recovery Animals	20/10	20/10	20/0	20/0	2/00	20/0	20/10	20/10
Histopathology (cont.)								
Unscheduled Decedents								
Stomach								
Number Examined	0	1	0	0	1	1	6	7
Inflammation, Mixed Inflammatory Cell								
Slight	0	0	0	0	1	0	0	0
Moderate	0	0	0	0	0	1	0	0
Ulceration, Mucosal								
Slight	0	0	0	0	0	0	0	1
Moderate	0	0	0	0	0	1	0	1
Erosion, Mucosal								
Minimal	0	0	0	0	0	0	1	0
Duodenum								
Number Examined	0	1	0	0	1	1	6	7
Inflammation, Mixed Inflammatory Cell								
Moderate	0	0	0	0	1	0	0	1
Dilatation, Lumen								
Slight	0	0	0	0	1	0	0	0
Jejunum								
Number Examined	0	1	0	0	1	1	6	7
Inflammation, Mixed Inflammatory Cell								
Minimal	0	0	0	0	1	0	0	0
Slight	0	0	0	0	0	0	1	0
Moderate	0	0	0	0	0	1	2	1
Marked	0	0	0	0	0	0	0	2
Hypertrophy/Hyperplasia, Goblet Cell								
Minimal	0	0	0	0	0	0	1	2
Slight	0	0	0	0	0	0	2	0
Dilatation, Lumen								
Slight	0	0	0	0	1	0	0	0

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

7C. 反復投与毒性試験（続き）

Study / Doc. No.: MN71VB / n00259627

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		2		4		7.5	
	M	F	M	F	M	F	M	F
Number of Toxicity/Recovery Animals	20/10	20/10	20/0	20/0	2/00	20/0	20/10	20/10
Histopathology (cont.)								
Unscheduled Decedents (cont.)								
Ileum								
Number Examined	0	1	0	0	1	1	6	7
Inflammation, Mixed Inflammatory Cell								
Slight	0	0	0	0	0	0	1	1
Moderate	0	0	0	0	0	1	2	1
Marked	0	0	0	0	0	0	2	3
Hypertrophy/Hyperplasia, Goblet Cell								
Minimal	0	0	0	0	0	0	4	1
Slight	0	0	0	0	0	0	1	1
Moderate	0	0	0	0	0	0	0	1
Mesentery								
Number Examined	0	1	0	0	1	1	6	8
Inflammation, Perivascular/Vascular								
Slight	0	0	0	0	0	1	5	3
Moderate	0	0	0	0	1	0	0	3
Lymph Node, Mesenteric								
Number Examined	0	1	0	0	1	1	6	8
Proliferation, Vascular								
Moderate	0	0	0	0	0	0	0	1
Inflammation, Periascular/Vascular								
Minimal	0	0	0	0	0	0	1	0
Slight	0	0	0	0	1	0	0	0
Bone, Femur including Joint, Left								
Number Examined	0	0	0	0	0	0	0	2
New Bone Formation, Periosteal								
Minimal	0	0	0	0	0	0	0	1

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

7C. 反復投与毒性試験（続き）

Study / Doc. No.: MN71VB / n00259627

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		2		4		7.5	
	M	F	M	F	M	F	M	F
Number of Toxicity/Recovery Animals	20/10	20/10	20/0	20/0	20/0	20/0	20/10	20/10
Histopathology (cont.)								
Unscheduled Decedents (cont.)								
Bone, Femur including Joint								
Number Examined	0	1	0	0	1	1	6	8
Inflammation								
Minimal	0	0	0	0	0	0	1	1
Slight	0	0	0	0	0	0	1	0
Bone, Tibia								
Number Examined	0	1	0	0	0	1	6	8
Inflammation								
Moderate	0	0	0	0	0	0	0	1
New Bone Formation, Periosteal								
Moderate	0	0	0	0	0	0	0	1
Extremities								
Number Examined	0	1	0	0	0	0	5	7
Inflammation								
Marked	0	0	0	0	0	0	0	1
New Bone Formation, Periosteal								
Moderate	0	0	0	0	0	0	0	1
Uterus and Cervix	NA	1	NA	0	NA	1	NA	8
Number Examined								
Fibrin/Hemorrhage, Intraluminal								
Minimal	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1
Slight	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1
Moderate	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1
Adrenals								
Number Examined	0	1	0	0	1	1	6	7
Hypertrophy, Cortical, Diffuse								
Minimal	0	0	0	0	0	1	1	1

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

7C. 反復投与毒性試験（続き）

Study / Doc. No.: MN71VB / n00259627

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		2		4		7.5	
	M	F	M	F	M	F	M	F
Number of Toxicity/Recovery Animals	20/10	20/10	20/0	20/0	20/0	20/0	20/10	20/10
Histopathology (cont.)								
Unscheduled Decedents (cont.)								
Pancreas								
Number Examined	0	1	0	0	1	1	6	8
Secretory Depletion, Acinar Cell								
Minimal	0	0	0	0	1	1	2	1
Slight	0	0	0	0	0	0	0	4
Spleen								
Number Examined	0	1	0	0	1	1	6	8
Cellularity Decreased, White Pulp								
Minimal	0	0	0	0	0	0	3	1
Slight	0	0	0	0	1	0	1	3
Moderate	0	0	0	0	0	0	0	2
Marked	0	0	0	0	0	1	0	0
Thymus								
Number Examined	0	1	0	0	1	1	6	8
Cellularity Decreased, Generalized								
Minimal	0	0	0	0	0	0	1	0
Slight	0	0	0	0	0	0	3	2
Moderate	0	0	0	0	1	0	1	3
Marked	0	0	0	0	0	1	0	3

-: No noteworthy findings; * p<0.05, ** p<0.01: Significantly different from control group (Dunnett's test).

AUC_{0-24}: Area under concentration-time curve from time 0 to 24 hours postdose; BLQ: Below the lower limit of quantification; C_{max}: Maximum (peak) observed drug concentration; F: Female; GLP: Good Laboratory Practices; M: Male; NA: Not applicable; NC: Not calculated; Ra: Randomization phase; R: Recovery phase.

a All unscheduled deaths were considered test item-related. Number in parentheses represents the number of toxicokinetic animals that died or were sacrificed moribund for each group (as applicable).

b For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

c Number represents incidence/number of animals that showed changes.

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

7D. 反復投与毒性試験：重要な試験

被験物質： ネランドミラスト
報告書の題名： BI 1015550: 2-week oral (gavage) toxicity study in the Göttingen minipig

Species/Strain: Minipig / Göttingen
Initial Age: 7 months
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]
Duration of Dosing: 14 days
Duration of Postdose: 14 days
Method of Administration: Oral gavage
Vehicle/Formulation: 0.5 % Hydroxyethylcellulose
Study / Doc. No. [redacted]B008 / U[redacted]-1580
Location in CTD: CTD 4.2.3.2-05
GLP Compliance: Yes

Special Features: None
No Observed Adverse-Effect Level: 10 mg/kg/day

Daily Dose (mg/kg)		0 (Control)		3		10		30	
Sex		M	F	M	F	M	F	M	F
Number of Toxicity/Recovery Animals		3/2	3/2	3/0	3/0	3/0	3/0	3/2	3/2
Toxicokinetics:									
C_{max} (nmol/L)	Day 1	BLQ	BLQ	509	404	1320	1330	2470	1850
	Day 14	BLQ	BLQ	514	315	1450	1510	5250	5310
$AUC_{0\ 24}$ (nmol•h/L)	Day 1	NC	NC	4640	3700	14800	16100	43300	33500
	Day 14	NC	NC	6610	4590	25200	23500	89800	84400
Noteworthy Findings									
Died or Sacrificed Moribund		0	0	0	0	0	0	0	1 (Day 14)
Body Weight (%)[a] (Day 15)		14.45 kg	14.80 kg	-0.69	+4.53	-2.63	+5.41	-3.94	-2.64
Body Weight (%)[b]		+5.09	+4.74	+3.02	+4.18	+2.70	+0.45	+1.83	-4.19
Remains of food		0	0	0	0	0	1	2	2
Clinical Observations									
Whole body tremor		0	0	0	0	0	1	2	1
Dry feces		0	0	0	0	0	0	5	1
Emesis		0	0	0	0	0	0	1	3
Subdued behavior		0	0	0	0	0	0	1	2

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

7D. 反復投与毒性試験（続き）

Study / Doc. No.: ■B008 / U■-1580

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		3		10		30	
Sex	M	F	M	F	M	F	M	F
Number of Toxicity/Recovery Animals	3/2	3/2	3/0	3/0	3/0	3/0	3/2	3/2
Electrocardiography								
-Mean heart rate increase vs baseline adjusted Control mean, physiologically associated with QT- and PR- shortening	-	-	no effect		+17.0 bpm		+29.5 bpm	
Hematology (Day 14)								
Hemoglobin (g/dL)	13.30	14.10	14.07	15.17	14.33	12.63	11.50*	12.08*
Hematocrit (vol%)	39.72	41.42	42.47	45.97	42.37	37.03	35.18*	36.46*
Neutrophilic cell count (10^3/uL)	1.93	1.42	2.03	1.83	3.25	1.78	6.07*	2.70
Gross pathology								
Cecum								
Contents fluid	0	0	0	0	0	0	0	1
Gallbladder								
Adhesion	0	0	0	0	0	0	1	0
Consistency, abnormal	0	0	0	0	0	0	2	0
Contents, abnormal	0	0	0	0	0	0	2	0
Discoloration	0	0	0	0	0	0	1	0
Reduced in size	0	0	0	0	0	0	1	0
Thickening	0	0	0	0	0	0	1	0
Liver								
Discoloration	0	0	0	0	0	0	0	1
Thymus								
Hemorrhage	0	0	0	0	0	0	0	1
Abdominal cavity								
Number Examined	0	0	0	0	0	0	0	1
Contents, abnormal	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1

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

7D. 反復投与毒性試験（続き）

Study / Doc. No.: 11B008 / U12-1580

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		3		10		30	
Sex	M	F	M	F	M	F	M	F
Number of Toxicity/Recovery Animals	3/2	3/2	3/0	3/0	3/0	3/0	3/2	3/2
Histopathology								
Number Examined	3	3	3	3	3	3	3	3
Bone marrow								
Granulocytopoiesis, increased, slight	0	0	0	0	0	0	1	1
Cecum								
Inflammation, slight	0	0	0	0	0	0	0	1
Cervix								
Arteritis, minimal	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1
Gallbladder								
Arteritis, moderate	0	0	0	0	0	0	0	1
Cholecystitis, moderate	0	0	0	0	0	0	2	0
Arterial media hypertrophy, moderate	0	0	0	0	0	0	1	0
Edema, slight	0	0	0	0	0	0	0	1
Kidney								
Arteritis, slight	0	0	0	0	0	0	0	1
Dilatation of tubules, slight	0	0	0	0	0	0	0	1
Glomerulosclerosis, minimal	0	0	0	0	0	0	0	1
Liver								
Arteritis, minimal	0	0	0	0	0	0	0	1
Edema, slight	0	0	0	0	0	0	0	1
Hemorrhage, slight	0	0	0	0	0	0	0	1

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

7D. 反復投与毒性試験（続き）

Study / Doc. No.: ■B008 / U■-1580

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		3		10		30	
Sex	M	F	M	F	M	F	M	F
Number of Toxicity/Recovery Animals	3/2	3/2	3/0	3/0	3/0	3/0	3/2	3/2
Histopathology (continued)								
Number Examined	3	3	3	3	3	3	3	3
Lymph node, mesenteric								
Blood resorption, slight	1	0	0	0	0	0	0	0
Edema, minimal	0	0	0	0	0	0	0	1
Hemosiderosis, minimal	1	0	0	0	0	0	0	0
Infiltration, inflammatory								
slight	0	0	0	0	0	0	1	0
moderate	0	0	0	0	0	0	1	0
Ovary								
Arteritis, minimal	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1
Spleen								
Congestion,								
minimal	0	0	0	0	0	0	0	1
slight	0	0	0	1	0	0	0	0
Infiltration, inflammatory, minimal	0	0	0	0	0	0	1	0
Stomach								
Arteritis, minimal	0	0	0	0	0	0	0	1
Urinary bladder								
Arteritis, minimal	0	0	0	0	0	0	0	1
Uterus								
Edema, slight	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1
Erosion, minimal	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1

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

7D. 反復投与毒性試験（続き）

Study / Doc. No.: ■B008 / U■-1580

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		3		10		30	
Sex	M	F	M	F	M	F	M	F
Number of Toxicity/Recovery Animals	3/2	3/2	3/0	3/0	3/0	3/0	3/2	3/2
Postdose Evaluation (Recovery):								
Number of Recovery Animals	2	2					2	2
Gross pathology								
Gallbladder								
Contents, abnormal	0	0					1	0
Reduced in size	0	0					1	0
Histopathology								
Number Examined	1	2					2	2
Gallbladder								
Arterial media hypertrophy,								
minimal	0	0					1	0
slight	0	0					1	0
Cholecystitis, necrotizing, severe	0	0					1	0
Infiltration, slight	0	0					0	1

-: No noteworthy findings; * $p \leq 0.05$, ** $p < 0.01$: Significantly different from control group (many to one t-test, two sided).

$AUC_{0\text{-}24}$: Area under concentration-time curve from time 0 to 24 hours postdose; BLQ: Below the lower limit of quantification; C_{max}: Maximum (peak) observed drug concentration; F: Female; GLP: Good Laboratory Practices; M: Male; NA: Not applicable; NC: Not calculated.

a At end of dosing period. For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown.

b At end of dosing period. For all groups, percent differences from Day 15 to Day 1 are shown.

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

7E. 反復投与毒性試験：重要な試験

被験物質： ネランドミラスト
報告書の題名： A 13-week Study of BI 1015550 BS by Oral Gavage in Minipigs with a 1-month Recovery Period

Species/Strain: Minipig/Göttingen
Initial Age: 3 months
Date of First Dose [redacted] 20[redacted]
Special Features: None
Duration of Dosing: 13 weeks
Duration of Postdose: 4 weeks
Method of Administration: Oral Gavage
Vehicle/Formulation: 0.5% Hydroxyethylcellulose
Study / Doc No..: 20035317 / n00221777
Location in CTD: CTD 4.2.3.2-06
GLP Compliance: Yes
No Observed Adverse Effect Level: 20 mg/kg/day

Daily Dose [mg/kg]		0 (Control)		3		10		20	
Number of Animals		M: 6	F: 6	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 6	F: 6
Toxicokinetics[a]:									
C_{max} (nmol/L)	Day 1	BLQ	BLQ	423	510	834	1510	1450	1840
	Day 90	BLQ	BLQ	578	605	1690	2060	2500	3060
AUC_{0-24} (nmol•h/L)	Day 1	NC	NC	4090	4460	11200	15500	18300	31000
	Day 90	NC	NC	8610	9010	23800	27900	34400	48300
Noteworthy Findings:									
Died or Euthanized Moribund		0	0	1[b]	0	0	0	0	0
Body Weight		-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Observations		-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmoscopy		-	-	-	-	-	-	-	-
Electrocardiography		-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology (Day 91)									
Red blood cells ($10^6/\mu L$)		9.62	9.72	9.21	9.48	8.45	7.86	9.05	7.91
Hemoglobin (g/dL)		15.8	14.6	14.6	14.2	14.0*	14.0	13.7*	13.0
Hematocrit (%)		48.1	45.1	45.3	43.4	42.1*	41.5	42.3*	39.8

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

7E. 反復投与毒性試験（続き）

Study / Doc No.: 20035317 / n00221777

Daily Dose [mg/kg]	0 (Control)		3		10		20	
Number of Animals	M: 6	F: 6	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 6	F: 6
Clinical Chemistry								
Albumin (g/dL)	4.34	4.21	4.26	4.11	4.14	4.03	3.84*	4.01
Globulin (g/dL)	1.59	2.15	1.88	2.19	1.88	1.94	2.52*	2.21
Albumin/Globulin Ratio	2.82	2.00	2.33	1.90	2.32	2.09	1.53*	1.88
Number Examined	4	4	3	4	4	4	4	4
Organ Weights	-	-	-	-	-	-	-	-
Gross Pathology	-	-	-	-	-	-	-	-
Histopathology	-	-	-	-	-	-	-	-
Postdose Evaluation:								
Number Evaluated	2	2	NA	NA	NA	NA	2	2
Clinical Chemistry								
Albumin (g/dL)	4.51	4.01	NA	NA	NA	NA	4.00	4.00
Globulin (g/dL)	1.64	2.62	NA	NA	NA	NA	2.90	2.12
Albumin/Globulin Ratio	2.85	1.58	NA	NA	NA	NA	1.38	1.89

-: No noteworthy findings; * $p<0.05$: Significantly different from control group (Dunnett's test).

AUC_{0-24}: Area under concentration-time curve from time 0 to 24 hours postdose; BLQ: Below the lower limit of quantification; C_{max}: Maximum (peak) observed drug concentration; F: Female; GLP: Good Laboratory Practices; M: Male; NA: Not applicable; NC: Not calculated.

a Concentrations of nerandomilast in the control minipigs were BLQ for all samples except for two 24-hour samples from females minipigs on Day 90, both of which had values of less than twice the lower limit of quantitation. All concentrations in the Drug Day 1 predose samples for the nerandomilast treatment groups were BLQ.

b One 3 mg/kg/day male was euthanized moribund on Day 80 because of the clinical observation of abnormal gait, decreased activity, reduced appetite, swollen hindlimb, swollen abdomen, and was warm to the touch prior to euthanasia. Gross necropsy findings included enlarged iliac, mediastinal, and pancreatic lymph nodes; a thick pericardium that was adhered to the epicardium; dark foci on the mucosa of the stomach and urinary bladder; and thick raised areas on the skin of the ventral abdomen and inguinal areas. Mixed cell inflammation or infiltrates were seen in multiple tissues with the most severe findings (moderate) along the serosa of the esophagus, along the epicardial surface of the heart and pericardium, and in the mediastinal lymph node. These findings along with the enlarged mediastinal lymph node and thick pericardium seen at necropsy suggest a possible gavage-related procedural error resulting in localized inflammation; however, this could not be verified.

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

7F. 反復投与毒性試験：重要な試験

被験物質： ネランドミラスト

報告書の題名： A 39-week Study of BI 1015550 by Oral Gavage in Minipigs with a 28-day Recovery Period

Species/Strain: Minipig/Göttingen
Initial Age: 14 weeks
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]
Special Features: Biomarker parameters (C-reactive protein and Haptoglobin)
Duration of Dosing: 39 weeks, once daily
Duration of Postdose: 28 days
Method of Administration: Oral gavage
Vehicle/Formulation: 0.5%Hydroxyethylcellulose
Study / Ref. / Doc. No.: 20124371 / n00269853
Location in CTD: CTD 4.2.3.2-07
GLP Compliance: Yes

No Observed Adverse Effect Level: Adverse nerandomilast-related microscopic findings were observed at all dose levels at scheduled termination, but were not noted at the end of the 28-day drug-free recovery period at 25/20 mg/kg/day. Toxicokinetics did not reveal a consistent sex-based difference in plasma levels of nerandomilast and BI 764333, as assessed by C_{max} and AUC_{0-24}. Therefore, a NOAEL could not be identified and the low-dose of 3 mg/kg/day was considered a LOAEL for both sexes.

Daily Dose (mg/kg)		0 (Control)		3		10		25/20[a]	
Number of Animals		M:6	F:6	M:4	F:4	M:4	F:4	M:6	F:6
Toxicokinetics:									
Nerandomilast:									
C_{max} (nmol/L)	Day 1	[b]	[b]	288	263	758	834	1250	946
	Day 182	BLQ	[b]	607	667	1620	1560	3600	2250
	Day 273	BLQ	BLQ	489	463	1550	1910	2920 (n=5)	2540 (n=5)
AUC_{0-24} (nmol•h/L)	Day 1	[b]	[b]	3520	3840	9960	11500	20900	16500
	Day 182	NC	[b]	8090	8350	22300	22600	47300	33500
	Day 273	NC	NC	7470	6040	22400	26000	48000 (n=5)	38200 (n=5)
BI 764333:									
C_{max} (nmol/L)	Day 1	BLQ	BLQ	26.2	29.1	82.1	124	183	210
	Day 182	BLQ	BLQ	93.2	85.5	368	281	659	569
	Day 273	BLQ	BLQ	113	66	395	379	806 (n=5)	616 (n=5)
AUC_{0-24} (nmol•h/L)	Day 1	NC	NC	435	394	1350	1620	2260	2310
	Day 182	NC	NC	1990	1580	6740	5480	12600	11500
	Day 273	NC	NC	2290	1280	7800	6890	13900 (n=5)	12300 (n=5)

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

7F. 反復投与毒性試験（続き）

Study / Doc No. : 20124371 / n00269853

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		3		10		25/20[a]	
Number of Animals	M:6	F:6	M:4	F:4	M:4	F:4	M:6	F:6
Noteworthy Findings:								
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	1[c]	1[c]
Body Weight	-	-	-	-	-	-	-	-
Food Consumption (reduced appetite)	0	0	2	1	1	1	4	4
Clinical Observations								
Decreased activity	0	0	3	2	1	1	4	5
Ophthalmoscopy	-	-	-	-	-	-	-	-
Electrocardiography	-	-	-	-	-	-	-	-
Biomarker Analysis[d]	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology[e]								
White blood cells ($10^3/\mu L$)	-	-	-	-	[e]	-	-	-
Neutrophils ($10^3/\mu L$)	-	-	-	-	[e]	-	-	-
Fibrinogen (mg/dL)	-	-	-	-	[e]	-	-	-
Serum Chemistry[f]								
Globulin (g/dL)	2.17	-	2.93*	-	3.03**	-	3.00**	-
Albumin/Globulin Ratio	2.08	-	1.45**	-	1.38**	-	1.38**	-
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-
Organ Weights	-	-	-	-	-	-	-	-
Gross Pathology								
Number Examined	4	4	4	4	4	4	3	3
Heart								
Focus	-	-	-	-	-	-	-	1
Nodule	-	-	-	-	-	-	-	1
Lung								
Focus	-	-	-	1	-	-	-	-

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

7F. 反復投与毒性試験（続き）

Study / Doc No. : 20124371 / n00269853

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		3		10		25/20[a]	
Number of Animals	M:6	F:6	M:4	F:4	M:4	F:4	M:6	F:6
Histopathology								
Number Examined	4	4	4	4	4	4	3	3
Heart								
Degeneration; myocardial, myofiber								
Minimal	0	0	0	0	0	0	0	1
Degeneration/necrosis; myocardial, papillary, ventricular								
Mild	0	0	0	1	0	0	0	0
Degeneration/necrosis; vascular/perivascular								
Marked	0	0	0	0	1	0	0	0
Thrombus; arterial								
Severe	0	0	0	0	0	0	0	1
Fibrosis; atrial, myocardial, ventricular								
Mild	0	0	0	0	0	0	0	1
Hypertrophy/hyperplasia; arterial								
Moderate	0	0	0	0	0	0	0	1
Marked	0	0	0	0	1	0	0	0
Aorta								
Degeneration/necrosis; vascular/perivascular								
Minimal	0	0	0	0	0	0	1	0
Mild	0	0	0	0	1	0	0	0
Lung								
Degeneration/necrosis; vascular/perivascular								
Mild	0	0	0	1	0	0	0	0

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

7F. 反復投与毒性試験（続き）

Study / Doc No. : 20124371 / n00269853

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		3		10		25/20[a]	
Number of Animals	M:6	F:6	M:4	F:4	M:4	F:4	M:6	F:6
Additional Examinations								
Postdose Evaluation:								
Number Evaluated	2	2	0	0	0	0	2	2
Serum Chemistry[g, h]	-	-	NA	NA	NA	NA	-	-

-: No noteworthy findings; * p<0.05, ** p<0.01: Significantly different from control group (Dunnett's test).

AUC_{0-24}: Area under concentration-time curve from time 0 to 24 hours postdose; BLQ: Below the lower limit of quantification; C_{max}: Maximum (peak) observed drug concentration; F: Female; GLP: Good Laboratory Practices; LOAEL: Lowest observed adverse effect level; M: Male; NA: Not applicable; NC: Not calculated.

a Nerandomilast-related clinical signs were observed at 25 mg/kg/day and consisted of reduced appetite by Day 2 and decreased activity by Day 4. These adverse findings led to diet supplementation and/or dosing holidays and the subsequent lowering of the high-dose from 25 mg/kg/day to 20 mg/kg/day beginning on Day 19. Following the dosing holiday and reduction of dose level, supplementation was discontinued by Day 19 and decreased activity resolved by Day 29.

b The plasma concentrations of nerandomilast in the control group minipigs were all BLQ with the exception of 7 samples from 5 minipigs where low concentrations of nerandomilast (<6.00 nmol) were quantified. All nerandomilast concentrations in the Day 1 predose samples were BLQ for the nerandomilast treatment group minipigs.

c Morbidity was considered related to complications from nerandomilast-related polyarteritis.

d Due to high variability, data could not be interpreted.

e At scheduled termination, one 10 mg/kg/day male exhibited higher white blood cells, neutrophils, and fibrinogen of 2.1x, 3.5x, and 2.3x baseline, respectively. In addition, higher neutrophils (2.2x baseline) were evident at an interim time point for other male; however, at the end of dosing, this change was no longer present.

f On Day 225, higher globulin (1.5x baseline) and lower A/G ratio (0.7x baseline) were noted in one 10 mg/kg/day male that exhibited clinical signs of inappetence, lethargy, pale in color, and hunched posture prior to blood collection. In addition, higher globulin and lower A/G ratio were noted in one 25/20 mg/kg/day male (1.6x and 0.6x baseline, respectively) and 3 females (1.4x and 0.8x baseline; 1.4x and 0.7x baseline; and 1.8x and 0.5x baseline, respectively) on Day136 (interim).

g At end of recovery, no noteworthy findings.

h There was a trend toward recovery following the 4-week non-dosing period.

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

7G. 反復投与毒性試験：重要な試験

被験物質： ネランドミラスト

報告書の題名： BI 1015550: A 13-Week Oral (Gavage) Toxicity and Toxicokinetic Study in Cynomolgus Monkeys with an 8-Week Recovery Period

Species/Strain: Monkey/Cynomolgus
Initial Age: 3 - 4 years old
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]
Special Features: None
No Observed Adverse Effect Level: 30/mg/kg/day

Duration of Dosing: 13 weeks
Duration of Recovery: 8 weeks
Method of Administration: Oral (gavage)
Vehicle Control Article: 0.5% Hydroxyethylcellulose

Study/ Doc. No.: 8455063/n00290939
Location in CTD: CTD 4.2.3.2-09
GLP Compliance: Yes

Daily Dose (mg/kg/day)		0 (Control)		3		10		30	
Sex		M	F	M	F	M	F	M	F
Number of Toxicity Animals at Study Start		5	5	3	3	3	3	5	5
Dosing Phase									
Toxicokinetics:									
Nerandomilast[a]:									
C_{max} (nmol/L)	Day 1	BLQ	BLQ	549	523	1660	906	6040	3340
	Day 29	BLQ	BLQ	460	608	1170	1070	4290	4660
	Day 88	BLQ	BLQ	527	536	1360	2660	6750	7270[b]
AUC_{0-24} (nmol•h/L)	Day 1	NC	NC	4800	5130	17600	11000	82400	29800
	Day 29	NC	NC	5140	5070	11800	8750	43500	43100
	Day 88	NC	NC	4380	3310	9490	13700	63400	41300[b]
BI 764333:									
C_{max} (nmol/L)	Day 1	BLQ	BLQ	15.3	20.6	148	66.1	729	201
	Day 29	BLQ	BLQ	33.9	29.8	98.2	91.8	397	373
	Day 88	BLQ	BLQ	43.2	27.8	124	135	624	472[b]
AUC_{0-24} (nmol•h/L)	Day 1	NC	NC	272	310	2020	995	9410	2940
	Day 29	NC	NC	618	498	1600	1400	6370	6080
	Day 88	NC	NC	718	440	1560	1810	8940	5810[b]

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

7G. 反復投与毒性試験（続き）

Study / Doc. No.: 8455063 / n00290939

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		3		10		30	
Sex	M	F	M	F	M	F	M	F
Number of Toxicity Animals at Study Start	5	5	3	3	3	3	5	5
Dosing Phase								
Noteworthy Findings:								
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	0	1[c]
Clinical Observations	-	-	-	-	-	-	-	-
Body Weight (%)	-	-	-	-	-	-	-	-
Food Consumption (%)	-	-	-	-	-	-	-	-
Electrocardiographic Examinations	-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmic Examinations	-	-	-	-	-	-	-	-
Immunophenotyping	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology	-	-	-	-	-	-	-	-
Coagulation	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Chemistry	-	-	-	-	-	-	-	-
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-
Number of Animals Examined	3	3	3	3	3	3	3	3[b]
Organ Weights	-	-	-	-	-	-	-	-
Macroscopic Observations	-	-	-	-	-	-	-	-
Microscopic Observations	-	-	-	-	-	-	-	-
Recovery Phase								
Number of Toxicity Animals in Recovery	2	2	0	0	0	0	2	2
Noteworthy Findings	-	-	-	-	-	-	-	-

-: No noteworthy findings.

AUC_{0-24}: Area under concentration-time curve from time 0 to 24 hours postdose; BLQ: Below the lower limit of quantification; C_{max}: Maximum (peak) observed drug concentration; F: Female; GLP: Good Laboratory Practices; M: Male; NA: Not applicable; NC: Not calculated.

a Plasma concentrations of nerandomilast and BI 764333 were BLQ in all control group samples except for the following samples where nerandomilast was measurable: samples collected from five male monkeys at the 2 h post-dose time point on Day 88, and samples collected 1 h post-dose from one female in the control group on Day 1 and 2 h post-dose from another female in the control group on Day 29. However, the nerandomilast concentrations measured in these samples were low and do not impact TK interpretation.

b N = 4; one female was removed from study on Day 30.

c Not considered nerandomilast-related.

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

7H. 反復投与毒性試験：重要な試験

被験物質： ネランドミラスト

報告書の題名： BI 1015550: A 39-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study in Cynomolgus Monkeys With an 8-Week Recovery Period

Species/Strain: Monkey/Cynomolgus
Initial Age: Males: 5.5 – 6 years old
Females: approx. 5 – 7 years old
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]
Duration of Dosing: 39 weeks
Duration of Postdose: 8 weeks
Method of Administration: Oral Gavage
Vehicle/Formulation: 0.5% Hydroxyethylcellulose
Study/ Doc. No.: 8468639 / n00307319
Location in CTD: CTD 4.2.3.2-10
GLP Compliance: Yes

Special Features: Blood Pressure Measurements; Menstrual Cycle Determination; Peripheral Blood Immunophenotyping; Cardiac Troponin I
No Observed Adverse Effect Level: 30 mg/kg/day

Daily Dose (mg/kg/day)		0		3		10		30	
Number of Animals		M	F	M	F	M	F	M	F
		6	6	4[a]	4	4	4	6[b]	6
Toxicokinetics:Nerandomilast									
C_{max} (nmol/L)	Day 1	BLQ	BLQ	687	743	2000	2450	5010	5070
	Day 85	BLQ	BLQ	565	969	2430	2260	6530	6500
	Day 176	BLQ	BLQ	701	662	2920	1700	5830	6320
	Day 267	BLQ	BLQ	893	577	3710	1840	5980	5330
AUC_{0-24} (nmol•h/L)	Day 1	NC	NC	6250	6770	21400	22500	66600	56900
	Day 85	NC	NC	6310	7040	27900	24100	76200	63200
	Day 176	NC	NC	6710	5350	29800	17000	78000	73800
	Day 267	NC	NC	10400	6250	39500	21000	78100	76100
Toxicokinetics: BI 764333									
C_{max} (nmol/L),	Day 1	BLQ	BLQ	21.5	41.8	79.3	96.6	229	246
	Day 85	BLQ	BLQ	37.4	98.5	184	182	460	548
	Day 176	BLQ	BLQ	29.4	63.5	189	111	342	595
	Day 267	BLQ	BLQ	60.4	68.6	292	187	489	730
AUC_{0-24} (nmol•h/L)	Day 1	NC	NC	359	682	1330	1500	3510	4100
	Day 85	NC	NC	618	1380	3050	2790	6120	7850
	Day 176	NC	NC	515	879	2990	1930	5560	8810
	Day 267	NC	NC	947	1150	4640	2750	7720	11000

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

7H. 反復投与毒性試験（続き）

Study / Doc. No.: 8468639 / n00307319

Daily Dose (mg/kg)		0		3		10		30	
Number of Animals		M	F	M	F	M	F	M	F
		6	6	4[a]	4	4	4	6[b]	6
Noteworthy Findings:									
Died or Sacrificed Moribund		1[c]	0	1[c]	0	0	0	1[c]	0
Clinical Observations		-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmoscopy		-	-	-	-	-	-	-	-
Body Weight (kg)									
Day 1		8.4	4.5	7.9	4.3	7.9	4.7	8.2	3.9
Day 274		9.4	5.1	10.4	4.7	9.5	5.2	9.3	4.0
Food Consumption		-	-	-	-	-	-	-	-
Blood Pressure Measurements		-	-	-	-	-	-	-	-
Electrocardiographic Measurements									
Quantitative Review		-	-	-	-	-	-	-	-
Qualitative Review		-	-	-	-	-	-	-	-
Menstrual Cycle Determination									
Number of Menstrual Cycles (times)		NA	9	NA	8	NA	7	NA	6
Length of Menstrual Cycles (days)		NA	31	NA	32	NA	37	NA	40
Peripheral Blood Immunophenotyping		-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology									
Red Blood Cell (10^6/μL)	Predose Day 65	-	6.89	-	6.61	-	6.77	-	6.47
	Day 85	-	6.90	-	6.79	-	6.60	-	6.04*
	Day 176	-	6.74	-	6.56	-	6.32	-	6.00*
Hemoglobin (g/dL)	Predose Day 65	-	14.0	-	13.5	-	13.8	-	13.2
	Day 85	-	14.2	-	13.7	-	13.8	-	12.8
	Day 176	-	13.8	-	13.2	-	13.0	-	12.5
Hematocrit (%)	Predose Day 65	-	45.3	-	42.9	-	45.9	-	42.3
	Day 85	-	45.0	-	44.4	-	44.5	-	40.7
	Day 176	-	43.9	-	42.4	-	42.2	-	39.8

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

7H. 反復投与毒性試験（続き）

Study / Doc. No.: 8468639 / n00307319

Daily Dose (mg/kg)	0		3		10		30	
Number of Animals	M	F	M	F	M	F	M	F
	6	6	4[a]	4	4	4	6[b]	6
Coagulation	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Chemistry[d]	-	-	-	-	-	-	-	-
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-
Number Evaluated	4	4	4	4	4	4	4	4
Organ Weights	-	-	-	-	-	-	-	-
Macroscopic Observations	-	-	-	-	-	-	-	-
Microscopic Observations								
Stomach								
Vacuolation, increased, macrophage, pyloric mucosa								
Minimal	0	0	0	1	0	2	0	2
Slight	0	0	0	0	0	1	0	1
Postdose Evaluation:								
Number Evaluated	2	2	0	0	0	0	2	2
Microscopic Observations								
Stomach								
Vacuolation, increased, macrophage, pyloric mucosa								
Slight	0	0	NA	NA	NA	NA	0	1

-: No noteworthy findings; * $p \leq 0.05$, ** $p < 0.01$: Significantly different from control group (Dunnett's test).

$AUC_{0\text{-}24}$: Area under concentration-time curve from time 0 to 24 hours postdose; BLQ: Below the lower limit of quantification; C_{max}: Maximum (peak) observed drug concentration; F: Female; GLP: Good Laboratory Practices; M: Male; NA: Not applicable; NC: Not calculated.

a N = 3 males on Day 85, 176 and 267

b N = 5 males on Days 85, 176 and 267

c Three male animals administered control article, 3 or 30 mg/kg/day nerandomilast, respectively, were euthanized prior to scheduled termination, due to moribund condition. The cause of moribundity in the control and 30 mg/kg/day groups was determined to be accidental and related to gavage procedure, based on macro- and microscopic findings. The cause of moribundity in the 3 mg/kg/day group could not be determined.

d Clinical Chemistry includes Cardiac Troponin I.

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

8A. *In Vitro* 遺伝毒性試験

被験物質： ネランドミラスト

報告書の題名： Bacterial Reverse Mutation Test in *Salmonella Typhimurium* and *Escherichia Coli*

Test for Induction of:	Reverse mutation in bacterial cells	**No. of Independent Assays:**	2	**Study / Doc. No.:**	963768 / U[redacted]-3395
Strains:	*Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli*	**No. of Replicate Plates:**	3	**Location in CTD:**	CTD 4.2.3.3.1-01
Metabolizing System:	Phenobarbital / 5,6-Benzoflavone-induced rat liver S9	**No. of Cells Analyzed/Culture:**	The density of the cultures was confirmed to be 1000 x 10^6 bacteria/mL		

Vehicles: For Test Article: 0.5% MC **For Positive Controls:** Water for NaAz and 9AC, DMSO for 2NF and NQ

Treatment:	Plate incorporation (initial assay) or Pre-incubation (confirmatory assay)	**GLP Compliance:**	Yes
Cytotoxic Effects:	None	**Date of Treatment:**	[redacted] 20[redacted]
Genotoxic Effects:	None		

Metabolic Activation	Treatment	Dose Level (µg/plate)	Plate incorporation test Revertants/plate (Mean ± SD)				
			TA1535	TA1537	TA98	TA100	WP2 *uvrA*
Without Activation	0.5%MC	-	17 ± 3	25 ± 5	31 ± 5	149 ± 5	46 ± 11
	Nerandomilast	50	28 ± 1	18 ± 4	33 ± 6	141 ± 15	51 ± 1
		158	19 ± 6	21 ± 6	33 ± 4	146 ± 10	46 ± 6
		500	18 ± 4	19 ± 4	37 ± 9	151 ± 6	44 ± 8
		1581	26 ± 5	15 ± 8	28 ± 3	139 ± 10	52 ± 2
		5000	25 ± 9	21 ± 4	37 ± 8	148 ± 16	48 ± 8
	NaAz	0.5	305 ± 22			627 ± 15	
	9AC	50		253 ± 95			
	2NF	1			190 ± 12		
	NQO	0.5					156 ± 19

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

8A. *In Vitro* 遺伝毒性試験（続き）

Study / Doc .No.: 963768 / U[redacted]-3395

Metabolic Activation	**Treatment**	**Dose Level (µg/plate)**	**Plate incorporation test Revertants/plate (Mean ± SD)**				
			TA1535	TA1537	TA98	TA100	WP2 *uvrA*
With Activation	0.5%MC	-	24 ± 4	23 ± 2	47 ± 5	162 ± 10	65 ± 7
	Nerandomilast	50	24 ± 5	26 ± 6	46 ± 7	135 ± 9	80 ± 9
		158	27 ± 12	20 ± 12	55 ± 13	150 ± 15	72 ± 7
		500	25 ± 9	24 ± 7	44 ± 7	153 ± 7	66 ± 6
		1581	27 ± 9	22 ± 2	38 ± 4	158 ± 4	74 ± 12
		5000	26 ± 5	29 ± 3	47 ± 1	148 ± 12	66 ± 14
	2AA	5	550 ± 26				
	2AA	15					264 ± 28
	BaP	5		105 ± 9	466 ± 12	1294 ± 44	

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

8A *In Vitro* 遺伝毒性試験（続き）

Study / Doc .No.: 963768 / U[redacted]-3395

Metabolic Activation	**Treatment**	**Dose Level (µg/plate)**	**Pre-incubation test Revertants/plate (Mean ± SD)**				
			TA1535	TA1537	TA98	TA100	WP2 *uvrA*
Without Activation	0.5%MC	-	24 ± 4	18 ± 5	37 ± 5	143 ± 12	57 ± 6
	Nerandomilast	50	20 ± 9	18 ± 6	40 ± 9	154 ± 17	55 ± 2
		158	23 ± 6	17 ± 2	35 ± 3	158 ± 11	47 ± 8
		500	20 ± 3	21 ± 4	40 ± 6	141 ± 12	58 ± 12
		1581	28 ± 7	24 ± 4	35 ± 9	168 ± 9	49 ± 3
		5000	19 ± 1	16 ± 2	33 ± 8	146 ± 15	44 ± 4
	NaAz	0.5	346 ± 16			579 ± 28	
	9AC	1.5		141 ± 56			
	2NF	1			100 ± 13		
	NQO	0.5					1463 ± 58

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

8A *In Vitro* 遺伝毒性試験（続き）

Study / Doc .No.: 963768 / U[redacted]-3395

Metabolic Activation	**Treatment**	**Dose Level (µg/plate)**	**Pre-incubation test Revertants/plate (Mean ± SD)**				
			TA1535	TA1537	TA98	TA100	WP2 *uvrA*
With Activation	0.5%MC	-	27 ± 5	30 ± 7	38 ± 2	191 ± 33	68 ± 11
	Nerandomilast	50	25 ± 5	32 ± 4	50 ± 5	165 ± 37	64 ± 8
		158	31 ± 14	28 ± 4	46 ± 11	159 ± 12	70 ± 7
		500	28 ± 6	26 ± 8	37 ± 4	159 ± 26	70 ± 2
		1581	27 ± 5	26 ± 4	44 ± 12	175 ± 13	51 ± 11
		5000	25 ± 4	24 ± 6	46[a,b] ± NA	153 ± 9	76 ± 3
	2AA	5	481 ± 18				
	2AA	15					302 ± 25
	BaP	5		91 ± 11	334 ± 6	1019 ± 54	

All concentrations and dose levels throughout this report are expressed in terms of nerandomilast as supplied
2AA: 2-Aminoanthracene; 9AC: 9-Aminoacridine; BaP: Benzo[a]pyrene; DMSO: Dimethyl sulfoxide; GLP: Good Laboratory Practices; 0.5% MC: 0.5% (w/v) Methylcellulose (400 cps) in Sterile Water for Irrigation USP; NA: Not applicable; NaAz: Sodium azide; 2NF: 2-Nitrofluorene; NQO: 4-Nitroquinoline N-oxide.
a Precipitate visible in culture medium.
b Duplicate plate counts.

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

8B. *In Vitro* 遺伝毒性試験

被験物質： ネランドミラスト
報告書の題名： BI 1015550 Chromosome Aberration Test

Test for Induction of: Chromosome aberration
Cells: Primary Human Lymphocytes
Metabolizing System: Phenobarbital / 5,6-Benzoflavone-induced rat liver S9
No. of Independent Assays: 1
No. of Replicate Cultures: 2
No. of Cells Analyzed/Culture: 100
Study / Doc. No.: 963769 / n00201043
Location in CTD: CTD 4.2.3.3.1-02
GLP Compliance: Yes
Vehicles: Test Article: 0.5% methylcellulose
Positive Controls: Water for Mitomycin C and Cyclophosphamide
Treatment: 4-hour treatment (initial) or 21-hour treatment (confirmatory)
Date of Treatment: [redacted] 20[redacted]
Cytotoxic Effects: Reduced mitotic indices
Genotoxic Effects: None

4-hour treatment (initial)

Metabolic Activation	Test Article	Concentration (µg/mL)	Cytotoxicity[a] (% of Control)	Aberrant Cells (Mean %)[b]	Aberrations per Cell[b]	Total Polyploid Cells
Without	Vehicle	-	100	1.5	0.015	0
	Nerandomilast	125	97	0.5	0.020	0
		250	73	0.0	0.000	0
		500[c]	69	0.0	0.000	0
	Mitomycin C	0.10	74	14.5**	0.180	0
With	Vehicle	-	100	0.5	0.005	0
	Nerandomilast	125	80	0.5	0.005	0
		250	91	0.5	0.005	1
		500[c]	51	0.5	0.010	0
	Cyclophosphamide	8.0	85	21.0**	0.255	0

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

8B. *In Vitro* 遺伝毒性試験

Study / Doc .No.: 963769 / n00201043

21-hour treatment (confirmatory)

Metabolic Activation	Test Article	Concentration (µg/mL)	Cytotoxicity[a] (% of Control)	Aberrant Cells (Mean %)[b]	Aberrations per Cell[b]	Total Polyploid Cells
Without	Vehicle	-	100	1.0	0.010	0
	Nerandomilast	125	75	2.0	0.020	0
		250	89	1.5	0.015	0
		500[c]	78	1.5	0.015	0
	Mitomycin C	0.05	108	13.0**	0.155	0

* p<0.01, ** p<0.001: Significantly different from control group (Fisher's exact test)
GLP: Good Laboratory Practices.
a Based on mitotic index.
b Does not include cells with only gaps.
c Precipitate visible in culture medium.

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

9. *In Vivo* 遺伝毒性試験

被験物質： ネランドミラスト

報告書の題名： BI 1015550 Rat Micronucleus Test

Test for Induction of Micronuclei in Bone Marrow Immature Erythrocytes

Species/Strain:	Rat/ Wistar Han	**Treatment schedule:**	Single dose	**Study / Doc No.:**	963770 / n00073838
Initial Age:	7 weeks	**Sampling time:**	24- or 48-hour post-dose	**Location in CTD:**	CTD 4.2.3.3.2-01
Cells Evaluated:	Micronucleated cells	**Method of Administration:**	Oral gavage	**GLP Compliance:**	Yes
Date of Dose:	[redacted] 20[redacted]	**Vehicle/Formulation:**	0.5% Hydroxyethylcellulose for test article; ultra pure water for positive control		

Special Features: None

Toxic/Cytotoxic effects: In the treatment groups, reduced feces output, dehydration, decreased activity, partly closed eyes, salivation were observed. At high dose, one male animal was euthanized on Day 1 due to poor and deteriorating condition. One male and one female animal were found dead on Day 2.

Genotoxic effects: None

Evidence of Exposure: Toxicokinetics not performed in this study. Exposure of nerandomilast to rats was confirmed in the repeated dose toxicity studies.

Sampling time	Test article	Dose (mg/kg)	No. of Animals	% IE (IE+ME)		Incidence MIE	
24 h post dose				M	F	M	F
	Control	0 (Vehicle)	5M/5F	59.2	55.2	2.2	3.4
	Nerandomilast	250/125 (M/F)	5M/5F	48.9	44.9	2.8	3.2
		500/250 (M/F)	5M/5F	48.9	40.3	3.2	1.0
		1000/500 (M/F)	4M/5F	41.4	36.9	4.0	2.2
	Cyclophosphamide	20	3M/3F	50.2	48.3	62.3**[a]	41.3**
48 h post dose	Control	0 (Vehicle)	5M/5F	56.9	51.9	2.6	3.4
	Nerandomilast	1000/500 (M/F)	5M/5F	40.1**	36.6**	2.0	1.3

**: $p \leq 0.001$ (one-sided probabilities test),

F: Female; GLP: Good Laboratory Practices; %IE/(IE+ME): Proportion of immature erythrocytes; M: Male; MIE Number of micronucleated cells observed per 2000 immature erythrocytes examined.

a Analysis done using the following transformation: SQRT(2000*V + 0.5), where V is the variable under analysis.

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

10A. がん原性試験

被験物質： ネランドミラスト

報告書の題名： BI 1015550: A 5-Day Dose Range-Finding and 4-Week Repeat Dose Toxicity and Toxicokinetic (Oral Gavage) Study in Transgenic Mice (CByB6F1- Tg[HRAS]2Jic: Wild Type)

Species/Strain: Mouse/ CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic (wt/wt)
Phase 1 - Initial Age: Approximately 9 weeks
Phase 2 - Initial Age: Approximately 10 weeks
Phase 1 - Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]
Phase 2 - Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]
Phase 2 - Special Features: None
Phase 1 - Duration of Dosing: 5 days (DRF)
Phase 2 - Duration of Dosing: 4 weeks (Repeat Dose)
Phase 1 and 2 - Duration of Recovery: NA
Method of Administration: Oral gavage
Vehicle Control Article: 0.5% Hydroxyethylcellulose
Study / Doc. No.: 8466579 / n00290634
Location in CTD: CTD 4.2.3.4.2-01
GLP Compliance: Yes
Phase 2 - No Observed Adverse Effect Level: 200 mg/kg/day (M); 25 mg/kg/day (F)

DFR Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		10		100		500		1500	
Sex	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
Number of DRF Animals at Study Start	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Dosing Phase 1 - DRF										
Noteworthy Findings:										
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	4	4	3	4
Clinical Observations	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Body Weight	-	-	-	-	-	-	[a]	[a]	[a]	[a]
Food Consumption	-	-	-	-	-	-	[a]	[a]	[a]	[a]

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

10A がん原性試験（続き）

Study / Doc. No.: 8466579 / n00290634

Phase 2 Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		25		100		200	
Sex	M	F	M	F	M	F	M	F
Number of Toxicity Animals at Study Start	10	10	10	10	10	10	10	10
Number of Toxicokinetic Animals	3	3	18	18	18	18	18	18
Dosing Phase 2 – Repeat Dose								
Toxicokinetics:								
C_{max} (nmol/L) Day1	BLQ	BLQ	16800	11600	30300	30700	72400	47200
C_{max} (nmol/L) Day 28[b]	BLQ	BLQ	15300	9220	59800	25900	122000	54900
AUC_{0-24} (nmol•h/L) Day1	NC	NC	124000	48200	278000	177000	742000	347000
AUC_{0-24} (nmol•h/L) Day 28[b]	NC	NC	122000	52400	693000	201000	1870000	728000
Noteworthy Findings:								
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0
Clinical Observations	-	-	-	-	-	-	-	-
Body Weight (%)[c]								
Day 28	31.9 g	-	+1.9	-	-0.6	-	-7.5*	-
Food Consumption (%)[c]								
Day 1–8	3.5 g	-	-5.7	-	-11.4	-	-25.7**	-
Hematology								
Day 29								
White blood cells ($x10^3$/µL)	6.86	5.89	3.16**	3.01	3.36**	3.95	4.05**	2.25**
Lymphocytes ($x10^3$/µL)	5.72	4.99	2.56**	2.54	2.60**	3.20	2.74**	1.65**
Monocytes ($x10^3$/µL)	-	0.12	-	0.05*	-	0.07*	-	0.03**
Eosinophils ($x10^3$/µL)	0.21	0.17	0.08**	0.07	0.10**	0.12	0.08**	0.06*
Basophils ($x10^3$/µL)	0.02	0.02	0.01**	0.00*	0.00**	0.01	0.01**	0.00
Large unstained cells ($x10^3$/µL)	0.04	0.04	0.01**	0.01*	0.01**	0.02*	0.01**	0.01*

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

10A がん原性試験（続き）

Study / Doc. No.: 8466579 / n00290634

Phase 2 Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		25		100		200	
Sex	M:	F:	M:	F:	M:	F:	M:	F:
Number of Toxicity Animals at Study Start	10	10	10	10	10	10	10	10
Number of Toxicokinetic Animals	3	3	18	18	18	18	18	18
Dosing Phase 2 – Repeat Dose (continued)								
Clinical Chemistry								
Day 29								
Triglycerides (mg/dL)	143	165	103**	88**	90**	74**	88**	63**
Total Protein (g/dL)	-	4.4	-	4.5	-	4.7	-	4.9**
Albumin (g/dL)	-	3.0	-	3.0	-	3.1	-	3.2**
Globulin (g/dL)	-	1.5	-	1.5	-	1.6	-	1.7**
Albumin/Globulin ration	-	2.0	-	2.0	-	2.0	-	1.9*
Glucose (mg/dL)	-	168	-	214	-	198	-	241**
Total cholesterol (mg/dL)	--	74	--	75	-	83	-	92**
Organ Weights								
Ovaries								
Absolute Organ Weight (g)[c]	NA	0.010	NA	4	NA	11	NA	-19
Organ to Body Weight (%)	NA	0.0411	NA	0	NA	9	NA	-16
Organ to Brain Weight (%)	NA	2.02	NA	5	NA	12	NA	-16
Macroscopic Observations	-	-	-	-	-	-	-	-
Microscopic Observations								
Number of Animals Examined	10	10	10	10	10	9	10	10
Lymph Node Axillary								
Cellularity increased, paracortex								
Minimal	0	0	1	3	2	5	2	3
Slight	0	0	0	0	3	1	3	4
Moderate	0	0	0	0	2	0	4	2
Marked	0	0	0	0	0	0	1	0

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

10A がん原性試験（続き）

Study / Doc. No.: 8466579 / n00290634

Phase 2 Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		25		100		200	
Sex	M:	F:	M:	F:	M:	F:	M:	F:
Number of Toxicity Animals at Study Start	10	10	10	10	10	10	10	10
Number of Toxicokinetic Animals	3	3	18	18	18	18	18	18
Dosing Phase 2 – Repeat Dose (continued)								
Noteworthy Findings:								
Microscopic Observations								
Number of Animals Examined	10	10	10	10	10	9	10	10
Lymph Node Axillary (continued)								
Inflammation, perivascular/vascular; perinodal adipose tissue								
Minimal	0	0	1	0	2	0	2	0
Ovaries								
Atrophy								
Minimal	NA	0	NA	0	NA	3	NA	3
Slight	NA	0	NA	0	NA	0	NA	6
Moderate	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0
Epididymides								
Infiltrate, inflammatory cell, perivascular								
Minimal	0	NA	1	NA	7	NA	4	NA
Slight	0	NA	0	NA	0	NA	3	NA

-: No noteworthy findings; * = $p<0.05$; ** = $p<0.01$; Statistically significant based on actual data (William's test for body weight and food consumption, Dunnett's test for hematology and clinical chemistry).

AUC_{0-24}: Area under concentration-time curve from time 0 to 24 hours postdose; BLQ: Below the lower limit of quantification; C_{max}: Maximum (peak) observed drug concentration; DRF: Dose range finding; F: Female; GLP: Good Laboratory Practices; M: Male; NA: Not applicable; NC: Not calculated.

a Administration of nerandomilast at 500 or 1500 mg/kg/day resulted in early death or early termination of animals on Day 2 (1500 mg/kg/day) or Day 3 (500 mg/kg/day), therefore no comment may be made on body weight and food consumption effects.

b Plasma concentrations of nerandomilast were below the lower limit of quantitation for all samples from control animals, except for one male mouse on Day 28 in which nerandomilast was measurable, albeit quite low.

c For control(s), group mean(s) are shown. For treated groups, percent difference from controls is shown.

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

10B. がん原性試験

被験物質： ネランドミラスト

報告書の題名： BI 1015550: A 26-Week Once Daily Oral Gavage Carcinogenicity and Toxicokinetic Study in Transgenic RasH2 Mice

Species/Strain: Mouse/CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic (tg/wt) [a]
Duration of Dosing: 26 weeks
Study / Doc No. 8494975 / n00296852
Initial Age: 7 - 12 weeks
Method of Administration: Oral gavage
Location in CTD: CTD 4.2.3.4.1-01
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]
Vehicle/Formulation: 0.5% Hydroxyethylcellulose
GLP Compliance: Yes
Basis for High-Dose Selection: Maximum-tolerated dose
Special Features: None

Daily Dose (mg/kg)[b]	0 (Control)		5 (Low)	10 (Low)	30 (Intermediate)		60 (High)	100 (High)
Gender	M	F	M	F	M	F	M	F
Toxicokinetics								
Number of Animals	3	3	18	18	18	18	18	18
C_{max} (nmol/L) Day 1	BLQ	BLQ	4840	4870	16800	11400	22200	30600
C_{max} (nmol/L) Day 182	BLQ	BLQ	4470	3650	17300	10500	29700	30600
AUC_{0-24} (nmol•h/L) Day 1	NC	NC	32300	21800	138000	68200	254000	168000
AUC_{0-24} (nmol•h/L) Day 182	NC	NC	25800	41600	160000	92800	348000	427000
Number of Animals								
At Start	25	25	25	25	25	25	25	25
Died/Sacrificed Moribund	1	3	1	0	0	2	2	6
Terminal Sacrifice	24	22	24	25	25	23	23	19
Survival (%)	96	88	96	100	100	92	92	76
Body Weight (%)[c]								
Day 85	29.4 g	-	-2.4	-	-6.5	-	-6.8*	-
Day 99	30.3 g	-	-2.0	-	-7.6*	-	-7.6*	-
Day 183	33.1 g	23.0 g	-7.6	9.1*	-13.0*	8.3*	-11.8*	7.4
Food Consumption (%)[c]								
Day 181 - 182	4 g/animal/day	3 g/animal/day	0	33	-25	0	0	33

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

10B がん原性試験（続き）

Study / Doc. No.: 8484975/ n00296852

Daily Dose (mg/kg)[c]	0 (Control)		5	10	30		60	100
Number Evaluated	M: 25	F: 25	M: 25	F: 25	M: 25	F: 25	M: 25	F: 25
Number of Animals with Neoplastic Lesions:								
Brain								
B-Meningioma, benign	0	0	0	0	0	0	0	1
Harderian Gland								
B-Adenoma	1	1	0	0	0	0	1	0
Larynx								
I-Hemangiosarcoma, invasive	0	0	0	0	0	0	0	1
Lung								
B-Adenoma, bronchiolo-alveolar	1	2	0	0	1	0	1	1
Mandibular Salivary Gland								
I-Hemangiosarcoma, invasive	0	0	0	0	0	0	0	1
Pancreas								
B-Hemangioma	0	1	0	0	0	0	0	0
Skin/Subcutis								
B-Hemangioma	0	0	0	0	0	0	0	1
B-Papilloma, squamous cell	0	0	0	0	0	0	1	0
B-Tumor, hair follicle, benign	0	0	1	0	0	0	0	0
M-Hemangiosarcoma	0	0	0	0	0	0	0	1
Spleen								
B-Hemangioma	0	1	0	1	0	2	0	1
M-Hemangiosarcoma	0	2	0	0	0	0	0	1
M-Sarcoma, NOS	0	1	0	0	0	0	0	0
Sublingual Salivary Gland								
I-Hemangiosarcoma, invasive	0	0	0	0	0	0	0	1
Testis								
B-Hemangioma	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA

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

10B がん原性試験（続き）

Study / Doc. No.: 8484975/ n00296852

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		5	10	30	30	60	100
Number Evaluated	M: 25	F: 25	M: 25	F: 25	M: 25	F: 25	M: 25	F: 25
Number of Animals with Neoplastic Lesions (continued):								
Thymus								
M-Hemangiosarcoma	0	1	0	0	0	0	0	0
M-Sarcoma, NOS	0	0	0	0	0	1	0	0
Thyroid								
I-Hemangiosarcoma, invasive	0	0	0	0	0	0	0	1
Trachea								
I-Hemangiosarcoma, invasive	0	0	0	0	0	0	0	1
Uterus								
B-Hemangioma	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0
M-Hemangiosarcoma	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0
Noteworthy Findings:								
Gross Pathology	-	-	-	-	-	-	-	-
Histopathology - Non-Neoplastic Lesions	-	-	-	-	-	-	-	-

-: No noteworthy findings; * p<0.05: Significantly different from control group (Dunnett's test).
$AUC_{0\text{-}24}$: Area under concentration-time curve from time 0 to 24 hours postdose; B: Benign; BLQ: Below the lower limit of quantification; C_{max}: Maximum (peak) observed drug concentration; F: Female; GLP: Good Laboratory Practices; I: Invasive; M: Male; M: Metastatic for neoplastic lesions; NA: Not applicable; NC: Not calculated; NOS: Not otherwise specified.

a CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic (hemizygous) mice were used in the carcinogenicity study and CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic (wild type) mice were used in the toxicokinetic study.

b Positive control article groups were administered a single intraperitoneal injection of 75 mg/kg N-methyl-N-nitrosourea (MNU) - (Group 5; n = 10/sex) or 50 mg/kg MNU (Group 6; n = 6/sex). Date of first positive control dose: [redacted] 20[redacted] (Group 5) and [redacted] 20[redacted] (Group 6). Positive control article groups receiving MNU were included to ensure the supplied animals appropriately expressed oncogenes and responded to carcinogenic insult.

c For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

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

10C. がん原性試験

被験物質： ネランドミラスト

報告書の題名： BI 1015550: A 104-Week Oral (Gavage) Carcinogenicity Study in Rats

Species/Strain: Rat/Wistar Han IGS **Duration of Dosing:** 104 weeks **Study / Doc. No.** 8448462 / n00308868
Initial Age: 8 weeks **Method of Administration:** Oral gavage **Location in CTD:** CTD 4.2.3.4.1-02
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted] **Vehicle/Formulation:** 0.5% Hydroxyethylcellulose **GLP Compliance:** Yes
Basis for High-Dose Selection: Findings from 13-week and 26-week studies
Special Features: Additional control group administered purified water via oral gavage for 104 weeks. Sentinel rats (10 rats/sex) were not dosed and were bled for possible health screening[a].

Daily Dose (mg/kg)		0 (Water Control)		0 (Vehicle Control)		0.3		0.9		2.0	
Gender		M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
Toxicokinetics:											
Number of Animals		3	3	3	3	5	5	5	5	5	5
Nerandomilast:											
C_{max} (nmol/L)	Day 86	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	144	249	476	717	1350	2350
	Day 177	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	173	298	632	714	1290	1680
AUC_{0-24} (nmol•h/L)	Day 86	NC	NC	NC	NC	1390	2010	3980	7310	12900	18300
	Day 177	NC	NC	NC	NC	1590	2650	4910	6790	12000	16500
BI 764333											
C_{max} (nmol/L)	Day 86	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	1.85	13.3	8.20	37.4	27.3	76.0
	Day 177	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	3.38	11.8	10.6	30.1	27.7	70.5
AUC_{0-24} (nmol•h/L)	Day 86	NC	NC	NC	NC	15.6	215	110	623	350	1410
	Day 177	NC	NC	NC	NC	44.1	229	150	570	416	1200

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

10C. がん原性試験（続き）

Study / Doc. No.: 8448462 / n00308868

Daily Dose (mg/kg)	0 (Water Control)		0 (Vehicle Control)		0.3		0.9		2.0	
Gender	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
Number of Animals										
At Start	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Died/Sacrificed Moribund	26	31	24	30	30	36	34	34	40	36
Terminal Sacrifice	34	29	36	30	30	24	26	26	20	24
Survival (%)	57	48	60	50	50	40	43	43	33	40
Body Weight (%)[b]	-0.4	-1.9	460 g	263 g	-0.4	0.4	-1.7	2.7	0.9	4.9**
Food Consumption (%)[b]	0.0	0.7	21.0 g/ animal/day	15.2 g/ animal/day	-0.5	-3.3	-1.0	-3.9	3.3	0.0
Number of Animals with Neoplastic Lesions:										
Number Examined	**60**	**60**	**60**	**60**	**59**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Abdominal Cavity										
Number Examined	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
N-carcinoma	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Adipose Tissue, White										
Number Examined	0	2	0	1	0	0	0	1	0	1
B-lipoma	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
Adrenals										
B-adenoma, cortical	2	1	2	1	1	0	0	0	0	1
B-pheochromocytoma	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0
N-lymphoma	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0
B-lipoma	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
M-carcinoma, cortical	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
M-pheochromocytoma, malignant	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Bone Marrow, Femoral										
Number Examined	60	60	60	60	58	60	60	60	60	60
N-lymphoma	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0
N-osteosarcoma	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0

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

10C. がん原性試験（続き）

Study / Doc. No.: 8448462 / n00308868

Daily Dose (mg/kg)	0 (Water Control)		0 (Vehicle Control)		0.3		0.9		2.0	
Number Evaluated	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60
Number of Animals with Neoplastic Lesions (continued):										
Number Examined	**60**	**60**	**60**	**60**	**59**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Bone, Femur Including Joint										
Number Examined	60	60	60	60	58	60	59	60	60	60
N-lymphoma	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
M-osteosarcoma	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0
Bone, Sternum Including Marrow										
Number Examined	60	60	60	60	58	60	60	60	60	60
N-lymphoma	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0
Brain										
Number Examined	60	60	60	60	59	60	60	59	60	60
M-oligodendroglioma	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
N-carcinoma, pituitary	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0
M-tumor, granular cell, malignant	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
B-tumor, granular cell	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
B-meningioma	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
M-glioma	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0
N-lymphoma	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Cecum										
N-lymphoma	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Coagulating Gland										
N-lymphoma	0	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA
Diaphragm										
Number Examined	0	0	0	3	0	1	0	1	0	1
N-carcinoma	0	0	0	2	0	1	0	1	0	1
N-sarcoma	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0

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

10C. がん原性試験（続き）

Study / Doc. No.: 8448462 / n00308868

Daily Dose (mg/kg)	0 (Water Control)		0 (Vehicle Control)		0.3		0.9		2.0	
Number Evaluated	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60
Number of Animals with Neoplastic Lesions (continued):										
Number Examined	**60**	**60**	**60**	**60**	**59**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Ear(s)/Pinna(e)										
Number Examined	0	0	1	1	0	2	0	0	0	1
M-fibrosarcoma	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
B-papilloma, squamous cell	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
B-granular cell tumor	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
B-melanoma, amelanotic	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Epididymides										
N-lymphoma	1	NA	2	NA	0	NA	0	NA	0	NA
M-mesothelioma	1	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA
N-mesothelioma	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0	NA
Esophagus										
Number Examined	59	60	60	60	59	60	60	60	60	60
N-schwannoma	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Eyes										
Number Examined	60	60	60	59	59	55	60	60	60	60
N-lymphoma	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
M-carcinoma, squamous cell	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
B-sebaceous cell adenoma	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
M-melanoma, amelanotic	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Harderian Glands										
N-lymphoma	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
B-adenoma	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0

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

10C. がん原性試験（続き）

Study / Doc. No.: 8448462 / n00308868

Daily Dose (mg/kg)	0 (Water Control)		0 (Vehicle Control)		0.3		0.9		2.0	
Number Evaluated	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60
Number of Animals with Neoplastic Lesions (continued):										
Number Examined	**60**	**60**	**60**	**60**	**59**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Heart										
N-lymphoma	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
B-schwannoma, endocardial	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
M-schwannoma, malignant	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0
N-sarcoma	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
M-fibrosarcoma	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Hemopoietic System										
M-lymphoma	1	0	2	0	1	0	0	0	0	0
Jejunum										
B-adenoma	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
N-sarcoma	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Kidneys										
N-lymphoma	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0
B-lipoma, renal	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
M-liposarcoma	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
B-papilloma, transitional cell	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
N-carcinoma	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Limb, Left Hind										
Number Examined	59	60	60	60	58	59	59	60	60	60
N-lymphoma	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0
M-rhabdomyosarcoma	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
M-osteosarcoma	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
M-sarcoma nos	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Limb, Right Hind										
Number Examined	59	60	60	60	57	59	59	60	60	60
N-lymphoma	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0
M-sarcoma nos	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0

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

10C. がん原性試験（続き）

Study / Doc. No.: 8448462 / n00308868

Daily Dose (mg/kg)	0 (Water Control)		0 (Vehicle Control)		0.3		0.9		2.0	
Number Evaluated	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60
Number of Animals with Neoplastic Lesions (continued):										
Number Examined	**60**	**60**	**60**	**60**	**59**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Liver										
N-lymphoma	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0
B-adenoma, hepatocellular	0	0	0	4	1	1	1	0	0	0
M-sarcoma nos	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
M-carcinoma, hepatocellular	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0
N-carcinoma	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
B-cholangioma	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
N-sarcoma	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Lungs and Bronchi										
N-lymphoma	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0
N-osteosarcoma	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0
N-carcinoma	0	4	1	4	0	2	0	2	1	0
M-adenocarcinoma, bronchioloalveolar	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
N-sarcoma	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
N-schwannoma, malignant	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Lymph Node Axillary										
N-lymphoma	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0
Lymph Node, Inguinal										
Number Examined	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
N-lymphoma	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Lymph Node, Mandibular										
Number Examined	3	6	5	0	2	1	0	1	1	1
N-lymphoma	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0
Lymph Node, Medial Iliac										
Number Examined	1	2	1	0	0	0	1	0	0	1
N-lymphoma	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0

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

10C. がん原性試験（続き）

Study / Doc. No.: 8448462 / n00308868

Daily Dose (mg/kg)	0 (Water Control)		0 (Vehicle Control)		0.3		0.9		2.0	
Number Evaluated	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60
Number of Animals with Neoplastic Lesions (continued):										
Number Examined	**60**	**60**	**60**	**60**	**59**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Lymph Node, Mesenteric										
Number Examined	59	60	60	60	59	60	60	60	60	60
N-lymphoma	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
B-hemangioma	0	0	2	0	2	0	1	0	4	1
B-lymphangioma	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
M-hemangiosarcoma	1	0	1	0	2	0	1	0	0	1
N-sarcoma	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Lymph Node, Pancreatic										
Number Examined	0	1	2	1	0	0	0	1	0	0
N-lymphoma	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
M-osteosarcoma	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Lymph Node, Popliteal										
Number Examined	1	0	0	0	1	0	1	0	2	0
N-lymphoma	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Lymph Node, Renal										
Number Examined	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
N-lymphoma	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Lymph Node, Thymic										
Number Examined	1	1	3	1	1	1	1	2	1	0
N-lymphoma	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
N-carcinoma	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
Lymph Node, Tracheobronchial										
Number Examined	0	0	2	0	0	0	0	1	0	0
N-lymphoma	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0

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

10C. がん原性試験（続き）

Study / Doc. No.: 8448462 / n00308868

Daily Dose (mg/kg)	0 (Water Control)		0 (Vehicle Control)		0.3		0.9		2.0	
Number Evaluated	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60
Number of Animals with Neoplastic Lesions (continued):										
Number Examined	**60**	**60**	**60**	**60**	**59**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Mammary										
Number Examined	57	60	60	58	57	60	55	60	53	60
M-adenocarcinoma arising in fibroadenoma	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
M-adenocarcinoma	0	4	0	7	0	2	0	6	0	1
B-fibroadenoma	0	7	0	16	1	5	0	15	0	10
B-adenoma	0	1	0	2	0	1	0	3	0	4
M-carcinoma, adenosquamous	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Mesentery										
N-lymphoma	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
N-carcinoma	0	2	0	3	0	0	0	2	0	1
N-osteosarcoma	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
N-sarcoma	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
M-hemangiosarcoma	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
B-hemangioma	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
N-malignant schwannoma	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
N-carcinoma	0	2	0	3	0	0	0	2	0	1
Mesentery and Peritoneum										
Number Examined	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
N-adenocarcinoma	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Nerve, Sciatic										
N-lymphoma	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0

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

10C. がん原性試験（続き）

Study / Doc. No.: 8448462 / n00308868

Daily Dose (mg/kg)	0 (Water Control)		0 (Vehicle Control)		0.3		0.9		2.0	
Number Evaluated	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60
Number of Animals with Neoplastic Lesions (continued):										
Number Examined	**60**	**60**	**60**	**60**	**59**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Ovaries										
B-tumor, granulosa cell	NA	3	NA	4	NA	3	NA	0	NA	2
M-tumor, granulosa cell, malignant	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1
N-carcinoma	NA	0	NA	1	NA	0	NA	2	NA	0
B-tumor, sertoli cell	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0
M-sarcoma nos	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0
M-carcinoma nos	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0
N-sarcoma	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0
Pancreas										
Number Examined	60	60	60	60	59	60	60	60	59	60
N-lymphoma	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0
N-carcinoma	0	1	0	2	0	2	0	1	0	1
N-sarcoma	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0
M-adenocarcinoma, acinar cell	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
B-adenoma, islet cell	4	1	2	0	2	1	1	0	0	0
N-malignant schwannoma	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Parathyroids										
Number Examined	58	60	57	60	54	59	56	55	56	59
B-adenoma, chief cell	3	1	0	0	0	0	0	0	1	0
Pituitary										
Number Examined	58	59	60	60	57	60	58	60	60	60
B-adenoma, pars distalis	19	27	16	31	24	38	25	35	27	38
M-carcinoma, pars distalis	0	1	0	0	0	1	0	3	0	0
B-adenoma, pars intermedia	1	1	1	1	0	0	1	1	2	0

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

10C. がん原性試験（続き）

Study / Doc. No.: 8448462 / n00308868

Daily Dose (mg/kg)	0 (Water Control)		0 (Vehicle Control)		0.3		0.9		2.0	
Number Evaluated	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60
Number of Animals with Neoplastic Lesions (continued):										
Number Examined	**60**	**60**	**60**	**60**	**59**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Preputial/Clitoral Glands										
Number Examined	60	57	60	60	58	59	60	59	60	60
N-lymphoma	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0
M-carcinoma, squamous cell	0	1	0	0	2	0	2	0	0	3
B-adenoma	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
B-papilloma, squamous cell	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Prostate										
N-lymphoma	1	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA
M-adenocarcinoma	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA
N-sarcoma	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA
Rectum										
N-lymphoma	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
M-fibrosarcoma	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
N-sarcoma	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Salivary Gland, Mandibular										
Number Examined	0	1	2	0	0	0	2	0	0	0
M-schwannoma, malignant	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
Salivary Gland, Parotid										
Number Examined	60	60	60	60	58	59	60	60	60	60
N-lymphoma	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
M-adenocarcinoma	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Seminal Vesicles										
M-sarcoma nos	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA
N-lymphoma	1	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA
M-carcinoma, squamous cell	0	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA

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

10C. がん原性試験（続き）

Study / Doc. No.: 8448462 / n00308868

Daily Dose (mg/kg)	0 (Water Control)		0 (Vehicle Control)		0.3		0.9		2.0	
Number Evaluated	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60
Number of Animals with Neoplastic Lesions (continued):										
Number Examined	**60**	**60**	**60**	**60**	**59**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Skeletal muscle, Biceps femoris										
Number Examined	60	60	60	60	58	60	60	60	60	60
N-lymphoma	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
N-sarcoma	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
B-lipoma	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Skeletal muscle, Rectus femoris										
Number Examined	59	60	60	60	59	59	60	60	60	60
N-lymphoma	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Skin and Subcutis										
N-lymphoma	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0
M-carcinoma, basal cell	0	0	0	0	2	1	0	0	1	0
M-fibrosarcoma	0	1	2	0	1	0	2	0	1	0
B-keratoacanthoma	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0
M-sarcoma nos	0	0	1	0	1	1	1	0	1	0
B-fibroma	3	2	3	0	4	1	0	0	0	0
B-adenoma, sebaceous cell	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
M-carcinoma, squamous cell	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
M-osteosarcoma	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
M-schwannoma, malignant	1	1	1	0	1	0	0	0	1	0
B-pilomatricoma	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
M-carcinoma	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
N-schwannoma	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Spleen										
N-lymphoma	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0
M-hemangiosarcoma	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0
N-sarcoma	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

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

10C. がん原性試験（続き）

Study / Doc. No.: 8448462 / n00308868

Daily Dose (mg/kg)	0 (Water Control)		0 (Vehicle Control)		0.3		0.9		2.0	
Number Evaluated	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60
Number of Animals with Neoplastic Lesions (continued):										
Number Examined	**60**	**60**	**60**	**60**	**59**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Stomach										
Number Examined	60	60	60	60	58	60	60	60	60	60
M-adenocarcinoma	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
N-carcinoma	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
M-fibrosarcoma	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
M-schwannoma, malignant	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
N-sarcoma	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
N-adenocarcinoma	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Tail										
Number Examined	2	1	2	0	0	0	1	0	1	1
B-sebaceous cell adenoma	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
N-lymphoma	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Testes										
N-lymphoma	1	NA	2	NA	0	NA	0	NA	0	NA
B-adenoma, leydig cell	4	NA	2	NA	3	NA	1	NA	0	NA
M-mesothelioma	0	NA	0	NA	1	NA	1	NA	0	NA
Thymus										
Number Examined	58	58	58	58	56	60	55	59	56	59
N-lymphoma	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0
B-thymoma, lymphoid	0	5	1	4	1	6	1	5	0	3
B-thymoma, epithelial	1	0	0	1	0	0	1	1	1	0
M-lymphoma	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
M-sarcoma nos	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
M-carcinoma, squamous cell	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
N-adenocarcinoma	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
N-sarcoma	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0

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

10C. がん原性試験（続き）

Study / Doc. No.: 8448462 / n00308868

Daily Dose (mg/kg)	0 (Water Control)		0 (Vehicle Control)		0.3		0.9		2.0	
Number Evaluated	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60
Number of Animals with Neoplastic Lesions (continued):										
Number Examined	**60**	**60**	**60**	**60**	**59**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Thyroids										
N-lymphoma	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
B-adenoma, follicular cell	14	3	7	4	7	8	6	2	10	4
B-adenoma, c-cell	7	7	5	2	9	6	5	4	4	7
M-carcinoma, c-cell	0	0	2	0	1	0	1	2	0	0
M-carcinoma, follicular cell	1	0	0	0	3	0	2	1	2	0
Trachea										
N-lymphoma	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Ureters										
Number Examined	58	60	56	60	56	58	56	59	58	60
N-lymphoma	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
Urinary Bladder										
Number Examined	59	60	58	59	57	60	58	60	60	59
N-lymphoma	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
N-adenocarcinoma	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
N-sarcoma	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0

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

10C. がん原性試験（続き）

Study / Doc. No.: 8448462 / n00308868

Daily Dose (mg/kg)	0 (Water Control)		0 (Vehicle Control)		0.3		0.9		2.0	
Number Evaluated	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60
Number of Animals with Neoplastic Lesions (continued):										
Number Examined	**60**	**60**	**60**	**60**	**59**	**60**	**60**	**60**	**60**	**60**
Uterus and Cervix										
B-polyp, endometrial stromal	NA	9	NA	5	NA	5	NA	6	NA	1
B-polyp, glandular	NA	2	NA	1	NA	2	NA	2	NA	1
M-sarcoma nos	NA	2	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0
M-adenocarcinoma, endometrium	NA	10	NA	15	NA	10	NA	3	NA	4
M-sarcoma, endometrial stromal	NA	2	NA	1	NA	0	NA	1	NA	1
M-leiomyosarcoma	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1
M-schwannoma, malignant	NA	1	NA	1	NA	2	NA	0	NA	2
N-carcinoma	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0
M-carcinoma, squamous cell	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0
M-hemangiosarcoma	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0
N-adenocarcinoma, mammary	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0
Vagina										
N-sarcoma	NA	2	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0
B-polyp, vaginal	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0
M-sarcoma nos	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0

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

10C. がん原性試験（続き）

Study / Doc. No.: 8448462 / n00308868

Daily Dose (mg/kg)	0 (Water Control)		0 (Vehicle Control)		0.3		0.9		2.0	
Number Evaluated	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60
Noteworthy Findings:										
Gross Pathology	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Histopathology - Non-Neoplastic Lesions										
Limb, Left Hind										
Number Examined	**59**	**60**	**60**	**60**	**58**	**59**	**59**	**60**	**60**	**60**
New Bone Formation, Periosteal										
Slight	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Marked	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Limb, Right Hind										
Number Examined	**59**	**60**	**60**	**60**	**57**	**59**	**59**	**60**	**60**	**60**
New Bone Formation, Periosteal										
Slight	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

-: No noteworthy findings; ** p<0.01: Significantly different from control group (Williams' test).
AUC_{0-24}: Area under concentration-time curve from time 0 to 24 hours postdose; B: Primary, benign neoplasm; BLQ: Below the limit of quantification; C_{max}: Maximum (peak) observed drug concentration; F: Female; GLP: Good Laboratory Practices; M: Male; M: Primary, malignant neoplasm for neoplastic lesions; N: Metastatic neoplasm; NA: Not applicable; NC: Not calculated; NOS: Not otherwise specified.

a Data for sentinel rats is not presented.

b At 6 months. For vehicle controls, group means are shown. For water control and treated groups, percent differences from vehicle controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

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

11. 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験

被験物質： ネランドミラスト

Species/Strain	Method of Administration (Vehicle/Formulation)	Dosing Period	Doses mg/kg/day	No. per Group	Noteworthy Findings	Study/Doc./ CTD Number
Rat/Wistar Han	Oral gavage (0.5 % HEC)	Days 6 to 17 pc	0 3 6 9	Main Study: 6F TK: 3F (control group), 6F (dosed groups)	At 6 mg/kg/day: Decreased activity, signs of weakness, body thinness, prominent backbone, erected fur, and/or slight to moderate suspected dehydration were noted. In addition, 2 dams showed non-adverse and reversible decreases in body weight, body weight gain, and/or food consumption. These decreases correlated with slightly lower mean fetal weight. Body weight loss and lower body weight gains were also noted in one non-pregnant female. At 9 mg/kg/day: High number of resorptions was noted in one litter with 6 early resorptions. In addition, slight whole body tremors were noted on Day 17 pc for one TK dam. There was no evidence of fetotoxicity (effects on growth) or dysmophogenesis (structural abnormalities) at any dose level. The toxicological significance of the increased embryofetal mortality in one of the 6 litters evaluated at 9 mg/kg/day will be elucidated at the conduct of the definitive EFD study. The C_{max} and $AUC_{0–24}$ were 5860 nmol/L and 74300 nmol·h/L, respectively, following administration of nerandomilast on Day 17 pc at 9 mg/kg/day.	9001782 / n00287971 / CTD 4.2.3.5.2-01

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

11. 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験（続き）

Species/Strain	Method of Administration (Vehicle/Formulation)	Dosing Period	Doses mg/kg/day	No. per Group	Noteworthy Findings	Study/Doc./ CTD Number
Rabbit/NZW	Oral gavage (0.5 % HEC)	Days 7 - 19 pc	0 1 6 12	8F	**At 12 mg/kg/day:** During the dosing period non-adverse decrease in food consumption noted for 3 females, and decreased activity noted for 1 female. Following the dosing period, decrease in food consumption associated with slight body weight loss and lower fetal weights were noted for 1 female. There was no embryofetal mortality and no evidence of fetotoxicity (effects on growth) or dysmophogenesis (structural abnormalities) at any dose level.	9001783 / n00287636 / CTD 4.2.3.5.2-02
Rat/Wistar Han	Oral gavage (0.5 % HEC)	Once daily, from GD 6 to LD 6 (Groups 1 - 3) and from GDs 6 - 16 and LDs 1 - 6 (Group 4, with dose holiday)	0 3 6 (Groups 3 and 4)	8F	**F_0 generation dams:** Significantly greater body weight gains (non-adverse) during the overall gestation period (GDs 6 to 20) at 3 and 6 mg/kg/day (with no dose holiday). **F_1 generation pups:** Lower litter mean body weights (males, females and sexes combined) at ≥3 mg/kg/day throughout the postnatal period, reaching statistical significance for combined and female litter mean body weights on PND 3 at 6 mg/kg/day (with no dose holiday). Observations of thinness in 3 male and 5 female pups from one litter at 6 mg/kg/day (with no dose holiday) and in 1 male and 1 female pup each from two different litters at 6 mg/kg/day (with dose holiday).	9002186 / n00301452 / CTD 4.2.3.5.3-01

F: Female; GD: Gestation Day; GLP: Good Laboratory Practices; HEC: Hydroxyethylcellulose; LD: Lactation Day; NZW: New Zealand White; pc: Postcoitum; PND: Postnatal Day; TK: Toxicokinetics.

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

12A. 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

被験物質： ネランドミラスト

報告書の題名： A Fertility and Early Embryonic Development to Implantation Study of BI 1015550 by Oral Gavage in Male and Female Rats

Design similar to ICH 4.1.1?	Yes	**Duration of Dosing:**	M: Once daily, 28 days before cohabitation and continuing through the day before scheduled terminal euthanasia	**Study / Doc. No.**	9001829 / n00290709
Species/Strain:	Rat/Wistar Han		F: Once daily, 15 days before cohabitation, during cohabitation, and continuing until GD 7		
Day of Mating:	GD 0				
Initial Age:	11 weeks	**Day of C-Section:**	GD 13	**Location in CTD:**	CTD 4.2.3.5.1-01
Date of First Dose:	M: [redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:**	Oral gavage		
	F: [redacted] 20[redacted]				
Special Features:	None	**Vehicle/Formulation:**	0.5 % Hydroxyethylcellulose	**GLP Compliance:**	Yes

No Observed Adverse-Effect Level:

F_0 Males: 3 mg/kg/day
F_0 Females: 3 mg/kg/day
F_1 Litters: 6 mg/kg/day

Daily Dose (mg/kg)		0 (Control)	3	6	9
Males	Toxicokinetics:				
	Number of animals	3	18	18	17
	Nerandomilast, Day 27				
	C_{max} (nmol/L)	BLQ	2720	3190	3560
	AUC_{0-24} (nmol•h/L)	NC	10700	24100	32900
	BI 764333, Day 27				
	C_{max} (nmol/L)	BLQ	39.1	131	162
	AUC_{0-24} (nmol•h/L)	NC	549	1760	2050

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

12A. 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（続き）

Study / Doc No.: 9001829 / n00290709

Daily Dose (mg/kg)		0 (Control)	3	6	9
Males	No. Evaluated	22	22	22	22
(continued)	No. Died or Sacrificed Moribund	0	0	3[a]	22[b]
	Clinical Observations[c]				
	Dehydration suspected	0	1 (2)	5 (8)	17 (25)
	Fur, erected	0	0	0	15 (45)
	Fur, wet, anus	0	0	2 (3)	14 (31)
	Fur, staining, anus	0	0	2 (4)	12 (27)
	Fur, staining, urogenital	0	0	0	6 (11)
	Thin	0	1 (1)	2 (3)	8 (11)
	Feces, abnormal consistency, liquid	0	0	0	15 (34)
	Feces, abnormal consistency, soft	0	2 (2)	1 (1)	9 (24)
	Feces, abnormal consistency with mucoid material	0	0	0	2 (2)
	Weak	0	0	0	2 (2)
	Backbone prominent	0	1 (2)	1 (2)	7 (14)
	Activity decreased	2 (2)	4 (4)	13 (13)	9 (14)
	Necropsy Observations - Unscheduled Euthanasia[d]				
	Number of animals examined	NA	NA	3	22
	Small intestine, duodenum				
	Abnormal content[e]	NA	NA	0	6
	Dilatation	NA	NA	0	1
	Thick	NA	NA	1	4
	Focus, dark	NA	NA	0	4
	Small intestine, ileum				
	Abnormal contente	NA	NA	3	16
	Dilatation	NA	NA	3	16
	Thick	NA	NA	3	15
	Focus, dark	NA	NA	1	1

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

12A. 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（続き）

Study / Doc No.: 9001829 / n00290709

Daily Dose (mg/kg)		0 (Control)	3	6	9
Males	No. Evaluated	22	22	22	22
(continued)	No. Died or Sacrificed Moribund	0	0	3[a]	22[b]
	Necropsy Observations - Unscheduled Euthanasia[d]				
	Small intestine, jejunum				
	Abnormal content[e]	NA	NA	3	17
	Dilatation	NA	NA	3	14
	Thick	NA	NA	3	16
	Focus, dark	NA	NA	1	3
	Large intestine, cecum				
	Abnormal content[e]	NA	NA	3	17
	Dilatation	NA	NA	2	14
	Thick	NA	NA	2	10
	Large intestine, colon				
	Abnormal content[e]	NA	NA	1	3
	Dilatation	NA	NA	1	2
	Thick	NA	NA	1	4
	Large intestine, rectum				
	Abnormal content[e]	NA	NA	0	4
	Focus, dark	NA	NA	0	1
	Stomach				
	Abnormal content[e]	NA	NA	0	3
	Dilatation	NA	NA	0	1
	Thick	NA	NA	0	2
	Focus, dark	NA	NA	1	3
	Lymph node, mesenteric				
	Enlargement	NA	NA	2	5
	Discoloration, mottled	NA	NA	0	2

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

12A. 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（続き）

Study / Doc No.: 9001829 / n00290709

Daily Dose (mg/kg)		0 (Control)	3	6	9
Males	No. Evaluated	22	22	22	22
(continued)	No. Died or Sacrificed Moribund	0	0	3[a]	22[b]
	Necropsy Observations - Unscheduled Euthanasia[d]				
	Testis				
	Enlargement	NA	NA	0	3
	Abnormal consistency; firm/soft	NA	NA	0	3
	Discoloration, pale	NA	NA	0	2
	Focus, pale	NA	NA	0	1
	Epididymis				
	Abnormal consistency, soft	NA	NA	0	1
	Adrenal gland				
	Enlargement	NA	NA	3	16
	Discoloration, dark	NA	NA	0	2
	Thymus				
	Small	NA	NA	3	11
	Focus, dark	NA	NA	0	7
	Spleen				
	Small	NA	NA	0	1
	Necropsy Observations - Scheduled Euthanasia No. Animals per Group	- 22	- 22	- 19	NA NA
	Organ Weight (%)[f]				
	Epididymis, Absolute	1.3260 g	4.6756	8.6690*[A]	NA
	Testis, Absolute	3.9114 g	6.1324	10.7206**[A]	NA
	Testis, Relative	0.88139%	7.99250*[A]	9.68124**[A]	
	Body Weight (%)[f]				
	Day 32	401.5 g	-1	0	-7*[A]
	Day 36	408.7 g	-1	1	-14**[B]
	Day 57	442.4 g	-2	1	NA

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

12A. 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（続き）

Study / Doc No.: 9001829 / n00290709

Daily Dose (mg/kg)		0 (Control)	3	6	9
Males (continued)	No. Evaluated	22	22	22	22
	No. Died or Sacrificed Moribund	0	0	3[a]	22[b]
	Necropsy Observations - Scheduled Euthanasia No. Animals per Group	- 22	- 22	- 19	NA
	Food Consumption (%)[f]				
	Days 18 to 22	23.07 g/day	10	-9	-5
	Days 25 to 28	23.53 g/day	-5	-2	-44
	Days 1 to 28	23.21 g/day	1	3	-6
	No. of Males that Mated	21	22	19	14
	No. of Fertile Males	20	19	17	9
	Male Mating Index (%)	95.5	100	95.0	82.4[g]
	Male Fertility Index (%)	95.2	86.4	89.5	64.3*[Cg]
	Male Pregnancy Index (%)	90.9	86.4	85.0	52.9*[Cg]

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

12A. 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（続き）

Study / Doc No.: 9001829 / n00290709

Daily Dose (mg/kg)		0 (Control)	3	6	9
Females	Toxicokinetics:				
	Number of animals	3	18	18	18
	Nerandomilast, Day 14				
	C_{max} (nmol/L)	BLQ	3280	4460	4970
	AUC_{0-24} (nmol•h/L)	NC	18700	29000	65500
	BI 764333, Day 14				
	C_{max} (nmol/L)	BLQ	134	247	353
	AUC_{0-24} (nmol•h/L)	NC	1600	4530	6540
	No. Evaluated	22	22	22	22
	No. Died or Sacrificed Moribund	0	0	2[h]	5[h]
	Clinical Observations – Premating[c]				
	Dehydrated suspected	0	0	1 (4)	7 (29)
	Breathing, shallow	0	0	0	1 (1)
	Hunched posture	0	0	0	4 (28)
	Fur, erected	0	0	0	6 (31)
	Fur, wet, anus	0	0	1 (2)	1 (3)
	Fur, staining, urogenital	0	0	1 (2)	3 (8)
	Skin, pallor	0	0	1 (1)	4 (11)
	Thin	0	0	1 (5)	8 (36)
	Hypersensitive	0	0	0	1 (3)
	Cold to touch	0	0	1 (1)	0
	Feces, abnormal consistency, liquid	0	0	1 (4)	2 (4)
	Feces, abnormal consistency, soft	0	0	0	1 (2)
	Weak	0	0	0	5 (16)
	Backbone prominent	0	0	1 (4)	7 (46)
	Activity decreased	0	0	1 (6)	6 (41)
	Abdominal distension	0	0	0	3 (5)

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

12A. 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（続き）

Study / Doc No.: 9001829 / n00290709

Daily Dose (mg/kg)		0 (Control)	3	6	9
Females (continued)	No. Evaluated	22	22	22	22
	Clinical Observations – (GDs 0 to 7)c				
	Dehydrated suspected	0	0	1 (2)	9 (12)
	Hunched posture	0	0	1 (1)	13 (25)
	Fur, erected	0	0	1 (3)	14 (42)
	Fur, wet, anus	0	0	0	4 (4)
	Fur, staining, anus	0	0	2 (2)	9 (11)
	Skin, pallor	0	0	0	1 (1)
	Thin	0	0	2 (8)	9 (25)
	Feces, abnormal color, yellow	0	0	0	5 (5)
	Feces, abnormal consistency, liquid	0	0	0	7 (8)
	Feces, abnormal consistency, soft	0	0	0	5 (17)
	Feces, abnormal consistency with mucoid material	0	0	0	5 (5)
	Weak	0	0	1 (2)	8 (21)
	Backbone prominent	0	0	1 (6)	10 (22)
	Activity decreased	0	0	2 (4)	7 (19)
	Abdominal distension	0	0	0	1 (1)
	Clinical Observations – (GDs 8 to 13)[c]				
	Dehydrated suspected	0	0	2 (5)	13 (26)
	Hunched posture	0	0	0	9 (41)
	Fur, erected	0	0	1 (3)	7 (20)
	Fur, wet, anus	0	0	0	2 (2)
	Fur, staining, anus	0	0	0	8 (13)
	Fur, staining, urogenital	0	0	0	2 (3)
	Thin	0	0	1 (1)	12 (45)
	Feces, abnormal consistency, liquid	0	0	0	2 (2)
	Weak	0	0	2 (5)	7 (28)
	Backbone prominent	0	0	1 (3)	12 (42)

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

12A. 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（続き）

Study / Doc No.: 9001829 / n00290709

Daily Dose (mg/kg)		0 (Control)	3	6	9
Females (continued)	No. Evaluated	22	22	22	22
	Necropsy Observations – Unscheduled Euthanasia[d]				
	Number of animals examined	NA	NA	2	5
	Small intestine, duodenum				
	Abnormal content[e]	NA	NA	2	2
	Thick	NA	NA	2	3
	Small intestine, ileum				
	Abnormal content[e]	NA	NA	2	5
	Dilatation	NA	NA	2	5
	Thick	NA	NA	2	5
	Small intestine, jejunum				
	Abnormal content[e]	NA	NA	2	5
	Dilatation	NA	NA	1	5
	Thick	NA	NA	2	5
	Adhesion	NA	NA	0	1
	Large intestine, cecum				
	Abnormal content[e]	NA	NA	2	5
	Dilatation	NA	NA	2	4
	Thick	NA	NA	1	3
	Large intestine, colon				
	Thick	NA	NA	1	1
	Stomach				
	Thick	NA	NA	1	0
	Focus, dark	NA	NA	1	0
	Lymph node, mesenteric				
	Enlargement	NA	NA	2	4
	Discoloration, mottled	NA	NA	0	1

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

12A. 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（続き）

Study / Doc No.: 9001829 / n00290709

Daily Dose (mg/kg)		0 (Control)	3	6	9
Females (continued)	No. Evaluated	22	22	22	22
	Necropsy Observations – Unscheduled Euthanasia[d]				
	Number of animals examined	NA	NA	2	5
	Gland, adrenal				
	Enlargement	NA	NA	2	5
	Thymus				
	Small	NA	NA	0	3
	Necropsy Observations – Scheduled Euthanasia[d]				
	Number of animals examined	22	22	20	17
	Small intestine, jejunum				
	Abnormal content, pale	0	0	0	2
	Dilatation	0	0	0	6
	Thick	0	0	0	9
	Small intestine, ileum				
	Abnormal content, pale	0	0	0	2
	Dilatation	0	0	0	3
	Thick	0	0	0	1
	Large intestine, cecum				
	Abnormal content, watery	0	0	0	2
	Dilatation	0	0	0	1
	Lymph node, mesenteric				
	Enlargement	0	0	0	1
	Discoloration, mottled	0	0	0	1
	Adrenal gland				
	Enlargement	0	0	0	2
	Thymus				
	Small	0	0	0	3

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

12A. 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（続き）

Study / Doc No.: 9001829 / n00290709

Daily Dose (mg/kg)		0 (Control)	3	6	9
Females (continued)	No. Evaluated	22	22	22	22
	Premating Body Weight (%)[f]				
	Day 15	210.0 g	3	1	2
	Gestation Body Weight (%)[f]				
	GD 7	230.0 g	4	1	-10**[A]
	GD 13	250.6 g	3	2	-8**[A]
	Premating Food Consumption (%)[f]				
	Days 11 to 15	14.70 g/day	4	4	-36
	Days 1 to 15	15.15 g/day	4	4	-10
	Gestation Food Consumption (%)[f]				
	GDs 0 to 3	16.18 g/day	10	1	-22
	GDs 3 to 7	19.34 g/day	0	-3	-39
	GDs 7 to 8	17.70 g/day	4	21	-15
	GDs 0 to 8	17.95 g/day	4	1	-27
	GDs 8 to 13	17.55 g/day	8	13	8
	Mean No. Estrous Cycles/15 days	2.5	2.7	2.8	2.5
	Mean No. Days Prior to Mating	1.9	2.4	2.2	2.6

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

12A. 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（続き）

Study / Doc No.: 9001829 / n00290709

Daily Dose (mg/kg)		0 (Control)	3	6	9
Females (continued)	No. Evaluated	22	22	22	22
	No. of Females with Evidence of Mating	21	22	21	16
	No. of Pregnant Females	21	19	20	10
	Female Mating Index (%)	100	100	100	76.2*[Cg]
	Female Fertility Index (%)	95.5	86.4	90.9	62.5*[C g]
	Female Pregnancy Index (%)	95.5	86.4	95.2	55.6**[C g]
	No. with Total Resorption of Litter	0	0	2	6
	Mean No. Corpora Lutea	13.7	13.7	15.7*[Bg]/15.9*[Bg,i]	16.9[Bg]/17*[Bg,i]
	Mean No. Implantations	12.5	11.8	13.3/13.4[i]	12.1/13.3[i]
	Mean % Preimplantation Loss	8.54	13.68	14.82/14.57[i]	28.36**[Bg]/22.05*[Bi]
	Mean No. Live Conceptuses	11.3	10.9	10.9/12.2[i]	4.8*[Bg]/12.0[i]
	Mean No. Resorptions	1.2	0.9	2.3[g]/1.2[i]	7.3**[Bg]/1.3[i]
	No. Dead Conceptuses	0	0	0	0
	Mean % Postimplantation Loss	9.40	8.25	18.73[g]/9.17[i]	63.64**[Bg]/9.10[i]

-: No noteworthy findings; *: $p \leq 0.05$, **: $p \leq 0.01$, Significantly different from control group value (A: Dunnett's test; B: Dunn's test, C: Fisher's exact test).

$AUC_{0\text{-}24}$: Area under concentration-time curve from time 0 to 24 hours postdose; BLQ: Below the lower limit of quantification; C_{max}: Maximum (peak) observed drug concentration; F: Female; GLP: Good Laboratory Practices; M: Male; NA: Not applicable; NC: Not calculated.

a For the 6 mg/kg/day group, males were euthanized due to poor and/or deteriorating condition and weight loss.

b For the 9 mg/kg/day group, 11 males were euthanized between Days 24 and 36 due to poor and/or deteriorating condition and weight loss. This group was terminated early on Day 37 due to a marked mean body weight loss and a high incidence of adverse clinical signs in the surviving animals.

c Number of animals affected (number of observations).

d Incidence is presented.

e Abnormal content; mucoid, pale, watery or dark.

f For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

g Values outside the Test Facility Historical Control Data range.

h For the 6 and 9 mg/kg/day groups, females were euthanized due to poor and/or deteriorating condition and weight loss.

i Including/excluding litters with total resorption.

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

12B. 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

被験物質： ネランドミラスト

報告書の題名： A Fertility and Early Embryonic Development to Implantation Study of BI 1015550 by Oral Gavage in Male Rats

Design similar to ICH 4.1.1?	Yes	**Duration of Dosing:**	Once daily beginning 10 weeks before cohabitation, during cohabitation and continuing through the day before scheduled euthanasia.	**Study / Doc. No.:**	9002081 / n00304275
Species/Strain:	Rat/Wistar Han	**Day of Mating:**	GD 0		
Initial Age:	11 weeks	**Day of C-Section:**	GD 13	**Location in CTD:**	CTD 4.2.3.5.1-02
Date of First Dose:	[redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:**	Oral gavage		
Special Features:	Male reproductive assessments (sperm motility, concentration and morphology)	**Vehicle/Formulation:**	0.5 % Hydroxyethylcellulose	**GLP Compliance:**	Yes

No Observed Adverse-Effect Level:

F_0 Males: 3 mg/kg/day

F_1 Litters: 6 mg/kg/day

Daily Dose (mg/kg/day)		0 (Control)	3	6
Males	Toxicokinetics - Day 67:			
	Number of animals	3	18	18
	Nerandomilast			
	C_{max} (nmol/L)	BLQ	1830	4410
	AUC_{0-24} (nmol•h/L)	NC	14000	26700
	BI 764333			
	C_{max} (nmol/L)	BLQ	85.3	168
	AUC_{0-24} (nmol•h/L)	NC	1150	1710

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

12B. 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（続き）

Study / Doc No.: 9002081 / n00304275

Daily Dose (mg/kg/day)		0 (Control)	3	6
Males (continued)	No. Evaluated	22	22	25
	No. Died or Sacrificed Moribund	0	0	3[a]
	Clinical Observations[b]			
	Abnormal gait	0	0	1 (10)
	Dehydrated suspected	0	0	4 (14)
	Feces Abnormal consistency, soft	 5 (11)	 6 (6)	 6 (31)
	Fur Staining, anus Wet, anus	 0 0	 1 (1) 0	 3 (15) 2 (4)
	Hypersensitive	1 (1)	0	4 (31)
	Limited usage Hindlimb, left	 0	 0	 1 (8)
	Prominent backbone	0	0	5 (19)
	Skin Discolored, hindlimb, left, red	 0	 0	 1 (8)
	Swollen (cageside observation) Hindlimb, left	 0	 0	 1 (10)
	Swollen Hindlimb, left	 0	 0	 1 (1)
	Vocalization	0	0	3 (13)

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

12B. 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（続き）

Study / Doc No.: 9002081 / n00304275

Daily Dose (mg/kg/day)		0 (Control)	3	6
Males (continued)	No. Evaluated	22	22	25
	Body Weight	-	-	-
	Body Weight Gains (g)			
	Days 60 to 64	6.6	3.6	2.2*
	Days 67 to 71	6.1	3.8*	2.0**
	Food Consumption (%)[c]			
	Days 60 to 64	20.00 g/day	-2.39	-8.42
	Days 64 to 67	22.73 g/day	-1.07	-7.22
	Organ Weights (%)[d]			
	Testis, left, absolute	1.9073 g	5.80	7.59
	Testis, left, % body weight	0.43016%	8.66*	9.47*
	Testis, right	1.8882 g	4.20	8.95*
	Testis, right, % body weight	0.42612%	6.95	10.90**
	Necropsy Observations[e]			
	Number of animals examined	22	22	22
	Small intestine, duodenum			
	Thick	0	0	1
	No. of Males that Mated	18	21	20
	No. of Fertile Males	21	17	20
	Male Reproductive Assessments	-	-	-

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

12B. 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（続き）

Study / Doc No.: 9002081 / n00304275

Daily Dose (mg/kg/day)		0 (Control)	3	6
Untreated Females	No. Evaluated	22	22	22
	No. Died or Sacrificed Moribund	0	0	0
	Mean No. Days Prior to Mating	2.6	2.8	4.1
	No. of Females Sperm-Positive	18	21	20
	No. of Pregnant Females	21	17	20
	No. with Total Resorption of Litter	0	0	0
	Mean No. Corpora Lutea	12.6	13.0	12.8
	Mean No. Implantations	11.3	12.2	11.6
	Mean % Preimplantation Loss	12.41	5.88	11.33
	Mean No. Live Conceptuses	10.2	11.6	10.8
	Mean No. Resorptions	1.2	0.6	0.8
	No. Dead Conceptuses	0	0	0
	Mean % Postimplantation Loss	10.23	4.68	7.42

-: No noteworthy findings; *: $p \leq 0.05$, **: $p \leq 0.01$, Significantly different from control group value (Dunnett test).

AUC_{0-24}: Area under concentration-time curve from time 0 to 24 hours postdose; BLQ: Below the lower limit of quantification; C_{max}: Maximum (peak) observed drug concentration; F: Female; GD: gestation day; GLP: Good Laboratory Practices; M: Male; NA: Not applicable; NC: Not calculated.

a Attributed to nerandomilast-related gastrointestinal findings.

b Number of animals affected (number of observations).

c For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

d For controls, group means are shown. For treated groups, percent difference from the absolute organ weights are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

e Incidence is presented.

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

13A. 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

被験物質： ネランドミラスト

報告書の題名： An Embryo-fetal Development Study of BI 1015550 by Oral Gavage in Rats

Design similar to ICH 4.1.3?	Yes	**Duration of Dosing:**	Once daily, from Days 6 to 17 pc	**Study / Doc. No.:**	9001784 / n00289050
		Day of Mating:	Day 0 pc		
Species/Strain:	Rat/Wistar Han	**Day of C-Section:**	Day 21 pc	**Location in CTD:**	CTD 4.2.3.5.2-03
Initial Age:	74 - 82 days	**Method of Administration:**	Oral gavage		
Date of First Dose:	[redacted] 20[redacted]	**Vehicle/Formulation:**	0.5 % Hydroxyethylcellulose	**GLP Compliance:**	Yes

Special Features: None

No Observed Adverse-Effect Level:

F_0 Females: 6 mg/kg/day

F_1 Litters: 3 mg/kg/day (NOEL)

Daily Dose (mg/kg)		0 (Control)	3	6	9
Dams	Toxicokinetics: Nerandomilast				
	Number of animals	3	9	9	9
	C_{max} (nmol/L)				
	Day 6 pc	BLQ	2300	4180	5840
	Day 17 pc	BLQ	2300	3460	4700
	AUC_{0-24} (nmol•h/L)				
	Day 6 pc	NC	18900	34500	64700
	Day 17 pc	NC	22100	37400	49300
	Toxicokinetics: BI 764333				
	C_{max} (nmol/L)				
	Day 6 pc	BLQ	45.9	135	268
	Day 17 pc	BLQ	53.4	165	252
	AUC_{0-24} (nmol•h/L)				
	Day 6 pc	NC	640	1580	3600
	Day 17 pc	NC	732	2290	4050

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

13A. 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験（続き）

Study / Doc No.: 9001784 / n00289050

Daily Dose (mg/kg)		0 (Control)	3	6	9
Dams (continued)	No. Pregnant	21	20	22	22
	No. Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0
	No. with Total Resorption of Litter	0	0	0	1
	Clinical Observations[a]				
	Days 6 to 17 pc				
	Dehydrated suspected	0	0	0	1 (2)
	Thin	0	0	0	1 (8)
	Feces, abnormal consistency, soft	0	0	0	3 (3)
	Days 18 to 21 pc				
	Hyperreactive	0	0	0	1 (2)
	Dehydrated suspected	0	0	0	2 (2)
	Backbone prominent	0	0	0	1 (1)
	Fur, staining, muzzle	0	0	0	1 (1)
	Fur, staining, urogenital	0	0	0	1 (1)
	Thin	0	0	0	1 (4)
	Necropsy Observations	-	-	-	-
	Body Weight (%)[b]				
	Day 12 pc	243.9 g	0	0	-1
	Day 15 pc	257.9 g	0	-1	-2
	Day 18 pc	284.8 g	0	-2	-4
	Day 21 pc	313.5 g	1	-2	-4
	Food Consumption (%)[b]				
	Days 6 to 21 pc	19.40 g/day	1	1	-5
	Mean No. Corpora Lutea	11.6	11.2	11.2	11.8[c]
	Mean No. Implantations	10.7	10.1	9.3	9.8[c]
	Mean % Preimplantation Loss	7.46	10.26	17.31*	15.90[c]

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

13A. 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験（続き）

Study / Doc No.: 9001784 / n00289050

Daily Dose (mg/kg)		0 (Control)	3	6	9
Litters	No. Litters Evaluated	21	20	22	21
	Mean No. Live Fetuses	10.1	9.3	8.3	8.5
	Mean No. Resorptions	0.6	0.8	1.0	1.3[c]
	No. of Litters with Dead Fetuses	0	0	0	0
	Mean % Postimplantation Loss	6.29	7.81	14.73	14.52[c]
	Mean Fetal Body Weight (g) – sex combined	5.489	5.543	5.491	5.458
	Fetal Sex Ratios – % Live Male	53.05	49.10	56.95	46.45
	Fetal Anomalies	-	-	-	-

-: No noteworthy findings; *: $p \leq 0.05$, **: $p \leq 0.01$, Significantly different from control group value (Dunn's test).

$AUC_{0\text{-}24}$: Area under concentration-time curve from time 0 to 24 hours postdose; BLQ: Below the lower limit of quantification; C_{max}: Maximum (peak) observed drug concentration; GD: Gestation day; GLP: Good Laboratory Practices; NC: Not calculated; NOEL: No Observed Effect Level; pc: Post coitum.

a Number of animals affected (number of observations).

b For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown.

c Values excluding the female with total resorption.

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

13B. 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

被験物質： ネランドミラスト

報告書の題名： An Embryo-fetal Development Study of BI 1015550 by Oral Gavage in Rabbits

Design similar to ICH 4.1.3?	Yes	**Duration of Dosing:**	GDs 7 to 19	**Study / Doc. No.:**	9001785 / n00292761
		Day of Mating:	GD 0		
Species/Strain:	Rabbit/NZW	**Day of C-Section:**	GD 29	**Location in CTD:**	CTD 4.2.3.5.2-04
Initial Age:	5 - 6 months	**Method of Administration:**	Oral gavage		
Date of First Dose:	[redacted] 20[redacted]	**Vehicle/Formulation:**	0.5% Hydroxyethylcellulose	**GLP Compliance:**	Yes
Special Features:	None				

No Observed Adverse-Effect Level:

F_0 Females: 15 mg/kg/day

F_1 Litters: 15 mg/kg/day (NOEL)

Daily Dose (mg/kg)		0 (Control)	3	9	15
Dams	Toxicokinetics:				
	C_{max} (nmol/L)				
	GD 7	BLQ	6250	20300	36000
	GD 19	BLQ	5320	26100[a]	36700
	AUC_{0-24} (nmol•h/L)				
	GD 7	NC	22500	81000	226000
	GD 19	NC	19200	74000[a]	177000

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

13B. 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験（続き）

Study / Doc No.: 9001785 / n00292761

Daily Dose (mg/kg)		0 (Control)	3	9	15
Dams	No. Pregnant	21	22	22	22
	No. Died or Sacrificed Moribund	1	2	3	2
	No. with Total Resorption of Litter	0	1	1[b]	2
	Clinical Observations[c]				
	GDs 7 to 19				
	Feces abnormal consistency, liquid	1 (4)	0	4 (11)	2 (3)
	Feces abnormal consistency, soft	0	2 (2)	5 (10)	7 (17)
	Feces abnormal consistency, mucoid material	0	0	0	2 (4)
	Feces, abornmal output	1 (9)	4 (4)	5 (11)	6 (20)
	Feces, size reduced	0	2 (2)	1 (2)	1 (1)
	GDs 20 to 29				
	Feces abnormal consistency, soft	3 (3)	1 (2)	1 (3)	1 (2)
	Feces abnormal consistency, liquid	0	0	1 (4)	0
	Feces, abornmal output	1 (1)	1 (4)	5 (13)	1 (2)
	Feces, size reduced	1 (1)	1 (2)	2 (7)	0
	Necropsy Observations	-	-	-	-
	Microscopic Observations				
	Number of Animals Examined	4	6	6	4
	Stomach				
	Erosion/ulcer, non-glandular				
	Minimal	0	1	1	0
	Mild	0	1	1	2
	Hyperplasia, glandular/non-glandular				
	Minimal	0	3	1	0
	Mild	0	1	1	2

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

13B. 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験（続き）

Study / Doc No.: 9001785 / n00292761

Daily Dose (mg/kg)		0 (Control)	3	9	15
Dams (continued)	Body Weight (%)[d]				
	GD 20	3543.5 g	-1.7	-3.4	-2.6
	Food Consumption (%)[d]				
	GDs 7 to 20	167.25 g	-6.04	-14.86**[A]	-14.87**[A]
	Mean No. Corpora Lutea	9.6	8.9	9.7	9.0
	Mean No. Implantations	9.2	8.3	8.7	8.1
	Mean % Preimplantation Loss	3.99	6.67	9.40	10.32
Litters	No. Litters Evaluated	20	20	19	20
	No. Live Fetuses	9.2	7.9**[B]	8.4	7.8**[B]
	Mean No. Resorptions	0.0	0.4*[B]	0.3	0.3
	No. of Litters with Dead Fetuses	0	0	0	0
	Mean % Postimplantation Loss	0.00	4.66*[B]	2.49	3.31
	Mean Fetal Body Weight (g) – sex combined	40.54	42.52	40.76	43.44
	Fetal Sex Ratios - % Live Male	43.94	43.88	47.95	49.43
	Fetal Anomalies	-	-	-	-

- No noteworthy findings; * p<0.05, ** p<0.01: Significantly different from control group (Group 1) value, (A: Dunnett test, B: Dunn test).

AUC_{0-24}: area under the concentration versus time curve from the start of dose administration to 24 hours postdose; BLQ: below the limit of quantification; C_{max}: maximum concentration; GD: gestation day; GLP: Good Laboratory Practices; NC: not calculated; NOEL: No Observed Effect Level; NZW: New Zealand White.

a N=3 on GD 19, as one female was prematurely euthanized on GD 19.

b One female was found dead on GD 21 with all nonviable fetuses. However, no resorptions were noted.

c Number of animals affected (number of observations).

d At end of dosing period. For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

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

14. 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

被験物質： ネランドミラスト

報告書の題名： A Pre and Postnatal Development Study of BI 1015550 by Oral Gavage in Rats

Design similar to ICH 4.1.2?	Yes	**Duration of Dosing:**	Once daily, from GD 6 to LD 20	**Study / Doc. No.:**	9002002 / n00310068
		Day of Mating:	GD 0		
Species/Strain:	Rat/Wistar Han	**Method of Administration:**	Oral gavage	**Location in CTD:**	CTD 4.2.3.5.3-02
Initial Age	11 - 12 weeks	**Vehicle/Formulation:**	0.5 % Hydroxyethylcellulose		
Date of First Dose:	[redacted] 20[redacted]	**Litters Culled/Not Culled:**	Culled on PND 4	**GLP Compliance:**	Yes
Special Features:	Toxicokinetic parameters (F_0 generation females) and plasma concentrations (F_1 generation pups)				
No Observed Effect Level:					
F_0 Females:	3 mg/kg/day				
F_1 Males:	3 mg/kg/day				
F_1 Females:	3 mg/kg/day				

Daily Dose (mg/kg)		0 (Control)	0.3	1	3
F_0 Females	**Toxicokinetics:**				
	Number of animals	3	9	9	9
	Nerandomilast				
	C_{max} (nmol/L)				
	GD 6	BLQ	228	755	2170
	LD 10	BLQ	245	698	1850
	AUC_{0-24} (nmol•h/L)				
	GD 6	NC	2530	8980	23400
	LD 10	NC	1560	6400	16800
	BI 764333				
	C_{max} (nmol/L)				
	GD 6	BLQ	7.08	24.1	71.9
	LD 10	BLQ	6.46	23.5	58.3
	AUC_{0-24} (nmol•h/L)				
	GD 6	NC	108	374	1070
	LD 10	NC	77.2	363	965

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

14. 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（続き）

Study / Doc No.: 9002002 / n00310068

Daily Dose (mg/kg)		0 (Control)	0.3	1	3
F_0 Females (continued)	No. Pregnant	19	22	22	22
	No. Died or Sacrificed Moribund	1	0	0	0
	No. with Total Resorption of Litter	0	0	0	0
	Clinical Observations	-	-	-	-
	Necropsy Observations	-	-	-	-
	Gestation Body Weight (%)[a]				
	GD 20	289.5 g	1.9	2.1	1.3
	Lactation Body Weight (%)[a]				
	LD 21	264.0 g	1.4	1.4	3.0
	Gestation Food Consumption (%)[a]				
	GDs 6 to 20	18.60 g/day	7.80	6.87	4.88
	Lactation Food Consumption (%)[a]				
	LDs 1 to 14	40.09 g/day	1.85	3.59	5.54
	Mean Duration of Gestation (days)	21.2	21.1	21.1	21.0
	Abnormal Parturition	-	-	-	-
	Maternal Observations	-	-	-	-

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

14. 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（続き）

Study / Doc No.: 9002002 / n00310068

Daily Dose (mg/kg)		0 (Control)	0.3	1	3
F_1 Litters (Preweaning)	Mean Plasma Concentration (nmol/L) [b]:				
	Nerandomilast				
	PND 10; 2-hour	BLQ	7.35	21.0	62.9
	PND 10; 6-hour	BLQ	7.73	24.2	70.4
	BI 764333				
	PND 10; 2-hour	BLQ	3.14	11.6	35.8
	PND 10; 6-hour	BLQ	3.37	11.8	33.9
	No. Litters Evaluated	19	22	22	22
	Mean No. of Implantations	10.1	9.9	10.0	10.4
	Mean No. Liveborn Pups/Litter	9.2	9.5	9.5	9.6
	No. of Litters with Stillborn Pups	3	0	0	1
	Postnatal Survival to PND 4 (%)	94.21	98.48	100.00	96.76
	Postnatal Survival to Weaning (%)	99.31	98.30	98.86	99.24
	No. of Total Litter Losses	1	0	0	0
	Change in Pup Body Weights	-	-	-	-
	Mean Pup Sex Ratios - % Live Males/Litter on PND 0	47.92	47.35	48.11	48.87
	Pinna Unfolding	-	-	-	-
	Auricular Startle	-	-	-	-
	Eye Opening	-	-	-	-
	Pup Clinical Signs	-	-	-	-
	Pup Necropsy Observations	-	-	-	-
	Visual Function	-	-	-	-

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

14. 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（続き）

Study / Doc No.: 9002002 / n00310068

Daily Dose (mg/kg)		0 (Control)	0.3	1	3
F_1 Males (Postweaning)	No. Evaluated Postweaning Per Litter	18	22	22	22
	No. Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0
	Clinical Observations	-	-	-	-
	Necropsy Observations	-	-	-	-
	Body Weight Change	-	-	-	-
	Mean Age of Preputial Separation	-	-	-	-
	Visual Function	-	-	-	-
	Behavioral Performance	-	-	-	-
	No. of Males that Mated	16	21	20	22
	No. of Fertile Males	16	21	20	20
F_1 Females (Postweaning)	No. Evaluated Postweaning	18	22	21	22
	No. Died or Sacrificed Moribund	1	0	1[c]	0
	Clinical Observations	-	-	-	-
	Necropsy Observations	-	-	-	-
	Premating Body Weight Change (g)				
	PNDs 24 to 84	164.4	171.8	164.6	164.4
	Gestation Body Weight Change (g)				
	GDs 0 to 13	39.2	45.1	43.5	41.4
	Mean Age of Vaginal Opening	-	-	-	-
	Visual Function	-	-	-	-
	Behavioral Performance	-	-	-	-
	Estrous Cyclicity	-	-	-	-
	Mean No. Days Prior to Mating	2.7	2.4	2.6	2.2
	No. of Females Sperm-Positive	16	21	20	22
	No. of Pregnant Females	15	21	20	20
	Mean No. Corpora Lutea	13.9	14.9	13.8	13.3/13.4[d]
	Mean No. Implantations	13.3	13.8	12.9	12.1/12.7[d]
	Mean % Preimplantation Loss	4.33	7.23	6.58	9.64/5.41[d]

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

14. 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（続き）

Study / Doc No.: 9002002 / n00310068

Daily Dose (mg/kg)		0 (Control)	0.3	1	3
F_2 Litters	Mean No. Live Embryos/Litter	12.2	13.0	11.5	11.0/11.6[d]
	Mean No. Resorptions	1.1	0.8	1.4	1.1/1.1[d]
	No. of Litter with Dead Embryos	0	0	0	0
	Mean No. Dead Embryos	0	0	0	0
	Mean % Postimplantantion Loss	8.01	6.25	11.38	13.48/8.93[d]

-: No noteworthy findings.

AUC_{0-24}: Area under the concentration versus time curve from the start of dose administration to 24 hours; BLQ: Below the limit of quantitation; C_{max}: Maximum plasma concentration; GD: Gestation day; GLP: Good Laboratory Practices; LD: Lactation day; M: Male; NA: Not applicable; NC: Not calculated; PND: Postnatal day.

a For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown.

b Values of male and female F1 pups are combined, number of animals = 2/sex.

c Mortality was considered unrelated to the administration of nerandomilast.

d Mean values including/excluding one female with total resorption of litter. Given the single occurrence, the total resorption was not considered to be nerandomilast-related.

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

15. 新生児を用いた試験

No studies have been conducted.

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

16. 局所刺激性試験

No studies have been conducted.

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

17. その他の毒性試験

被験物質： ネランドミラスト，BI 764333, 不純物XX, 不純物XIX, 不純物XLVI

Type of Test Species/ Strain	Method of Administration (Vehicle/Formulation)	Duration of Dosing (Number of animals)	Concentration or Dose	GLP Compliance	Noteworthy Findings	Study / Doc. / CTD Number
Studies of Metabolites (BI 764333)						
hERG assay						
HEK293 cells	*In vitro* (1% DMSO)	NA	BI 764333: 2.95, 9.32, 28.4, and 91.2 µmol/L	Yes	The IC_{50} value was estimated to be 21.37 µmol/L.	A3409 / n00303479 / CTD 4.2.3.7.5-03
Bacterial reverse mutation assay						
Salmonella typhimurium: TA98, TA100, TA1535, TA1537 *Escherichia coli*: WP2 *uvrA*	*In vitro* (DMF)	NA	BI 764333: 33.3 - 3333 µg/plate	Yes	Negative in the presence and absence of a metabolic activation system in two independent experiments using the plate test and preincubation method.	AF23DB.502002ICH.BTL/ n00261504 / CTD 4.2.3.7.5-01
Chromosomal aberration assay						
Human peripheral blood lymphocytes	*In vitro* (DMF)	NA	BI 764333: 25 - 150 µg/mL (without S9, 4h and 20h exposure) and 25 - 481 µg/mL (with S9, 4h exposure)	Yes	Negative for the induction of structural and numerical chromosomal aberrations in the presence and absence of the S9 metabolic activation system.	AF23DB.341ICH.BTL / n00261516 / CTD 4.2.3.7.5-02

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

17. その他の毒性試験（続き）

Type of Test Species/ Strain	Method of Administration (Vehicle)	Duration of Dosing (Number of animals)	Concentration or Dose	GLP Compliance	Noteworthy Findings	Study / Doc. / CTD Number
Studies of Impurities						
Bacterial reverse mutation assay (不純物XLVI)						
S. typhimurium: TA1535, TA 100, and TA 1537, TA 98 *E. coli*: WP2 uvrA	*In vitro* (DMSO)	NA	不純物XLVI: 30 - 2000 µg/ plate	Yes	Negative for mutations of the tester bacterial strains in the absence and presence of S9-metabolic activation system using the plate test method	[redacted]B052 / n00287946 / CTD 4.2.3.7.6-21
13-week toxicity study in rats (不純物XX , 不純物XIX and 不純物XLVI)						
Rat/Wistar Han	Oral gavage (0.5 % HEC)	13 weeks (10/sex/group)	Nerandomilast: 0 (control), 1 or 3 mg/kg/day with or without impurities 不純物XX：3.3% 不純物XIX: 4.9% 不純物XLVI: 5.6%	Yes	No nerandomilast-related changes in any of the parameters examined. No notable differences in parameters were observed between comparable groups receiving nerandomilast with or without impurities. Parameters evaluated included mortality, clinical observations, body weight, food consumption, ophthalmology, hematology, coagulation, serum chemistry, urinalysis, toxicokinetics, and anatomic pathology (macroscopic examination, organ weights, and microscopic evaluation of > 40 tissues, including the mesentery).	[redacted]R048 / n00291907 / CTD 4.2.3.7.6-01
Phototoxicity (Nerandomilast)						
Balb/c mouse 3T3 cells	*In vitro* (1% DMSO)	NA	Nerandomilast 1.05 - 59.41 mg/L	Yes	No evidence of phototoxicity up to 59.41 mg/L (solubility limit in DMSO)	20037605 / U[redacted]-5052 / CTD 4.2.3.7.7-01

DMF: dimethyl formamide; DMSO: dimethylsulfoxide; GLP: Good Laboratory Practices; HEC: Hydroxyethylcellulose; NA: Not applicable.