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

2.1.2.3 重要な副次評価項目に関連する副次評価項目及びその他の評価項目

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

2.1.2.3.1.1 DBL1

臨床イベントが最初に発生するまでの期間に基づくすべての副次評価項目及びその他の評価項目について，DBL1 の全データを用いた結果の概要を表 2.1.2.3.1.1: 1 に示す。

重要な副次評価項目の 3 つの構成要素を個別の評価項目として解析した結果，3 つの評価項目のいずれについても，両用量の本薬群とプラセボ群との差異はみられなかった。本薬 18 mg 群では，プラセボ群と比較して死亡した被験者数は数値的に少なかったが，IPF の急性増悪及び呼吸器疾患による入院は多く発生した。本薬 9 mg 群では，これらの 3 つの評価項目の各イベントが発生した被験者の割合は，プラセボ群と同程度であった（表 2.1.2.3.1.1: 1 及び［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Figure 7.2.1.1］）。

表 2.1.2.3.1.1: 1 重要な副次評価項目に含まれる各臨床イベントが最初に発生するまでの期間（副次評価項目及びその他の評価項目）－FAS（1305-0014 試験：DBL1）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
Number of patients (N %)	393	100.0	392	100.0	392	100.0
Patients with acute IPF exacerbation or death (N %)	49	12.5	51	13.0	50	12.8
HR vs. placebo	--		1.12		1.11	
95% CI			0.76	1.67	0.75	1.65
Nominal p-value			0.5583		0.5896	
Acute IPF exacerbation (N %)	30	7.6	31	7.9	38	9.7
HR vs. placebo	--		1.12		1.36	
95% CI			0.68	1.85	0.84	2.20
Nominal p-value			0.6657		0.2040	
Patients with hospitalisation for respiratory cause or death (N %)	73	18.6	68	17.3	75	19.1
HR vs. placebo	--		0.98		1.13	
95% CI			0.70	1.36	0.82	1.56
Nominal p-value			0.9038		0.4687	
Hospitalisation for respiratory cause (N %)	59	15.0	57	14.5	68	17.3
HR vs. placebo	--		1.01		1.26	
95% CI			0.70	1.45	0.89	1.78
Nominal p-value			0.9632		0.1982	
Death (N %)	28	7.1	26	6.6	21	5.4
HR vs. placebo	--		1.03		0.81	
95% CI			0.60	1.76	0.46	1.43
Nominal p-value			0.9084		0.4682	
Patients with non-elective hospitalisation for any cause or death (N %)	108	27.5	101	25.8	106	27.0
HR vs. placebo	--		0.93		1.01	
95% CI			0.71	1.22	0.78	1.33
Nominal p-value			0.5808		0.9174	

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

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

治療，ベースライン時の AF 投与，年齢，ベースライン時の%FVC 及びベースライン時の%DLCO（Hb 補正）を共変量として含めた Cox 比例ハザードモデル
引用元：CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Table 15.2.2.2.2.1: 1，Table 15.2.3.3.1: 1，Table 15.2.2.2.2.2: 1，Table 15.2.3.3.2: 1，Table 15.2.2.2.2.5: 1，Table 15.2.3.3.8: 1

2.1.2.3.1.2 DBL2

重要な副次評価項目に含まれる臨床イベントが最初に発生するまでの期間に基づくすべての副次評価項目及びその他の評価項目について，DBL2 の全データを用いた結果の概要を表 2.1.2.3.1.2: 1 に示す。いずれの臨床イベントでも，本薬群のプラセボ群に対するハザード比は DBL1（表 2.1.2.3.1.1: 1）と比較して数値的に低かった。

重要な副次評価項目のすべての構成要素では，DBL1 から DBL2 の間でイベントの増加件数はプラセボ群で最も多く，本薬 18 mg 群で最も少なかった（表 2.1.2.3.1.1: 1 及び表 2.1.2.3.1.2: 1）。死亡について，DBL1 と比較して，本薬 18 mg 群のプラセボ群に対するハザード比は DBL2（0.66［95%CI：0.41～1.08］）で数値的にさらに低かった（表 2.1.2.3.1.2: 1，図 2.1.2.3.1.2: 1 及び図 2.1.2.3.1.2: 2）。

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

表 2.1.2.3.1.2: 1　重要な副次評価項目に含まれる各臨床イベントが最初に発生するまでの期間（副次評価項目及びその他の評価項目）－FAS（1305-0014 試験：DBL2）

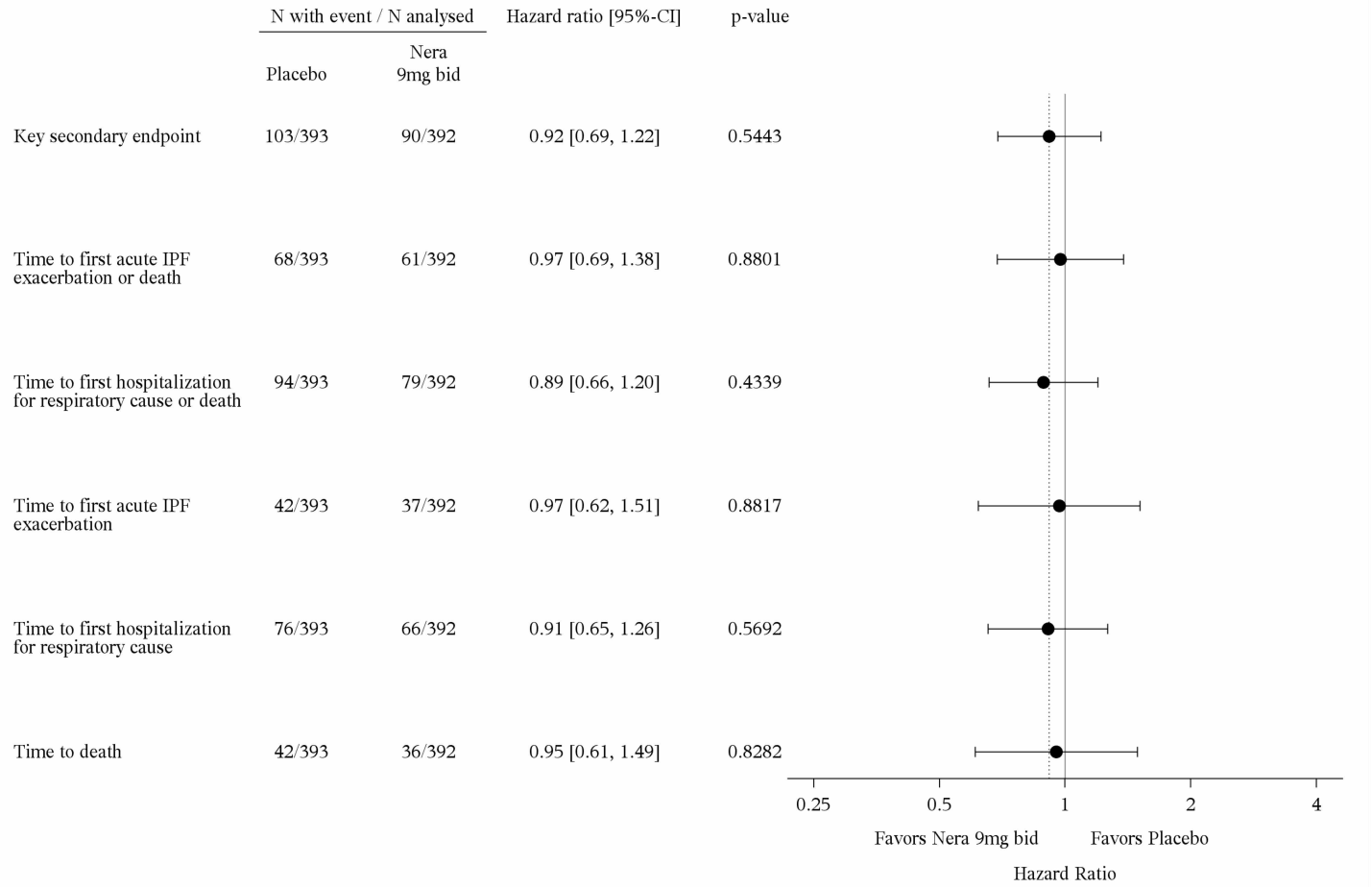
	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
Number of patients (N %)	393	100.0	392	100.0	392	100.0
Patients with acute IPF exacerbation or death (N %)	68	17.3	61	15.6	54	13.8
HR vs. placebo	--		0.97		0.87	
95% CI			0.69	1.38	0.61	1.24
Nominal p-value			0.8801		0.4369	
Acute IPF exacerbation (N %)	42	10.7	37	9.4	40	10.2
HR vs. placebo	--		0.97		1.05	
95% CI			0.62	1.51	0.68	1.62
Nominal p-value			0.8817		0.8308	
Patients with hospitalisation for respiratory cause or death (N %)	94	23.9	79	20.2	84	21.4
HR vs. placebo	--		0.89		0.97	
95% CI			0.66	1.20	0.73	1.31
Nominal p-value			0.4339		0.8596	
Hospitalisation for respiratory cause (N %)	76	19.3	66	16.8	75	19.1
HR vs. placebo	--		0.91		1.07	
95% CI			0.65	1.26	0.78	1.47
Nominal p-value			0.5692		0.6889	
Death (N %)	42	10.7	36	9.2	26	6.6
HR vs. placebo	--		0.95		0.66	
95% CI			0.61	1.49	0.41	1.08
Nominal p-value			0.8282		0.0973	
Patients with non-elective hospitalisation for any cause or death (N %)	128	32.6	117	29.8	118	30.1
HR vs. placebo	--		0.91		0.95	
95% CI			0.71	1.17	0.74	1.23
Nominal p-value			0.4501		0.7150	

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

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

引用元：CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 11.1.2.1.1.1，Table 11.2.3.1.1，Table 11.1.2.1.2.1，Table 11.2.3.2.1，Table 11.1.2.1.5.1，Table 11.2.3.8.1

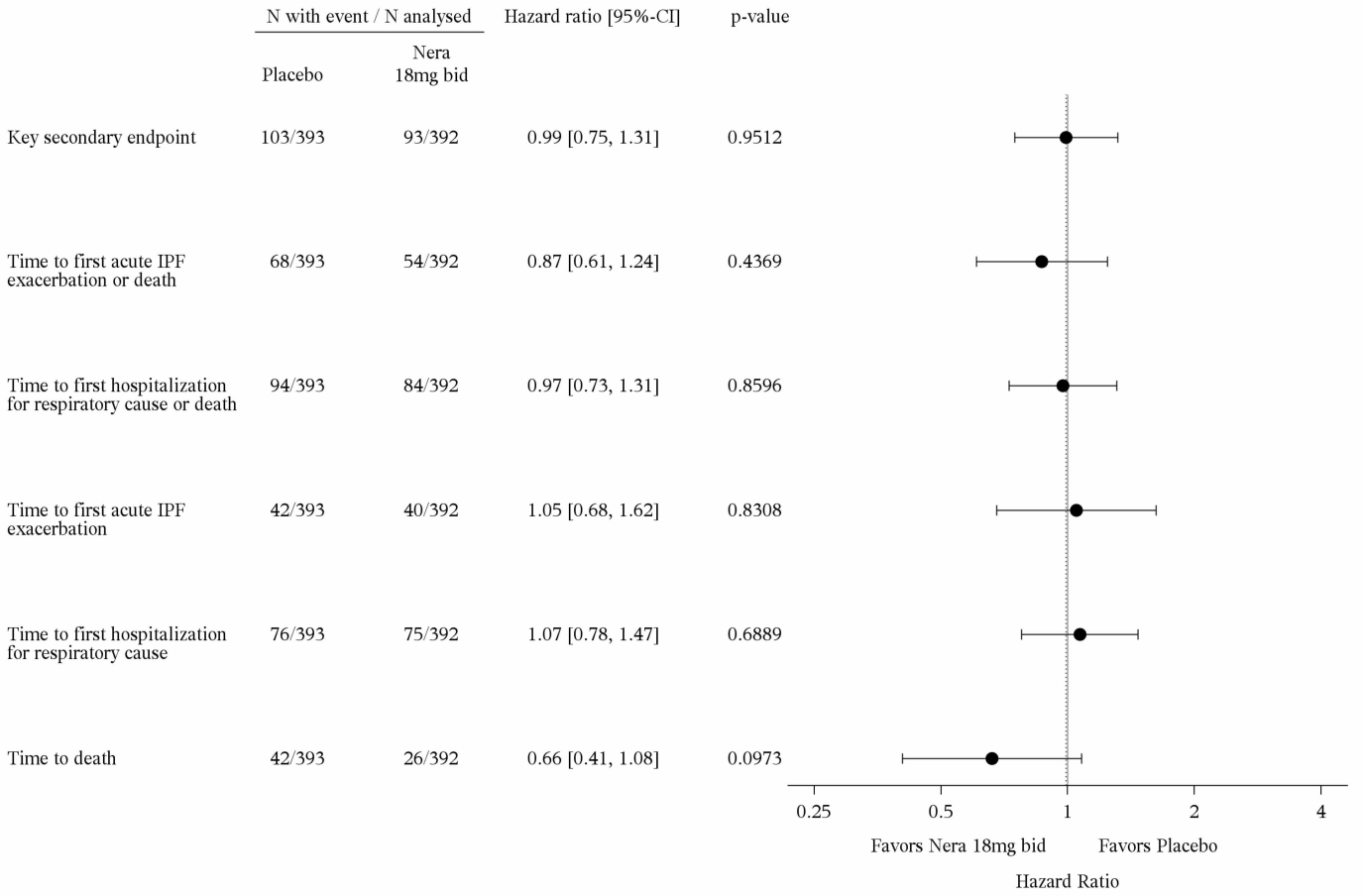
Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



bid：1 日 2 回投与，CI：信頼区間，DBL2：最終データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，IPF：特発性肺線維症，N：number，Nera：ネランドミラスト
名目上の p 値
引用元：CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Figure 11.3.1.1.1

図 2.1.2.3.1.2: 1　重要な副次評価項目に含まれる各臨床イベントが最初に発生するまでの期間の Forest plot（本薬 9 mg 群 vs. プラセボ群）－FAS（1305-0014 試験：DBL2）

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



bid：1 日 2 回投与，CI：信頼区間，DBL2：最終データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，IPF：特発性肺線維症，N：number，Nera：ネランドミラスト
名目上の p 値
引用元：CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Figure 11.3.1.1.1

図 2.1.2.3.1.2: 2　重要な副次評価項目に含まれる各臨床イベントが最初に発生するまでの期間の Forest plot（本薬 18 mg 群 vs. プラセボ群）－FAS（1305-0014 試験：DBL2）

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

2.1.2.3.2 IPF の急性増悪又は死亡までの期間－副次評価項目，IPF の急性増悪までの期間－その他の評価項目

2.1.2.3.2.1 DBL1

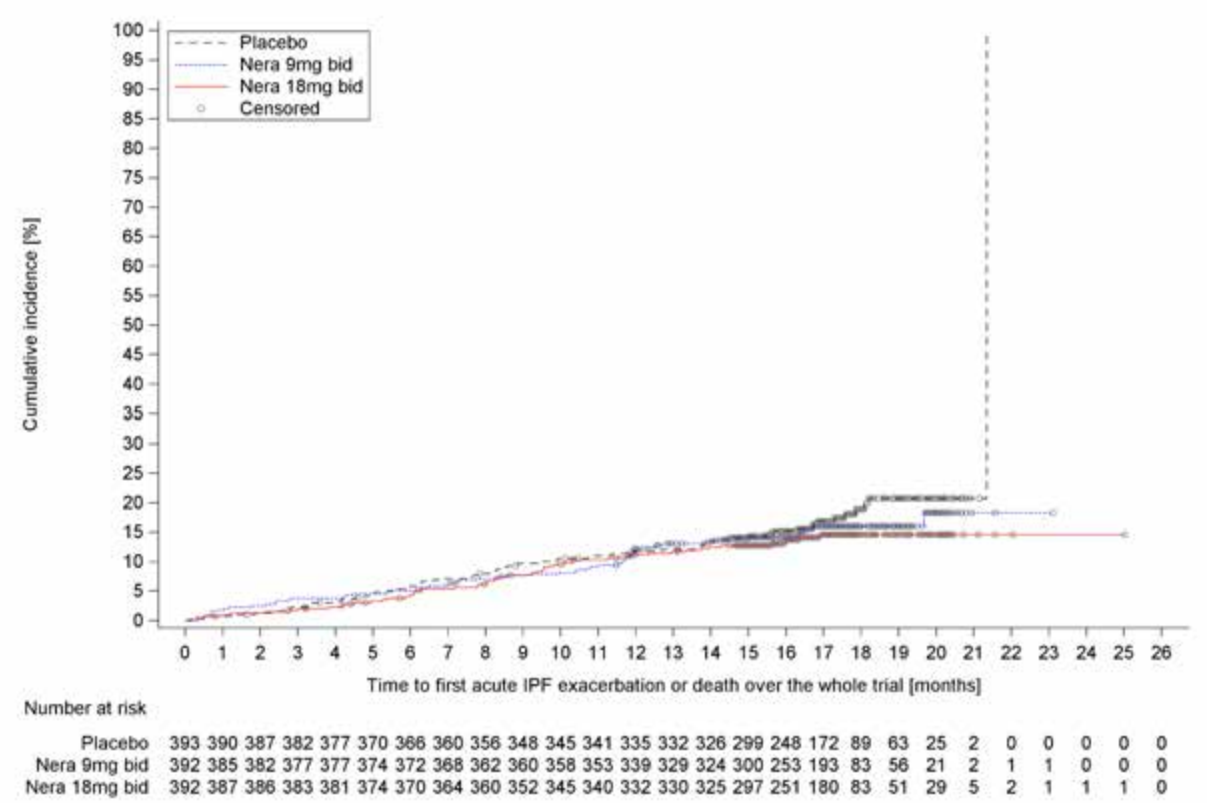
DBL1 までの治験期間中に IPF の急性増悪（確定したイベント又は疑われるイベント）が認められた又は死亡した被験者の割合は，プラセボ群 12.5%，本薬 9 mg 群 13.0%，本薬 18 mg 群 12.8%であった。プラセボ群に対するハザード比は，本薬 9 mg 群では 1.12（95%CI：0.76～1.67），本薬 18 mg 群では 1.11（95%CI：0.75～1.65）であった（表 2.1.2.3.1.1: 1 及び［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Figure 15.2.2.2.2.1: 1］）。

2.1.2.3.2.2 DBL2

DBL1 から DBL2 の間に，33 件の追加の IPF の急性増悪（確定したイベント又は疑われるイベント）又は死亡が発生した。プラセボ群での報告は（+19 件），本薬 9 mg 群（+10 件）及び本薬 18 mg 群（+4 件）に比較して多かった（表 2.1.2.3.1.1: 1 及び表 2.1.2.3.1.2: 1）。

DBL2 の治験全体での IPF の急性増悪（確定したイベント又は疑われるイベント）が認められた又は死亡した被験者の割合は，プラセボ群 17.3%，本薬 9 mg 群 15.6%，本薬 18 mg 群 13.8%であった。プラセボ群に対するハザード比は DBL1 と比較して数値的に低く，本薬 9 mg 群 0.97（95%CI：0.69～1.38），本薬 18 mg 群 0.87（95%CI：0.61～1.24）であった（表 2.1.2.3.1.2: 1 及び図 2.1.2.3.2.2: 1）。

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



bid：1 日 2 回投与，DBL2：最終データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，IPF：特発性肺線維症，Nera：ネランドミラスト
引用元：CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Figure 11.1.2.1.1.2

図 2.1.2.3.2.2: 1　IPF の初回急性増悪又は死亡までの期間の Kaplan-Meier 推定量に基づく累積イベント発生率－FAS（1305-0014 試験：DBL2）

DBL1 から DBL2 の間に，20 件の追加の IPF の急性増悪（確定したイベント又は疑われるイベント）が発生した。プラセボ群（+12 件）では，本薬 9 mg 群（+6 件）及び本薬 18 mg 群（+2 件）と比較して発生件数が多かった（表 2.1.2.3.1.1: 1 及び表 2.1.2.3.1.2: 1）。

DBL2 では，治験期間全体で，IPF の急性増悪（確定したイベント又は疑われるイベント）は，プラセボ群 10.7%，本薬 9 mg 群 9.4%，本薬 18 mg 群 10.2%で発生した。プラセボ群に対するハザード比は DBL1 と比較して数値的に低く，本薬 9 mg 群 0.97（95%CI：0.62～1.51），本薬 18 mg 群 1.05（95%CI：0.68～1.62）であった（表 2.1.2.3.1.2: 1 及び［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Figure 11.2.3.1.2］）。

eCRF の「IPF の増悪」の専用ページで収集した追加情報

DBL2 では，IPF の増悪の傾向は DBL1 と一貫していた。治験担当医師により eCRF の有害事象ページに IPF の急性増悪が 1 件以上報告された被験者数は，本薬 9 mg 群では，プラセボ群及び本薬 18 mg 群と比較して少なかった（プラセボ群 50 名［12.7%］，本薬 9 mg 群 39 名［9.9%］，本薬 18 mg 群 45 名［11.5%］）（表 2.1.2.3.2.2: 1）。

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

表 2.1.2.3.2.2: 1　eCRF で追加情報が収集された IPF の急性増悪の要約－FAS（1305-0014 試験：DBL2）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
	N	%	N	%	N	%
Number of patients	393	100.0	392	100.0	392	100.0
Patients with at least one IPF exacerbation adverse event	50	12.7	39	9.9	45	11.5
Patients with additional information completed on specific IPF eCRF pages	50	12.7	39	9.9	45	11.5
Patients with acute IPF exacerbations (confirmed or suspected)	42	10.7	37	9.4	40	10.2
Number of events						
Number of specific IPF exacerbation eCRF pages completed	70	100.0	51	100.0	73	100.0
Meets protocol definition of acute/suspected IPF exacerbation, based on site response on eCRF page						
Yes	60	85.7	49	96.1	67	91.8
No	10	14.3	2	3.9	6	8.2
Confirmed vs. suspected exacerbation, derived from the TSAP definition[1]						
Confirmed or suspected events[2]	58	82.9	49	96.1	66	90.4
Confirmed events	47	67.1	39	76.5	46	63.0
Suspected events	11	15.7	10	19.6	20	27.4
Neither confirmed nor suspected events[3]	12	17.1	2	3.9	4	5.5
Derivation not feasible[4]	0	0	0	0	3	4.1

bid：1 日 2 回投与，CT：コンピュータ断層撮影，DBL2：最終データベースロック，eCRF：電子症例報告書，FAS：最大の解析対象集団，IPF：特発性肺線維症，N：number，Nera：ネランドミラスト，TSAP：統計解析計画書

1　統計解析計画書での定義は［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Section 9.5.2.2.2］を参照のこと。確定したイベント（CT データあり，eCRF ページに基づく）及び疑われるイベント（CT データなし，eCRF ページに基づく）の両イベントが，評価項目の評価対象とみなされた。統計解析計画書での定義は，eCRF ページでの質問への回答「最近 1 カ月以内の急性の呼吸機能の悪化（はい / いいえ）」，「実質外の原因の特定（はい / いいえ）」及び「胸部 CT における新たな両側性のすりガラス影 / コンソリデーション（はい / いいえ / 胸部 CT 未実施）」に基づく。

2　プラセボ群では 58 件及び本薬 18 mg 群では 66 件が，統計解析計画書での定義に従って，急性増悪と確定したイベント又は疑われるイベントに分類されたが，治験実施計画書での定義を満たす増悪（eCRF ページ上の施設からの回答に基づく）が 60 件及び 67 件であったことと一致していない。この理由は，3 件の増悪に関する施設からの回答に一貫性がなかったためである。

3　統計解析計画書での定義に基づく急性増悪と確定したイベント又は疑われるイベントのいずれにも該当しないと判断された。これに該当した増悪は，重要な副次評価項目の解析に含めなかった。

4　eCRF の専用ページ上の情報が欠如していたために統計解析計画書での定義に従って分類することができなかった。これに該当した増悪は，重要な副次評価項目の解析に含めなかった。

引用元：CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 11.2.3.1.1，Table 11.3.1.2.1

2.1.2.3.3　呼吸器疾患による入院又は死亡までの期間－副次評価項目，呼吸器疾患による入院までの期間－その他の評価項目

2.1.2.3.3.1　DBL1

DBL1 までの治験期間中に呼吸器疾患による入院が発生した又は死亡した被験者の割合は，プラセボ群 18.6%，本薬 9 mg 群 17.3%，本薬 18 mg 群 19.1%であった。プラセボ群に対するハザー

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

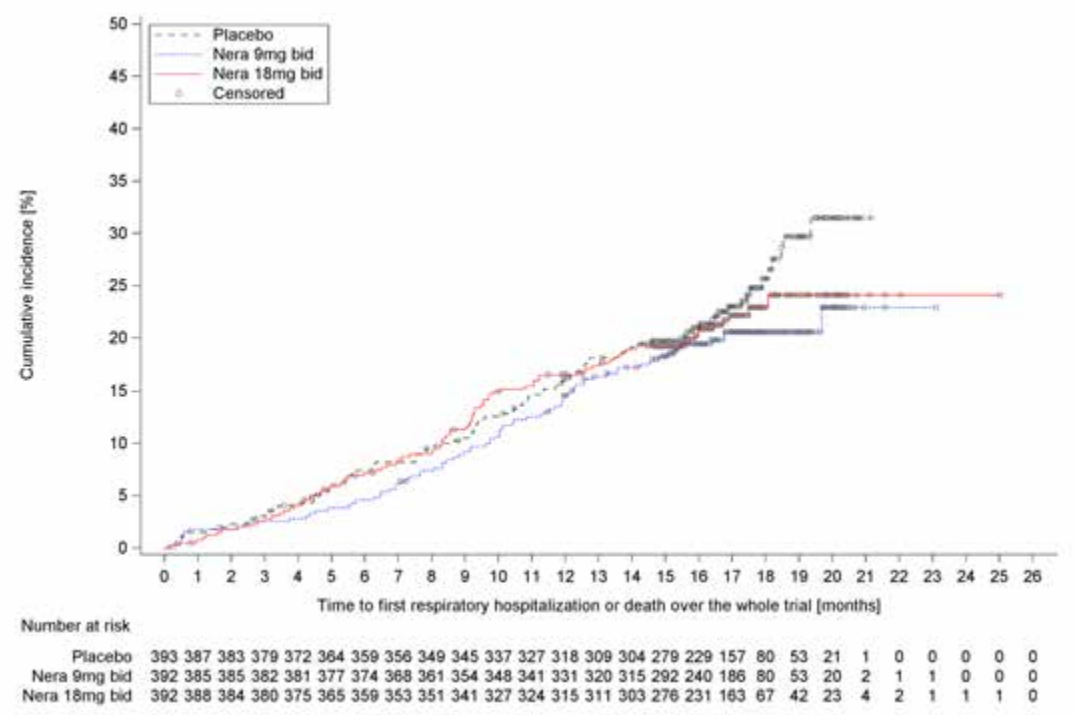
ド比は，本薬 9 mg 群では 0.98（95%CI：0.70～1.36），本薬 18 mg 群では 1.13（95%CI：0.82～1.56）であった（表 2.1.2.3.1.1: 1 及び［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Figure 15.2.2.2.2.2: 1］）。

DBL1 までの治験期間中に呼吸器疾患による入院が発生した被験者の割合は，プラセボ群 15.0%，本薬 9 mg 群 14.5%，本薬 18 mg 群 17.3%であった。プラセボ群に対するハザード比は，本薬 9 mg 群では 1.01（95%CI：0.70～1.45），本薬 18 mg 群では 1.26（95%CI：0.89～1.78）であった（表 2.1.2.3.1.1: 1 及び［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Figure 15.2.3.3.2: 1］）。

2.1.2.3.3.2 DBL2

DBL1 から DBL2 の間に，追加で 41 件の呼吸器疾患による入院又は死亡が発生し，プラセボ群（+21 件）では，本薬 9 mg 群（+11 件）及び本薬 18 mg 群（+9 件）と比較して多かった（表 2.1.2.3.1.1: 1 及び表 2.1.2.3.1.2: 1）。

DBL2 では治験期間全体で，呼吸器疾患による入院又は死亡が発生した被験者はプラセボ群 23.9%，本薬 9 mg 群 20.2%，本薬 18 mg 群 21.4%であった。プラセボに対するハザード比は DBL1 と比較して数値的に低く，本薬 9 mg 群 0.89（95%CI：0.66～1.20），本薬 18 mg 群 0.97（95%CI：0.73～1.31）であった（表 2.1.2.3.1.2: 1 及び図 2.1.2.3.3.2: 1）。



bid：1 日 2 回投与，DBL2：最終データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，Nera：ネランドミラスト
引用元：CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Figure 11.1.2.1.2.2

図 2.1.2.3.3.2: 1　呼吸器疾患による初回入院又は死亡までの期間の Kaplan-Meier 推定量に基づく累積イベント発生率－FAS（1305-0014 試験：DBL2）

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

DBL1 から DBL2 の間に，追加で 33 件の呼吸器疾患による初回入院が発生し，プラセボ群（+17 件）では，本薬 9 mg 群（+9 件）及び 18 mg 群（+7 件）と比較して多かった（表 2.1.2.3.1.1: 1 及び表 2.1.2.3.1.2: 1）。

DBL2 では治験期間全体で，呼吸器疾患による初回入院が発生した被験者はプラセボ群 19.3%，本薬 9 mg 群 16.8%，本薬 18 mg 群 19.1%であった。プラセボに対するハザード比は DBL1 と比較して数値的に低く，本薬 9 mg 群 0.91（95%CI：0.65～1.26），本薬 18 mg 群 1.07（95%CI：0.78～1.47）であった（表 2.1.2.3.1.2: 1 及び［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Figure 11.2.3.2.2］）。

2.1.2.3.4 死亡までの期間－副次評価項目

2.1.2.3.4.1 DBL1

DBL1 までの治験期間中に死亡した被験者は，プラセボ群 28 名（7.1%），本薬 9 mg 群 26 名（6.6%），本薬 18 mg 群 21 名（5.4%）であった。プラセボ群に対するハザード比は，本薬 9 mg 群では 1.03（95%CI：0.60～1.76），本薬 18 mg 群では 0.81（95%CI：0.46～1.43）であった（表 2.1.2.3.1.1: 1 及び［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Figure 15.2.2.2.2.5: 1］）。

2.1.2.3.4.2 DBL2

DBL2 では，追加の死亡が 29 名に報告され，DBL1 で報告された死亡（合計 75 名，表 2.1.2.3.1.1: 1 及び表 2.1.2.3.1.2: 1）から約 40%増加した。この新たな 29 名の死亡は，プラセボ群 14 名，本薬 9 mg 群 10 名，本薬 18 mg 群 5 名であった。

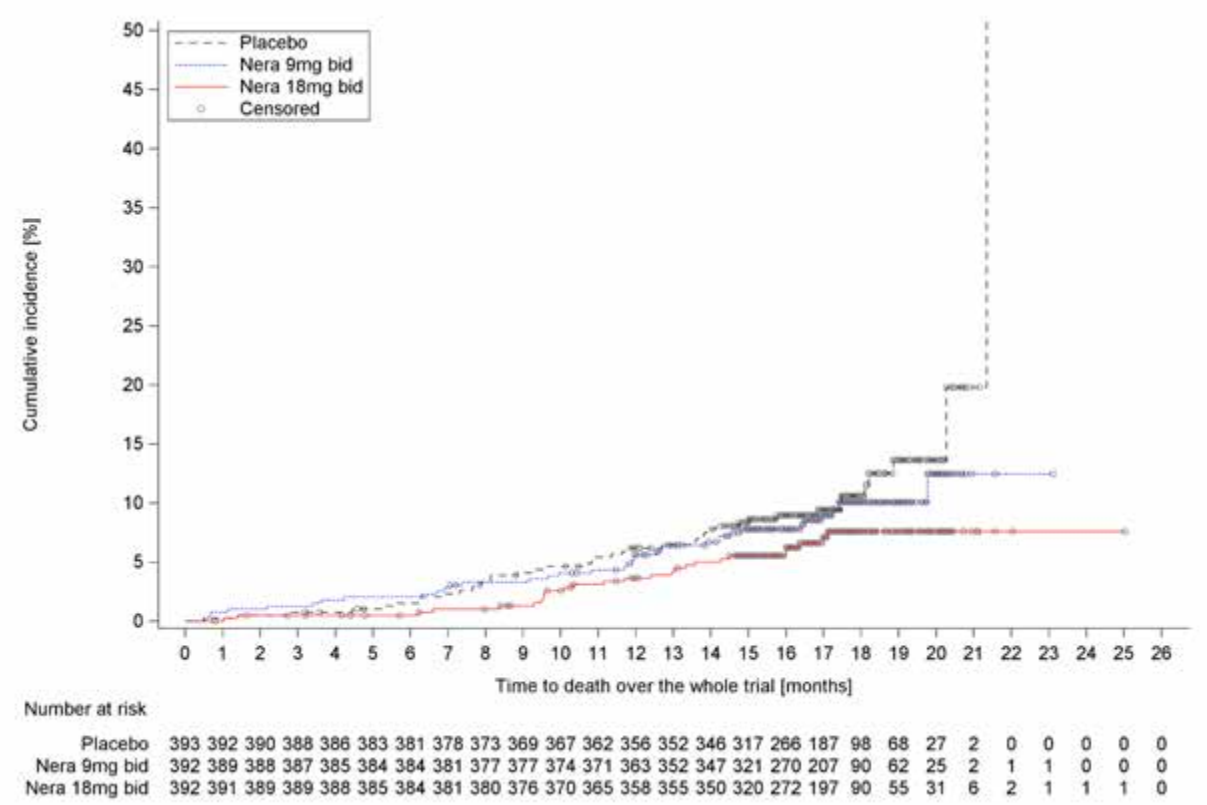
DBL2 では全治験期間で，死亡はプラセボ群 42 名（10.7%），本薬 9 mg 群 36 名（9.2%），本薬 18 mg 群 26 名（6.6%）であった。プラセボ群に対するハザード比は本薬 9 mg 群 0.95（95%CI：0.61～1.49），本薬 18 mg 群 0.66（95%CI：0.41～1.08）であり，DBL1 と比較して数値的に低かった（表 2.1.2.3.1.2: 1 及び図 2.1.2.3.4.2: 1）。

死亡の累積イベント発生率は，本薬 18 mg 群ではプラセボ群と比較して，5 カ月時点から数値的に低く，治験終了まで差は広がり続けた（図 2.1.2.3.4.2: 1）。

ベースライン時の AF 使用の有無（非 AF 層，AF 層）による部分集団別の結果は［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 11.3.2.1.3.1］に，ベースライン時の AF の種類（AF 使用なし，ニンテダニブ使用，ピルフェニドン使用）の結果は［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 11.3.2.2.3.1］に示す。

ベースライン時にピルフェニドン使用ありの集団を除外した解析（事後解析）では，プラセボ群に対するハザード比は本薬 9 mg 群 0.84（95%CI：0.48～1.48），本薬 18 mg 群 0.47（95%CI：0.25～0.90）であり，本薬 18 mg 群では 95%CI の上限が 1 を下回った（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 11.3.2.3.1.1，Figure 11.3.2.3.1.2］）。

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



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

図 2.1.2.3.4.2: 1　死亡までの期間の Kaplan-Meier 推定量に基づく累積イベント発生率－FAS（1305-0014 試験：DBL2）

独立判定委員会は，すべての死亡例について調査し，主な死因（心血管系，呼吸器系，又はそれ以外）を判定した。DBL1 までに，7 名の死亡が判定されていなかった（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Table 15.2.2.2.2.5: 3］）。DBL2 では，被験者の同意撤回により除外された本薬 18 mg 群の 1 名の死亡（死因：不明）を除き，治験期間中に報告されたすべての死亡が判定された（表 2.1.2.3.4.2: 1）。すべての投与群で呼吸器系が主な死因と判定された割合が高く（判定された 103 件のうち 64 件，62%），DBL1 から DBL2 の間で判定された呼吸器系の死因の増加は，本薬 18 mg 群（+4 件の死亡）で，プラセボ群（+11 件の死亡）及び本薬 9 mg 群（+9 件の死亡）と比較して少なかった。呼吸器系の死因のうち最もよくみられた死因は，原疾患の間質性肺疾患であった。

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

表 2.1.2.3.4.2: 1　死因判定の要約－FAS（1305-0014 試験：DBL2）

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

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

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

2　被験者 1 名（患者#[redacted]）が，医師の介助による自殺（重篤な有害事象，PT：介助自殺［MedDRA version used for reporting: 27.0］）で死亡した（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Section 12.1.4.2］）。

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

2.1.2.3.5　原因を問わない非待機的入院又は死亡までの期間－その他の評価項目

DBL1 及び DBL2 までの治験期間中の原因を問わない非待機的入院又は死亡までの期間の解析結果は［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Section 11.1.2.2.4］を参照のこと。

2.1.2.3.6　呼吸器疾患による入院の年間発生率－その他の評価項目

DBL1 及び DBL2 までの治験期間中の呼吸器疾患による入院の年間発生率の解析結果は［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Section 11.1.2.2.5］を参照のこと。

2.1.2.4　FVC に関連する副次評価項目及びその他の評価項目

2.1.2.4.1　FVC（mL）のベースラインからの絶対変化量－その他の評価項目

26 週時及び各 DBL の全データの FVC（mL）のベースラインからの絶対変化量は，その他の評価項目であった。

2.1.2.4.1.1　DBL1

26 週時の FVC（mL）のベースラインからの絶対変化量を表 2.1.2.4.1.1: 1 に示す。

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

DBL1 までの各 Visit 時の結果を［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Table 15.2.3.1.1: 3，Figure 15.2.3.1.1: 3］に示す。プラセボ群と比較して両用量の本薬群で認められた FVC 低下抑制は，52 週時以降の FVC（mL）のベースラインからの調整済み平均絶対変化量の推移においても，64 週時まで差は広がり続けた。

なお，52 週時の FVC（mL）のベースラインからの絶対変化量は表 2.1.2.1.1: 1，52 週間のベースラインからの調整済み平均絶対変化量の推移は図 2.1.2.1.1: 2 を参照のこと。

表 2.1.2.4.1.1: 1　26 週時の FVC（mL）のベースラインからの絶対変化量－FAS（1305-0014 試験：DBL1）

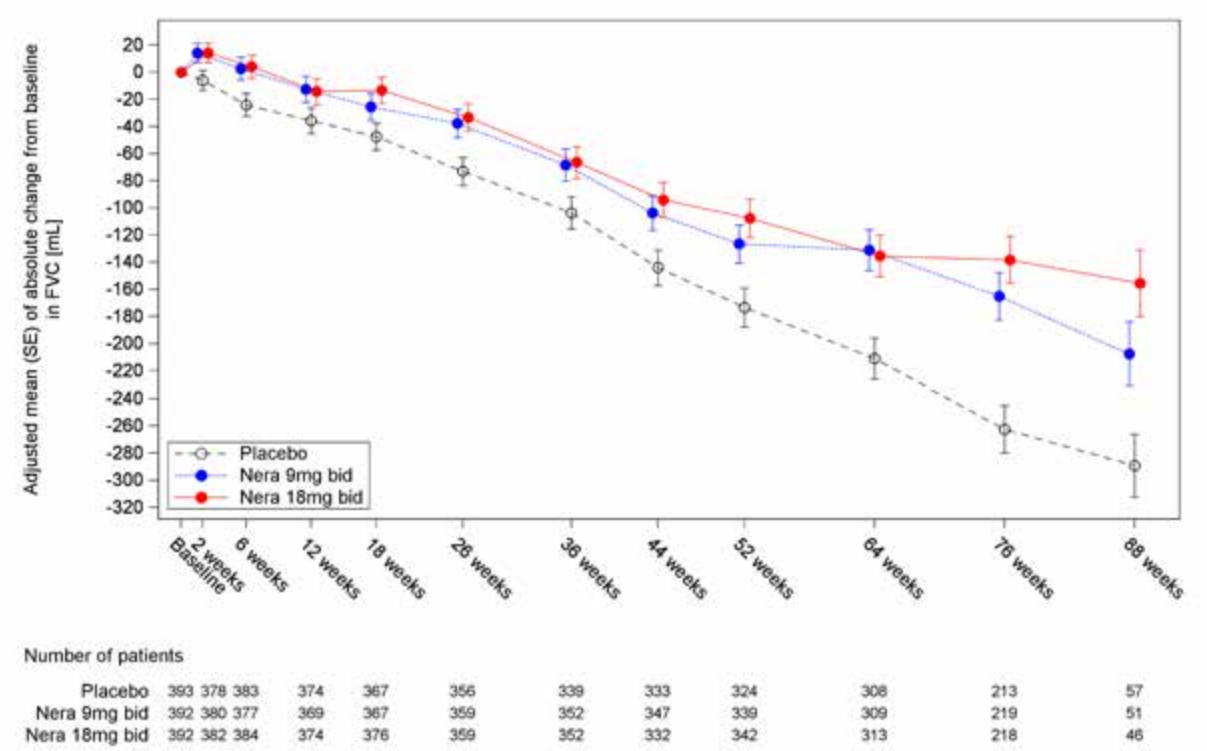
	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
Number of patients in FAS	393		392		392	
Number of patients analysed	391		390		392	
Week 26 change from baseline						
Adjusted mean	−75.9		−43.0		−34.3	
95% CI	−96.1	−55.8	−63.0	−23.0	−54.4	−14.2
Comparison vs. placebo						
Adjusted mean	--		32.9		41.6	
95% CI	--		4.5	61.3	13.2	70.1
Nominal p-value			0.0231		0.0041	

AF：抗線維化薬（ニンテダニブ又はピルフェニドン），bid：1 日 2 回投与，CI：信頼区間，DBL1：初回データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，FVC：努力肺活量，MMRM：混合効果反復測定モデル，Nera：ネランドミラスト
治療，ベースライン時の AF 投与，及びベースライン時の FVC を因子として含めた MMRM で調整した。
引用元：CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Table 15.2.3.1.1: 2

2.1.2.4.1.2　DBL2

DBL2 の治験全体の各 Visit 時の結果を［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 11.2.1.1.3］及び図 2.1.2.4.1.2: 1 に示す。DBL1 で観察された傾向が一貫して確認され，本薬群での FVC のベースラインからの調整済み平均絶対変化量は 52 週時以降もプラセボ群との差は広がり続けた。64 週時点では，評価可能な被験者の約 80%が含まれた。

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



AF：抗線維化薬（ニンテダニブ又はピルフェニドン），bid：1 日 2 回投与，DBL2：最終データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，FVC：努力肺活量，Nera：ネランドミラスト，MMRM：混合効果反復測定モデル，SE：標準誤差
死亡例に対するデータ補完せずに測定値に基づき算出した。
治療，ベースライン時の AF 投与，及びベースライン時の FVC を因子として含めた MMRM で調整した。
引用元：CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Figure 11.2.1.1.4

図 2.1.2.4.1.2: 1　治験期間中の FVC（mL）のベースラインからの調整済み平均絶対変化量（SE）－FAS（1305-0014 試験：DBL2）

2.1.2.4.2　%FVC のベースラインからの絶対変化量－副次評価項目及びその他の評価項目

52 週時の%FVC のベースラインからの絶対変化量は，副次評価項目であった。26 週時及び各 DBL の全データの%FVC のベースラインからの絶対変化量は，その他の評価項目であった。

2.1.2.4.2.1　DBL1

52 週時の%FVC のベースラインからの調整済み平均絶対変化量は，プラセボ群−4.9%（95%CI：−5.7～−4.2），本薬 9 mg 群−3.8%（95%CI：−4.5～−3.0），本薬 18 mg 群−3.2%（95%CI：−3.9～−2.5）であった。52 週時の%FVC のベースラインからの絶対変化量のプラセボ群との調整済み平均値の差は，本薬 9 mg 群では 1.2%（95%CI：0.1～2.2），本薬 18 mg 群では 1.7%（95%CI：0.7～2.8）であった（表 2.1.2.4.2.1: 1 及び図 2.1.2.4.2.1: 1）。%FVC のベースラインからの絶対変化量の推移は，FVC（mL）に基づく主要評価項目の結果（図 2.1.2.1.1: 2）と同様であった。

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

26 週時の%FVC のベースラインからの絶対変化量を表 2.1.2.4.2.1: 1 に示す。DBL1 までの各 Visit 時の結果を［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Table 15.2.3.1.3: 2，Figure 15.2.3.1.3: 2］に示す。

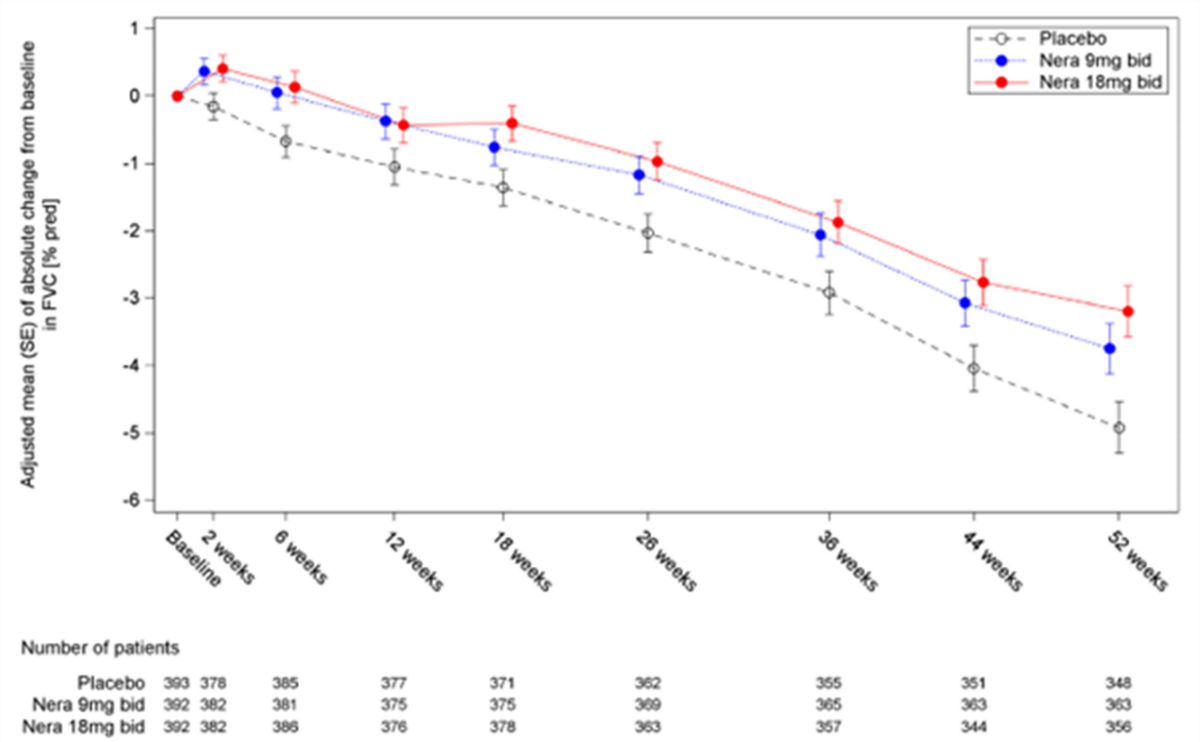
%FVC のベースラインからの絶対変化量について，ベースライン時にピルフェニドン使用ありの集団を除外した解析（事後解析）の結果を［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 9.4.4.1，Figure 9.4.4.2］に示す。

表 2.1.2.4.2.1: 1　26 週時及び 52 週時の%FVC のベースラインからの絶対変化量－FAS（1305-0014 試験：DBL1）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
Number of patients in FAS	393		392		392	
Number of patients analysed	391		390		392	
Baseline (mean, SD)	77.3	18.3	79.0	16.7	78.4	16.8
Week 26 change from baseline						
Adjusted mean	−2.0		−1.2		−1.0	
95% CI	−2.6	−1.5	−1.7	−0.6	−1.5	−0.4
Comparison vs. placebo						
Adjusted mean	--		0.9		1.0	
95% CI	--		0.1	1.7	0.3	1.9
Nominal p-value			0.0307		0.0078	
Week 52 change from baseline						
Adjusted mean	−4.9		−3.8		−3.2	
95% CI	−5.7	−4.2	−4.5	−3.0	−3.9	−2.5
Comparison vs. placebo						
Adjusted mean	--		1.2		1.7	
95% CI	--		0.1	2.2	0.7	2.8
Nominal p-value			0.0280		0.0013	

AF：抗線維化薬（ニンテダニブ又はピルフェニドン），bid：1 日 2 回投与，CI：信頼区間，DBL1：初回データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，FVC：努力肺活量，%FVC：FVC の予測値に対する割合，MMRM：混合効果反復測定モデル，Nera：ネランドミラスト，SD：標準偏差
治療，ベースライン時の AF 投与，及びベースライン時の%FVC を因子として含めた MMRM で調整した。
引用元：CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Table 15.2.2.2.3: 1

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



bid：1 日 2 回投与，DBL1：初回データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，FVC：努力肺活量，%FVC：FVC の予測値に対する割合，Nera：ネランドミラスト，%pred：percent predicted，SE：標準誤差
引用元：CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Figure 15.2.2.2.3: 1

図 2.1.2.4.2.1: 1　52 週間の%FVC のベースラインからの調整済み平均絶対変化量（SE）－FAS（1305-0014 試験：DBL1）

2.1.2.4.2.2　DBL2

DBL2 の治験全体の各 Visit での%FVC のベースラインからの絶対変化量を［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 11.2.1.2.3，Figure 11.2.1.2.4］に示す。

2.1.2.4.3　52 週間の FVC の年間減少率（mL/年）－その他の評価項目

2.1.2.4.3.1　DBL1

52 週間の FVC の年間減少率（mL/年）は，プラセボ群（−169.7 mL/年［95%CI：−197.9～−141.5］）と比較して，本薬 9 mg 群（−143.7 mL/年［95%CI：−171.5～−115.9］）及び本薬 18 mg 群（−130.1 mL/年［95%CI：−157.9～−102.4］）で数値的に少なかった。52 週間の FVC の年間減少率（mL/年）のプラセボ群との調整済み平均値の差は，本薬 9 mg 群では 26.0 mL/年（95%CI：−13.6～65.6），本薬 18 mg 群では 39.6 mL/年（95%CI：0～79.1）であった（表 2.1.2.4.3.1: 1）。

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

表 2.1.2.4.3.1: 1　52 週間の FVC の年間減少率（mL/年）－FAS（1305-0014 試験：DBL1）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
Number of patients analysed	390		385		391	
Rate of decline over 52 weeks	−169.7		−143.7		−130.1	
95% CI	−197.9	−141.5	−171.5	−115.9	−157.9	−102.4
Adjusted rate difference vs. placebo	--		26.0		39.6	
95% CI			−13.6	65.6	0	79.1
Nominal p-value			0.1978		0.0501	

AF：抗線維化薬（ニンテダニブ又はピルフェニドン），bid：1 日 2 回投与，CI：信頼区間，DBL1：初回データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，FVC：努力肺活量，Nera：ネランドミラスト
治療，ベースライン時の AF 投与，及びベースライン時の FVC を因子，時間及び各被験者に対する切片をランダム効果とするランダム係数回帰に基づく。被験者内誤差のモデリングには無構造の分散－共分散構造を用いた。
引用元：CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Table 15.2.3.1.2: 1

2.1.2.4.3.2　DBL2

DBL2 では 52 週以降（88 週まで）の FVC データ（事後解析）を含めると，本薬の FVC の年間減少率に対する治療効果は，DBL1 と比較して大きかった。FVC の年間減少率は 88 週時まで本薬群でプラセボ群と比較して低かった（表 2.1.2.4.3.2: 1）。

表 2.1.2.4.3.2: 1　88 週間の FVC の年間減少率（mL/年）－FAS（1305-0014 試験：DBL2）【事後解析】

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
Number of patients analysed	390		385		391	
Rate of decline over 88 weeks	−179.8		−136.5		−124.9	
95% CI	−203.7	−155.9	−160.0	−112.9	−148.5	−101.3
Adjusted rate difference vs. placebo	--		43.3		54.9	
95% CI			9.7	76.8	21.3	88.4
Nominal p-value			0.0115		0.0014	

AF：抗線維化薬（ニンテダニブ又はピルフェニドン），bid：1 日 2 回投与，CI：信頼区間，DBL2：最終データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，FVC：努力肺活量，Nera：ネランドミラスト
治療，ベースライン時の AF 投与，及びベースライン時の FVC を因子，時間及び各被験者に対する切片をランダム効果とするランダム係数回帰に基づく。被験者内誤差のモデリングには無構造の分散－共分散構造を用いた。
引用元：CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 11.3.3.1.1（事後解析）

2.1.2.4.4　%FVC のベースラインからの低下までの期間－副次評価項目及びその他の評価項目

評価項目は以下のとおりとした。

- 治験薬の初回投与日から，%FVC のベースラインからの以下（絶対変化量）の低下までの期間
  - 15%超（絶対変化量）の低下又は死亡－その他の評価項目
  - 10%超（絶対変化量）の低下又は死亡－副次評価項目
  - 10%超（絶対変化量）の低下－その他の評価項目
  - 5%超（絶対変化量）の低下又は死亡－その他の評価項目

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

- 治験薬の初回投与日から，%FVC のベースラインからの以下（相対変化量）の低下までの期間
  - 10%超（相対変化量）の低下又は死亡－その他の評価項目
  - 5%超（相対変化量）の低下又は死亡－その他の評価項目

2.1.2.4.4.1 DBL1

DBL1 の全データを用いた結果の概要を表 2.1.2.4.4.1: 1 に示す。

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

表 2.1.2.4.4.1: 1　%FVC のベースラインからの低下までの期間に基づく評価項目－FAS
（1305-0014 試験：DBL1）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
Number of patients (N %)	393	100.0	392	100.0	392	100.0
Patients with an absolute decline from baseline in FVC % predicted of >15% or death (N %)	63	16.0	71	18.1	47	12.0
HR vs. placebo	--		1.11		0.74	
95% CI			0.79	1.57	0.51	1.08
Nominal p-value			0.5399		0.1194	
Patients with an absolute decline from baseline in FVC % predicted of >10% or death (N %)	111	28.2	107	27.3	94	24.0
HR vs. placebo	--		0.96		0.84	
95% CI			0.74	1.25	0.64	1.10
Nominal p-value			0.7695		0.2068	
An absolute decline from baseline in FVC % predicted of >10% (N %)	91	23.2	89	22.7	80	20.4
HR vs. placebo	--		0.95		0.86	
95% CI			0.71	1.28	0.64	1.16
Nominal p-value			0.7417		0.3229	
Patients with a relative decline from baseline in FVC % predicted of >10% or death (N %)	159	40.5	146	37.2	139	35.5
HR vs. placebo	--		0.94		0.87	
95% CI			0.75	1.18	0.69	1.09
Nominal p-value			0.5823		0.2148	
Patients with an absolute decline from baseline in FVC % predicted of >5% or death (N %)	239	60.8	201	51.3	207	52.8
HR vs. placebo	--		0.79		0.84	
95% CI			0.66	0.96	0.70	1.02
Nominal p-value			0.0158		0.0743	
Patients with a relative decline from baseline in FVC % predicted of >5% or death (N %)	275	70.0	222	56.6	240	61.2
HR vs. placebo	--		0.73		0.82	
95% CI			0.61	0.87	0.69	0.97
Nominal p-value			0.0006		0.0235	

AF：抗線維化薬（ニンテダニブ又はピルフェニドン），bid：1 日 2 回投与，CI：信頼区間，DBL1：初回データベースロック，DLCO：一酸化炭素肺拡散能，%DLCO：DLCO の予測値に対する割合，FAS：最大の解析対象集団，FVC：努力肺活量，%FVC：FVC の予測値に対する割合，Hb：ヘモグロビン，HR：ハザード比，
N：number，Nera：ネランドミラスト
治療，ベースライン時の AF 投与，年齢，ベースライン時の%FVC 及びベースライン時の%DLCO（Hb 補正）を共変量として含めた Cox 比例ハザードモデル
引用元：CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Table 15.2.2.2.2.3: 1，Table 15.2.3.3.3: 1，Table 15.2.3.3.4: 1，Table 15.2.3.3.5: 1，Table 15.2.3.3.6: 1，Table 15.2.3.3.7: 1

2.1.2.4.4.2　DBL2

DBL2 では，%FVC の一定以上の低下に関する評価項目のすべてで，プラセボ群に対するハザード比は DBL1 と比較して数値的に低かった（表 2.1.2.4.4.1: 1 及び表 2.1.2.4.4.2: 1）。治験期間中に%FVC のベースラインから 10%超の低下（絶対変化量）（臨床的に意義があると考えられる低下率）が発生した又は死亡した被験者の割合は，プラセボ群 38.9%，本薬 9 mg 群 33.7%，本薬

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

18 mg 群 29.6%であった。プラセボ群に対するハザード比は本薬 9 mg 群 0.85（95%CI：0.67～1.07），本薬 18 mg 群 0.75（95%CI：0.59～0.95）であり，DBL1 と比較して数値的に低く，本薬 18 mg 群では 95%CI の上限が 1 を下回った（表 2.1.2.4.4.2: 1）。

表 2.1.2.4.4.2: 1　%FVC のベースラインからの低下までの期間に基づく評価項目－FAS（1305-0014 試験：DBL2）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
Number of patients (N %)	393	100.0	392	100.0	392	100.0
Patients with an absolute decline from baseline in FVC % predicted of >15% or death (N %)	86	21.9	92	23.5	59	15.1
HR vs. placebo	--		1.09		0.70	
95% CI			0.81	1.46	0.50	0.97
Nominal p-value			0.5833		0.0338	
Patients with an absolute decline from baseline in FVC % predicted of >10% or death (N %)	153	38.9	132	33.7	116	29.6
HR vs. placebo	--		0.85		0.75	
95% CI			0.67	1.07	0.59	0.95
Nominal p-value			0.1580		0.0180	
An absolute decline from baseline in FVC % predicted of >10% (N %)	126	32.1	108	27.6	99	25.3
HR vs. placebo	--		0.82		0.76	
95% CI			0.64	1.07	0.58	0.99
Nominal p-value			0.1412		0.0396	
Patients with a relative decline from baseline in FVC % predicted of >10% or death (N %)	206	52.4	167	42.6	161	41.1
HR vs. placebo	--		0.81		0.77	
95% CI			0.66	0.99	0.63	0.95
Nominal p-value			0.0390		0.0134	
Patients with an absolute decline from baseline in FVC % predicted of >5% or death (N %)	277	70.5	218	55.6	229	58.4
HR vs. placebo	--		0.71		0.79	
95% CI			0.60	0.85	0.66	0.94
Nominal p-value			0.0002		0.0093	
Patients with a relative decline from baseline in FVC % predicted of >5% or death (N %)	305	77.6	246	62.8	260	66.3
HR vs. placebo	--		0.69		0.78	
95% CI			0.58	0.82	0.66	0.92
Nominal p-value			<0.0001		0.0028	

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

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

引用元：CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 11.2.3.6.1，Table 11.1.2.1.3.1，Table 11.2.3.3.1，Table 11.2.3.4.1，Table 11.2.3.5.1，Table 11.2.3.7.1

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

2.1.2.5 %DLCO（Hb 補正）に関連する評価項目

2.1.2.5.1 %DLCO（Hb 補正）のベースラインからの絶対変化量－副次評価項目及びその他の評価項目

52 週時の%DLCO（Hb 補正）のベースラインからの絶対変化量は，副次評価項目であった。26 週時及び各 DBL の全データの%DLCO（Hb 補正）のベースラインからの絶対変化量は，その他の評価項目であった。

2.1.2.5.1.1 DBL1

52 週時の%DLCO（Hb 補正）のベースラインからの調整済み平均絶対変化量は，プラセボ群−6.1%（95%CI：−7.4～−4.9），本薬 9 mg 群−3.7%（95%CI：−4.9～−2.5），本薬 18 mg 群−4.5%（95%CI：−5.7～−3.3）であった。52 週時の%DLCO（Hb 補正）のベースラインからの絶対変化量のプラセボ群との調整済み平均値の差は，本薬 9 mg 群では 2.5%（95%CI：0.8～4.2），本薬 18 mg 群では 1.7%（95%CI：0.0～3.4）であった（表 2.1.2.5.1.1: 1 及び図 2.1.2.5.1.1: 1）。

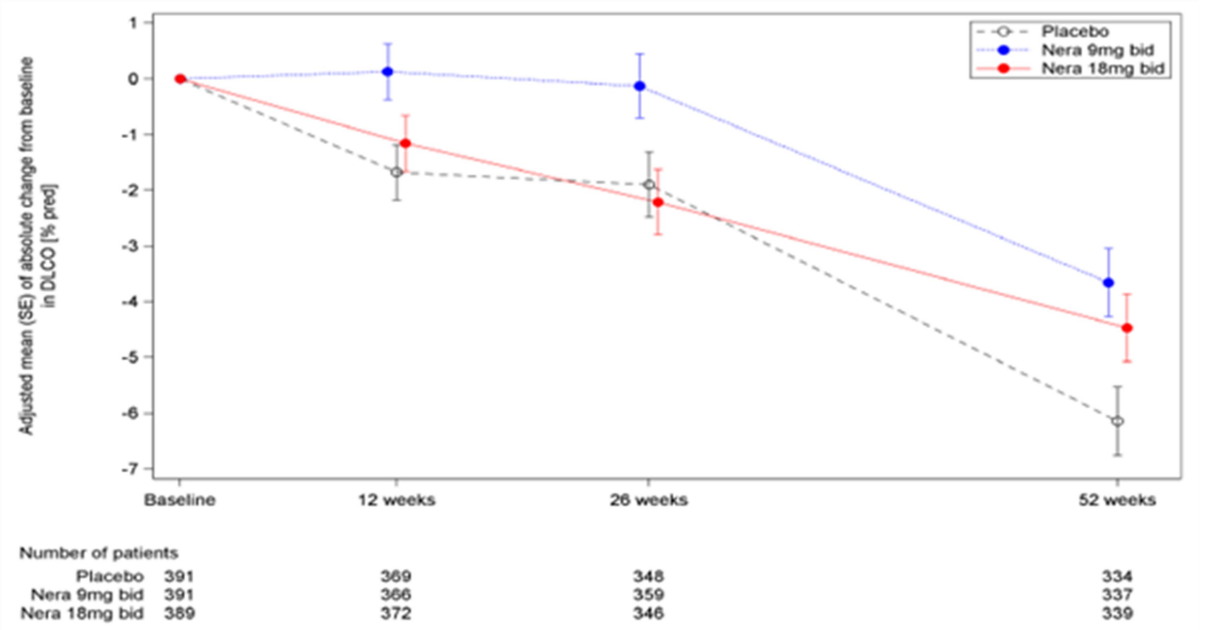
26 週時の%DLCO（Hb 補正）のベースラインからの絶対変化量を表 2.1.2.5.1.1: 1 に示す。DBL1 までの各 Visit 時の結果を［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Table 15.2.3.1.4: 2, Figure 15.2.3.1.4: 2］に示す。

表 2.1.2.5.1.1: 1 26 週時及び 52 週時の%DLCO（Hb 補正）のベースラインからの絶対変化量－FAS（1305-0014 試験：DBL1）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
Number of patients in FAS	393		392		392	
Number of patients analysed	380		378		384	
Baseline (mean, SD)	49.4	15.8	51.7	15.5	51.5	17.5
Week 26 change from baseline						
Adjusted mean	−1.9		−0.1		−2.2	
95% CI	−3.1	−0.7	−1.3	1.0	−3.4	−1.1
Comparison vs. placebo						
Adjusted mean	--		1.8		−0.3	
95% CI	--		0.2	3.4	−2.0	1.3
Nominal p-value			0.0320		0.6996	
Week 52 change from baseline						
Adjusted mean	−6.1		−3.7		−4.5	
95% CI	−7.4	−4.9	−4.9	−2.5	−5.7	−3.3
Comparison vs. placebo						
Adjusted mean	--		2.5		1.7	
95% CI	--		0.8	4.2	0.0	3.4
Nominal p-value			0.0042		0.0530	

AF：抗線維化薬（ニンテダニブ又はピルフェニドン），bid：1 日 2 回投与，CI：信頼区間，DBL1：初回データベースロック，DLCO：一酸化炭素肺拡散能，%DLCO：DLCO の予測値に対する割合，FAS：最大の解析対象集団，Hb：ヘモグロビン，MMRM：混合効果反復測定モデル，Nera：ネランドミラスト，SD：標準偏差
治療，ベースライン時の AF 投与，及びベースライン時の%DLCO を因子として含めた MMRM で調整した。
引用元：CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Table 15.2.2.2.4: 1

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



bid：1 日 2 回投与，DBL1：初回データベースロック，DLCO：一酸化炭素肺拡散能，%DLCO：DLCO の予測値に対する割合，FAS：最大の解析対象集団，Hb：ヘモグロビン，Nera：ネランドミラスト，%pred：percent predicted，SE：標準誤差
引用元：CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Figure 15.2.2.2.4: 1

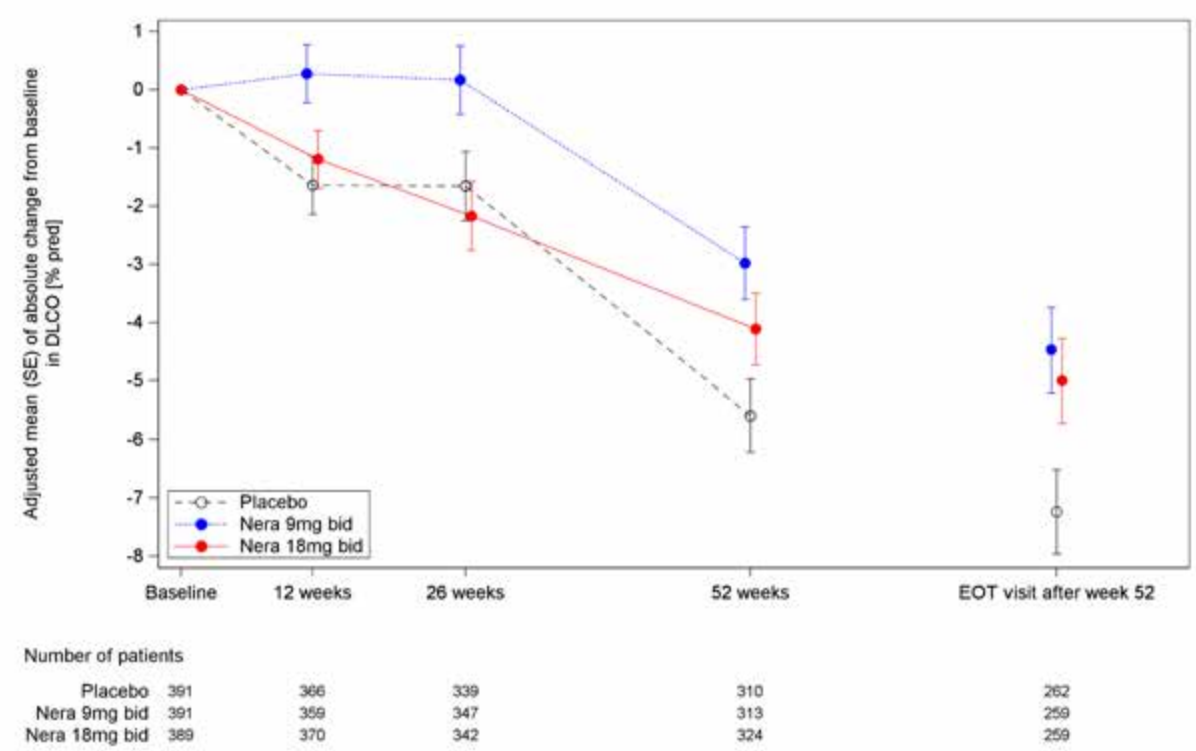
図 2.1.2.5.1.1: 1　52 週間の%DLCO（Hb 補正）のベースラインからの調整済み平均絶対変化量（SE）－FAS（1305-0014 試験：DBL1）

2.1.2.5.1.2　DBL2

DBL2 では，本薬群で観察された 52 週時の%DLCO（Hb 補正）のベースラインからの変化量に対する数値的な低下抑制効果は治験終了時点でも維持されていた（図 2.1.2.5.1.2: 1）。治験実施計画書に従い，52 週以降，DLCO は EOT 時にのみ測定された。

EOT 時の%DLCO（Hb 補正）のベースラインからの調整済み平均絶対変化量は，プラセボ群−7.2（95%CI：−8.7～−5.8），本薬 9 mg 群で−4.5（95%CI：−5.9～−3.0），本薬 18 mg 群で−5.0（95%CI：−6.4～−3.6）であった。ベースラインからの絶対変化量のプラセボ群との調整済み平均値の差は，本薬 9 mg 群 2.8（95%CI：0.8～4.8），本薬 18 mg 群 2.2（95%CI：0.2～4.3）であった（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_ Appendix 16.1.13.1_Table 11.2.1.3.3］及び図 2.1.2.5.1.2: 1）。

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



bid：1 日 2 回投与，DBL2：最終データベースロック，DLCO：一酸化炭素肺拡散能，%DLCO：DLCO の予測値に対する割合，FAS：最大の解析対象集団，Hb：ヘモグロビン，Nera：ネランドミラスト，%pred：percent predicted，SE：標準誤差
LOVA52（Last Observed Value After Week 52）：52 週時 Visit の期間以降に収集された投与終了 Visit でのすべての DLCO 測定値は，DLCO の縦断的解析を容易にするため，64 週時，76 週時，88 週時などの解析 Visit にマッピングせず，LOVA52 Visit に統合された。LOVA52 の x 軸は全体集団の観察期間の中央値の 74 週時に配置されている。
引用元：CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Figure 11.2.1.3.4

図 2.1.2.5.1.2: 1　治験期間中の%DLCO（Hb 補正）のベースラインからの調整済み平均絶対変化量（SE）－FAS（1305-0014 試験：DBL2）

2.1.2.5.2　%DLCO（Hb 補正）のベースラインから 15%超（絶対変化量）の低下又は死亡までの期間－副次評価項目

2.1.2.5.2.1　DBL1

DBL1 までの%DLCO（Hb 補正）のベースラインからの 15%超（絶対変化量）の低下又は死亡までの期間の解析結果を［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Section 11.1.2.4.2］に示す。

2.1.2.5.2.2　DBL2

DBL2 では，治験期間中に%DLCO（Hb 補正）のベースラインからの 15%超（絶対変化量）の低下が発生した又は死亡した被験者の割合は，プラセボ群 22.9%，本薬 9 mg 群 20.9%，本薬 18 mg 群 19.9%であった。プラセボ群に対するハザード比は，本薬 9 mg 群で 0.90（95%CI：0.67～1.22），本薬 18 mg 群では 0.84（95%CI：0.62～1.15）であった（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_ Appendix 16.1.13.1_Table 11.1.2.1.4.1，Figure 11.1.2.1.4.2］）。

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

2.1.2.6 L-PF のベースラインからの絶対変化量及び悪化までの期間－副次評価項目及びその他の評価項目

2.1.2.6.1 DBL1

52 週時の L-PF のベースラインからの絶対変化量に基づく以下の評価項目について，結果の概要を表 2.1.2.6.1: 1 に示す。

- L-PF Symptoms 呼吸困難ドメインスコア－副次評価項目
- L-PF Symptoms 咳嗽ドメインスコア－副次評価項目
- L-PF Symptoms 疲労ドメインスコア－副次評価項目
- L-PF Symptoms 総スコア－その他の評価項目
- L-PF Impact スコア－その他の評価項目
- L-PF 総スコア－その他の評価項目

すべての投与群で，ベースラインから 52 週時にかけて，疾患の症状及び生活の質への影響の悪化を示す L-PF スコアの数値的な上昇がみられた。いずれのスコアについても，52 週時におけるベースラインからの絶対変化量に，臨床的に意義のある投与群間差はみられなかった。

DBL1 までの各 Visit 時の L-PF のベースラインからの絶対変化量に基づく評価項目（その他の評価項目）の結果を［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Section 15.2.3.2］に示す。

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

表 2.1.2.6.1: 1　52 週時の L-PF のベースラインからの絶対変化量－FAS（1305-0014 試験：DBL1）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
Number of patients in FAS	393		392		392	
L-PF Symptoms Dyspnea domain score, N analysed	380		375		386	
Baseline (mean, SD)	12.5	13.8	11.7	13.5	12.5	14.4
Week 52 change from baseline						
Adjusted mean	7.2		6.3		6.6	
95% CI	5.7	8.8	4.7	7.8	5.1	8.2
Comparison vs. placebo						
Adjusted mean	--		−1.0		−0.6	
95% CI	--		−3.2	1.2	−2.8	1.6
Nominal p-value			0.3817		0.5748	
L-PF Symptoms Cough domain score, N analysed	379		373		385	
Baseline (mean, SD)	25.0	23.7	27.7	23.9	27.0	23.8
Week 52 change from baseline						
Adjusted mean	4.5		4.4		3.9	
95% CI	2.4	6.5	2.4	6.4	1.9	5.9
Comparison vs. placebo						
Adjusted mean	--		0		−0.6	
95% CI	--		−2.9	2.8	−3.4	2.3
Nominal p-value			0.9766		0.7097	
L-PF Symptoms Fatigue domain score, N analysed	380		375		386	
Baseline (mean, SD)	27.1	17.7	27.5	17.7	27.7	18.4
Week 52 change from baseline						
Adjusted mean	5.3		5.6		5.8	
95% CI	3.6	7.1	3.9	7.3	4.1	7.5
Comparison vs. placebo						
Adjusted mean	--		0.2		0.5	
95% CI	--		−2.2	2.7	−2.0	2.9
Nominal p-value			0.8517		0.7056	
L-PF Symptoms Total score, N analysed	379		373		385	
Baseline (mean, SD)	21.5	15.5	22.3	15.7	22.4	16.1
Week 52 change from baseline						
Adjusted mean	5.8		5.3		5.5	
95% CI	4.3	7.3	3.9	6.8	4.0	6.9
Comparison vs. placebo						
Adjusted mean	--		−0.5		−0.4	
95% CI	--		−2.5	1.6	−2.4	1.7
Nominal p-value			0.6622		0.7439	
L-PF Impact Total score, N analysed	373		368		381	
Baseline (mean, SD)	28.1	19.2	27.9	19.0	29.0	20.6
Week 52 change from baseline						
Adjusted mean	5.9		5.3		4.2	
95% CI	4.2	7.7	3.6	7.0	2.5	5.9
Comparison vs. placebo						
Adjusted mean	--		−0.7		−1.8	
95% CI	--		−3.1	1.7	−4.2	0.6
Nominal p-value			0.5857		0.1502	

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

表 2.1.2.6.1: 1　52 週時の L-PF のベースラインからの絶対変化量－FAS（1305-0014 試験：DBL1）（続き）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
L-PF Total score, N analysed	371		365		379	
Baseline (mean, SD)	24.9	16.5	25.2	16.7	25.6	17.4
Week 52 change from baseline						
Adjusted mean	5.9		5.4		4.8	
95% CI	4.4	7.4	3.9	6.9	3.3	6.3
Comparison vs. placebo						
Adjusted mean	--		−0.5		−1.1	
95% CI	--		−2.7	1.6	−3.3	1.0
Nominal p-value			0.6161		0.2956	

AF：抗線維化薬（ニンテダニブ又はピルフェニドン），bid：1 日 2 回投与，CI：信頼区間，DBL1：初回データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，L-PF：Living with Pulmonary Fibrosis，MMRM：混合効果反復測定モデル，N：number，Nera：ネランドミラスト，SD：標準偏差
治療，ベースライン時の AF 投与，及びベースライン時のスコアを因子として含めた MMRM で調整した。
引用元：CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Table 15.2.2.2.1: 1，Table 15.2.2.2.1: 2，Table 15.2.2.2.1: 3，Table 15.2.3.2.2: 1，Table 15.2.3.2.3: 1，Table 15.2.3.2.4: 1

L-PF スコアに基づく症状（呼吸困難，咳嗽）の悪化までの期間－その他の評価項目

呼吸困難症状の悪化を，L-PF Symptoms 呼吸困難ドメインスコアのベースラインから 12 ポイント超（絶対変化量）の上昇と定義し，咳嗽症状の悪化を，L-PF Symptoms 咳嗽ドメインスコアのベースラインから 13 ポイント超（絶対変化量）の上昇と定義した。悪化の閾値の決定については，［CTD 5.3.5.1-02-14_1305-0014 試験 psychometric analysis report（PAR）_c45088041］を参照のこと。

DBL1 までの L-PF スコアに基づく症状（呼吸困難，咳嗽）の悪化又は死亡までの期間を表 2.1.2.6.1: 2 に示す。

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

表 2.1.2.6.1: 2　L-PF スコアに基づく症状（呼吸困難，咳嗽）の悪化又は死亡までの期間－FAS（1305-0014 試験：DBL1）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
Number of patients (N %)	393	100.0	392	100.0	392	100.0
L-PF Symptoms Dyspnea deterioration or death (N %)	169	43.0	154	39.3	155	39.5
HR vs. placebo[1]	--		0.98		0.94	
95% CI			0.79	1.22	0.75	1.17
Nominal p-value			0.8573		0.5658	
L-PF Symptoms Cough deterioration or death (N %)	210	53.4	203	51.8	209	53.3
HR vs. placebo[1]	--		0.95		1.04	
95% CI			0.79	1.16	0.86	1.26
Nominal p-value			0.6335		0.7148	

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

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

引用元：CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Table 15.2.3.3.11: 1，Table 15.2.3.3.12: 1

2.1.2.6.2　DBL2

DBL2 の各 Visit 時の L-PF のベースラインからの絶対変化量に基づく評価項目（その他の評価項目）の結果を［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Section 11.2.2］に示す。

L-PF スコアに基づく症状（呼吸困難，咳嗽）の悪化までの期間－その他の評価項目

DBL2 の L-PF 症状の悪化までの期間に関する結果は，DBL1 と一貫していた（表 2.1.2.6.2: 1 及び［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Figure 11.2.3.11.2，Figure 11.2.3.11.3，Figure 11.2.3.12.2，Figure 11.2.3.12.3］）。

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

表 2.1.2.6.2: 1　L-PF スコアに基づく症状（呼吸困難，咳嗽）の悪化又は死亡までの期間－FAS（1305-0014 試験：DBL2）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
Number of patients (N %)	393	100.0	392	100.0	392	100.0
L-PF Symptoms Dyspnea deterioration or death (N %)	193	49.1	174	44.4	168	42.9
HR vs. placebo[1]	--		0.97		0.90	
95% CI			0.79	1.19	0.73	1.11
Nominal p-value			0.7631		0.3404	
L-PF Symptoms Cough deterioration or death (N %)	234	59.5	219	55.9	229	58.4
HR vs. placebo[1]	--		0.93		1.02	
95% CI			0.77	1.12	0.85	1.22
Nominal p-value			0.4389		0.8303	

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

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

引用元：CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 11.2.3.11.1，Table 11.2.3.12.1

2.1.2.7　その他の評価項目

2.1.2.7.1　52 週時の安静時 SpO_2（パーセント表示）のベースラインからの変化量－その他の評価項目

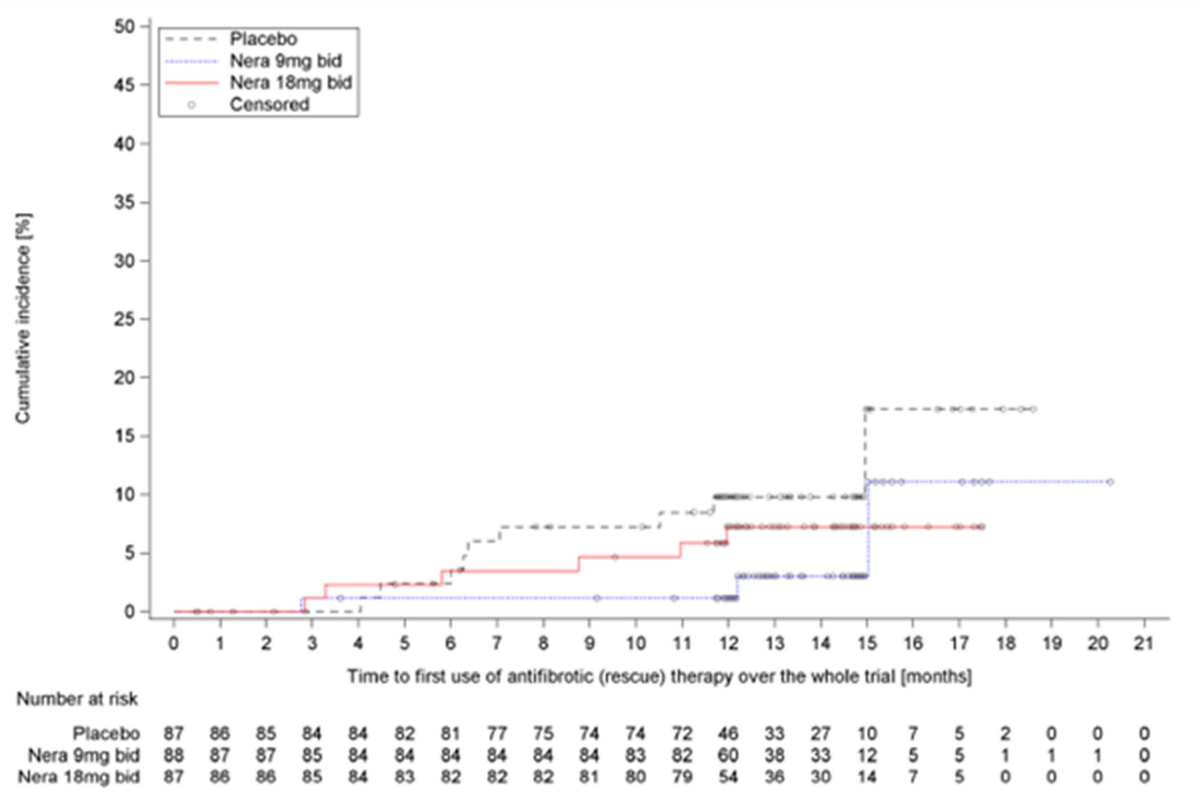
52 週時の安静時 SpO_2（パーセント表示）のベースラインからの変化量の平均値は，投与群間で同程度であり，プラセボ群−0.5%（SD：2.1），本薬 9 mg 群−0.4%（SD：2.0），本薬 18 mg 群−0.3%（SD：2.5）であった（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Table 15.2.3.5: 1］）。

2.1.2.7.2　救援治療の初回使用までの期間－その他の評価項目

2.1.2.7.2.1　DBL1

ベースライン時に AF を使用していなかった被験者（非 AF 層）のうち，DBL1 までの治験期間中に救援治療として AF を使用した被験者数は，プラセボ群では 87 名中 9 名（10.3%），本薬 9 mg 群では 88 名中 3 名（3.4%），本薬 18 mg 群では 87 名中 6 名（6.9%）であった。AF 使用を開始するリスクについての正式な投与群間比較は行わなかった（イベントが認められた被験者数が 20 名未満であったため）が，AF 使用を開始した被験者の割合はプラセボ群と比較して本薬群で数値的に低かった（図 2.1.2.7.2.1: 1 及び［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Table 15.2.3.3.9: 1］）。

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



AF：抗線維化薬（ニンテダニブ又はピルフェニドン），bid：1 日 2 回投与，DBL1：初回データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，Nera：ネランドミラスト
引用元：CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Figure 15.2.3.3.9: 1

図 2.1.2.7.2.1: 1　ベースライン時に AF を使用していなかった被験者（非 AF 層）を対象とした救援治療の AF の初回使用までの期間の Kaplan-Meier 推定量に基づく累積イベント発生率－FAS（1305-0014 試験：DBL1）

救援治療の AF の初回使用までの期間について，52 週時（カットオフ日：Day 366）までのデータを用いた解析結果を［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Table 15.2.3.3.9: 2］に示す。

2.1.2.7.2.2　DBL2

DBL1 後では，非 AF 層で新たな AF 使用の開始の報告はなかったため，AF 使用を開始した被験者の割合は，いずれの投与群でも DBL1 と DBL2 で同じであった（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 11.2.3.9.1，Figure 11.2.3.9.2］）。

2.1.2.7.3　酸素療法の初回使用までの期間－その他の評価項目

治験期間中の酸素療法の初回使用までの期間は，L-PF 質問票の酸素療法の使用に関する特定の質問（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Section 9.5.2.2.6］）を基に導出した。

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

2.1.2.7.3.1 DBL1

ベースライン時に酸素療法を使用していなかった被験者のうち，DBL1 までの治験期間中に酸素療法を使用した被験者は，プラセボ群では 297 名中 58 名（19.5%），本薬 9 mg 群では 315 名中 38 名（12.1%），本薬 18 mg 群では 300 名中 48 名（16.0%）であった。プラセボ群に対するハザード比は，本薬 9 mg 群では 0.63（95%CI：0.42～0.96），本薬 18 mg 群では 0.91（95%CI：0.62～1.33）であり，本薬群ではプラセボ群と比較して酸素療法の使用を開始するリスクが数値的に低かった（表 2.1.2.7.3.1: 1 及び図 2.1.2.7.3.1: 1）。

表 2.1.2.7.3.1: 1 ベースライン時に酸素療法を使用していなかった被験者を対象とした酸素療法の初回使用までの期間－FAS（1305-0014 試験：DBL1）

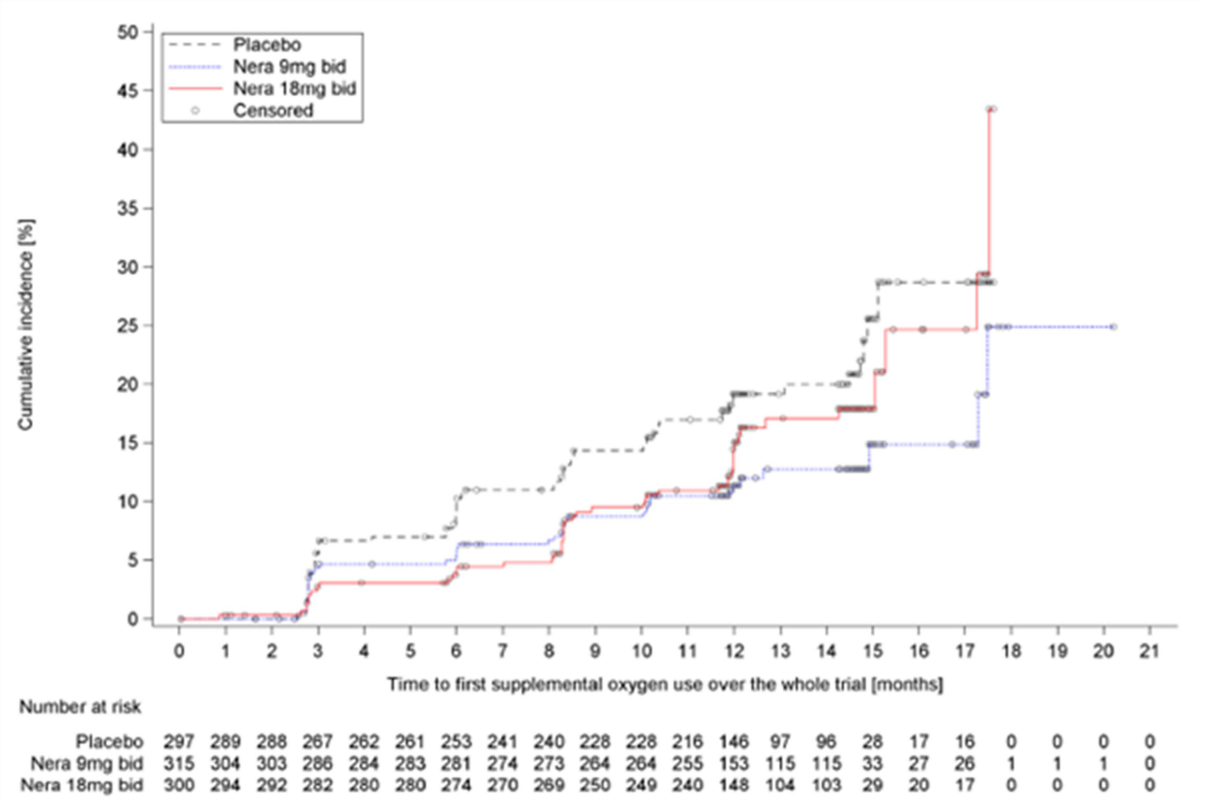
	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
Number of patients (N %)	297	100.0	315	100.0	300	100.0
Patients with event (N %)	58	19.5	38	12.1	48	16.0
HR vs. placebo[1]	--		0.63		0.91	
95% CI			0.42	0.96	0.62	1.33
Nominal p-value			0.0296		0.6157	

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

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

引用元：CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Table 15.2.3.3.10: 1

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



bid：1 日 2 回投与，DBL1：初回データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，Nera：ネランドミラスト
引用元：CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Figure 15.2.3.3.10: 1

図 2.1.2.7.3.1: 1　ベースライン時に酸素療法を使用していなかった被験者を対象とした酸素療法の初回使用までの期間の Kaplan-Meier 推定量に基づく累積イベント発生率－FAS（1305-0014 試験：DBL1）

酸素療法の初回使用までの期間について，52 週時（カットオフ日：Day 373）までのデータを用いた解析結果を［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Table 15.2.3.3.10: 2］に示す。

2.1.2.7.3.2　DBL2

DBL2 の酸素療法の開始に関する傾向は，DBL1 と一貫していた。ベースラインで酸素療法を使用していなかった被験者のうち治験期間中に酸素療法を使用した被験者は，プラセボ群では 297 名中 67 名（22.6%），本薬 9 mg 群では 315 名中 47 名（14.9%），本薬 18 mg 群では 300 名中 56 名（18.7%）であった。本薬群ではプラセボ群と比較して酸素療法の使用を開始するリスクが数値的に低かった。プラセボに対するハザード比は本薬 9 mg 群 0.67（95%CI：0.46～0.98），本薬 18 mg 群 0.92（95%CI：0.64～1.32）であった（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 11.2.3.10.1，Figure 11.2.3.10.2］）。

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

2.1.2.7.4 睡眠時，身体活動中，又は安静時の酸素流量のベースラインからの絶対変化量ーその他の評価項目

2.1.2.7.4.1 DBL1

睡眠時，身体活動中，又は安静時の酸素流量のベースラインからの絶対変化量の要約を［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Table 15.2.3.2.5: 1］に示す。

ベースライン時に酸素療法を使用していた被験者を対象とした，52 週時の睡眠時又は身体活動中の酸素流量のベースラインからの平均絶対変化量について，本薬群ではプラセボ群と比較して小さい傾向がみられた。安静時の酸素流量のベースラインからの平均絶対変化量については，投与群間で意義のある差異はみられなかった（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Table 15.2.3.2.5: 1，Figure 15.2.3.2.5: 1］）。

2.1.2.7.4.2 DBL2

DBL2 では，52 週時に観察された傾向は 64 週時にも維持されており，本薬群では睡眠時又は身体活動中の酸素流量のベースラインからの変化量はプラセボ群と比較して数値的に小さかった（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 11.2.2.5.1，Figure 11.2.2.5.2］）。

2.2 1305-0023 試験：PPF

2.2.1 被験者の内訳，特性及び曝露状況

2.2.1.1 被験者の内訳

1305-0023 試験には 44 の国・地域の 403 施設から全体で 1780 名の被験者が登録され，このうち 1178 名がランダム割付けされた（表 2.2.1.1: 1 及び［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.1.1: 4］）。地域別では，ランダム割付けされた被験者の多くがアジア（37.1%）及び欧州（32.5%）からの被験者であり，次いで西半球（米国を除く）（15.4%）及び米国（11.8%）からの被験者であった。

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

表 2.2.1.1: 1　地域別の被験者数－Entered set（1305-0023 試験：DBL1）

Geographical region	Countries	Patients screened	Patients randomised
Total	44 countries	1780	1178 (100.0%)
Asia	China, Japan, Korea, Taiwan, Thailand, Israel, India, Malaysia, Saudi Arabia, Singapore	637	437 (37.1%)
Europe	France, Spain, Germany, Italy, United Kingdom, Austria, Belgium, Turkey, Greece, Poland, Finland, Netherlands, Portugal, Serbia, Croatia, Hungary, Norway, Denmark, Georgia, Switzerland, Czech Republic, Estonia, Ireland, Slovenia, Sweden	576	383 (32.5%)
Western hemisphere (excl. US)	Brazil, Canada, Argentina, Mexico, Chile	296	181 (15.4%)
US	United States	213	139 (11.8%)
Other	Australia, New Zealand, South Africa	58	38 (3.2%)

引用元：CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.1.1: 4

2 名の被験者（患者#[redacted]［プラセボ群］及び#[redacted]［本薬 18 mg 群］）が，ベースライン時にピルフェニドンを使用していた。これらの事例は，前治療薬に関する除外基準（除外基準 12）に抵触しており，適格基準のカテゴリーの治験実施計画書からの重要な逸脱に分類された（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Section 10.3，Appendix 16.2.3_Listing 1］）。これら 2 名の被験者は，治験を継続し，解析では AF 層に含まれた。

1305-0023 試験でランダム割付けされた被験者数は，計画を 137 名上回った（治験実施計画書で計画した被験者数 1041 名）。これは，予想を上回る速さで被験者登録が進んだことにより，登録を中止した時点でスクリーニング中の被験者が多かったためであった。治験実施計画書に従い，スクリーニングで適格と判断されたすべての被験者をランダム割付けすることを許容した。このような状況については，関連する規制当局及び倫理委員会などに適宜伝達した。

スクリーニングされた被験者の 33.8%がランダム割付けされなかった。ランダム割付けに至らなかった主な理由は，適格性基準に合致せず（スクリーニングされた被験者の 30.8%）であった（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.1.1: 2］）。合致しなかった適格性基準としてよくみられた項目は，ILD の診断基準，FVC に関する選択基準，及び DLCO に関する選択基準であった（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.1.1: 3］）。

ランダム割付けされた 1178 名の内訳は，プラセボ群 393 名，本薬 9 mg 群 393 名，本薬 18 mg 群 392 名であった。このうち，Visit 2 時点で併存疾患に関する除外基準（除外基準 16）に抵触したプラセボ群 1 名（患者#[redacted]）及び本薬 18 mg 群 1 名（患者#[redacted]）を除く 1176 名が治験薬の投与を受けた。

2.2.1.1.1　DBL1

計画した 52 週時までの投与期を完了した被験者は，治験薬の投与を受けた 1176 名中 952 名（81.0%）であった。また，主要評価項目のために計画された観察を完了した被験者（52 週時の FVC の値が得られている被験者，又は Day 393 までに肺移植を受けた若しくは死亡した被験者）

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

は 1064 名（90.5%）であった。52 週時の FVC の値が得られている被験者は 975 名，Day 393 までに肺移植を受けた被験者は 15 名，及び死亡した被験者は 80 名であった（表 2.2.1.1.1: 1）。

治験薬の投与を受けた 1176 名中 867 名（73.7%）は，DBL1 で治験薬投与を継続中であった。DBL1 までに治験薬の投与を中止した被験者（26.3%）の投与中止理由は，有害事象（11.3%）が最も多く，次いで，被験者の意向による投与中止（8.1%）及びその他（6.4%）であった。

また，DBL1 までの治験中に計画された観察を完了した被験者は 1123 名（95.5%）であった。その内訳は，DBL1 で治験を継続中の被験者が 995 名（84.6%），DBL1 までに肺移植を受けた被験者が 21 名（1.8%），死亡した被験者が 107 名（9.1%）であった（表 2.2.1.1.1: 1）。

投与群別では，本薬群で DBL1 までに死亡した被験者の割合が低く（プラセボ群 12.8%，本薬 9 mg 群 8.4%，本薬 18 mg 群 6.1%），本薬 18 mg 群で最も低かった。これ以外の被験者の内訳については投与群間で同様であった（図 2.2.1.1.1: 1）。

治験薬の投与を中止した被験者の割合は，プラセボ群 28.3%，本薬 9 mg 群 23.2%及び本薬 18 mg 群 27.4%であった（表 2.2.1.1.1: 1）。投与中止に至るまでの期間は，プラセボ群（投与中止までの期間の中央値：256 日）及び本薬 18 mg 群（195 日）と比較して本薬 9 mg 群（175 日）でやや短く，その原因は主に，本薬 9 mg 群で治験薬の初回投与後 1 カ月以内の投与中止が多かったためと考える（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.1.5: 3，Figure 15.1.5: 1］）。

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

表 2.2.1.1.1: 1　被験者の内訳－Entered set（1305-0023 試験：DBL1）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Entered							1780	
Randomised	393		393		392		1178	
Treated (treatment assigned as randomised)	392	100.0	393	100.0	391	100.0	1176	100.0
Completed planned treatment up to Week 52[1]	318	81.1	322	81.9	312	79.8	952	81.0
Completed planned treatment up to DBL1 (ongoing at DBL1)	281	71.7	302	76.8	284	72.6	867	73.7
Prematurely discontinued treatment before DBL1	111	28.3	91	23.2	107	27.4	309	26.3
Lack of efficacy	2	0.5	0		1	0.3	3	0.3
Adverse event	47	12.0	42	10.7	44	11.3	133	11.3
Protocol deviation	0		0		1	0.3	1	0.1
Withdrawal by patient	27	6.9	29	7.4	39	10.0	95	8.1
Other	34	8.7	19	4.8	22	5.6	75	6.4
Completed planned observation for the primary endpoint assessment at Week 52[2]	364	92.9	350	89.1	350	89.5	1064	90.5
Completed planned observation[3]	326	83.2	325	82.7	324	82.9	975	82.9
Had lung transplant	6	1.5	2	0.5	7	1.8	15	1.3
Death	35	8.9	24	6.1	21	5.4	80	6.8
Completed planned observation in trial up to DBL1	380	96.9	371	94.4	372	95.1	1123	95.5
Ongoing at DBL1	320	81.6	335	85.2	340	87.0	995	84.6
Had lung transplant	10	2.6	3	0.8	8	2.0	21	1.8
Death	50	12.8	33	8.4	24	6.1	107	9.1
Prematurely discontinued trial before DBL1	12	3.1	22	5.6	19	4.9	53	4.5
Lost to follow-up	0		1	0.3	1	0.3	2	0.2
Withdrawal by patient	2	0.5	11	2.8	9	2.3	22	1.9
Other	10	2.6	10	2.5	8	2.0	28	2.4

bid：1 日 2 回投与，DBL1：初回データベースロック，FVC：努力肺活量，N：number，Nera：ネランドミラスト
被験者の表示は，ランダム割付けされた投与群に基づく。
欠測のあった被験者は本表に表示していない。該当データについては引用元を参照のこと。

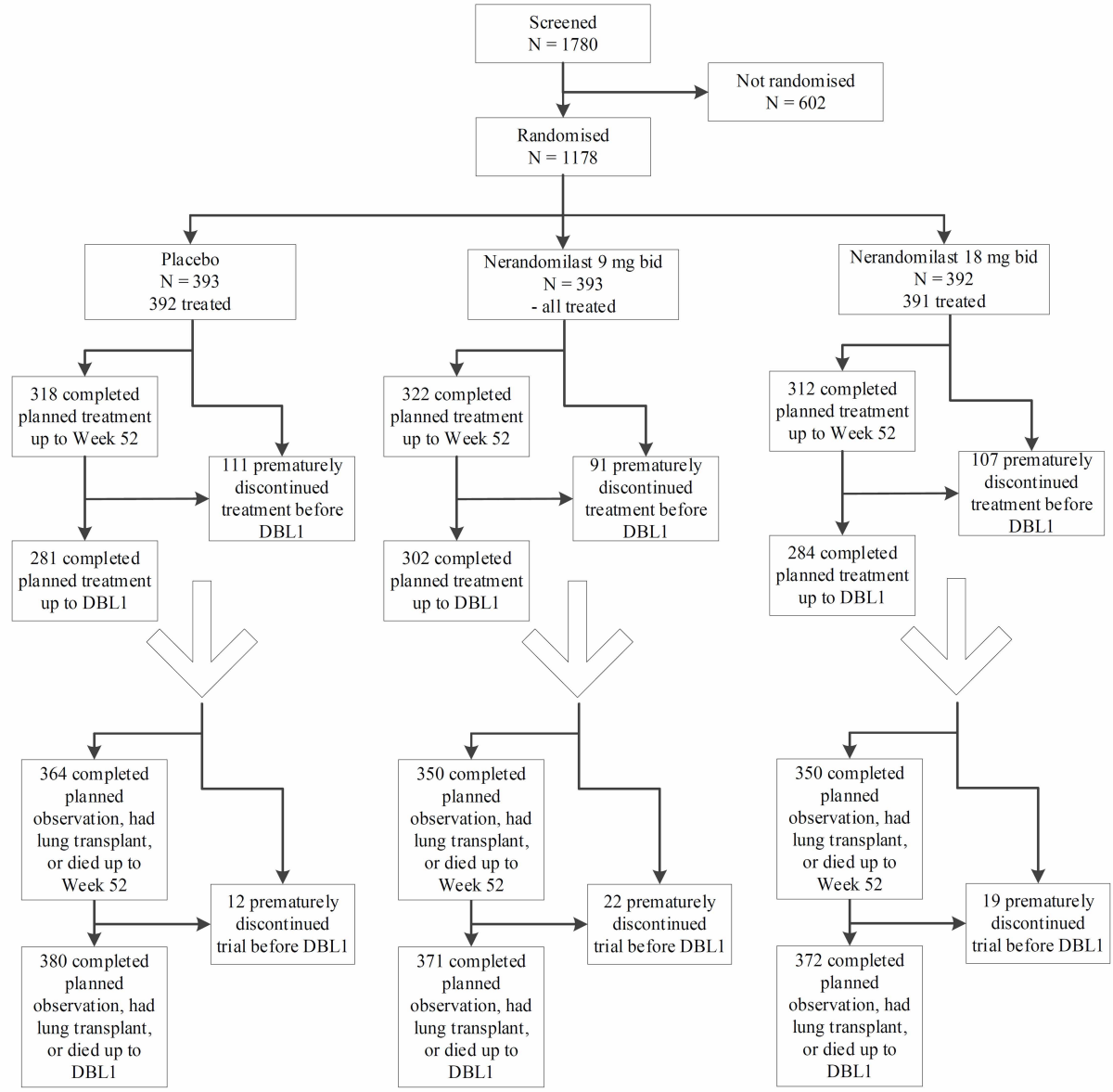
1　52 週時 Visit の計画された期間内又はそれ以降（Day 358 当日又はそれ以降）に治験薬の投与を受けた被験者数

2　52 週時（許容期間：Day 338～Day 393）の FVC の値が得られていた，又は Day 393 までに肺移植を受けた若しくは死亡した被験者数

3　肺移植前に 52 週時の FVC の値が得られていた被験者 3 名，及び死亡前に 52 週時の FVC の値が得られていた被験者 3 名を含む。治験薬の投与を受けた被験者のうち，52 週時 Visit 時点で肺移植及び死亡がなかった被験者では 90.2%が 52 週時 Visit の FVC 評価を完了した。

引用元：CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.1.1: 1

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



bid：1 日 2 回投与，DBL1：初回データベースロック
引用元：CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.1.1: 1

図 2.2.1.1.1: 1　　被験者の内訳－Entered set（1305-0023 試験：DBL1）

1305-0023 試験では被験者に適切な治療を行うため又は被験者の安全を確保するために必要とされた場合に治験担当医師が緊急の盲検解除を行うことを許容しており，DBL1 までに治験実施施設で盲検解除が行われた被験者は 3 名（各投与群 1 名）であった。盲検解除の理由は，被験者の臨床状態の悪化が 1 名（プラセボ群），肺移植が 1 名（本薬 9 mg 群），有害事象が 1 名（本薬 18 mg 群）であった（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Appendix 16.2.1_Listing 3］）。これらの 3 名の盲検解除について，治験実施計画書からの重要な逸脱に該当した事例はなかった（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Appendix 16.2.3_Listing 1］）。

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

部分集団別の被験者の内訳

部分集団別の被験者の内訳を［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Section 15.1.7］に示す。

ベースライン時のニンテダニブ使用の有無（非 AF 層，AF 層）による部分集団別に検討した結果，計画した 52 週時までの投与期を完了した被験者の割合は，ニンテダニブ使用なしの集団では，プラセボ群（77.9%）と比較して本薬 9 mg 群（82.7%）及び本薬 18 mg 群（83.2%）で高く，反対にニンテダニブ使用ありの集団では，プラセボ群（85.3%）と比較して本薬 9 mg 群（80.9%）及び本薬 18 mg 群（75.4%）で低かった（表 2.2.1.1.1: 2）。

計画した DBL1 までの投与期を完了した被験者の割合は，ニンテダニブ使用なしの集団では，プラセボ群（68.9%）と比較して本薬 9 mg 群（76.4%）及び本薬 18 mg 群（76.8%）で高かった。ニンテダニブ使用ありの集団では，プラセボ群（75.3%）及び本薬 9 mg 群（77.5%）と比較して本薬 18 mg 群（67.3%）で低かった（表 2.2.1.1.1: 2）。

ベースライン時のニンテダニブ使用の有無によるいずれの部分集団でも，死亡はプラセボ群と比較して本薬 9 mg 群及び本薬 18 mg 群で少なかった（表 2.2.1.1.1: 2）。

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

表 2.2.1.1.1: 2　ベースライン時のニンテダニブ使用の有無別の治験薬の投与中止の有無－Entered set（1305-0023 試験：DBL1）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Patients without background nintedanib therapy								
Treated (treatment assigned as randomised)	222	100.0	220	100.0	220	100.0	662	100.0
Completed planned treatment up to Week 52[1]	173	77.9	182	82.7	183	83.2	538	81.3
Completed planned treatment up to DBL1 (ongoing at DBL1)	153	68.9	168	76.4	169	76.8	490	74.0
Prematurely discontinued treatment before DBL1	69	31.1	52	23.6	51	23.2	172	26.0
Lack of efficacy	2	0.9	0		1	0.5	3	0.5
Adverse event	29	13.1	24	10.9	21	9.5	74	11.2
Protocol deviation	0		0		1	0.5	1	0.2
Withdrawal by subject	21	9.5	18	8.2	23	10.5	62	9.4
Other	17	7.7	9	4.1	5	2.3	31	4.7
Completed planned observation for the primary endpoint assessment at Week 52	204	91.9	194	88.2	197	89.5	595	89.9
Completed planned observation	180	81.1	179	81.4	187	85.0	546	82.5
Had lung transplant	2	0.9	0		0		2	0.3
Death	23	10.4	16	7.3	10	4.5	49	7.4
Completed planned observation in trial up to DBL1	211	95.0	204	92.7	211	95.9	626	94.6
Ongoing at DBL1	179	80.6	183	83.2	200	90.9	562	84.9
Had lung transplant	2	0.9	0		0		2	0.3
Death	30	13.5	21	9.5	11	5.0	62	9.4
Patients with background nintedanib therapy[2]								
Treated (treatment assigned as randomised)	170	100.0	173	100.0	171	100.0	514	100.0
Completed planned treatment up to Week 52[1]	145	85.3	140	80.9	129	75.4	414	80.5
Completed planned treatment up to DBL1 (ongoing at DBL1)	128	75.3	134	77.5	115	67.3	377	73.3
Prematurely discontinued treatment before DBL1	42	24.7	39	22.5	56	32.7	137	26.7
Adverse event	18	10.6	18	10.4	23	13.5	59	11.5
Withdrawal by patient	6	3.5	11	6.4	16	9.4	33	6.4
Other	17	10.0	10	5.8	17	9.9	44	8.6
Completed planned observation for the primary endpoint assessment at Week 52	160	94.1	156	90.2	153	89.5	469	91.2
Completed planned observation	146	85.9	146	84.4	137	80.1	429	83.5
Had lung transplant	4	2.4	2	1.2	7	4.1	13	2.5
Death	12	7.1	8	4.6	11	6.4	31	6.0
Completed planned observation in trial up to DBL1	169	99.4	167	96.5	161	94.2	497	96.7
Ongoing at DBL1	141	82.9	152	87.9	140	81.9	433	84.2
Had lung transplant	8	4.7	3	1.7	8	4.7	19	3.7
Death	20	11.8	12	6.9	13	7.6	45	8.8

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

bid：1 日 2 回投与，DBL1：初回データベースロック，N：number，Nera：ネランドミラスト
被験者の表示は，ランダム割付けされた投与群に基づく。
欠測のあった被験者は本表に表示していない。該当データについては引用元を参照のこと。
1 52 週時 Visit の計画された期間内又はそれ以降（Day 358 当日又はそれ以降）に治験薬の投与を受けた
2 ベースライン時にピルフェニドンを使用していた 2 名の被験者は，すべての部分集団解析でニンテダニブ使用ありの集団に含めた。
引用元：CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.1.7.6: 1

ベースライン時の HRCT パターン（UIP 又は UIP 様の線維化パターン，その他の線維化パターン）よる部分集団別に検討した結果，計画した 52 週時までの投与期を完了した被験者の割合は，UIP 又は UIP 様の線維化パターンの集団では，本薬 18 mg 群（79.3%）及びプラセボ群（79.6%）と比較して本薬 9 mg 群（83.8%）で数値的に高かった。その他の線維化パターンの集団では，本薬 18 mg 群（81.0%）及びプラセボ群（84.6%）と比較して本薬 9 mg 群（76.7%）で数値的に低かった（表 2.2.1.1.1: 3）。

DBL1 までに治験薬の投与を中止した被験者の割合は，UIP 又は UIP 様の線維化パターンの集団では，本薬 18 mg 群（27.6%）及びプラセボ群（28.4%）と比較して本薬 9 mg 群（22.4%）で数値的に低かった。その他の線維化パターンの集団では，投与群間で同程度であった（プラセボ群 28.2%，本薬 9 mg 群 25.2%，本薬 18 mg 群 26.7%）（表 2.2.1.1.1: 3）。

ベースライン時の HRCT パターンによるいずれの部分集団でも，DBL1 での死亡はプラセボ群と比較して本薬 9 mg 群及び本薬 18 mg 群で少なかった（表 2.2.1.1.1: 3）。

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

表 2.2.1.1.1: 3　ベースライン時の HRCT パターン別の治験薬の投与中止の有無－Entered set（1305-0023 試験：DBL1）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Patients with UIP or UIP-like fibrotic pattern								
Treated (treatment assigned as randomised)	275	100.0	290	100.0	275	100.0	840	100.0
Completed planned treatment up to Week 52[1]	219	79.6	243	83.8	218	79.3	680	81.0
Completed planned treatment up to DBL1 (ongoing at DBL1)	197	71.6	225	77.6	199	72.4	621	73.9
Prematurely discontinued treatment before DBL1	78	28.4	65	22.4	76	27.6	219	26.1
Adverse event	37	13.5	33	11.4	33	12.0	103	12.3
Protocol deviation	0		0		1	0.4	1	0.1
Withdrawal by patient	16	5.8	18	6.2	25	9.1	59	7.0
Lack of efficacy	1	0.4	0		0		1	0.1
Other	24	8.7	13	4.5	17	6.2	54	6.4
Completed planned observation for the primary endpoint assessment at Week 52	256	93.1	265	91.4	246	89.5	767	91.3
Completed planned observation	227	82.5	248	85.5	226	82.2	701	83.5
Had lung transplant	3	1.1	2	0.7	5	1.8	10	1.2
Death	28	10.2	15	5.2	16	5.8	59	7.0
Completed planned observation in trial up to DBL1	267	97.1	277	95.5	264	96.0	808	96.2
Ongoing at DBL1	226	82.2	250	86.2	240	87.3	716	85.2
Had lung transplant	5	1.8	3	1.0	5	1.8	13	1.5
Death	36	13.1	24	8.3	19	6.9	79	9.4
Patients with other fibrotic pattern								
Treated (treatment assigned as randomised)	117	100.0	103	100.0	116	100.0	336	100.0
Completed planned treatment up to Week 52[1]	99	84.6	79	76.7	94	81.0	272	81.0
Completed planned treatment up to DBL1 (ongoing at DBL1)	84	71.8	77	74.8	85	73.3	246	73.2
Prematurely discontinued treatment before DBL1	33	28.2	26	25.2	31	26.7	90	26.8
Adverse event	10	8.5	9	8.7	11	9.5	30	8.9
Withdrawal by patient	11	9.4	11	10.7	14	12.1	36	10.7
Lack of efficacy	1	0.9	0		1	0.9	2	0.6
Other	10	8.5	6	5.8	5	4.3	21	6.3
Completed planned observation for the primary endpoint assessment at Week 52	108	92.3	85	82.5	104	89.7	297	88.4
Completed planned observation	99	84.6	77	74.8	98	84.5	274	81.5
Had lung transplant	3	2.6	0		2	1.7	5	1.5
Death	7	6.0	9	8.7	5	4.3	21	6.3
Completed planned observation in trial up to DBL1	113	96.6	94	91.3	108	93.1	315	93.8
Ongoing at DBL1	94	80.3	85	82.5	100	86.2	279	83.0
Had lung transplant	5	4.3	0		3	2.6	8	2.4
Death	14	12.0	9	8.7	5	4.3	28	8.3

bid：1 日 2 回投与，DBL1：初回データベースロック，HRCT：高分解能コンピュータ断層撮影，N：number，Nera：ネランドミラスト
被験者の表示は，ランダム割付けされた投与群に基づく。
欠測のあった被験者は本表に表示していない。該当データについては引用元を参照のこと。
1　52 週時 Visit の計画された期間内又はそれ以降（Day 358 当日又はそれ以降）に治験薬の投与を受けた
引用元：CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.1.7.8: 1

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

2.2.1.2 人口統計学的特性及びその他の特性

2.2.1.2.1 人口統計学的特性

被験者の 55.6%が男性であった。被験者の 58.2%が白人で 39.1%がアジア人（アジア人，アメリカインディアン又はアラスカ先住民，及びハワイ先住民又は他の太平洋諸島民を含む）であった。被験者の平均年齢は 66.4 歳（SD：10.0）であった。詳細は表 2.2.1.2.1: 1 に示す。これらのデータは，投与群間でおおむね同程度であった。

表 2.2.1.2.1: 1 人口統計学的データ－FAS（1305-0023 試験：DBL1）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid		Total	
Number of patients (N %)	392	100.0	393	100.0	391	100.0	1176	100.0
Sex (N %)								
Male	231	58.9	203	51.7	220	56.3	654	55.6
Female	161	41.1	190	48.3	171	43.7	522	44.4
Race (subgroup) (N %)[1]								
White	226	57.7	224	57.0	235	60.1	685	58.2
Asian[2]	154	39.3	161	41.0	145	37.1	460	39.1
Black/African American	7	1.8	3	0.8	6	1.5	16	1.4
Ethnicity (N %)								
Not Hispanic/Latino	339	86.5	333	84.7	334	85.4	1006	85.5
Hispanic/Latino	53	13.5	60	15.3	57	14.6	170	14.5
Age [years] (mean, SD)	66.6	10.3	66.5	9.8	66.0	9.8	66.4	10.0
<65 (N %)	149	38.0	142	36.1	152	38.9	443	37.7
≥65 (N %)	243	62.0	251	63.9	239	61.1	733	62.3
≥65 to <75 (N %)	153	39.0	167	42.5	173	44.2	493	41.9
≥75 (N %)	90	23.0	84	21.4	66	16.9	240	20.4
Body weight [kg] (mean, SD)	73.4	17.9	72.1	17.5	73.2	17.1	72.9	17.5
Height [cm] (mean, SD)	165	10.2	164	10.4	166	10.1	165	10.2
BMI [kg/m^2] (mean, SD)	26.7	5.3	26.6	5.5	26.6	5.0	26.6	5.3
Smoking status (N %)								
Never	186	47.4	200	50.9	191	48.8	577	49.1
Former	200	51.0	186	47.3	189	48.3	575	48.9
Current	6	1.5	7	1.8	11	2.8	24	2.0

bid：1 日 2 回投与，BMI：体格指数，DBL1：初回データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，N：number，Nera：ネランドミラスト，SD：標準偏差
1 民族について複数回答した被験者は本表に表示していない。該当データについては引用元を参照のこと
2 「アジア人」部分集団は，アジア人，アメリカインディアン又はアラスカ先住民，ハワイ先住民又は他の太平洋諸島民の各民族をまとめた部分集団とした
引用元：CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.1.4.1: 1

部分集団別の人口統計学的特性

部分集団別のデータを［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Section 15.1.7］に示す。部分集団別の人口統計学的特性は，投与群間でおおむね同様であった。

ベースライン時のニンテダニブ使用の有無（非 AF 層，AF 層）別については［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Section 15.1.7.6］を参照のこと。ベースライン時にニンテダニブ使用ありの集団では，女性被験者（ニンテダニブ使用ありの集団で 37.0%に対して，ニンテダニブ使

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

用なしの集団で 50.2%；以下同様），アジア人（24.3%に対して，50.6%），及び非喫煙者（41.4%に対して，55.0%）の割合が低かった（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.1.7.6: 2］）。

ベースライン時の HRCT パターン別については［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Section 15.1.7.8］を参照のこと。ベースライン時に UIP 又は UIP 様の線維化パターンが認められた集団では，男性被験者（UIP 又は UIP 様の線維化パターンの集団で 58.2%に対して，その他の線維化パターンの集団で 49.1%；以下同様），アジア人（43.3%に対して，28.6%），及び 65 歳以上の集団（63.9%に対して，58.3%）の割合が高く，非喫煙者（46.3%に対して，56.0%）の割合が低かった［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.1.7.8: 2］）。

2.2.1.2.2 ベースライン時の疾患特性及びニンテダニブの使用状況

ベースライン時にニンテダニブを使用していなかった被験者は 662 名（56.3%）であり，このうちの大部分（521 名，被験者全体［FAS］の 44.3%）は，ニンテダニブ使用歴のない被験者であった。ベースライン時にニンテダニブを使用していた被験者は 512 名（43.5%）であった。ベースライン時にピルフェニドンを使用していた被験者は 2 名（0.2%）であり，これらは治験実施計画書の重要な逸脱として報告されたが，事前に規定したとおり，解析ではベースライン時にニンテダニブ使用ありの部分集団に含め，治験を継続した。ニンテダニブ使用（ピルフェニドンを使用していた 2 名を含む）の平均期間は 18.2 カ月（SD：17.8）であり，投与群別ではプラセボ群で 15.7 カ月（SD：12.6），本薬 9 mg 群で 17.1 カ月（SD：14.3），本薬 18 mg 群で 21.9 カ月（SD：23.9）であった（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.1.4.4: 1］）。なお，本治験計画時の目標被験者数算出の際には，ベースライン時に AF を使用している被験者の割合を 30%と想定していた。

初回の ILD 診断からの期間の中央値は 2.9 年（第 1 四分位数，第 3 四分位数［Q1，Q3］：1.4，5.8）であった。ベースライン時に酸素療法を使用していた被験者の割合は 27.6%であった。これらのデータは，投与群間でおおむね同程度であった（表 2.2.1.2.2: 1）。

ベースライン時に HRCT で UIP 又は UIP 様の線維化パターンが認められた被験者は 840 名（71.4%），その他の線維化パターンが認められた被験者は 336 名（28.6%）であった。最もよくみられた ILD 臨床診断の分類は自己免疫性 ILD（325 名［27.6%］）であり，次いで過敏性肺炎（233 名［19.8%］），分類不能型特発性間質性肺炎（231 名［19.6%］），特発性非特異的間質性肺炎（228 名［19.4%］），その他の ILD（159 名［13.5%］）であった。自己免疫性 ILD の内訳は，関節リウマチに伴う ILD が 118 名（10.0%），全身性強皮症に伴う ILD が 75 名（6.4%），混合性結合組織病に伴う ILD が 47 名（4.0%），その他の自己免疫性の線維化を伴う ILD が 85 名（7.2%）であった。ATS/ERS/JRS/ALAT による 2022 年改訂の診断ガイドラインに基づく PPF の基準を満たした被験者は 1025 名（87.2%）であった。ベースライン時の疾患特性は投与群間で同様であった（表 2.2.1.2.2: 1）。

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

表 2.2.1.2.2: 1　ベースライン時の疾患特性及びニンテダニブの使用状況－FAS（1305-0023試験：DBL1）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid		Total	
Number of patients (N %)	392	100.0	393	100.0	391	100.0	1176	100.0
Time since first ILD diagnosis [years]								
Mean, SD	3.93	3.63	4.10	4.32	4.59	4.84	4.21	4.30
Median (Q1, Q3)	2.7	1.5, 5.7	2.6	1.1, 5.8	3.2	1.5, 6.1	2.9	1.4, 5.8
≤1 (N %)	63	16.1	83	21.1	66	16.9	212	18.0
>1 to ≤3 (N %)	153	39.0	129	32.8	117	29.9	399	33.9
>3 to ≤5 (N %)	63	16.1	67	17.0	85	21.7	215	18.3
>5 (N %)	113	28.8	114	29.0	123	31.5	350	29.8
Baseline AF therapy (N %)	170	43.4	173	44.0	171	43.7	514	43.7
Nintedanib	169	43.1	173	44.0	170	43.5	512	43.5
Pirfenidone[1]	1	0.3	0		1	0.3	2	0.2
No baseline AF therapy (N %)	222	56.6	220	56.0	220	56.3	662	56.3
Previous AF use	53	13.5	44	11.2	44	11.3	141	12.0
AF naïve	169	43.1	176	44.8	176	45.0	521	44.3
Baseline supplemental oxygen use (N %)	110	28.1	97	24.7	117	29.9	324	27.6
Baseline HRCT pattern (N %)								
UIP or UIP-like fibrotic pattern	275	70.2	290	73.8	275	70.3	840	71.4
Other fibrotic patterns	117	29.8	103	26.2	116	29.7	336	28.6
Underlying clinical ILD diagnosis (subgroup) (N %)								
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia[2]	73	18.6	73	18.6	82	21.0	228	19.4
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia[2]	82	20.9	76	19.3	73	18.7	231	19.6
Hypersensitivity pneumonitis[2]	77	19.6	83	21.1	73	18.7	233	19.8
Autoimmune ILDs	100	25.5	112	28.5	113	28.9	325	27.6
Rheumatoid arthritis associated ILDs[2]	32	8.2	45	11.5	41	10.5	118	10.0
Mixed connective tissue disease[2]	12	3.1	16	4.1	19	4.9	47	4.0
Systemic sclerosis associated ILDs[2]	23	5.9	25	6.4	27	6.9	75	6.4
Other autoimmune fibrosing ILDs	33	8.4	26	6.6	26	6.6	85	7.2
Other ILDs[3]	60	15.3	49	12.5	50	12.8	159	13.5
Exposure-related ILDs[2]	12	3.1	11	2.8	9	2.3	32	2.7
Sarcoidosis[2]	8	2.0	6	1.5	3	0.8	17	1.4
Other non-autoimmune fibrosing ILDs	40	10.2	32	8.1	38	9.7	110	9.4
Documented to also meet the criteria for PPF as proposed in the 2022 ATS/ERS/JRS/ALAT Guideline	344	87.8	341	86.8	340	87.0	1025	87.2

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

AF：抗線維化薬（ニンテダニブ），ALAT：ラテンアメリカ胸部医学会，ATS：米国胸部医学会，bid：1 日 2 回投与，DBL1：初回データベースロック，eCRF：電子症例報告書，ERS：欧州呼吸器学会，FAS：最大の解析対象集団，HRCT：高分解能コンピュータ断層撮影，ILD：間質性肺疾患，JRS：日本呼吸器学会，N：number，Nera：ネランドミラスト，PPF：進行性肺線維症，Q1：第 1 四分位数，Q3：第 3 四分位数，SD：標準偏差，UIP：通常型間質性肺炎
欠測のあった被験者は本表に表示していない。該当データについては引用元を参照のこと。
1 2 名の被験者（患者#[redacted]［プラセボ群］及び#[redacted]［本薬 18 mg 群］）がベースライン時にピルフェニドンを使用していた（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Appendix 16.2.3_Listing 1］）
2 eCRF でのカテゴリー
注：その他の線維化を伴う ILD は，その他の自己免疫性の線維化を伴う ILD（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Appendix 16.1.9_Section 10.7］）とその他の非自己免疫性の線維化を伴う ILD に分類される
3 曝露に関連する ILD，サルコイドーシス，及びその他の非自己免疫性の線維化を伴う ILD（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Appendix 16.1.9_Section 10.7］）を含む
引用元：CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.1.4.1: 2，Table 15.1.4.4: 1

部分集団別のベースライン時の疾患特性及びニンテダニブの使用状況

部分集団別のデータを［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Section 15.1.7］に示す。

ベースライン時にニンテダニブ使用なしの集団（非 AF 層）と比較して，ニンテダニブ使用ありの集団（AF 層）では酸素療法を使用していた被験者の割合が約 2 倍であった（ニンテダニブ使用なしの集団で 19.2%に対して，ニンテダニブ使用の集団で 38.3%）（表 2.2.1.2.2: 2）。

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

表 2.2.1.2.2: 2　ベースライン時のニンテダニブ使用の有無別の疾患特性－FAS（1305-0023 試験：DBL1）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid		Total	
Patients without background nintedanib therapy								
Number of patients (N %)	222	100.0	220	100.0	220	100.0	662	100.0
Time since first ILD diagnosis [years] (mean, SD)	3.94	3.63	4.14	4.38	4.04	4.19	4.04	4.07
UIP or UIP-like fibrotic on baseline HRCT (N %)	158	71.2	162	73.6	154	70.0	474	71.6
Baseline supplemental oxygen use (N %)	44	19.8	38	17.3	45	20.5	127	19.2
Documented to also meet the criteria for PPF (N %)	188	84.7	190	86.4	193	87.7	571	86.3
FVC [mL] (mean, SD)	2264	740	2244	759	2354	715	2287	738
FVC [% predicted] (mean, SD)	70.1	16.0	70.9	16.0	72.4	15.8	71.1	16.0
DL_{CO} [% predicted] (corrected for haemoglobin) (mean, SD)	52.4	16.5	52.3	16.3	52.8	17.4	52.5	16.7
Patients with background nintedanib therapy[1]								
Number of patients (N %)	170	100.0	173	100.0	171	100.0	514	100.0
Time since first ILD diagnosis [years] (mean, SD)	3.93	3.65	4.05	4.25	5.31	5.49	4.43	4.57
UIP or UIP-like fibrotic on baseline HRCT (N %)	117	68.8	128	74.0	121	70.8	366	71.2
Baseline supplemental oxygen use (N %)	66	38.8	59	34.1	72	42.1	197	38.3
Documented to also meet the criteria for PPF (N %)	156	91.8	151	87.3	147	86.0	454	88.3
FVC [mL] (mean, SD)	2471	786	2430	769	2417	733	2439	762
FVC [% predicted] (mean, SD)	69.1	16.5	69.5	15.2	67.8	14.9	68.8	15.5
DL_{CO} [% predicted] (corrected for haemoglobin) (mean, SD)	46.2	15.8	44.3	16.2	45.0	16.6	45.1	16.2

bid：1 日 2 回投与，DBL1：初回データベースロック，DL_{CO}：一酸化炭素肺拡散能，FAS：最大の解析対象集団，FVC：努力肺活量，HRCT：高分解能コンピュータ断層撮影，ILD：間質性肺疾患，N：number，Nera：ネランドミラスト，PPF：進行性肺線維症，SD：標準偏差，UIP：通常型間質性肺炎
欠測のあった被験者は本表に表示していない。該当データについては引用元を参照のこと。
1　ベースライン時にピルフェニドンを使用していた 2 名の被験者を含む（2.2.1.1 項参照）
引用元：CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.1.7.6: 3～4

ベースライン時にその他の線維化パターンが認められた集団と比較して，UIP 又は UIP 様の線維化パターンの集団では酸素療法を使用していた被験者の割合が低かった（その他の線維化パターンの集団で 32.4%に対して，UIP 又は UIP 様の線維化パターンの集団で 25.6%）（表 2.2.1.2.2: 3）。

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

表 2.2.1.2.2: 3　ベースライン時の HRCT パターン別の疾患特性及びニンテダニブの使用状況ーFAS（1305-0023 試験：DBL1）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid		Total	
Patients with baseline UIP or UIP-like fibrotic pattern								
Number of patients (N %)	275	100.0	290	100.0	275	100.0	840	100.0
Time since first ILD diagnosis [years] (mean, SD)	4.00	3.80	3.99	4.07	4.32	4.03	4.10	3.97
Baseline nintedanib therapy (N %)[1]	117	42.5	128	44.1	121	44.0	366	43.6
Baseline supplemental oxygen use (N %)	68	24.7	66	22.8	81	29.5	215	25.6
Documented to also meet the PPF criteria (N %)	234	85.1	250	86.2	236	85.8	720	85.7
FVC [mL] (mean, SD)	2450	749	2365	752	2452	740	2421	747
FVC [% predicted] (mean, SD)	71.9	16.5	70.9	15.9	72.9	15.3	71.9	15.9
DL_{CO} [% predicted] (corrected for haemoglobin) (mean, SD)	51.4	16.7	49.5	17.2	49.6	17.6	50.2	17.2
Patients with other fibrotic pattern								
Number of patients (N %)	117	100.0	103	100.0	116	100.0	336	100.0
Time since first ILD diagnosis [years] (mean, SD)	3.78	3.23	4.41	4.97	5.24	6.34	4.47	5.03
Baseline nintedanib therapy (N %)[2]	53	45.3	45	43.7	50	43.1	148	44.0
Baseline supplemental oxygen use (N %)	42	35.9	31	30.1	36	31.0	109	32.4
Documented to also meet the PPF criteria (N %)	110	94.0	91	88.3	104	89.7	305	90.8
FVC [mL] (mean, SD)	2126	761	2216	804	2214	653	2184	739
FVC [% predicted] (mean, SD)	64.6	14.3	68.7	15.1	64.5	14.5	65.8	14.7
DL_{CO} [% predicted] (corrected for haemoglobin) (mean, SD)	45.7	15.2	46.5	15.2	48.8	17.2	47.0	16.0

bid：1 日 2 回投与，DBL1：初回データベースロック，DL_{CO}：一酸化炭素肺拡散能，FAS：最大の解析対象集団，FVC：努力肺活量，HRCT：高分解能コンピュータ断層撮影，ILD：間質性肺疾患，N：number，Nera：ネランドミラスト，PPF：進行性肺線維症，SD：標準偏差，UIP：通常型間質性肺炎
欠測のあった被験者は本表に表示していない。該当データについては引用元を参照のこと。
1　ベースライン時にピルフェニドンを使用していた 1 名（プラセボ群）の被験者を含む
2　ベースライン時にピルフェニドンを使用していた 1 名（本薬 18 mg 群）の被験者を含む
引用元：CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.1.7.8: 3～4

2.2.1.2.3　ベースライン時の肺機能及び患者報告アウトカム

ベースライン時の平均値は，%FVC が 70.1%（SD：15.8），%DLCO（Hb 補正）が 49.3%（SD：16.9）であった。これらのデータは，投与群間でおおむね同程度であった（表 2.2.1.2.3: 1）。

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

表 2.2.1.2.3: 1　ベースライン時の肺機能及び患者報告アウトカムーFAS（1305-0023 試験：DBL1）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid		Total	
Number of patients (N %)	392	100.0	393	100.0	391	100.0	1176	100.0
FVC [mL] (mean, SD)	2354	766	2326	768	2381	723	2353	752
FVC [% predicted] (mean, SD)	69.7	16.2	70.3	15.7	70.4	15.5	70.1	15.8
DL_{CO} [% predicted] (corrected for haemoglobin) (mean, SD)	49.7	16.5	48.7	16.8	49.4	17.5	49.3	16.9
L-PF total score (mean, SD)	31.0	17.5	32.0	18.2	32.4	17.9	31.8	17.9
L-PF impact total score	35.1	20.0	36.2	20.9	36.6	21.0	36.0	20.6
L-PF symptoms total score	26.8	16.9	28.0	17.3	28.2	16.7	27.7	17.0
L-PF symptoms cough domain	30.0	23.7	31.8	26.3	33.4	26.3	31.7	25.5
L-PF symptoms dyspnea domain	18.0	17.1	18.1	17.1	16.8	15.2	17.7	16.5
L-PF symptoms fatigue domain	32.5	19.4	34.0	19.8	34.4	18.1	33.6	19.1

bid：1 日 2 回投与，DBL1：初回データベースロック，DL_{CO}：一酸化炭素肺拡散能，FAS：最大の解析対象集団，FVC：努力肺活量，L-PF：Living with Pulmonary Fibrosis，Nera：ネランドミラスト，SD：標準偏差
引用元：CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.1.4.2: 1～2

部分集団別のベースライン時の肺機能及び患者報告アウトカム

部分集団別のデータを［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Section 15.1.7］に示す。ベースライン時のニンテダニブ使用の有無（非 AF 層，AF 層）別のベースライン時の肺機能については，表 2.2.1.2.2: 2 に示した。ニンテダニブ使用なしの集団と比較して，ニンテダニブ使用ありの集団では，%DLCO（Hb 補正）が低かった（ニンテダニブ使用なしの集団で 52.5%に対して，ニンテダニブ使用の集団で 45.1%）。

ベースライン時の HRCT パターン別のベースライン時の肺機能については，表 2.2.1.2.2: 3 に示した。その他の線維化パターンの集団と比較して，UIP 又は UIP 様の線維化パターンの集団では，%FVC が高く（その他の線維化パターンの集団で 65.8%に対して，UIP 又は UIP 様の線維化パターンの集団で 71.9%；以下同様），%DLCO（Hb 補正）は同程度であった（47.0%に対して，50.2%）。

2.2.1.2.4　併存疾患

ほぼすべての被験者（98.0%）がベースライン時に 1 つ以上の併存疾患を有していた。最もよくみられた併存疾患は高血圧（42.1%）であり，次いで胃食道逆流性疾患（28.1%），高脂血症（14.9%）であった（表 2.2.1.2.4: 1）。これらのデータは，投与群間でおおむね同程度であった。

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

表 2.2.1.2.4: 1　被験者の 10%超に認められたベースライン時の併存疾患－FAS（1305-0023 試験：DBL1）

SOC PT	Placebo N	 %	Nera 9 mg bid N	 %	Nera 18 mg bid N	 %	Total N	 %
Number of patients	392	100.0	393	100.0	391	100.0	1176	100.0
Patients with at least 1 concomitant diagnosis	386	98.5	384	97.7	382	97.7	1152	98.0
Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害）	211	53.8	219	55.7	206	52.7	636	54.1
Osteoporosis（骨粗鬆症）	44	11.2	53	13.5	54	13.8	151	12.8
Rheumatoid arthritis（関節リウマチ）	35	8.9	47	12.0	51	13.0	133	11.3
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	216	55.1	214	54.5	197	50.4	627	53.3
Gastrooesophageal reflux disease（胃食道逆流性疾患）	110	28.1	118	30.0	102	26.1	330	28.1
Diarrhoea（下痢）	52	13.3	51	13.0	53	13.6	156	13.3
Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害）	216	55.1	206	52.4	203	51.9	625	53.1
Hyperlipidaemia（高脂血症）	58	14.8	58	14.8	59	15.1	175	14.9
Dyslipidaemia（脂質異常症）	54	13.8	50	12.7	46	11.8	150	12.8
Vascular disorders（血管障害）	193	49.2	193	49.1	197	50.4	583	49.6
Hypertension（高血圧）	166	42.3	159	40.5	170	43.5	495	42.1

MedDRA version used for reporting: 27.1
bid：1 日 2 回投与，DBL1：初回データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，MedDRA：国際医薬用語集，N：number，Nera：ネランドミラスト，PT：基本語，SOC：器官別大分類
引用元：CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.1.4.3: 1

部分集団別の併存疾患

部分集団別のデータを［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Section 15.1.7］に示す。ニンテダニブ使用なしの集団（非 AF 層）と比較して，ニンテダニブ使用ありの集団（AF 層）では，ベースライン時に併存疾患として下痢を有していた被験者の割合が高く（ニンテダニブ使用なしの集団で 2.3%に対して，ニンテダニブ使用ありの集団で 27.4%；以下同様），関節リウマチを有していた被験者の割合が低かった（14.4%に対して，7.4%）。その他には，部分集団間で大きな差異は認められなかった（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.1.7.6: 6］）。

その他の線維化パターンの集団と比較して，UIP 又は UIP 様の線維化パターンの集団では，ベースライン時に併存疾患として関節リウマチを有していた被験者の割合が高かった（その他の線維化パターンの集団で 4.8%に対して，UIP 又は UIP 様の線維化パターンの集団で 13.9%）。その他には，部分集団間で大きな差異は認められなかった（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.1.7.8: 6］）。

2.2.1.2.5　併用療法

283 名（24.1%）の被験者がベースライン時に 1 つ以上の免疫抑制剤を使用していた（Customised drug groupings［CDG］の定義は［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Appendix 16.1.9］に添付の統計解析計画書 10.8 項を参照のこと）。これらのデータは，投与群間でおおむね同程度であった。ベースライン時に最もよく使用された免疫抑制剤（基本語）はアザチオプリン（7.3%）

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

であり，次いでメトトレキサート（4.5%），ヒドロキシクロロキン硫酸塩（3.7%），ヒドロキシクロロキン（2.8%）であった（表 2.2.1.2.5: 1）。また，ベースライン時に併用療法（ATC3 レベル）としてコルチコステロイドを使用していた被験者は，プラセボ群 42.9%，本薬 9 mg 群 42.7%，本薬 18 mg 群 44.2%であった（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.1.4.3: 2］）。

ベースライン時のニンテダニブの使用状況については表 2.2.1.2.2: 1 を参照のこと。

表 2.2.1.2.5: 1　いずれかの投与群で 1%以上に使用されたベースライン時の免疫抑制剤－FAS（1305-0023 試験：DBL1）

CDG	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid		Total	
Preferred name	N	%	N	%	N	%	N	%
Number of patients	392	100.0	393	100.0	391	100.0	1176	100.0
Patients with at least 1 baseline immunosuppressive medication of interest[1]	97	24.7	97	24.7	89	22.8	283	24.1
Azathioprine	32	8.2	35	8.9	19	4.9	86	7.3
Methotrexate	14	3.6	14	3.6	25	6.4	53	4.5
Hydroxychloroquine sulfate	20	5.1	13	3.3	10	2.6	43	3.7
Hydroxychloroquine	8	2.0	14	3.6	11	2.8	33	2.8
Tacrolimus	10	2.6	10	2.5	8	2.0	28	2.4
Ciclosporin	7	1.8	10	2.5	4	1.0	21	1.8
Leflunomide	7	1.8	6	1.5	8	2.0	21	1.8
Abatacept	1	0.3	4	1.0	7	1.8	12	1.0
Colchicine	4	1.0	2	0.5	0		6	0.5
Methotrexate sodium	1	0.3	1	0.3	4	1.0	6	0.5

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

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

引用元：CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.1.4.3: 4

DBL1 までに，97 名（8.2%）の被験者が治験薬投与下（on-treatment）で新たに 1 つ以上の免疫抑制剤の使用を開始した。免疫抑制剤の使用を開始した被験者の割合は，プラセボ群（9.2%）及び本薬 9 mg 群（9.9%）と比較して本薬 18 mg 群（5.6%）で低かった。最もよく使用された免疫抑制剤（基本語）はミコフェノール酸モフェチル（1.6%）であり，次いでアザチオプリン（1.1%），タクロリムス（1.0%）であった（表 2.2.1.2.5: 2）。

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

表 2.2.1.2.5: 2　いずれかの投与群で 1%以上に使用された治験薬投与下（on-treatment）での免疫抑制剤－FAS（1305-0023 試験：DBL1）

CDG	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid		Total	
Preferred name	N	%	N	%	N	%	N	%
Number of patients	392	100.0	393	100.0	391	100.0	1176	100.0
Patients with at least 1 baseline immunosuppressive medication of interest[1]	36	9.2	39	9.9	22	5.6	97	8.2
Mycophenolate mofetil	8	2.0	8	2.0	3	0.8	19	1.6
Azathioprine	7	1.8	3	0.8	3	0.8	13	1.1
Tacrolimus	5	1.3	5	1.3	2	0.5	12	1.0
Methotrexate	4	1.0	3	0.8	2	0.5	9	0.8
Ciclosporin	2	0.5	4	1.0	2	0.5	8	0.7
Hydroxychloroquine sulfate	2	0.5	4	1.0	2	0.5	8	0.7
Tocilizumab	0	0.0	5	1.3	1	0.3	6	0.5

bid：1 日 2 回投与，CDG：Customised drug grouping，DBL1：初回データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，N：number，Nera：ネランドミラスト
1　治験薬投与下でピルフェニドンを使用した 6 名（全体の 0.5%）の被験者を含む
引用元：CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.1.4.3: 5

DBL1 までに肺移植を受けた被験者は，プラセボ群 10 名，本薬 9 mg 群 3 名，本薬 18 mg 群 8 名であった（表 2.2.1.1.1: 1）。

DBL1 までに治験薬投与下での併用制限療法（その規定は［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Section 9.4.2.2］参照）を受けた被験者の割合は，投与群間で同程度であった（プラセボ群 8.2%，本薬 9 mg 群 8.4%，本薬 18 mg 群 8.2%）。強力な CYP3A 阻害薬を使用した被験者は，本薬 18 mg 群（10 名［2.6%］）で多かった（プラセボ群 1 名［0.3%］，本薬 9 mg 群 2 名［0.5%］）（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.1.4.3: 6］）。

救援治療としてのニンテダニブ使用については 2.2.2.7.2 項に示す。

2.2.1.3　投与期間

2.2.1.3.1　DBL1

治験薬を 52 週間（12 カ月）以上投与された被験者の割合は全体で 80%超であった。DBL1 までの投与期間の平均値は，全体で約 14 カ月（SD：5.3）であり，DBL1 までの投与期間が 15 カ月以上であった被験者の割合は約 53%であった。DBL1 での投与期間の最大値は，25 カ月であった。投与期間のデータは投与群間で同程度であった（表 2.2.1.3.1: 1）。

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

表 2.2.1.3.1: 1　治験薬の曝露状況－Treated set（1305-0023 試験：DBL1）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid		Total	
Number of patients (N %)	392	100.0	393	100.0	391	100.0	1176	100.0
Duration of exposure [months]								
Mean, SD	14.5	5.1	14.5	5.3	14.2	5.4	14.4	5.3
Median (Q1, Q3)	15.1	(13.5, 17.5)	15.3	(13.9, 17.7)	15.1	(13.5, 17.6)	15.2	(13.6, 17.6)
Min, max	0.2	25.0	0.1	24.3	0.4	24.2	0.1	25.0
Exposure categories (N %)								
≥3 months	371	94.6	365	92.9	359	91.8	1095	93.1
≥6 months	351	89.5	347	88.3	342	87.5	1040	88.4
≥12 months	315	80.4	322	81.9	309	79.0	946	80.4
≥15 months	206	52.6	215	54.7	203	51.9	624	53.1
≥18 months	89	22.7	91	23.2	89	22.8	269	22.9
Total exposure [years]	473.26		475.96		463.05		1412.27	

bid：1 日 2 回投与，DBL1：初回データベースロック，Max：最大値，Min：最小値，N：number，Nera：ネランドミラスト，Q1：第 1 四分位数，Q3：第 3 四分位数，SD：標準偏差
引用元：CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.1.5: 1

投与中断期間を除いた治験薬の曝露状況の要約を［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.1.5: 2］に示す。

治験薬の投与を少なくとも 1 回中断した被験者の割合は，プラセボ群（20.7%）と比較して本薬 9 mg 群（26.7%）及び本薬 18 mg 群（25.1%）で高かった。投与中断期間はばらつきが大きく，その中央値はプラセボ群（14.0 日）及び本薬 18 mg 群（12.5 日）と比較して本薬 9 mg 群（21.0 日）で長かった（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.1.5: 3］）。

投与中止については 2.2.1.1 項を参照。

部分集団別の曝露状況

ベースライン時のニンテダニブ使用の有無による部分集団別では，治験薬の投与期間の平均値に投与群間で大きな差異はみられなかった（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.1.7.6: 7］）。

ベースライン時の HRCT パターンによる部分集団別では，治験薬の投与期間の平均値に投与群間で大きな差異はみられなかった（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.1.7.8: 7］）。

DBL1 までの観察期間

DBL1 までの観察期間の平均値は，すべての投与群で約 15 カ月（SD：約 4）であり，DBL1 までの観察期間が 15 カ月以上であった被験者の割合は約 58%であった（表 2.2.1.3.1: 2）。

DBL1 で治験を継続中の被験者は 84.6%, 肺移植を受けた被験者は 1.8%, 死亡した被験者は 9.1%であった。DBL1 までに治験を中止した被験者は 4.5%であった（表 2.2.1.1.1: 1）。

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

表 2.2.1.3.1: 2　観察期間（治験薬の初回投与日から被験者の生存を確認した最終連絡日までの期間）－FAS（1305-0023 試験：DBL1）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid		Total	
Number of patients (N %)	392	100.0	393	100.0	391	100.0	1176	100.0
Observation time [month]								
Mean, SD	15.4	4.0	15.6	4.0	15.4	4.0	15.4	4.0
Median (Q1, Q3)	15.4	(13.9, 17.6)	15.6	(14.2, 17.9)	15.4	(14.0, 17.8)	15.4	(14.0, 17.8)
Min, max	0.7	25.0	0.2	24.3	0.8	24.2	0.2	25.0
Observation time categories (N %)								
≥3 months	387	98.7	385	98.0	381	97.4	1153	98.0
≥6 months	376	95.9	376	95.7	374	95.7	1126	95.7
≥12 months	348	88.8	353	89.8	348	89.0	1049	89.2
≥15 months	221	56.4	230	58.5	225	57.5	676	57.5
≥18 months	93	23.7	99	25.2	95	24.3	287	24.4
Total observation time [years]	502.61		510.77		501.84		1515.23	

bid：1 日 2 回投与，DBL1：初回データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，Max：最大値，Min：最小値，N：number，Nera：ネランドミラスト，Q1：第 1 四分位数，Q3：第 3 四分位数，SD：標準偏差
引用元：CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.1.5: 4

2.2.1.4　服薬遵守状況

52 週時までの服薬遵守率の平均値は 98.0%（SD：4.9）であり，服薬遵守率が 80%以上 120%以下であった被験者の割合は全体の 95.0%であった。

DBL1 までの服薬遵守率はほとんどの被験者で良好であり，服薬遵守率の頻度分布は投与群間で同様であった。服薬遵守率が 80%以上 120%以下であった被験者の割合は全体の 94.6%であった（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.1.6: 1］）。

2.2.2　有効性の結果

有効性の解析は FAS を対象として実施した。

主要評価項目の解析方法及び検定手順は 1.4.2.2 項を，重要な副次評価項目の解析方法及び検定手順は 1.4.2.3 項を参照のこと。他の副次評価項目及びその他の有効性評価項目について提示する p 値は名目上の値とみなし，多重性の調整は行わなかった。

2.2.2.1　主要評価項目（DBL1）

主要評価項目は，52 週時の FVC（mL）のベースラインからの絶対変化量であった。

2.2.2.1.1　主要評価項目の主要解析

主要 estimand は，肺移植及び死亡以外の中間事象を治療方針（treatment policy）ストラテジーに従って取り扱うアプローチに基づいた（1.4.2.2 項）。

52 週時の FVC（mL）のベースラインからの調整済み平均絶対変化量は，プラセボ群−165.8 mL（95%CI：−190.5～−141.0），本薬 9 mg 群−84.6 mL（95%CI：−109.6～−59.7），本薬 18 mg 群−98.6 mL

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

（95%CI：−123.7～−73.4）であった。以下に示すとおり，本薬 9 mg 群及び本薬 18 mg 群とプラセボ群との投与群間差はいずれも統計学的に有意であった。52 週時の FVC（mL）のベースラインからの絶対変化量のプラセボ群との調整済み平均値の差は，本薬 9 mg 群では 81.1 mL（95%CI：46.0～116.3，p<0.0001），本薬 18 mg 群では 67.2 mL（95%CI：31.9～102.5，p=0.0002）であった（表 2.2.2.1.1: 1）。

全体の第一種の過誤確率を 5%に保つためのグラフィカルアプローチによる検定手順（1.4.2.1 項）に基づき，主要評価項目について，本薬の両用量でプラセボに対する優越性が示された（本薬 18 mg 群：p=0.0002 であり，最初に割り当てられた α=0.04 を下回った；本薬 9 mg 群：p<0.0001 であり，更新された α=0.03 を下回った）。主要評価項目については，両用量の本薬群で有意であったため，α=0.05 は本薬 18 mg 1 日 1 回とプラセボを比較する重要な副次評価項目の検定に持ち越された。

表 2.2.2.1.1: 1　52 週時の FVC（mL）のベースラインからの絶対変化量－FAS（1305-0023 試験：DBL1）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
Number of patients in FAS, N	392		393		391	
Number of patients analysed, N[1]	391		390		390	
Baseline (mean, SD)	2353.6	766.2	2325.5	767.6	2381.4	722.8
Week 52 change from baseline						
Adjusted mean	−165.8		−84.6		−98.6	
95% CI	−190.5	−141.0	−109.6	−59.7	−123.7	−73.4
Comparison vs. placebo						
Adjusted mean	--		81.1		67.2	
95% CI	--		46.0	116.3	31.9	102.5
p-value[2]	--		<0.0001		0.0002	

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

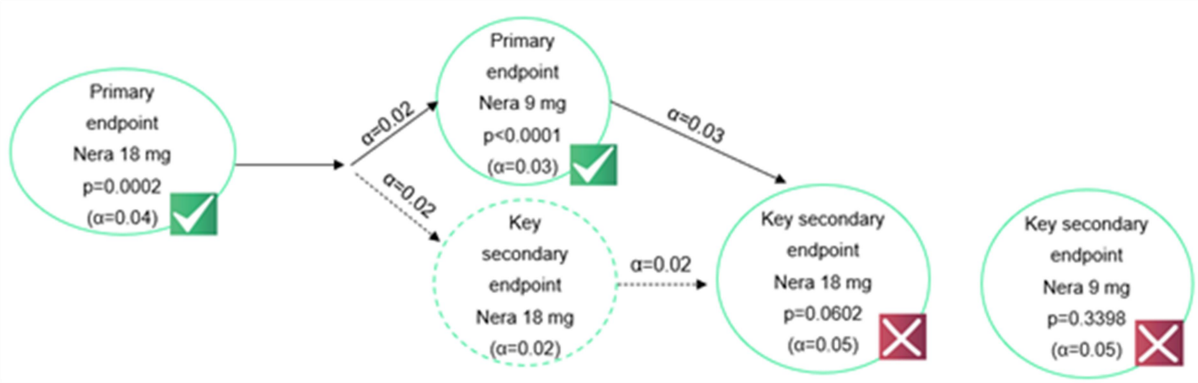
各 Visit 時における治療（カテゴリー変数）の効果，各 Visit 時におけるベースライン時のニンテダニブ投与（カテゴリー変数）の効果，各 Visit 時におけるベースライン時の HRCT パターン（カテゴリー変数）の効果，及び各 Visit 時におけるベースライン時の FVC（mL）（連続変数）の効果を固定効果として含めた MMRM に基づく。各被験者に対する時間と切片をランダム効果として含めた。Visit は反復測定とし，被験者内誤差のモデリングには無構造の共分散構造を用いた。

1　ベースライン時及び少なくとも 1 つのベースライン後の測定値を有する被験者を含めた。全体で，ベースライン後の値がなかった 5 名の被験者を解析から除外した（患者#[redacted]［プラセボ群］，#[redacted]，#[redacted]，及び#[redacted]［本薬 9 mg 群］，#[redacted]［本薬 18 mg 群］）（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Appendix 16.2.6_Listing 1.1］）。

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

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

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

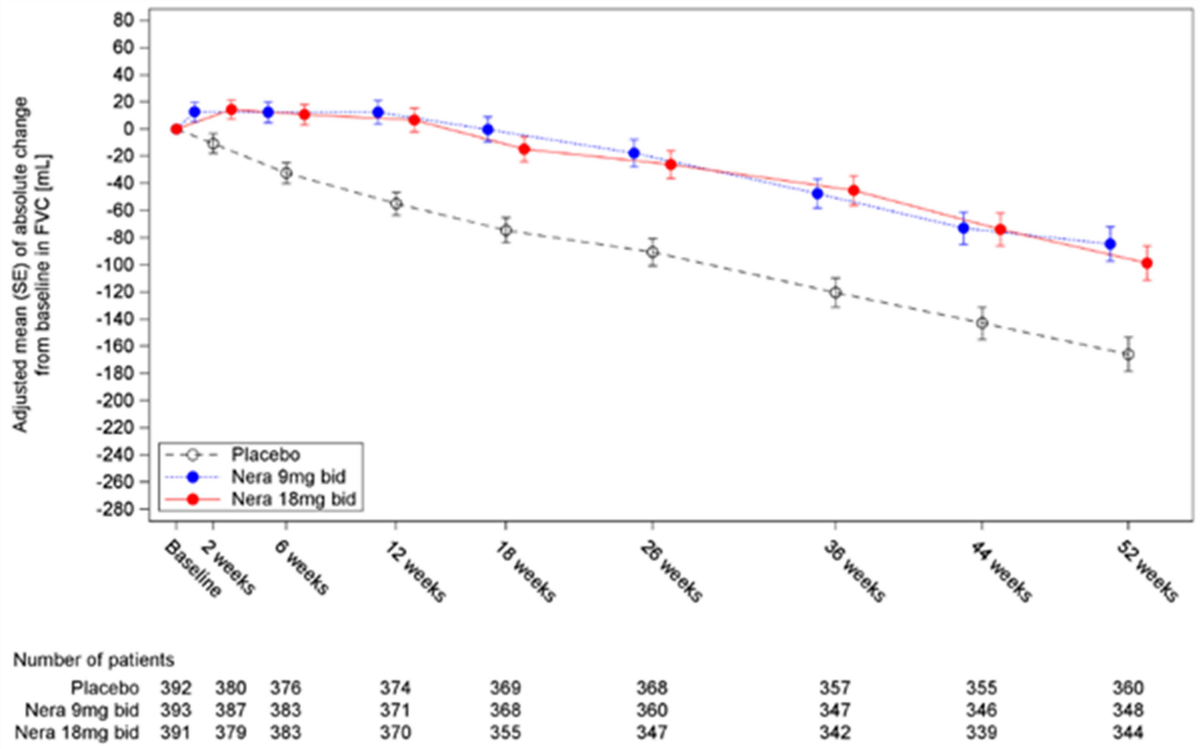


DBL1：初回データベースロック，Nera：ネランドミラスト
注） 本薬 18 mg 群を対象とした主要評価項目の検定に割り当てられた α の 50%（すなわち 0.02）が再利用され，次の検定（本薬 9 mg 群を対象とした主要評価項目の検定）に分配して加えられ，更新された α は 0.03 となった。
引用元：CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Figure 11: 6

図 2.2.2.1.1: 1　　検証的検定の結果（1305-0023 試験：DBL1）

FVC（mL）のベースラインからの調整済み平均絶対変化量の推移から，本薬 9 mg 群及び本薬 18 mg 群でランダム割付け後 2 週時からプラセボ群と比較して FVC 低下抑制が認められ，52 週時まで維持された。FVC（mL）のベースラインからの調整済み平均絶対変化量の経時推移は，本薬 9 mg 群と本薬 18 mg 群でほぼ重なり合っていた（図 2.2.2.1.1: 2）。

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



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

図 2.2.2.1.1: 2　52 週間の FVC（mL）のベースラインからの調整済み平均絶対変化量（SE）ーFAS（1305-0023 試験：DBL1）

2.2.2.1.2　主要評価項目の感度分析及び補足解析

主要解析の頑健性について，探索的な感度分析及び補足解析（1.4.2.2 項）で検討した。事前に規定したすべての解析，及びベースライン時にピルフェニドンを使用していた 2 名の被験者を除外した解析（事後解析）（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Section 9.8.3］）を含め，感度分析及び補足解析のすべての結果が，主要評価項目の主要解析の結果と一貫していた（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Figure 15.2.1.2.6: 1，Figure 15.2.1.4.6: 1，Table 15.2.1.2.5: 1，Appendix 16.1.13.1_Figure 7.1.4.5，Figure 9.1.1.3］）。感度分析とした，誤った層別化の影響の解析（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Figure 15.2.1.2.6: 1］），及び FVC の外れ値（52 週時の FVC［mL］のベースラインからの増加量又は減少量が 1000 mL 超）を除外した解析（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Appendix 16.1.13.1_Table 7.1.2.3，Figure 7.1.2.4］）の結果からも，主要解析の結果との一貫性が確認された。

さらに，Multiple Delta Adjustment Method を用いて tipping point 解析を実施し，「missing at random」の仮定からどの程度大きく乖離すると主要解析の結論が覆ることになるかを検討した。結果の頑健性について，missing at random からの乖離の程度に基づき考察した。プラセボ群のシフトが 0 mL/週かつ本薬群のシフトが 0 mL/週の場合のシフトパラメータ値の組合せを reference point とした。

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

この組合せでの検討では，主要解析で用いたように欠測メカニズムとして missing at random を仮定し，いずれの投与群にもシフトなしが適用された。

52 週時に，死亡以外の理由により FVC 値が欠測であった被験者は，プラセボ群 32 名（8.2%），本薬 9 mg 群 45 名（11.5%）及び本薬 18 mg 群 47 名（12.0%）であった（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.2.1.2.1.2: 1］）。シフトが−20～+10 mL/週の範囲を，各投与群の FVC 値の欠測を補完するために適用した。各シフトの組合せに対して，ANCOVA モデルで推定される 52 週時におけるプラセボ群との投与群間差を各補完データセットで計算し，それらの結果をルービンの規則で統合した（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.2.1.2.1.2: 2］）。主要評価項目の tipping point 解析結果のヒートマップを［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Figure 15.2.1.2.1.2: 1］に示す。ヒートマップには，シフトパラメータの組合せ（mL/週）を用いた Multiple Delta Adjustment Method に基づき，本薬群 vs プラセボ群の一対比較に対して得られた p 値を表示している（詳細は［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Appendix 16.1.9］に添付の統計解析計画書を参照のこと）。

主要解析の結論を覆すためには，死亡以外の理由による FVC の欠測値に対する missing at random の仮定からの非常に大きな乖離が必要とされることが示された。プラセボ群がシフトなし（すなわち，シフトが 0 mL/週）の場合に，投与群間差の p 値が 0.05 を上回る結果を得るためには，本薬群のシフトが本薬 9 mg 群で少なくとも−19 mL/週（年間 988 mL の FVC 低下に相当），本薬 18 mg 群では−12 mL/週（年間 624 mL の FVC 低下に相当）でなければならないことが示された（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Figure 15.2.1.2.1.2: 1］）。このような組合せが起きる可能性は低いことから，欠測値のパターンがプラセボ群と比較して本薬 9 mg 群又は本薬 18 mg 群に不利なものであったとしても，主要解析の結果は実質的な影響を受けないと考えられた。

2.2.2.1.3 主要評価項目の部分集団解析

人口統計学的特性，ベースライン時の疾患特性及びニンテダニブの使用の有無により事前に規定した部分集団で，治療効果の一貫性について検討した。部分集団解析は探索的な解析であり，検定の多重性は調整しなかった。

部分集団解析の概要

52 週時の FVC（mL）のベースラインからの調整済み平均絶対変化量は，事前に規定した部分集団では両用量の本薬群でおおむね一貫していた。部分集団での群間差の点推定値は，プラセボ群に対して本薬 9 mg 群及び本薬 18 mg 群の結果が優れていることを示しており，全体（overall）での点推定値の 95%CI の範囲内におおむね含まれていた（図 2.2.2.1.3: 1 及び図 2.2.2.1.3: 2）。また，各部分集団のプラセボ群の低下量の違いを考慮しても結果はおおむね同様であった。プラセボ群に対する両用量の本薬群の治療効果（絶対変化量）は，男性と比較して女性で小さいことが示唆されたが，プラセボ群で FVC のベースライン時からの減少量は男性と比較して女性で小さく，その結果 FVC 減少量のプラセボ群に対する相対的な低下抑制の程度は，男女間でおおむね同

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

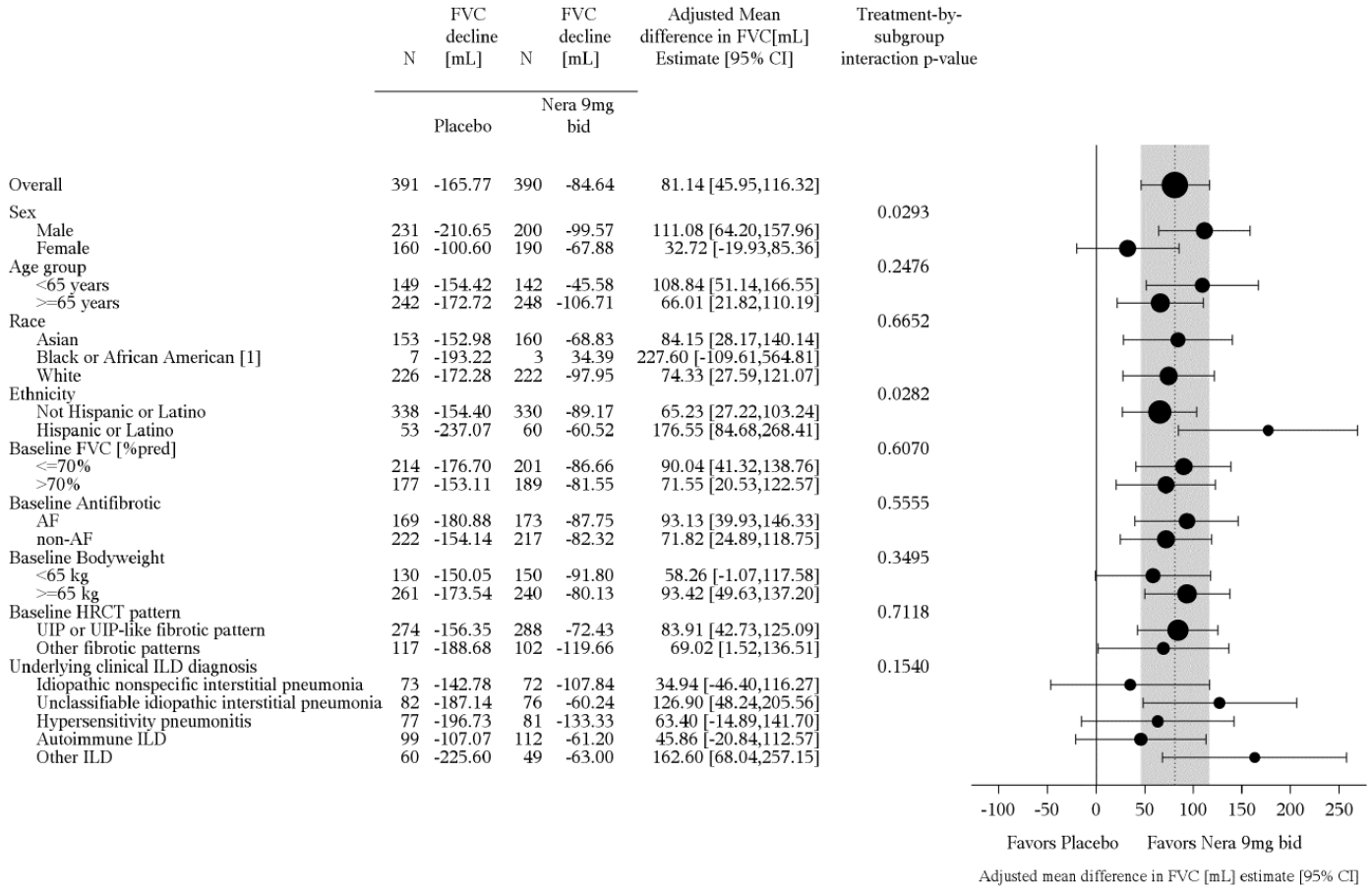
様であった（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.2.1.3.1: 1，Figure 15.2.1.3.1: 1］）。

ILD 臨床診断による部分集団では，本薬の治療効果は両用量の本薬群で一貫していた。交互作用の p 値は本薬 9 mg 群とプラセボ群との比較で 0.1540，本薬 18 mg 群とプラセボ群との比較で 0.9082 であった（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.2.1.3.9: 1］）。各自己免疫性 ILD ごとの部分集団解析結果は 7 項を参照のこと。

国際ガイドラインに基づく PPF 基準を満たした患者の部分集団解析結果を 7 項に提示した。

ベースライン時のニンテダニブ使用の有無及びベースライン時の HRCT パターンによる部分集団解析の結果については後述する。

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



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

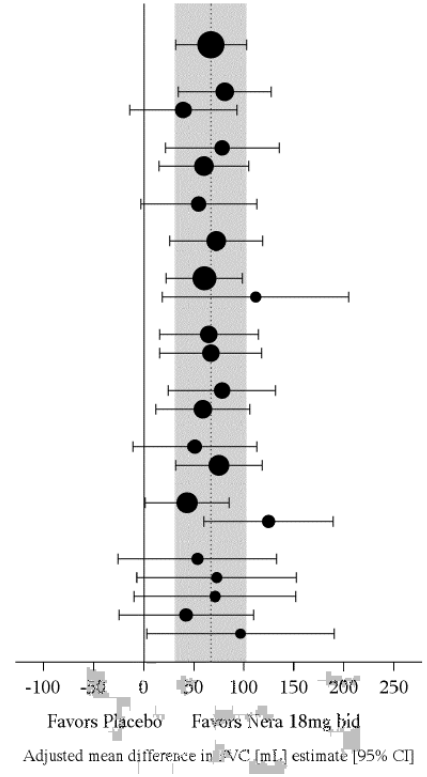
1　　黒人又はアフリカ系アメリカ人の集団については，被験者数が少ないため，調整済み平均値の差をプロットしていない。

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

図 2.2.2.1.3: 1　　52 週時の FVC（mL）のベースラインからの絶対変化量（主要評価項目）の部分集団解析の Forest plot（本薬 9 mg 群 vs. プラセボ群）－FAS（1305-0023 試験：DBL1）

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

	Placebo N	Placebo FVC decline [mL]	Nera 18mg bid N	Nera 18mg bid FVC decline [mL]	Adjusted Mean difference in FVC[mL] Estimate [95% CI]	Treatment-by-subgroup interaction p-value
Overall	391	-165.77	390	-98.59	67.18 [31.91,102.46]	
Sex						0.2552
Male	231	-210.65	219	-129.87	80.78 [34.48,127.09]	
Female	160	-100.60	171	-60.97	39.62 [-14.03,93.28]	
Age group						0.6146
<65 years	149	-154.42	152	-75.93	78.49 [21.72,135.27]	
>=65 years	242	-172.72	238	-112.81	59.91 [15.06,104.76]	
Race						0.8224
Asian	153	-152.98	144	-98.17	54.81 [-2.88,112.50]	
Black or African American [1]	7	-193.22	6	-68.87	124.35 [-150.32,399.03]	
White	226	-172.28	235	-99.89	72.39 [26.15,118.63]	
Ethnicity						0.3171
Not Hispanic or Latino	338	-154.40	333	-94.05	60.35 [22.28,98.41]	
Hispanic or Latino	53	-237.07	57	-125.49	111.57 [18.71,204.44]	
Baseline FVC [%pred]						0.9591
<=70%	214	-176.70	194	-111.80	64.90 [15.72,114.08]	
>70%	177	-153.11	196	-86.35	66.75 [15.82,117.68]	
Baseline Antifibrotic						0.5997
AF	169	-180.88	170	-102.87	78.01 [24.23,131.79]	
non-AF	222	-154.14	220	-95.23	58.91 [12.06,105.76]	
Baseline Bodyweight						0.5321
<65 kg	130	-150.05	126	-99.04	51.02 [-10.81,112.84]	
>=65 kg	261	-173.54	264	-98.52	75.02 [32.01,118.03]	
Baseline HRCT pattern						0.0384
UIP or UIP-like fibrotic pattern	274	-156.35	274	-113.32	43.03 [1.05,85.00]	
Other fibrotic patterns	117	-188.68	116	-64.11	124.56 [59.85,189.27]	
Underlying clinical ILD diagnosis						0.9082
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia	73	-142.78	82	-89.30	53.48 [-25.89,132.85]	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	82	-187.14	73	-114.34	72.81 [-6.60,152.21]	
Hypersensitivity pneumonitis	77	-196.73	72	-125.68	71.06 [-9.47,151.59]	
Autoimmune ILD	99	-107.07	113	-64.85	42.22 [-24.85,109.30]	
Other ILD	60	-225.60	50	-129.27	96.33 [2.65,190.00]	



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

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

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

図 2.2.2.1.3: 2　　52 週時の FVC（mL）のベースラインからの絶対変化量（主要評価項目）の部分集団解析の Forest plot（本薬 18 mg 群 vs. プラセボ群）－FAS（1305-0023 試験：DBL1）

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

ベースライン時のニンテダニブ使用の有無別の部分集団

プラセボ群では，52 週時の FVC（mL）のベースラインからの絶対変化量は，ニンテダニブ使用なしの集団（非 AF 層）で約−150 mL，ニンテダニブ使用ありの集団（AF 層）で約−180 mL であり，ニンテダニブ使用なしの集団と比較してニンテダニブ使用ありの集団の方が大きな減少を示した（表 2.2.2.1.3: 1 及び［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Figure 15.2.1.3.6: 1］）。

本薬（9 mg 及び 18 mg の 1 日 2 回投与）の治療効果は両部分集団で認められ，52 週時の FVC 減少量のプラセボ群に対する相対低下抑制率は同程度であった（両部分集団の両用量で 38%～51%）（図 2.2.2.1.3: 1，図 2.2.2.1.3: 2，図 2.2.2.1.3: 3 及び表 2.2.2.1.3: 1）。

表 2.2.2.1.3: 1　ベースライン時のニンテダニブ使用の有無別の 52 週時の FVC（mL）のベースラインからの絶対変化量－FAS（1305-0023 試験：DBL1）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
Patients without background nintedanib, N analysed[1]	222		217		220	
Baseline (mean, SD)	2264.1	739.8	2243.7	758.6	2354.0	715.0
Week 52 change from baseline						
Adjusted mean	−154.1		−82.3		−95.2	
95% CI	−187.1	−121.2	−115.9	−48.8	−128.6	−61.9
Comparison vs. placebo						
Adjusted mean	--		71.8		58.9	
95% CI	--		24.9	118.8	12.1	105.8
Patients with background nintedanib, N analysed[1, 2]	169		173		170	
Baseline (mean, SD)	2470.6	786.3	2429.6	768.7	2416.6	733.4
Week 52 change from baseline						
Adjusted mean	−180.9		−87.8		−102.9	
95% CI	−218.6	−143.2	−125.4	−50.2	−141.2	−64.5
Comparison vs. placebo						
Adjusted mean	--		93.1		78.0	
95% CI	--		39.9	146.3	24.2	131.8

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

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

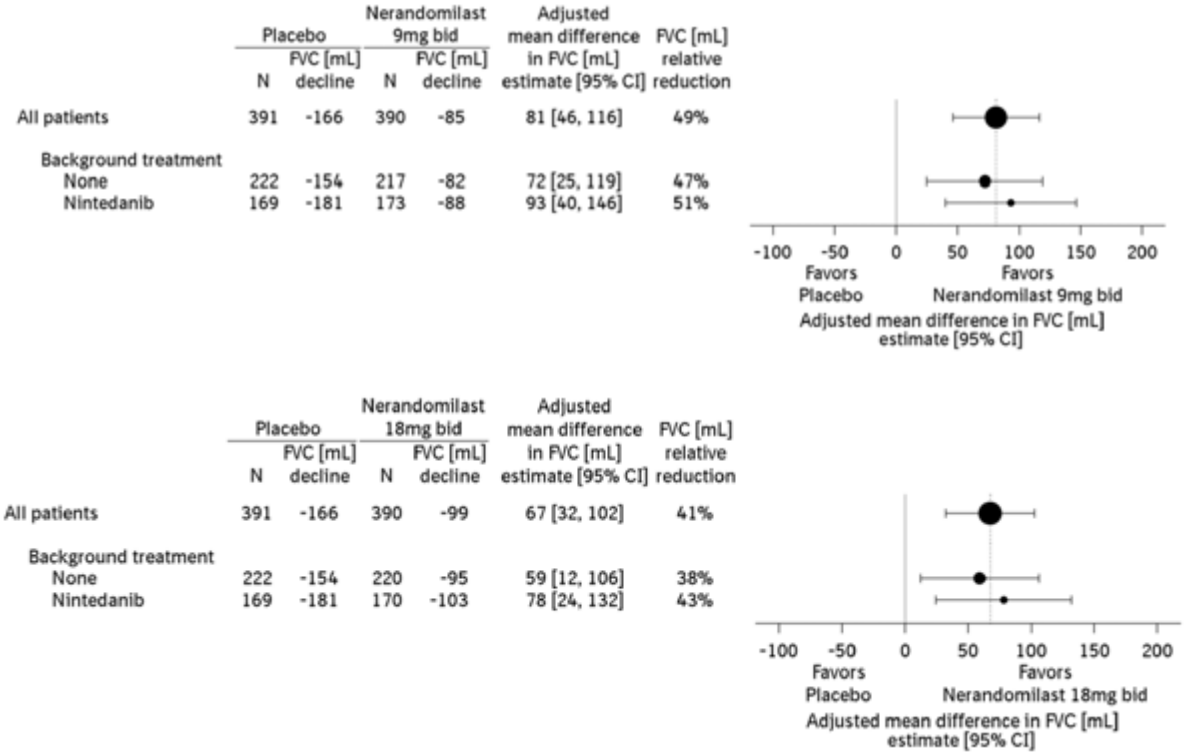
ベースライン時のニンテダニブ使用の有無による部分集団と投与群との交互作用は p=0.5555（本薬 9 mg 群 vs. プラセボ群）及び p=0.5997（本薬 18 mg 群 vs. プラセボ群）

1　ベースライン時及び少なくとも 1 つのベースライン後の測定値を有する被験者を含めた。

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

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

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



bid：1 日 2 回投与，CI：信頼区間，DBL1：初回データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，FVC：努力肺活量，N：number
引用元：CTD 5.3.5.1-03-12_csap162_206893_11175477_Figure 3.1.1

図 2.2.2.1.3: 3　ベースライン時のニンテダニブ使用の有無別の 52 週時の FVC（mL）のベースラインからの絶対変化量の Forest plot（本薬群 vs. プラセボ群）－FAS（1305-0023 試験：DBL1）

ベースライン時の HRCT パターン別の部分集団

全体として，ベースライン時の HRCT パターン別の両部分集団で，本薬（9 mg 及び 18 mg の 1 日 2 回投与）の治療効果は一貫していた。本薬 9 mg 群では，プラセボ群に対する治療効果は両部分集団で同様であった。本薬 18 mg 群では，プラセボ群に対して良好な治療効果が認められ，UIP 又は UIP 様の線維化パターンの集団と比較してその他の線維化パターンの集団で数値的に大きかった（交互作用の p 値は 0.0384）（表 2.2.2.1.3: 2 及び［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Figure 15.2.1.3.8: 1］）。

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

表 2.2.2.1.3: 2　ベースライン時の HRCT パターン別の 52 週時の FVC（mL）のベースラインからの絶対変化量－FAS（1305-0023 試験：DBL1）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
Patients with UIP or UIP-like fibrotic pattern on baseline HRCT, N analysed[1]	274		288		274	
Baseline (mean, SD)	2450.4	748.9	2364.5	751.9	2451.9	740.2
Week 52 change from baseline						
Adjusted mean	−156.4		−72.4		−113.3	
95% CI	−185.9	−126.9	−101.2	−43.7	−143.3	−83.4
Comparison vs. placebo						
Adjusted mean	--		83.9		43.0	
95% CI	--		42.7	125.1	1.1	85.0
Patients with other fibrotic patterns on baseline HRCT, N analysed[1]	117		102		116	
Baseline (mean, SD)	2126.3	761.4	2215.9	804.1	2214.1	653.0
Week 52 change from baseline						
Adjusted mean	−188.7		−119.7		−64.1	
95% CI	−234.3	−143.1	−169.6	−69.7	−110.3	−18.0
Comparison vs. placebo						
Adjusted mean	--		69.0		124.6	
95% CI	--		1.5	136.5	59.9	189.3

bid：1 日 2 回投与，CI：信頼区間，DBL1：初回データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，FVC：努力肺活量，HRCT：高分解能コンピュータ断層撮影，MMRM：混合効果反復測定モデル，N：number，Nera：ネランドミラスト，SD：標準偏差，UIP：通常型間質性肺炎
各 Visit 時における治療（カテゴリー変数）の効果，各 Visit 時におけるベースライン時のニンテダニブ投与（カテゴリー変数）の効果，各 Visit 時におけるベースライン時の HRCT パターン（カテゴリー変数）の効果，及び各 Visit 時におけるベースライン時の FVC（mL）（連続変数）の効果を固定効果として含めた MMRM に基づく。Visit は反復測定とし，被験者内誤差のモデリングには無構造の共分散構造を用いた。
ベースライン時の HRCT パターンによる部分集団と投与群との交互作用は p=0.7118（本薬 9 mg 群 vs. プラセボ群）及び p=0.0384（本薬 18 mg 群 vs. プラセボ群）
1　ベースライン時及び少なくとも 1 つのベースライン後の測定値を有する被験者を含めた。
引用元：CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.2.1.3.8: 1

2.2.2.2　重要な副次評価項目

重要な副次評価項目は，検証的な評価項目であり，治験薬の初回投与日から，ILD の初回急性増悪（確定したイベント及び疑われるイベント［定義は 1.3.2.2 項参照］），呼吸器疾患による初回入院，又は死亡のいずれかが最初に発生するまでの期間であった。ILD の急性増悪及び呼吸器疾患による入院については独立判定委員会による判定は実施しなかった。

2.2.2.2.1　重要な副次評価項目の主要解析

2.2.2.2.1.1　DBL1

重要な副次評価項目の仮説検定は，DBL1 までの治験期間中の全データに基づいて実施した。主要 estimand は，治療方針（treatment policy）アプローチに基づき，52 週間以降のデータを含む DBL1 の全データを用いた（1.4.2.3 項）。

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

DBL1 までの治験期間中に，ILD の初回急性増悪，呼吸器疾患による初回入院，又は死亡のいずれかが最初に発生するまでの期間（重要な副次評価項目）の概要を表 2.2.2.2.1.1: 1 に示す。また，同表には 52 週時にイベントの発生が認められている被験者の推定確率も含めた。

重要な副次評価項目のイベントが発生した被験者は，プラセボ群 122 名（31.1%），本薬 9 mg 群 110 名（28.0%），本薬 18 mg 群 95 名（24.3%）であり，プラセボ群と比較して本薬 9 mg 群及び本薬 18 mg 群で数値的に少なく，本薬 18 mg 群で最も少なかった。重要な副次評価項目への寄与が最も大きかったイベントは，呼吸器疾患による入院であり，重要な副次評価項目の最初に発生したイベントのうちの約半数を占めた（表 2.2.2.2.1.1: 1）。

重要な副次評価項目について，プラセボ群に対するハザード比は本薬 9 mg 群で 0.88（95%CI：0.68～1.14，p=0.3398），本薬 18 mg 群で 0.77（95%CI：0.59～1.01，p=0.0602）であり，リスクはプラセボ群と比較して両用量の本薬群で数値的に低く，本薬 18 mg 群で最も低かったが，本薬のいずれの用量でもプラセボとの統計学的な有意差は認められなかった（図 2.2.2.1.1: 1）。本薬 18 mg 群では，プラセボ群に対する治療効果は統計学的に有意ではなかったが，ハザード比及び Kaplan-Meier 曲線でプラセボ群と比較してリスクが低下する傾向が認められた。本薬 9 mg 群では，この傾向は顕著ではなかった（表 2.2.2.2.1.1: 1 及び図 2.2.2.2.1.1: 1）。

52 週時にイベントの発生が認められている被験者の推定割合は，プラセボ群と比較して本薬 18 mg 群で低かった（推定割合の差：−6.6%［95%CI：−12.5～−0.7］）。本薬 9 mg 群では，プラセボ群との推定割合の差は−3.7%（95%CI：−9.7～2.3）であった（表 2.2.2.2.1.1: 1）。

重要な副次評価項目の構成要素を個別の評価項目として解析した結果を，2.2.2.3.2 項（ILD の急性増悪），2.2.2.3.3 項（呼吸器疾患による入院）及び 2.2.2.3.4 項（死亡）に示す。

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

表 2.2.2.2.1.1: 1　ILD の初回急性増悪，呼吸器疾患による初回入院，又は死亡のいずれかが最初に発生するまでの期間（重要な副次評価項目）－FAS（1305-0023 試験：DBL1）

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

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

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

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

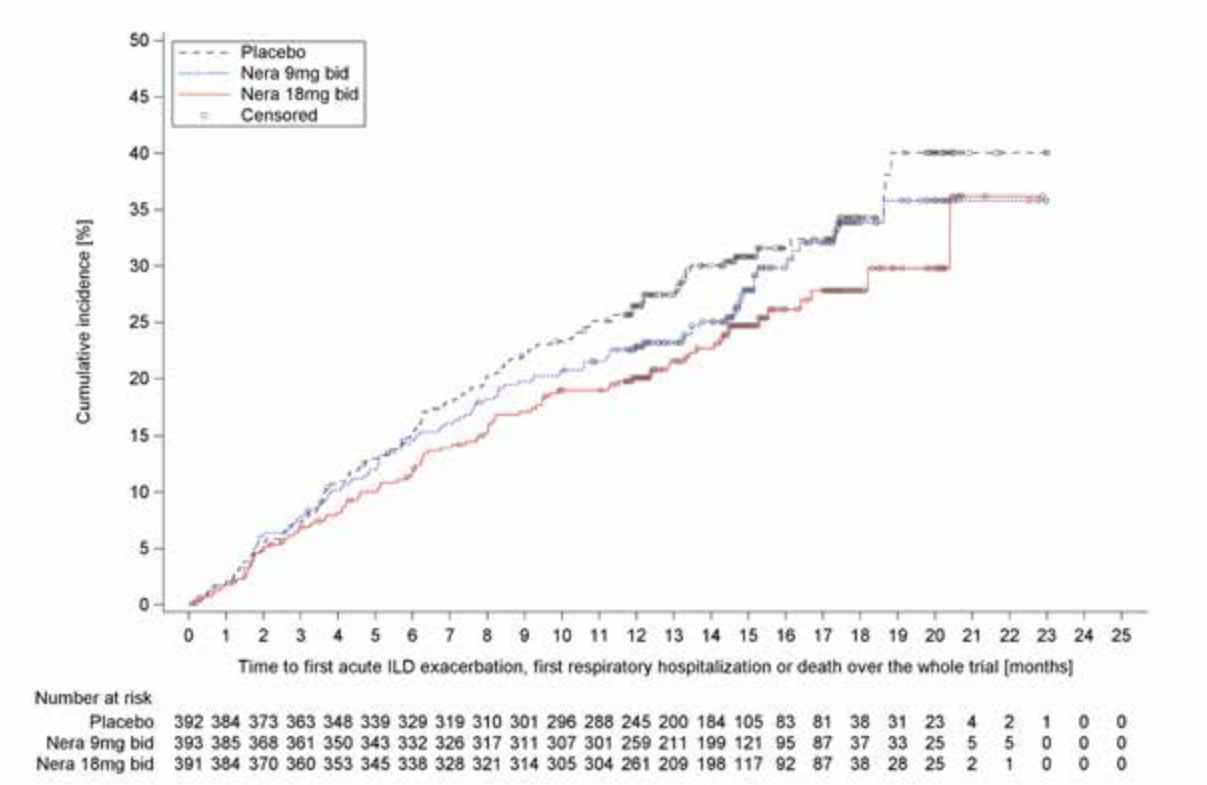
3　Kaplan-Meier 推定量に基づく

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

累積イベント発生率は，本薬 9 mg 群では，6 カ月時点でプラセボ群よりも数値的に低下しはじめ，その後，打ち切りのほとんどが発生した 15 カ月時点まで差は広がり続けた。本薬 18 mg 群では，3 カ月時点でプラセボ群よりもさらに低下しはじめ，その後 DBL1 の観察期間終了時まで差は広がり続けた（図 2.2.2.2.1.1: 1）。治験デザイン（図 1.2.2: 1）から想定されるとおり，DBL1 によって 12 カ月間（52 週間）後に相当数の管理上の打ち切り[8]が発生した。

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

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



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

図 2.2.2.2.1.1: 1　ILD の初回急性増悪，呼吸器疾患による初回入院，又は死亡のいずれかが最初に発生するまでの期間（重要な副次評価項目）の Kaplan-Meier 推定量に基づく累積イ　ント発生率－FAS（1305-0023 試験：DBL1）

2.2.2.2.2　重要な副次評価項目の感度分析及び補足解析

2.2.2.2.2.1　DBL1

重要な副次評価項目について，探索的な感度分析及び補足解析（1.4.2.3 項）の結果を以下に示す。事前に規定したすべての解析，及びベースライン時にピルフェニドンを使用していた 2 名の被験者を除外した解析（事後解析）（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Section 9.8.3］）を含め，DBL1 の全データを用いた感度分析及び補足解析のすべての結果が，重要な副次評価項目の主要解析の結果と一貫していた（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Figure 15.2.2.1.2: 2，Figure 15.2.2.1.4.5: 1，Appendix 16.1.13.1_Table 9.1.2.1.1］）。

2.2.2.2.3　重要な副次評価項目の部分集団解析

2.2.2.2.3.1　DBL1

部分集団解析の概要

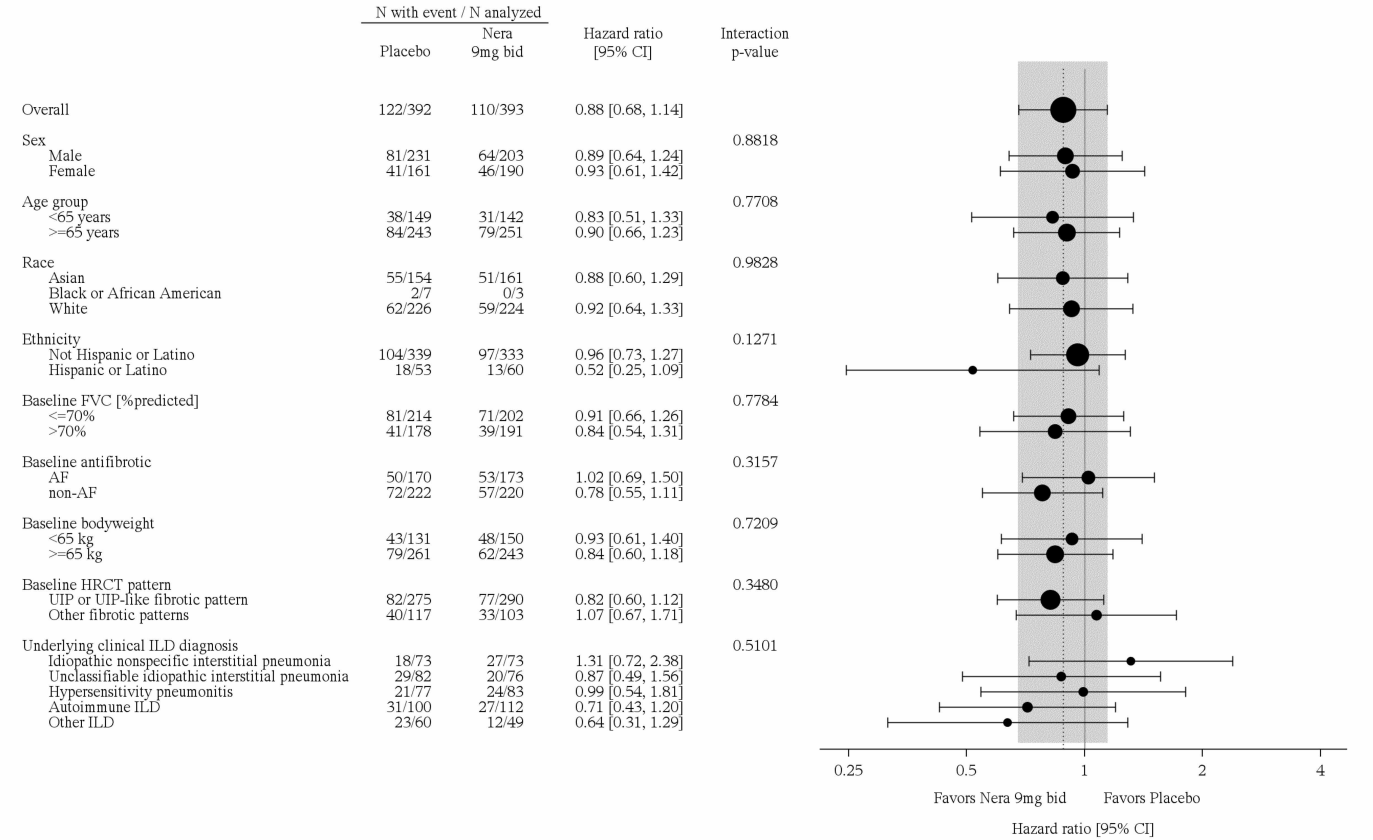
DBL1 の全データを用いた重要な副次評価項目の部分集団解析の結果は，部分集団間でおおむね一貫していた。ILD 臨床診断別では，特発性非特異的間質性肺炎の集団で，両用量の本薬群の

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

プラセボ群に対するハザード比は 1 を超えたが，全体として交互作用の p 値は ILD 臨床診断による 5 つの部分集団間で治療効果が異なることを示唆するものではなかった（図 2.2.2.2.3.1: 1 及び図 2.2.2.2.3.1: 2）。

ベースライン時のニンテダニブ使用の有無，及びベースライン時の HRCT パターンによる部分集団解析の結果については後述する。

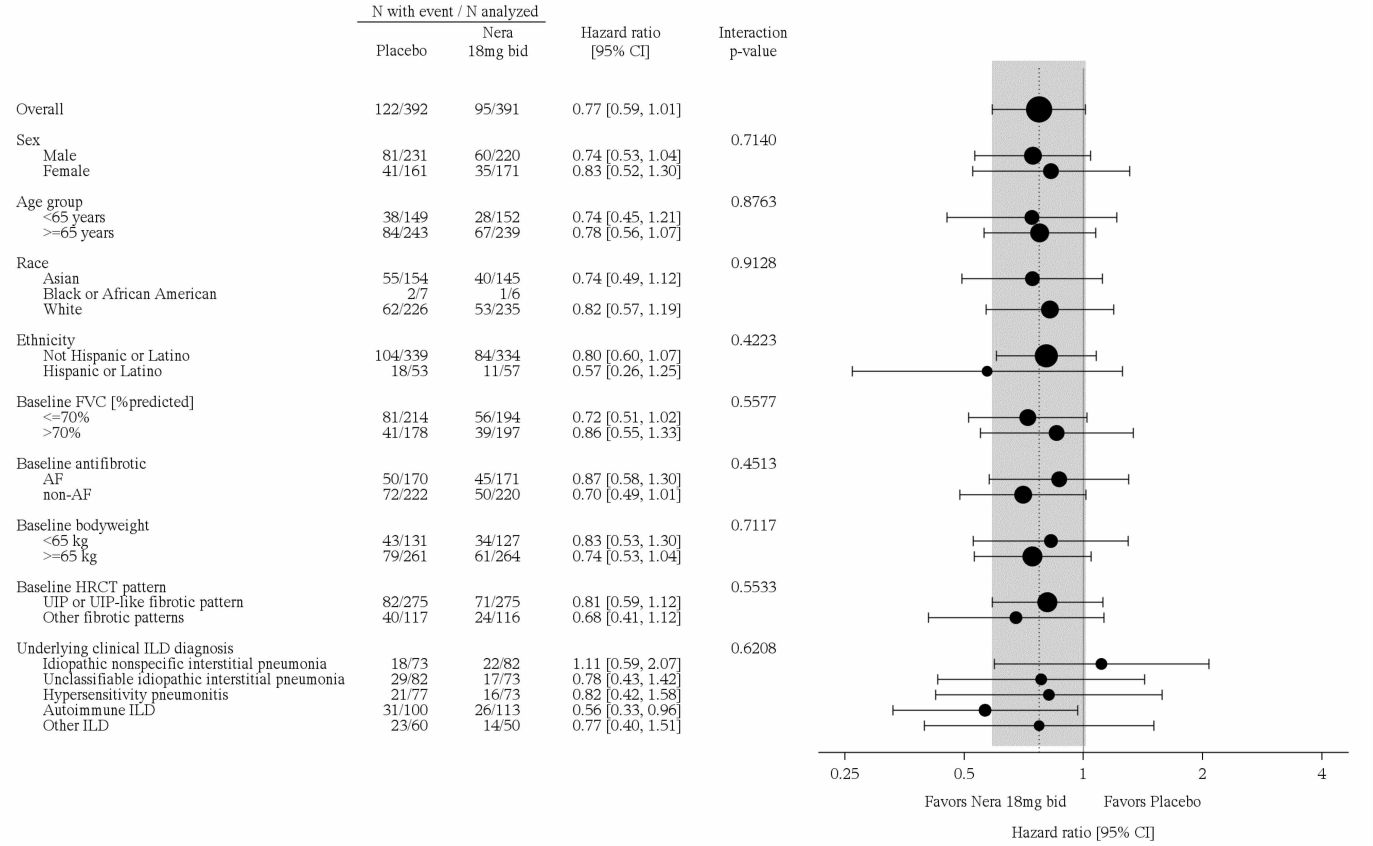
Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



AF：抗線維化薬（ニンテダニブ），bid：1 日 2 回投与，CI：信頼区間，DBL1：初回データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，FVC：努力肺活量，HRCT：高分解能コンピュータ断層撮影，ILD：間質性肺疾患，N：number，Nera：ネランドミラスト，UIP：通常型間質性肺炎
「アジア人」部分集団は，アジア人，アメリカインディアン又はアラスカ先住民，ハワイ先住民又は他の太平洋諸島民の各民族をまとめた部分集団とした。イベントが発生した被験者数が 10 名未満の部分集団内については，点推定値及び CI をプロットしていない。
ベースライン時にピルフェニドンを使用していた 2 名の被験者は，すべての部分集団解析でニンテダニブ使用ありの集団に含めた。
引用元：CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Figure 15.2.2.1.3.10: 1

図 2.2.2.2.3.1: 1　ILD の初回急性増悪，呼吸器疾患による初回入院，又は死亡のいずれかが最初に発生するまでの期間（重要な副次評価項目）の部分集団解析の Forest plot（本薬 9 mg 群 vs. プラセボ群）－FAS（1305-0023 試験：DBL1）

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



AF：抗線維化薬（ニンテダニブ），bid：1 日 2 回投与，CI：信頼区間，DBL1：初回データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，FVC：努力肺活量，HRCT：高分解能コンピュータ断層撮影，ILD：間質性肺疾患，N：number，Nera：ネランドミラスト，UIP：通常型間質性肺炎
「アジア人」部分集団は，アジア人，アメリカインディアン又はアラスカ先住民，ハワイ先住民又は他の太平洋諸島民の各民族をまとめた部分集団とした。イベントが発生した被験者数が 10 名未満の部分集団内については，点推定値及び CI をプロットしていない。
ベースライン時にピルフェニドンを使用していた 2 名の被験者は，すべての部分集団解析でニンテダニブ使用ありの集団に含めた。
引用元：CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Figure 15.2.2.1.3.10: 1

図 2.2.2.2.3.1: 2　ILD の初回急性増悪，呼吸器疾患による初回入院，又は死亡のいずれかが最初に発生するまでの期間（重要な副次評価項目）の部分集団解析の Forest plot（本薬 18 mg 群 vs. プラセボ群）－FAS（1305-0023 試験：DBL1）

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

ベースライン時のニンテダニブ使用の有無別の部分集団

ベースライン時のニンテダニブ使用の有無（非 AF 層，AF 層）別の両部分集団では，ニンテダニブ使用ありの集団の本薬 9 mg 群を除き，本薬群で数値的に良好な治療効果が認められた。ニンテダニブ使用ありの集団と比較して，ニンテダニブ使用なしの集団で治療効果が数値的に大きいことが示唆された。一方で，交互作用の p 値は本薬の治療効果が部分集団間で異なることを示唆するものではなかった（本薬 9 mg 群とプラセボ群との比較では p=0.3157，本薬 18 mg 群とプラセボ群との比較では p=0.4513）（表 2.2.2.2.3.1: 1，図 2.2.2.2.3.1: 1，図 2.2.2.2.3.1: 2 及び図 2.2.2.2.3.1: 3）。

表 2.2.2.2.3.1: 1　ベースライン時のニンテダニブ使用の有無別の ILD の初回急性増悪，呼吸器疾患による初回入院，又は死亡のいずれかが最初に発生するまでの期間（重要な副次評価項目）－FAS（1305-0023 試験：DBL1）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
Patients without background nintedanib (N %)	222	100.0	220	100.0	220	100.0
Patients with event (N %)	72	32.4	57	25.9	50	22.7
HR vs. placebo	--		0.78		0.70	
95% CI			0.55	1.11	0.49	1.01
Patients with background nintedanib[1] (N %)	170	100.0	173	100.0	171	100.0
Patients with event (N %)	50	29.4	53	30.6	45	26.3
HR vs. placebo	--		1.02		0.87	
95% CI			0.69	1.50	0.58	1.30

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

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

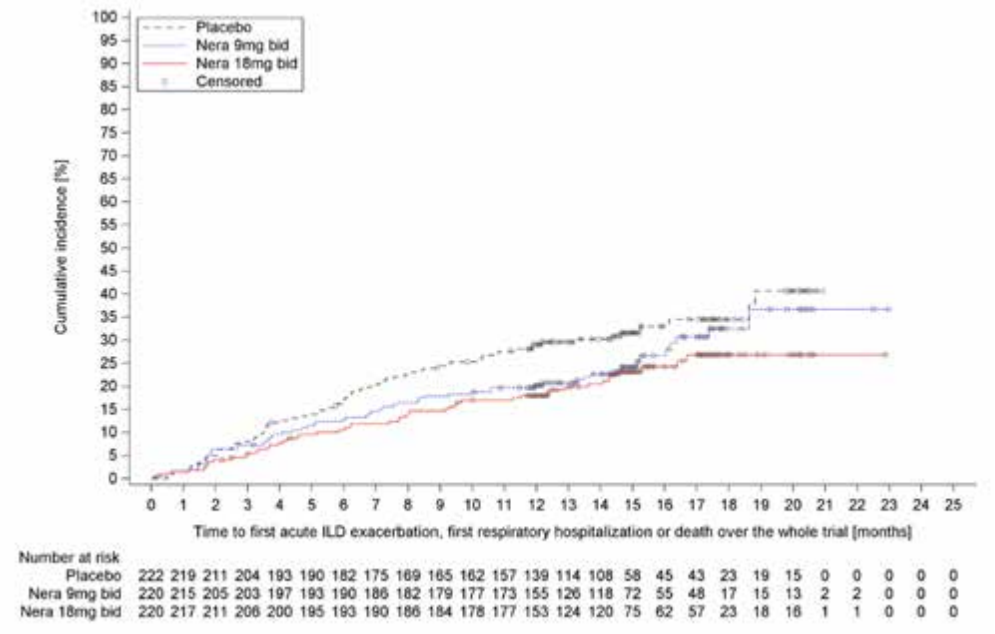
ベースライン時のニンテダニブ使用の有無による部分集団と投与群との交互作用は p=0.3157（本薬 9 mg 群 vs. プラセボ群）及び p=0.4513（本薬 18 mg 群 vs. プラセボ群）

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

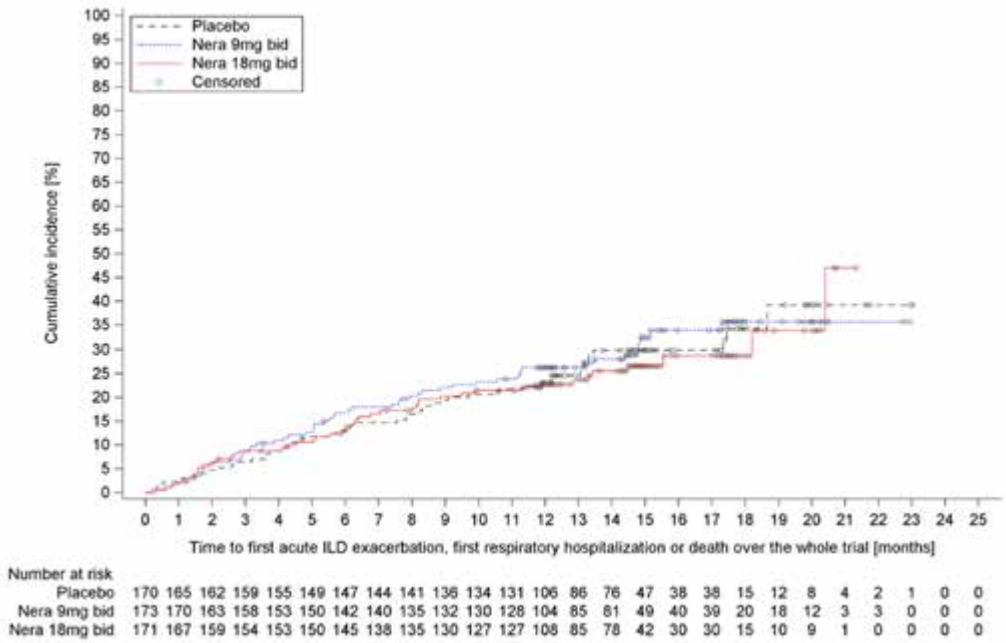
引用元：CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.2.2.1.3.6: 1

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

ベースライン時にニンテダニブ使用なしの集団



ベースライン時にニンテダニブ使用ありの集団



bid：1 日 2 回投与，DBL1：初回データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，ILD：間質性肺疾患，Nera：ネランドミラスト
ベースライン時にピルフェニドンを使用していた 2 名の被験者は，すべての部分集団解析でニンテダニブ使用ありの集団に含めた。
引用元：CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Figure 15.2.2.1.3.6: 1

図 2.2.2.2.3.1: 3　ベースライン時のニンテダニブ使用の有無別の ILD の初回急性増悪，呼吸器疾患による初回入院，又は死亡のいずれかが最初に発生するまでの期間（重要な副次評価項目）の Kaplan-Meier 推定量に基づく累積イベント発生率－FAS（1305-0023 試験：DBL1）

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

ベースライン時の HRCT パターン別の部分集団

ベースライン時の HRCT パターン別の両部分集団では，その他の線維化パターンの集団の本薬 9 mg 群を除き，本薬群で数値的に良好な治療効果が認められた。交互作用の p 値は本薬の治療効果が部分集団間で異なることを示唆するものではなかった（本薬 9 mg 群とプラセボ群との比較では p=0.3480，本薬 18 mg 群とプラセボ群との比較では p=0.5533）（表 2.2.2.2.3.1: 2，図 2.2.2.2.3.1: 1，図 2.2.2.2.3.1: 2 及び［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Figure 15.2.2.1.3.8: 1］）。

表 2.2.2.2.3.1: 2 ベースライン時の HRCT パターン別の ILD の初回急性増悪，呼吸器疾患による初回入院，又は死亡のいずれかが最初に発生するまでの期間（重要な副次評価項目）－FAS（1305-0023 試験：DBL1）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
Patients with UIP or UIP-like fibrotic pattern on baseline HRCT (N %)	275	100.0	290	100.0	275	100.0
Patients with event (N %)	82	29.8	77	26.6	71	25.8
HR vs. placebo	--		0.82		0.81	
95% CI			0.60	1.12	0.59	1.12
Patients with other fibrotic patterns on baseline HRCT (N %)	117	100.0	103	100.0	116	100.0
Patients with event (N %)	40	34.2	33	32.0	24	20.7
HR vs. placebo	--		1.07		0.68	
95% CI			0.67	1.71	0.41	1.12

bid：1 日 2 回投与，CI：信頼区間，DBL1：初回データベースロック，DLCO：一酸化炭素肺拡散能，%DLCO：DLCO の予測値に対する割合，FAS：最大の解析対象集団，FVC：努力肺活量，%FVC：FVC の予測値に対する割合，Hb：ヘモグロビン，HR：ハザード比，HRCT：高分解能コンピュータ断層撮影，ILD：間質性肺疾患，N：number，Nera：ネランドミラスト，UIP：通常型間質性肺炎
治療，ベースライン時のニンテダニブ投与，年齢，ベースライン時の%FVC，及びベースライン時の%DLCO（Hb 補正），ベースライン時の HRCT パターン，ベースライン時の HRCT パターンと治療の交互作用を共変量として含めた Cox 比例ハザードモデル。ベースライン時の%DLCO が欠測であった 8 名の被験者を解析から除外した。
ベースライン時の HRCT パターンによる部分集団と投与群との交互作用は p=0.3480（本薬 9 mg 群 vs. プラセボ群）及び p=0.5533（本薬 18 mg 群 vs. プラセボ群）
引用元：CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.2.2.1.3.8: 1

2.2.2.3 重要な副次評価項目に関連する副次評価項目及びその他の評価項目

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

2.2.2.3.1.1 DBL1

検証的検定は重要な副次評価項目で中止した。他の副次評価項目及びその他の有効性評価項目のすべての解析は記述的とし，投与群間の比較での p 値は名目上の値とみなし，検定の多重性は調整しなかった。

臨床イベントが最初に発生するまでの期間に基づくすべての副次評価項目及びその他の評価項目について，DBL1 の全データを用いた結果の概要を表 2.2.2.3.1.1: 1 に示す。

重要な副次評価項目の 3 つの構成要素を個別の評価項目として解析した結果，3 つの評価項目のいずれについても，本薬群でプラセボ群と比較して良好な傾向が得られた。重要な結果として，

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

本薬 18 mg 群では，死亡について，プラセボ群に対するハザード比は 0.48（95%CI：0.30～0.79）で，プラセボ群と比較して死亡のリスクが 52%低下した。また，プラセボ群に対するハザード比は，ILD の急性増悪又は死亡で 0.59（95%CI：0.41～0.84），ILD の急性増悪で 0.60（95%CI：0.38～0.94），呼吸器疾患による入院又は死亡で 0.75（95%CI：0.56～1.00）であり，これらのリスクもプラセボ群と比較して低下した。本薬 9 mg 群では死亡について，プラセボ群に対するハザード比は 0.60（95%CI：0.38～0.95）で，プラセボ群と比較して死亡のリスクが 40%低下した。重要な副次評価項目のその他のすべての構成要素のリスクも数値的に低下したが，その程度は本薬 18 mg 群と比較して小さかった（表 2.2.2.3.1.1: 1，図 2.2.2.3.1.1: 1 及び図 2.2.2.3.1.1: 2）。

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

表 2.2.2.3.1.1: 1　重要な副次評価項目に含まれる各臨床イベントが最初に発生するまでの期間（副次評価項目及びその他の評価項目）－FAS（1305-0023 試験：DBL1）

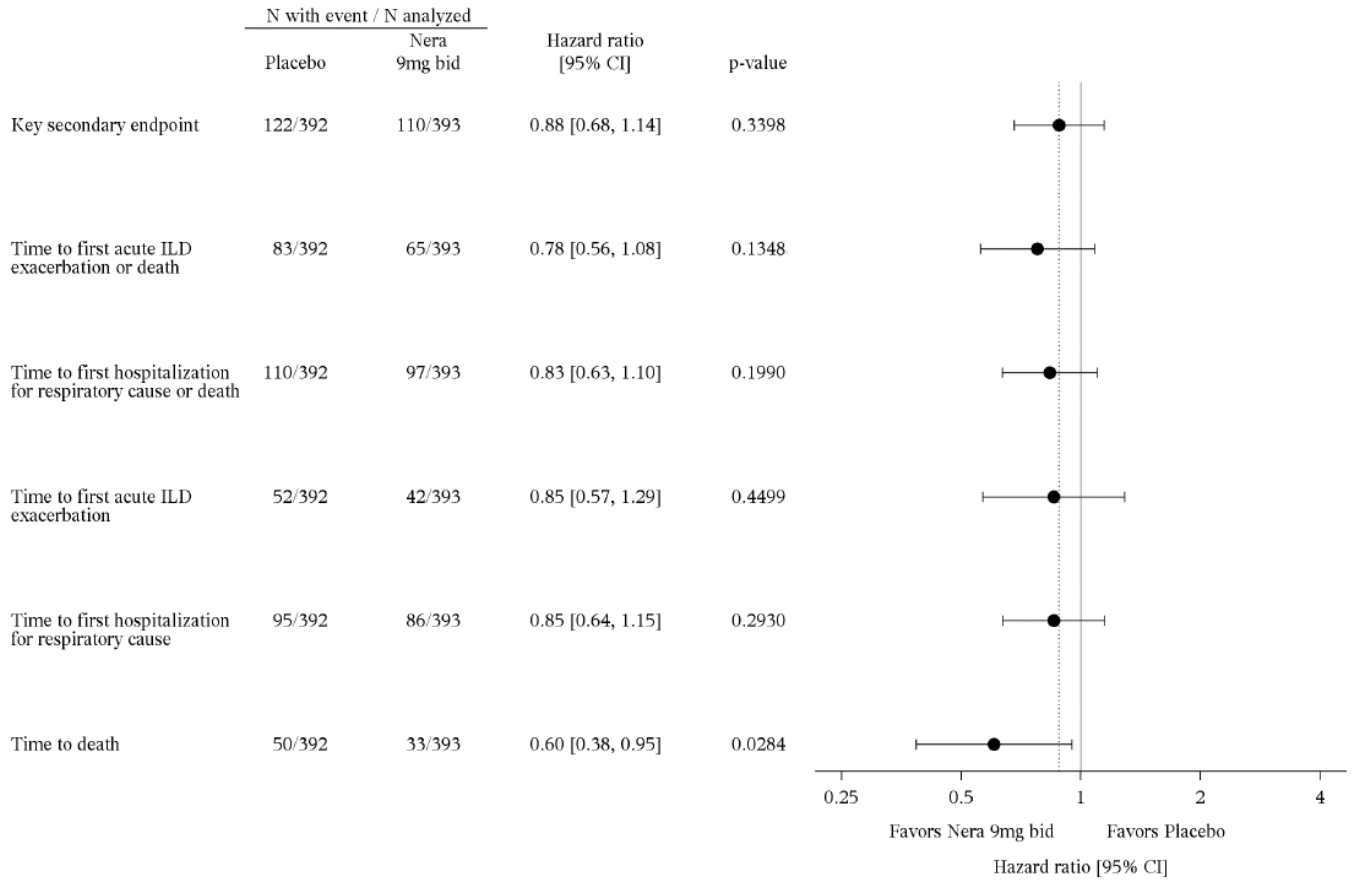
	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
Number of patients (N %)	392	100.0	393	100.0	391	100.0
Patients with acute ILD exacerbation or death (N %)	83	21.2	65	16.5	48	12.3
HR vs. placebo	--		0.78		0.59	
95% CI			0.56	1.08	0.41	0.84
Nominal p-value			0.1348		0.0036	
Acute ILD exacerbation (N %)	52	13.3	42	10.7	30	7.7
HR vs. placebo	--		0.85		0.60	
95% CI			0.57	1.29	0.38	0.94
Nominal p-value			0.4499		0.0274	
Patients with hospitalisation for respiratory cause or death (N %)	110	28.1	97	24.7	84	21.5
HR vs. placebo	--		0.83		0.75	
95% CI			0.63	1.10	0.56	1.00
Nominal p-value			0.1990		0.0499	
Hospitalisation for respiratory cause (N %)	95	24.2	86	21.9	79	20.2
HR vs. placebo	--		0.85		0.82	
95% CI			0.64	1.15	0.61	1.11
Nominal p-value			0.2930		0.1919	
Death (N %)	50	12.8	33	8.4	24	6.1
HR vs. placebo	--		0.60		0.48	
95% CI			0.38	0.95	0.30	0.79
Nominal p-value			0.0284		0.0036	
Patients with non-elective hospitalisation for any cause or death (N %)	138	35.2	122	31.0	131	33.5
HR vs. placebo	--		0.83		0.94	
95% CI			0.65	1.07	0.74	1.19
Nominal p-value			0.1461		0.6008	

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

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

引用元：CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.2.2.2.2.1: 1，Table 15.2.3.3.1: 1，Table 15.2.2.2.2.2: 1，Table 15.2.3.3.2: 1，Table 15.2.2.2.2.5: 1，Table 15.2.3.3.8: 1

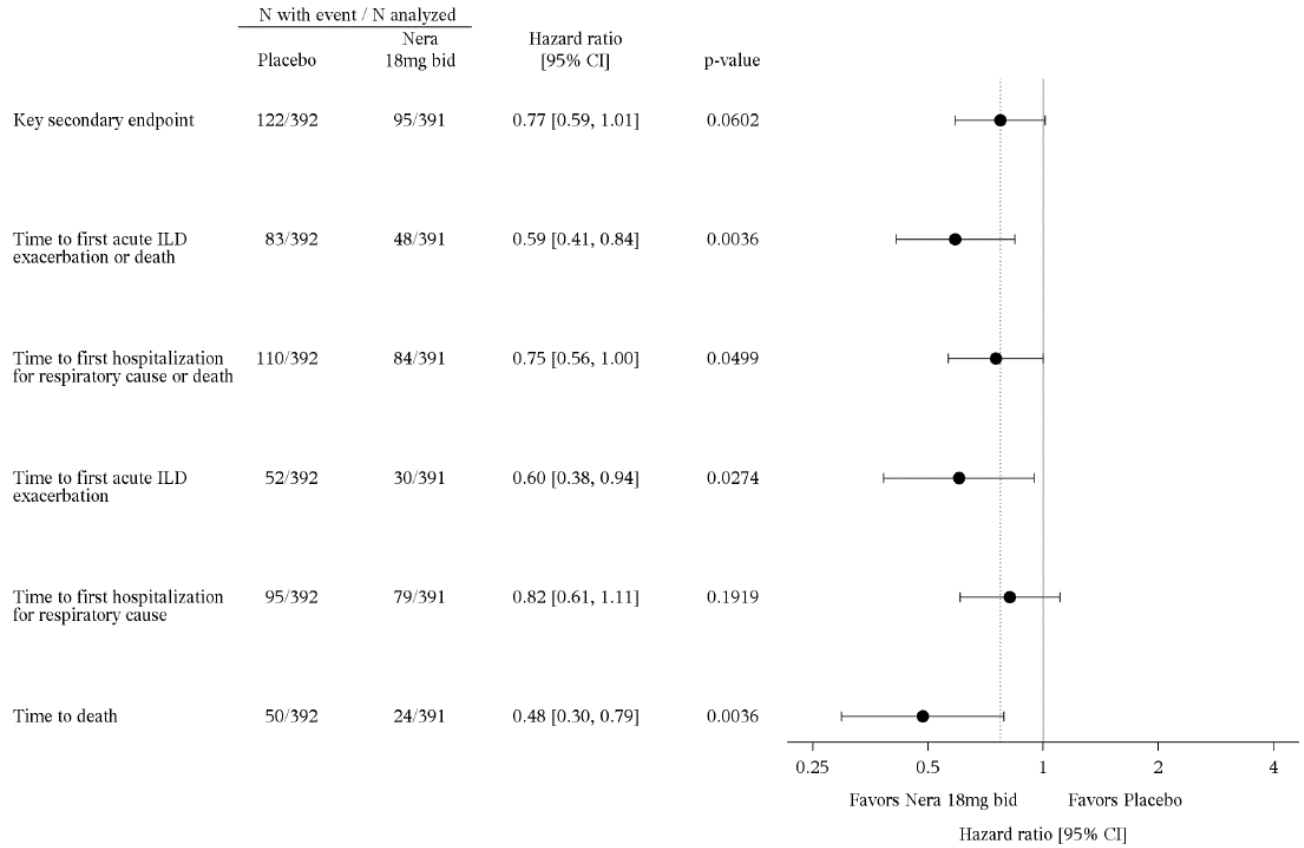
Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



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

図 2.2.2.3.1.1: 1　重要な副次評価項目に含まれる各臨床イベントが最初に発生するまでの期間の Forest plot（本薬 9 mg 群 vs. プラセボ群）－FAS（1305-0023 試験：DBL1）

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



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

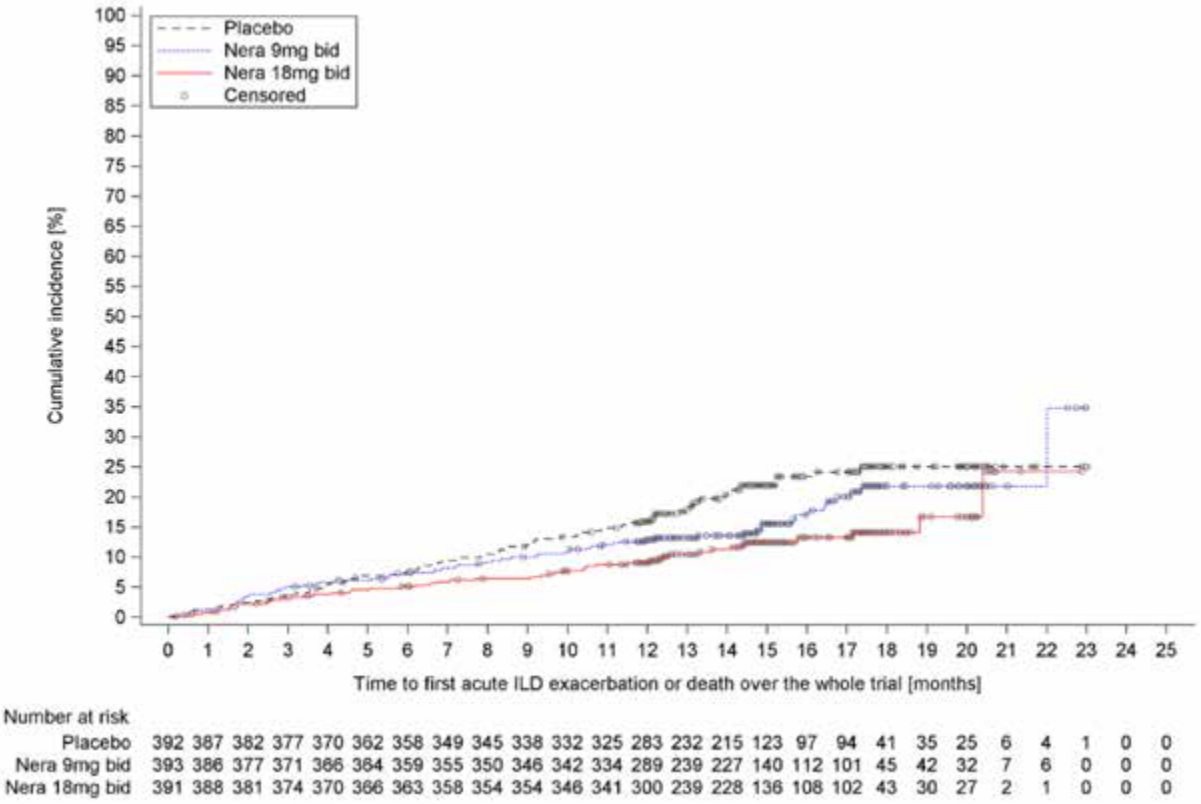
図 2.2.2.3.1.1: 2　重要な副次評価項目に含まれる各臨床イベントが最初に発生するまでの期間の Forest plot（本薬 18 mg 群 vs. プラセボ群）－FAS（1305-0023 試験：DBL1）

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

2.2.2.3.2 ILD の急性増悪又は死亡までの期間－副次評価項目，ILD の急性増悪までの期間－その他の評価項目

2.2.2.3.2.1 DBL1

DBL1 までの治験期間中に ILD の急性増悪（確定したイベント又は疑われるイベント）が認められた又は死亡した被験者の割合は，プラセボ群 21.2%，本薬 9 mg 群 16.5%，本薬 18 mg 群 12.3%であった。本薬 18 mg 群では，プラセボ群に対するハザード比は 0.59（95%CI：0.41～0.84）であり，ILD の急性増悪又は死亡のリスクは 41%低下した。本薬 9 mg 群では，プラセボ群に対するハザード比は 0.78（95%CI：0.56～1.08）であった（表 2.2.2.3.1.1: 1 及び図 2.2.2.3.2.1: 1）。



bid：1 日 2 回投与，DBL1：初回データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，ILD：間質性肺疾患，Nera：ネランドミラスト
引用元：CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Figure 15.2.2.2.2.1: 1

図 2.2.2.3.2.1: 1 ILD の初回急性増悪又は死亡までの期間の Kaplan-Meier 推定量に基づく累積イベント発生率－FAS（1305-0023 試験：DBL1）

死亡を仮想アプローチで取り扱い，被験者は死亡した時点で打ち切りとした場合，DBL1 までの治験期間中に ILD の急性増悪（確定したイベント又は疑われるイベント）が認められた被験者は，プラセボ群 52 名（13.3%），本薬 9 mg 群 42 名（10.7%）及び本薬 18 mg 群 30 名（7.7%）であった。本薬 18 mg 群では，プラセボ群に対するハザード比は 0.60（95%CI：0.38～0.94）であり，ILD の急性増悪のリスクはプラセボ群と比較して 40%低下した。本薬 9 mg 群では，プラセボ群に対す

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

るハザード比は 0.85（95%CI : 0.57～1.29）であった（表 2.2.2.3.1.1: 1 及び［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Figure 15.2.3.3.1: 1］）。

eCRF の「ILD の増悪」の専用ページで収集した追加情報

治験担当医師により eCRF の有害事象ページに ILD の急性増悪が 1 件以上報告された被験者数は，本薬 18 mg 群（35 名［9.0%］）で最も少なく，プラセボ群（60 名［15.3%］）と比較して本薬 9 mg 群（52 名［13.2%］）で少なかった。

統計解析計画書での定義に従って，すべての投与群でほとんどのイベントが，急性増悪と確定したイベント（CT データあり）又は疑われるイベントに分類されて重要な副次評価項目の解析に含まれた。重要な副次評価項目の解析で考慮されなかった少数のイベントは，統計解析計画書での定義に基づく急性増悪と確定したイベント又は疑われるイベントのいずれにも該当しなかったか，eCRF の専用ページ上の情報が欠如していたために統計解析計画書での定義に従って分類することができなかったイベントであった（表 2.2.2.3.2.1: 1）。

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

表 2.2.2.3.2.1: 1　eCRF で追加情報が収集された ILD の急性増悪の要約－FAS（1305-0023 試験：DBL1）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
	N	%	N	%	N	%
Number of patients	392	100.0	393	100.0	391	100.0
Patients with at least one ILD exacerbation adverse event	61		51		35	
Patients with additional information completed on specific ILD eCRF pages	60		52		35	
Patients with acute ILD exacerbations (confirmed or suspected)	52	13.3	42	10.7	30	7.7
Number of events						
Number of specific ILD exacerbation eCRF pages completed	90	100.0	74	100.0	55	100.0
Meets protocol definition of acute/suspected ILD exacerbation, based on site response on eCRF page						
Yes	79	87.8	60	81.1	50	90.9
No	11	12.2	14	18.9	5	9.1
Confirmed vs. suspected exacerbation, derived from the TSAP definition[1]						
Confirmed or suspected events	74	82.2	58	78.4	48	87.3
Confirmed events	50	55.6	46	62.2	34	61.8
Suspected events	24	26.7	12	16.2	14	25.5
Neither confirmed nor suspected events[2]	16	17.8	14	18.9	6	10.9
Derivation not feasible[3]	0		2	2.7	1	1.8

bid：1 日 2 回投与，CT：コンピュータ断層撮影，DBL1：初回データベースロック，eCRF：電子症例報告書，FAS：最大の解析対象集団，ILD：間質性肺疾患，N：number，Nera：ネランドミラスト，TSAP：統計解析計画書

1　統計解析計画書での定義は［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Section 9.5.2.2.2］を参照のこと。確定したイベント（CT データあり，eCRF ページに基づく）及び疑われるイベント（CT データなし，eCRF ページに基づく）の両イベントが，評価項目の評価対象とみなされた。統計解析計画書での定義は，eCRF ページでの質問への回答「最近 1 カ月以内の急性の呼吸機能の悪化（はい / いいえ）」，「実質外の原因の特定（はい / いいえ）」及び「胸部 CT における新たな両側性のすりガラス影 / コンソリデーション（はい / いいえ / 胸部 CT 未実施）」に基づく（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Appendix 16.1.9_Table 5.2.1: 1］）。

2　統計解析計画書での定義に基づく急性増悪と確定したイベント又は疑われるイベントのいずれにも該当しないと判断された。これに該当した増悪は，重要な副次評価項目の解析に含めなかった。

3　eCRF の専用ページ上の情報が欠如していたために統計解析計画書での定義に従って分類することができなかった。これに該当した増悪は，重要な副次評価項目の解析に含めなかった。

引用元：CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.2.3.3.1: 1，Appendix 16.1.13.1_Table 7.2.2.1

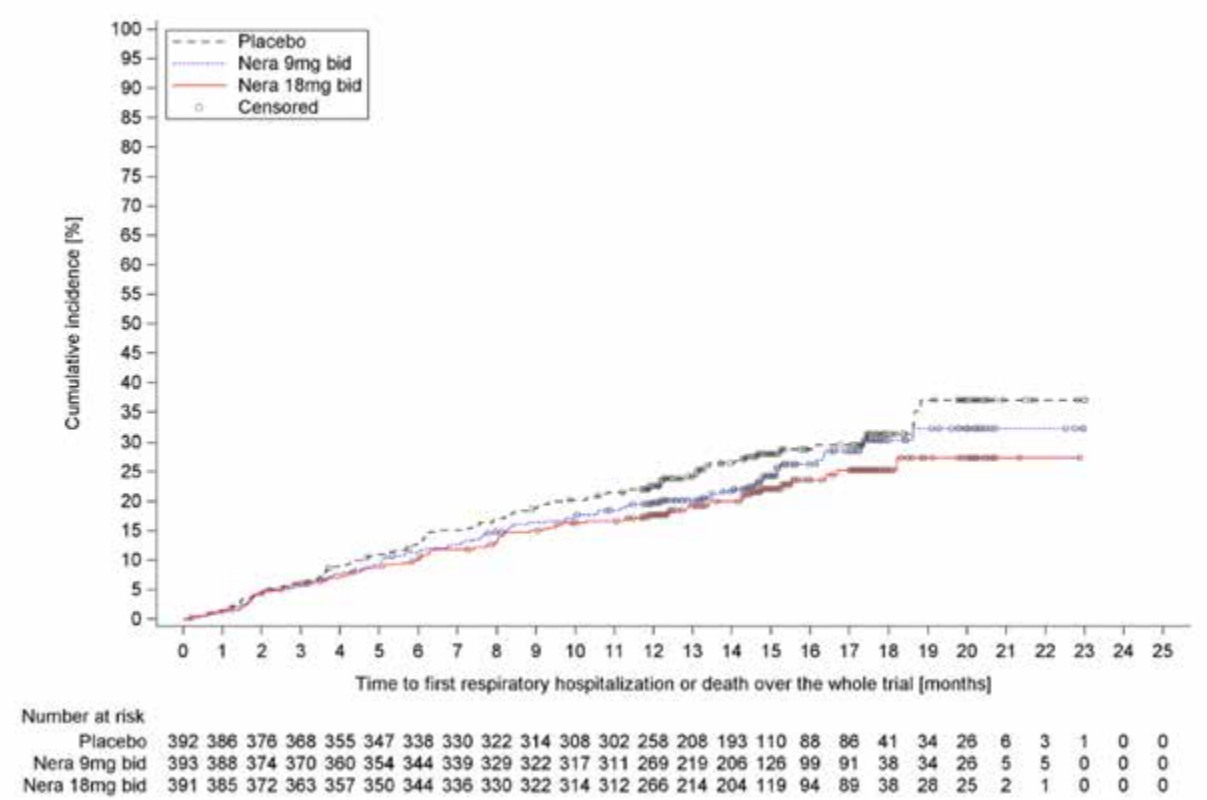
2.2.2.3.3　呼吸器疾患による入院又は死亡までの期間－副次評価項目，呼吸器疾患による入院までの期間－その他の評価項目

2.2.2.3.3.1　DBL1

DBL1 までの治験期間中に呼吸器疾患による入院が発生した又は死亡した被験者の割合は，プラセボ群 28.1%，本薬 9 mg 群 24.7%，本薬 18 mg 群 21.5%であった。本薬 18 mg 群では，プラセボ群に対するハザード比は 0.75（95%CI：0.56～1.00）であり，呼吸器疾患による入院又は死亡のリスクはプラセボ群と比較して 25%低下した。本薬 9 mg 群では，プラセボ群に対するハザード比

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

は 0.83（95%CI：0.63～1.10）であり，呼吸器疾患による入院又は死亡のリスクは数値的に低下した（表 2.2.2.3.1.1: 1 及び図 2.2.2.3.3.1: 1）。



bid：1 日 2 回投与，DBL1：初回データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，Nera：ネランドミラスト
引用元：CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Figure 15.2.2.2.2.2: 1

図 2.2.2.3.3.1: 1　呼吸器疾患による初回入院又は死亡までの期間の Kaplan-Meier 推定量に基づく累積イベント発生率－FAS（1305-0023 試験：DBL1）

死亡を仮想アプローチで取り扱い，被験者は死亡した時点で打ち切りとした場合，DBL1 までの治験期間中に呼吸器疾患による入院が発生した被験者の割合は，プラセボ群 24.2%，本薬 9 mg 群 21.9%，本薬 18 mg 群 20.2%であった。プラセボ群に対するハザード比は，本薬 9 mg 群では 0.85（95%CI：0.64～1.15），本薬 18 mg 群では 0.82（95%CI：0.61～1.11）であり，呼吸器疾患による入院のリスクはプラセボ群と比較して両用量の本薬群で数値的に低下した（表 2.2.2.3.1.1: 1 及び［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Figure 15.2.3.3.2: 1］）。

呼吸器疾患による入院に至った有害事象で，最もよくみられた器官別大分類（SOC）は「感染症および寄生虫症」（呼吸器疾患による入院に至った有害事象が認められた被験者の 58%）であり，次いで「一般・全身障害および投与部位の状態」，「呼吸器、胸郭および縦隔障害」であった。「感染症および寄生虫症」の発現被験者数は投与群間で同程度であり，最もよくみられた基本語（PT）は肺炎であった。「一般・全身障害および投与部位の状態」の発現被験者数はプラセボ群と比較して両用量の本薬群で少なく，最もよくみられた PT は状態悪化であった。「呼吸器、胸郭

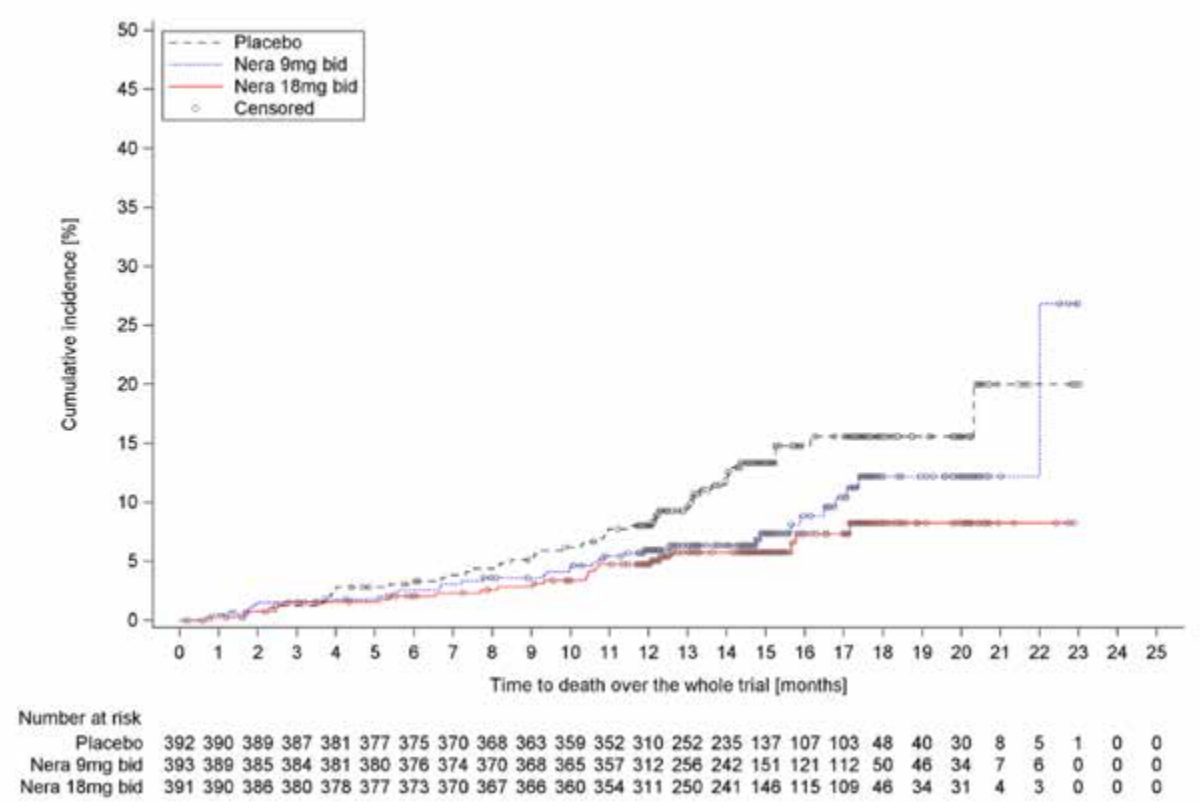
Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

および縦隔障害」の発現被験者数はプラセボ群と比較して本薬群の両用量で少なく，発現した PT にはばらつきが認められた（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験 _c43862464_Appendix 16.1.13.1_Table 7.3.4.2］）。

2.2.2.3.4 死亡までの期間－副次評価項目

2.2.2.3.4.1 DBL1

DBL1 までの治験期間中に死亡した被験者は，プラセボ群（50 名［12.8%］）と比較して本薬 9 mg 群（33 名［8.4%］）及び本薬 18 mg 群（24 名［6.1%］）で少なかった。プラセボ群に対するハザード比は，本薬 9 mg 群で 0.60（95%CI：0.38～0.95），本薬 18 mg 群で 0.48（95%CI：0.30～0.79）であり，死亡のリスクはプラセボ群と比較して本薬 9 mg 群で 40%，本薬 18 mg 群で 52%低下した（表 2.2.2.3.1.1: 1）。死亡の累積イベント発生率は，4 カ月時点でプラセボ群と比較して数値的に低下しはじめ，その後治験期間を通して差は広がり続けた（図 2.2.2.3.4.1: 1）。



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

図 2.2.2.3.4.1: 1 死亡までの期間の Kaplan-Meier 推定量に基づく累積イベント発生率－FAS（1305-0023 試験：DBL1）

独立判定委員会は，すべての死亡例について盲検下で調査し，主な死因（心血管系，呼吸器系，又はそれ以外）を判定した。すべての投与群で呼吸器系が主な死因と判定された割合が高く，判

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

定された 97 件の死亡のうち 66.0%を占め，プラセボ群と比較して本薬群で死亡のリスク低下が認められたことの主な要因であった。呼吸器系の死因のうち最もよくみられた死因は，原疾患の間質性肺疾患であった（表 2.2.2.3.4.1: 1）。

表 2.2.2.3.4.1: 1　死因判定の要約－FAS（1305-0023 試験：DBL1）

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

bid：1 日 2 回投与，DBL1：初回データベースロック，eCRF：電子症例報告書，FAS：最大の解析対象集団，MACE：主要心血管イベント，N：number，Nera：ネランドミラスト

1　20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までに各施設で eCRF ページに入力された死亡（有害事象）のみを評価対象とした。そのため，プラセボ群 6 件（患者#[redacted]，#[redacted]，#[redacted]，#[redacted]，#[redacted]，及び#[redacted]），本薬 9 mg 群 3 件（患者#[redacted]，#[redacted]，及び#[redacted]），及び本薬 18 mg 群 1 件（患者#[redacted]）の死亡イベントについて，DBL1 までに判定が終了していなかった（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Appendix 16.2.7_Listing 1.4］）。

引用元：CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.2.2.2.2.5: 1，Table 15.2.2.2.2.5: 3

2.2.2.3.5　原因を問わない非待機的入院又は死亡までの期間－その他の評価項目

2.2.2.3.5.1　DBL1

DBL1 までの治験期間中に原因を問わない非待機的入院が発生した又は死亡した被験者の割合は，プラセボ群 35.2%，本薬 9 mg 群 31.0%，本薬 18 mg 群 33.5%であった。プラセボ群に対するハザード比は，本薬 9 mg 群では 0.83（95%CI：0.65～1.07），本薬 18 mg 群では 0.94（95%CI：0.74～1.19）であった（表 2.2.2.3.1.1: 1 及び［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Figure 15.2.3.3.8: 1］）。

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

2.2.2.3.6 呼吸器疾患による入院の年間発生率－その他の評価項目

2.2.2.3.6.1 DBL1

DBL1 までの治験期間中の呼吸器疾患による入院の年間発生率は，プラセボ群 0.25（95%CI：0.20～0.32），本薬 9 mg 群 0.22（95%CI：0.17～0.28），本薬 18 mg 群 0.21（95%CI：0.16～0.26）であった。プラセボ群に対するハザード比は，本薬 9 mg 群では 0.86（95%CI：0.63～1.18），本薬 18 mg 群では 0.82（95%CI：0.59～1.13）であった（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.2.3.4: 1］）。

2.2.2.4 FVC に関連する副次評価項目及びその他の評価項目

2.2.2.4.1 FVC（mL）のベースラインからの絶対変化量－その他の評価項目

26 週時及び各 DBL の全データの FVC（mL）のベースラインからの絶対変化量は，その他の評価項目であった。

2.2.2.4.1.1 DBL1

26 週時の FVC（mL）のベースラインからの絶対変化量を表 2.2.2.4.1.1: 1 に示す。

DBL1 までの各 Visit 時の結果を図 2.2.2.4.1.1: 1 及び［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.2.3.1.1: 3］に示す。64 週時（DBL1 で被験者の約 50%が利用可能な測定値あり）の FVC（mL）のベースラインからの調整済み平均絶対変化量は，プラセボ群−182.72 mL（95%CI：−211.30～−154.14），本薬 9 mg 群−86.84 mL（95%CI：−115.32～−58.36），本薬 18 mg 群−120.03 mL（95%CI：−148.76～−91.29）であった。64 週時の FVC（mL）のベースラインからの絶対変化量のプラセボ群との調整済み平均値の差は，本薬 9 mg 群では 95.88 mL（95%CI：55.52～136.24），本薬 18 mg 群では 62.69 mL（95%CI：22.19～103.20）であった。プラセボ群と比較して両用量の本薬群で認められた FVC 低下抑制は，52 週時以降の FVC（mL）のベースラインからの調整済み平均絶対変化量の推移においても，64 週時まで維持された。

なお，52 週時の FVC（mL）のベースラインからの絶対変化量は表 2.2.2.1.1: 1，52 週間のベースラインからの調整済み平均絶対変化量の推移は図 2.2.2.1.1: 2 を参照のこと。

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

表 2.2.2.4.1.1: 1　26 週時の FVC（mL）のベースラインからの絶対変化量－FAS（1305-0023 試験：DBL1）

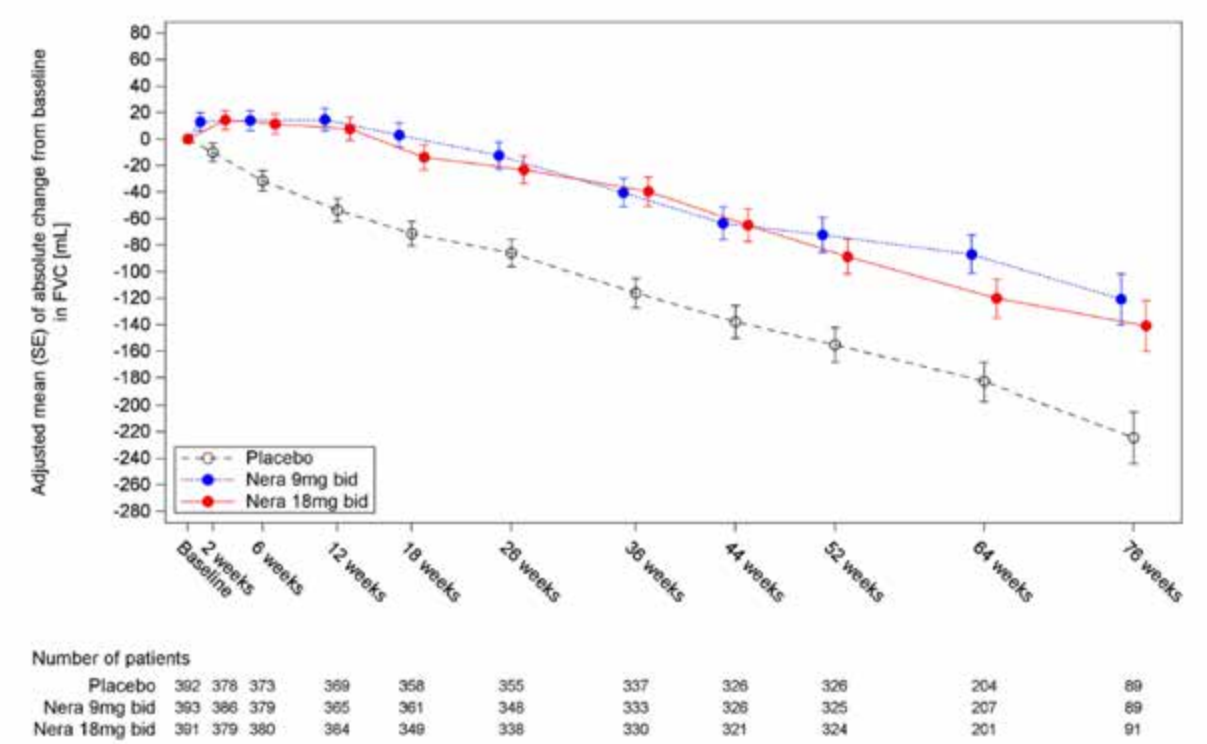
	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
Number of patients in FAS, N	392		393		391	
Number of patients analysed, N	391		390		390	
Week 26 change from baseline						
Adjusted mean	−90.56		−17.74		−26.06	
95% CI	−110.29	−70.82	−37.61	2.13	−46.15	−5.98
Comparison vs. placebo						
Adjusted mean	--		72.81		64.49	
95% CI	--		44.80	100.83	36.34	92.64
Nominal p-value			<0.0001		<0.0001	

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

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

引用元：CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.2.3.1.1: 2

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



bid：1 日 2 回投与，DBL1：初回データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，FVC：努力肺活量，Nera：ネランドミラスト，SE：標準誤差
死亡例に対するデータ補完せずに測定値に基づき算出した。
引用元：CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Figure 15.2.3.1.1: 3

図 2.2.2.4.1.1: 1　治験期間中の FVC（mL）のベースラインからの調整済み平均絶対変化量（SE）－FAS（1305-0023 試験：DBL1）

2.2.2.4.2　%FVC のベースラインからの絶対変化量－副次評価項目及びその他の評価項目

52 週時の%FVC のベースラインからの絶対変化量は，副次評価項目であった。26 週時及び各 DBL の全データの%FVC のベースラインからの絶対変化量は，その他の評価項目であった。

2.2.2.4.2.1　DBL1

52 週時の%FVC のベースラインからの調整済み平均絶対変化量は，プラセボ群−4.88%（95%CI：−5.61～−4.15），本薬 9 mg 群−2.69%（95%CI：−3.43～−1.95），本薬 18 mg 群−2.94%（95%CI：−3.68～−2.19）であった。52 週時の%FVC のベースラインからの絶対変化量のプラセボ群との調整済み平均値の差は，本薬 9 mg 群では 2.19%（95%CI：1.15～3.23），本薬 18 mg 群では 1.94%（95%CI：0.90～2.98）であった（表 2.2.2.4.2.1: 1 及び図 2.2.2.4.2.1: 1）。%FVC のベースラインからの絶対変化量の推移は，FVC（mL）に基づく主要評価項目の結果（図 2.2.2.1.1: 2）と同様であった。

26 週時の%FVC のベースラインからの絶対変化量を表 2.2.2.4.2.1: 1 に示す。DBL1 までの各 Visit 時の結果を［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.2.3.1.3: 2，Figure 15.2.3.1.3: 2］に示す。治験期間を通した%FVC のベースラインからの調整済み平均絶対変化量，及びその推移

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

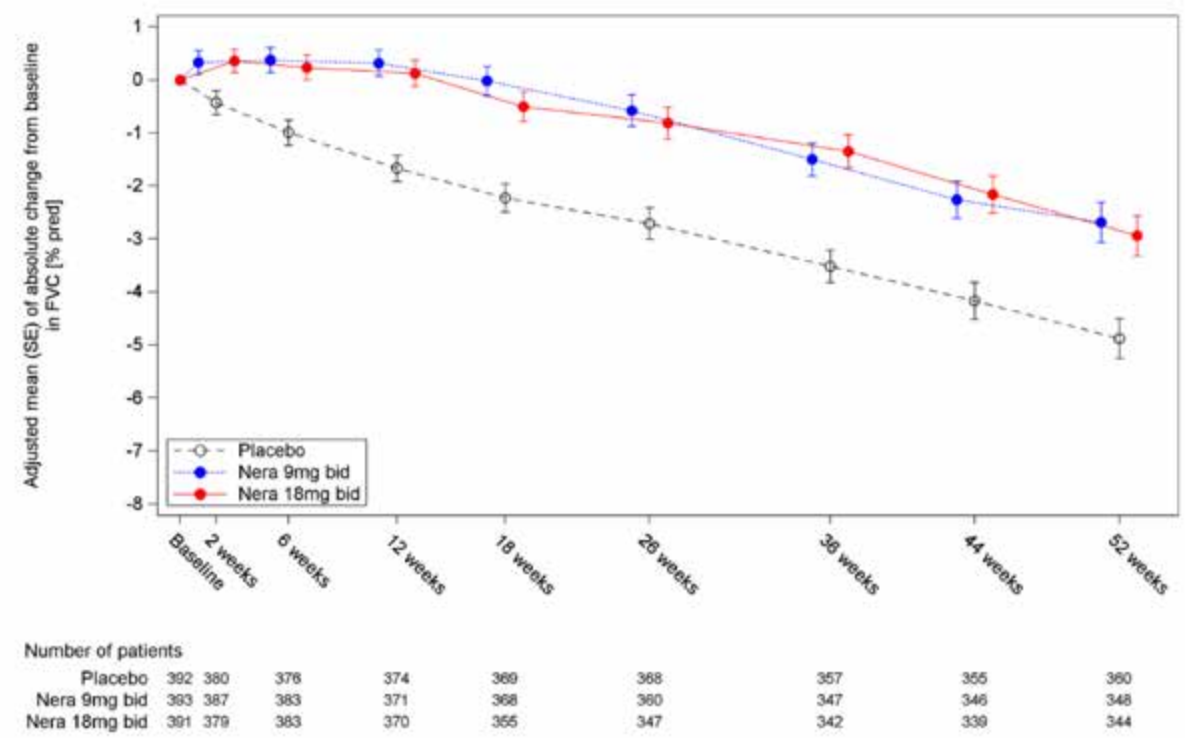
は，FVC（mL）に基づく主要評価項目の結果と同様であり，両用量の本薬群でランダム割付け後，2 週時からプラセボ群との差が認められ，その差は 64 週時（DBL1 で被験者の約 50%が利用可能な測定値あり）まで維持された。経時推移は，本薬 9 mg 群と本薬 18 mg 群でほぼ重なり合っていた。

表 2.2.2.4.2.1: 1　26 週時及び 52 週時の%FVC のベースラインからの絶対変化量－FAS（1305-0023 試験：DBL1）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
Number of patients in FAS, N	392		393		391	
Number of patients analysed, N	391		390		390	
Baseline (mean, SD)	69.7	16.2	70.3	15.7	70.4	15.5
Week 26 change from baseline						
Adjusted mean	−2.71		−0.58		−0.82	
95% CI	−3.29	−2.13	−1.16	0.01	−1.41	−0.23
Comparison vs. placebo						
Adjusted mean	--		2.13		1.89	
95% CI	--		1.31	2.96	1.07	2.72
Nominal p-value			<0.0001		<0.0001	
Week 52 change from baseline						
Adjusted mean	−4.88		−2.69		−2.94	
95% CI	−5.61	−4.15	−3.43	−1.95	−3.68	−2.19
Comparison vs. placebo						
Adjusted mean	--		2.19		1.94	
95% CI	--		1.15	3.23	0.90	2.98
Nominal p-value			<0.0001		0.0003	

bid：1 日 2 回投与，CI：信頼区間，DBL1：初回データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，FVC：努力肺活量，HRCT：高分解能コンピュータ断層撮影，%FVC：FVC の予測値に対する割合，MMRM：混合効果反復測定モデル，N：number，Nera：ネランドミラスト，SD：標準偏差
各 Visit 時における治療（カテゴリー変数）の効果，各 Visit 時におけるベースライン時のニンテダニブ投与（カテゴリー変数）の効果，各 Visit 時におけるベースライン時の HRCT パターン（カテゴリー変数）の効果，及び各 Visit 時におけるベースライン時の%FVC（連続変数）の効果を固定効果として含めた MMRM に基づく。Visit は反復測定とし，被験者内誤差のモデリングには無構造の共分散構造を用いた。
引用元：CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.2.2.2.3: 1

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



bid：1 日 2 回投与，DBL1：初回データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，FVC：努力肺活量，%FVC：FVC の予測値に対する割合，Nera：ネランドミラスト，%pred：percent predicted，SE：標準誤差
引用元：CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Figure 15.2.2.2.3: 1

図 2.2.2.4.2.1: 1　52 週間の%FVC のベースラインからの調整済み平均絶対変化量（SE）－FAS（1305-0023 試験：DBL1）

2.2.2.4.3　52 週間の FVC の年間減少率（mL/年）－その他の評価項目

2.2.2.4.3.1　DBL1

52 週間の FVC の年間減少率（mL/年）は，プラセボ群（−150.5 mL/年［95%CI：−176.6～−124.4］）と比較して，本薬 9 mg 群（−99.7 mL/年［95%CI：−125.8～−73.6］）及び本薬 18 mg 群（−105.4 mL/年［95%CI：−131.6～−79.1］）で少なかった。52 週間の FVC の年間減少率（mL/年）のプラセボ群との調整済み平均値の差は，本薬 9 mg 群では 50.8 mL/年（95%CI：13.9～87.7），本薬 18 mg 群では 45.1 mL/年（95%CI：8.2～82.1）であった（表 2.2.2.4.3.1: 1）。

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

表 2.2.2.4.3.1: 1　52 週間の FVC の年間減少率（mL/年）－FAS（1305-0023 試験：DBL1）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
Number of patients in FAS, N	392		393		391	
Number of patients analysed, N	389		389		390	
Rate of decline over 52 weeks	−150.5		−99.7		−105.4	
95% CI	−176.6	−124.4	−125.8	−73.6	−131.6	−79.1
Adjusted rate difference vs. placebo	--		50.8		45.1	
95% CI			13.9	87.7	8.2	82.1
Nominal p-value			0.0070		0.0168	

bid：1 日 2 回投与，CI：信頼区間，DBL1：初回データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，FVC：努力肺活量，HRCT：高分解能コンピュータ断層撮影，N：number，Nera：ネランドミラスト
治療と時間の交互作用（カテゴリー変数）の効果，ベースライン時のニンテダニブ投与と時間の交互作用（カテゴリー変数）の効果，ベースライン時の HRCT パターンと時間の交互作用（カテゴリー変数）の効果，及びベースライン時の FVC（mL）と時間の交互作用（連続変数）の効果を固定効果として含めたランダム係数回帰に基づく。各被験者に対する時間と切片をランダム効果として含めた。
引用元：CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.2.2.2.3: 1，Table 15.2.3.1.2: 1

2.2.2.4.4　%FVC のベースラインからの低下までの期間－副次評価項目及びその他の評価項目

評価項目は以下のとおりとした。

- 治験薬の初回投与日から，%FVC のベースラインからの以下（絶対変化量）の低下までの期間
  - 15%超（絶対変化量）の低下又は死亡－その他の評価項目
  - 10%超（絶対変化量）の低下又は死亡－副次評価項目
  - 10%超（絶対変化量）の低下－その他の評価項目
  - 5%超（絶対変化量）の低下又は死亡－その他の評価項目
- 治験薬の初回投与日から，%FVC のベースラインからの以下（相対変化量）の低下までの期間
  - 10%超（相対変化量）の低下又は死亡－その他の評価項目
  - 5%超（相対変化量）の低下又は死亡－その他の評価項目

2.2.2.4.4.1　DBL1

DBL1 の全データを用いた結果の概要を表 2.2.2.4.4.1: 1 に示す。

%FVC の低下（絶対変化量又は相対変化量として様々な閾値に基づく）又は死亡のリスクは，プラセボ群と比較して本薬群で低かった。全体として，これらの結果は，主要評価項目の結果を裏付けるものであった。

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

表 2.2.2.4.4.1: 1　%FVC のベースラインからの低下までの期間に基づく評価項目－FAS
（1305-0023 試験：DBL1）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
Number of patients (N %)	392	100.0	393	100.0	391	100.0
Patients with an absolute decline from baseline in FVC % predicted of >15% or death (N %)	89	22.7	64	16.3	66	16.9
HR vs. placebo	--		0.67		0.74	
95% CI			0.48	0.93	0.53	1.02
Nominal p-value			0.0159		0.0635	
Patients with an absolute decline from baseline in FVC % predicted of >10% or death (N %)	142	36.2	109	27.7	107	27.4
HR vs. placebo	--		0.71		0.74	
95% CI			0.55	0.91	0.57	0.95
Nominal p-value			0.0075		0.0174	
An absolute decline from baseline in FVC % predicted of >10% (N %)	109	27.8	81	20.6	88	22.5
HR vs. placebo	--		0.70		0.79	
95% CI			0.52	0.93	0.59	1.04
Nominal p-value			0.0144		0.0951	
Patients with a relative decline from baseline in FVC % predicted of >10% or death (N %)	205	52.3	159	40.5	163	41.7
HR vs. placebo	--		0.72		0.79	
95% CI			0.59	0.89	0.64	0.97
Nominal p-value			0.0025		0.0232	
Patients with an absolute decline from baseline in FVC % predicted of >5% or death (N %)	256	65.3	209	53.2	211	54.0
HR vs. placebo	--		0.71		0.77	
95% CI			0.59	0.85	0.64	0.93
Nominal p-value			0.0002		0.0057	
Patients with a relative decline from baseline in FVC % predicted of >5% or death (N %)	312	79.6	257	65.4	254	65.0
HR vs. placebo	--		0.67		0.69	
95% CI			0.57	0.79	0.58	0.82
Nominal p-value			<0.0001		<0.0001	

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

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

引用元：CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.2.2.2.2.3: 1，Table 15.2.3.3.3: 1，Table 15.2.3.3.4: 1，Table 15.2.3.3.5: 1，Table 15.2.3.3.6: 1，Table 15.2.3.3.7: 1

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

2.2.2.5 %DLCO（Hb 補正）に関連する評価項目

2.2.2.5.1 %DLCO（Hb 補正）のベースラインからの絶対変化量－副次評価項目及びその他の評価項目

52 週時の%DLCO（Hb 補正）のベースラインからの絶対変化量は，副次評価項目であった。26 週時及び各 DBL の全データの%DLCO（Hb 補正）のベースラインからの絶対変化量は，その他の評価項目であった。

2.2.2.5.1.1 DBL1

52 週時の%DLCO（Hb 補正）のベースラインからの調整済み平均絶対変化量は，プラセボ群−2.48%（95%CI：−3.89～−1.07），本薬 9 mg 群−3.38%（95%CI：−4.80～−1.96），本薬 18 mg 群−2.97%（95%CI：−4.40～−1.53）であった。52 週時の%DLCO（Hb 補正）のベースラインからの絶対変化量のプラセボ群との調整済み平均値の差は，本薬 9 mg 群では−0.90%（95%CI：−2.90～1.11），本薬 18 mg 群では−0.49%（95%CI：−2.50～1.53）であった（表 2.2.2.5.1.1: 1 及び図 2.2.2.5.1.1: 1）。

26 週時の%DLCO（Hb 補正）のベースラインからの絶対変化量を表 2.2.2.5.1.1: 1 に示す。DBL1 までの各 Visit 時の結果を［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.2.3.1.4: 2, Figure 15.2.3.1.4: 2］に示す。

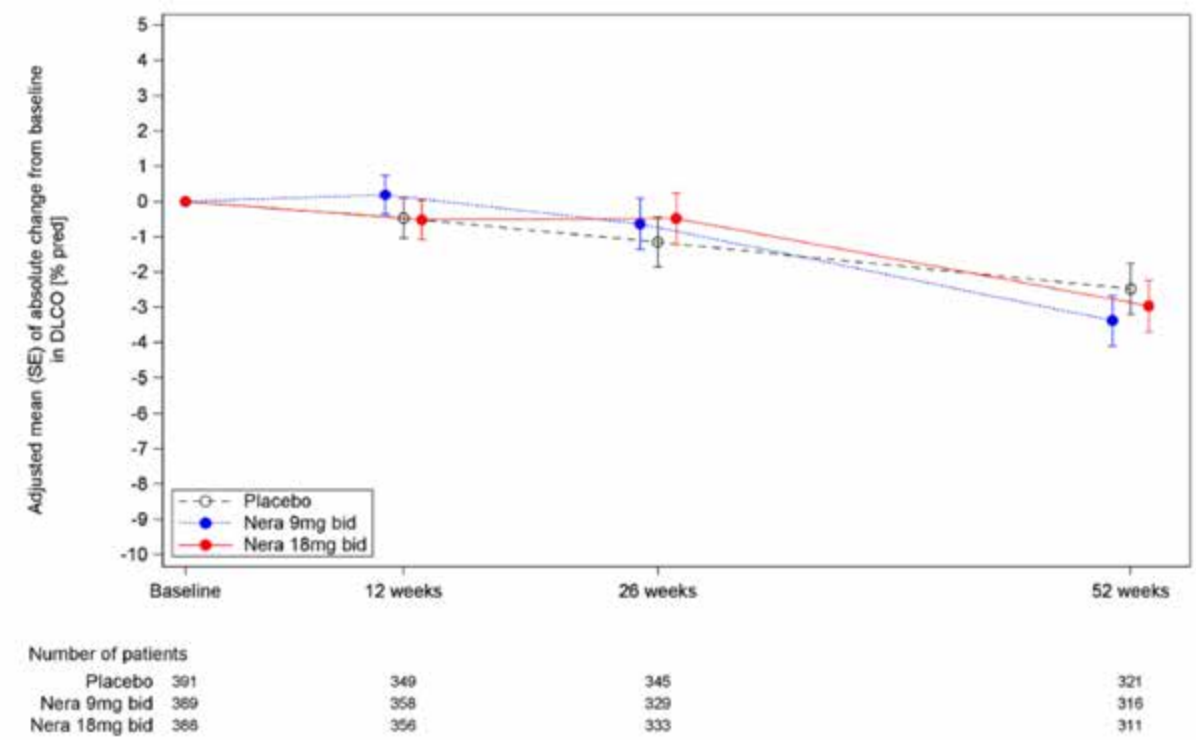
Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.2.2.5.1.1: 1　26 週時及び 52 週時の%DLCO（Hb 補正）のベースラインからの絶対変化量－FAS（1305-0023 試験：DBL1）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
Number of patients in FAS, N	392		393		391	
Number of patients analysed, N	381		377		371	
Baseline (mean, SD)	49.7	16.5	48.7	16.8	49.4	17.5
Week 26 change from baseline						
Adjusted mean	−1.16		−0.64		−0.49	
95% CI	−2.55	0.23	−2.06	0.79	−1.90	0.93
Comparison vs. placebo						
Adjusted mean	--		0.52		0.67	
95% CI	--		−1.47	2.51	−1.31	2.65
Nominal p-value			0.6065		0.5060	
Week 52 change from baseline						
Adjusted mean	−2.48		−3.38		−2.97	
95% CI	−3.89	−1.07	−4.80	−1.96	−4.40	−1.53
Comparison vs. placebo						
Adjusted mean	--		−0.90		−0.49	
95% CI	--		−2.90	1.11	−2.50	1.53
Nominal p-value			0.3793		0.6354	

bid：1 日 2 回投与，CI：信頼区間，DBL1：初回データベースロック，DLCO：一酸化炭素肺拡散能，%DLCO：DLCO の予測値に対する割合，FAS：最大の解析対象集団，Hb：ヘモグロビン，HRCT：高分解能コンピュータ断層撮影，MMRM：混合効果反復測定モデル，Nera：ネランドミラスト，SD：標準偏差
各 Visit 時における治療（カテゴリー変数）の効果，各 Visit 時におけるベースライン時のニンテダニブ投与（カテゴリー変数）の効果，各 Visit 時におけるベースライン時の HRCT パターン（カテゴリー変数）の効果，及び各 Visit 時におけるベースライン時の%DLCO（連続変数）の効果を固定効果として含めた MMRM，並びに反復測定に対する無構造の共分散分析で調整した。
引用元：CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.2.2.2.4: 1

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



bid：1 日 2 回投与，DBL1：初回データベースロック，DLCO：一酸化炭素肺拡散能，%DLCO：DLCO の予測値に対する割合，FAS：最大の解析対象集団，Hb：ヘモグロビン，Nera：ネランドミラスト，%pred：percent predicted，SE：標準誤差
引用元：CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Figure 15.2.2.2.4: 1

図 2.2.2.5.1.1: 1　52 週間の%DLCO（Hb 補正）のベースラインからの調整済み平均絶対変化量（SE）－FAS（1305-0023 試験：DBL1）

2.2.2.5.2　%DLCO（Hb 補正）のベースラインから 15%超（絶対変化量）の低下又は死亡までの期間－副次評価項目

2.2.2.5.2.1　DBL1

DBL1 までの治験期間中（12，26，52 週時，及び EOT 時）に%DLCO（Hb 補正）のベースラインからの 15%超（絶対変化量）の低下が発生した又は死亡した被験者の割合は，プラセボ群 18.6%，本薬 9 mg 群 17.3%，本薬 18 mg 群 15.6%であった。プラセボ群に対するハザード比は，本薬 9 mg 群では 0.89（95%CI：0.64～1.25），本薬 18 mg 群では 1.03（95%CI：0.73～1.45）であった（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.2.2.2.2.4: 1，Figure 15.2.2.2.2.4: 1］）。

2.2.2.6　L-PF のベースラインからの絶対変化量及び悪化までの期間－副次評価項目及びその他の評価項目

2.2.2.6.1　DBL1

52 週時の L-PF のベースラインからの絶対変化量に基づく以下の評価項目について，結果の概要を表 2.2.2.6.1: 1 に示す。

– L-PF Symptoms 呼吸困難ドメインスコア－副次評価項目

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

- L-PF Symptoms 咳嗽ドメインスコアー副次評価項目
- L-PF Symptoms 疲労ドメインスコアー副次評価項目
- L-PF Symptoms 総スコアーその他の評価項目
- L-PF Impact スコアーその他の評価項目
- L-PF 総スコアーその他の評価項目

すべての投与群で，ベースラインから 52 週時にかけて，疾患の症状及び生活の質への影響の悪化を示す L-PF スコアの数値的な上昇がみられた。いずれのスコアについても，52 週時におけるベースラインからの絶対変化量に，臨床的に意義のある投与群間差はみられなかった。

DBL1 までの各 Visit 時の L-PF のベースラインからの絶対変化量に基づく評価項目（その他の評価項目）の結果を［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Section 15.2.3.2］に示す。

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

表 2.2.2.6.1: 1　52 週時の L-PF のベースラインからの絶対変化量－FAS（1305-0023 試験：DBL1）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
Number of patients in FAS, N	392		393		391	
L-PF Symptoms Dyspnea domain score, N analysed	381		377		376	
Baseline (mean, SD)	18.0	17.1	18.1	17.1	16.8	15.2
Week 52 change from baseline						
Adjusted mean	5.75		4.87		4.48	
95% CI	4.04	7.46	3.15	6.58	2.76	6.20
Comparison vs. placebo						
Adjusted mean	--		−0.88		−1.27	
95% CI	--		−3.30	1.54	−3.69	1.15
Nominal p-value			0.4748		0.3042	
L-PF Symptoms Cough domain score, N analysed	381		377		376	
Baseline (mean, SD)	30.0	23.7	31.8	26.3	33.4	26.3
Week 52 change from baseline						
Adjusted mean	3.05		1.17		3.19	
95% CI	0.79	5.31	−1.09	3.44	0.92	5.46
Comparison vs. placebo						
Adjusted mean	--		−1.88		0.14	
95% CI	--		−5.08	1.33	−3.07	3.35
Nominal p-value			0.2506		0.9311	
L-PF Symptoms Fatigue domain score, N analysed	381		377		376	
Baseline (mean, SD)	32.5	19.4	34.0	19.8	34.4	18.1
Week 52 change from baseline						
Adjusted mean	2.95		3.01		3.89	
95% CI	1.18	4.73	1.23	4.78	2.11	5.68
Comparison vs. placebo						
Adjusted mean	--		0.05		0.94	
95% CI	--		−2.46	2.57	−1.58	3.46
Nominal p-value			0.9668		0.4644	
L-PF Symptoms Total score, N analysed	381		377		376	
Baseline (mean, SD)	26.8	16.9	28.0	17.3	28.2	16.7
Week 52 change from baseline						
Adjusted mean	4.06		3.01		3.77	
95% CI	2.48	5.65	1.41	4.60	2.17	5.37
Comparison vs. placebo						
Adjusted mean	--		−1.06		−0.29	
95% CI	--		−3.31	1.19	−2.55	1.96
Nominal p-value			0.3568		0.7982	
L-PF Impact Total score, N analysed	377		374		373	
Baseline (mean, SD)	35.1	20.0	36.2	20.9	36.6	21.0
Week 52 change from baseline						
Adjusted mean	2.58		1.92		1.53	
95% CI	0.76	4.40	0.10	3.73	−0.30	3.36
Comparison vs. placebo						
Adjusted mean	--		−0.66		−1.05	
95% CI	--		−3.24	1.91	−3.63	1.53
Nominal p-value			0.6128		0.4257	

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

表 2.2.2.6.1: 1　52 週時の L-PF のベースラインからの絶対変化量－FAS（1305-0023 試験：DBL1）（続き）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
L-PF Total score, N analysed	377		374		373	
Baseline (mean, SD)	31.0	17.5	32.0	18.2	32.4	17.9
Week 52 change from baseline						
Adjusted mean	3.44		2.42		2.58	
95% CI	1.83	5.06	0.81	4.04	0.95	4.20
Comparison vs. placebo						
Adjusted mean	--		−1.02		−0.87	
95% CI	--		−3.30	1.27	−3.16	1.43
Nominal p-value			0.3826		0.4583	

bid：1 日 2 回投与，CI：信頼区間，DBL1：初回データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，HRCT：高分解能コンピュータ断層撮影，L-PF：Living with Pulmonary Fibrosis，MMRM：混合効果反復測定モデル，N：number，Nera：ネランドミラスト，SD：標準偏差
各 Visit 時における治療（カテゴリー変数）の効果，各 Visit 時におけるベースライン時のニンテダニブ投与（カテゴリー変数）の効果，各 Visit 時におけるベースライン時の HRCT パターン（カテゴリー変数）の効果，及び各 Visit 時におけるベースライン時のスコア（連続変数）の効果を固定効果として含めた MMRM，並びに反復測定に対する無構造の共分散分析で調整した。
引用元：CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.2.2.2.1: 1，Table 15.2.2.2.1: 2，Table 15.2.2.2.1: 3，Table 15.2.3.2.2: 1，Table 15.2.3.2.3: 1，Table 15.2.3.2.4: 1

L-PF スコアに基づく症状（呼吸困難，咳嗽，疲労）の悪化までの期間－その他の評価項目

呼吸困難の悪化を，L-PF Symptoms 呼吸困難ドメインスコアのベースラインから 9 ポイント超（絶対変化量）の上昇と定義し，咳嗽の悪化を，L-PF Symptoms 咳嗽ドメインスコアのベースラインから 16 ポイント超（絶対変化量）の上昇と定義し，疲労の悪化を，L-PF Symptoms 疲労ドメインスコアのベースラインから 13 ポイント超（絶対変化量）の上昇と定義した。悪化の閾値の決定については，［CTD 5.3.5.1-03-09_1305-0023 試験 PAR_206893_11080317］を参照のこと。

DBL1 までの L-PF スコアに基づく症状（呼吸困難，咳嗽）の悪化までの期間を表 2.2.2.6.1: 2 に示す。

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

表 2.2.2.6.1: 2　L-PF スコアに基づく症状（呼吸困難，咳嗽，疲労）の悪化又は死亡までの期間－FAS（1305-0023 試験：DBL1）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
Number of patients (N %)	392	100.0	393	100.0	391	100.0
L-PF Symptoms Dyspnea deterioration or death (N %)	224	57.1	218	55.5	203	51.9
HR vs. placebo[1]	--		0.91		0.90	
95% CI			0.76	1.10	0.74	1.09
Nominal p-value			0.3482		0.2833	
L-PF Symptoms Cough deterioration or death (N %)	237	60.5	218	55.5	223	57.0
HR vs. placebo[1]	--		0.90		1.04	
95% CI			0.75	1.09	0.87	1.25
Nominal p-value			0.2848		0.6584	
L-PF Symptoms Fatigue deterioration or death (N %)	236	60.2	227	57.8	221	56.5
HR vs. placebo[1]	--		1.02		1.05	
95% CI			0.85	1.23	0.87	1.27
Nominal p-value			0.8092		0.5866	

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

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

引用元：CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.2.3.3.11: 1，Table 15.2.3.3.12: 1，Table 15.2.3.3.13: 1

2.2.2.7　その他の評価項目

その他の有効性評価項目のすべての解析は記述的とし，投与群間の比較での p 値は名目上の値とみなし，検定の多重性は調整しなかった。

2.2.2.7.1　52 週時の安静時 SpO_2（パーセント表示）のベースラインからの変化量－その他の評価項目

52 週時の安静時 SpO_2（パーセント表示）のベースラインからの変化量の平均値は，投与群間で同程度であり，プラセボ群−0.3%（SD：3.3），本薬 9 mg 群−0.0%（SD：2.5），本薬 18 mg 群−0.1%（SD：2.5）であった（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.2.3.5: 1］）。

2.2.2.7.2　救援治療の初回使用までの期間－その他の評価項目

2.2.2.7.2.1　DBL1

DBL1 までの治験期間中に救援治療（ニンテダニブ［ベースライン時にニンテダニブを使用していなかった被験者，非 AF 層］又は免疫抑制剤）を使用した被験者数は，プラセボ群では 41 名（11.1%），本薬 9 mg 群では 44 名（12.3%），本薬 18 mg 群では 41 名（11.5%）であった。プラ

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

セボ群に対するハザード比は，本薬 9 mg 群では 1.06（95%CI：0.69～1.63），本薬 18 mg 群では 0.99（95%CI：0.64～1.52）であった（表 2.2.2.7.2.1: 1）。

表 2.2.2.7.2.1: 1　ベースライン時にニンテダニブを使用していなかった被験者を対象としたニンテダニブ又は免疫抑制剤の初回使用までの期間－FAS（1305-0023 試験：DBL1）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
Number of patients (N %)	369	100.0	359	100.0	358	100.0
Patients with event (N %)	41	11.1	44	12.3	41	11.5
Initiation of nintedanib as the 1st event (N %)	24	6.5	19	5.3	22	6.1
Initiation of immunosuppressives as the 1st event (N%)	17	4.6	25	7.0	19	5.3
HR vs. placebo[1]	--		1.06		0.99	
95% CI			0.69	1.63	0.64	1.52
Nominal p-value			0.7752		0.9519	

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

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

引用元：CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.2.3.3.9: 1

救援治療の AF の初回使用までの期間について，52 週時（カットオフ日：Day 366）までのデータを用いた解析結果を［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.2.3.3.9: 2］に示す。

2.2.2.7.3　酸素療法の初回使用までの期間－その他の評価項目

治験期間中の酸素療法の使用に関する情報は，L-PF 質問票の症状モジュールの最後の酸素療法の使用に関する 5 つの特定の質問（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Section 9.5.2.2.6］）を基に導出した。これらの項目は L-PF スコアには含まれなかった。

2.2.2.7.3.1　DBL1

ベースライン時に酸素療法を使用していなかった被験者のうち，DBL1 までの治験期間中に酸素療法を使用した被験者は，プラセボ群では 278 名中 59 名（21.2%），本薬 9 mg 群では 292 名中 51 名（17.5%），本薬 18 mg 群では 269 名中 41 名（15.2%）であった。プラセボ群に対するハザード比は，本薬 9 mg 群では 0.83（95%CI：0.57～1.22），本薬 18 mg 群では 0.80（95%CI：0.53～1.19）であり，プラセボ群と比較して本薬群で酸素療法の使用を開始するリスクが数値的に低かった（表 2.2.2.7.3.1: 1 及び図 2.2.2.7.3.1: 1）。

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

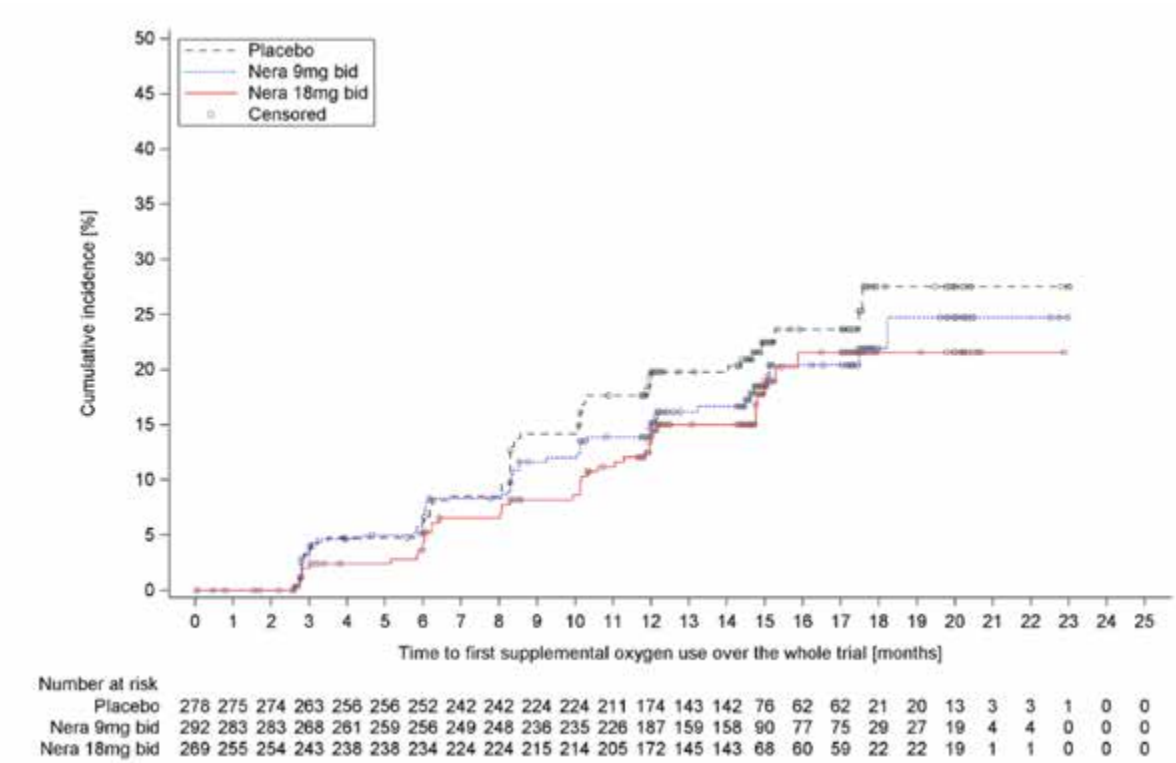
表 2.2.2.7.3.1: 1　ベースライン時に酸素療法を使用していなかった被験者を対象とした酸素療法の初回使用までの期間－FAS（1305-0023 試験：DBL1）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
Number of patients (N %)	278	100.0	292	100.0	269	100.0
Patients with event (N %)	59	21.2	51	17.5	41	15.2
HR vs. placebo[1]	--		0.83		0.80	
95% CI			0.57	1.22	0.53	1.19
Nominal p-value			0.3528		0.2674	

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

1　治療，ベースライン時のニンテダニブ投与，ベースライン時の HRCT パターン，年齢，ベースライン時の%FVC 及びベースライン時の%DLCO（Hb 補正）を共変量として含めた Cox 比例ハザードモデル。ベースライン時の%DLCO が欠測であった 4 名の被験者を解析から除外した。

引用元：CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.2.3.3.10: 1



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

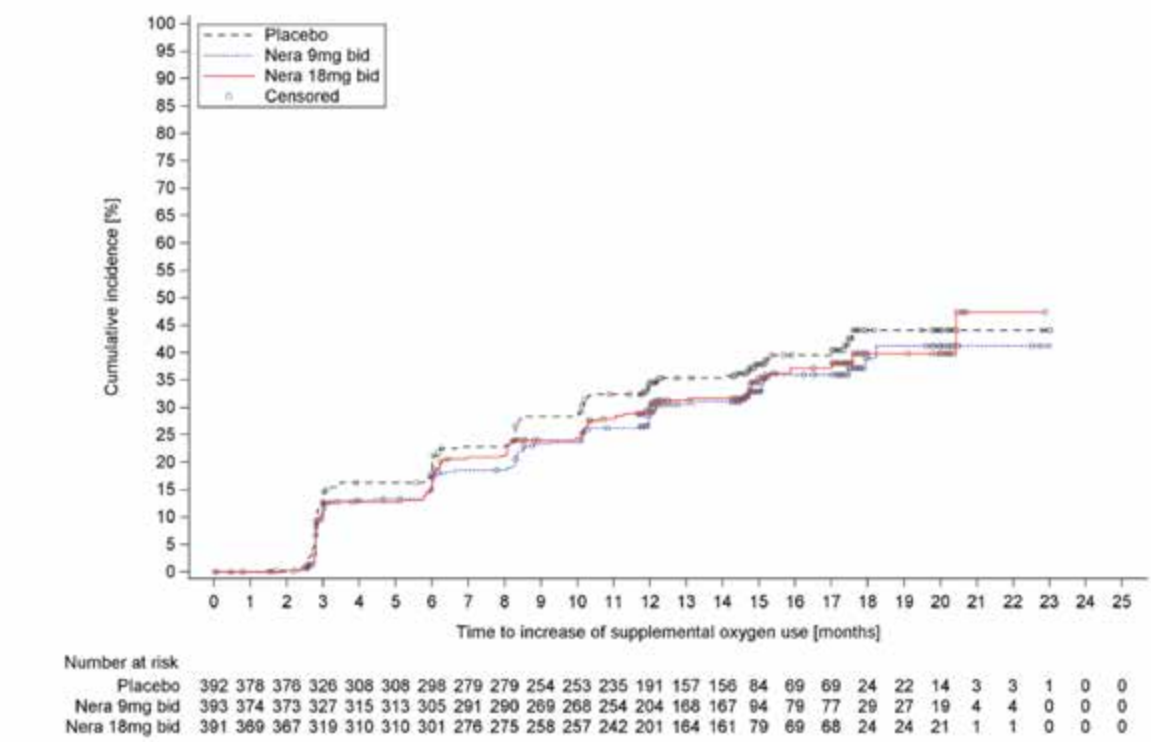
引用元：CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Figure 15.2.3.3.10: 1

図 2.2.2.7.3.1: 1　ベースライン時に酸素療法を使用していなかった被験者を対象とした酸素療法の初回使用までの期間の Kaplan-Meier 推定量に基づく累積イベント発生率－FAS（1305-0023 試験：DBL1）

酸素療法の初回使用までの期間について，52 週時（カットオフ日：Day 373）までのデータを用いた解析結果を［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.2.3.3.10: 2］に示す。

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

被験者全体を対象として，DBL1 までの治験期間中に酸素使用が増加（使用開始又は流量増加，定義は［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Appendix 16.1.9］に添付の統計解析計画書 5.3 項を参照のこと）した被験者は，プラセボ群では 35.5%，本薬 9 mg 群では 30.5%，本薬 18 mg 群では 30.9%であった。プラセボ群に対するハザード比は，本薬 9 mg 群では 0.82（95%CI：0.64～1.04），本薬 18 mg 群では 0.87（95%CI：0.68～1.11）であり，プラセボ群と比較して本薬群で酸素使用の増加のリスクは数値的に低かった（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.2.3.3.14: 1］及び図 2.2.2.7.3.1: 2）。



bid：1 日 2 回投与，DBL1：初回データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，Nera：ネランドミラスト
引用元：CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Figure 15.2.3.3.14: 1

図 2.2.2.7.3.1: 2　酸素使用の増加までの期間の Kaplan-Meier 推定量に基づく累積イベント発生率－FAS（1305-0023 試験：DBL1）

2.2.2.7.4　睡眠時，身体活動中，又は安静時の酸素流量のベースラインからの絶対変化量－その他の評価項目

2.2.2.7.4.1　DBL1

睡眠時，身体活動中，又は安静時の酸素流量のベースラインからの絶対変化量の要約を［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.2.3.2.5.1: 1］に示す。

ベースライン時に酸素療法を使用していた被験者を対象とした，DBL1 までの睡眠時，身体活動中，又は安静時の酸素流量のベースラインからの平均絶対変化量について，投与群間で意義のあ

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

る差異はみられなかった（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Section 15.2.3.2.5.1］）。被験者全体を対象とした場合も同様の結果であった（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Section 15.2.3.2.5.2］）。

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

3. 全試験を通しての結果の比較と解析：IPF 及び PPF

第 III 相試験である 1305-0014 試験（IPF 患者）及び 1305-0023 試験（PPF 患者）の両試験で，試験ごとに規定した検定手順に基づき，主要評価項目に関してプラセボ群と比較して両用量の本薬群で統計学的有意差が認められたため，1305-0014 試験 DBL2 及び 1305-0023 試験 DBL1 の併合データを用いて，事前に定義した有効性解析（EFF1）及び各試験の DBL 後に規定した事後解析（EFF1c）を実施した（1.3.3 項参照）。

被験者の特性及び内訳は，［CTD 2.7.4_1.3.3 項］を参照のこと。

なお，1305-0013 試験及び 1305-0014 試験は，有効性の評価期間が異なるため有効性の併合解析は実施していない。

3.1 52 週時の FVC（mL）のベースラインからの絶対変化量

EFF1（ランダム割付けされた投与群に基づく 1305-0014 試験及び 1305-0023 試験の全被験者の併合）では，52 週時の FVC（mL）のベースラインからの調整済み平均絶対変化量は，プラセボ群で−174.74 mL（95%CI：−193.17～−156.31），本薬 9 mg 群で−111.56 mL（95%CI：−129.96～−93.15），本薬 18 mg 群で−106.66 mL（95%CI：−125.17～−88.14）であった。52 週時の FVC（mL）のベースラインからの絶対変化量のプラセボ群との調整済み平均値の差は，本薬 9 mg 群では 63.18 mL（95%CI：37.13～89.23），本薬 18 mg 群では 68.08 mL（95%CI：41.96～94.20）であった（表 3.1: 1）。

EFF1c（本薬のトラフ血漿中濃度を 50%低下させる薬物相互作用を考慮し，ベースライン時にピルフェニドン使用ありの集団を除外した，1305-0014 試験及び 1305-0023 試験の併合）では，52 週時の FVC（mL）のベースラインからの調整済み平均絶対変化量は，プラセボ群で−170.39 mL（95%CI：−190.38～−150.40），本薬 9 mg 群で−95.50 mL（95%CI：−115.32～−75.69），本薬 18 mg 群で−101.31 mL（95%CI：−121.44～−81.19）であった。52 週時の FVC（mL）のベースラインからの絶対変化量のプラセボ群との調整済み平均値の差は，本薬 9 mg 群で 74.89 mL（95%CI：46.73～103.04），本薬 18 mg 群で 69.08 mL（95%CI：40.72～97.44）であった（表 3.1: 1）。

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

表 3.1: 1　52 週時の FVC（mL）のベースラインからの絶対変化量－FAS（併合解析：EFF1 及び EFF1c）【事後解析含む】

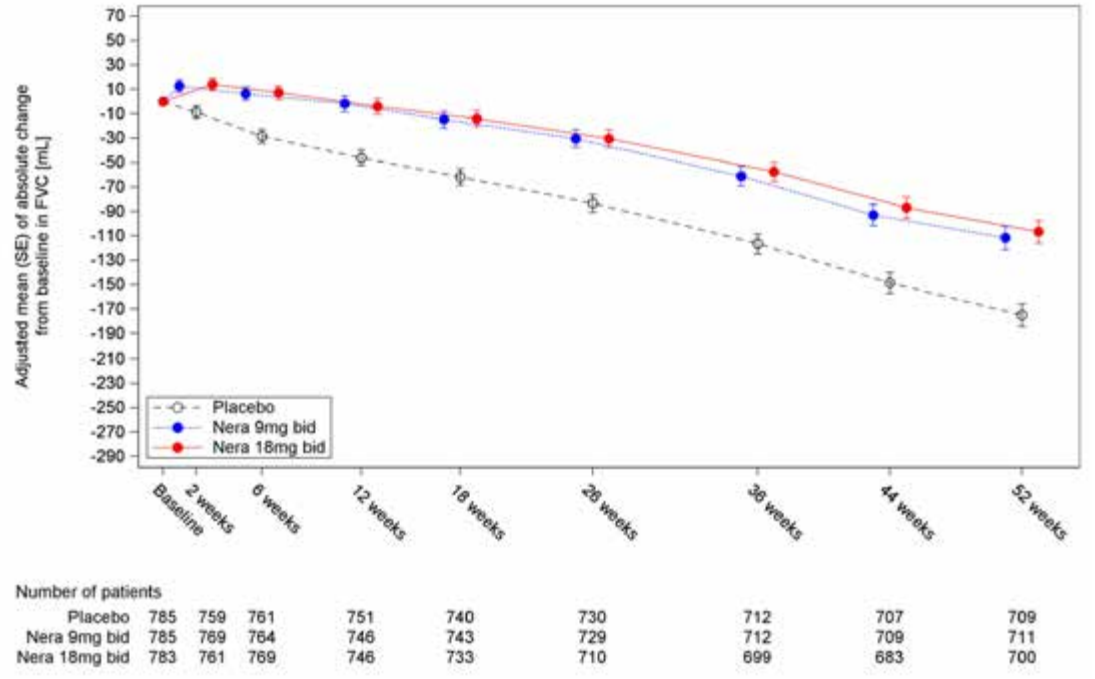
	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
EFF1 (overall population), N	782		780		782	
Baseline (mean, SD)	2609.08	825.65	2581.03	815.30	2604.66	773.00
Week 52 change from baseline						
Adjusted mean	−174.74		−111.56		−106.66	
95% CI	−193.17	−156.31	−129.96	−93.15	−125.17	−88.14
Comparison vs. placebo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

AF：抗線維化薬（ニンテダニブ又はピルフェニドン），bid：1 日 2 回投与，CI：信頼区間，DBL1：初回データベースロック，DBL2：最終データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，FVC：努力肺活量，HRCT：高分解能コンピュータ断層撮影，MMRM：混合効果反復測定モデル，N：number，Nera：ネランドミラスト，SD：標準偏差，UIP：通常型間質性肺炎
EFF1 及び EFF1c：1305-0014 試験 DBL2+1305-0023 試験 DBL1
各 Visit 時における治療（カテゴリー変数）の効果，各 Visit 時におけるベースライン時の AF 投与（カテゴリー変数）の効果，各 Visit 時におけるベースライン時の HRCT パターン（カテゴリー変数，1305-0014 試験の被験者はすべて UIP 又は UIP 様の線維化パターンのカテゴリーに含まれた）の効果，治験（カテゴリー変数）の効果及び各 Visit 時におけるベースライン時の FVC（mL）（連続変数）の効果を固定効果として含めた MMRM に基づく。
多重性は調整しなかった。
EEF1c での解析は，事後解析として実施した。
引用元：CTD 5.3.5.3-02_EFF1_206893_11127496_Table 1.1.1，CTD 5.3.5.3-07_csap126EFF1c_206893_11130821_Table 1.1.1（事後解析）

FVC（mL）のベースラインからの調整済み平均絶対変化量の推移から，本薬 9 mg 群及び本薬 18 mg 群で 2 週時からプラセボ群と比較して FVC 低下抑制が認められ，52 週時まで差は広がり続けた（図 3.1: 1）。さらに，52 週時以降も差は広がり続けた（EFF1 については［CTD 5.3.5.3-02_EFF1_206893_11127496_Figure 1.4.4］，EFF1c については［CTD 5.3.5.3-07_csap126EFF1c_206893_11130821_Figure 1.4.4］を参照のこと）。

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

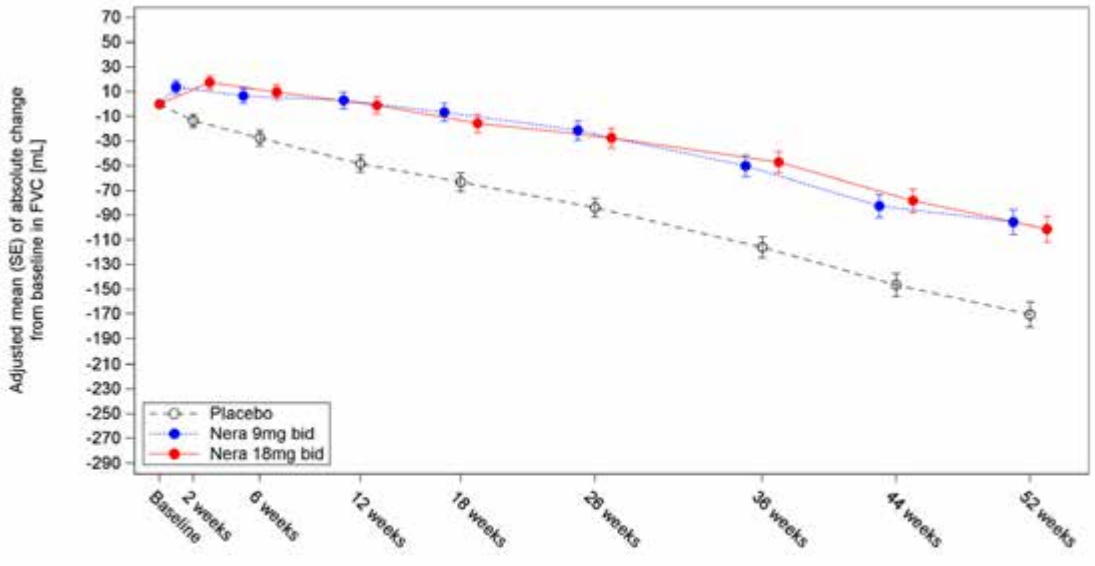
EFF1（overall population）



Number of patients

Placebo	785	759	761	751	740	730	712	707	709
Nera 9mg bid	785	769	764	746	743	729	712	709	711
Nera 18mg bid	783	761	769	746	733	710	699	683	700

EFF1c（non-pirfenidone population）



Number of patients

Placebo	651	629	630	622	615	604	592	588	596
Nera 9mg bid	665	650	646	628	629	614	598	599	604
Nera 18mg bid	655	635	644	621	606	589	579	563	580

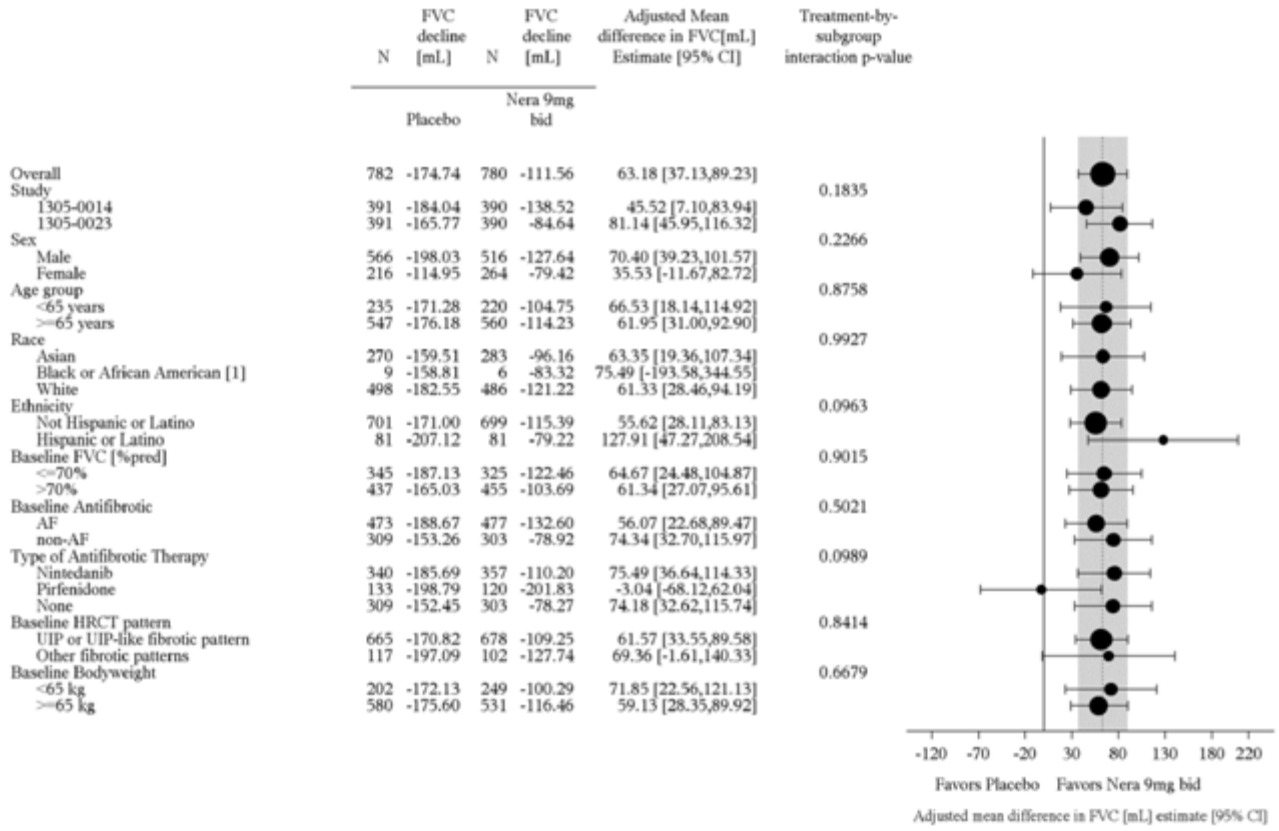
bid：1 日 2 回投与，DBL1：初回データベースロック，DBL2：最終データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，FVC：努力肺活量，Nera：ネランドミラスト，SE：標準誤差
EFF1 及び EFF1c：1305-0014 試験 DBL2+1305-0023 試験 DBL1
引用元：CTD 5.3.5.3-02_EFF1_206893_11127496_Figure 1.1.2，CTD 5.3.5.3-07_csap126EFF1c_206893_11130821_Figure 1.1.2（事後解析）

図 3.1: 1　52 週間の FVC（mL）のベースラインからの調整済み平均絶対変化量（SE）－FAS（併合解析：EFF1 及び EFF1c）【事後解析含む】

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

両用量の本薬群のプラセボ群に対する治療効果は，ベースライン時にピルフェニドン使用ありの集団（本薬 9 mg 群）を除く部分集団で認められた。これは 1305-0014 試験のベースライン時にピルフェニドン使用ありの集団では，薬物相互作用によって本薬のトラフ血漿中濃度が約 50%低下したことに起因すると考える（2.1.2.1.3 項参照）。投与群と個別試験の交互作用の p 値は，EFF1 では本薬 9 mg 群 0.1835 及び本薬 18 mg 群 0.9131，EFF1c では本薬 9 mg 群 0.6111 及び本薬 18 mg 群 0.8757 であり，第 III 相試験の 2 試験間で本薬の治療効果が異なること示唆するものではなかった（図 3.1: 2 及び図 3.1: 3, EFF1c については［CTD 5.3.5.3-07_csap126EFF1c_206893_11130821_Figure 1.2.9.1］を参照のこと）。

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



[1] Plot of Black or African American adjusted mean difference is suppressed due to small number of patients.

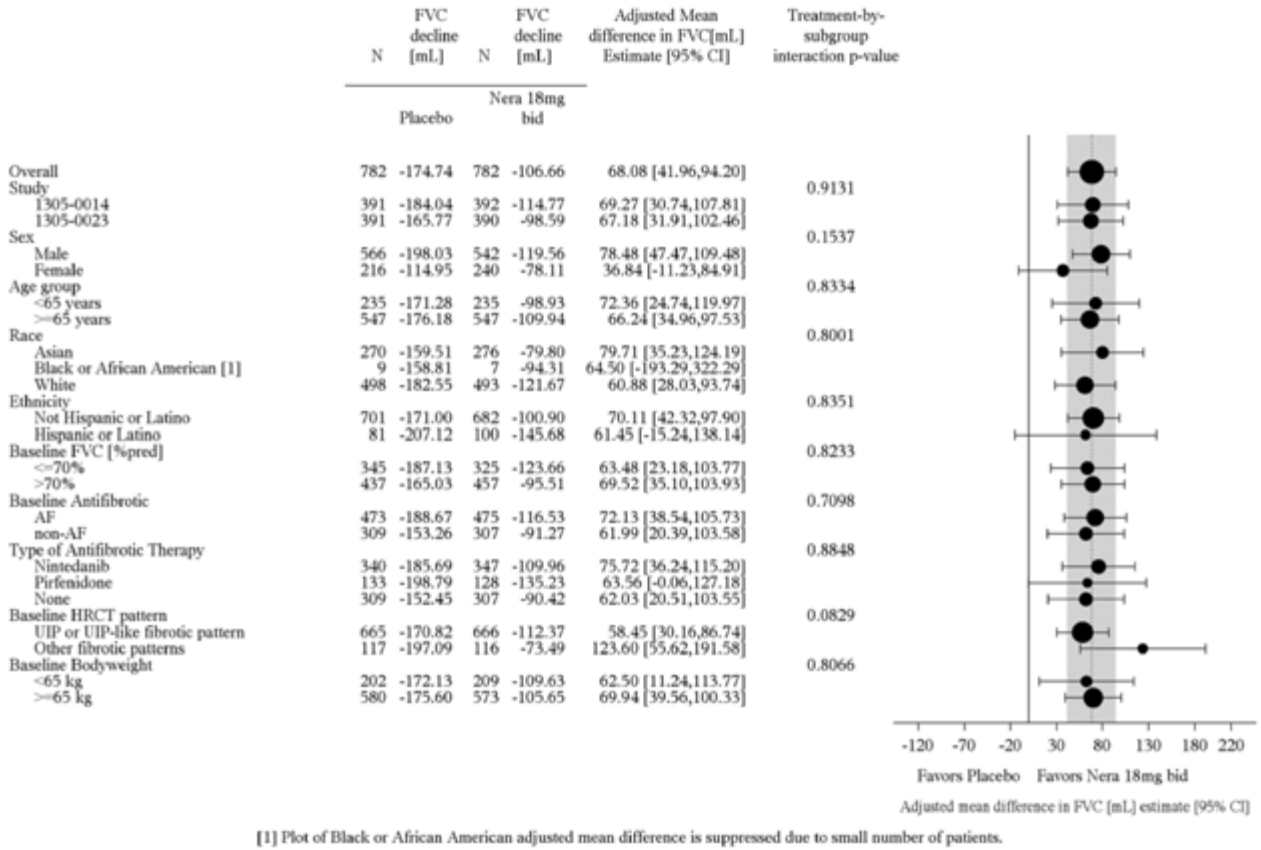
AF：抗線維化薬（ニンテダニブ又はピルフェニドン），bid：1 日 2 回投与，CI：信頼区間，DBL1：初回データベースロック，DBL2：最終データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，FVC：努力肺活量，HRCT：高分解能コンピュータ断層撮影，N：number，Nera：ネランドミラスト，UIP：通常型間質性肺炎，%pred：percent predicted

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

引用元：CTD 5.3.5.3-02_EFF1_206893_11127496_Figure 1.2.11.1

図 3.1: 2　52 週時の FVC（mL）のベースラインからの絶対変化量の部分集団解析の Forest plot（本薬 9 mg 群 vs. プラセボ群）－ FAS（併合解析：EFF1）

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



[1] Plot of Black or African American adjusted mean difference is suppressed due to small number of patients.

AF：抗線維化薬（ニンテダニブ又はピルフェニドン），bid：1 日 2 回投与，CI：信頼区間，DBL1：初回データベースロック，DBL2：最終データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，FVC：努力肺活量，HRCT：高分解能コンピュータ断層撮影，N：number，Nera：ネランドミラスト，UIP：通常型間質性肺炎，%pred：percent predicted

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

引用元：CTD 5.3.5.3-02_EFF1_206893_11127496_Figure 1.2.11.1

図 3.1: 3　52 週時の FVC（mL）のベースラインからの絶対変化量の部分集団解析の Forest plot（本薬 18 mg 群 vs. プラセボ群）－ FAS（併合解析：EFF1）

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

3.2 IPF/ILD の急性増悪，呼吸器疾患による入院，又は死亡

重要な副次評価項目の統計学的な検定は有意でなかったため，検定は中止し，以降の評価項目の解析は探索的とした（1.4.3 項参照）。

EFF1 では，重要な副次評価項目のイベント（IPF/ILD の急性増悪，呼吸器疾患による入院，又は死亡）が発生した被験者は，プラセボ群で 225 名（28.7%），本薬 9 mg 群で 200 名（25.5%），本薬 18 mg 群で 188 名（24.0%）であった。プラセボに対するハザード比は本薬 9 mg 群で 0.90（95%CI : 0.74～1.09，p=0.2692），本薬 18 mg 群で 0.87（95%CI : 0.71～1.05，p=0.1505）であり，リスクはプラセボ群と比較して両用量の本薬群で数値的に低く，本薬 18 mg 群でより低かった。

EFF1c では，重要な副次評価項目のイベントが発生した被験者は，プラセボ群で 195 名（30.0%），本薬 9 mg 群で 164 名（24.7%），本薬 18 mg 群で 156 名（23.8%）であった。プラセボに対するハザード比は本薬 9 mg 群で 0.84（95%CI : 0.68～1.03），本薬 18 mg 群で 0.80（95%CI : 0.65～0.99）であり，EFF1 よりも良好な傾向を示した（表 3.2: 1）。

EFF1 では，IPF/ILD の急性増悪が認められた又は死亡した被験者の割合は，プラセボ群で 151 名（19.2%），本薬 9 mg 群で 126 名（16.1%），本薬 18 mg 群で 102 名（13.0%）であった。本薬 9 mg 群では，プラセボ群に対するハザード比は 0.86（95%CI : 0.68～1.10）であり，リスクはプラセボ群と比較して数値的に低下した。本薬 18 mg 群では，プラセボ群に対するハザード比は 0.71（95%CI : 0.55～0.91）であり，リスクはプラセボ群と比較して 29%低下した。

EFF1c では，IPF/ILD の急性増悪が認められた又は死亡した被験者の割合は，プラセボ群で 131 名（20.1%），本薬 9 mg 群で 101 名（15.2%），本薬 18 mg 群で 79 名（12.1%）であった。本薬 9 mg 群では，プラセボ群に対するハザード比は 0.78（95%CI : 0.60～1.02）であり，リスクはプラセボ群と比較して数値的に低下した。本薬 18 mg 群では，プラセボ群に対するハザード比は 0.62（95%CI : 0.47～0.82）であり，リスクはプラセボ群と比較して 38%低下した。

EFF1 では，呼吸器疾患による入院が認められた又は死亡した被験者の割合は，プラセボ群で 204 名（26.0%），本薬 9 mg 群で 176 名（22.4%），本薬 18 mg 群で 168 名（21.5%）であった。プラセボ群に対するハザード比は本薬 9 mg 群で 0.86（95%CI : 0.70～1.05），本薬 18 mg 群で 0.85（95%CI : 0.69～1.04）であり，リスクはプラセボ群と比較して本薬群で数値的に低かった。

EFF1c では，呼吸器疾患による入院が認められた又は死亡した被験者の割合は，プラセボ群で 175 名（26.9%），本薬 9 mg 群で 145 名（21.8%），本薬 18 mg 群で 140 名（21.4%）であった。本薬 9 mg 群では，プラセボ群に対するハザード比は 0.81（95%CI : 0.65～1.01）であり，リスクはプラセボ群と比較して本薬群で数値的に低かった。本薬 18 mg 群では，プラセボ群に対するハザード比は 0.80（95%CI : 0.64～1.00）であり，リスクはプラセボ群と比較して 20%低下した。

EFF1 では，死亡した被験者は，プラセボ群で 92 名（11.7%），本薬 9 mg 群で 69 名（8.8%），本薬 18 mg 群で 50 名（6.4%）であり，プラセボ群と比較して本薬群で少なかった。本薬 9 mg 群では，プラセボ群に対するハザード比は 0.75（95%CI : 0.54～1.02）であり，死亡のリスクはプラセボ群と比較して数値的に低かった。本薬 18 mg 群では，プラセボ群に対するハザード比は 0.56（95%CI : 0.40～0.80）であり，死亡のリスクはプラセボ群と比較して 44%減少した。

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

EFF1c では，死亡した被験者は，プラセボ群で 79 名（12.1%），本薬 9 mg 群で 54 名（8.1%），本薬 18 mg 群で 37 名（5.6%）であり，プラセボ群と比較して本薬群で少なかった。プラセボ群に対するハザード比は本薬 9 mg 群で 0.67（95%CI：0.47～0.95），本薬 18 mg 群で 0.48（95%CI：0.32～0.71）であり，死亡のリスクはプラセボ群と比較して本薬 9 mg 群で 33%，本薬 18 mg 群で 52%減少した。

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

表 3.2: 1 各臨床イベント（IPF/ILD の急性増悪，呼吸器疾患による入院，又は死亡）が最初に発生するまでの期間－FAS（併合解析：EFF1 及び EFF1c）【事後解析含む】

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
EFF1 (overall population) (N %)	785	100.0	785	100.0	783	100.0
Key secondary composite endpoint (N %)	225	28.7	200	25.5	188	24.0
Acute IPF/ILD exacerbation as the 1st event	78	9.9	64	8.2	64	8.2
Hospitalisation for respiratory cause as the 1st event	117	14.9	112	14.3	111	14.2
Death as the 1st event	30	3.8	24	3.1	13	1.7
HR vs placebo	--		0.90		0.87	
95% CI			0.74	1.09	0.71	1.05
p-value			0.2692		0.1505	
Acute IPF/ILD exacerbation or death (N %)	151	19.2	126	16.1	102	13.0
HR vs placebo	--		0.86		0.71	
95% CI			0.68	1.10	0.55	0.91
Nominal p-value			0.2260		0.0077	
Hospitalisation for respiratory cause or death (N %)	204	26.0	176	22.4	168	21.5
HR vs placebo	--		0.86		0.85	
95% CI			0.70	1.05	0.69	1.04
Nominal p-value			0.1320		0.1167	
Death (N %)	92	11.7	69	8.8	50	6.4
HR vs placebo	--		0.75		0.56	
95% CI			0.54	1.02	0.40	0.80
Nominal p-value			0.0696		0.0011	
EFF1c (non-pirfenidone population) (N %)	651	100.0	665	100.0	655	100.0
Key secondary composite endpoint (N %)	195	30.0	164	24.7	156	23.8
Acute IPF/ILD exacerbation as the 1st event	67	10.3	50	7.5	51	7.8
Hospitalisation for respiratory cause as the 1st event	102	15.7	96	14.4	94	14.4
Death as the 1st event	26	4.0	18	2.7	11	1.7
HR vs placebo	--		0.84		0.80	
95% CI			0.68	1.03	0.65	0.99
Nominal p-value			0.0955		0.0447	
Acute IPF/ILD exacerbation or death (N %)	131	20.1	101	15.2	79	12.1
HR vs placebo	--		0.78		0.62	
95% CI			0.60	1.02	0.47	0.82
Nominal p-value			0.0669		0.0008	
Hospitalisation for respiratory cause or death (N %)	175	26.9	145	21.8	140	21.4
HR vs placebo	--		0.81		0.80	
95% CI			0.65	1.01	0.64	1.00
Nominal p-value			0.0640		0.0498	
Death (N %)	79	12.1	54	8.1	37	5.6
HR vs placebo	--		0.67		0.48	
95% CI			0.47	0.95	0.32	0.71
Nominal p-value			0.0241		0.0002	

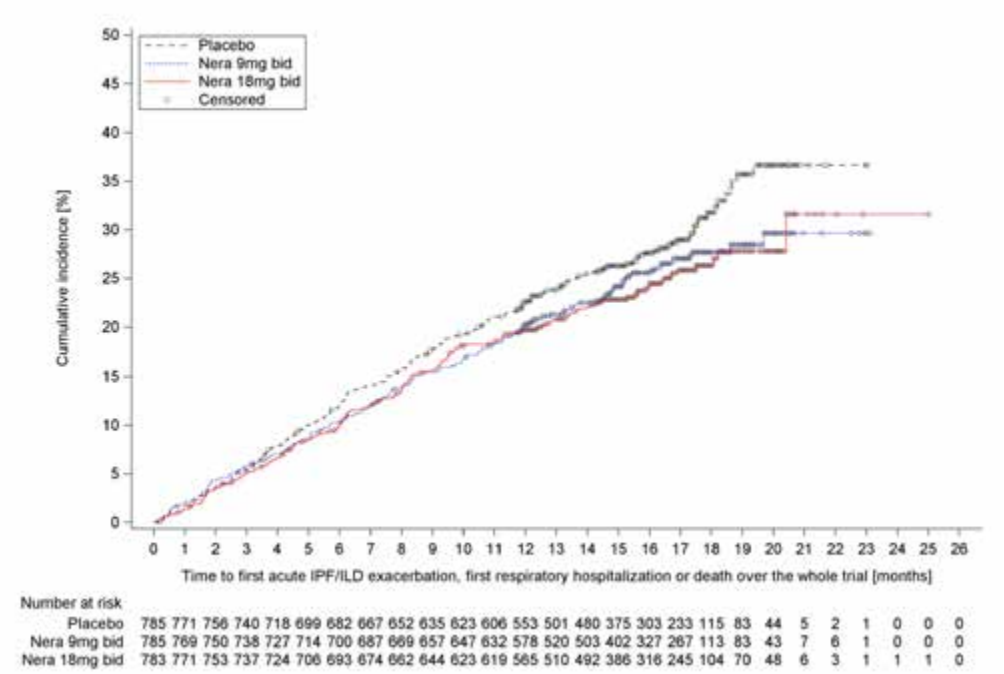
Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

AF：抗線維化薬（ニンテダニブ又はピルフェニドン），bid：1 日 2 回投与，CI：信頼区間，DBL1：初回データベースロック，DBL2：最終データベースロック，DLCO：一酸化炭素肺拡散能，%DLCO：DLCO の予測値に対する割合，FAS：最大の解析対象集団，FVC：努力肺活量，%FVC：FVC の予測値に対する割合，Hb：ヘモグロビン，HR：ハザード比，HRCT：高分解能コンピュータ断層撮影，ILD：間質性肺疾患，IPF：特発性肺線維症，N：number，Nera：ネランドミラスト
EFF1 及び EFF1c：1305-0014 試験 DBL2+1305-0023 試験 DBL1
治療，ベースライン時の AF 投与，ベースライン時の HRCT パターン，治験，年齢，ベースライン時の%FVC 及びベースライン時の%DLCO（Hb 補正）を共変量として含めた Cox 比例ハザードモデル。
p 値は Wald 検定を用いて算出し，多重性は調整しなかった。
EEF1c での解析は，事後解析として実施した。
引用元：CTD 5.3.5.3-02_EFF1_206893_11127496_Table 2.1.1.1，Table 2.2.3.1.1，Table 2.2.3.2.1，Table 2.2.3.3.1，CTD 5.3.5.3-07_csap126EFF1c_206893_11130821_Table 2.1.1.1（事後解析），Table 2.2.3.1.1（事後解析），Table 2.2.3.2.1（事後解析），Table 2.2.3.3.1（事後解析）

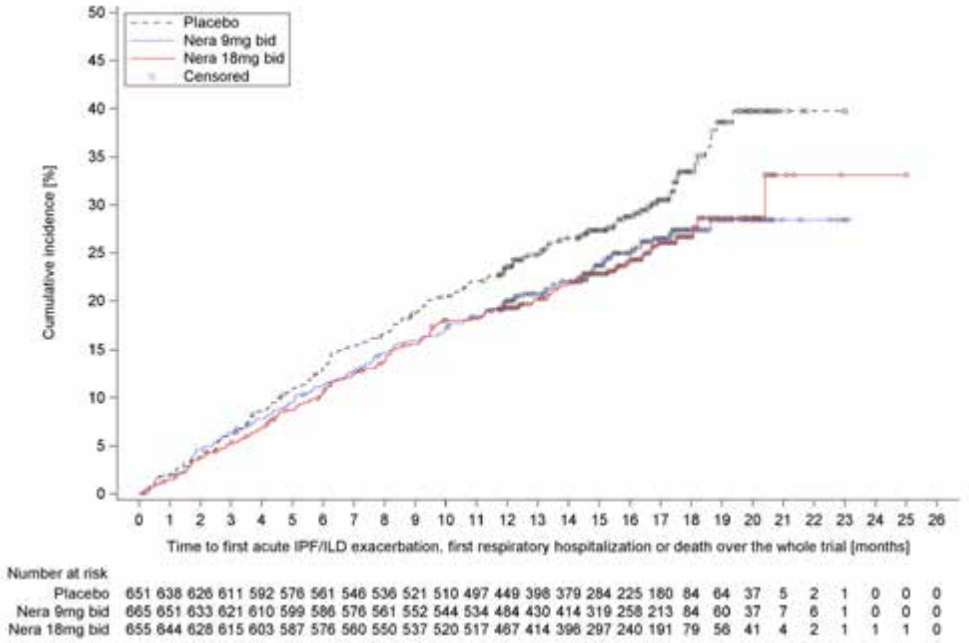
EFF1 では，重要な副次評価項目の累積イベント発生率は，4 カ月時点で両用量の本薬群でプラセボ群よりも数値的に低下しはじめ，その後治験期間を通して差は広がり続けた。この経時推移は EFF1c でも同様であった（図 3.2: 1）。

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

EFF1（overall population）



EFF1c（non-pirfenidone population）



bid：1 日 2 回投与，DBL1：初回データベースロック，DBL2：最終データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，ILD：間質性肺疾患，IPF：特発性肺線維症，Nera：ネランドミラスト
EFF1 及び EFF1c：1305-0014 試験 DBL2+1305-0023 試験 DBL1
引用元：CTD 5.3.5.3-02_EFF1_206893_11127496_Figure 2.1.1.4，CTD 5.3.5.3-07_csap126EFF1c_206893_11130821_Figure 2.1.1.4（事後解析）

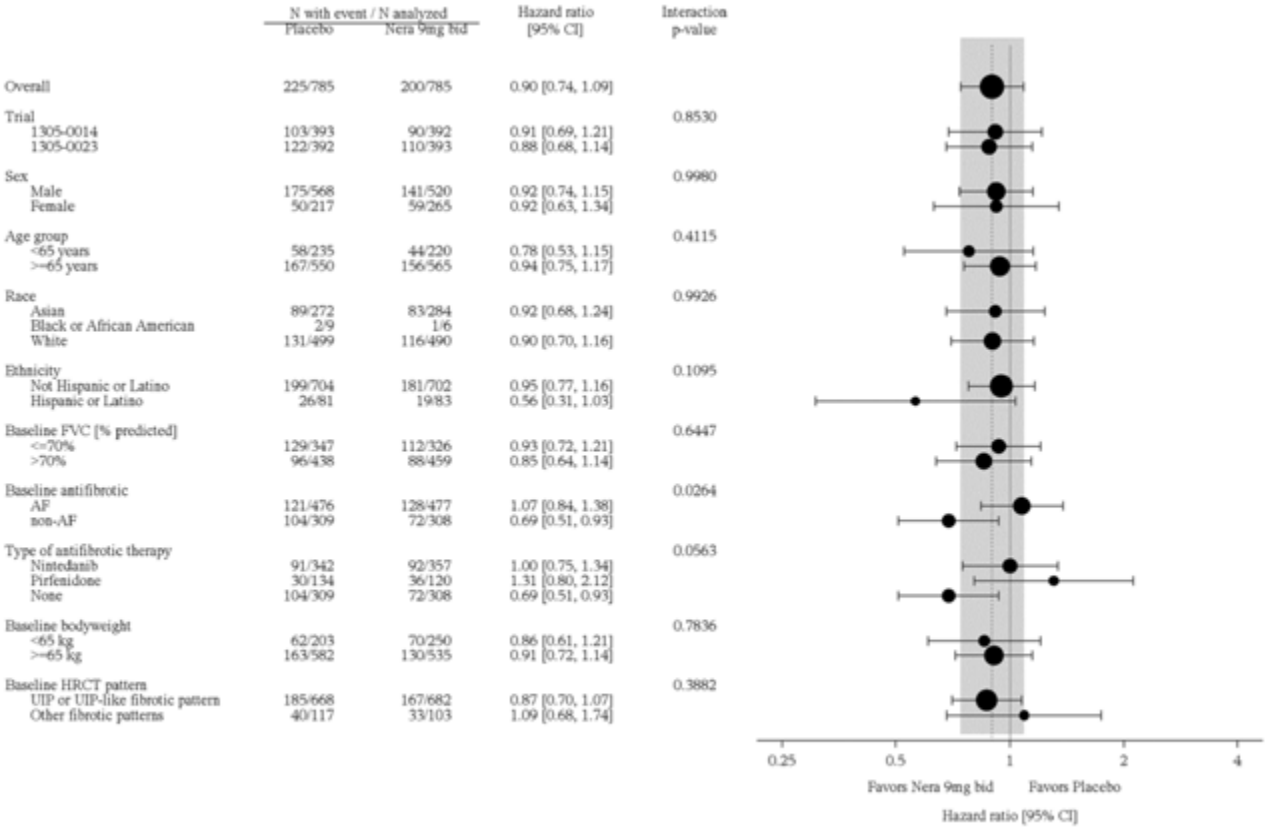
図 3.2: 1　各臨床イベント（IPF/ILD の急性増悪，呼吸器疾患による入院，又は死亡）が最初に発生するまでの期間の Kaplan-Meier 推定量に基づく累積イベント発生率－FAS（併合解析：EFF1 及び EFF1c）【事後解析含む】

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

部分集団解析では，ベースライン時にピルフェニドン使用ありの集団のほぼすべてが 1305-0014 試験の被験者であり，1305-0023 試験の被験者は 2 名であった（2.2.1 項参照）。ベースライン時の HRCT パターンがその他の線維化パターンであった集団は，すべて 1305-0023 試験の被験者であった。

ベースライン時にピルフェニドン使用ありの集団（両用量の本薬群），及びベースライン時の HRCT パターンがその他の線維化パターンであった集団（本薬 9 mg 群のみ）を除く部分集団では，両用量の本薬群のプラセボ群に対するハザード比は，数値的には 1 以下であった。一方，ベースライン時の HRCT パターンの交互作用の p 値は，部分集団間の異なる治療効果を示唆するものではなかった。ベースライン時にピルフェニドン使用ありの集団での治療効果の比較では，特定された薬物相互作用（本薬のトラフ血漿中濃度が 50%低下）による影響が確認された。本薬 9 mg 群では，個別試験間で治療効果が一貫していた。本薬 18 mg 群では，1305-0023 試験と比較して 1305-0014 試験で治療効果が小さかったが，交互作用の p 値は部分集団間の異なる治療効果を示唆するものではなかった。EFF1c では個別試験間で治療効果が一貫していた（図 3.2: 2 及び図 3.2: 3，EFF1c については［CTD 5.3.5.3-07_csap126EFF1c_206893_11130821_Figure 2.1.2.9.1］を参照のこと）。

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

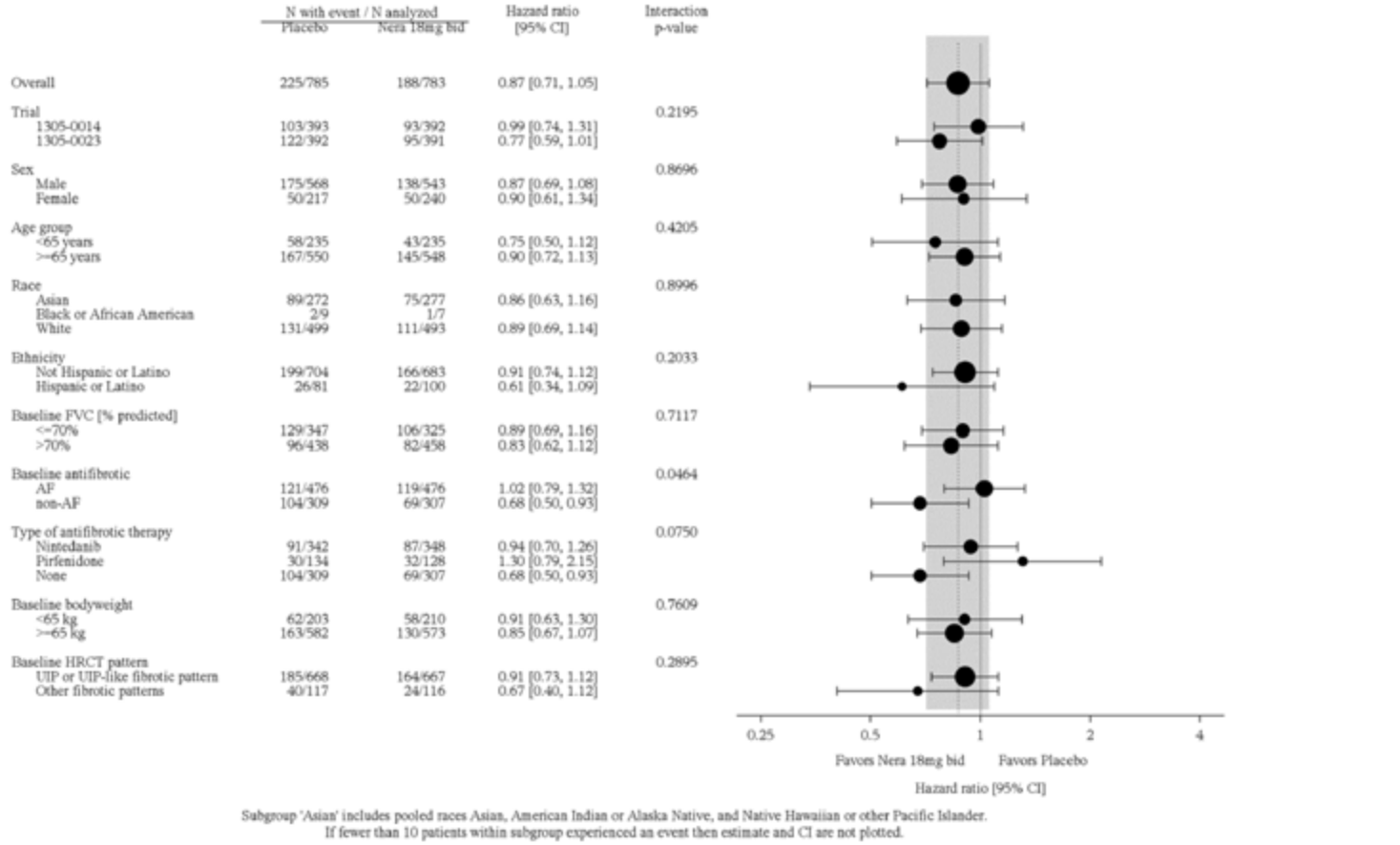


Subgroup 'Asian' includes pooled races Asian, American Indian or Alaska Native, and Native Hawaiian or other Pacific Islander.
If fewer than 10 patients within subgroup experienced an event then estimate and CI are not plotted.

AF：抗線維化薬（ニンテダニブ又はピルフェニドン），bid：1 日 2 回投与，CI：信頼区間，DBL1：初回データベースロック，DBL2：最終データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，FVC：努力肺活量，HRCT：高分解能コンピュータ断層撮影，ILD：間質性肺疾患，IPF：特発性肺線維症，N：number，Nera：ネランドミラスト，UIP：通常型間質性肺炎
EFF1：1305-0014 試験 DBL2+1305-0023 試験 DBL1
引用元：CTD 5.3.5.3-02_EFF1_206893_11127496_Figure 2.1.2.11.1

図 3.2: 2　各臨床イベント（IPF/ILD の急性増悪，呼吸器疾患による入院，又は死亡）が最初に発生するまでの期間の部分集団解析の Forest plot（本薬 9 mg 群 vs. プラセボ群）－FAS（併合解析：EFF1）

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



Subgroup 'Asian' includes pooled races Asian, American Indian or Alaska Native, and Native Hawaiian or other Pacific Islander.
If fewer than 10 patients within subgroup experienced an event then estimate and CI are not plotted.

AF：抗線維化薬（ニンテダニブ又はピルフェニドン），bid：1 日 2 回投与，CI：信頼区間，DBL1：初回データベースロック，DBL2：最終データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，FVC：努力肺活量，HRCT：高分解能コンピュータ断層撮影，ILD：間質性肺疾患，IPF：特発性肺線維症，N：number，Nera：ネランドミラスト，UIP：通常型間質性肺炎
EFF1：1305-0014 試験 DBL2+1305-0023 試験 DBL1
引用元：CTD 5.3.5.3-02_EFF1_206893_11127496_Figure 2.1.2.11.1

図 3.2: 3　各臨床イベント（IPF/ILD の急性増悪，呼吸器疾患による入院，又は死亡）が最初に発生するまでの期間の部分集団解析の Forest plot（本薬 18 mg 群 vs. プラセボ群）－FAS（併合解析：EFF1）

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

ベースライン時の AF の使用状況による部分集団では，3 つの構成要素それぞれにおいても，重要な副次評価項目と同様の傾向が認められた。全体的に，本薬群のプラセボ群に対するハザード比は，ニンテダニブ使用ありの集団及び AF 使用なしの集団で全体集団と同様の傾向がみられ，ニンテダニブ使用ありの集団と比較して AF 使用なしの集団で数値的に小さかった（表 3.2: 2）。一方，ピルフェニドン使用ありの集団では，両用量の本薬群のプラセボ群に対するハザード比は，すべての評価項目で数値的には 1 を上回った（表 3.2: 2，表 3.2: 3 及び表 3.2: 4）。なお，ピルフェニドン使用ありの集団では，ほぼすべてが 1305-0014 試験の被験者であり，イベント数が少なかった。

表 3.2: 2 ベースライン時の AF の使用状況別の IPF/ILD の急性増悪又は死亡までの期間－FAS（併合解析：EFF1）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
Patients without background treatment (N %)	309	100.0	308	100.0	307	100.0
Patients with event (N %)	69	22.3	43	14.0	38	12.4
HR vs placebo			0.63		0.61	
95% CI			0.43	0.93	0.41	0.91
Patients with nintedanib background treatment (N %)	342	100.0	357	100.0	348	100.0
Patients with event (N %)	62	18.1	58	16.2	41	11.8
HR vs placebo			0.94		0.63	
95% CI			0.66	1.34	0.42	0.94
Patients with pirfenidone background treatment (N %)	134	100.0	120	100.0	128	100.0
Patients with event (N %)	20	14.9	25	20.8	23	18.0
HR vs placebo			1.41		1.37	
95% CI			0.78	2.54	0.75	2.49

AF：抗線維化薬（ニンテダニブ又はピルフェニドン），bid：1 日 2 回投与，CI：信頼区間，DBL1：初回データベースロック，DBL2：最終データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，HR：ハザード比，ILD：間質性肺疾患，IPF：特発性肺線維症，N：number，Nera：ネランドミラスト
EFF1：1305-0014 試験 DBL2+1305-0023 試験 DBL1
ベースライン時の AF の使用状況による部分集団と投与群との交互作用は p=0.0688（本薬 9 mg 群 vs. プラセボ群）及び p=0.0650（本薬 18 mg 群 vs. プラセボ群）
引用元：CTD 5.3.5.3-02_EFF1_206893_11127496_Table 2.2.4.1.1.1

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

表 3.2: 3 ベースライン時の AF の使用状況別の呼吸器疾患による入院又は死亡までの期間－FAS（併合解析：EFF1）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
Patients without background treatment (N %)	309	100.0	308	100.0	307	100.0
Patients with event (N %)	93	30.1	66	21.4	59	19.2
HR vs placebo			0.69		0.64	
95% CI			0.50	0.95	0.46	0.89
Patients with nintedanib background treatment (N %)	342	100.0	357	100.0	348	100.0
Patients with event (N %)	82	24.0	79	22.1	81	23.3
HR vs placebo			0.94		0.97	
95% CI			0.69	1.28	0.71	1.32
Patients with pirfenidone background treatment (N %)	134	100.0	120	100.0	128	100.0
Patients with event (N %)	29	21.6	31	25.8	28	21.9
HR vs placebo			1.13		1.17	
95% CI			0.68	1.88	0.70	1.97

AF：抗線維化薬（ニンテダニブ又はピルフェニドン），bid：1 日 2 回投与，CI：信頼区間，DBL1：初回データベースロック，DBL2：最終データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，HR：ハザード比，N：number，Nera：ネランドミラスト
EFF1：1305-0014 試験 DBL2+1305-0023 試験 DBL1
ベースライン時の AF の使用状況による部分集団と投与群との交互作用は p=0.2001（本薬 9 mg 群 vs. プラセボ群）及び p=0.0850（本薬 18 mg 群 vs. プラセボ群）
引用元：CTD 5.3.5.3-02_EFF1_206893_11127496_Table 2.2.4.1.2.1

表 3.2: 4 ベースライン時の AF の使用状況別の死亡までの期間－FAS（併合解析：EFF1）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
Patients without background treatment (N %)	309	100.0	308	100.0	307	100.0
Patients with event (N %)	42	13.6	27	8.8	14	4.6
HR vs placebo			0.62		0.38	
95% CI			0.38	1.02	0.21	0.69
Patients with nintedanib background treatment (N %)	342	100.0	357	100.0	348	100.0
Patients with event (N %)	37	10.8	27	7.6	23	6.6
HR vs placebo			0.72		0.58	
95% CI			0.44	1.19	0.34	0.98
Patients with pirfenidone background treatment (N %)	134	100.0	120	100.0	128	100.0
Patients with event (N %)	13	9.7	15	12.5	13	10.2
HR vs placebo			1.22		1.13	
95% CI			0.58	2.58	0.52	2.44

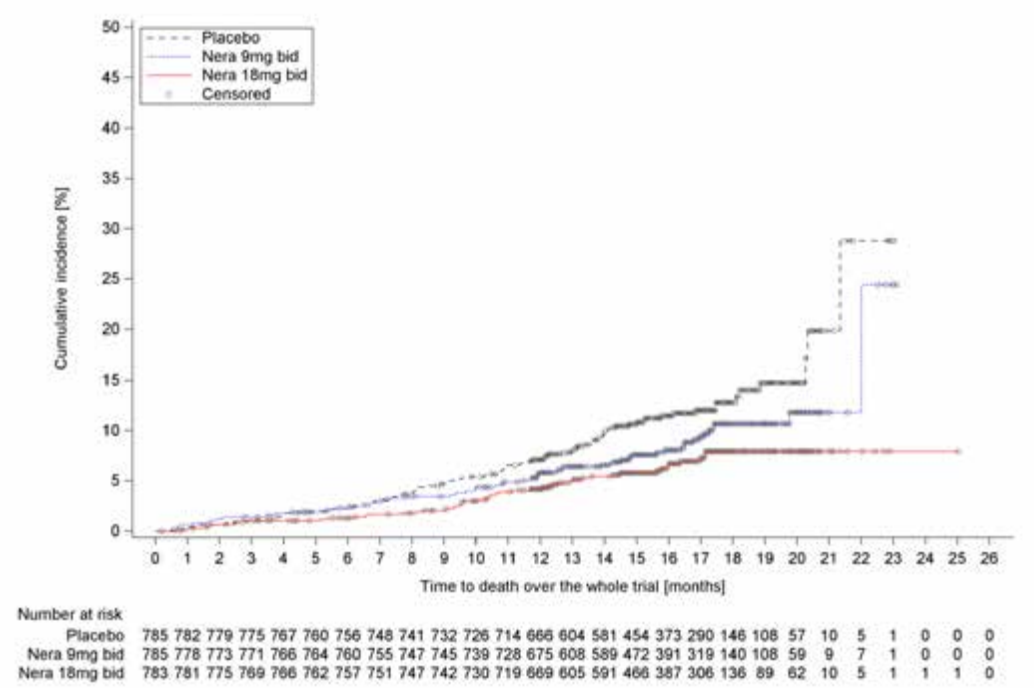
AF：抗線維化薬（ニンテダニブ又はピルフェニドン），bid：1 日 2 回投与，CI：信頼区間，DBL1：初回データベースロック，DBL2：最終データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，HR：ハザード比，N：number，Nera：ネランドミラスト
EFF1：1305-0014 試験 DBL2+1305-0023 試験 DBL1
ベースライン時の AF の使用状況による部分集団と投与群との交互作用は p=0.3216（本薬 9 mg 群 vs. プラセボ群）及び p=0.0897（本薬 18 mg 群 vs. プラセボ群）
引用元：CTD 5.3.5.3-02_EFF1_206893_11127496_Table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

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

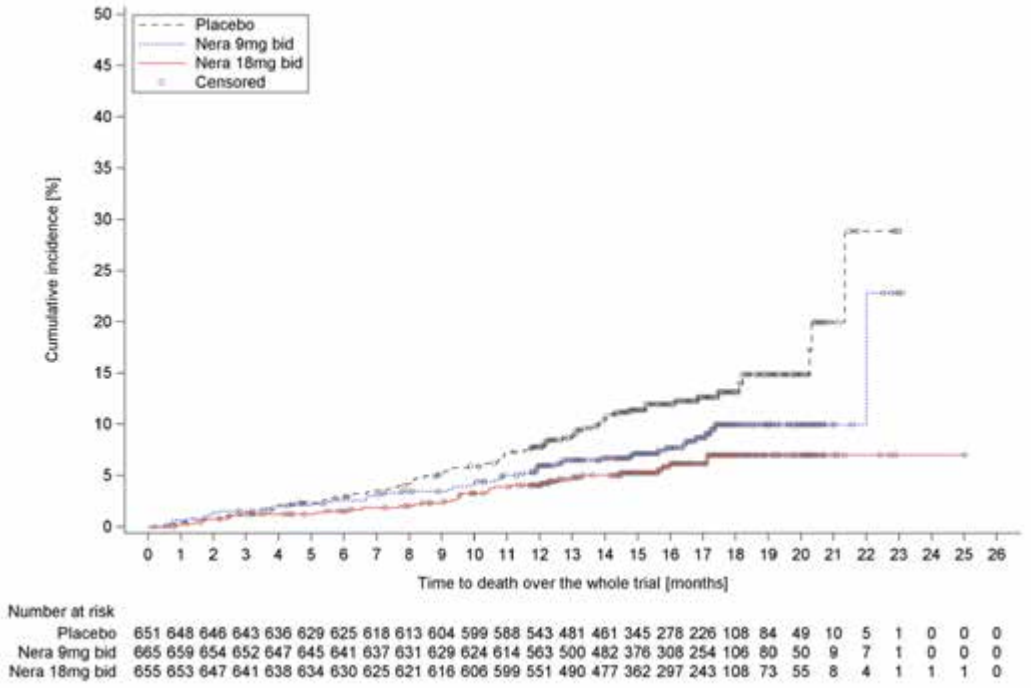
本薬群での死亡の累積イベント発生率は，8 カ月時点（本薬 9 mg 群）及び 4 カ月時点（本薬 18 mg 群）でプラセボ群よりも数値的に低下しはじめ，その後治験期間を通して差は広がり続けた。この経時推移は EFF1c でも同様であった（図 3.2: 4）。

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

EFF1



EFF1c



bid：1 日 2 回投与，DBL1：初回データベースロック，DBL2：最終データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，Nera：ネランドミラスト
EFF1 及び EFF1c：1305-0014 試験 DBL2+1305-0023 試験 DBL1
引用元：CTD 5.3.5.3-02_EFF1_206893_11127496_Figure 2.2.3.3.3，CTD 5.3.5.3-07_csap126EFF1c_206893_11130821_Figure 2.2.3.3.3（事後解析）

図 3.2: 4　死亡までの期間の Kaplan-Meier 推定量に基づく累積イベント発生率－FAS（併合解析：EFF1 及び EFF1c）【事後解析含む】

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

独立判定委員会は，すべての死亡例について盲検下で調査し，主な死因（心血管系，呼吸器系，又はそれ以外）を判定した。すべての投与群で呼吸器系が主な死因と判定された割合が高く，判定された 200 件の死亡の 64%を占め，プラセボ群と比較して本薬群で死亡のリスク低下が認められたことの主な要因であった。呼吸器系の死因のうち最もよくみられた死因は，原疾患の間質性肺疾患であった（表 3.2: 5）。この傾向は EFF1c でも同様であった（［CTD 5.3.5.3-07_csap126EFF1c_206893_11130821_Table 2.2.3.3.4］）。

表 3.2: 5　　死因判定の要約－FAS（併合解析：EFF1）

Adjudicated cause of death Specific cause of death	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
Number of patients (N %)	785	100.00	785	100.00	783	100.00
All deaths (N %)	92	11.7	69	8.8	50	6.4
Adjudicated deaths (N %)	86	10.96	66	8.41	48	6.13
Respiratory cause	58	7.39	40	5.10	30	3.83
Underlying interstitial lung disease	40	5.10	26	3.31	20	2.55
Pneumonia	15	1.91	14	1.78	8	1.02
Other	3	0.38	0		2	0.26
Cardiovascular (CV) cause (fatal MACE)	8	1.02	11	1.40	6	0.77
Sudden cardiac death	8	1.02	7	0.89	5	0.64
Cardiovascular procedures	0		1	0.13	1	0.13
Acute myocardial infarction	0		1	0.13	0	
Hemorrhagic stroke	0		1	0.13	0	
Other cardiovascular causes	0		1	0.13	0	
Non-CV, non-respiratory cause	8	1.02	7	0.89	4	0.51
Malignancy (new or worsening)	5	0.64	4	0.51	2	0.26
Infection (including sepsis)	2	0.25	1	0.13	1	0.13
Gastrointestinal causes	0		1	0.13	0	
Other non-cv/non-respiratory causes	1	0.13	0		0	
Suicide	0		1	0.13	0	
Trauma	0		0		1	0.13
Cause undetermined	12	1.53	8	1.02	8	1.02

bid：1 日 2 回投与，eCRF：電子症例報告書，DBL1：初回データベースロック，DBL2：最終データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，MACE：主要心血管イベント，N：number，Nera：ネランドミラスト
EFF1：1305-0014 試験 DBL2+1305-0023 試験 DBL1
1305-0014 試験では，すべての死亡が判定された。1305-0023 試験では，20■ 年■ 月■ 日までに各施設で eCRF ページに入力された死亡（有害事象）のみを評価対象とした。
引用元：CTD 5.3.5.3-02_EFF1_206893_11127496_Table 2.2.3.3.1，Table 2.2.3.3.4

3.3　　%DLCO（Hb 補正）及び酸素療法に関連する評価項目

52 週時の%DLCO（Hb 補正）のベースラインからの低下について，投与群間で臨床的に意義のある差異はみられなかった（表 3.3: 1）。なお，1305-0014 試験ではプラセボ群と比較して本薬群で数値的に良好な治療効果が認められたが（2.1.2.5.1 項参照），1305-0023 試験では投与群間に臨床的に意義のある差異はみられなかった（2.2.2.5.1 項参照）。

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

表 3.3: 1　52 週時の%DLCO（Hb 補正）のベースラインからの絶対変化量－FAS（併合解析：EFF1 及び EFF1c）【事後解析含む】

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
EFF1 (overall population), number of patients analysed	762		755		755	
Baseline (mean, SD)	49.53	16.10	50.20	16.18	50.42	17.54
Week 52 change from baseline						
Adjusted mean	−4.32		−3.52		−3.76	
95% CI	−5.24	−3.40	−4.44	−2.59	−4.69	−2.83
Comparison vs. placebo						
Adjusted mean			0.80		0.56	
95% CI			−0.50	2.11	−0.75	1.87
Nominal p-value			0.2280		0.3997	
EFF1c (non-pirfenidone population), number of patients analysed	631		638		628	
Baseline (mean, SD)	49.66	16.37	50.53	16.58	50.20	17.68
Week 52 change from baseline						
Adjusted mean	−3.79		−3.06		−3.35	
95% CI	−4.81	−2.77	−4.08	−2.05	−4.38	−2.32
Comparison vs. placebo						
Adjusted mean			0.73		0.44	
95% CI			−0.71	2.17	−1.01	1.89
Nominal p-value			0.3210		0.5510	

AF：抗線維化薬（ニンテダニブ又はピルフェニドン），bid：1 日 2 回投与，CI：信頼区間，DBL1：初回データベースロック，DBL2：最終データベースロック，DLCO：一酸化炭素肺拡散能，%DLCO：DLCO の予測値に対する割合，FAS：最大の解析対象集団，Hb：ヘモグロビン，HRCT：高分解能コンピュータ断層撮影，MMRM：混合効果反復測定モデル，Nera：ネランドミラスト，SD：標準偏差，UIP：通常型間質性肺炎
EFF1 及び EFF1c：1305-0014 試験 DBL2+1305-0023 試験 DBL1
各 Visit 時における治療（カテゴリー変数）の効果，各 Visit 時におけるベースライン時の AF 投与（カテゴリー変数）の効果，各 Visit 時におけるベースライン時の HRCT パターン（カテゴリー変数，1305-0014 試験の被験者はすべて UIP 又は UIP 様の線維化パターンのカテゴリーに含まれた）の効果，治験（カテゴリー変数）の効果及び各 Visit 時におけるベースライン時の%DLCO（連続変数）の効果を固定効果として含めた MMRM に基づく。多重性は調整しなかった。
引用元：CTD 5.3.5.3-02_EFF1_206893_11127496_Table 2.2.2.1，CTD 5.3.5.3-07_csap126EFF1c_206893_11130821_Table 2.2.2.1（事後解析）

1305-0014 試験の DBL2 及び 1305-0023 試験の DBL1 までの治験期間中に酸素療法の使用を開始するリスクについて，プラセボ群と比較して本薬群で数値的に良好な傾向が認められた（表 3.3: 2 及び図 3.3: 1）。この傾向は 2 試験間で一貫していた（2.1.2.7.3 項及び 2.2.2.7.3 項参照）。

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

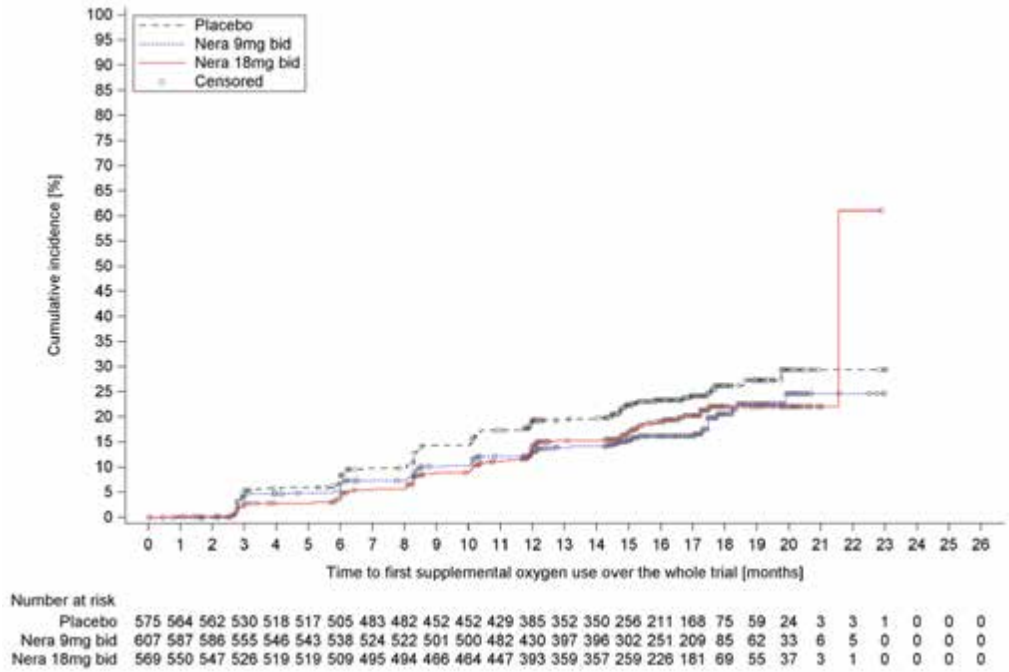
表 3.3: 2 ベースライン時に酸素療法を使用していなかった被験者を対象とした酸素療法の初回使用までの期間－FAS（併合解析：EFF1 及び EFF1c）【事後解析含む】

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
EFF1 (overall population), number of patients (N %)	575	100.0	607	100.0	569	100.0
Patients with event (N %)	126	21.9	98	16.1	97	17.0
HR vs placebo			0.75		0.86	
95% CI			0.57	0.97	0.66	1.13
Nominal p-value			0.0319		0.2834	
EFF1c (non-pirfenidone population), number of patients (N %)	478	100.0	514	100.0	470	100.0
Patients with event (N %)	104	21.8	78	15.2	71	15.1
HR vs placebo			0.71		0.74	
95% CI			0.53	0.96	0.55	1.01
Nominal p-value			0.0237		0.0559	

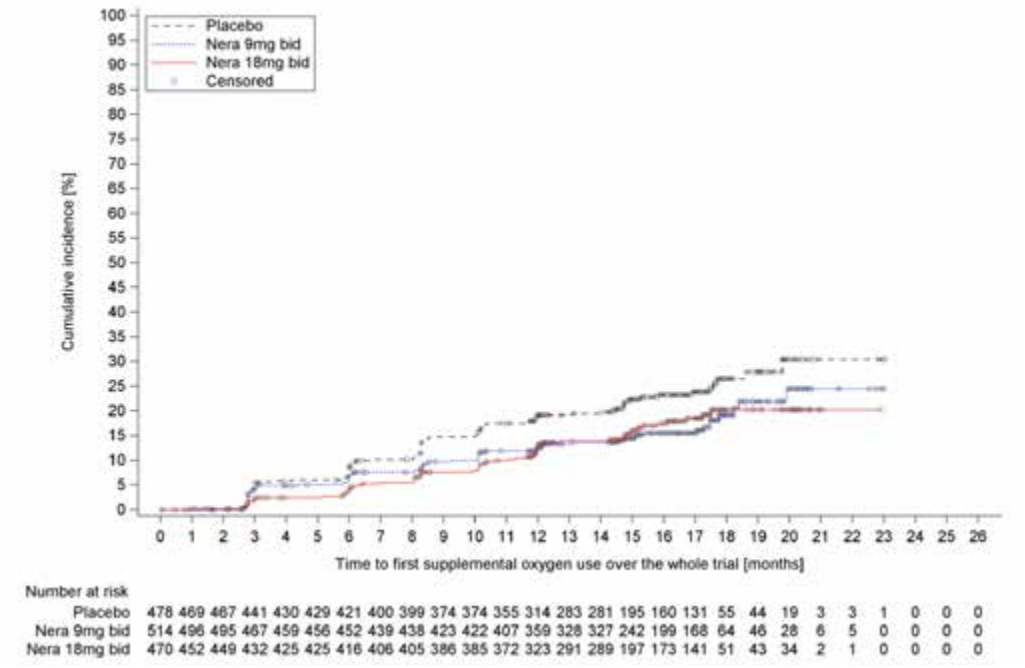
AF：抗線維化薬（ニンテダニブ又はピルフェニドン），bid：1 日 2 回投与，CI：信頼区間，DBL1：初回データベースロック，DBL2：最終データベースロック，DLCO：一酸化炭素肺拡散能，%DLCO：DLCO の予測値に対する割合，FAS：最大の解析対象集団，FVC：努力肺活量，%FVC：FVC の予測値に対する割合，Hb：ヘモグロビン，HR：ハザード比，HRCT：高分解能コンピュータ断層撮影，N：number，Nera：ネランドミラスト
EFF1 及び EFF1c：1305-0014 試験 DBL2+1305-0023 試験 DBL1
治療，ベースライン時の AF 投与，ベースライン時の HRCT パターン，治験，年齢，ベースライン時の%FVC 及びベースライン時の%DLCO（Hb 補正）を共変量として含めた Cox 比例ハザードモデル。
p 値は Wald 検定を用いて算出し，多重性は調整しなかった。
引用元：CTD 5.3.5.3-02_EFF1_206893_11127496_Table 2.2.3.4.1，CTD 5.3.5.3-07_csap126EFF1c_206893_11130821_Table 2.2.3.4.1（事後解析）

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

EFF1



EFF1c



bid：1 日 2 回投与，DBL1：初回データベースロック，DBL2：最終データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，Nera：ネランドミラスト
EFF1 及び EFF1c：1305-0014 試験 DBL2+1305-0023 試験 DBL1
引用元：CTD 5.3.5.3-02_EFF1_206893_11127496_Figure 2.2.3.4.3，CTD 5.3.5.3-07_csap126EFF1c_206893_11130821_Figure 2.2.3.4.3（事後解析）

図 3.3: 1 ベースライン時に酸素療法を使用していなかった被験者を対象とした酸素療法の初回使用までの期間の Kaplan-Meier 推定量に基づく累積イベント発生率－FAS（併合解析：EFF1 及び EFF1c）【事後解析含む】

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

睡眠時, 身体活動中, 又は安静時の酸素流量のベースラインからの絶対変化量については,［CTD 5.3.5.3-02_EFF1_206893_11127496_Section 7.2.2.1.4 ］（EFF1）及び［CTD 5.3.5.3-07_csap126EFF1c_206893_11130821_Section 2.2.2.1.1］（EFF1c）を参照のこと。

3.4 L-PF に関連する評価項目

52 週時の L-PF スコアのベースラインからの絶対変化量について，投与群間で臨床的に意義のある差異はみられなかった（EFF1 について［CTD 5.3.5.3-02_EFF1_206893_11127496_Section 7.2.2.1.1 ～ 3 , Section 7.2.2.3.5 ～ 6 ］, EFF1c について［CTD 5.3.5.3-07_csap126EFF1c_206893_11130821_Section 2.2.2.3.5～6］を参照のこと）。本結果は個々の試験の結果と同様であった（2.1.2.6 項及び 2.2.2.6 項参照）。

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

4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本概要に示した解析結果に加えて，用法及び用量の理論的根拠を裏付けるために実施した事後解析の結果について［CTD 2.5］に記載する。

推奨用法及び用量に関する評価は，［CTD 2.5_6.2 項］を参照のこと。

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

5. 効果の持続，耐薬性

5.1 IPF 患者

1305-0014 試験では，IPF 患者を対象に，本薬を 52 週以上投与した後の FVC のベースラインからの絶対変化量（主要評価項目は 52 週時）及び DBL2 の全データに基づく臨床的意味のある転帰（重要な副次評価項目）についてプラセボと比較し，本薬の長期的な効果を評価した。DBL2 までの投与期間の平均値は 14.8 カ月（SD : 5.1）（表 2.1.1.3.2: 1），観察期間の平均値は 16.4 カ月（SD : 3.3）（表 2.1.1.3.2: 2）であった。DBL2 までの投与期間が 15 カ月以上であった被験者の割合は約 73%であり，最長投与期間は 22.9 カ月であった。

プラセボを対照として本薬のベネフィットが主要評価項目（52 週時の FVC のベースラインからの絶対変化量）で示された（表 2.1.2.1.1: 1）。FVC のベースラインからの絶対変化量の推移から，本薬 9 mg 群及び本薬 18 mg 群でランダム割付け後 2 週時からプラセボ群と比較して FVC 低下抑制が認められ，52 週時まで差は広がり続けた（図 2.1.2.1.1: 2）。また，両用量の本薬群で認められた FVC 低下抑制は，52 週時以降の FVC のベースラインからの絶対変化量の推移においても広がり続けており（64 週時点では，評価可能な被験者の約 80%が含まれた ; 図 2.1.2.4.1.2: 1），2 週時にみられた初期の FVC 上昇を上回る，長期的な本薬の効果が示唆された。この FVC 低下に対する長期的な疾患修飾性の効果は，FVC の年間減少率がプラセボ群と比較して両用量の本薬群で数値的に少なかったこと，及び死亡のリスクがプラセボ群と比較して本薬 18 mg 群で数値的に 34%低下したことからも裏付けられた（表 2.1.2.4.3.1: 1 及び表 2.1.2.3.1.2: 1）。

5.2 PPF 患者

1305-0023 試験では，PPF 患者を対象に，本薬を 52 週以上投与した後の FVC のベースラインからの絶対変化量（主要評価項目は 52 週時）及び DBL1 の全データに基づく臨床的意味のある転帰（重要な副次評価項目）についてプラセボと比較し，本薬の長期的な効果を評価した。DBL1 までの投与期間の平均値は 14.4 カ月（SD : 5.3）（表 2.2.1.3.1: 1），観察期間の平均値は 15.4 カ月（SD : 4.0）（表 2.2.1.3.1: 2）であった。DBL1 までの投与期間が 15 カ月以上であった被験者の割合は約 53%であり，最長投与期間は 25.0 カ月であった。

プラセボを対照として本薬のベネフィットが主要評価項目（52 週時の FVC のベースラインからの絶対変化量）で認められた（表 2.2.2.1.1: 1）。FVC のベースラインからの絶対変化量の推移から，本薬 9 mg 群及び本薬 18 mg 群でランダム割付け後 2 週時からプラセボ群と比較して FVC 低下抑制が認められ，52 週時まで維持された（図 2.2.2.1.1: 2）。また，両用量の本薬群で認められた FVC 低下抑制は，52 週時から 64 週時（DBL1 で被験者の約 50%が利用可能な測定値あり）の間でも維持されていた（図 2.2.2.4.1.1: 1）。この FVC 低下に対する効果は，52 週間の FVC の年間減少率がプラセボ群と比較して両用量の本薬群で数値的に少なかったことからも裏付けられた（表 2.2.2.4.3.1: 1）。

DBL1 では，重要な副次評価項目のイベント（ILD の初回急性増悪，呼吸器疾患による初回入院，又は死亡）のリスクは，プラセボ群と比較して両用量の本薬群で数値的に低く，本薬 18 mg 群で最も低かったが，本薬のいずれの用量でもプラセボとの統計学的な有意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

同様に，重要な副次評価項目の 3 つの構成要素のリスクは，いずれもプラセボ群と比較して数値的に低下した。特に，死亡のリスクは本薬群で低下し，主な死因は呼吸器系であった。ILD の急性増悪又は死亡，及び呼吸器疾患による入院又は死亡のリスクも本薬 18 mg 群で低かった。

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

6. 参考文献

P22-03204 Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. Am J Respir Crit Care Med. 2022;205(9):e18-e47.（CTD 5.4-40）

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

7. 付録

1305-0023 試験について，国際ガイドラインの PPF 基準に合致した被験者集団（［CTD 5.3.5.1-03-10_csap123_206893_11255002］）及び自己免疫性 ILD の種類別を含む ILD 臨床診断の部分集団（［CTD 5.3.5.1-03-08_csap155_206893_11258168］）の主要評価項目に関する一部の結果を以下に提示する。

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

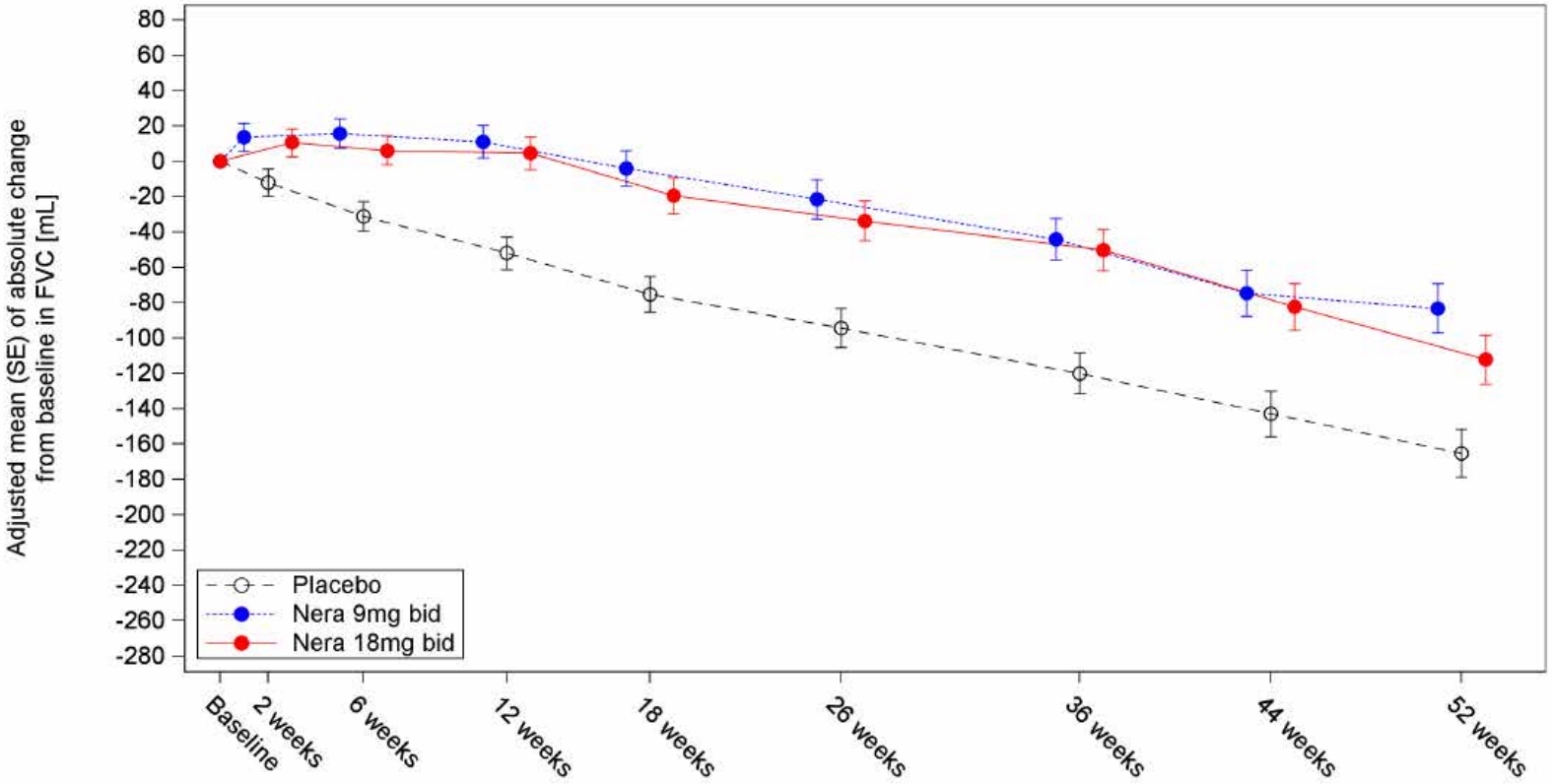
Table 33.2.1.1.1 Adjusted mean (SE) of absolute change from baseline in FVC [mL] at week 52 by treatment - FAS

	Placebo	Nera 9mg bid	Nera 18mg bid
Number of patients	344	341	340
Number of patients analysed [1]	343	338	339
Number of patients with death replacement [2]	32	20	19
Baseline			
N	344	341	340
Mean (SD)	2344.38 (780.35)	2309.36 (773.86)	2376.27 (738.19)
Change from baseline at Week 52			
N [2]	317	298	301
Mean (SD) [3]	-158.41 (243.73)	-74.37 (231.80)	-104.75 (245.69)
Adjusted mean (SE) [4]	-165.08 (13.60)	-83.09 (13.87)	-112.02 (13.88)
95% confidence interval	(-191.76, -138.39)	(-110.32, -55.87)	(-139.25, -84.78)
Comparison vs. Placebo			
Adjusted mean difference (SE) [4]		81.98 (19.44)	53.06 (19.42)
95% confidence interval		(43.83, 120.14)	(14.94, 91.18)
p-value		<.0001	0.0064

[1] Patients with baseline measurement and at least one post-baseline measurement are included.
[2] Includes patients who died prior to week 52, whose missing FVC change from baseline values at visits on or after death are replaced based on 10th percentile of all observed values (change from baseline) across all treatment arms at each visit.
[3] Descriptive statistics.
[4] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed, categorical effects of treatment at each visit, baseline antifibrotic therapy at each visit, baseline HRCT pattern at each visit, the fixed continuous effects of baseline FVC [mL] at each visit and unstructured covariance for repeated measures.
Baseline antifibrotic therapy and HRCT pattern as entered in the CRF pages are used as covariates.

csap123\tlg\t-fvc-mmrm.sas 26APR2025

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



Number of patients

Placebo	344	334	331	330	324	322	312	310	317
Nera 9mg bid	341	337	332	323	318	310	297	296	298
Nera 18mg bid	340	331	332	320	307	302	295	295	301

Figure 33.2.1.1.2 Adjusted mean (SE) of absolute change from baseline in FVC [mL] over 52 weeks by treatment - FAS

csap123\tlg\t-fvc-mmrm.sas 26APR2025

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

Table 65.1.2.1.1.1 Adjusted mean (SE) of absolute change from baseline in FVC [mL] at week 52 by treatment - FAS

Original underlying clinical ILD diagnosis: Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia

	Placebo	Nera 9mg bid	Nera 18mg bid
Number of patients	73	73	82
Number of patients analysed [1]	73	72	82
Number of patients with death replacement [2]	5	6	9
Baseline			
N	73	73	82
Mean (SD)	2435.11 (858.70)	2299.18 (770.47)	2420.23 (774.81)
Change from baseline at Week 52			
N [2]	69	63	68
Mean (SD) [3]	-139.42 (222.63)	-98.33 (206.34)	-89.24 (240.81)
Adjusted mean (SE) [4]	-142.71 (29.08)	-108.18 (29.83)	-89.49 (28.42)
95% confidence interval	(-199.78, -85.64)	(-166.72, -49.64)	(-145.26, -33.73)
Comparison vs. Placebo			
Adjusted mean difference (SE) [4]		34.53 (41.67)	53.22 (40.66)
95% confidence interval		(-47.25, 116.30)	(-26.58, 133.01)
Treatment by subgroup interaction p-value [5]		0.4289	0.9688

[1] Patients with baseline measurement and at least one post-baseline measurement are included.
[2] Includes patients who died prior to week 52, whose missing FVC change from baseline values at visits on or after death are replaced based on 10th percentile of all observed values (change from baseline) across all treatment arms at each visit.
[3] Descriptive statistics.
[4] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed, categorical effects of treatment at each visit, baseline antifibrotic therapy at each visit, baseline HRCT pattern at each visit, treatment by subgroup at each visit, the fixed continuous effects of baseline FVC [mL] at each visit and unstructured covariance for repeated measures. Baseline antifibrotic therapy and HRCT pattern as entered in the CRF pages are used as covariates.
[5] Based on F-test for equality of treatment effect (over placebo) across subgroups.

csap155\tlg\t-fvc-mmrm-sbgp.sas 30APR2025

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

Table 65.1.2.1.1.1 Adjusted mean (SE) of absolute change from baseline in FVC [mL] at week 52 by treatment - FAS

Original underlying clinical ILD diagnosis: Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia

	Placebo	Nera 9mg bid	Nera 18mg bid
Number of patients	82	76	73
Number of patients analysed [1]	82	76	73
Number of patients with death replacement [2]	7	5	3
Baseline			
N	82	76	73
Mean (SD)	2372.50 (771.82)	2217.55 (669.46)	2396.30 (779.56)
Change from baseline at Week 52			
N [2]	74	65	64
Mean (SD) [3]	-169.31 (246.83)	-48.88 (237.27)	-106.36 (254.54)
Adjusted mean (SE) [4]	-186.83 (27.71)	-60.81 (29.24)	-114.31 (29.81)
95% confidence interval	(-241.20, -132.45)	(-118.19, -3.43)	(-172.80, -55.81)
Comparison vs. Placebo			
Adjusted mean difference (SE) [4]		126.02 (40.30)	72.52 (40.69)
95% confidence interval		(46.94, 205.10)	(-7.31, 152.36)
Treatment by subgroup interaction p-value [5]		0.4289	0.9688

[1] Patients with baseline measurement and at least one post-baseline measurement are included.
[2] Includes patients who died prior to week 52, whose missing FVC change from baseline values at visits on or after death are replaced based on 10th percentile of all observed values (change from baseline) across all treatment arms at each visit.
[3] Descriptive statistics.
[4] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed, categorical effects of treatment at each visit, baseline antifibrotic therapy at each visit, baseline HRCT pattern at each visit, treatment by subgroup at each visit, the fixed continuous effects of baseline FVC [mL] at each visit and unstructured covariance for repeated measures. Baseline antifibrotic therapy and HRCT pattern as entered in the CRF pages are used as covariates.
[5] Based on F-test for equality of treatment effect (over placebo) across subgroups.

csap155\tlg\t-fvc-mmrm-sbgp.sas 30APR2025

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

Table 65.1.2.1.1.1 Adjusted mean (SE) of absolute change from baseline in FVC [mL] at week 52 by treatment - FAS

Original underlying clinical ILD diagnosis: Hypersensitivity pneumonitis

	Placebo	Nera 9mg bid	Nera 18mg bid
Number of patients	77	83	73
Number of patients analysed [1]	77	81	72
Number of patients with death replacement [2]	6	5	4
Baseline			
N	77	83	73
Mean (SD)	2426.25 (783.54)	2351.08 (799.05)	2379.27 (619.47)
Change from baseline at Week 52			
N [2]	69	71	65
Mean (SD) [3]	-199.97 (248.91)	-127.38 (247.44)	-119.09 (263.46)
Adjusted mean (SE) [4]	-195.40 (28.78)	-132.42 (28.13)	-124.36 (29.85)
95% confidence interval	(-251.86, -138.93)	(-187.62, -77.22)	(-182.94, -65.79)
Comparison vs. Placebo			
Adjusted mean difference (SE) [4]		62.97 (40.12)	71.03 (41.26)
95% confidence interval		(-15.74, 141.69)	(-9.93, 151.99)
Treatment by subgroup interaction p-value [5]		0.4289	0.9688

[1] Patients with baseline measurement and at least one post-baseline measurement are included.
[2] Includes patients who died prior to week 52, whose missing FVC change from baseline values at visits on or after death are replaced based on 10th percentile of all observed values (change from baseline) across all treatment arms at each visit.
[3] Descriptive statistics.
[4] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed, categorical effects of treatment at each visit, baseline antifibrotic therapy at each visit, baseline HRCT pattern at each visit, treatment by subgroup at each visit, the fixed continuous effects of baseline FVC [mL] at each visit and unstructured covariance for repeated measures. Baseline antifibrotic therapy and HRCT pattern as entered in the CRF pages are used as covariates.
[5] Based on F-test for equality of treatment effect (over placebo) across subgroups.

csap155\tlg\t-fvc-mmrm-sbgp.sas 30APR2025

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

Table 65.1.2.1.1.1 Adjusted mean (SE) of absolute change from baseline in FVC [mL] at week 52 by treatment - FAS

Original underlying clinical ILD diagnosis: Rheumatoid Arthritis associated ILD

	Placebo	Nera 9mg bid	Nera 18mg bid
Number of patients	32	45	41
Number of patients analysed [1]	31	45	41
Number of patients with death replacement [2]	1	3	1
Baseline			
N	32	45	41
Mean (SD)	2224.34 (613.92)	2252.51 (653.20)	2501.83 (710.35)
Change from baseline at Week 52			
N [2]	31	42	33
Mean (SD) [3]	-123.71 (202.73)	-74.10 (234.44)	-79.00 (312.52)
Adjusted mean (SE) [4]	-127.08 (43.88)	-95.36 (37.05)	-97.93 (40.91)
95% confidence interval	(-213.18, -40.98)	(-168.06, -22.65)	(-178.21, -17.66)
Comparison vs. Placebo			
Adjusted mean difference (SE) [4]		31.72 (57.23)	29.15 (59.78)
95% confidence interval		(-80.58, 144.02)	(-88.16, 146.45)
Treatment by subgroup interaction p-value [5]		0.4289	0.9688

[1] Patients with baseline measurement and at least one post-baseline measurement are included.
[2] Includes patients who died prior to week 52, whose missing FVC change from baseline values at visits on or after death are replaced based on 10th percentile of all observed values (change from baseline) across all treatment arms at each visit.
[3] Descriptive statistics.
[4] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed, categorical effects of treatment at each visit, baseline antifibrotic therapy at each visit, baseline HRCT pattern at each visit, treatment by subgroup at each visit, the fixed continuous effects of baseline FVC [mL] at each visit and unstructured covariance for repeated measures. Baseline antifibrotic therapy and HRCT pattern as entered in the CRF pages are used as covariates.
[5] Based on F-test for equality of treatment effect (over placebo) across subgroups.

csap155\tlg\t-fvc-mmrm-sbgp.sas 30APR2025

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

Table 65.1.2.1.1.1 Adjusted mean (SE) of absolute change from baseline in FVC [mL] at week 52 by treatment - FAS

Original underlying clinical ILD diagnosis: Mixed connective tissue disease

	Placebo	Nera 9mg bid	Nera 18mg bid
Number of patients	12	16	19
Number of patients analysed [1]	12	16	19
Number of patients with death replacement [2]	1	1	0
Baseline			
N	12	16	19
Mean (SD)	2230.17 (475.70)	2367.75 (905.00)	2008.42 (435.68)
Change from baseline at Week 52			
N [2]	12	15	19
Mean (SD) [3]	-162.25 (211.31)	-11.67 (263.21)	-57.63 (154.00)
Adjusted mean (SE) [4]	-164.55 (70.34)	-19.72 (61.43)	-59.30 (55.89)
95% confidence interval	(-302.58, -26.52)	(-140.27, 100.82)	(-168.98, 50.37)
Comparison vs. Placebo			
Adjusted mean difference (SE) [4]		144.83 (93.25)	105.25 (89.76)
95% confidence interval		(-38.16, 327.81)	(-70.89, 281.38)
Treatment by subgroup interaction p-value [5]		0.4289	0.9688

[1] Patients with baseline measurement and at least one post-baseline measurement are included.
[2] Includes patients who died prior to week 52, whose missing FVC change from baseline values at visits on or after death are replaced based on 10th percentile of all observed values (change from baseline) across all treatment arms at each visit.
[3] Descriptive statistics.
[4] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed, categorical effects of treatment at each visit, baseline antifibrotic therapy at each visit, baseline HRCT pattern at each visit, treatment by subgroup at each visit, the fixed continuous effects of baseline FVC [mL] at each visit and unstructured covariance for repeated measures. Baseline antifibrotic therapy and HRCT pattern as entered in the CRF pages are used as covariates.
[5] Based on F-test for equality of treatment effect (over placebo) across subgroups.

csap155\tlg\t-fvc-mmrm-sbgp.sas 30APR2025

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

Table 65.1.2.1.1.1 Adjusted mean (SE) of absolute change from baseline in FVC [mL] at week 52 by treatment - FAS

Original underlying clinical ILD diagnosis: Systemic sclerosis associated ILD

	Placebo	Nera 9mg bid	Nera 18mg bid
Number of patients	23	25	27
Number of patients analysed [1]	23	25	27
Number of patients with death replacement [2]	3	1	0
Baseline			
N	23	25	27
Mean (SD)	2045.30 (631.65)	2199.48 (678.28)	2012.93 (576.14)
Change from baseline at Week 52			
N [2]	20	23	25
Mean (SD) [3]	-115.45 (143.38)	-36.96 (143.85)	-10.08 (175.05)
Adjusted mean (SE) [4]	-116.13 (53.06)	-49.13 (49.53)	0.54 (48.11)
95% confidence interval	(-220.24, -12.03)	(-146.31, 48.05)	(-93.87, 94.95)
Comparison vs. Placebo			
Adjusted mean difference (SE) [4]		67.00 (72.53)	116.67 (71.48)
95% confidence interval		(-75.31, 209.32)	(-23.58, 256.93)
Treatment by subgroup interaction p-value [5]		0.4289	0.9688

[1] Patients with baseline measurement and at least one post-baseline measurement are included.
[2] Includes patients who died prior to week 52, whose missing FVC change from baseline values at visits on or after death are replaced based on 10th percentile of all observed values (change from baseline) across all treatment arms at each visit.
[3] Descriptive statistics.
[4] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed, categorical effects of treatment at each visit, baseline antifibrotic therapy at each visit, baseline HRCT pattern at each visit, treatment by subgroup at each visit, the fixed continuous effects of baseline FVC [mL] at each visit and unstructured covariance for repeated measures. Baseline antifibrotic therapy and HRCT pattern as entered in the CRF pages are used as covariates.
[5] Based on F-test for equality of treatment effect (over placebo) across subgroups.

csap155\tlg\t-fvc-mmrm-sbgp.sas 30APR2025

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

Table 65.1.2.1.1.1 Adjusted mean (SE) of absolute change from baseline in FVC [mL] at week 52 by treatment - FAS

Original underlying clinical ILD diagnosis: Exposure-related ILD

	Placebo	Nera 9mg bid	Nera 18mg bid
Number of patients	12	11	9
Number of patients analysed [1]	12	11	9
Number of patients with death replacement [2]	2	1	0
Baseline			
N	12	11	9
Mean (SD)	2631.25 (1106.41)	2689.82 (808.88)	2574.33 (703.87)
Change from baseline at Week 52			
N [2]	12	9	7
Mean (SD) [3]	-58.92 (233.58)	-129.44 (405.58)	-128.29 (272.57)
Adjusted mean (SE) [4]	-55.69 (70.32)	-130.63 (77.25)	-100.65 (86.66)
95% confidence interval	(-193.67, 82.30)	(-282.19, 20.94)	(-270.68, 69.39)
Comparison vs. Placebo			
Adjusted mean difference (SE) [4]		-74.94 (104.34)	-44.96 (111.60)
95% confidence interval		(-279.68, 129.80)	(-263.94, 174.02)
Treatment by subgroup interaction p-value [5]		0.4289	0.9688

[1] Patients with baseline measurement and at least one post-baseline measurement are included.
[2] Includes patients who died prior to week 52, whose missing FVC change from baseline values at visits on or after death are replaced based on 10th percentile of all observed values (change from baseline) across all treatment arms at each visit.
[3] Descriptive statistics.
[4] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed, categorical effects of treatment at each visit, baseline antifibrotic therapy at each visit, baseline HRCT pattern at each visit, treatment by subgroup at each visit, the fixed continuous effects of baseline FVC [mL] at each visit and unstructured covariance for repeated measures. Baseline antifibrotic therapy and HRCT pattern as entered in the CRF pages are used as covariates.
[5] Based on F-test for equality of treatment effect (over placebo) across subgroups.

csap155\tlg\t-fvc-mmrm-sbgp.sas 30APR2025

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

Table 65.1.2.1.1.1 Adjusted mean (SE) of absolute change from baseline in FVC [mL] at week 52 by treatment - FAS

Original underlying clinical ILD diagnosis: Sarcoidosis

	Placebo	Nera 9mg bid	Nera 18mg bid
Number of patients	8	6	3
Number of patients analysed [1]	8	6	3
Number of patients with death replacement [2]	1	0	0
Baseline			
N	8	6	3
Mean (SD)	2131.13 (776.71)	2341.33 (791.34)	2097.33 (179.77)
Change from baseline at Week 52			
N [2]	8	5	3
Mean (SD) [3]	-223.75 (207.05)	-84.60 (142.87)	-225.67 (437.55)
Adjusted mean (SE) [4]	-227.05 (86.12)	-80.20 (105.98)	-223.97 (140.45)
95% confidence interval	(-396.04, -58.07)	(-288.15, 127.75)	(-499.57, 51.63)
Comparison vs. Placebo			
Adjusted mean difference (SE) [4]		146.86 (136.45)	3.08 (164.81)
95% confidence interval		(-120.89, 414.60)	(-320.32, 326.49)
Treatment by subgroup interaction p-value [5]		0.4289	0.9688

[1] Patients with baseline measurement and at least one post-baseline measurement are included.
[2] Includes patients who died prior to week 52, whose missing FVC change from baseline values at visits on or after death are replaced based on 10th percentile of all observed values (change from baseline) across all treatment arms at each visit.
[3] Descriptive statistics.
[4] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed, categorical effects of treatment at each visit, baseline antifibrotic therapy at each visit, baseline HRCT pattern at each visit, treatment by subgroup at each visit, the fixed continuous effects of baseline FVC [mL] at each visit and unstructured covariance for repeated measures. Baseline antifibrotic therapy and HRCT pattern as entered in the CRF pages are used as covariates.
[5] Based on F-test for equality of treatment effect (over placebo) across subgroups.

csap155\tlg\t-fvc-mmrm-sbgp.sas 30APR2025

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

Table 65.1.2.1.1.1 Adjusted mean (SE) of absolute change from baseline in FVC [mL] at week 52 by treatment - FAS

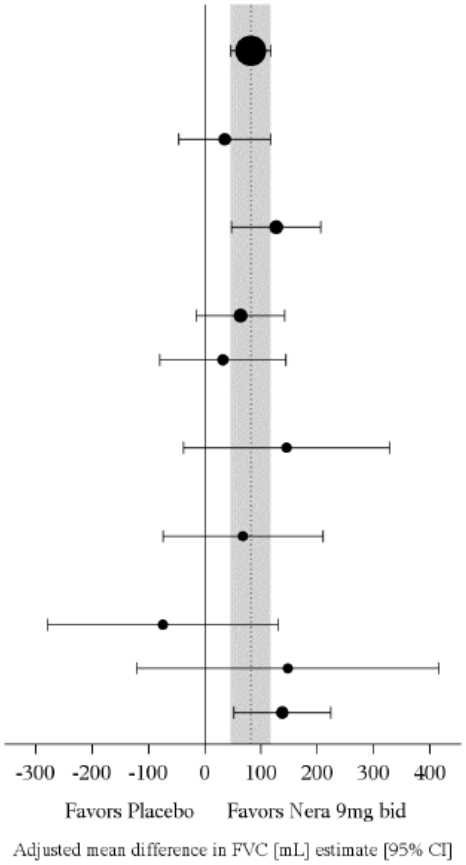
Original underlying clinical ILD diagnosis: Other fibrosing ILD

	Placebo	Nera 9mg bid	Nera 18mg bid
Number of patients	73	58	64
Number of patients analysed [1]	73	58	64
Number of patients with death replacement [2]	8	1	3
Baseline			
N	73	58	64
Mean (SD)	2327.16 (704.26)	2492.16 (896.21)	2491.98 (787.79)
Change from baseline at Week 52			
N [2]	65	55	60
Mean (SD) [3]	-157.31 (281.17)	-42.47 (192.12)	-90.15 (220.87)
Adjusted mean (SE) [4]	-179.53 (29.52)	-42.06 (32.66)	-112.10 (31.03)
95% confidence interval	(-237.46, -121.61)	(-106.14, 22.02)	(-172.99, -51.21)
Comparison vs. Placebo			
Adjusted mean difference (SE) [4]		137.47 (43.99)	67.43 (42.83)
95% confidence interval		(51.15, 223.79)	(-16.61, 151.47)
Treatment by subgroup interaction p-value [5]		0.4289	0.9688

[1] Patients with baseline measurement and at least one post-baseline measurement are included.
[2] Includes patients who died prior to week 52, whose missing FVC change from baseline values at visits on or after death are replaced based on 10th percentile of all observed values (change from baseline) across all treatment arms at each visit.
[3] Descriptive statistics.
[4] Based on Mixed Model for Repeated Measures (MMRM), with fixed, categorical effects of treatment at each visit, baseline antifibrotic therapy at each visit, baseline HRCT pattern at each visit, treatment by subgroup at each visit, the fixed continuous effects of baseline FVC [mL] at each visit and unstructured covariance for repeated measures. Baseline antifibrotic therapy and HRCT pattern as entered in the CRF pages are used as covariates.
[5] Based on F-test for equality of treatment effect (over placebo) across subgroups.

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

	Placebo N	Placebo FVC decline [mL]	Nera 9mg bid N	Nera 9mg bid FVC decline [mL]	Adjusted Mean difference in FVC[mL] Estimate [95% CI]	Treatment-by-subgroup interaction p-value
Overall	391	-165.77	390	-84.64	81.14 [45.95,116.32]	
ILD Diagnosis *						0.4289
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia	73	-142.71	72	-108.18	34.53 [-47.25,116.30]	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	82	-186.83	76	-60.81	126.02 [46.94,205.10]	
Hypersensitivity pneumonitis	77	-195.40	81	-132.42	62.97 [-15.74,141.69]	
Rheumatoid Arthritis associated ILD	31	-127.08	45	-95.36	31.72 [-80.58,144.02]	
Mixed connective tissue disease	12	-164.55	16	-19.72	144.83 [-38.16,327.81]	
Systemic sclerosis associated ILD	23	-116.13	25	-49.13	67.00 [-75.31,209.32]	
Exposure-related ILD	12	-55.69	11	-130.63	-74.94 [-279.68,129.80]	
Sarcoidosis	8	-227.05	6	-80.20	146.86 [-120.89,414.60]	
Other fibrosing ILD	73	-179.53	58	-42.06	137.47 [51.15,223.79]	



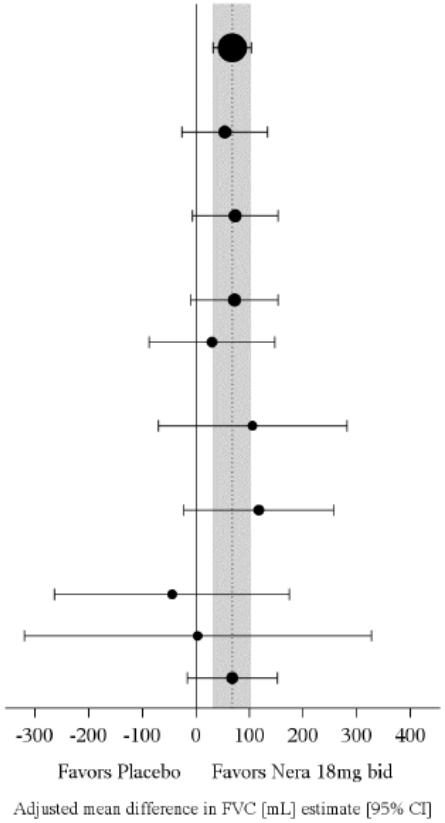
* Original underlying clinical ILD diagnosis

Figure 65.1.2.1.2.1 Forest plot of subgroups analysis - FAS

csap155\tlg\f-fvc-forest-sbgp.sas 30APR2025

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

	Placebo N	Placebo FVC decline [mL]	Nera 18mg bid N	Nera 18mg bid FVC decline [mL]	Adjusted Mean difference in FVC[mL] Estimate [95% CI]	Treatment-by-subgroup interaction p-value
Overall	391	-165.77	390	-98.59	67.18 [31.91,102.46]	
ILD Diagnosis *						0.9688
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia	73	-142.71	82	-89.49	53.22 [-26.58,133.01]	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	82	-186.83	73	-114.31	72.52 [-7.31,152.36]	
Hypersensitivity pneumonitis	77	-195.40	72	-124.36	71.03 [-9.93,151.99]	
Rheumatoid Arthritis associated ILD	31	-127.08	41	-97.93	29.15 [-88.16,146.45]	
Mixed connective tissue disease	12	-164.55	19	-59.30	105.25 [-70.89,281.38]	
Systemic sclerosis associated ILD	23	-116.13	27	0.54	116.67 [-23.58,256.93]	
Exposure-related ILD	12	-55.69	9	-100.65	-44.96 [-263.94,174.02]	
Sarcoidosis	8	-227.05	3	-223.97	3.08 [-320.32,326.49]	
Other fibrosing ILD	73	-179.53	64	-112.10	67.43 [-16.61,151.47]	



* Original underlying clinical ILD diagnosis

Figure 65.1.2.1.2.1 Forest plot of subgroups analysis - FAS

csap155\tlg\f-fvc-forest-sbgp.sas 30APR2025

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：	2.7.3 臨床的有効性の概要 日本人
文書作成日：	23 May 2025

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

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

目　次

目　次 2
略号一覧表 7
1.　背景及び概観背景及び概観 8
1.1　有効性評価に用いた臨床試験 8
1.2　試験デザイン 9
1.3　有効性の評価項目 9
1.4　解析方法 9
1.4.1　1305-0014 試験：IPF 9
1.4.2　1305-0023 試験：PPF 12
1.4.3　併合解析（1305-0014 試験及び 1305-0023 試験）：IPF 及び PPF 14
2.　個々の試験結果の要約 15
2.1　1305-0014 試験：IPF 15
2.1.1　被験者の内訳，特性及び曝露状況 15
2.1.1.1　被験者の内訳 15
2.1.1.1.1　DBL1 15
2.1.1.1.2　DBL2 16
2.1.1.2　人口統計学的特性及びその他の特性 20
2.1.1.2.1　人口統計学的特性 20
2.1.1.2.2　ベースライン時の疾患特性及び AF の使用状況 21
2.1.1.2.3　ベースライン時の肺機能及び患者報告アウトカム 24
2.1.1.2.4　併存疾患 25
2.1.1.2.5　併用療法 26
2.1.1.2.5.1　DBL1 26
2.1.1.2.5.2　DBL2 29
2.1.1.3　投与期間 29
2.1.1.3.1　DBL1 29
2.1.1.3.2　DBL2 31
2.1.1.4　服薬遵守状況 33
2.1.1.4.1　DBL1 33
2.1.1.4.2　DBL2 33
2.1.2　有効性の結果 33
2.1.2.1　主要評価項目（DBL1） 33
2.1.2.1.1　主要評価項目の主要解析 33
2.1.2.1.2　主要評価項目の感度分析及び補足解析 35
2.1.2.1.3　主要評価項目の部分集団解析 35
2.1.2.1.4　主要評価項目の事後解析（ベースライン時にピルフェニドン使用ありの集団を除外した解析） 38
2.1.2.2　重要な副次評価項目 39

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2.1.2.2.1 重要な副次評価項目の主要解析 39
2.1.2.2.1.1 DBL1....39
2.1.2.2.1.2 DBL2....41
2.1.2.2.2 重要な副次評価項目の感度分析及び補足解析 43
2.1.2.2.3 重要な副次評価項目の部分集団解析....43
2.1.2.2.3.1 DBL1....43
2.1.2.2.3.2 DBL2....44
2.1.2.3 重要な副次評価項目に関連する副次評価項目又はその他の評価項目 45
2.1.2.3.1 重要な副次評価項目に含まれる各臨床イベントが最初に発生するまでの期間 45
2.1.2.3.1.1 DBL1....45
2.1.2.3.1.2 DBL2....46
2.1.2.3.2 IPF の急性増悪又は死亡までの期間－副次評価項目，IPF の急性増悪までの期間－その他の評価項目 47
2.1.2.3.2.1 DBL1....47
2.1.2.3.2.2 DBL2....47
2.1.2.3.3 呼吸器疾患による入院又は死亡までの期間－副次評価項目，呼吸器疾患による入院までの期間－その他の評価項目 48
2.1.2.3.3.1 DBL1....48
2.1.2.3.3.2 DBL2....49
2.1.2.3.4 死亡までの期間－副次評価項目 49
2.1.2.3.4.1 DBL1....49
2.1.2.3.4.2 DBL2....50
2.1.2.3.5 原因を問わない非待機的入院又は死亡までの期間－その他の評価項目 50
2.1.2.3.6 呼吸器疾患による入院の年間発生率－その他の評価項目 51
2.1.2.4 FVC に関連する副次評価項目又はその他の評価項目 51
2.1.2.4.1 FVC（mL）のベースラインからの絶対変化量－その他の評価項目 ...51
2.1.2.4.1.1 DBL1....51
2.1.2.4.1.2 DBL2....51
2.1.2.4.2 %FVC のベースラインからの絶対変化量－副次評価項目及びその他の評価項目 52
2.1.2.4.2.1 DBL1....52
2.1.2.4.2.2 DBL2....54
2.1.2.4.3 52 週間の FVC の年間減少率（mL/年）－その他の評価項目 54
2.1.2.4.3.1 DBL1....54
2.1.2.4.3.2 DBL2....55
2.1.2.4.4 %FVC のベースラインからの低下までの期間－副次評価項目及びその他の評価項目....55
2.1.2.4.4.1 DBL1....55
2.1.2.4.4.2 DBL2....56
2.1.2.5 %DLCO（Hb 補正）に関連する評価項目....57

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2.1.2.5.1 %DLCO（Hb 補正）のベースラインからの絶対変化量－副次評価項目及びその他の評価項目 57
2.1.2.5.1.1 DBL1 57
2.1.2.5.1.2 DBL2 58
2.1.2.5.2 %DLCO（Hb 補正）のベースラインから 15%超（絶対変化量）の低下又は死亡までの期間－副次評価項目 59
2.1.2.5.2.1 DBL1 59
2.1.2.5.2.2 DBL2 59
2.1.2.6 L-PF のベースラインからの絶対変化量及び悪化までの期間－副次評価項目及びその他の評価項目 60
2.1.2.6.1 DBL1 60
2.1.2.6.2 DBL2 63
2.1.2.7 その他の評価項目 63
2.1.2.7.1 52 週時の安静時 SpO_2（パーセント表示）のベースラインからの変化量－その他の評価項目 63
2.1.2.7.2 救援治療の初回使用までの期間－その他の評価項目 63
2.1.2.7.2.1 DBL1 63
2.1.2.7.2.2 DBL2 63
2.1.2.7.3 酸素療法の初回使用までの期間－その他の評価項目 63
2.1.2.7.3.1 DBL1 63
2.1.2.7.3.2 DBL2 63
2.1.2.7.4 睡眠時，身体活動中，又は安静時の酸素流量のベースラインからの絶対変化量－その他の評価項目 64
2.1.2.7.4.1 DBL1 64
2.1.2.7.4.2 DBL2 64
2.2 1305-0023 試験：PPF 64
2.2.1 被験者の内訳，特性及び曝露状況 64
2.2.1.1 被験者の内訳 64
2.2.1.1.1 DBL1 64
2.2.1.2 人口統計学的特性及びその他の特性 71
2.2.1.2.1 人口統計学的特性 71
2.2.1.2.2 ベースライン時の疾患特性及びニンテダニブの使用状況 72
2.2.1.2.3 ベースライン時の肺機能及び患者報告アウトカム 75
2.2.1.2.4 併存疾患 76
2.2.1.2.5 併用療法 78
2.2.1.3 投与期間 79
2.2.1.3.1 DBL1 79
2.2.1.4 服薬遵守状況 81
2.2.2 有効性の結果 81
2.2.2.1 主要評価項目（DBL1） 81
2.2.2.1.1 主要評価項目の主要解析 81
2.2.2.1.2 主要評価項目の感度分析及び補足解析 83

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2.2.2.1.3 主要評価項目の部分集団解析....83
2.2.2.2 重要な副次評価項目....86
2.2.2.2.1 重要な副次評価項目の主要解析....86
2.2.2.2.1.1 DBL1....86
2.2.2.2.2 重要な副次評価項目の感度分析及び補足解析....88
2.2.2.2.3 重要な副次評価項目の部分集団解析....88
2.2.2.2.3.1 DBL1....88
2.2.2.3 重要な副次評価項目に関連する副次評価項目又はその他の評価項目....90
2.2.2.3.1 重要な副次評価項目に含まれる各臨床イベントが最初に発生するまでの期間....90
2.2.2.3.1.1 DBL1....90
2.2.2.3.2 ILD の急性増悪又は死亡までの期間－副次評価項目，ILD の急性増悪までの期間－その他の評価項目....91
2.2.2.3.2.1 DBL1....91
2.2.2.3.3 呼吸器疾患による入院又は死亡までの期間－副次評価項目，呼吸器疾患による入院までの期間－その他の評価項目....92
2.2.2.3.3.1 DBL1....92
2.2.2.3.4 死亡までの期間－副次評価項目....94
2.2.2.3.4.1 DBL1....94
2.2.2.3.5 原因を問わない非待機的入院又は死亡までの期間－その他の評価項目....95
2.2.2.3.5.1 DBL1....95
2.2.2.3.6 呼吸器疾患による入院の年間発生率－その他の評価項目....95
2.2.2.3.6.1 DBL1....95
2.2.2.4 FVC に関連する副次評価項目又はその他の評価項目....95
2.2.2.4.1 FVC（mL）のベースラインからの絶対変化量－その他の評価項目....95
2.2.2.4.1.1 DBL1....95
2.2.2.4.2 %FVC のベースラインからの絶対変化量－副次評価項目及びその他の評価項目....97
2.2.2.4.2.1 DBL1....97
2.2.2.4.3 52 週間の FVC の年間減少率（mL/年）－その他の評価項目....98
2.2.2.4.3.1 DBL1....98
2.2.2.4.4 %FVC のベースラインからの低下までの期間－副次評価項目及びその他の評価項目....99
2.2.2.4.4.1 DBL1....99
2.2.2.5 %DLCO（Hb 補正）に関連する評価項目....100
2.2.2.5.1 %DLCO（Hb 補正）のベースラインからの絶対変化量－副次評価項目及びその他の評価項目....100
2.2.2.5.1.1 DBL1....100
2.2.2.5.2 %DLCO（Hb 補正）のベースラインから 15%超（絶対変化量）の低下又は死亡までの期間－副次評価項目....102
2.2.2.5.2.1 DBL1....102

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2.2.2.6 L-PF のベースラインからの絶対変化量及び悪化までの期間－副次評価項目及びその他の評価項目 103
2.2.2.6.1 DBL1 103
2.2.2.7 その他の評価項目 103
2.2.2.7.1 52 週時の安静時 SpO_2（パーセント表示）のベースラインからの変化量－その他の評価項目 103
2.2.2.7.2 救援治療の初回使用までの期間－その他の評価項目 103
2.2.2.7.2.1 DBL1 103
2.2.2.7.3 酸素療法の初回使用までの期間－その他の評価項目 103
2.2.2.7.3.1 DBL1 103
2.2.2.7.4 睡眠時，身体活動中，又は安静時の酸素流量のベースラインからの絶対変化量－その他の評価項目 103
2.2.2.7.4.1 DBL1 103
3. 全試験を通しての結果の比較と解析：IPF 及び PPF 104
4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 105
5. 効果の持続，耐薬性 106
5.1 IPF 患者 106
5.2 PPF 患者 106
6. 参考文献 107
7. 付録 108

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

略号一覧表

CTD 2.7.3 本体を参照のこと。

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1. 背景及び概観背景及び概観

1.1 有効性評価に用いた臨床試験

BI 1015550（ネランドミラスト［以下，本薬］）は，IPF 及び PPF の治療薬として開発中の経口の PDE4B の優先的阻害薬である。IPF 患者に対する本薬の有効性は，IPF 患者を対象とした国際共同第 II 相試験（1305-0013 試験），国際共同第 III 相試験（1305-0014 試験）に基づき評価した。PPF 患者に対する本薬の有効性は，1305-0014 試験及び PPF 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（1305-0023 試験）に基づき評価した。いずれの試験でも日本人患者を組み入れ，日本人集団の解析結果も含めて有効性を評価した。

本臨床的有効性の概要 日本人では，1305-0014 試験（DBL1 及び DBL2）及び 1305-0023 試験（DBL1）の日本人集団の結果，並びに 1305-0014 試験 DBL2 データと 1305-0023 試験 DBL1 データの併合解析の日本人集団の結果を提示する。全体集団の結果は CTD 2.7.3 本体に示す。なお，1305-0013 試験の結果（日本人集団の結果を含む）は，［CTD 2.7.6.4.1］に示した。

有効性評価に用いた臨床試験の概要を表 1.1: 1 に示す。

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.1: 1 有効性評価に用いた臨床試験の概要

試験番号 （資料区分） DBL 日	実施地域 開発の相	試験デザイン 対象被験者	用法・用量 投与期間 使用製剤	有効性解析対象 被験者数（日本人）
1305-0013 （評価資料） 最終の DBL： 20■ 年■ 月■ 日	国際共同 第 II 相	ランダム化，二重盲検，プラセボ対照 IPF 患者	本薬群：本薬 18 mg 1 日 2 回経口投与 プラセボ群：本薬に対応するプラセボ 1 日 2 回経口投与 12 週間 6 mg 及び 12 mg フィルムコート錠	FAS 145 名（16 名） 本薬群 95 名（12 名） プラセボ群 50 名（4 名）
1305-0014 （評価資料） DBL1： 20■ 年■ 月■ 日 DBL2： 20■ 年■ 月■ 日	国際共同 第 III 相	ランダム化，二重盲検，プラセボ対照 IPF 患者	本薬 9 mg 群：本薬 9 mg 1 日 2 回経口投与 本薬 18 mg 群：本薬 18 mg 1 日 2 回経口投与 プラセボ群：本薬に対応するプラセボ 1 日 2 回経口投与 52 週間以上 9 mg 及び 18 mg フィルムコート錠	FAS 1177 名（135 名） 本薬 9 mg 群 392 名（44 名） 本薬 18 mg 群 392 名（54 名） プラセボ群 393 名（37 名）
1305-0023 （評価資料） DBL1： 20■ 年■ 月■ 日	国際共同 第 III 相	ランダム化，二重盲検，プラセボ対照 PPF 患者	本薬 9 mg 群：本薬 9 mg 1 日 2 回経口投与 本薬 18 mg 群：本薬 18 mg 1 日 2 回経口投与 プラセボ群：本薬に対応するプラセボ 1 日 2 回経口投与 52 週間以上 9 mg 及び 18 mg フィルムコート錠	FAS 1176 名（146 名） 本薬 9 mg 群 392 名（49 名） 本薬 18 mg 群 393 名（51 名） プラセボ群 391 名（46 名）

DBL：データベースロック，DBL1：初回データベースロック，DBL2：最終データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，IPF：特発性肺線維症，PPF：進行性肺線維症

1.2 試験デザイン

CTD 2.7.3 本体を参照のこと。

1.3 有効性の評価項目

CTD 2.7.3 本体を参照のこと。

1.4 解析方法

1.4.1 1305-0014 試験：IPF

以下の評価項目について，全体集団と同様の方法で日本人集団の部分集団解析を実施した（解析方法は CTD 2.7.3 本体を参照のこと）。日本人集団を対象とした解析では，統計学的な検証は行わなかった。

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

主要評価項目及び関連する評価項目

- 52 週時の FVC（mL）のベースラインからの絶対変化量－主要評価項目
  - 誤った層別化の影響－感度分析
  - 52 週間の FVC（mL）のベースラインからの絶対変化量の記述的解析（死亡例のデータは補完しない）－感度分析
  - 非 AF 層での AF 併用の影響－補足解析
- FVC（mL）のベースラインからの絶対変化量
  - 26 週時－その他の評価項目
  - 各 DBL の全データ－その他の評価項目
- %FVC のベースラインからの絶対変化量
  - 52 週時－副次評価項目
  - 26 週時－その他の評価項目
  - 各 DBL の全データ－その他の評価項目
- 治験薬の初回投与日から，%FVC のベースラインからの以下（絶対変化量）の低下までの期間
  - 15%超（絶対変化量）の低下又は死亡－その他の評価項目
  - 10%超（絶対変化量）の低下又は死亡－副次評価項目
  - 10%超（絶対変化量）の低下－その他の評価項目
  - 5%超（絶対変化量）の低下又は死亡－その他の評価項目
- 治験薬の初回投与日から，%FVC のベースラインからの以下（相対変化量）の低下までの期間
  - 10%超（相対変化量）の低下又は死亡－その他の評価項目
  - 5%超（相対変化量）の低下又は死亡－その他の評価項目
- 52 週間の FVC の年間減少率（mL/年）－その他の評価項目

重要な副次評価項目及び関連する評価項目

- 治験薬の初回投与日から，IPF の初回急性増悪（確定したイベント及び疑われるイベント），呼吸器疾患による初回入院，又は死亡のいずれかが最初に発生するまでの期間－重要な副次評価項目
  - 非 AF 層での AF 併用の影響－補足解析
- 重要な副次評価項目に含まれる各イベントが最初に発生するまでの期間
  - IPF の急性増悪又は死亡－副次評価項目
  - 呼吸器疾患による入院又は死亡－副次評価項目
  - 死亡－副次評価項目
  - IPF の急性増悪－その他の評価項目
  - 呼吸器疾患による入院－その他の評価項目
- 呼吸器疾患による入院の年間発生率－その他の評価項目

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

他の副次評価項目及び有効性のその他の評価項目

- 治験薬の初回投与日から，%DLCO（Hb 補正）のベースラインから 15%超（絶対変化量）の低下又は死亡までの期間－副次評価項目
- %DLCO（Hb 補正）のベースラインからの絶対変化量
  - 52 週時－副次評価項目
  - 26 週時－その他の評価項目
  - 各 DBL の全データ－その他の評価項目
- 52 週時の SpO_2（パーセント表示）のベースラインからの変化量－その他の評価項目
- 52 週時の L-PF スコアのベースラインからの絶対変化量
  - L-PF Symptoms 呼吸困難ドメインスコア－副次評価項目
  - L-PF Symptoms 咳嗽ドメインスコア－副次評価項目
  - L-PF Symptoms 疲労ドメインスコア－副次評価項目
  - L-PF Symptoms 総スコア－その他の評価項目
  - L-PF Impact スコア－その他の評価項目
  - L-PF 総スコア－その他の評価項目
- L-PF スコア（Symptoms ドメインスコア［呼吸困難，咳嗽，疲労］，Impact スコア，総スコア）のベースラインからの絶対変化量（各 DBL の全データ）－その他の評価項目
- 治験薬の初回投与日から，初回の呼吸困難症状悪化（L-PF Symptoms 呼吸困難ドメインスコアのベースラインから 12 ポイント超［絶対変化量］の上昇）又は死亡までの期間－その他の評価項目
- 治験薬の初回投与日から，初回の咳嗽症状悪化（L-PF Symptoms 咳嗽ドメインスコアのベースラインから 13 ポイント超［絶対変化量］の上昇）又は死亡までの期間－その他の評価項目
- 治験薬の初回投与日から，救援治療（ニンテダニブ及びピルフェニドン）の初回使用までの期間－その他の評価項目
- ベースライン時に酸素療法を使用していなかった被験者を対象とした，治験薬の初回投与日から，酸素療法の初回使用までの期間－その他の評価項目
- ベースライン時に酸素療法を使用していなかった被験者を対象とした，睡眠時，身体活動中，又は安静時の酸素流量（L/min）のベースラインからの絶対変化量（各 DBL の全データ）－その他の評価項目

日本人集団では，主要評価項目及び重要な副次評価項目で以下の部分集団解析を実施した。

- ベースライン時の%FVC（70%以下，70%超）
- ベースライン時の AF 使用有無（AF，非 AF）
- ベースライン時の AF の種類（ニンテダニブ，ピルフェニドン，なし）
- ベースライン時の体重（65 kg 未満，65 kg 以上）

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1.4.2 1305-0023 試験：PPF

以下の評価項目について，全体集団と同様の方法で日本人集団の部分集団解析を実施した（解析方法は CTD 2.7.3 本体を参照のこと）。日本人集団を対象とした解析では，統計学的な検証は行わなかった。

主要評価項目及び関連する評価項目

- 52 週時の FVC（mL）のベースラインからの絶対変化量－主要評価項目
  - 誤った層別化の影響－感度分析
  - 52 週間の FVC（mL）のベースラインからの絶対変化量の記述的解析（死亡例のデータは補完しない）－感度分析
  - 非 AF 層での AF 併用の影響－補足解析
- FVC（mL）のベースラインからの絶対変化量
  - 26 週時－その他の評価項目
  - 各 DBL の全データ－その他の評価項目
- %FVC のベースラインからの絶対変化量
  - 52 週時－副次評価項目
  - 26 週時－その他の評価項目
  - 各 DBL の全データ－その他の評価項目
- 治験薬の初回投与日から，%FVC のベースラインからの以下（絶対変化量）の低下までの期間
  - 15%超（絶対変化量）の低下又は死亡－その他の評価項目
  - 10%超（絶対変化量）の低下又は死亡－副次評価項目
  - 10%超（絶対変化量）の低下－その他の評価項目
  - 5%超（絶対変化量）の低下又は死亡－その他の評価項目
- 治験薬の初回投与日から，%FVC のベースラインからの以下（相対変化量）の低下までの期間
  - 10%超（相対変化量）の低下又は死亡－その他の評価項目
  - 5%超（相対変化量）の低下又は死亡－その他の評価項目
- 52 週間の FVC の年間減少率（mL/年）－その他の評価項目

重要な副次評価項目及び関連する評価項目

- 治験薬の初回投与日から，ILD の初回急性増悪（確定したイベント及び疑われるイベント），呼吸器疾患による初回入院，又は死亡のいずれかが最初に発生するまでの期間－重要な副次評価項目
  - 非 AF 層での AF 併用の影響－補足解析
- 重要な副次評価項目に含まれる各イベントが最初に発生するまでの期間

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

  - ILD の急性増悪又は死亡－副次評価項目
  - 呼吸器疾患による入院又は死亡－副次評価項目
  - 死亡－副次評価項目
  - ILD の急性増悪－その他の評価項目
  - 呼吸器疾患による入院－その他の評価項目
- 治験薬の初回投与日から，原因を問わない初回の非待機的入院又は死亡までの期間－その他の評価項目

他の副次評価項目及び有効性のその他の評価項目

- 治験薬の初回投与日から，%DLCO（Hb 補正）のベースラインから 15%超（絶対変化量）の低下又は死亡までの期間－副次評価項目
- %DLCO（Hb 補正）のベースラインからの絶対変化量
  - 52 週時－副次評価項目
  - 26 週時－その他の評価項目
  - 各 DBL の全データ－その他の評価項目
- 52 週時の L-PF スコアのベースラインからの絶対変化量
  - L-PF Symptoms 呼吸困難ドメインスコア－副次評価項目
  - L-PF Symptoms 咳嗽ドメインスコア－副次評価項目
  - L-PF Symptoms 疲労ドメインスコア－副次評価項目
  - L-PF Symptoms 総スコア－その他の評価項目
  - L-PF Impact スコア－その他の評価項目
  - L-PF 総スコア－その他の評価項目
- L-PF スコア（Symptoms ドメインスコア［呼吸困難，咳嗽，疲労］，Impact スコア，総スコア）のベースラインからの絶対変化量（各 DBL の全データ）－その他の評価項目
- 治験薬の初回投与日から，救援治療（ニンテダニブ又は免疫抑制剤）の初回使用までの期間－その他の評価項目
- ベースライン時に酸素療法を使用していなかった被験者を対象とした，治験薬の初回投与日から，酸素療法の初回使用までの期間－その他の評価項目
- 治験薬の初回投与日から，酸素使用の増加までの期間－その他の評価項目
- 睡眠時，身体活動中，又は安静時の酸素流量（L/min）のベースラインからの絶対変化量（各 DBL の全データ）－その他の評価項目

日本人集団では，主要評価項目及び重要な副次評価項目で以下の部分集団解析を実施した。

- ベースライン時の年齢（65 歳未満，65 歳以上）
- ベースライン時の%FVC（70%以下，70%超）
- ベースライン時の AF 使用有無（AF，非 AF）
- ベースライン時の体重（65 kg 未満，65 kg 以上）

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

- ベースライン時の HRCT パターン（UIP 又は UIP 様の線維化パターン，その他の線維化パターン）
- ILD 臨床診断（特発性非特異的間質性肺炎，分類不能型特発性間質性肺炎，過敏性肺炎，自己免疫性 ILD，その他の ILD）

1.4.3 併合解析（1305-0014 試験及び 1305-0023 試験）：IPF 及び PPF

以下の評価項目について，全体集団と同様の方法で日本人集団の部分集団解析を実施した（解析方法は CTD 2.7.3 本体を参照のこと）。日本人集団を対象とした解析では，統計学的な検証は行わなかった。

- 52 週時の FVC（mL）のベースラインからの絶対変化量
- 治験薬の初回投与日から，IPF/ILD の初回急性増悪，呼吸器疾患による初回入院，又は死亡のいずれかが最初に発生するまでの期間
- 治験薬の初回投与日から，以下の各イベントが最初に発生するまでの期間
  - IPF/ILD の急性増悪又は死亡
  - 呼吸器疾患による入院又は死亡
  - 死亡
- 52 週時の%DLCO（Hb 補正）のベースラインからの絶対変化量
- 酸素療法の初回使用までの期間（各 DBL の全データ）
- 酸素流量（L/min）のベースラインからの絶対変化量（各 DBL の全データ）
- 52 週時の L-PF スコアのベースラインからの絶対変化量（EFF1 のみ）
  - L-PF Symptoms 呼吸困難ドメインスコア
  - L-PF Symptoms 咳嗽ドメインスコア
  - L-PF Symptoms 疲労ドメインスコア
  - L-PF Symptoms 総スコア
  - L-PF Impact スコア

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2. 個々の試験結果の要約

2.1 1305-0014 試験：IPF

2.1.1 被験者の内訳，特性及び曝露状況

2.1.1.1 被験者の内訳

2.1.1.1.1 DBL1

全体で 196 名の日本人被験者が組み入れられ，135 名がランダム割付けされた。その内訳は，プラセボ群 37 名，本薬 9 mg 群 44 名，本薬 18 mg 群 54 名であり，ランダム割付けされたすべての被験者が治験薬の投与を受けた。

計画した 52 週時までの投与期を完了した被験者は，治験薬の投与を受けた 135 名中 111 名（82.2%）であった。また，主要評価項目のために計画された観察を完了した被験者（52 週時の FVC の値が得られている被験者，又は Day 393 までに肺移植を受けた若しくは死亡した被験者）は 123 名（91.1%）であった。

治験薬の投与を受けた 135 名中 108 名（80.0%）は，DBL1 で治験薬投与を継続中であった。DBL1 までに治験薬の投与を中止した 27 名(20.0%)の投与中止理由は, 有害事象が 25 名(18.5%)，被験者の意向による投与中止及びその他が各 1 名（0.7%）であった。

また，DBL1 までの治験中に計画した観察を完了した被験者は 131 名（97.0%）であった。その内訳は，DBL1 で治験を継続中の被験者が 125 名（92.6%），DBL1 までに死亡した被験者が 6 名（4.4%）であった。日本人被験者では，DBL1 までに肺移植を受けた被験者はいなかった。

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.1.1.1.1: 1　被験者の内訳－Entered set（1305-0014 試験，日本人集団：DBL1）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Entered							196	
Randomised	37		44		54		135	
Treated (treatment assigned as randomised)	37	100.0	44	100.0	54	100.0	135	100.0
Completed planned treatment up to Week 52[1]	28	75.7	37	84.1	46	85.2	111	82.2
Completed planned treatment up to DBL1 (ongoing at DBL1)	27	73.0	36	81.8	45	83.3	108	80.0
Prematurely discontinued treatment before DBL1	10	27.0	8	18.2	9	16.7	27	20.0
Adverse event	9	24.3	7	15.9	9	16.7	25	18.5
Protocol deviation	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Withdrawal by patient	1	2.7	0	0.0	0	0.0	1	0.7
Lost to follow-up	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Other	0	0.0	1	2.3	0	0.0	1	0.7
Completed planned observation for the primary endpoint assessment at Week 52[2]	32	86.5	42	95.5	49	90.7	123	91.1
Completed planned observation[3]	29	78.4	41	93.2	48	88.9	118	87.4
Had lung transplant	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Death	3	8.1	1	2.3	1	1.9	5	3.7
Completed planned observation in trial up to DBL1	35	94.6	44	100.0	52	96.3	131	97.0
Ongoing at DBL1	32	86.5	42	95.5	51	94.4	125	92.6
Had lung transplant	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Death	3	8.1	2	4.5	1	1.9	6	4.4
Prematurely discontinued trial before DBL1	2	5.4	0	0.0	2	3.7	4	3.0
Lost to follow-up	1	2.7	0	0.0	0	0.0	1	0.7
Withdrawal by patient	1	2.7	0	0.0	2	3.7	3	2.2
Other	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

bid：1 日 2 回投与，DBL1：初回データベースロック，FVC：努力肺活量，N：number，Nera：ネランドミラスト
被験者の表示は，ランダム割付けされた投与群に基づく

1　52 週時 Visit の計画された期間内又はそれ以降（Day 358 当日又はそれ以降）に治験薬の投与を受けた被験者数

2　52 週時（許容期間：Day 338～Day 393）の FVC の値が得られていた，又は Day 393 までに肺移植を受けた若しくは死亡した被験者数

3　日本人集団では，肺移植前に 52 週時の FVC の値が得られていた被験者又は死亡前に 52 週時の FVC の値が得られていた被験者のいずれも該当なし。

引用元：CTD 5.3.5.1-02-03_1305-0014 試験 J-DBL1_206893_11189369_Table 15.1.1: 1 J

2.1.1.1.2　DBL2

DBL2 では，135 名のうち，105 名の日本人被験者（77.8%）が計画された投与を完了した。これら 105 名の適格患者のうち，102 名（75.6%）が非盲検継続投与試験である 1305-0031 試験で本薬投与の継続又は本薬投与への切替えを行った。

DBL2 までに，治験薬の投与を中止した被験者は 30 名（22.2%）であった。主な中止理由は，有害事象 27 名（20.0%），次いで，被験者の意向による投与中止 2 名（1.5%）であり，DBL1 の主な中止理由と大きな差はなかった。

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

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

DBL1 までの結果と同様に，DBL2 での被験者の内訳は投与群間で意義のある差はなかった。治験薬の投与中止理由では，有害事象であった被験者の割合が最も高かった（プラセボ群 27.0%［10/37 名］，本薬 9 mg 群 18.2%［8/44 名］，本薬 18 mg 群 16.7%［9/54 名］）。

DBL2 では治験薬の投与を中止した被験者の割合は，プラセボ群 32.4%，本薬 9 mg 群 20.5%及び本薬 18 mg 群 16.7%であった。投与中止に至るまでの期間は，本薬 18 mg 群で，平均してやや短く（投与中止までの期間の中央値：83.0 日），その原因は主に，治験薬の初回投与後 31 日以内の投与中止が多く（投与中止した 9 名中 4 名が 31 日以内），プラセボ群では 182 日超の投与中止が多かった（投与中止した 12 名中 8 名が 182 日超）ためと考える（［CTD 5.3.5.1-02-04_1305-0014 試験 J-DBL2_206893_11189364_Appendix 16.1.13.1_Table 10.4.3 J］）。

表 2.1.1.1.2: 1　　被験者の内訳－Entered set（1305-0014 試験，日本人集団：DBL2）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Entered							196	
Randomised	37		44		54		135	
Treated (treatment assigned as randomised)	37	100.0	44	100.0	54	100.0	135	100.0
Completed planned treatment up to DBL2	25	67.6	35	79.5	45	83.3	105	77.8
Rolled over to trial 1305-0031[1]	26	70.3	33	75.0	43	79.6	102	75.6
Prematurely discontinued treatment before DBL2	12	32.4	9	20.5	9	16.7	30	22.2
Lack of Efficacy	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Adverse event	10	27.0	8	18.2	9	16.7	27	20.0
Protocol deviation	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Withdrawal by patient	2	5.4	0	0.0	0	0.0	2	1.5
Lost to follow-up	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Other	0	0.0	1	2.3	0	0.0	1	0.7
Completed planned observation, had lung transplant, or died up to DBL2	35	94.6	43	97.7	52	96.3	130	96.3
Completed planned observation	32	86.5	41	93.2	51	94.4	124	91.9
Had lung transplant	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Death	3	8.1	2	4.5	1	1.9	6	4.4
Prematurely discontinued trial before DBL2	2	5.4	1	2.3	2	3.7	5	3.7
Lost to follow-up	1	2.7	0	0.0	0	0.0	1	0.7
Withdrawal by patient	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Other	1	2.7	1	2.3	2	3.7	4	3.0

bid：1 日 2 回投与，DBL2：最終データベースロック，N：number，Nera：ネランドミラスト
被験者の表示は，ランダム割付けされた投与群に基づく。
1　1305-0014 試験及び 1305-0023 試験の非盲検継続投与試験
引用元：CTD 5.3.5.1-02-04_1305-0014 試験 J-DBL2_206893_11189364_Appendix 16.1.13.1_Table 10.1.1 J

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

全体集団のうち 3 名（各群 1 名）で，DBL1 までに治験実施施設に対して盲検解除が行われたが，日本人被験者は含まれていなかった。DBL1 以降，新たな盲検解除は行われなかった（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験 _c43862255_Appendix 16.2.1_Listing 3， Appendix 16.1.13.1_Listing 13.1.2］）。

部分集団別の被験者の内訳

DBL2 ではベースライン時の AF 使用の有無（非 AF 層，AF 層）及び AF の種類（AF 使用なし，ニンテダニブ又はピルフェニドン）による部分集団別の被験者の内訳は，DBL1 と一貫していた。

DBL2 では有害事象により治験薬の投与を中止した被験者の割合は，非 AF 層（12.3%［7/57 名］）で AF 層（25.6%［20/78 名］）と比較して低かった。この傾向はすべての投与群で認められた（非 AF 層 vs. AF 層：プラセボ群 18.8%［3/16 名］vs. 33.3%［7/21 名］，本薬 9 mg 群 11.1%［2/18 名］vs. 23.1%［6/26 名］，本薬 18 mg 群 8.7%［2/23 名］vs. 22.6%［7/31 名］）。なお，日本人集団で投与中止理由が有害事象以外であった被験者 3 名はいずれも AF 層であり，プラセボ群 2 名（被験者の意向による投与中止）及び本薬 9 mg 群 1 名（その他）であった。

さらに，ベースライン時の AF の種類（AF 使用なし，ニンテダニブ使用，ピルフェニドン使用）による部分集団別に検討した結果，AF 層では DBL2 で治験薬の投与を中止した被験者はすべてニンテダニブ使用の集団であり，その割合は 35.4%（23/65 名）であった。ピルフェニドン使用の集団の 13 名では，DBL2 までに治験薬の投与を中止した被験者は認められなかった（表 2.1.1.1.2: 2）。

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.1.1.1.2: 2　　ベースライン時の AF 使用状況別の治験薬の投与中止の有無－Entered set
（1305-0014 試験，日本人集団：DBL2）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Patients without background AF therapy								
Treated (treatment assigned as randomised)	16	100.0	18	100.0	23	100.0	57	100.0
Completed planned treatment up to DBL2	13	81.3	16	88.9	21	91.3	50	87.7
Rolled over to trial 1305-0031[1]	14	87.5	16	88.9	21	91.3	51	89.5
Prematurely discontinued treatment before DBL2	3	18.8	2	11.1	2	8.7	7	12.3
Lack of efficacy	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Adverse event	3	18.8	2	11.1	2	8.7	7	12.3
Protocol deviation	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Withdrawal by patient	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Lost to follow-up	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Other	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Patients with background AF therapy								
Treated (treatment assigned as randomised)	21	100.0	26	100.0	31	100.0	78	100.0
Completed planned treatment up to DBL2	12	57.1	19	73.1	24	77.4	55	70.5
Rolled over to trial 1305-0031[1]	12	57.1	17	65.4	22	71.0	51	65.4
Prematurely discontinued treatment before DBL2	9	42.9	7	26.9	7	22.6	23	29.5
Lack of efficacy	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Adverse event	7	33.3	6	23.1	7	22.6	20	25.6
Protocol deviation	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Withdrawal by patient	2	9.5	0	0.0	0	0.0	2	2.6
Lost to follow-up	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Other	0	0.0	1	3.8	0	0.0	1	1.3
Patients with nintedanib background therapy								
Treated (treatment assigned as randomised)	18	100.0	22	100.0	25	100.0	65	100.0
Completed planned treatment up to DBL2	9	50.0	15	68.2	18	72.0	42	64.6
Rolled over to trial 1305-0031[1]	9	50.0	13	59.1	18	72.0	40	61.5
Prematurely discontinued treatment before DBL2	9	50.0	7	31.8	7	28.0	23	35.4
Lack of efficacy	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Adverse event	7	38.9	6	27.3	7	28.0	20	30.8
Protocol deviation	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Withdrawal by patient	2	11.1	0	0.0	0	0.0	2	3.1
Lost to follow-up	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Other	0	0.0	1	4.5	0	0.0	1	1.5
Patients with pirfenidone background therapy								
Treated (treatment assigned as randomised)	3	100.0	4	100.0	6	100.0	13	100.0
Completed planned treatment up to DBL2	3	100.0	4	100.0	6	100.0	13	100.0
Rolled over to trial 1305-0031[1]	3	100.0	4	100.0	4	66.7	11	84.6
Prematurely discontinued treatment before DBL2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Lack of efficacy	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Adverse event	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Protocol deviation	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Withdrawal by patient	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Lost to follow-up	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Other	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

AF：抗線維化薬（ニンテダニブ又はピルフェニドン），bid：1 日 2 回投与，DBL2：最終データベースロック，
N：number，Nera：ネランドミラスト

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1 1305-0014 試験及び 1305-0023 試験の非盲検継続投与試験
引用元：CTD 5.3.5.1-02-04_1305-0014 試験 J-DBL2_206893_11189364_Appendix 16.1.13.1_Table 10.6.6.1 J，Table 10.6.7.1 J

ベースライン時の%FVC（70%以下，70%超）による部分集団別では，DBL2 で治験薬の投与を中止した被験者の割合は，70%以下の集団（37.1%［13/35 名］）で 70%超の集団（17.0%［17/100 名］）と比較して高かった。この傾向はすべての投与群で認められた（70%以下 vs. 70%超：プラセボ群 50.0%［5/10 名］vs. 25.9%［7/27 名］，本薬 9 mg 群 33.3%［3/9 名］vs. 17.1%［6/35 名］，本薬 18 mg 群 31.3%［5/16 名］vs. 10.5%［4/38 名］）（［CTD 5.3.5.1-02-04_1305-0014 試験 J-DBL2_206893_11189364_Appendix 16.1.13.1_Table 10.6.5.1 J］）。

ベースライン時の体重（65 kg 未満，65 kg 以上）による部分集団別では，DBL2 で治験薬の投与を中止した被験者の割合は，65 kg 未満の集団（21.3%［13/61 名］）と 65 kg 以上の集団（23.0%［17/74 名］）で同程度であった。本薬 9 mg 群を除いた他の投与群では，おおむね同様の傾向が認められた（65 kg 未満 vs. 65 kg 以上：プラセボ群 25.0%［3/12 名］vs. 36.0%［9/25 名］，本薬 9 mg 群 26.1%［6/23 名］vs. 14.3%［3/21 名］，本薬 18 mg 群 15.4%［4/26 名］vs. 17.9%［5/28 名］）（［CTD 5.3.5.1-02-04_1305-0014 試験 J-DBL2_206893_11189364_Appendix 16.1.13.1_Table 10.6.8.1 J］）。

2.1.1.2 人口統計学的特性及びその他の特性

2.1.1.2.1 人口統計学的特性

日本人被験者の 81.5%が男性であった。被験者の平均年齢は 69.7 歳（SD：8.6）であり，65 歳未満が 27.4%，65 歳以上が 72.6%であった。体格指数（BMI）及び体重の平均値はそれぞれ 24.615 kg/m^2 及び 66.87 kg であり，全体集団（それぞれ 26.479 kg/m^2 及び 76.64 kg；［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Table 15.1.4.1: 1］）と比較して低かった。被験者の 80.7%が元喫煙者であった（表 2.1.1.2.1: 1）。

投与群別では，男性被験者の割合は本薬群と比較してプラセボ群で高かった（プラセボ群 89.2%，本薬 9 mg 群 77.3%，本薬 18 mg 群 79.6%；以下同順）。BMI の平均値は投与群間で同程度であったが，体重の平均値はプラセボ群及び本薬 9 mg 群と比較して本薬 18 mg 群で低かった（68.42 kg，67.92 kg，64.95 kg）。平均年齢は投与群間で同程度であったが，65 歳未満の被験者の割合はプラセボ群で最も高く（37.8%，18.2%，27.8%），65 歳以上の被験者の割合は本薬 9 mg 群で最も高かった（62.2%，81.8%，72.2%）。元喫煙者の割合は，プラセボ群及び本薬 9 mg 群と比較して本薬 18 mg 群で低かった（86.5%，84.1%，74.1%）。

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.1.1.2.1: 1　人口統計学的データ－FAS（1305-0014 試験，日本人集団：DBL1）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid		Total	
Number of patients (N %)	37	100.0	44	100.0	54	100.0	135	100.0
Sex (N %)								
Male	33	89.2	34	77.3	43	79.6	110	81.5
Female	4	10.8	10	22.7	11	20.4	25	18.5
Age [years] (mean, SD)	68.8	9.0	71.3	8.0	69.0	8.8	69.7	8.6
<65 (N %)	14	37.8	8	18.2	15	27.8	37	27.4
≥65 (N %)	23	62.2	36	81.8	39	72.2	98	72.6
≥65 to <75 (N %)	15	40.5	20	45.5	24	44.4	59	43.7
≥75 (N %)	8	21.6	16	36.4	15	27.8	39	28.9
Body weight [kg] (mean, SD)	68.42	9.36	67.92	14.57	64.95	11.93	66.87	12.27
Height [cm] (mean, SD)	166.1	8.0	163.7	9.5	164.1	8.5	164.5	8.7
BMI [kg/m^2] (mean, SD)	24.813	3.085	25.171	4.019	24.026	3.515	24.615	3.589
Smoking status (N %)								
Never	5	13.5	6	13.6	11	20.4	22	16.3
Former	32	86.5	37	84.1	40	74.1	109	80.7
Current	0	0.0	1	2.3	3	5.6	4	3.0

bid：1 日 2 回投与，BMI：体格指数，DBL1：初回データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，N：number，Nera：ネランドミラスト，SD：標準偏差
引用元：CTD 5.3.5.1-02-03_1305-0014 試験 J-DBL1_206893_11189369_Table 15.1.4.1: 1 J

部分集団別の人口統計学的特性

ベースライン時の%FVC カテゴリー別の部分集団間では，ベースライン時の%FVC が 70%以下の集団で女性被験者の割合が低く（%FVC が 70%以下の集団で 8.6%［3/35 名］に対して，%FVC が 70%超の集団で 22.0%［22/100 名］），非喫煙者の割合がやや低かった（%FVC が 70%以下の集団で 11.4%［4/35 名］に対して，%FVC が 70%超の集団で 18.0%［18/100 名］）（［CTD 5.3.5.1-02-03_1305-0014 試験 J-DBL1_206893_11189369_Table 15.1.7.5: 2 J］）。ベースライン時の AF 使用状況別の部分集団間では，ニンテダニブ使用の集団で女性被験者の割合がやや低かった（ニンテダニブ使用の集団で 15.4%［10/65 名］に対して，AF 使用なしの集団で 21.1%［12/57 名］，ピルフェニドン使用の集団で 23.1%［3/13 名］）（［CTD 5.3.5.1-02-03_1305-0014 試験 J-DBL1_206893_11189369_Table 15.1.7.7: 2 J］）。

2.1.1.2.2　ベースライン時の疾患特性及び AF の使用状況

ベースライン時に AF を使用していなかった被験者は 57 名（42.2%）であり，このうちの 80%以上（49 名，被験者全体［FAS］の 36.3%）は，全く AF 使用歴のない被験者であった。ベースライン時に AF を使用していた被験者は 78 名（57.8%）であり，このうち，ニンテダニブを使用していた被験者は 65 名（FAS の 48.1%），ピルフェニドンを使用していた被験者は 13 名（FAS の 9.6%）であった。日本人集団では，全体集団と比較して，全く AF 使用歴のない被験者の割合が高く（日本人集団 36.3%，全体集団 14.6%），AF を使用していた被験者の割合は低く（日本人集団 57.8%，全体集団 77.7%），ピルフェニドンを使用していた被験者の割合が低かった（日本人集団 9.6%，全体集団 32.3%）（表 2.1.1.2.2: 1 及び CTD 2.7.3 本体 表 2.1.1.2.2: 1）。

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

AF 使用の平均期間は，ニンテダニブを使用していた被験者で約 25 カ月，ピルフェニドンを使用していた被験者で約 24 カ月であった。AF 使用の平均期間は投与群間でばらつきが大きく，投与群別のニンテダニブ使用の平均期間は約 23 カ月（本薬 18 mg 群）～約 30 カ月（プラセボ群），ピルフェニドン使用の平均期間は約 11 カ月（プラセボ群）～約 36 カ月（本薬 9 mg 群）であった。

初回の IPF 診断からの期間の平均値は 3.74 年（SD：3.42）であり，被験者の約 44%は初回診断から 3 年超であった（表 2.1.1.2.2: 1）。投与群別では，本薬 9 mg 群で，初回の IPF 診断からの期間が 1 年以下の被験者の割合が最も低く（プラセボ群 29.7%，本薬 9 mg 群 15.9%，本薬 18 mg 群 25.9%；以下同順），初回の IPF 診断からの期間の平均値がやや長かった（3.48 年，4.04 年，3.67 年）。

表 2.1.1.2.2: 1　疾患特性及びベースライン時の AF の使用状況－FAS（1305-0014 試験，日本人集団：DBL1）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid		Total	
Number of patients (N %)	37	100.0	44	100.0	54	100.0	135	100.0
Time since first IPF diagnosis [year] (mean, SD)	3.48	3.15	4.04	3.57	3.67	3.51	3.74	3.42
≤1 (N %)	11	29.7	7	15.9	14	25.9	32	23.7
>1 to ≤3 (N %)	9	24.3	17	38.6	17	31.5	43	31.9
>3 to ≤5 (N %)	7	18.9	6	13.6	6	11.1	19	14.1
>5 (N %)	10	27.0	14	31.8	17	31.5	41	30.4
Baseline AF therapy (N %)	21	56.8	26	59.1	31	57.4	78	57.8
Nintedanib	18	48.6	22	50.0	25	46.3	65	48.1
Duration on current AF treatment [month] (mean, SD)	30.251	24.080	24.278	18.294	23.123	21.043	25.488	20.951
Pirfenidone	3	8.1	4	9.1	6	11.1	13	9.6
Duration on current AF treatment [month] (mean, SD)	10.623	6.332	36.148	47.334	23.140	20.378	24.254	28.880
No baseline AF therapy (N %)	16	43.2	18	40.9	23	42.6	57	42.2
Previous AF use	2	5.4	3	6.8	3	5.6	8	5.9
AF naïve	14	37.8	15	34.1	20	37.0	49	36.3
Baseline supplemental oxygen use (N %)	4	10.8	5	11.4	8	14.8	17	12.6

AF：抗線維化薬（ニンテダニブ又はピルフェニドン），bid：1 日 2 回投与，DBL1：初回データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，N：number，Nera：ネランドミラスト，SD：標準偏差
引用元：CTD 5.3.5.1-02-03_1305-0014 試験 J-DBL1_206893_11189369_Table 15.1.4.1: 2 J，Table 15.1.4.4: 1 J，Table 15.1.7.7: 5 J

部分集団別のベースライン時の疾患特性及び AF の使用状況

AF 使用なしの集団（非 AF 層）と比較して，AF 使用ありの集団では初回の IPF 診断からの平均期間が長く（AF 使用なしの集団で 2.71 年に対して，ニンテダニブ使用の集団で 4.52 年，ピルフェニドン使用の集団で 4.34 年），酸素療法を使用していた被験者の割合が高かった（AF 使用なしの集団で 3.5%に対して，ニンテダニブ使用の集団で 18.5%，ピルフェニドン使用の集団で 23.1%）。これらの特性は，ニンテダニブ使用の集団とピルフェニドン使用の集団との間では同様

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

であった（表 2.1.1.2.2: 2）。投与群別では，AF 使用なしの集団において，本薬群と比較してプラセボ群で，初回の IPF 診断からの期間が 1 年以下の被験者の割合が高く（プラセボ群 56.3%，本薬 9 mg 群 27.8%，本薬 18 mg 群 34.8%），初回の IPF 診断からの期間の中央値が短かった（プラセボ群 0.81 年，本薬 9 mg 群 1.75 年，本薬 18 mg 群 1.62 年）。ニンテダニブ使用の集団及びピルフェニドン使用の集団では，投与群間でおおむね同程度であった（［CTD 5.3.5.1-02-03_1305-0014 試験 J-DBL1_206893_11189369_Table 15.1.7.7: 3 J］）。

表 2.1.1.2.2: 2　ベースライン時の AF 使用状況別の疾患特性－FAS（1305-0014 試験，日本人集団：DBL1）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid		Total	
Patients without background AF therapy								
Number of patients (N %)	16	100.0	18	100.0	23	100.0	57	100.0
Time since first IPF diagnosis [year] (mean, SD)	2.70	3.65	2.81	3.13	2.65	2.78	2.71	3.09
Baseline supplemental oxygen use (N %)	0	0.0	1	5.6	1	4.3	2	3.5
FVC [mL] (mean, SD)	3014.6	880.8	2682.3	554.3	2781.0	812.3	2815.4	760.2
FVC [% predicted] (mean, SD)	87.14	13.41	78.85	9.39	82.17	17.75	82.52	14.46
DL_{CO} [% predicted] (corrected for haemoglobin) (mean, SD)	60.02	14.64	67.08	13.86	65.55	17.27	64.48	15.53
Patients with background AF therapy								
Number of patients (N %)	21	100.0	26	100.0	31	100.0	78	100.0
Time since first IPF diagnosis [year] (mean, SD)	4.07	2.64	4.89	3.67	4.43	3.83	4.49	3.47
Baseline supplemental oxygen use (N %)	4	19.0	4	15.4	7	22.6	15	19.2
FVC [mL] (mean, SD)	2723.1	813.9	2605.5	629.0	2629.6	742.2	2646.7	719.3
FVC [% predicted] (mean, SD)	74.68	19.69	79.02	10.80	76.67	17.04	76.92	15.96
DL_{CO} [% predicted] (corrected for haemoglobin) (mean, SD)	51.51	15.78	58.87	15.07	60.18	16.10	57.41	15.90
Patients with nintedanib background therapy								
Number of patients (N %)	18	100.0	22	100.0	25	100.0	65	100.0
Time since first IPF diagnosis [year] (mean, SD)	4.07	2.76	4.77	3.80	4.61	4.07	4.52	3.61
Baseline supplemental oxygen use (N %)	2	11.1	4	18.2	6	24.0	12	18.5
FVC [mL] (mean, SD)	2660.4	780.0	2504.9	568.0	2705.4	741.8	2625.1	694.0
FVC [% predicted] (mean, SD)	72.37	18.64	77.78	11.08	77.05	17.35	76.00	15.83
DL_{CO} [% predicted] (corrected for haemoglobin) (mean, SD)	50.26	16.10	59.01	15.79	58.82	16.66	56.51	16.43
Patients with pirfenidone background therapy								
Number of patients (N %)	3	100.0	4	100.0	6	100.0	13	100.0
Time since first IPF diagnosis [year] (mean, SD)	4.06	2.20	5.56	3.29	3.67	2.80	4.34	2.74
Baseline supplemental oxygen use (N %)	2	66.7	0	0.0	1	16.7	3	23.1
FVC [mL] (mean, SD)	3099.0	1098.5	3158.8	745.6	2313.7	717.4	2754.9	857.8
FVC [% predicted] (mean, SD)	88.52	24.28	85.84	6.22	75.11	17.11	81.50	16.40
DL_{CO} [% predicted] (corrected for haemoglobin) (mean, SD)	59.04	13.72	58.10	12.13	65.87	13.25	61.90	12.49

AF：抗線維化薬（ニンテダニブ又はピルフェニドン），bid：1 日 2 回投与，DBL1：初回データベースロック，DL_{CO}：一酸化炭素肺拡散能，FAS：最大の解析対象集団，FVC：努力肺活量，IPF：特発性肺線維症，L-PF：Living with Pulmonary Fibrosis，N：number，Nera：ネランドミラスト，SD：標準偏差
引用元：CTD 5.3.5.1-02-03_1305-0014 試験 J-DBL1_206893_11189369_Table 15.1.7.6: 3 J，Table 15.1.7.6: 4 J，Table 15.1.7.7: 3 J，Table 15.1.7.7: 4 J

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2.1.1.2.3 ベースライン時の肺機能及び患者報告アウトカム

ベースライン時の平均値は，FVC（mL）が 2717.9 mL（SD：738.8），%FVC が 79.28%（SD：15.54），%DLCO（Hb 補正）が 60.40%（SD：16.07）であった（表 2.1.1.2.3: 1）。%FVC は投与群間でおおむね同程度であった（プラセボ群 80.07%，本薬 9 mg 群 78.95%，本薬 18 mg 群 79.02%）が，%FVC が 70%超の被験者の割合は本薬 9 mg 群でやや高かった（プラセボ群 73.0%，本薬 9 mg 群 79.5%, 本薬 18 mg 群 70.4%）（［CTD 5.3.5.1-02-03_1305-0014 試験 J-DBL1_206893_11189369_Table 15.1.4.2: 1 J］）。%DLCO（Hb 補正）は，本薬 9 mg 群（62.23%）及び本薬 18 mg 群（62.47%）と比較してプラセボ群（55.19%）でやや低かった（表 2.1.1.2.3: 1）。

表 2.1.1.2.3: 1 ベースライン時の肺機能及び患者報告アウトカムーFAS（1305-0014 試験，日本人集団：DBL1）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid		Total	
FVC [mL] (mean, SD)	2849.1	844.3	2636.9	594.1	2694.1	769.0	2717.9	738.8
FVC [% predicted] (mean, SD)	80.07	18.15	78.95	10.13	79.02	17.39	79.28	15.54
DL_{CO} [% predicted] (corrected for haemoglobin) (mean, SD)	55.19	15.68	62.23	14.99	62.47	16.67	60.40	16.07
L-PF total score (mean, SD)	20.53	15.52	21.94	14.97	21.61	14.60	21.44	14.87
L-PF impact total score	24.35	19.64	23.86	17.64	25.26	18.68	24.56	18.47
L-PF symptoms total score	16.52	14.48	20.01	14.07	17.96	12.18	18.23	13.43
L-PF symptoms cough domain	15.54	19.97	23.77	23.58	18.60	19.97	19.44	21.31
L-PF symptoms dyspnea domain	8.23	11.38	10.08	12.52	9.22	10.57	9.23	11.39
L-PF symptoms fatigue domain	25.78	18.58	26.19	15.97	26.06	15.20	26.03	16.31

bid：1 日 2 回投与，DBL1：初回データベースロック，DL_{CO}：一酸化炭素肺拡散能，FAS：最大の解析対象集団，FVC：努力肺活量，L-PF：Living with Pulmonary Fibrosis，Nera：ネランドミラスト，SD：標準偏差
引用元：CTD 5.3.5.1-02-03_1305-0014 試験 J-DBL1_206893_11189369_Table 15.1.4.2: 1～2 J

部分集団別のベースライン時の肺機能及び患者報告アウトカム

部分集団別のデータを［CTD 5.3.5.1-02-03_1305-0014 試験 J-DBL1_206893_11189369_Section 15.1.7］に示す。ベースライン時の AF 使用状況別のベースライン時の肺機能については，表 2.1.1.2.2: 2 に示した。

AF 使用なしの集団（非 AF 層）と比較して，AF 使用ありの集団（AF 層）では%FVC が低かった（非 AF 層で 82.52%に対して，AF 層で 76.92%）。これは主に，ニンテダニブ使用の集団で%FVC が低かったこと（76.00%）に起因しており，ピルフェニドン使用の集団では AF 使用なしの集団（非 AF 層）と同程度（81.50%）であった。また，非 AF 層と比較して AF 層では FVC（mL）が低く（非 AF 層で 2815.4 mL に対して，AF 層で 2646.7 mL），AF 層内ではピルフェニドン使用の集団（2754.9 mL）と比較してニンテダニブ使用の集団（2625.1 mL）で低かった。AF 層内では投与群間で FVC 及び%FVC は同程度であったが，非 AF 層内ではプラセボ群の方が本薬群と比較して FVC 及び%FVC が高かった（プラセボ群 3014.6 mL 及び 87.14%，本薬 9 mg 群 2682.3 mL 及び 78.85%，本薬 18 mg 群 2781.0 mL 及び 82.17%）。

同様に%DLCO（Hb 補正）も，非 AF 層と比較して AF 層で低かった（非 AF 層で 64.48%に対して，AF 層で 57.41%）。これは主に，ニンテダニブ使用の集団で%DLCO（Hb 補正）が低かったこ

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

と（56.51%）に起因しており，ピルフェニドン使用の集団では AF 使用なしの集団（非 AF 層）とおおむね同程度（61.90%）であった。

ただし，FVC，%FVC 及び%DLCO（Hb 補正）は投与群間でばらつきが大きく，非 AF 層と比較して，AF 層の方が高かった投与群もみられた。

2.1.1.2.4 併存疾患

ほぼすべての被験者（99.3%）がベースライン時に 1 つ以上の併存疾患を有していた。最もよくみられた併存疾患は高血圧（54.1%）であり，次いで高脂血症（30.4%），下痢（22.2%）であった（表 2.1.1.2.4: 1）。

表 2.1.1.2.4: 1 被験者の 10%超に認められたベースライン時の併存疾患－FAS（1305-0014 試験，日本人集団：DBL1）

SOC PT	Placebo N	 %	Nera 9 mg bid N	 %	Nera 18 mg bid N	 %	Total N	 %
Number of patients	37	100.0	44	100.0	54	100.0	135	100.0
Patients with at least 1 concomitant diagnosis	36	97.3	44	100.0	54	100.0	134	99.3
Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害）	30	81.1	27	61.4	34	63.0	91	67.4
Hyperlipidaemia（高脂血症）	12	32.4	11	25.0	18	33.3	41	30.4
Dyslipidaemia（脂質異常症）	11	29.7	9	20.5	7	13.0	27	20.0
Diabetes mellitus（糖尿病）	7	18.9	10	22.7	8	14.8	25	18.5
Hyperuricaemia（高尿酸血症）	8	21.6	6	13.6	8	14.8	22	16.3
Type 2 diabetes mellitus（2 型糖尿病）	5	13.5	3	6.8	6	11.1	14	10.4
Vascular disorders（血管障害）	20	54.1	24	54.5	30	55.6	74	54.8
Hypertension（高血圧）	20	54.1	24	54.5	29	53.7	73	54.1
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	23	62.2	18	40.9	28	51.9	69	51.1
Diarrhoea（下痢）	7	18.9	8	18.2	15	27.8	30	22.2
Gastrooesophageal reflux disease（胃食道逆流性疾患）	12	32.4	3	6.8	7	13.0	22	16.3
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害）	14	37.8	16	36.4	15	27.8	45	33.3
Rhinitis allergic（アレルギー性鼻炎）	8	21.6	6	13.6	3	5.6	17	12.6
Eye disorders（眼障害）	6	16.2	12	27.3	14	25.9	32	23.7
Cataract（白内障）	3	8.1	6	13.6	6	11.1	15	11.1
Psychiatric disorders（精神障害）	7	18.9	8	18.2	14	25.9	29	21.5
Insomnia（不眠症）	5	13.5	8	18.2	10	18.5	23	17.0
Immune system disorders（免疫系障害）	1	2.7	5	11.4	14	25.9	20	14.8
Seasonal allergy（季節性アレルギー）	1	2.7	4	9.1	14	25.9	19	14.1

MedDRA version used for reporting: 27.0
bid：1 日 2 回投与，DBL1：初回データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，MedDRA：国際医薬用語集，N：number，Nera：ネランドミラスト，PT：基本語，SOC：器官別大分類
引用元：CTD 5.3.5.1-02-03_1305-0014 試験 J-DBL1_206893_11189369_Table 15.1.4.3: 1 J

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

部分集団別の併存疾患

ベースライン時に下痢を有していた被験者の割合は，ニンテダニブ使用の集団で 44.6%（29/65 名），ピルフェニドン使用の集団で 0%（0/13 名），AF 使用なしの集団で 1.8%（1/57 名）であった。下痢以外では，部分集団間で大きな差異は認められなかった（［CTD 5.3.5.1-02-03_1305-0014 試験 J-DBL1_206893_11189369_Table 15.1.7.7: 6 J］）。

2.1.1.2.5 併用療法

2.1.1.2.5.1 DBL1

ほぼすべての被験者（97.8%）がベースライン時に 1 つ以上の併用療法を受けていた。ベースライン時に最もよくみられた併用療法（ATC3 レベル）は「その他の呼吸器系製剤」（51.9%）であり，次いで「消化性潰瘍と胃食道逆流用薬」（49.6%），「プロテインキナーゼ阻害薬」（48.1%）であった。個別の薬剤ではばらつきはあるものの，投与群間でおおむね同様であった（表 2.1.1.2.5.1: 1）。

ベースライン時の AF の使用状況については表 2.1.1.2.2: 1 を参照のこと。

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.1.1.2.5.1: 1　被験者の 20%超に認められたベースライン時の併用療法ーFAS（1305-0014 試験，日本人集団：DBL1）

ATC3 category	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Number of patients	37	100.0	44	100.0	54	100.0	135	100.0
Patients with at least 1 concomitant therapy	37	100.0	42	95.5	53	98.1	132	97.8
Other respiratory system products	19	51.4	24	54.5	27	50.0	70	51.9
Drugs for peptic ulcer and gastro−oesophageal reflux disease (GORD)	21	56.8	21	47.7	25	46.3	67	49.6
Protein kinase inhibitors	18	48.6	22	50.0	25	46.3	65	48.1
Lipid modifying agents, plain	18	48.6	21	47.7	22	40.7	61	45.2
Stomatological preparations	16	43.2	16	36.4	20	37.0	52	38.5
Topical products for joint and muscular pain	9	24.3	13	29.5	19	35.2	41	30.4
Blood glucose lowering drugs, excl. insulins	12	32.4	13	29.5	15	27.8	40	29.6
Antipropulsives	13	35.1	12	27.3	14	25.9	39	28.9
Selective calcium channel blockers with mainly vascular effects	11	29.7	11	25.0	17	31.5	39	28.9
Antithrombotic agents	9	24.3	13	29.5	13	24.1	35	25.9
Cough suppressants, excl. combinations with expectorants	10	27.0	11	25.0	14	25.9	35	25.9
Angiotensin II receptor blockers (ARBs), plain	10	27.0	11	25.0	12	22.2	33	24.4
Antiinflammatory and antirheumatic products, non−steroids	6	16.2	7	15.9	19	35.2	32	23.7
Agents for treatment of hemorrhoids and anal fissures for topical use	8	21.6	9	20.5	14	25.9	31	23.0
Other ophthalmologicals	7	18.9	6	13.6	16	29.6	29	21.5
Decongestants and other nasal preparations for topical use	10	27.0	6	13.6	12	22.2	28	20.7
Other dermatological preparations	8	21.6	7	15.9	13	24.1	28	20.7

AF：抗線維化薬（ニンテダニブ又はピルフェニドン），ATC：解剖治療化学（分類），bid：1 日 2 回投与，DBL1：初回データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，N：number，Nera：ネランドミラスト
ベースライン時に使用していた AF の種類については表 2.1.1.2.2: 1 を参照のこと。
引用元：CTD 5.3.5.1-02-03_1305-0014 試験 J-DBL1_206893_11189369_Table 15.1.4.3: 2 J

ベースライン時及び治験薬投与下（on-treatment）での併用療法について，DBL1 までに最もよくみられた併用療法（ATC3 レベル）は「その他の呼吸器系製剤」（67.4%）であり，次いで「消化性潰瘍と胃食道逆流用薬」（65.9%），「口腔科用製剤」（65.2%）であった（表 2.1.1.2.5.1: 2）。個別の薬剤ではばらつきはあるものの，投与群間でおおむね同様であった。

「止痢薬」を使用した被験者の割合は，プラセボ群 54.1%，本薬 9 mg 群 59.1%，本薬 18 mg 群 57.4%であった。

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.1.1.2.5.1: 2　いずれかの群で 20%超に認められたベースライン時及び治験薬投与下（on-treatment）での併用療法－FAS（1305-0014 試験，日本人集団：DBL1）

ATC3 category	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Number of patients	37	100.0	44	100.0	54	100.0	135	100.0
Patients with at least 1 concomitant therapy	37	100.0	44	100.0	54	100.0	135	100.0
Other respiratory system products	26	70.3	30	68.2	35	64.8	91	67.4
Drugs for peptic ulcer and gastro−oesophageal reflux disease (GORD)	28	75.7	28	63.6	33	61.1	89	65.9
Stomatological preparations	27	73.0	25	56.8	36	66.7	88	65.2
Topical products for joint and muscular pain	21	56.8	24	54.5	34	63.0	79	58.5
Antipropulsives	20	54.1	26	59.1	31	57.4	77	57.0
Cough suppressants, excl. combinations with expectorants	20	54.1	24	54.5	29	53.7	73	54.1
Anti-inflammatory and antirheumatic products, non-steroids	17	45.9	20	45.5	33	61.1	70	51.9
Protein kinase inhibitors	20	54.1	23	52.3	27	50.0	70	51.9
Lipid modifying agents, plain	20	54.1	23	52.3	26	48.1	69	51.1
Expectorants, excl. combinations with cough suppressants	18	48.6	23	52.3	27	50.0	68	50.4
Other analgesics and antipyretics	19	51.4	25	56.8	24	44.4	68	50.4
Other dermatological preparations	21	56.8	20	45.5	26	48.1	67	49.6
Other ophthalmologicals	17	45.9	15	34.1	28	51.9	60	44.4
Throat preparations	17	45.9	16	36.4	27	50.0	60	44.4
Agents for treatment of hemorrhoids and anal fissures for topical use	13	35.1	18	40.9	23	42.6	54	40.0
Opioids	12	32.4	21	47.7	21	38.9	54	40.0
Antipruritics, incl. antihistamines, anesthetics, etc.	14	37.8	15	34.1	22	40.7	51	37.8
Decongestants and other nasal preparations for topical use	15	40.5	13	29.5	22	40.7	50	37.0
Viral vaccines	13	35.1	18	40.9	19	35.2	50	37.0
Selective calcium channel blockers with mainly vascular effects	16	43.2	12	27.3	21	38.9	49	36.3
Antithrombotic agents	15	40.5	18	40.9	15	27.8	48	35.6
Blood glucose lowering drugs, excl. insulins	12	32.4	15	34.1	17	31.5	44	32.6
Antihistamines for systemic use	12	32.4	14	31.8	17	31.5	43	31.9
Antiinflammatory agents	9	24.3	16	36.4	18	33.3	43	31.9
Corticosteroids, plain	10	27.0	13	29.5	20	37.0	43	31.9
All other therapeutic products	14	37.8	13	29.5	14	25.9	41	30.4
Antiinfectives	13	35.1	17	38.6	11	20.4	41	30.4
Hypnotics and sedatives	9	24.3	13	29.5	16	29.6	38	28.1
Drugs for constipation	12	32.4	12	27.3	13	24.1	37	27.4
Quinolone antibacterials	12	32.4	14	31.8	11	20.4	37	27.4
Angiotensin II receptor blockers (ARBs), plain	11	29.7	13	29.5	12	22.2	36	26.7
Corticosteroids for systemic use, plain	7	18.9	13	29.5	15	27.8	35	25.9
Urologicals	12	32.4	9	20.5	13	24.1	34	25.2
Cicatrizants	9	24.3	12	27.3	12	22.2	33	24.4
Unspecified herbal and traditional medicine [1]	7	18.9	10	22.7	16	29.6	33	24.4
Corticosteroids	6	16.2	11	25.0	12	22.2	29	21.5
Decongestants and antiallergics	8	21.6	7	15.9	14	25.9	29	21.5

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.1.1.2.5.1: 2 いずれかの群で 20%超に認められたベースライン時及び治験薬投与下（on-treatment）での併用療法ーFAS（1305-0014 試験，日本人集団：DBL1）（続き）

ATC3 category	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Antibiotics for topical use	9	24.3	11	25.0	8	14.8	28	20.7
I.V. solutions	8	21.6	10	22.7	10	18.5	28	20.7
Intestinal anti-inflammatory agents	6	16.2	10	22.7	12	22.2	28	20.7
Antidiarrheal microorganisms	5	13.5	10	22.7	12	22.2	27	20.0
Other alimentary tract and metabolism products	5	13.5	9	20.5	13	24.1	27	20.0
Other beta-lactam antibacterials	6	16.2	11	25.0	10	18.5	27	20.0
Direct acting antivirals	6	16.2	10	22.7	10	18.5	26	19.3
Other cardiac preparations	7	18.9	11	25.0	8	14.8	26	19.3
Other gynecologicals	5	13.5	10	22.7	11	20.4	26	19.3
Beta blocking agents	9	24.3	11	25.0	5	9.3	25	18.5
Beta-lactam antibacterials, penicillins	5	13.5	10	22.7	7	13.0	22	16.3
Anti-acne preparations for topical use	6	16.2	9	20.5	3	5.6	18	13.3
Other mineral supplements	8	21.6	6	13.6	4	7.4	18	13.3

ATC：解剖治療化学（分類），bid：1 日 2 回投与，DBL1：初回データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，N：number，Nera：ネランドミラスト
1 ATC3 レベルがないため，ATC2 レベルで表示した。
引用元：CTD 5.3.5.1-02-03_1305-0014 試験 J-DBL1_206893_11189369_Table 15.1.4.3: 3 J

日本人集団では，DBL1 までに肺移植を受けた被験者はいなかった（表 2.1.1.1.1: 1）。

DBL1 までに治験薬投与下での併用制限療法（その規定は［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Section 9.4.2.2］参照）を受けた被験者は，プラセボ群の 1 名（2.7%）のみであり，使用された併用制限療法は，強力な CYP3A4 阻害薬（ニルマトレルビル・リトナビル）であった（［CTD 5.3.5.1-02-03_1305-0014 試験 J-DBL1_206893_11189369_Table 15.1.4.3: 4 J］）。

救援治療としての AF 使用については 2.1.2.7.2 項に示す。

2.1.1.2.5.2 DBL2

DBL1 以降，本治験の終了までに日本人被験者で肺移植を受けた被験者は報告されなかった（表 2.1.1.1.1: 1 及び表 2.1.1.1.2: 1）。DBL2 では，治験薬投与下での併用制限療法を受けた被験者の割合は，プラセボ群（5.4%）と比較して本薬 9 mg 群（0.0%）及び本薬 18 mg 群（1.9%）で低かった（［CTD 5.3.5.1-02-04_1305-0014 試験 J-DBL2_206893_11189364_Appendix 16.1.13.1_Table 10.3.1.2 J］）。

2.1.1.3 投与期間

2.1.1.3.1 DBL1

治験薬を 52 週間（12 カ月）以上投与された被験者の割合は，すべての投与群で 75%超であり，本薬群では 80%超であった（プラセボ群 75.7%，本薬 9 mg 群 84.1%，本薬 18 mg 群 85.2%）。DBL1

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

までの投与期間の平均値は，すべての投与群で約 14 カ月（SD：約 5 カ月）であり，DBL1 までの投与期間が 15 カ月以上であった被験者の割合は約 54%であった（表 2.1.1.3.1: 1）。

表 2.1.1.3.1: 1　　治験薬の曝露状況－Treated set（1305-0014 試験，日本人集団：DBL1）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid		Total	
Number of patients (N %)	37	100.0	44	100.0	54	100.0	135	100.0
Duration of exposure [month]								
Mean, SD	13.63	5.05	14.28	4.79	13.86	5.15	13.93	4.98
Median (Q1, Q3)	15.0	(12.7, 17.1)	15.8	(13.8, 17.0)	15.1	(13.7, 16.9)	15.3	(13.6, 17.1)
Min, max	1.3	19.7	0.4	19.5	0.2	19.2	0.2	19.7
Exposure categories (N %)								
≥3 months	35	94.6	42	95.5	49	90.7	126	93.3
≥6 months	33	89.2	39	88.6	47	87.0	119	88.1
≥12 months	28	75.7	37	84.1	46	85.2	111	82.2
≥15 months	19	51.4	25	56.8	29	53.7	73	54.1
≥18 months	5	13.5	8	18.2	7	13.0	20	14.8
Total exposure [year]	42.11		52.48		62.49		157.08	

bid：1 日 2 回投与，DBL1：初回データベースロック，Max：最大値，Min：最小値，N：number，Nera：ネランドミラスト，Q1：第 1 四分位数，Q3：第 3 四分位数，SD：標準偏差
引用元：CTD 5.3.5.1-02-03_1305-0014 試験 J-DBL1_206893_11189369_Table 15.1.5: 1 J

DBL1 までの観察期間

生存状況の情報収集期間（被験者の生存を確認した最終連絡日に基づく）が 52 週間以上であった被験者の割合は，全体で 94.8%であった。DBL1 までの観察期間の平均値は，全体で 15.64 カ月（SD : 2.57）であり，DBL1 までの観察期間が 15 カ月以上であった被験者の割合は，全体で 64.4%であった（表 2.1.1.3.1: 2）。

DBL1 で治験を継続中の被験者は 92.6%，死亡した被験者は 4.4%であった。DBL1 までに治験を中止した被験者は 3.0%であった（表 2.1.1.1.1: 1）。

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.1.1.3.1: 2 観察期間（治験薬の初回投与日から被験者の生存を確認した最終連絡日までの期間）－FAS（1305-0014 試験，日本人集団：DBL1）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid		Total	
Number of patients (N %)	37	100.0	44	100.0	54	100.0	135	100.0
Observation time [month]								
Mean, SD	15.43	3.00	16.03	2.22	15.47	2.51	15.64	2.57
Median (Q1, Q3)	16.3	(14.0, 17.4)	16.4	(14.6, 17.1)	15.5	(14.4, 17.0)	16.1	(14.2, 17.1)
Min, max	5.3	19.7	6.7	19.5	4.4	19.2	4.4	19.7
Observation time categories (N %)								
≥3 months	37	100.0	44	100.0	54	100.0	135	100.0
≥6 months	36	97.3	44	100.0	53	98.1	133	98.5
≥12 months	33	89.2	43	97.7	52	96.3	128	94.8
≥15 months	23	62.2	31	70.5	33	61.1	87	64.4
≥18 months	5	13.5	9	20.5	8	14.8	22	16.3
Total observation time [year]	47.67		58.91		69.77		176.35	

bid：1 日 2 回投与，DBL1：初回データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，Max：最大値，Min：最小値，N：number，Nera：ネランドミラスト，Q1：第 1 四分位数，Q3：第 3 四分位数，SD：標準偏差
引用元：CTD 5.3.5.1-02-03_1305-0014 試験 J-DBL1_206893_11189369_Table 15.1.5: 4 J

2.1.1.3.2 DBL2

DBL1 から DBL2 の間に，治験薬の投与期間の平均値は約 1 カ月増加し，すべての投与群で約 15 カ月（SD：約 6）に達した。DBL2 では，70.4%の被験者の投与期間が 15 カ月以上であった（DBL1 では 54.1%）（表 2.1.1.3.1: 1 及び表 2.1.1.3.2: 1）。治験薬の曝露状況は投与群間で同様であった（表 2.1.1.3.2: 1）。

表 2.1.1.3.2: 1 治験薬の曝露状況－Treated set（1305-0014 試験，日本人集団：DBL2）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid		Total	
Number of patients (N %)	37	100.0	44	100.0	54	100.0	135	100.0
Duration of exposure [month]								
Mean, SD	14.51	5.58	15.30	5.55	15.13	5.66	15.02	5.57
Median (Q1, Q3)	16.6	(11.9,18.4)	17.5	(14.7,18.7)	17.1	(14.9,18.2)	17.0	(14.7,18.6)
Min, max	1.3	21.1	0.4	20.7	0.2	20.4	0.2	21.1
Exposure categories (N %)								
≥3 months	35	94.6	42	95.5	49	90.7	126	93.3
≥6 months	33	89.2	38	86.4	47	87.0	118	87.4
≥12 months	27	73.0	36	81.8	46	85.2	109	80.7
≥15 months	24	64.9	31	70.5	40	74.1	95	70.4
≥18 months	10	27.0	17	38.6	16	29.6	43	31.9
Total exposure [year]	44.83		56.20		68.25		169.27	

bid：1 日 2 回投与，DBL2：最終データベースロック，Max：最大値，Min：最小値，N：number，Nera：ネランドミラスト，Q1：第 1 四分位数，Q3：第 3 四分位数，SD：標準偏差
引用元：CTD 5.3.5.1-02-04_1305-0014 試験 J-DBL2_206893_11189364_Appendix 16.1.13.1_Table 10.4.1 J

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

DBL2 では，治験薬の投与中断に関する傾向は，DBL1 と一貫していた。治験薬の投与を少なくとも 1 回中断した被験者の割合は，投与群間でおおむね同程度であった（プラセボ群 18.9%［7/37 名］，本薬 9 mg 群 22.7%［10/44 名］，本薬 18 mg 群 25.9%［14/54 名］；以下同順）。最もよくみられた治験薬の投与中断理由は，治験薬と因果関係なしと判断された有害事象であった（各投与群の治験薬の投与中断の総数に対しての割合は，85.7%，69.2%，57.9%）。投与中断期間はばらつきが大きく，その中央値は本薬 18 mg 群で最も低値であった（28.0 日，20.0 日，14.5 日）（［CTD 5.3.5.1-02-04_1305-0014 試験 J-DBL2_206893_11189364_Appendix 16.1.13.1_Table 10.4.3 J］）。DBL2 での投与中止の傾向も，DBL1 と一貫していた（2.1.1.1 項参照）。

部分集団別の曝露状況

DBL2 では，部分集団による治験薬の投与期間に関する傾向は，DBL1 と一貫していた。

ベースライン時の AF 使用の有無（非 AF 層，AF 層）による部分集団別では，DBL1 までの投与期間の平均値に投与群間で大きな差異はみられなかったが，DBL2 では AF 層（14.19 カ月）で非 AF 層（16.14 カ月）と比較して短かった。この傾向はすべての投与群で認められた（AF 層 vs. 非 AF 層：プラセボ群 13.33 カ月 vs. 16.05 カ月，本薬 9 mg 群 14.55 カ月 vs. 16.37 カ月，本薬 18 mg 群 14.47 カ月 vs. 16.03 カ月）（［CTD 5.3.5.1-02-04_1305-0014 試験 J-DBL2_206893_11189364_Appendix 16.1.13.1_Table 10.6.6.2 J］）。ベースライン時に AF 使用なし，ニンテダニブ使用，ピルフェニドン使用の部分集団別では，DBL2 の投与期間の平均値は，ベースライン時に AF 使用なしの集団（非 AF 層；16.14 カ月）と比較してニンテダニブ使用の集団（13.43 カ月）で短く，ピルフェニドン使用の集団（18.02 カ月）で長かった。また，ニンテダニブ使用の集団では，非 AF 層と同様に，DBL2 の投与期間の平均値に投与群間で大きな差異はみられなかった（プラセボ群 12.38 カ月，本薬 9 mg 群 13.85 カ月，本薬 18 mg 群 13.81 カ月；以下同順）が，ピルフェニドン使用の集団では本薬 18 mg 群でやや短かった（19.04 カ月，18.42 カ月，17.24 カ月）（［CTD 5.3.5.1-02-04_1305-0014 試験 J-DBL2_206893_11189364_Appendix 16.1.13.1_Table 10.6.7.2 J］）。

DBL2 の観察期間

DBL1 から DBL2 の間に，観察期間の平均値は約 1.4 カ月増加し，すべての投与群で約 17 カ月（SD：約 3～4）に達した。DBL2 では，85.2%の被験者の観察期間が 15 カ月以上であった（DBL1 では 64.4%）（表 2.1.1.3.1: 2 及び表 2.1.1.3.2: 2）。

DBL2 までに治験を完了した被験者は 91.9%，死亡した被験者は 4.4%であった。DBL2 までに治験を中止した被験者は 3.7%であった（表 2.1.1.1.2: 1）。

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.1.1.3.2: 2　観察期間（治験薬の初回投与日から被験者の生存を確認した最終連絡日までの期間）－FAS（1305-0014 試験，日本人集団：DBL2）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid		Total	
Number of patients (N %)	37	100.0	44	100.0	54	100.0	135	100.0
Observation time [month]								
Mean, SD	16.56	4.08	17.46	2.58	16.99	2.76	17.02	3.12
Median (Q1, Q3)	17.5	(15.6, 19.3)	17.7	(16.1, 19.2)	17.3	(15.9, 18.7)	17.5	(15.9, 19.1)
Min, max	3.2	21.1	6.7	20.7	4.4	20.5	3.2	21.1
Observation time categories (N %)								
≥3 months	37	100.0	44	100.0	54	100.0	135	100.0
≥6 months	35	94.6	44	100.0	53	98.1	132	97.8
≥12 months	32	86.5	43	97.7	52	96.3	127	94.1
≥15 months	30	81.1	39	88.6	46	85.2	115	85.2
≥18 months	17	45.9	20	45.5	19	35.2	56	41.5
Total observation time [year]	51.15		64.16		76.60		191.91	

bid：1 日 2 回投与，DBL2：最終データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，Max：最大値，Min：最小値，N：number，Nera：ネランドミラスト，Q1：第 1 四分位数，Q3：第 3 四分位数，SD：標準偏差
引用元：CTD 5.3.5.1-02-04_1305-0014 試験 J-DBL2_206893_11189364_Appendix 16.1.13.1_Table 10.4.4 J

2.1.1.4　服薬遵守状況

2.1.1.4.1　DBL1

52 週時までの服薬遵守率の平均値は 98.9%（SD：2.6）であり，服薬遵守率が 80%以上 120%以下であった被験者の割合は全体の 95.6%であった。

DBL1 までの服薬遵守率はほとんどの被験者で良好であり，服薬遵守率の頻度分布は投与群間で同様であった。服薬遵守率が 80%以上 120%以下であった被験者の割合は全体の 95.6%であった（［CTD 5.3.5.1-02-03_1305-0014 試験 J-DBL1_206893_11189369_Table 15.1.6: 1 J］）。

2.1.1.4.2　DBL2

DBL2 では，服薬遵守率はほとんどの被験者で良好であり，服薬遵守率の頻度分布は投与群間で同様であった。服薬遵守率が 80%以上 120%以下であった被験者の割合は全体の 96.3%であった（［CTD 5.3.5.1-02-04_1305-0014 試験 J-DBL2_206893_11189364_Appendix 16.1.13.1_Table 10.5.1 J］）。

2.1.2　有効性の結果

2.1.2.1　主要評価項目（DBL1）

2.1.2.1.1　主要評価項目の主要解析

主要評価項目は，52 週時の FVC（mL）のベースラインからの絶対変化量であった。

主要 estimand は，肺移植及び死亡以外の中間事象を治療方針（treatment policy）ストラテジーに従って取り扱うアプローチに基づいた（CTD 2.7.3 本体 1.4.1.2 項）。

52 週時の FVC（mL）のベースラインからの調整済み平均絶対変化量を表 2.1.2.1.1: 1 に，52 週間の FVC（mL）のベースラインからの調整済み平均絶対変化量の推移を図 2.1.2.1.1: 1 に示す。

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

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

日本人集団の本薬 18 mg 群では，プラセボ群と比較して FVC の低下抑制が認められ，52 週時の FVC（mL）のベースラインからの調整済み平均絶対変化量を全体集団の本薬 18 mg 群（−114.7 mL［95%CI：−141.8～−87.5］；CTD 2.7.3 本体 表 2.1.2.1.1: 1 参照）と比較して，数値的に大きな低下抑制が認められた。一方で，日本人集団の本薬 9 mg 群では，52 週時の FVC（mL）のベースラインからの調整済み平均絶対変化量は，全体集団の本薬 9 mg 群（−138.6 mL［95%CI：−165.6～−111.6］；CTD 2.7.3 本体 表 2.1.2.1.1: 1 参照）と同程度であったものの，日本人集団のプラセボ群より低値であった。これは，日本人集団のプラセボ群では，52 週時の FVC（mL）のベースラインからの調整済み平均絶対変化量が全体集団のプラセボ群（−183.5 mL［95%CI：−210.9～−156.1］；CTD 2.7.3 本体 表 2.1.2.1.1: 1 参照）より高値であり FVC の低下の程度が小さかったこと，特に非 AF 層での低下の程度が小さかったことが影響した可能性が考えられる（日本人集団の非 AF 層のプラセボ群−44.85 mL［95%CI：−157.12～67.42］，全体集団の非 AF 層のプラセボ群−148.7 mL［95%CI：−206.8～−90.5］；表 2.1.2.1.3: 1 及び CTD 2.7.3 本体 表 2.1.2.1.3: 1 参照）。

表 2.1.2.1.1: 1　52 週時の FVC（mL）のベースラインからの絶対変化量－FAS（1305-0014 試験，日本人集団：DBL1）

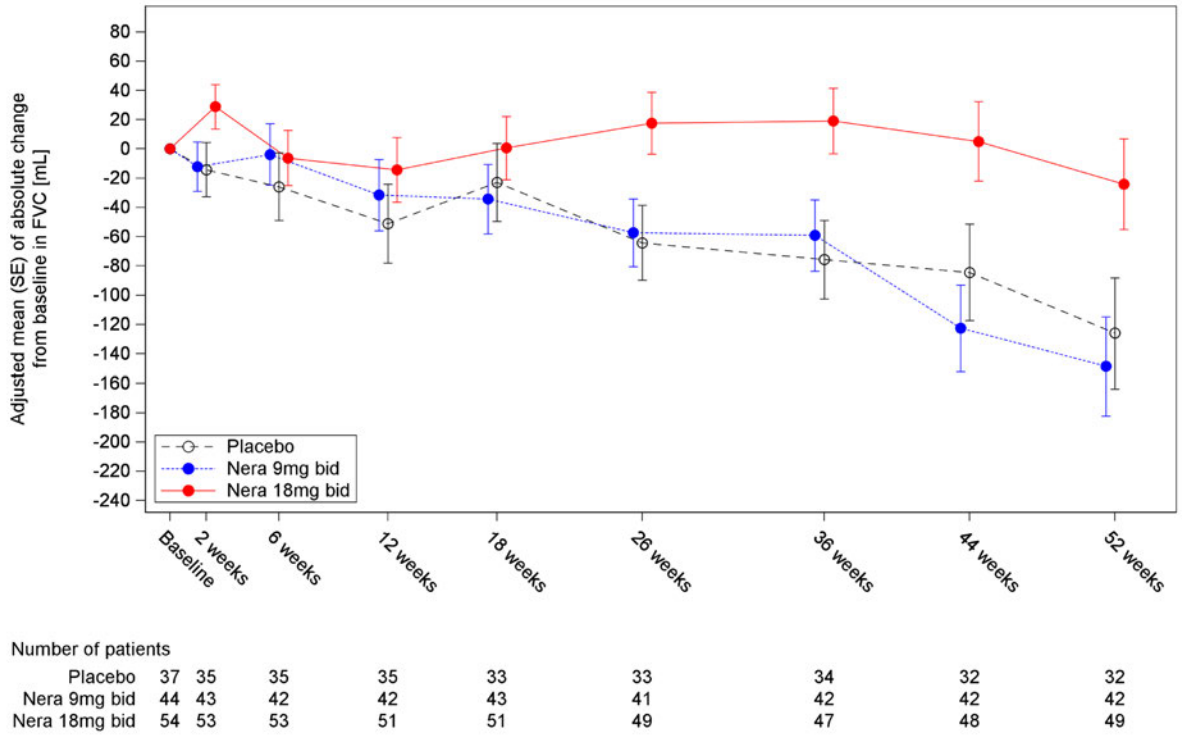
	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
Number of patients in FAS	37		44		54	
Number of patients analysed	37		44		54	
Baseline (mean, SD)	2849.14	844.26	2636.91	594.10	2694.07	769.03
Week 52 change from baseline						
Adjusted mean	−125.97		−148.68		−24.02	
95% CI	−200.94	−51.00	−215.42	−81.95	−85.36	37.32
Comparison vs. placebo						
Adjusted mean	--		−22.72		101.95	
95% CI	--		−123.33	77.89	4.88	199.02

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

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

引用元：CTD 5.3.5.1-02-03_1305-0014 試験 J-DBL1_206893_11189369_Table 15.2.1.1: 1 J

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



bid：1 日 2 回投与，DBL1：初回データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，FVC：努力肺活量，Nera：ネランドミラスト，SE：標準誤差
引用元：CTD 5.3.5.1-02-03_1305-0014 試験 J-DBL1_206893_11189369_Figure 15.2.1.1: 1 J

図 2.1.2.1.1: 1　52 週間の FVC（mL）のベースラインからの調整済み平均絶対変化量（SE）ーFAS（1305-0014 試験，日本人集団：DBL1）

2.1.2.1.2　主要評価項目の感度分析及び補足解析

日本人集団を対象とした主要評価項目の感度分析及び補足解析（1.4.1 項）の結果を，［CTD 5.3.5.1-02-03_1305-0014 試験 J-DBL1_206893_11189369_Table 15.2.1.2.2: 1 J, Figure 15.2.1.2.2: 1 J］，並びに［CTD 5.3.5.1-02-03_1305-0014 試験 J-DBL1_206893_11189369_Table 15.2.1.4.2: 1 J，Figure 15.2.1.4.2: 1 J］及び［CTD 5.3.5.1-02-03_1305-0014 試験 J-DBL1_206893_11189369_Table 15.2.1.4.2: 2 J，Figure 15.2.1.4.2: 2 J］に示す。

2.1.2.1.3　主要評価項目の部分集団解析

日本人集団を対象として，1.4.1 項に示した部分集団を検討した。ベースライン時の AF 使用状況（「非 AF 層，AF 層」及び「AF 使用なし，ニンテダニブ使用，ピルフェニドン使用」）による部分集団解析の結果を表 2.1.2.1.3: 1 及び［CTD 5.3.5.1-02-03_1305-0014 試験 J-DBL1_206893_11189369_Figure 15.2.1.3.6: 1 J, Figure 15.2.1.3.7: 1 J］に示す。ベースライン時の%FVC（70%以下，70%超）及び体重（65 kg 未満，65 kg 以上）による部分集団解析の結果は［CTD 5.3.5.1-02-03_1305-0014 試験 J-DBL1_206893_11189369_Table 15.2.1.3.5: 1 J, Figure 15.2.1.3.5: 1 J］及び［CTD 5.3.5.1-02-03_1305-0014 試験 J-DBL1_206893_11189369_Table 15.2.1.3.8: 1 J，Figure 15.2.1.3.8: 1 J］

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

を参照のこと。日本人集団の部分集団解析では，各部分集団の被験者数が限られるため明確な解釈は困難であった。

ベースライン時の AF 使用状況別の部分集団

非 AF 層では，52 週時の FVC（mL）のベースラインからの調整済み平均絶対変化量は，プラセボ群−44.85 mL（95%CI : −157.12～67.42），本薬 9 mg 群−141.62 mL（95%CI : −243.39～−39.84），本薬 18 mg 群−42.90 mL（95%CI : −134.74～48.94）であった。52 週時の FVC（mL）のベースラインからの絶対変化量のプラセボ群との調整済み平均値の差は, 本薬 9 mg 群では−96.77 mL（95%CI: −248.59～55.06），本薬 18 mg 群では 1.95 mL（95%CI：−143.03～146.93）であった。

AF 層では，52 週時の FVC（mL）のベースラインからの調整済み平均絶対変化量は，プラセボ群−189.31 mL（95%CI : −289.08～−89.55），本薬 9 mg 群−155.29 mL（95%CI : −242.74～−67.84），本薬 18 mg 群−9.38 mL（95%CI : −91.07～72.32）であった。52 週時の FVC（mL）のベースラインからの絶対変化量のプラセボ群との調整済み平均値の差は，本薬 9 mg 群では 34.02 mL（95%CI : −98.66～166.70），本薬 18 mg 群では 179.94 mL（95%CI：50.98～308.90）であった。

非 AF 層の本薬 9 mg 群及び本薬 18 mg 群では，52 週時の FVC（mL）のベースラインからの変化（調整済み平均絶対変化量：それぞれ−141.62 mL 及び−42.90 mL）は対応する AF 層（それぞれ−155.29 mL 及び−9.38 mL）と同様の傾向であったのに対し，非 AF 層のプラセボ群（−44.85 mL）では対応する AF 層（−189.31 mL）と比較して低下の程度が小さかった。

52 週時の FVC（mL）のベースラインからの低下の程度（調整済み平均絶対変化量）は，全体集団の非 AF 層と比較して，日本人集団の非 AF 層のプラセボ群では小さく（全体集団−148.7 mL［CTD 2.7.3 本体 表 2.1.2.1.3: 1 参照，以下同様］，日本人集団−44.85 mL），日本人集団の非 AF 層の本薬 9 mg 群では大きく（全体集団−70.2 mL，日本人集団−141.62 mL），日本人集団の非 AF 層の本薬 18 mg 群では小さかった（全体集団−79.1 mL，日本人集団−42.90 mL）。また，全体集団の AF 層と比較して，日本人集団の AF 層のプラセボ群では同程度（全体集団−193.7 mL，日本人集団−189.31 mL），日本人集団の AF 層の本薬 9 mg 群でも同程度（全体集団−158.6 mL，日本人集団−155.29 mL）であったが，日本人集団の AF 層の本薬 18 mg 群では小さかった（全体集団−124.9 mL，日本人集団−9.38 mL）。

日本人集団では，ピルフェニドン使用の集団は全体的に被験者数が少なく，AF 層のほとんどの被験者がニンテダニブ使用の集団であった。このため，ニンテダニブ使用の集団と，AF 層の結果に大きな差はなかった（表 2.1.2.1.3: 1）。日本人集団では，ピルフェニドン使用の集団は全体的に被験者数が少ないため（プラセボ群 3 名，本薬 9 mg 群 4 名，本薬 18 mg 群 6 名；表 2.1.1.2.2: 1 参照），明確な解釈は困難であった。

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.1.2.1.3: 1　ベースライン時の AF 使用状況別の 52 週時の FVC（mL）のベースラインからの絶対変化量－FAS（1305-0014 試験，日本人集団：DBL1）

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

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

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

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

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

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2.1.2.1.4 主要評価項目の事後解析（ベースライン時にピルフェニドン使用ありの集団を除外した解析）

52 週時の FVC（mL）のベースラインからの絶対変化量のプラセボ群との調整済み平均値の差は，本薬 9 mg 群では−8.54 mL（95%CI：−115.75～98.67），本薬 18 mg 群では 95.45 mL（95%CI：−8.05～198.95）であった（表 2.1.2.1.4: 1）。52 週間の FVC（mL）のベースラインからの調整済み平均絶対変化量の推移を図 2.1.2.1.4: 1 に示す。

日本人集団では，ピルフェニドンを使用していた被験者が 13 名と少なく（全体集団では 32.3%であったのに対し，日本人集団では 9.6%［2.1.1.2.2 項］），ベースライン時にピルフェニドン使用ありの集団を除外しても日本人集団全体と異なる傾向は観察されなかった。

表 2.1.2.1.4: 1 52 週時の FVC（mL）のベースラインからの絶対変化量－FAS（ベースライン時にピルフェニドン使用ありの集団を除外した解析）（1305-0014 試験，日本人集団：DBL1）【事後解析】

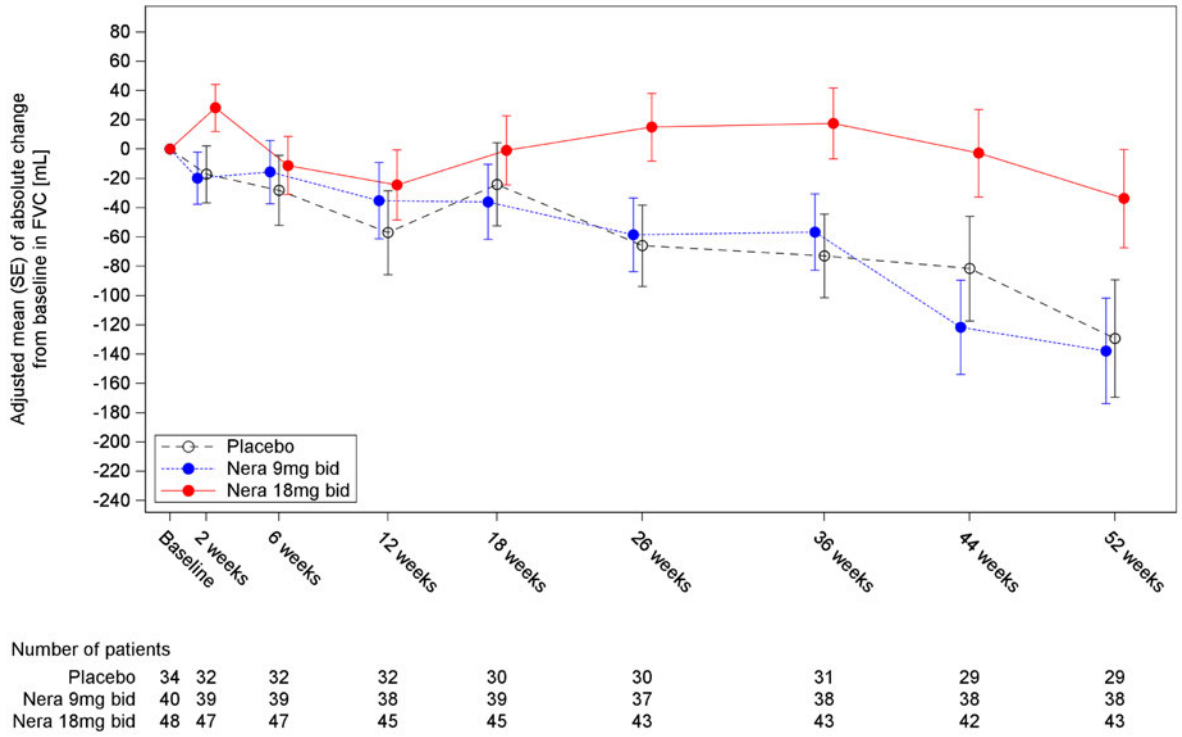
	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
Number of patients in FAS	34		40		48	
Number of patients analysed	34		40		48	
Baseline (mean, SD)	2827.09	835.62	2584.73	561.85	2741.63	769.00
Week 52 change from baseline						
Adjusted mean	−129.17		−137.71		−33.72	
95% CI	−208.71	−49.64	−209.03	−66.40	−99.95	32.51
Comparison vs. placebo						
Adjusted mean	--		−8.54		95.45	
95% CI	--		−115.75	98.67	−8.05	198.95

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

各 Visit 時における治療（カテゴリー変数）の効果，各 Visit 時におけるベースライン時の AF 投与（カテゴリー変数）の効果，及び各 Visit 時におけるベースライン時の FVC（mL）（連続変数）の効果を固定効果として含めた MMRM に基づく

引用元：CTD 5.3.5.1-02-03_1305-0014 試験 J-DBL1_206893_11189369_Appendix 16.1.13.1_Table 9.4.1.1 J（事後解析）

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



AF：抗線維化薬（ニンテダニブ又はピルフェニドン），bid：1 日 2 回投与，DBL1：初回データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，FVC：努力肺活量，Nera：ネランドミラスト，SE：標準誤差
引用元：CTD 5.3.5.1-02-03_1305-0014 試験 J-DBL1_206893_11189369_Appendix 16.1.13.1_Figure 9.4.1.2 J（事後解析）

図 2.1.2.1.4: 1　52 週間の FVC（mL）のベースラインからの調整済み平均絶対変化量（SE）ーFAS（ベースライン時にピルフェニドン使用ありの集団を除外した解析）（1305-0014 試験，日本人集団：DBL1）【事後解析】

2.1.2.2　重要な副次評価項目

重要な副次評価項目は，検証的な評価項目であり，治験薬の初回投与日から，IPF の初回急性増悪（確定したイベント及び疑われるイベント［定義は CTD 2.7.3 本体 1.3.1.2 項参照］），呼吸器疾患による初回入院，又は死亡のいずれかが最初に発生するまでの期間であった。IPF の急性増悪及び呼吸器疾患による入院については独立判定委員会による判定は実施しなかった。

2.1.2.2.1　重要な副次評価項目の主要解析

2.1.2.2.1.1　DBL1

重要な副次評価項目では，52 週間以降のデータを含む DBL1 の全データを用いた。

DBL1 までの治験期間中に，IPF の初回急性増悪，呼吸器疾患による初回入院，又は死亡のいずれかが最初に発生するまでの期間（重要な副次評価項目）の概要を表 2.1.2.2.1.1: 1 に示す。また，同表には 52 週時にイベントの発生が認められている被験者の推定確率も含めた。

重要な副次評価項目のイベントが発生した被験者は，プラセボ群 9 名（24.3%），本薬 9 mg 群 9 名（20.5%），本薬 18 mg 群 7 名（13.0%）であった。重要な副次評価項目について，プラセボ

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

群に対するハザード比は，本薬 9 mg 群では 0.86（95%CI：0.31～2.41），本薬 18 mg 群では 0.49（95%CI：0.17～1.44）であった。

重要な副次評価項目への寄与が最も大きかったイベントは，呼吸器疾患による入院であり，重要な副次評価項目の最初に発生したイベントの半数以上を占めた（表 2.1.2.2.1.1: 1）。

治験に参加しているすべての被験者が追跡されて DBL1 では管理上の打ち切り前であったとした場合に，52 週時にイベントの発生が認められている被験者の推定割合は，プラセボ群 16.22%（95%CI : 7.63%～32.58%），本薬 9 mg 群 13.90%（95%CI : 6.49%～28.38%），本薬 18 mg 群 11.11%（95%CI：5.15%～23.07%）であった（表 2.1.2.2.1.1: 1）。

重要な副次評価項目について，ベースライン時にピルフェニドン使用ありの集団を除外した解析（事後解析）の結果を［CTD 5.3.5.1-02-03_1305-0014 試験 J-DBL1_206893_11189369_Appendix 16.1.13.1_Table 9.4.2.1.1 J，Table 9.4.2.1.2 J，Figure 9.4.2.1.4 J］に示す。

重要な副次評価項目の構成要素を個別の評価項目として解析した結果を，2.1.2.3.2 項（IPF の急性増悪），2.1.2.3.3 項（呼吸器疾患による入院）及び 2.1.2.3.4 項（死亡）に示す。

表 2.1.2.2.1.1: 1　IPF の初回急性増悪，呼吸器疾患による初回入院，又は死亡のいずれかが最初に発生するまでの期間（重要な副次評価項目）－FAS（1305-0014 試験，日本人集団：DBL1）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
Number of patients (N %)	37	100.0	44	100.0	54	100.0
Patients with event (N %)	9	24.3	9	20.5	7	13.0
Acute IPF exacerbation as the 1 st event	3	8.1	3	6.8	1	1.9
Hospitalisation for respiratory cause as the 1 st event	5	13.5	6	13.6	5	9.3
Death as the 1 st event	1	2.7	0	0.0	1	1.9
HR vs. placebo[1]	--		0.86		0.49	
95% CI			0.31	2.41	0.17	1.44
Estimated percentage of patients with event at Week 52[2]	16.22		13.90		11.11	
95% CI	7.63	32.58	6.49	28.38	5.15	23.07
Difference in probability vs. placebo	--		−5.09		3.61	
95% CI			−30.49	20.31	−8.89	16.11

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

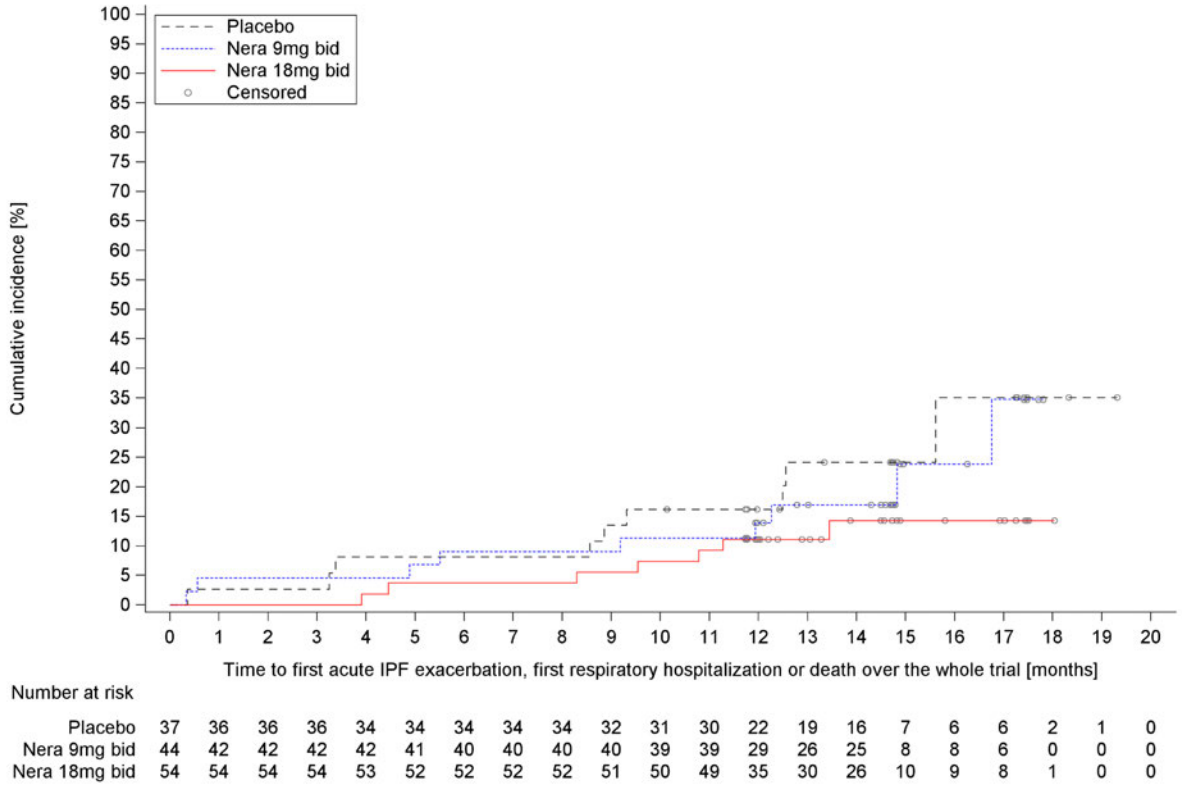
1　治療，ベースライン時の AF 投与，年齢，ベースライン時の%FVC 及びベースライン時の%DLCO（Hb 補正）を共変量として含めた Cox 比例ハザードモデル

2　Kaplan-Meier 推定量に基づく

引用元：CTD 5.3.5.1-02-03_1305-0014 試験 J-DBL1_206893_11189369_Table 15.2.2.1.1: 1～2 J

累積イベント発生率は，DBL1 までの治験期間を通して，本薬 18 mg 群で数値的にやや低値であった（図 2.1.2.2.1.1: 1）。DBL1 で治験薬の投与期間が 12 カ月以上 18 カ月未満であった被験者が各投与群で約 62%～72%（表 2.1.1.3.1: 1）であったとおり，この期間で相当数の管理上の打ち切りが発生した。

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



bid：1 日 2 回投与，DBL1：初回データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，IPF：特発性肺線維症，Nera：ネランドミラスト
引用元：CTD 5.3.5.1-02-03_1305-0014 試験 J-DBL1_206893_11189369_Figure 15.2.2.1.1: 1 J

図 2.1.2.2.1.1: 1　IPF の初回急性増悪，呼吸器疾患による初回入院，又は死亡のいずれかが最初に発生するまでの期間（重要な副次評価項目）の Kaplan-Meier 推定量に基づく累積イ　ント発生率－FAS（1305-0014 試験，日本人集団：DBL1）

2.1.2.2.1.2　DBL2

DBL1 から DBL2 の間に，重要な副次評価項目に寄与するイベントが追加でプラセボ群に 1 件発生した（表 2.1.2.2.1.1: 1 及び表 2.1.2.2.1.2: 1）。

DBL2 では，治験期間全体で重要な副次評価項目のイベントが発生した被験者は，プラセボ群 10 名（27.0%），本薬 9 mg 群 9 名（20.5%），本薬 18 mg 群 7 名（13.0%）であった（表 2.1.2.2.1.2: 1）。プラセボ群に対するハザード比は，本薬 9 mg 群では 0.67（95%CI：0.26～1.76），本薬 18 mg 群では 0.39（95%CI：0.14～1.08）であった。

重要な副次評価項目への寄与が最も大きかったイベントは，呼吸器疾患による入院であり，重要な副次評価項目の最初に発生したイベントの半数以上を占めた（表 2.1.2.2.1.2: 1）。

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.1.2.2.1.2: 1　IPF の初回急性増悪，呼吸器疾患による初回入院，又は死亡のいずれかが最初に発生するまでの期間（重要な副次評価項目）－FAS（1305-0014 試験，日本人集団：DBL2）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
Number of patients (N %)	37	100.0	44	100.0	54	100.0
Patients with event (N %)	10	27.0	9	20.5	7	13.0
Acute IPF exacerbation as the 1 st event	3	8.1	3	6.8	1	1.9
Hospitalisation for respiratory cause as the 1 st event	6	16.2	6	13.6	5	9.3
Death as the 1 st event	1	2.7	0	0.0	1	1.9
HR vs. placebo[1]	--		0.67		0.39	
95% CI			0.26	1.76	0.14	1.08

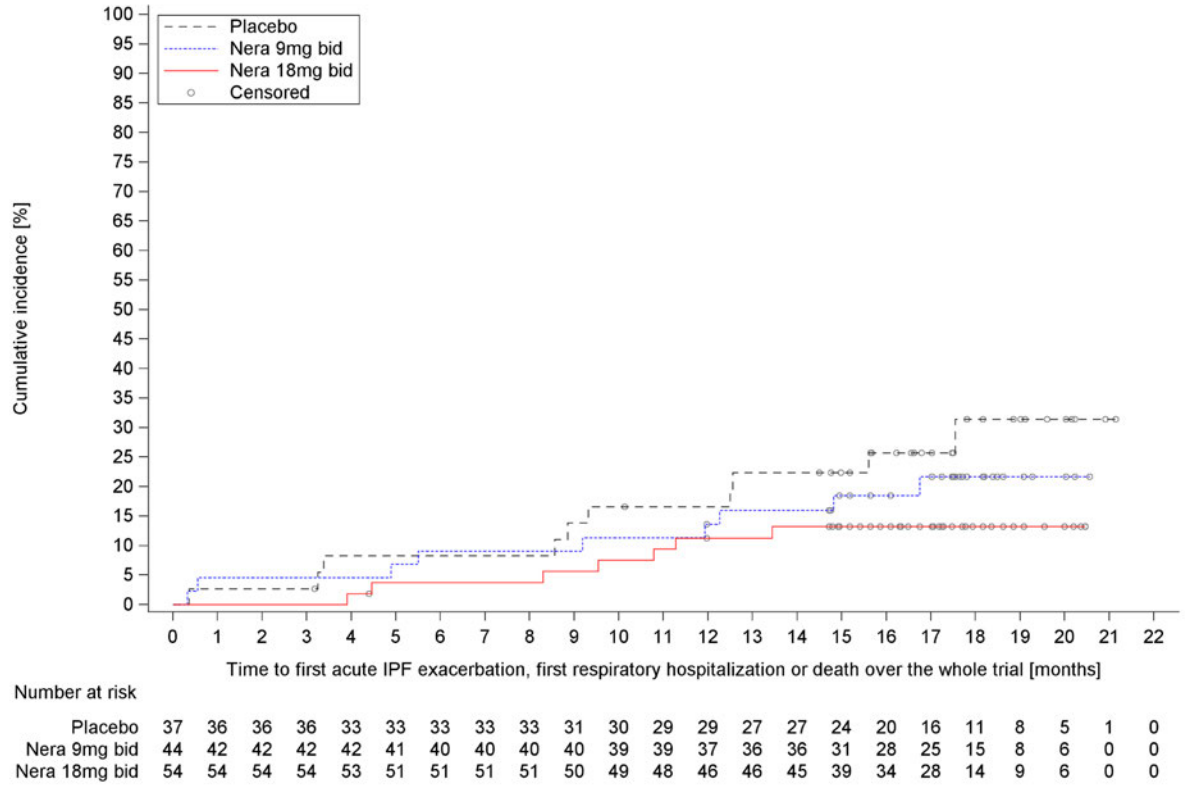
AF：抗線維化薬（ニンテダニブ又はピルフェニドン），bid：1 日 2 回投与，CI：信頼区間，DBL2：最終データベースロック，DLCO：一酸化炭素肺拡散能，%DLCO：DLCO の予測値に対する割合，FAS：最大の解析対象集団，FVC：努力肺活量，%FVC：FVC の予測値に対する割合，Hb：ヘモグロビン，HR：ハザード比，IPF：特発性肺線維症，N：number，Nera：ネランドミラスト

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

引用元：CTD 5.3.5.1-02-04_1305-0014 試験 J-DBL2_206893_11189364_Appendix 16.1.13.1_Table 11.1.1.1 J

累積イベント発生率は，DBL2 までの治験期間を通して，本薬 18 mg 群で数値的にやや低値であった（図 2.1.2.2.1.2: 1）。DBL2 で治験薬の投与期間が 12 カ月以上 18 カ月未満であった被験者が各投与群で約 43%～56%（表 2.1.1.3.2: 1）であったとおり，この期間で相当数の管理上の打ち切りが発生した。

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



bid：1 日 2 回投与，DBL2：最終データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，IPF：特発性肺線維症，Nera：ネランドミラスト
引用元：CTD 5.3.5.1-02-04_1305-0014 試験 J-DBL2_206893_11189364_Appendix 16.1.13.1_Figure 11.1.1.1.3 J

図 2.1.2.2.1.2: 1　IPF の初回急性増悪，呼吸器疾患による初回入院，又は死亡のいずれかが最初に発生するまでの期間（重要な副次評価項目）の Kaplan-Meier 推定量に基づく累積イベント発生率－FAS（1305-0014 試験，日本人集団：DBL2）

2.1.2.2.2　重要な副次評価項目の感度分析及び補足解析

日本人集団を対象とした重要な副次評価項目の感度分析は実施しなかった。補足解析（1.4.1 項）の結果を，［CTD 5.3.5.1-02-03_1305-0014 試験 J-DBL1_206893_11189369_Table 15.2.2.1.4.3: 1 J, Figure 15.2.2.1.4.3: 1 J ］及び［CTD 5.3.5.1-02-03_1305-0014 試験 J-DBL1_206893_11189369_Table 15.2.2.1.4.3: 2 J，Figure 15.2.2.1.4.3: 2 J］に示す。

2.1.2.2.3　重要な副次評価項目の部分集団解析

2.1.2.2.3.1　DBL1

日本人集団を対象として，1.4.1 項に示した部分集団を検討した。ベースライン時の AF 使用状況による部分集団解析の結果を［CTD 5.3.5.1-02-03_1305-0014 試験 J-DBL1_206893_11189369_Table 15.2.2.1.3.6: 1 J， Table 15.2.2.1.3.7: 1 J， Table 15.2.2.1.3.6: 2 J， Table 15.2.2.1.3.7: 2 J， Figure 15.2.2.1.3.6: 1 J，Figure 15.2.2.1.3.7: 1 J］に示す。ベースライン時の%FVC 及び体重による部分集団解析の結果は［CTD 5.3.5.1-02-03_1305-0014 試験 J-DBL1_206893_11189369_Table 15.2.2.1.3.5: 1～

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2 J, Figure 15.2.2.1.3.5: 1 J］及び［CTD 5.3.5.1-02-03_1305-0014 試験 J-DBL1_206893_11189369_Table 15.2.2.1.3.8: 1～2 J, Figure 15.2.2.1.3.8: 1 J］を参照のこと。日本人集団の部分集団解析では，各部分集団の被験者数が限られるため明確な解釈は困難であった。

2.1.2.2.3.2 DBL2

ベースライン時の AF 使用状況による部分集団解析の結果を表 2.1.2.2.3.2: 1 に示す。ベースライン時の%FVC 及び体重による部分集団解析の結果は［CTD 5.3.5.1-02-04_1305-0014 試験 J-DBL2_206893_11189364_Appendix 16.1.13.1_Table 11.1.1.3.5.1 J］及び［CTD 5.3.5.1-02-04_1305-0014 試験 J-DBL2_206893_11189364_Appendix 16.1.13.1_Table 11.1.1.3.8.1 J］を参照のこと。

日本人集団の部分集団解析では，各部分集団の被験者数が限られるため明確な解釈は困難であった。

ベースライン時の AF 使用状況別の部分集団

非 AF 層では, 重要な副次評価項目のイベントが発生した被験者は, プラセボ群 3/16 名（18.8%），本薬 9 mg 群 1/18 名（5.6%），本薬 18 mg 群 4/23 名（17.4%）であった。非 AF 層で重要な副次評価項目のイベントが発生した被験者の総数は 10 名未満であったため, プラセボ群に対するハザード比を推定しなかった。

AF 層では，重要な副次評価項目のイベントが発生した被験者は，プラセボ群 7/21 名（33.3%），本薬 9 mg 群 8/26 名（30.8%），本薬 18 mg 群 3/31 名（9.7%）であった。重要な副次評価項目について，プラセボ群に対するハザード比は，本薬 9 mg 群では 0.87（95%CI : 0.29～2.65），本薬 18 mg 群では 0.22（95%CI：0.05～0.90）であった。

AF 層のプラセボ群で重要な副次評価項目のイベントが発生した被験者の割合（33.3%）は，対応する非 AF 層（18.8%）と比較して高かった。

AF の種類別に比較すると，ニンテダニブ使用の集団では，重要な副次評価項目のイベントが発生した被験者は，プラセボ群 7/18 名（38.9%），本薬 9 mg 群 7/22 名（31.8%），本薬 18 mg 群 2/25 名（8.0%）であった。重要な副次評価項目について，プラセボ群に対するハザード比は，本薬 9 mg 群では 0.76（95%CI : 0.24～2.40），本薬 18 mg 群では 0.16（95%CI : 0.03～0.80）であった。また，ピルフェニドン使用の集団では，重要な副次評価項目のイベントが発生した被験者は，プラセボ群 0/3 名（0.0%），本薬 9 mg 群 1/4 名（25.0%），本薬 18 mg 群 1/6 名（16.7%）であった。ピルフェニドン使用の集団で重要な副次評価項目のイベントが発生した被験者の総数は 10 名未満であったため，プラセボ群に対するハザード比を推定しなかった。なお，日本人集団では，ピルフェニドン使用の集団は全体的に被験者数が少なかった（プラセボ群 3 名，本薬 9 mg 群 4 名，本薬 18 mg 群 6 名）。

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.1.2.2.3.2: 1　ベースライン時の AF 使用状況別の IPF の初回急性増悪，呼吸器疾患による初回入院，又は死亡のいずれかが最初に発生するまでの期間（重要な副次評価項目）－FAS（1305-0014 試験，日本人集団：DBL2）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
Patients without background antifibrotic therapy (N %)	16	100.0	18	100.0	23	100.0
Patients with event (N %)	3	18.8	1	5.6	4	17.4
Patients with background antifibrotic therapy (N %)	21	100.0	26	100.0	31	100.0
Patients with event (N %)	7	33.3	8	30.8	3	9.7
HR vs. placebo[1]	--		0.87		0.22	
95% CI[1]			0.29	2.65	0.05	0.90
Patients with nintedanib background therapy (N %)	18	100.0	22	100.0	25	100.0
Patients with event (N %)	7	38.9	7	31.8	2	8.0
HR vs. placebo[1]	--		0.76		0.16	
95% CI[1]			0.24	2.40	0.03	0.80
Patients with pirfenidone background therapy (N %)	3	100.0	4	100.0	6	100.0
Patients with event (N %)[2]	0	0.0	1	25.0	1	16.7

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

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

2　イベントが発生した被験者数が部分集団内で 10 名未満であった場合，イベントが発生した被験者の割合のみ示した。

引用元：CTD 5.3.5.1-02-04_1305-0014 試験 J-DBL2_206893_11189364_Appendix 16.1.13.1_Table 11.1.1.3.6.1 J，Table 11.1.1.3.7.1 J

2.1.2.3　重要な副次評価項目に関連する副次評価項目又はその他の評価項目

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

2.1.2.3.1.1　DBL1

重要な副次評価項目に含まれる各臨床イベントが最初に発生するまでの期間に基づくすべての副次評価項目及びその他の評価項目について，DBL1 の全データを用いた結果の概要を表 2.1.2.3.1.1: 1 に示す。なお，臨床イベントが最初に発生するまでの期間について全体集団で検討した評価項目のうち，治験期間中の原因を問わない非待機的入院又は死亡までの期間（その他の評価項目）については，日本人集団では DBL1 のデータに基づく解析は実施しなかった。

DBL1 までの治験期間中に各臨床イベントが認められた被験者の割合は，プラセボ群，本薬 9 mg 群，本薬 18 mg 群の順に，IPF の急性増悪について 10.8%（4/37 名），9.1%（4/44 名），1.9%（1/54 名），呼吸器疾患による入院について 21.6%（8/37 名），20.5%（9/44 名），9.3%（5/54 名），死亡について 8.1%（3/37 名），4.5%（2/44 名），1.9%（1/54 名）であった（表 2.1.2.3.1.1: 1）。

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.1.2.3.1.1: 1　重要な副次評価項目に含まれる各臨床イベントが最初に発生するまでの期間（副次評価項目及びその他の評価項目）－FAS（1305-0014 試験，日本人集団：DBL1）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
Number of patients (N %)	37	100.0	44	100.0	54	100.0
Patients with acute IPF exacerbation or death (N %)[1]	5	13.5	5	11.4	2	3.7
Acute IPF exacerbation (N %)[1]	4	10.8	4	9.1	1	1.9
Patients with hospitalisation for respiratory cause or death (N %)	9	24.3	9	20.5	6	11.1
HR vs. placebo	--		0.87		0.43	
95% CI			0.31	2.46	0.14	1.31
Hospitalisation for respiratory cause (N %)	8	21.6	9	20.5	5	9.3
HR vs. placebo	--		0.84		0.37	
95% CI			0.29	2.44	0.11	1.24
Death (N %)[1]	3	8.1	2	4.5	1	1.9

AF：抗線維化薬（ニンテダニブ又はピルフェニドン），bid：1 日 2 回投与，CI：信頼区間，DBL1：初回データベースロック，DLCO：一酸化炭素肺拡散能，%DLCO：DLCO の予測値に対する割合，FAS：最大の解析対象集団，FVC：努力肺活量，%FVC：FVC の予測値に対する割合，Hb：ヘモグロビン，HR：ハザード比，IPF：特発性肺線維症，N：number，Nera：ネランドミラスト
治療，ベースライン時の AF 投与，年齢，ベースライン時の%FVC 及びベースライン時の%DLCO（Hb 補正）を共変量として含めた Cox 比例ハザードモデル
1　イベントが発生した被験者数が 20 名未満であった場合，イベントが発生した被験者の割合のみ示した。
引用元：CTD 5.3.5.1-02-03_1305-0014 試験 J-DBL1_206893_11189369_Table 15.2.2.2.2.1: 1 J，Table 15.2.3.3.1: 1 J，Table 15.2.2.2.2.2: 1 J，Table 15.2.3.3.2: 1 J，Table 15.2.2.2.2.5: 1 J

2.1.2.3.1.2　DBL2

DBL2 では，治験期間中に重要な副次評価項目に含まれる各臨床イベントが認められた被験者の割合は，プラセボ群，本薬 9 mg 群，本薬 18 mg 群の順に，IPF の急性増悪について 10.8%（4/37 名），9.1%（4/44 名），1.9%（1/54 名），呼吸器疾患による入院について 24.3%（9/37 名），20.5%（9/44 名），9.3%（5/54 名），死亡について 8.1%（3/37 名），4.5%（2/44 名），1.9%（1/54 名）であった（表 2.1.2.3.1.2: 1）。

DBL2 では，呼吸器疾患による入院についてプラセボ群に対するハザード比は DBL1 と比較して低かった。IPF の急性増悪又は死亡については，イベントが発生した被験者の総数は 20 名未満であったため，プラセボ群に対するハザード比を推定しなかった。

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.1.2.3.1.2: 1　重要な副次評価項目に含まれる各臨床イベントが最初に発生するまでの期間（副次評価項目及びその他の評価項目）－FAS（1305-0014 試験，日本人集団：DBL2）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
Number of patients (N %)	37	100.0	44	100.0	54	100.0
Patients with acute IPF exacerbation or death (N %)[1]	5	13.5	5	11.4	2	3.7
Acute IPF exacerbation (N %)[1]	4	10.8	4	9.1	1	1.9
Patients with hospitalisation for respiratory cause or death (N %)	10	27.0	9	20.5	6	11.1
HR vs. placebo	--		0.67		0.33	
95% CI			0.25	1.77	0.11	0.96
Hospitalisation for respiratory cause (N %)	9	24.3	9	20.5	5	9.3
HR vs. placebo	--		0.67		0.29	
95% CI			0.25	1.82	0.09	0.94
Death (N %)[1]	3	8.1	2	4.5	1	1.9

AF：抗線維化薬（ニンテダニブ又はピルフェニドン），bid：1 日 2 回投与，CI：信頼区間，DBL2：最終データベースロック，DLCO：一酸化炭素肺拡散能，%DLCO：DLCO の予測値に対する割合，FAS：最大の解析対象集団，FVC：努力肺活量，%FVC：FVC の予測値に対する割合，Hb：ヘモグロビン，HR：ハザード比，IPF：特発性肺線維症，N：number，Nera：ネランドミラスト
治療，ベースライン時の AF 投与，年齢，ベースライン時の%FVC 及びベースライン時の%DLCO（Hb 補正）を共変量として含めた Cox 比例ハザードモデル
1　イベントが発生した被験者数が 20 名未満であった場合，イベントが発生した被験者の割合のみ示した。
引用元：CTD 5.3.5.1-02-04_1305-0014 試験 J-DBL2_206893_11189364_Appendix 16.1.13.1_ Table 11.1.2.1.1.1 J，Table 11.2.3.1.1 J，Table 11.1.2.1.2.1 J，Table 11.2.3.2.1 J，Table 11.1.2.1.5.1 J

2.1.2.3.2　IPF の急性増悪又は死亡までの期間－副次評価項目，IPF の急性増悪までの期間－その他の評価項目

2.1.2.3.2.1　DBL1

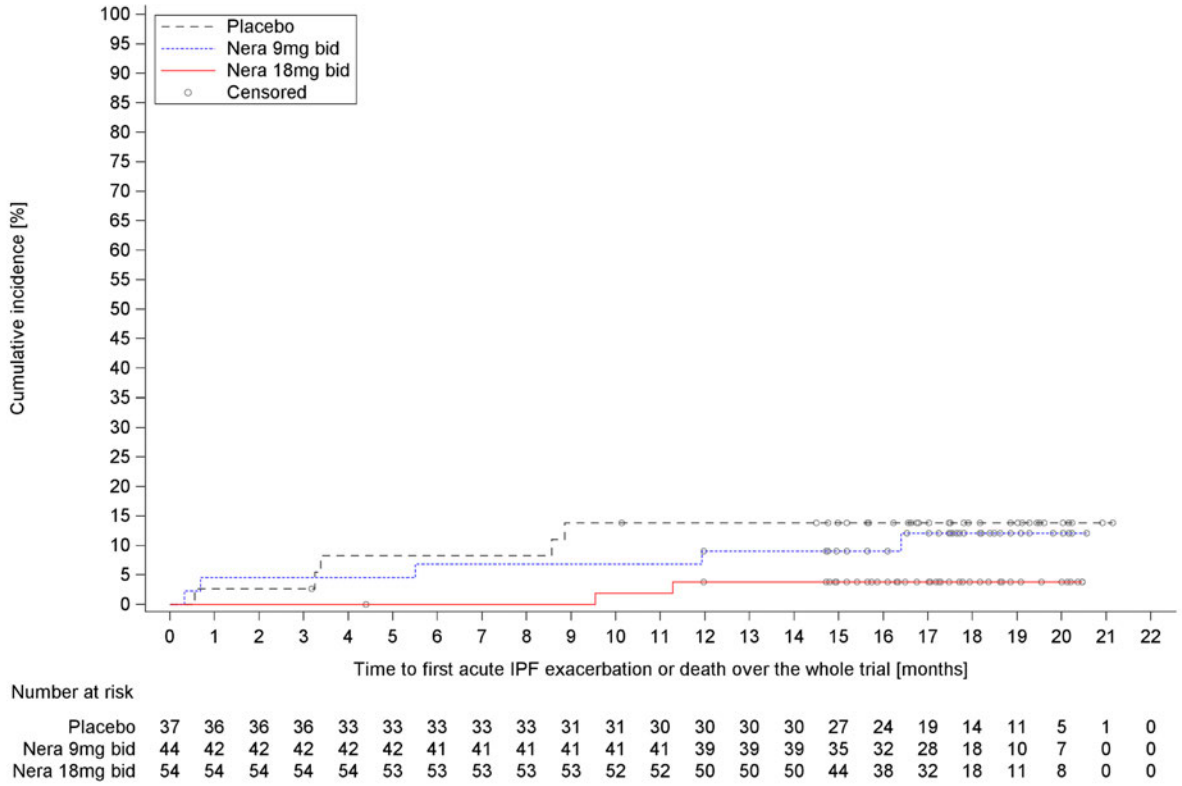
DBL1 までの治験期間中に IPF の急性増悪（確定したイベント又は疑われるイベント）が認められた又は死亡した被験者の割合は，プラセボ群 13.5%（5/37 名），本薬 9 mg 群 11.4%（5/44 名），本薬 18 mg 群 3.7%（2/54 名）であった（表 2.1.2.3.1.1: 1 及び［CTD 5.3.5.1-02-03_1305-0014 試験 J-DBL1_206893_11189369_Figure 15.2.2.2.2.1: 1 J］）。

2.1.2.3.2.2　DBL2

DBL1 から DBL2 の間に，日本人被験者では追加の IPF の急性増悪（確定したイベント又は疑われるイベント）又は死亡は発生しなかった。

DBL2 では，治験期間中に IPF の急性増悪が認められた又は死亡した被験者の割合は DBL1 と変わらず，プラセボ群 13.5%（5/37 名），本薬 9 mg 群 11.4%（5/44 名），本薬 18 mg 群 3.7%（2/54 名）であった（表 2.1.2.3.1.2: 1 及び図 2.1.2.3.2.2: 1）。

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



bid：1 日 2 回投与，DBL2：最終データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，IPF：特発性肺線維症，Nera：ネランドミラスト
引用元：CTD 5.3.5.1-02-04_1305-0014 試験 J-DBL2_206893_11189364_Appendix 16.1.13.1_Figure 11.1.2.1.1.2 J

図 2.1.2.3.2.2: 1　IPF の初回急性増悪又は死亡までの期間の Kaplan-Meier 推定量に基づく累積イベント発生率－FAS（1305-0014 試験，日本人集団：DBL2）

2.1.2.3.3　呼吸器疾患による入院又は死亡までの期間－副次評価項目，呼吸器疾患による入院までの期間－その他の評価項目

2.1.2.3.3.1　DBL1

DBL1 までの治験期間中に呼吸器疾患による入院が発生した又は死亡した被験者の割合は，プラセボ群 24.3%（9/37 名），本薬 9 mg 群 20.5%（9/44 名），本薬 18 mg 群 11.1%（6/54 名）であった。プラセボ群に対するハザード比は，本薬 9 mg 群では 0.87（95%CI：0.31～2.46），本薬 18 mg 群では 0.43（95%CI：0.14～1.31）であった（表 2.1.2.3.1.1: 1 及び［CTD 5.3.5.1-02-03_1305-0014 試験 J-DBL1_206893_11189369_Figure 15.2.2.2.2.2: 1 J］）。

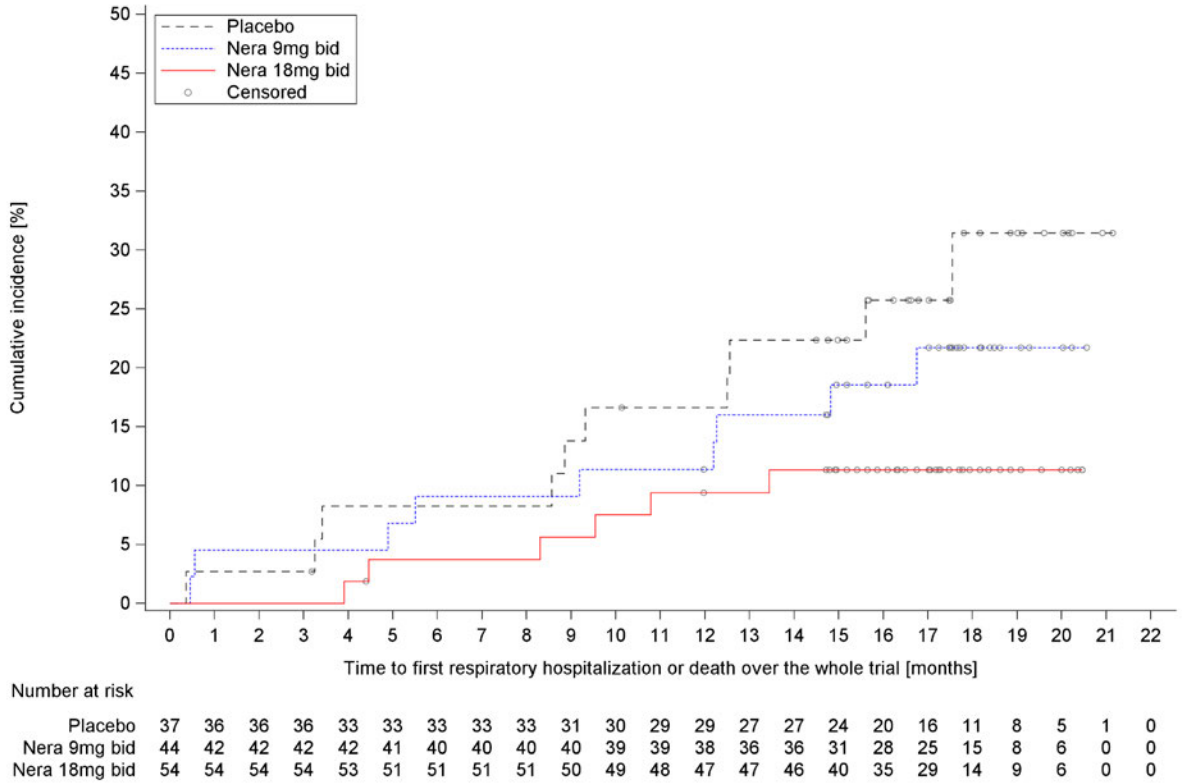
DBL1 までの治験期間中に呼吸器疾患による入院が発生した被験者の割合は，プラセボ群 21.6%，本薬 9 mg 群 20.5%，本薬 18 mg 群 9.3%であった。プラセボ群に対するハザード比は，本薬 9 mg 群では 0.84（95%CI：0.29～2.44），本薬 18 mg 群では 0.37（95%CI：0.11～1.24）であった（表 2.1.2.3.1.1: 1）。

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2.1.2.3.3.2 DBL2

DBL1 から DBL2 の間に，プラセボ群に追加で 1 件の呼吸器疾患による入院が発生した。

DBL2 では，治験期間中に呼吸器疾患による入院が発生した又は死亡した被験者の割合は，プラセボ群 27.0%（10/37 名），本薬 9 mg 群 20.5%（9/44 名），本薬 18 mg 群 11.1%（6/54 名）であった。プラセボ群に対するハザード比は，本薬 9 mg 群では 0.67（95%CI：0.25～1.77），本薬 18 mg 群では 0.33（95%CI：0.11～0.96）であった（表 2.1.2.3.1.2: 1 及び図 2.1.2.3.3.2: 1）。



bid：1 日 2 回投与，DBL2：最終データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，Nera：ネランドミラスト
引用元：CTD 5.3.5.1-02-04_1305-0014 試験 J-DBL2_206893_11189364_Appendix 16.1.13.1_Figure 11.1.2.1.2.2 J

図 2.1.2.3.3.2: 1 呼吸器疾患による初回入院又は死亡までの期間の Kaplan-Meier 推定量に基づく累積イベント発生率－FAS（1305-0014 試験，日本人集団：DBL2）

2.1.2.3.4 死亡までの期間－副次評価項目

2.1.2.3.4.1 DBL1

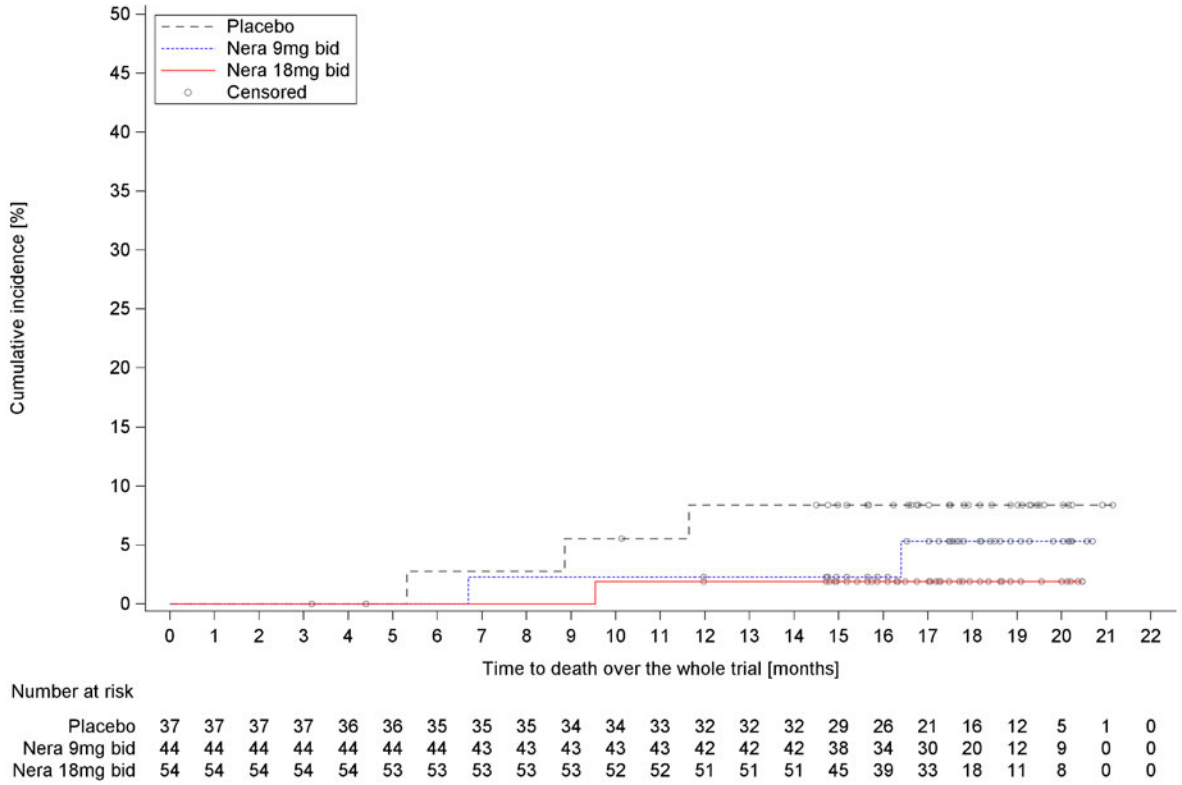
DBL1 までの治験期間中に死亡した被験者は，プラセボ群 3 名（8.1%），本薬 9 mg 群 2 名（4.5%），本薬 18 mg 群 1 名（1.9%）であった（表 2.1.2.3.1.1: 1）。Kaplan-Meier 推定量に基づく，52 週時にイベント（死亡）が認められている被験者の推定割合は，プラセボ群 8.19%（95%CI：2.72～23.28），本薬 9 mg 群 2.27%（95%CI：0.32～15.06），本薬 18 mg 群 1.85%（95%CI：0.26～12.43）であった（［CTD 5.3.5.1-02-03_1305-0014 試験 J-DBL1_206893_11189369_Table 15.2.2.2.2.5: 2 J，Figure 15.2.2.2.2.5: 1 J］）。

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2.1.2.3.4.2 DBL2

DBL1 から DBL2 の間に，日本人被験者では新たな死亡は発生しなかった。

DBL2 では，治験期間中に死亡した被験者は DBL1 と変わらず，プラセボ群 3 名（8.1%），本薬 9 mg 群 2 名（4.5%），本薬 18 mg 群 1 名（1.9%）であった（表 2.1.2.3.1.2: 1）。Kaplan-Meier 推定量に基づく，死亡の累積イベント発生率を図 2.1.2.3.4.2: 1 に示す。



bid：1 日 2 回投与，DBL2：最終データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，Nera：ネランドミラスト
引用元：CTD 5.3.5.1-02-04_1305-0014 試験 J-DBL2_206893_11189364_Appendix 16.1.13.1_Figure 11.1.2.1.5.2 J

図 2.1.2.3.4.2: 1 死亡までの期間の Kaplan-Meier 推定量に基づく累積イベント発生率－FAS（1305-0014 試験，日本人集団：DBL2）

独立判定委員会は，すべての死亡例について盲検下で調査し，主な死因（心血管系，呼吸器系，又はそれ以外）を判定した。DBL2 では日本人被験者の死亡の全 6 件で死因が判定され，このうち 5 件（プラセボ群 3 件，本薬 9 mg 群 1 件，本薬 18 mg 群 1 件）が原疾患の間質性肺疾患であり，本薬 9 mg 群の 1 件が判定不能であった（［CTD 5.3.5.1-02-04_1305-0014 試験 J-DBL2_206893_11189364_Appendix 16.1.13.1_Table 11.1.2.1.5.3 J］）。

2.1.2.3.5 原因を問わない非待機的入院又は死亡までの期間－その他の評価項目

日本人集団では，原因を問わない非待機的入院又は死亡までの期間の解析は実施しなかった。

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2.1.2.3.6 呼吸器疾患による入院の年間発生率－その他の評価項目

日本人集団では，呼吸器疾患による入院の年間発生率について，DBL1 のデータに基づく解析は実施しなかった。DBL2 までの解析結果は［CTD 5.3.5.1-02-04_1305-0014 試験 J-DBL2_206893_11189364_Appendix 16.1.13.1_Section 11.2.4］を参照のこと。

2.1.2.4 FVC に関連する副次評価項目又はその他の評価項目

2.1.2.4.1 FVC（mL）のベースラインからの絶対変化量－その他の評価項目

26 週時及び各 DBL の全データの FVC（mL）のベースラインからの絶対変化量は，その他の評価項目であった。

2.1.2.4.1.1 DBL1

26 週時の FVC（mL）のベースラインからの絶対変化量を表 2.1.2.4.1.1: 1 に示す。

DBL1 までの各 Visit 時の結果を［CTD 5.3.5.1-02-03_1305-0014 試験 J-DBL1_206893_11189369_Table 15.2.3.1.1: 3 J，Figure 15.2.3.1.1: 3 J］に示す。

表 2.1.2.4.1.1: 1 26 週時の FVC（mL）のベースラインからの絶対変化量－FAS（1305-0014 試験，日本人集団：DBL1）

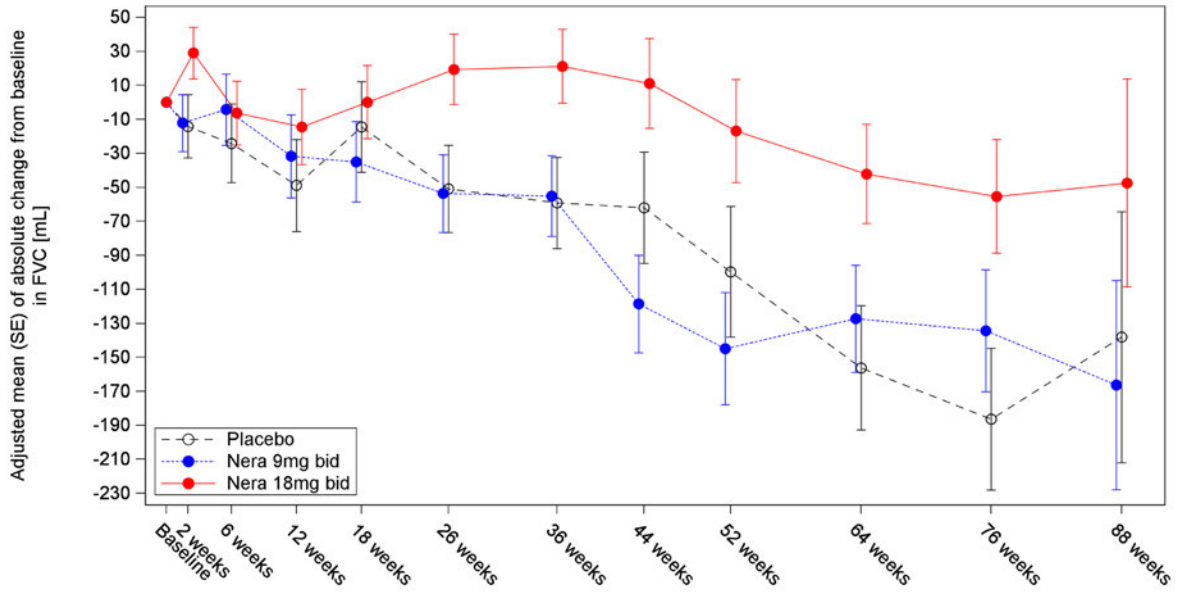
	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
Number of patients in FAS	37		44		54	
Number of patients analysed	37		44		54	
Week 26 change from baseline						
Adjusted mean	−64.10		−57.33		17.69	
95% CI	−114.93	−13.27	−103.19	−11.47	−24.20	59.57
Comparison vs. placebo						
Adjusted mean	--		6.77		81.79	
95% CI	--		−61.90	75.44	15.78	147.80

AF：抗線維化薬（ニンテダニブ又はピルフェニドン），bid：1 日 2 回投与，CI：信頼区間，DBL1：初回データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，FVC：努力肺活量，MMRM：混合効果反復測定モデル，Nera：ネランドミラスト
治療，ベースライン時の AF 投与，及びベースライン時の FVC を因子として含めた MMRM で調整した。
引用元：CTD 5.3.5.1-02-03_1305-0014 試験 J-DBL1_206893_11189369_Table 15.2.3.1.1: 2 J

2.1.2.4.1.2 DBL2

DBL2 までの FVC（mL）のベースラインからの調整済み平均絶対変化量を［CTD 5.3.5.1-02-04_1305-0014 試験 J-DBL2_206893_11189364_Appendix 16.1.13.1_Table 11.2.1.1.3 J］及び図 2.1.2.4.1.2: 1 に示す。DBL1 で観察された傾向の持続が DBL2 でも確認された。

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



Number of patients

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

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

図 2.1.2.4.1.2: 1　治験期間中の FVC（mL）のベースラインからの調整済み平均絶対変化量（SE）－FAS（1305-0014 試験，日本人集団：DBL2）

2.1.2.4.2　%FVC のベースラインからの絶対変化量－副次評価項目及びその他の評価項目

52 週時の%FVC のベースラインからの絶対変化量は，副次評価項目であった。26 週時及び各 DBL の全データの%FVC のベースラインからの絶対変化量は，その他の評価項目であった。

2.1.2.4.2.1　DBL1

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

26 週時の%FVC のベースラインからの絶対変化量を表 2.1.2.4.2.1: 1 に示す。DBL1 までの各 Visit 時の結果を［CTD 5.3.5.1-02-03_1305-0014 試験 J-DBL1_206893_11189369_Table 15.2.3.1.3: 2 J, Figure 15.2.3.1.3: 2 J］に示す。

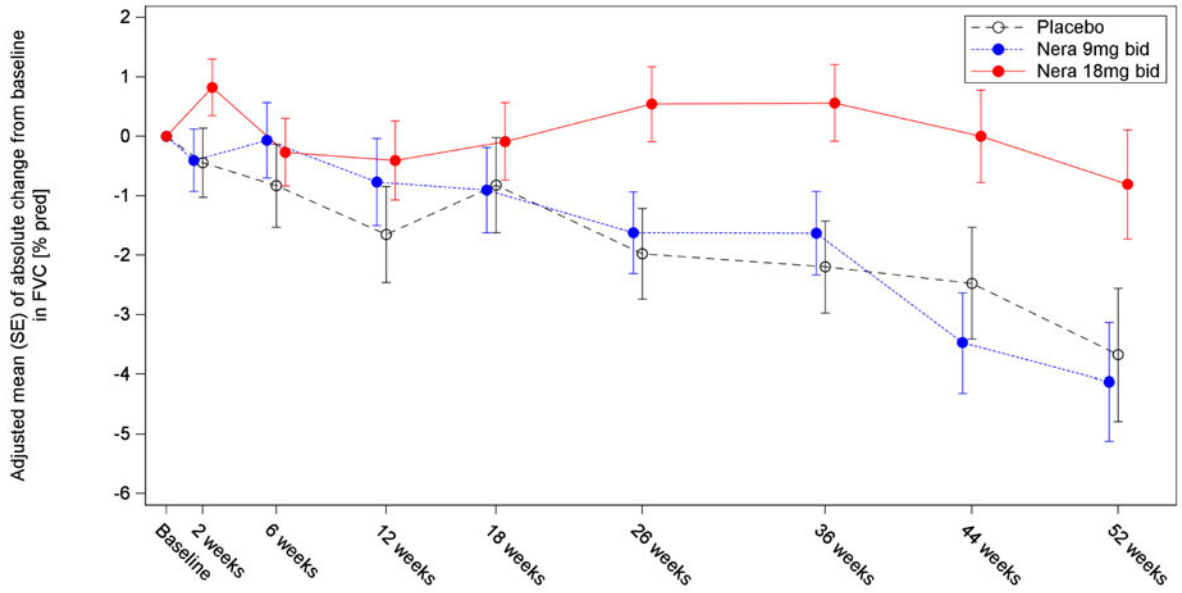
Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.1.2.4.2.1: 1　26 週時及び 52 週時の%FVC のベースラインからの絶対変化量－FAS
（1305-0014 試験，日本人集団：DBL1）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
Number of patients in FAS	37		44		54	
Number of patients analysed	37		44		54	
Baseline (mean, SD)	80.07	18.15	78.95	10.13	79.02	17.39
Week 26 change from baseline						
Adjusted mean	−1.98		−1.62		0.54	
95% CI	−3.48	−0.47	−2.98	−0.26	−0.70	1.79
Comparison vs. placebo						
Adjusted mean	--		0.35		2.52	
95% CI	--		−1.68	2.38	0.56	4.47
Week 52 change from baseline						
Adjusted mean	−3.68		−4.13		−0.81	
95% CI	−5.89	−1.46	−6.10	−2.16	−2.62	1.00
Comparison vs. placebo						
Adjusted mean	--		−0.45		2.87	
95% CI	--		−3.42	2.51	0.00	5.73

AF：抗線維化薬（ニンテダニブ又はピルフェニドン），bid：1 日 2 回投与，CI：信頼区間，DBL1：初回データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，FVC：努力肺活量，%FVC：FVC の予測値に対する割合，MMRM：混合効果反復測定モデル，Nera：ネランドミラスト，SD：標準偏差
治療，ベースライン時の AF 投与，及びベースライン時の%FVC を因子として含めた MMRM で調整した。
引用元：CTD 5.3.5.1-02-03_1305-0014 試験 J-DBL1_206893_11189369_Table 15.2.2.2.3: 1 J

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



Number of patients

Placebo	37	35	35	35	33	33	34	32	32
Nera 9mg bid	44	43	42	42	43	41	42	42	42
Nera 18mg bid	54	53	53	51	51	49	47	48	49

bid：1 日 2 回投与，DBL1：初回データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，FVC：努力肺活量，%FVC：FVC の予測値に対する割合，Nera：ネランドミラスト，%pred：percent predicted，SE：標準誤差
引用元：CTD 5.3.5.1-02-03_1305-0014 試験 J-DBL1_206893_11189369_Figure 15.2.2.2.3: 1 J

図 2.1.2.4.2.1: 1　52 週間の%FVC のベースラインからの調整済み平均絶対変化量（SE）－FAS（1305-0014 試験，日本人集団：DBL1）

2.1.2.4.2.2　DBL2

DBL2 までの各 Visit での%FVC のベースラインからの絶対変化量を［CTD 5.3.5.1-02-04_1305-0014 試験 J-DBL2_206893_11189364_Appendix 16.1.13.1_Table 11.2.1.2.3 J，Figure 11.2.1.2.4 J］に示す。

2.1.2.4.3　52 週間の FVC の年間減少率（mL/年）－その他の評価項目

2.1.2.4.3.1　DBL1

52 週間の FVC の年間減少率（mL/年）は，プラセボ群−70.90 mL/年（95%CI：−142.22～0.4），本薬 9 mg 群−133.59 mL/年（95%CI：−195.46～−71.72），本薬 18 mg 群−8.27 mL/年（95%CI：−64.99～48.44）であった。52 週間の FVC の年間減少率（mL/年）のプラセボ群との調整済み平均値の差は，本薬 9 mg 群では−62.68 mL/年（95%CI：−157.28～31.91），本薬 18 mg 群では 62.63 mL/年（95%CI：−28.56～153.82）であった（表 2.1.2.4.3.1: 1）。

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.1.2.4.3.1: 1　52 週間の FVC の年間減少率（mL/年）－FAS（1305-0014 試験，日本人集団：DBL1）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
Number of patients analysed	37		44		54	
Rate of decline over 52 weeks	−70.90		−133.59		−8.27	
95% CI	−142.22	0.41	−195.46	−71.72	−64.99	48.44
Adjusted rate difference vs. placebo	--		−62.68		62.63	
95% CI			−157.28	31.91	−28.56	153.82

AF：抗線維化薬（ニンテダニブ又はピルフェニドン），bid：1 日 2 回投与，CI：信頼区間，DBL1：初回データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，FVC：努力肺活量，Nera：ネランドミラスト
治療，ベースライン時の AF 投与，及びベースライン時の FVC を因子，時間及び各被験者に対する切片をランダム効果とするランダム係数回帰に基づく。被験者内誤差のモデリングには無構造の分散－共分散構造を用いた。
引用元：CTD 5.3.5.1-02-03_1305-0014 試験 J-DBL1_206893_11189369_Table 15.2.3.1.2: 1 J

2.1.2.4.3.2　DBL2

52 週以降（88 週まで）の FVC データ（事後解析）を含めると，本薬の FVC の年間減少率（mL/年）は，プラセボ群−109.84 mL/年（95%CI：−166.32～−53.56），本薬 9 mg 群−106.80 mL/年（95%CI：−155.26～−58.33），本薬 18 mg 群−40.08 mL/年（95%CI：−84.83～4.66）であった。52 週以降の FVC の年間減少率（mL/年）のプラセボ群との調整済み平均値の差は，本薬 9 mg 群では 3.04 mL/年（95%CI：−71.48～77.57），本薬 18 mg 群では 69.76 mL/年（95%CI：−2.34～141.85）であった（［CTD 5.3.5.1-02-04_1305-0014 試験 J-DBL2_206893_11189364_Appendix 16.1.13.1_Table 11.3.3.1.1 J］）。

2.1.2.4.4　%FVC のベースラインからの低下までの期間－副次評価項目及びその他の評価項目

評価項目は以下のとおりとした。

- 治験薬の初回投与日から，%FVC のベースラインからの以下（絶対変化量）の低下までの期間
  - 15%超（絶対変化量）の低下又は死亡－その他の評価項目
  - 10%超（絶対変化量）の低下又は死亡－副次評価項目
  - 10%超（絶対変化量）の低下－その他の評価項目
  - 5%超（絶対変化量）の低下又は死亡－その他の評価項目
- 治験薬の初回投与日から，%FVC のベースラインからの以下（相対変化量）の低下までの期間
  - 10%超（相対変化量）の低下又は死亡－その他の評価項目
  - 5%超（相対変化量）の低下又は死亡－その他の評価項目

2.1.2.4.4.1　DBL1

DBL1 での%FVC のベースラインからの一定以上の低下までの期間に基づく評価項目の結果を［CTD 5.3.5.1-02-03_1305-0014 試験 J-DBL1_206893_11189369_Section 15.2.2.2.2.3, Section 15.2.3.3.3～7］に示す。なお，DBL1 の解析では，日本人集団の%FVC のベースラインからの 15%超（絶対

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

変化量）の低下又は死亡までの期間（その他の評価項目）について，DBL1 の全データを用いた集計及び Cox モデルを適用したハザード比の算出を行わなかった。

2.1.2.4.4.2 DBL2

DBL2 の解析では，%FVC のベースラインからの 10%若しくは 5%超（絶対変化量及び相対変化量）の低下が認められた又は死亡した被験者の割合は，プラセボ群と比較して本薬 18 mg 群で数値的に低かった（表 2.1.2.4.4.2: 1）。

表 2.1.2.4.4.2: 1 %FVC のベースラインからの低下までの期間に基づく評価項目－FAS（1305-0014 試験，日本人集団：DBL2）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
Number of patients (N %)	37	100.0	44	100.0	54	100.0
Patients with an absolute decline from baseline in FVC % predicted of >15% or death (N %)[1]	5	13.5	8	18.2	4	7.4
Patients with an absolute decline from baseline in FVC % predicted of >10% or death (N %)	12	32.4	16	36.4	8	14.8
HR vs. placebo	--		0.91		0.35	
95% CI			0.40	2.06	0.13	0.91
An absolute decline from baseline in FVC % predicted of >10% (N %)	9	24.3	15	34.1	7	13.0
HR vs. placebo	--		1.09		0.40	
95% CI			0.44	2.71	0.14	1.16
Patients with a relative decline from baseline in FVC % predicted of >10% or death (N %)	14	37.8	21	47.7	14	25.9
HR vs. placebo	--		1.06		0.48	
95% CI			0.51	2.21	0.21	1.08
Patients with an absolute decline from baseline in FVC % predicted of >5% or death (N %)	21	56.8	27	61.4	23	42.6
HR vs. placebo	--		1.02		0.67	
95% CI			0.56	1.87	0.36	1.25
Patients with a relative decline from baseline in FVC % predicted of >5% or death (N %)	25	67.6	30	68.2	26	48.1
HR vs. placebo	--		0.93		0.54	
95% CI			0.53	1.62	0.30	0.96

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

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

1 イベントが発生した被験者数が 20 名未満であった場合，イベントが発生した被験者の割合のみ示した。

引用元：CTD 5.3.5.1-02-04_1305-0014 試験 J-DBL2_206893_11189364_Appendix 16.1.13.1_Table 11.1.2.1.3.1 J，Table 11.2.3.3.1 J，Table 11.2.3.4.1 J，Table 11.2.3.5.1 J，Table 11.2.3.6.1 J，Table 11.2.3.7.1 J

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2.1.2.5 %DLCO（Hb 補正）に関連する評価項目

2.1.2.5.1 %DLCO（Hb 補正）のベースラインからの絶対変化量－副次評価項目及びその他の評価項目

52 週時の%DLCO（Hb 補正）のベースラインからの絶対変化量は，副次評価項目であった。26 週時及び各 DBL の全データの%DLCO（Hb 補正）のベースラインからの絶対変化量は，その他の評価項目であった。

2.1.2.5.1.1 DBL1

52 週時の%DLCO（Hb 補正）のベースラインからの調整済み平均絶対変化量は，プラセボ群−5.75%（95%CI：−8.22～−3.28），本薬 9 mg 群−6.98%（95%CI：−9.18～−4.78），本薬 18 mg 群−1.25%（95%CI：−3.29～0.80）であった。52 週時の%DLCO（Hb 補正）のベースラインからの絶対変化量のプラセボ群との調整済み平均値の差は，本薬 9 mg 群では−1.23%（95%CI：−4.55～2.10），本薬 18 mg 群では 4.50%（95%CI：1.28～7.73）であった（表 2.1.2.5.1.1: 1 及び図 2.1.2.5.1.1: 1）。

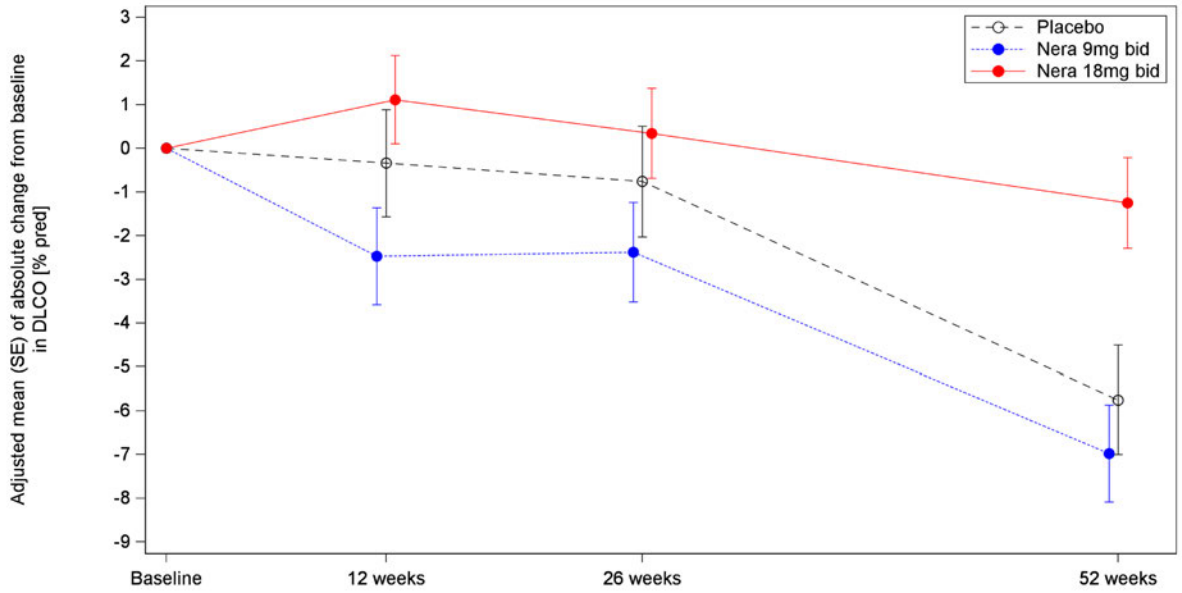
26 週時の%DLCO（Hb 補正）のベースラインからの絶対変化量を表 2.1.2.5.1.1: 1 に示す。DBL1 までの各 Visit 時の結果を［CTD 5.3.5.1-02-03_1305-0014 試験 J-DBL1_206893_11189369_Table 15.2.3.1.4: 2 J，Figure 15.2.3.1.4: 2 J］に示す。

表 2.1.2.5.1.1: 1 26 週時及び 52 週時の%DLCO（Hb 補正）のベースラインからの絶対変化量－FAS（1305-0014 試験，日本人集団：DBL1）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
Number of patients in FAS	37		44		54	
Number of patients analysed	36		43		52	
Baseline (mean, SD)	55.19	15.68	62.23	14.99	62.47	16.67
Week 26 change from baseline						
Adjusted mean	−0.76		−2.38		0.34	
95% CI	−3.27	1.75	−4.63	−0.12	−1.70	2.39
Comparison vs. placebo						
Adjusted mean	--		−1.62		1.10	
95% CI	--		−5.01	1.78	−2.15	4.36
Week 52 change from baseline						
Adjusted mean	−5.75		−6.98		−1.25	
95% CI	−8.22	−3.28	−9.18	−4.78	−3.29	0.80
Comparison vs. placebo						
Adjusted mean	--		−1.23		4.50	
95% CI	--		−4.55	2.10	1.28	7.73

AF：抗線維化薬（ニンテダニブ又はピルフェニドン），bid：1 日 2 回投与，CI：信頼区間，DBL1：初回データベースロック，DLCO：一酸化炭素肺拡散能，%DLCO：DLCO の予測値に対する割合，FAS：最大の解析対象集団，Hb：ヘモグロビン，MMRM：混合効果反復測定モデル，Nera：ネランドミラスト，SD：標準偏差
治療，ベースライン時の AF 投与，及びベースライン時の%DLCO を因子として含めた MMRM で調整した。
引用元：CTD 5.3.5.1-02-03_1305-0014 試験 J-DBL1_206893_11189369_Table 15.2.2.2.4: 1 J

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



Number of patients

Placebo	37	35	33	33
Nera 9mg bid	44	42	41	41
Nera 18mg bid	54	51	50	46

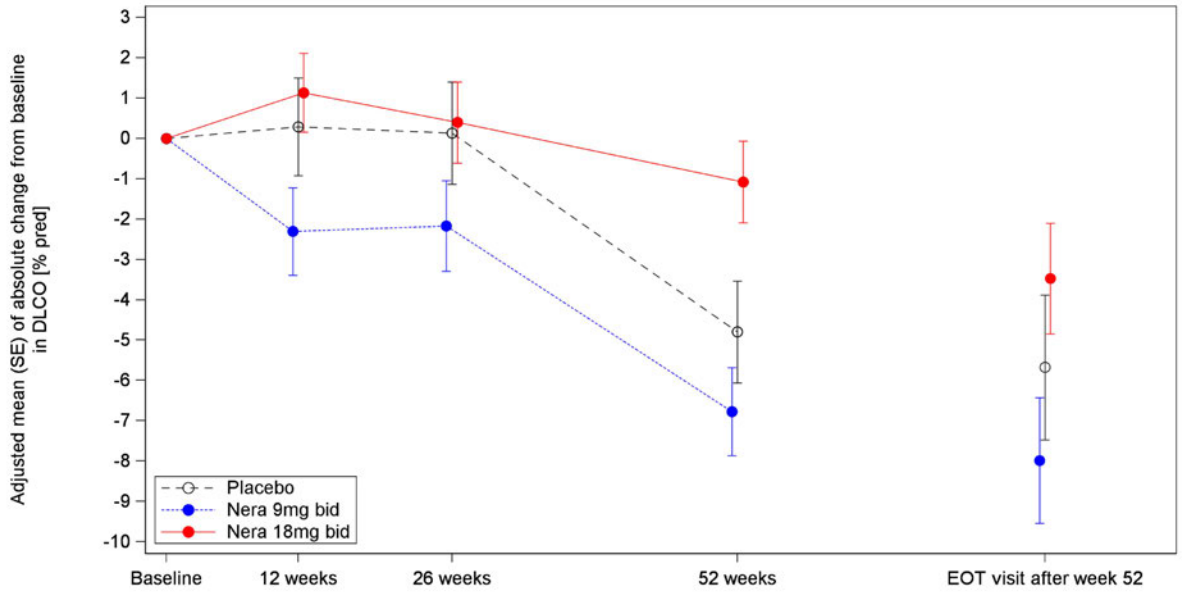
bid：1 日 2 回投与，DBL1：初回データベースロック，DLCO：一酸化炭素肺拡散能，%DLCO：DLCO の予測値に対する割合，FAS：最大の解析対象集団，Hb：ヘモグロビン，Nera：ネランドミラスト，%pred：percent predicted，SE：標準誤差
引用元：CTD 5.3.5.1-02-03_1305-0014 試験 J-DBL1_206893_11189369_Figure 15.2.2.2.4: 1 J

図 2.1.2.5.1.1: 1　52 週間の%DLCO（Hb 補正）のベースラインからの調整済み平均絶対変化量（SE）ーFAS（1305-0014 試験，日本人集団：DBL1）

2.1.2.5.1.2　DBL2

DBL2 の 52 週間の%DLCO（Hb 補正）のベースラインからの調整済み平均絶対変化量を図 2.1.2.5.1.2: 1 に示す。治験実施計画書に従い，52 週以降の DLCO は EOT 時にのみ測定された。

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



Number of patients

Placebo	37	35	31	30	27
Nera 9mg bid	44	42	40	40	35
Nera 18mg bid	54	51	50	45	45

bid：1 日 2 回投与，DBL2：最終データベースロック，DLCO：一酸化炭素肺拡散能，%DLCO：DLCO の予測値に対する割合，FAS：最大の解析対象集団，Hb：ヘモグロビン，Nera：ネランドミラスト，%pred：percent predicted，SE：標準誤差
引用元：CTD 5.3.5.1-02-04_1305-0014 試験 J-DBL2_206893_11189364_Appendix 16.1.13.1_ Figure 11.2.1.3.4 J

図 2.1.2.5.1.2: 1　52 週間の%DLCO（Hb 補正）のベースラインからの調整済み平均絶対変化量（SE）－FAS（1305-0014 試験，日本人集団：DBL2）

2.1.2.5.2　%DLCO（Hb 補正）のベースラインから 15%超（絶対変化量）の低下又は死亡までの期間－副次評価項目

2.1.2.5.2.1　DBL1

DBL1 までの%DLCO（Hb 補正）のベースラインからの 15%超（絶対変化量）の低下又は死亡までの期間の解析結果を［CTD 5.3.5.1-02-03_1305-0014 試験 J-DBL1_206893_11189369_Section 15.2.2.2.2.4］に示す。

2.1.2.5.2.2　DBL2

DBL2 では，治験期間中に%DLCO（Hb 補正）のベースラインからの 15%超（絶対変化量）の低下が発生した又は死亡した被験者の割合は，プラセボ群 16.2%，本薬 9 mg 群 27.3%，本薬 18 mg 群 14.8%であった。プラセボ群に対するハザード比は，本薬 9 mg 群で 1.15（95%CI：0.39～3.42），本薬 18 mg 群では 0.68（95%CI：0.20～2.25）であった（［CTD 5.3.5.1-02-04_1305-0014 試験 J-DBL2_206893_11189364_Appendix 16.1.13.1_Table 11.1.2.1.4.1 J，Figure 11.1.2.1.4.2 J］）。

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2.1.2.6 L-PF のベースラインからの絶対変化量及び悪化までの期間－副次評価項目及びその他の評価項目

2.1.2.6.1 DBL1

52 週時の L-PF のベースラインからの絶対変化量に基づく以下の評価項目について，結果の概要を表 2.1.2.6.1: 1 に示す。

- L-PF Symptoms 呼吸困難ドメインスコア－副次評価項目
- L-PF Symptoms 咳嗽ドメインスコア－副次評価項目
- L-PF Symptoms 疲労ドメインスコア－副次評価項目
- L-PF Symptoms 総スコア－その他の評価項目
- L-PF Impact スコア－その他の評価項目
- L-PF 総スコア－その他の評価項目

すべての投与群で，ベースラインから 52 週時にかけて，疾患の症状及び生活の質への影響の悪化を示す L-PF スコアの数値的な上昇がみられた。

DBL1 までの各 Visit 時の L-PF のベースラインからの絶対変化量に基づく評価項目（その他の評価項目）の結果を［CTD 5.3.5.1-02-03_1305-0014 試験 J-DBL1_206893_11189369_Section 15.2.3.2］に示す。

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.1.2.6.1: 1　52 週時の L-PF のベースラインからの絶対変化量－FAS（1305-0014 試験, 日本人集団：DBL1）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
Number of patients in FAS	37		44		54	
L-PF Symptoms Dyspnea domain score, N analysed	36		44		53	
Baseline (mean, SD)	8.23	11.38	10.08	12.52	9.22	10.57
Week 52 change from baseline						
Adjusted mean	6.26		1.88		2.38	
95% CI	2.89	9.62	−0.98	4.74	−0.25	5.01
Comparison vs. placebo						
Adjusted mean	--		−4.37		−3.88	
95% CI	--		−8.79	0.05	−8.15	0.40
L-PF Symptoms Cough domain score, N analysed	36		44		53	
Baseline (mean, SD)	15.54	19.97	23.77	23.58	18.60	19.97
Week 52 change from baseline						
Adjusted mean	7.53		1.20		3.29	
95% CI	1.37	13.69	−4.07	6.47	−1.52	8.09
Comparison vs. placebo						
Adjusted mean	--		−6.33		−4.24	
95% CI	--		−14.49	1.83	−12.05	3.56
L-PF Symptoms Fatigue domain score, N analysed	36		44		53	
Baseline (mean, SD)	25.78	18.58	26.19	15.97	26.06	15.20
Week 52 change from baseline						
Adjusted mean	4.18		3.92		5.40	
95% CI	−1.93	10.28	−1.27	9.10	0.63	10.16
Comparison vs. placebo						
Adjusted mean	--		−0.26		1.22	
95% CI	--		−8.27	7.76	−6.53	8.97
L-PF Symptoms Total score, N analysed	36		44		53	
Baseline (mean, SD)	16.52	14.48	20.01	14.07	17.96	12.18
Week 52 change from baseline						
Adjusted mean	6.30		2.08		3.82	
95% CI	2.13	10.47	−1.48	5.64	0.55	7.08
Comparison vs. placebo						
Adjusted mean	--		−4.22		−2.48	
95% CI	--		−9.72	1.29	−7.78	2.82
L-PF Impact Total score, N analysed	34		44		53	
Baseline (mean, SD)	24.35	19.64	23.86	17.64	25.26	18.68
Week 52 change from baseline						
Adjusted mean	2.04		1.23		1.61	
95% CI	−2.98	7.06	−3.02	5.48	−2.29	5.51
Comparison vs. placebo						
Adjusted mean	--		−0.81		−0.43	
95% CI	--		−7.40	5.77	−6.79	5.93

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.1.2.6.1: 1　52 週時の L-PF のベースラインからの絶対変化量－FAS（1305-0014 試験，日本人集団：DBL1）（続き）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
L-PF Total score, N analysed	34		44		53	
Baseline (mean, SD)	20.53	15.52	21.94	14.97	21.61	14.60
Week 52 change from baseline						
Adjusted mean	4.14		1.61		2.70	
95% CI	−0.07	8.35	−1.96	5.17	−0.57	5.97
Comparison vs. placebo						
Adjusted mean	--		−2.53		−1.44	
95% CI	--		−8.05	2.99	−6.77	3.90

AF：抗線維化薬（ニンテダニブ又はピルフェニドン），bid：1 日 2 回投与，CI：信頼区間，DBL1：初回データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，L-PF：Living with Pulmonary Fibrosis，MMRM：混合効果反復測定モデル，N：number，Nera：ネランドミラスト，SD：標準偏差
治療，ベースライン時の AF 投与，及びベースライン時のスコアを因子として含めた MMRM で調整した。
引用元：CTD 5.3.5.1-02-03_1305-0014 試験 J-DBL1_206893_11189369_Table 15.2.2.2.1: 1 J，Table 15.2.2.2.1: 2 J，Table 15.2.2.2.1: 3 J，Table 15.2.3.2.2: 1 J，Table 15.2.3.2.3: 1 J，Table 15.2.3.2.4: 1 J

L-PF スコアに基づく症状（呼吸困難，咳嗽）の悪化までの期間－その他の評価項目

呼吸困難症状の悪化を，L-PF Symptoms 呼吸困難ドメインスコアのベースラインから 12 ポイント超（絶対変化量）の上昇と定義し，咳嗽症状の悪化を，L-PF Symptoms 咳嗽ドメインスコアのベースラインから 13 ポイント超（絶対変化量）の上昇と定義した。悪化の閾値の決定については，［CTD 5.3.5.1-02-14_1305-0014 試験 PAR_c45088041］を参照のこと。

DBL1 までの L-PF スコアに基づく症状（呼吸困難，咳嗽）の悪化又は死亡までの期間を表 2.1.2.6.1: 2 に示す。

表 2.1.2.6.1: 2　L-PF スコアに基づく症状（呼吸困難，咳嗽）の悪化又は死亡までの期間－FAS（1305-0014 試験，日本人集団：DBL1）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
Number of patients (N %)	37	100.0	44	100.0	54	100.0
L-PF Symptoms Dyspnea deterioration or death (N %)	15	40.5	12	27.3	17	31.5
HR vs. placebo[1]	--		0.72		0.75	
95% CI			0.32	1.61	0.36	1.55
L-PF Symptoms Cough deterioration or death (N %)	22	59.5	24	54.5	23	42.6
HR vs. placebo[1]	--		0.75		0.54	
95% CI			0.41	1.39	0.30	1.00

AF：抗線維化薬（ニンテダニブ又はピルフェニドン），bid：1 日 2 回投与，CI：信頼区間，DBL1：初回データベースロック，DLCO：一酸化炭素肺拡散能，%DLCO：DLCO の予測値に対する割合，FAS：最大の解析対象集団，FVC：努力肺活量，%FVC：FVC の予測値に対する割合，Hb：ヘモグロビン，HR：ハザード比，L-PF：Living with Pulmonary Fibrosis，N：number，Nera：ネランドミラスト
1　治療，ベースライン時の AF 投与，年齢，ベースライン時の%FVC 及びベースライン時の%DLCO（Hb 補正）を共変量として含めた Cox 比例ハザードモデル
引用元：CTD 5.3.5.1-02-03_1305-0014 試験 J-DBL1_206893_11189369_Table 15.2.3.3.11: 1 J，Table 15.2.3.3.12: 1 J

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2.1.2.6.2 DBL2

DBL2 までの各 Visit 時の L-PF のベースラインからの絶対変化量に基づく評価項目（その他の評価項目）の結果を［CTD 5.3.5.1-02-04_1305-0014 試験 J-DBL2_206893_11189364_Appendix 16.1.13.1_Section 11.2.2］に示す。DBL2 までの L-PF スコアに基づく症状（呼吸困難，咳嗽）の悪化までの期間の解析結果を［CTD 5.3.5.1-02-04_1305-0014 試験 J-DBL2_206893_11189364_Appendix 16.1.13.1_Section 11.2.3.11，Section 11.2.3.12］に示す。

2.1.2.7 その他の評価項目

2.1.2.7.1 52 週時の安静時 SpO_2（パーセント表示）のベースラインからの変化量－その他の評価項目

日本人集団では，52 週時の安静時 SpO_2（パーセント表示）のベースラインからの変化量（その他の評価項目）について，DBL1 のデータに基づく解析は実施しなかった。なお，DBL2 までの治験期間中の安静時 SpO_2（パーセント表示）のベースラインからの変化量は［CTD 5.3.5.1-02-04_1305-0014 試験 J-DBL2_206893_11189364_Appendix 16.1.13.1_Section 11.2.5］を参照のこと。

2.1.2.7.2 救援治療の初回使用までの期間－その他の評価項目

2.1.2.7.2.1 DBL1

ベースライン時に AF を使用していなかった被験者（非 AF 層）のうち，DBL1 までの治験期間中に救援治療として AF を使用した被験者数は，プラセボ群では 16 名中 2 名（12.5%），本薬 9 mg 群では 18 名中 1 名（5.6%），本薬 18 mg 群では 23 名中 2 名（8.7%）であった（［CTD 5.3.5.1-02-03_1305-0014 試験 J-DBL1_206893_11189369_Table 15.2.3.3.9: 1 J］）。52 週時までに救援治療として AF を使用した被験者は，プラセボ群 1 名，本薬 9 mg 群 0 名，本薬 18 mg 群 2 名であった（［CTD 5.3.5.1-02-03_1305-0014 試験 J-DBL1_206893_11189369_Table 15.2.3.3.9: 2 J］）。

2.1.2.7.2.2 DBL2

DBL2 までの救援治療の初回使用までの期間の解析結果を［CTD 5.3.5.1-02-04_1305-0014 試験 J-DBL2_206893_11189364_Appendix 16.1.13.1_Section 11.2.3.9］に示す。

2.1.2.7.3 酸素療法の初回使用までの期間－その他の評価項目

2.1.2.7.3.1 DBL1

日本人集団では，ベースライン時に酸素療法を使用していなかった被験者を対象とする治験期間中の酸素療法の初回使用までの期間について，DBL1 のデータに基づく解析は実施しなかった。

2.1.2.7.3.2 DBL2

DBL2 までの酸素療法の初回使用までの期間の解析結果を［CTD 5.3.5.1-02-04_1305-0014 試験 J-DBL2_206893_11189364_Appendix 16.1.13.1_Section 11.2.3.10］に示す。

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2.1.2.7.4 睡眠時，身体活動中，又は安静時の酸素流量のベースラインからの絶対変化量 ーその他の評価項目

2.1.2.7.4.1 DBL1

ベースライン時に酸素療法を使用していた被験者を対象とした，睡眠時，身体活動中，又は安静時の酸素流量のベースラインからの絶対変化量の要約を［CTD 5.3.5.1-02-03_1305-0014 試験 J-DBL1_206893_11189369_Table 15.2.3.2.5: 1 J］に示す。

ベースライン時に酸素療法を使用していた被験者は，プラセボ群 4 名（10.8%），本薬 9 mg 群 5 名（11.4%），本薬 18 mg 群 8 名（14.8%）であった（表 2.1.1.2.2: 1）。52 週時の睡眠時又は安静時の酸素流量のベースラインからの絶対変化量が評価された被験者は各投与群 1 名以下（睡眠時にプラセボ群及び本薬 18 mg 群並びに安静時に本薬 18 mg 群で各 1 名）であり，いずれの被験者でも 52 週時の変化量は 0 L/min であった。52 週時の身体活動中の酸素流量のベースラインからの絶対変化量が評価された被験者は，プラセボ群 4 名，本薬 9 mg 群 4 名，本薬 18 mg 群 6 名であった。これらの被験者の 52 週時の平均絶対変化量は，プラセボ群 0.63 L/min（標準誤差［SE］：0.24），本薬 9 mg 群 0.25 L/min（SE：0.60），本薬 18 mg 群−0.08 L/min（SE：0.24）であり，本薬群ではプラセボ群と比較して小さい傾向がみられた（［CTD 5.3.5.1-02-03_1305-0014 試験 J-DBL1_206893_11189369_Table 15.2.3.2.5: 1 J］）。

2.1.2.7.4.2 DBL2

DBL2 までの，ベースライン時に酸素療法を使用していた被験者を対象とした，睡眠時，身体活動中，又は安静時の酸素流量のベースラインからの絶対変化量の解析結果を［CTD 5.3.5.1-02-04_1305-0014 試験 J-DBL2_206893_11189364_Appendix 16.1.13.1_Section 11.2.2.5］に示す。

2.2 1305-0023 試験：PPF

2.2.1 被験者の内訳，特性及び曝露状況

2.2.1.1 被験者の内訳

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

2.2.1.1.1 DBL1

計画した 52 週時までの投与期を完了した被験者は，治験薬の投与を受けた 146 名中 123 名（84.2%）であった。また，主要評価項目のために計画された観察を完了した被験者（52 週時の FVC の値が得られている被験者，又は Day 393 までに肺移植を受けた若しくは死亡した被験者）は 133 名（91.1%）であった。52 週時の FVC の値が得られている被験者は 122 名，死亡した被験者は 13 名であった（表 2.2.1.1.1: 1）。

治験薬の投与を受けた 146 名中 107 名（73.3%）は，DBL1 では治験薬投与を継続中であった。DBL1 までに治験薬の投与を中止した 39 名(26.7%)の投与中止理由は，有害事象が 19 名(13.0%)，

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

被験者の意向による投与中止が 10 名（6.8%）,その他が 8 名（5.5%），効果不十分が 2 名（1.4%）であった。

また，DBL1 までの治験中に計画した観察を完了した被験者は 143 名（97.9%）であった。その内訳は，DBL1 で治験を継続中の被験者が 125 名（85.6%），DBL1 までに死亡した被験者が 17 名（11.6%），肺移植を受けた被験者が 1 名（0.7%）であった。

投与群別では，DBL1 までに治験薬の投与中止理由が有害事象であった被験者の割合はプラセボ群で最も低かった（プラセボ群 10.9%［5/46 名］，本薬 9 mg 群 14.3%［7/49 名］，本薬 18 mg 群 13.7%［7/51 名］）。DBL1 までに死亡した被験者の割合もプラセボ群で最も高かった（プラセボ群 17.4%［8/46 名］，本薬 9 mg 群 10.2%［5/49 名］，本薬 18 mg 群 7.8%［4/51 名］）。

治験薬の投与を中止した被験者の割合は，プラセボ群 30.4%（14/46 名），本薬 9 mg 群 20.4%（10/49 名）及び本薬 18 mg 群 29.4%（15/51 名）であった。投与中止に至るまでの期間は本薬 9 mg 群で短く，プラセボ群で遅かった（投与中止までの期間の中央値：プラセボ群 329.14 日，本薬 9 mg 群 245.40 日，本薬 18 mg 群 273.73 日）。プラセボ群，本薬 9 mg 群及び本薬 18 mg 群のいずれも 182 日超の投与中止が多かった（プラセボ群：投与中止した 14 名中 12 名が 182 日超，本薬 9 mg 群：投与中止した 10 名中 7 名が 182 日超，本薬 18 mg 群：投与中止した 15 名中 10 名が 182 日超）（［CTD 5.3.5.1-03-02_1305-0023 試験 J-DBL1_206893_11189366_Table 15.1.5: 3 J］）。

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.2.1.1.1: 1　被験者の内訳－Entered set（1305-0023 試験，日本人集団：DBL1）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Entered							201	
Randomised	46		49		51		146	
Treated (treatment assigned as randomised)	46	100.0	49	100.0	51	100.0	146	100.0
Completed planned treatment up to Week 52[1]	39	84.8	41	83.7	43	84.3	123	84.2
Completed planned treatment up to DBL1 (ongoing at DBL1)	32	69.6	39	79.6	36	70.6	107	73.3
Prematurely discontinued treatment before DBL1	14	30.4	10	20.4	15	29.4	39	26.7
Lack of efficacy	2	4.3	0	0.0	0	0.0	2	1.4
Adverse event	5	10.9	7	14.3	7	13.7	19	13.0
Protocol deviation	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Withdrawal by patient	2	4.3	2	4.1	6	11.8	10	6.8
Other	5	10.9	1	2.0	2	3.9	8	5.5
Completed planned observation for the primary endpoint assessment at Week 52[2]	42	91.3	44	89.8	47	92.2	133	91.1
Completed planned observation[3]	37	80.4	40	81.6	45	88.2	122	83.6
Had lung transplant	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Death	6	13.0	4	8.2	3	5.9	13	8.9
Completed planned observation in trial up to DBL1	45	97.8	48	98.0	50	98.0	143	97.9
Ongoing at DBL1	37	80.4	42	85.7	46	90.2	125	85.6
Had lung transplant	0	0.0	1	2.0	0	0.0	1	0.7
Death	8	17.4	5	10.2	4	7.8	17	11.6
Prematurely discontinued trial before DBL1	1	2.2	1	2.0	1	2.0	3	2.1
Lost to follow-up	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Withdrawal by patient	1	2.2	1	2.0	1	2.0	3	2.1
Other	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

bid：1 日 2 回投与，DBL1：初回データベースロック，FVC：努力肺活量，N：number，Nera：ネランドミラスト
被験者の表示は，ランダム割付けされた投与群に基づく
欠測のあった被験者は本表に表示していない。該当データについては引用元を参照のこと。

1　52 週時 Visit の計画された期間内又はそれ以降（Day 358 当日又はそれ以降）に治験薬の投与を受けた被験者数

2　52 週時（許容期間：Day 338～Day 393）の FVC の値が得られていた，又は Day 393 までに肺移植を受けた若しくは死亡した被験者数

3　日本人集団では，肺移植前に 52 週時の FVC の値が得られていた被験者は該当なしであり，死亡前に 52 週時の FVC の値が得られていた被験者は 2 名

引用元：CTD 5.3.5.1-03-02_1305-0023 試験 J-DBL1_206893_11189366_Table 15.1.1: 1 J

全体集団のうち 3 名（各群 1 名）で，DBL1 までに治験実施施設で盲検解除が行われたが，日本人被験者は含まれていなかった（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Appendix 16.2.1_Listing 3］）。

全体集団のうち 2 名（プラセボ群 1 名，本薬 18 mg 群 1 名）がベースライン時にピルフェニドンを使用していたが，いずれも日本人被験者ではなかった（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Section 10.3，Appendix 16.2.3_Listing 1］）。

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

部分集団別の被験者の内訳

ベースライン時のニンテダニブ使用の有無（非 AF 層，AF 層）による部分集団別に検討した結果，計画した 52 週時までの投与期を完了した被験者の割合は，ニンテダニブ使用なしの集団ではプラセボ群（81.8%）と比較して本薬 9 mg 群（96.7%）及び本薬 18 mg 群（93.8%）で高く，ニンテダニブ使用ありの集団ではプラセボ群（87.5%）と比較して本薬 9 mg 群（63.2%）及び本薬 18 mg 群（68.4%）で低かった。

計画した DBL1 までの投与期を完了した被験者の割合は，ニンテダニブ使用なしの集団ではプラセボ群（72.7%）と比較して本薬 9 mg 群（93.3%）及び本薬 18 mg 群（84.4%）で高かった。ニンテダニブ使用ありの集団ではプラセボ群（66.7%）及び本薬 9 mg 群（57.9%）と比較して本薬 18 mg 群（47.4%）で低かった（表 2.2.1.1.1: 2）。死亡はベースライン時のニンテダニブ使用なしの集団では，プラセボ群と比較して本薬群で少なく，ニンテダニブ使用ありの集団では，いずれの投与群でも同程度であった（表 2.2.1.1.1: 2）。

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.2.1.1.1: 2　ベースライン時のニンテダニブ使用の有無別の治験薬の投与中止の有無－Entered set（1305-0023 試験，日本人集団：DBL1）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Patients without background nintedanib therapy								
Treated (treatment assigned as randomised)	22	100.0	30	100.0	32	100.0	84	100.0
Completed planned treatment up to Week 52[1]	18	81.8	29	96.7	30	93.8	77	91.7
Completed planned treatment up to DBL1 (ongoing at DBL1)	16	72.7	28	93.3	27	84.4	71	84.5
Prematurely discontinued treatment before DBL1	6	27.3	2	6.7	5	15.6	13	15.5
Lack of efficacy	2	9.1	0	0.0	0	0.0	2	2.4
Adverse event	1	4.5	2	6.7	2	6.3	5	6.0
Protocol deviation	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Withdrawal by patient	2	9.1	0	0.0	3	9.4	5	6.0
Lost to follow-up	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Other	1	4.5	0	0.0	0	0.0	1	1.2
Completed planned observation for the primary endpoint assessment at Week 52[2]	21	95.5	29	96.7	30	93.8	80	95.2
Completed planned observation[3]	18	81.8	28	93.3	30	93.8	76	90.5
Had lung transplant	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Death	3	13.6	1	3.3	0	0.0	4	4.8
Completed planned observation in trial up to DBL1	22	100.0	30	100.0	32	100.0	84	100.0
Ongoing at DBL1	19	86.4	29	96.7	32	100.0	80	95.2
Had lung transplant	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Death	3	13.6	1	3.3	0	0.0	4	4.8
Patients with background nintedanib therapy								
Treated (treatment assigned as randomised)	24	100.0	19	100.0	19	100.0	62	100.0
Completed planned treatment up to Week 52[1]	21	87.5	12	63.2	13	68.4	46	74.2
Completed planned treatment up to DBL1 (ongoing at DBL1)	16	66.7	11	57.9	9	47.4	36	58.1
Prematurely discontinued treatment before DBL1	8	33.3	8	42.1	10	52.6	26	41.9
Adverse event	4	16.7	5	26.3	5	26.3	14	22.6
Withdrawal by patient	0	0.0	2	10.5	3	15.8	5	8.1
Other	4	16.7	1	5.3	2	10.5	7	11.3
Completed planned observation for the primary endpoint assessment at Week 52[2]	21	87.5	15	78.9	17	89.5	53	85.5
Completed planned observation[3]	19	79.2	12	63.2	15	78.9	46	74.2
Had lung transplant	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Death	3	12.5	3	15.8	3	15.8	9	14.5
Completed planned observation in trial up to DBL1	23	95.8	18	94.7	18	94.7	59	95.2
Ongoing at DBL1	18	75.0	13	68.4	14	73.7	45	72.6
Had lung transplant	0	0.0	1	5.3	0	0.0	1	1.6
Death	5	20.8	4	21.1	4	21.1	13	21.0

bid：1 日 2 回投与，DBL1：初回データベースロック，FVC：努力肺活量，N：number，Nera：ネランドミラスト
被験者の表示は，ランダム割付けされた投与群に基づく
欠測のあった被験者は本表に表示していない。該当データについては引用元を参照のこと。
1　52 週時 Visit の計画された期間内又はそれ以降（Day 358 当日又はそれ以降）に治験薬の投与を受けた
2　52 週時（許容期間：Day 338～Day 393）の FVC の値が得られていた，又は Day 393 までに肺移植を受けた若しくは死亡した被験者数

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

3 日本人集団では，肺移植前に 52 週時の FVC の値が得られていた被験者は該当なしであり，死亡前に 52 週時の FVC の値が得られていた被験者は 2 名

引用元：CTD 5.3.5.1-03-02_1305-0023 試験 J-DBL1_206893_11189366_Table 15.1.7.6: 1 J

ベースライン時の HRCT パターン（UIP 又は UIP 様の線維化パターン，その他の線維化パターン）よる部分集団別に検討した結果，52 週時までの計画された投与期間を完了した被験者の割合は，UIP 又は UIP 様の線維化パターンの集団では投与群間で同程度であった（プラセボ群 84.2%，本薬 9 mg 群 83.3%，本薬 18 mg 群 83.3%）。その他の線維化パターンの集団でも投与群間で同程度であった（プラセボ群 87.5%，本薬 9 mg 群 85.7%，本薬 18 mg 群 88.9%）（表 2.2.1.1.1: 3）。

DBL1 までに治験薬の投与を中止した被験者の割合は，UIP 又は UIP 様の線維化パターンの集団では本薬 18 mg 群（28.6%）及びプラセボ群（28.9%）と比較して本薬 9 mg 群（21.4%）で数値的に低かった。その他の線維化パターンの集団では本薬 18 mg 群（33.3%）及びプラセボ群（37.5%）と比較して本薬 9 mg 群（14.3%）で数値的に低かった（表 2.2.1.1.1: 3）。

ベースライン時の HRCT パターンによるいずれの部分集団でも，死亡はプラセボ群と比較して本薬群で少なかった（表 2.2.1.1.1: 3）。

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.2.1.1.1: 3　ベースライン時の HRCT パターン別の治験薬の投与中止の有無－Entered set
（1305-0023 試験，日本人集団：DBL1）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Patients with UIP or UIP-like fibrotic pattern								
Treated (treatment assigned as randomised)	38	100.0	42	100.0	42	100.0	122	100.0
Completed planned treatment up to Week 52[1]	32	84.2	35	83.3	35	83.3	102	83.6
Completed planned treatment up to DBL1 (ongoing at DBL1)	27	27.1	33	78.6	30	71.4	90	73.8
Prematurely discontinued treatment before DBL1	11	28.9	9	21.4	12	28.6	32	26.2
Adverse event	4	10.5	7	16.7	6	14.3	17	13.9
Protocol deviation	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Withdrawal by patient	2	5.3	1	2.4	4	9.5	7	5.7
Lack of efficacy	1	2.6	0	0.0	0	0.0	1	0.8
Other	4	10.5	1	2.4	2	4.8	7	5.7
Completed planned observation for the primary endpoint assessment at Week 52[2]	35	92.1	39	92.9	39	92.9	113	92.6
Completed planned observation[3]	31	81.6	35	83.3	37	88.1	103	84.4
Had lung transplant	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Death	5	13.2	4	9.5	3	7.1	12	9.8
Completed planned observation in trial up to DBL1	38	100.0	41	97.6	42	100.0	121	99.2
Ongoing at DBL1	31	81.6	35	83.3	38	90.5	104	85.2
Had lung transplant	0	0.0	1	2.4	0	0.0	1	0.8
Death	7	18.4	5	11.9	4	9.5	16	13.1
Patients with other fibrotic pattern								
Treated (treatment assigned as randomised)	8	100.0	7	100.0	9	100.0	24	100.0
Completed planned treatment up to Week 52[1]	7	87.5	6	85.7	8	88.9	21	87.5
Completed planned treatment up to DBL1 (ongoing at DBL1)	5	62.5	6	85.7	6	66.7	17	70.8
Prematurely discontinued treatment before DBL1	3	37.5	1	14.3	3	33.3	7	29.2
Adverse event	1	12.5	0	0.0	1	11.1	2	8.3
Withdrawal by patient	0	0.0	1	14.3	2	22.2	3	12.5
Lack of efficacy	1	12.5	0	0.0	0	0.0	1	4.2
Other	1	12.5	0	0.0	0	0.0	1	4.2
Completed planned observation for the primary endpoint assessment at Week 52[2]	7	87.5	5	71.4	8	88.9	20	83.3
Completed planned observation[3]	6	75.0	5	71.4	8	88.9	19	79.2
Had lung transplant	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Death	1	12.5	0	0.0	0	0.0	1	4.2
Completed planned observation in trial up to DBL1	7	87.5	7	100.0	8	88.9	22	91.7
Ongoing at DBL1	6	75.0	7	100.0	8	88.9	21	87.5
Had lung transplant	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Death	1	12.5	0	0.0	0	0.0	1	4.2

bid：1 日 2 回投与，DBL1：初回データベースロック，HRCT：高分解能コンピュータ断層撮影，N：number，Nera：ネランドミラスト，UIP：通常型間質性肺炎
被験者の表示は，ランダム割付けされた投与群に基づく。
欠測のあった被験者は本表に表示していない。該当データについては引用元を参照のこと。
1　52 週時 Visit の計画された期間内又はそれ以降（Day 358 当日又はそれ以降）に治験薬の投与を受けた
2　52 週時（許容期間：Day 338～Day 393）の FVC の値が得られていた，又は Day 393 までに肺移植を受けた若しくは死亡した被験者数

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

3 肺移植前に 52 週時の FVC の値が得られていた UIP 又は UIP 様線維化傾向被験者 0 名及び他の線維化傾向被験者 0 名，及び死亡前に 52 週時の FVC の値が得られていた UIP 又は UIP 様線維化傾向被験者の 2 名及び他の線維化傾向被験者 0 名を含む。

引用元：CTD 5.3.5.1-03-02_1305-0023 試験 J-DBL1_206893_11189366_Table 15.1.7.8: 1 J

2.2.1.2 人口統計学的特性及びその他の特性

2.2.1.2.1 人口統計学的特性

日本人被験者の 56.2%が男性であった。被験者の平均年齢は 67.6 歳（SD：10.4）であり，65 歳未満が 33.6%，65 歳以上が 66.4%であった。BMI 及び体重の平均値はそれぞれ 23.156 kg/m^2 及び 60.31 kg であり，全体集団（それぞれ 26.6 kg/m^2 及び 72.9 kg；［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.1.4.1: 1］）と比較して日本人被験者で低かった。被験者の 57.5%が元喫煙者であった（表 2.2.1.2.1: 1）。

投与群別では，男性被験者の割合は本薬群と比較してプラセボ群で高かった（プラセボ群 63.0%，本薬 9 mg 群 51.0%，本薬 18 mg 群 54.9%；以下同順）。BMI の平均値及び体重は投与群間で同程度であった。平均年齢は投与群間で同程度であったが，65 歳未満の被験者の割合はプラセボ群で最も高く（37.0%, 28.6%, 35.3%），65 歳以上の被験者の割合は本薬 9 mg 群で最も高かった（63.0%，71.4%，64.7%）。元喫煙者の割合は，プラセボ群と比較して本薬群で低かった（63.0%，53.1%，56.9%）。

表 2.2.1.2.1: 1 人口統計学的データ－FAS（1305-0023 試験，日本人集団：DBL1）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid		Total	
Number of patients (N %)	46	100.0	49	100.0	51	100.0	146	100.0
Sex (N %)								
Male	29	63.0	25	51.0	28	54.9	82	56.2
Female	17	37.0	24	49.0	23	45.1	64	43.8
Age [years] (mean, SD)	68.2	9.5	67.1	11.0	67.5	10.7	67.6	10.4
<65 (N %)	17	37.0	14	28.6	18	35.3	49	33.6
≥65 (N %)	29	63.0	35	71.4	33	64.7	97	66.4
≥65 to <75 (N %)	15	32.6	23	46.9	20	39.2	58	39.7
≥75 to <85 (N %)	14	30.4	12	24.5	12	23.5	38	26.0
≥85 (N %)	0	0.0	0	0.0	1	2.0	1	0.7
Body weight [kg] (mean, SD)	61.47	11.60	59.02	13.78	60.51	13.61	60.31	13.02
Height [cm] (mean, SD)	161.6	8.7	159.8	7.8	162.3	9.7	161.2	8.8
BMI [kg/m^2] (mean, SD)	23.625	4.510	23.005	4.664	22.878	4.376	23.156	4.497
Smoking status (N %)								
Never	16	34.8	22	44.9	21	41.2	59	40.4
Former	29	63.0	26	53.1	29	56.9	84	57.5
Current	1	2.2	1	2.0	1	2.0	3	2.1

bid：1 日 2 回投与，BMI：体格指数，DBL1：初回データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，N：number，Nera：ネランドミラスト，SD：標準偏差

引用元：CTD 5.3.5.1-03-02_1305-0023 試験 J-DBL1_206893_11189366_Table 15.1.4.1: 1 J

部分集団別の人口統計学的特性

部分集団別の人口統計学的特性は，投与群間でおおむね同様であった。

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

ベースライン時のニンテダニブ使用の有無（非 AF 層，AF 層）別については［CTD 5.3.5.1-03-02_1305-0023 試験 J-DBL1_206893_11189366_Table 15.1.7.6: 2 J］に示す。ベースライン時にニンテダニブ使用なしの集団ではニンテダニブ使用ありの集団と比較して，女性被験者（ニンテダニブ使用なしの集団で 45.2%に対して，ニンテダニブ使用ありの集団で 41.9%，以下同様）の割合及び体重の平均値（61.70 kg に対して，58.44 kg）が高く，元喫煙者（53.6%に対して，62.9%）の割合が低かった。

ベースライン時の HRCT パターン別については［CTD 5.3.5.1-03-02_1305-0023 試験 J-DBL1_206893_11189366_Table 15.1.7.8: 2 J］に示す。ベースライン時に UIP 又は UIP 様の線維化パターンが認められた集団ではその他の線維化パターンの集団と比較して，年齢（UIP 又は UIP 様の線維化パターンの集団で 68.0 歳に対して，その他の線維化パターンの集団で 65.3 歳，以下同様）は高く，65 歳以上の被験者（67.2%に対して，62.5%）が多く，体重の平均値が高く（60.79 kg に対して，57.91 kg），元喫煙者の割合（59.8%に対して，45.8%）も高かった。

2.2.1.2.2 ベースライン時の疾患特性及びニンテダニブの使用状況

ベースライン時にニンテダニブを使用していなかった被験者は 84 名（57.5%）であり，このうちの大部分（77 名，被験者全体［FAS］の 52.7%）は，ニンテダニブ使用歴のない被験者であった。ベースライン時にニンテダニブを使用していた被験者は 62 名（42.5%）であった。日本人集団では，全体集団と比較して，ニンテダニブ使用歴のない被験者の割合が高かった（日本人集団 52.7%，全体集団 44.3%）（表 2.2.1.2.2: 1 及び CTD 2.7.3 本体 表 2.2.1.2.2: 1）。

ニンテダニブ使用の平均期間は約 18 カ月であった。ニンテダニブ使用の平均期間は投与群間でばらつきが大きく，投与群別のニンテダニブ使用の平均期間は，プラセボ群で約 14 カ月，本薬 9 mg 群で約 15 カ月，本薬 18 mg 群で約 24 カ月であった［CTD 5.3.5.1-03-02_1305-0023 試験 J-DBL1_206893_11189366_Table 15.1.4.4: 1 J］。

初回の ILD 診断からの期間の中央値は 3.20 年（Q1，Q3：1.37，6.98）であり，被験者の 52.8%は初回診断から 3 年超であった。ベースライン時に酸素療法を使用していた被験者の割合は 15.1%であった。これらのデータは，投与群間でおおむね同程度であった（表 2.2.1.2.2: 1）。

HRCT で UIP 又は UIP 様の線維化パターンが認められた被験者は 122 名（83.6%），その他の線維化パターンが認められた被験者は 24 名（16.4%）であった。最もよくみられた ILD 臨床診断の分類は分類不能型特発性間質性肺炎（47 名［32.2%］）であり，次いで自己免疫性 ILD（44 名［30.1%］），その他の ILD（20 名［13.7%］），特発性非特異的間質性肺炎（18 名［12.3%］），過敏性肺炎（17 名［11.6%］）であった。自己免疫性 ILD の内訳は，全身性強皮症に伴う ILD が 19 名（13.0%），関節リウマチに伴う ILD が 6 名（4.1%），混合性結合組織病に伴う ILD が 1 名（0.7%），その他の自己免疫性の線維化を伴う ILD が 20 名（13.7%）であった。ATS/ERS/JRS/ALAT による 2022 年改訂の診断ガイドラインに基づく PPF の基準を満たした被験者は 132 名（90.4%）であった。ベースラインの疾患特性は投与群間でおおむね同様であった（表 2.2.1.2.2: 1）。

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.2.1.2.2: 1　ベースライン時の疾患特性及びニンテダニブの使用状況－FAS（1305-0023 試験，日本人集団：DBL1）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid		Total	
Number of patients (N %)	46	100.0	49	100.0	51	100.0	146	100.0
Time since first ILD diagnosis [years]								
Mean, SD	5.01	4.39	4.49	5.47	4.96	4.79	4.81	4.88
Median (Q1, Q3)	3.62	1.61, 7.18	2.58	1.15, 4.80	3.13	1.16, 8.23	3.20	1.37, 6.98
≤1 (N %)	4	8.7	9	18.4	11	21.6	24	16.4
>1 to ≤3 (N %)	16	34.8	16	32.7	13	25.5	45	30.8
>3 to ≤5 (N %)	8	17.4	12	24.5	8	15.7	28	19.2
>5 (N %)	18	39.1	12	24.5	19	37.3	49	33.6
Baseline AF therapy (N %)	24	52.2	19	38.8	19	37.3	62	42.5
Nintedanib	24	52.2	19	38.8	19	37.3	62	42.5
No baseline AF therapy (N %)	22	47.8	30	61.2	32	62.7	84	57.5
Previous AF use	3	6.5	3	6.1	1	2.0	7	4.8
AF naïve	19	41.3	27	55.1	31	60.8	77	52.7
Baseline supplemental oxygen use (N %)	6	13.0	9	18.4	7	13.7	22	15.1
Baseline HRCT pattern (N %)								
UIP or UIP-like fibrotic pattern	38	82.6	42	85.7	42	82.4	122	83.6
Other fibrotic patterns	8	17.4	7	14.3	9	17.6	24	16.4
Underlying clinical ILD diagnosis (subgroup) (N %)								
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia[1]	6	13.0	3	6.1	9	17.6	18	12.3
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia[1]	15	32.6	18	36.7	14	27.5	47	32.2
Hypersensitivity pneumonitis[1]	6	13.0	7	14.3	4	7.8	17	11.6
Autoimmune ILDs	12	26.1	16	32.7	16	31.4	44	30.1
Rheumatoid arthritis associated ILDs[1]	4	8.7	0	0.0	2	3.9	6	4.1
Mixed connective tissue disease[1]	0	0.0	0	0.0	1	2.0	1	0.7
Systemic sclerosis associated ILDs[1]	4	8.7	6	12.2	9	17.6	19	13.0
Other autoimmune fibrosing ILDs	4	8.7	10	20.4	4	7.8	18	12.3
Other ILDs[2]	7	15.2	5	10.2	8	15.7	20	13.7
Exposure-related ILDs[1]	0	0.0	1	2.0	1	2.0	2	1.4
Sarcoidosis[1]	1	2.2	1	2.0	1	2.0	3	2.1
Other non-autoimmune fibrosing ILDs	6	13.0	3	6.1	6	11.8	15	10.3
Documented to also meet the criteria for PPF as proposed in the 2022 ATS/ERS/JRS/ALAT Guideline	42	91.3	42	85.7	48	94.1	132	90.4

AF：抗線維化薬（ニンテダニブ），ALAT：ラテンアメリカ胸部医学会，ATS：米国胸部医学会，bid：1 日 2 回投与，DBL1：初回データベースロック，eCRF：電子症例報告書，ERS：欧州呼吸器学会，FAS：最大の解析対象集団，HRCT：高分解能コンピュータ断層撮影，ILD：間質性肺疾患，JRS：日本呼吸器学会，N：number，Nera：ネランドミラスト，PPF：進行性肺線維症，Q1：第 1 四分位数，Q3：第 3 四分位数，SD：標準偏差，UIP：通常型間質性肺炎

欠測のあった被験者は本表に表示していない。該当データについては引用元を参照のこと。

1　eCRF でのカテゴリー
注：その他の線維化を伴う ILD は，その他の自己免疫性の線維化を伴う ILD とその他の非自己免疫性の線維化を伴う ILD（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Appendix 16.1.9_Section 10.7］）に分類される

2　曝露に関連する ILD，サルコイドーシス，及びその他の非自己免疫性の線維化を伴う ILD（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Appendix 16.1.9_Section 10.7］）を含む。

引用元：CTD 5.3.5.1-03-02_1305-0023 試験 J-DBL1_206893_11189366_Table 15.1.4.1: 2 J，Table 15.1.4.4: 1 J

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

部分集団別のベースライン時の疾患特性及びニンテダニブの使用状況

ニンテダニブ使用なしの集団と比較して，ニンテダニブ使用ありの集団では酸素療法を使用していた被験者の割合が高かった（ニンテダニブ使用なしの集団で 7.1%に対して，ニンテダニブ使用ありの集団で 25.8%）（表 2.2.1.2.2: 2）。投与群別では，初回の ILD 診断からの期間はニンテダニブ使用ありの集団の本薬 18 mg 群で他の投与群と比較して長かった。

表 2.2.1.2.2: 2　ベースライン時のニンテダニブ使用の有無別の疾患特性－FAS（1305-0023 試験，日本人集団：DBL1）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid		Total	
Patients without background nintedanib therapy								
Number of patients (N %)	22	100.0	30	100.0	32	100.0	84	100.0
Time since first ILD diagnosis [year] (mean, SD)	5.03	4.66	4.79	6.27	3.52	4.16	4.37	5.11
UIP or UIP-like fibrotic on baseline HRCT (N %)	17	77.3	24	80.0	24	75.0	65	77.4
Baseline supplemental oxygen use (N %)	1	4.5	3	10.0	2	6.3	6	7.1
Documented to also meet the criteria for PPF (N %)	20	90.9	25	83.3	30	93.8	75	89.3
FVC [mL] (mean, SD)	2064.7	612.4	2303.6	615.3	2446.3	673.9	2295.4	647.8
FVC [% predicted] (mean, SD)	66.36	15.08	75.53	15.30	74.58	14.86	72.77	15.39
DL_{CO} [% predicted] (corrected for haemoglobin) (mean, SD)	57.92	16.71	62.93	15.99	61.98	14.54	61.26	15.59
Patients with background nintedanib therapy								
Number of patients (N %)	24	100.0	19	100.0	19	100.0	62	100.0
Time since first ILD diagnosis [year] (mean, SD)	4.99	4.23	4.01	4.02	7.37	4.90	5.42	4.53
UIP or UIP-like fibrotic on baseline HRCT (N %)	21	87.5	18	94.7	18	94.7	57	91.9
Baseline supplemental oxygen use (N %)	5	20.8	6	31.6	5	26.3	16	25.8
Documented to also meet the criteria for PPF (N %)	22	91.7	17	89.5	18	94.7	57	91.9
FVC [mL] (mean, SD)	2129.6	533.5	1907.4	487.9	2133.1	833.7	2062.6	627.3
FVC [% predicted] (mean, SD)	64.75	13.29	60.56	9.41	68.99	22.65	64.76	15.97
DL_{CO} [% predicted] (corrected for haemoglobin) (mean, SD)	49.96	16.96	43.07	10.93	46.37	16.46	46.75	15.23

bid：1 日 2 回投与，DBL1：初回データベースロック，DL_{CO}：一酸化炭素肺拡散能，FAS：最大の解析対象集団，FVC：努力肺活量，HRCT：高分解能コンピュータ断層撮影，ILD：間質性肺疾患，N：number，Nera：ネランドミラスト，PPF：進行性肺線維症，SD：標準偏差，UIP：通常型間質性肺炎
欠測のあった被験者は本表に表示していない。該当データについては引用元を参照のこと。
引用元：CTD 5.3.5.1-03-02_1305-0023 試験 J-DBL1_206893_11189366_Table 15.1.7.6: 3～4 J

ベースライン時にその他の線維化パターンが認められた集団と比較して，UIP 又は UIP 様の線維化パターンの集団では酸素療法を使用していた被験者の割合が高かった（その他の線維化パターンの集団で 4.2%に対して，UIP 又は UIP 様の線維化パターンの集団で 17.2%）（表 2.2.1.2.2: 3）。

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.2.1.2.2: 3　ベースライン時の HRCT パターン別の疾患特性及びニンテダニブの使用状況ーFAS（1305-0023 試験，日本人集団：DBL1）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid		Total	
Patients without baseline UIP or UIP-like fibrotic pattern								
Number of patients (N %)	38	100.0	42	100.0	42	100.0	122	100.0
Time since first ILD diagnosis [years] (mean, SD)	5.40	4.62	4.13	5.25	5.36	5.01	4.95	4.97
Baseline nintedanib therapy (N %)[1]	21	55.3	18	42.9	18	42.9	57	46.7
Baseline supplemental oxygen use (N %)	6	15.8	8	19.0	7	16.7	21	17.2
Documented to also meet the PPF criteria (N %)	34	89.5	35	83.3	39	92.9	108	88.5
FVC [mL] (mean, SD)	2101.4	583.0	2128.7	569.1	2372.2	766.3	2204.0	654.0
FVC [% predicted] (mean, SD)	65.66	14.06	69.43	15.38	74.36	18.41	69.95	16.37
DL_{CO} [% predicted] (corrected for haemoglobin) (mean, SD)	52.97	17.99	54.24	17.49	55.62	17.57	54.32	17.56
Patients with other fibrotic pattern								
Number of patients (N %)	8	100.0	7	100.0	9	100.0	24	100.0
Time since first ILD diagnosis [years] (mean, SD)	3.16	2.50	6.62	6.71	3.06	3.08	4.13	4.43
Baseline nintedanib therapy (N %)[2]	3	37.5	1	14.3	1	11.1	5	20.8
Baseline supplemental oxygen use (N %)	0	0.0	1	14.3	0	0.0	1	4.2
Documented to also meet the PPF criteria (N %)	8	100.0	7	100.0	9	100.0	24	100.0
FVC [mL] (mean, SD)	2084.8	520.0	2277.7	783.2	2131.0	637.1	2158.4	624.5
FVC [% predicted] (mean, SD)	64.86	14.86	71.46	14.54	63.78	14.67	66.38	14.44
DL_{CO} [% predicted] (corrected for haemoglobin) (mean, SD)	57.58	12.54	61.14	14.91	58.71	14.14	59.04	13.32

bid：1 日 2 回投与，DBL1：初回データベースロック，DL_{CO}：一酸化炭素肺拡散能，FAS：最大の解析対象集団，FVC：努力肺活量，HRCT：高分解能コンピュータ断層撮影，ILD：間質性肺疾患，N：number，Nera：ネランドミラスト，PPF：進行性肺線維症，SD：標準偏差，UIP：通常型間質性肺炎
欠測のあった被験者は本表に表示していない。該当データについては引用元を参照のこと。
引用元：CTD 5.3.5.1-03-02_1305-0023 試験 J-DBL1_206893_11189366_Table 15.1.7.8: 3 J，Table 15.1.7.8: 4 J

2.2.1.2.3　ベースライン時の肺機能及び患者報告アウトカム

ベースライン時の平均値は，FVC（mL）が 2196.5 mL（SD：647.4），%FVC が 69.37%（SD：16.08），%DLCO（Hb 補正）が 55.10%（SD：16.99）であった（表 2.2.1.2.3: 1）。%FVC は本薬群でやや高く（プラセボ群 65.52%，本薬 9 mg 群 69.72%，本薬 18 mg 群 72.50%），%FVC が 70%超の被験者の割合でも本薬群でやや高かった（プラセボ群 30.4%，本薬 9 mg 群 44.9%，本薬 18 mg 群　56.9%）（［CTD 5.3.5.1-03-02_1305-0023 試験 J-DBL1_206893_11189366_Table 15.1.4.2: 1 J］）。%DLCO（Hb 補正）は，いずれの投与群でも同程度であった（プラセボ群 53.77%，本薬 9 mg 群 55.23%，本薬 18 mg 群 56.17%）（表 2.2.1.2.3: 1）。

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.2.1.2.3: 1　ベースライン時の肺機能及び患者報告アウトカムーFAS（1305-0023 試験，日本人集団：DBL1）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid		Total	
Number of patients (N %)	46	100.0	49	100.0	51	100.0	146	100.0
FVC [mL] (mean, SD)	2098.5	567.0	2150.0	596.7	2329.6	745.1	2196.5	647.4
FVC [% predicted] (mean, SD)	65.52	14.04	69.72	15.13	72.50	18.14	69.37	16.08
DL_{CO} [% predicted] (corrected for haemoglobin) (mean, SD)	53.77	17.13	55.23	17.18	56.17	16.93	55.10	16.99
L-PF total score (mean, SD)	28.54	17.13	29.02	15.17	29.62	18.15	29.08	16.77
L-PF impact total score	32.35	19.87	32.24	17.71	32.96	22.19	32.53	19.92
L-PF symptoms total score	24.73	15.50	25.97	14.29	26.28	15.91	25.69	15.16
L-PF symptoms cough score	26.45	20.30	26.70	22.44	29.49	26.43	27.60	23.18
L-PF symptoms dyspnea score	14.60	15.73	14.58	14.20	12.58	13.75	13.89	14.48
L-PF symptoms fatigue score	33.15	19.03	36.63	16.28	36.76	16.35	35.58	17.18

bid：1 日 2 回投与，DBL1：初回データベースロック，DL_{CO}：一酸化炭素肺拡散能，FAS：最大の解析対象集団，FVC：努力肺活量，L-PF：Living with Pulmonary Fibrosis，N：number，Nera：ネランドミラスト，SD：標準偏差
引用元：CTD 5.3.5.1-03-02_1305-0023 試験 J-DBL1_206893_11189366_Table 15.1.4.2: 1～2 J

部分集団別のベースライン時の肺機能及び患者報告アウトカム

部分集団別のデータを［CTD 5.3.5.1-03-02_1305-0023 試験 J-DBL1_206893_11189366_Section 15.1.7］に示す。ベースライン時のニンテダニブ使用の有無（非 AF 層，AF 層）別のベースライン時の肺機能については，表 2.2.1.2.2: 2 に示した。

ニンテダニブ使用なしの集団と比較して，ニンテダニブ使用ありの集団では%FVC が低かった（ニンテダニブ使用なしの集団で 72.77%に対して，ニンテダニブ使用ありの集団で 64.76%）。また，ニンテダニブ使用なしの集団と比較してニンテダニブ使用ありの集団では FVC（mL）が低かった（ニンテダニブ使用なしの集団で 2295.4 mL に対して，ニンテダニブ使用ありの集団で 2062.6 mL）。ニンテダニブ使用ありの集団内では投与群間で FVC 及び%FVC は同程度であったが，ニンテダニブ使用なしの集団内ではプラセボ群と比較して本薬群で FVC 及び%FVC が高かった（ニンテダニブ使用なしの集団での FVC 及び%FVC はプラセボ群 2064.7 mL 及び 66.36%，本薬 9 mg 群 2303.6 mL 及び 75.53%，本薬 18 mg 群 2446.3 mL 及び 74.58%）。

%DLCO（Hb 補正）は，ニンテダニブ使用なしの集団ではプラセボ群と比較して本薬群で高く，ニンテダニブ使用ありの集団ではプラセボ群と比較して本薬群で低かった（プラセボ群のニンテダニブ使用なしの集団で 57.92%に対して，ニンテダニブ使用ありの集団で 49.96% ; 以下同順，本薬 9 mg 群 62.93%，43.07%，本薬 18 mg 群 61.98%，46.37%）。

2.2.1.2.4　併存疾患

ほぼすべての被験者（97.3%）がベースライン時に 1 つ以上の併存疾患を有していた。最もよくみられた併存疾患は高血圧（37.7%）であり，次いで下痢（22.6%），高脂血症（21.2%）であった（表 2.2.1.2.4: 1）。

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.2.1.2.4: 1　被験者の 10%超に認められたベースライン時の併存疾患－FAS（1305-0023 試験，日本人集団：DBL1）

SOC PT	Placebo N	 %	Nera 9 mg bid N	 %	Nera 18 mg bid N	 %	Total N	 %
Number of patients	46	100.0	49	100.0	51	100.0	146	100.0
Patients with at least 1 concomitant diagnosis	46	100.0	48	98.0	48	94.1	142	97.3
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	29	63.0	27	55.1	27	52.9	83	56.8
Diarrhoea（下痢）	12	26.1	11	22.4	10	19.6	33	22.6
Gastrooesophageal reflux disease（胃食道逆流性疾患）	7	15.2	10	20.4	9	17.6	26	17.8
Constipation（便秘）	7	15.2	4	8.2	8	15.7	19	13.0
Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害）	29	63.0	28	57.1	24	47.1	81	55.5
Hyperlipidaemia（高脂血症）	10	21.7	13	26.5	8	15.7	31	21.2
Dyslipidaemia（脂質異常症）	7	15.2	7	14.3	6	11.8	20	13.7
Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害）	25	54.3	26	53.1	25	49.0	76	52.1
Osteoporosis（骨粗鬆症）	5	10.9	8	16.3	4	7.8	17	11.6
Vascular disorders（血管障害）	18	39.1	18	36.7	25	49.0	61	41.8
Hypertension（高血圧）	17	37.0	16	32.7	22	43.1	55	37.7
Eye disorders（眼障害）	15	32.6	15	30.6	18	35.3	48	32.9
Dry eye（ドライアイ）	4	8.7	7	14.3	7	13.7	18	12.3
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害）	14	30.4	14	28.6	16	31.4	44	30.1
Rhinitis allergic（アレルギー性鼻炎）	8	17.4	6	12.2	7	13.7	21	14.4
Psychiatric disorders（精神障害）	14	30.4	12	24.5	7	13.7	33	22.6
Insomnia（不眠症）	10	21.7	10	20.4	5	9.8	25	17.1

MedDRA version used for reporting: 27.1
bid：1 日 2 回投与，DBL1：初回データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，MedDRA：国際医薬用語集，N：number，Nera：ネランドミラスト，PT：基本語，SOC：器官別大分類
引用元：CTD 5.3.5.1-03-02_1305-0023 試験 J-DBL1_206893_11189366_Table 15.1.4.3: 1 J

部分集団別の併存疾患

ニンテダニブ使用なしの集団と比較して，ニンテダニブ使用ありの集団では，ベースライン時に併存疾患として下痢（ニンテダニブ使用なしの集団で 1.2%に対して，ニンテダニブ使用ありの集団で 51.6% ; 以下同順），アレルギー性鼻炎（8.3%，22.6%）を有していた被験者の割合が高く，便秘（17.9%，6.5%）を有していた被験者の割合が低かった。その他には，部分集団間で大きな差異は認められなかった（［CTD 5.3.5.1-03-02_1305-0023 試験 J-DBL1_206893_11189366_Table 15.1.7.6: 6 J］）。

その他の線維化パターンの集団と比較して，UIP 又は UIP 様の線維化パターンの集団では，ベースライン時に併存疾患として高血圧（UIP 又は UIP 様の線維化パターンの集団で 40.2%に対して，その他の線維化パターンの集団で 25.0%）を有していた被験者の割合が高かった。その他には，部分集団間で大きな差異は認められなかった（［CTD 5.3.5.1-03-02_1305-0023 試験 J-DBL1_206893_11189366_Table 15.1.7.8: 6 J］）。

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2.2.1.2.5 併用療法

39 名（26.7%）の被験者がベースライン時に 1 つ以上の免疫抑制剤を使用していた。プラセボ群及び本薬 9 mg と比較して本薬 18 mg 群で使用患者の割合は低かった（プラセボ群 32.6%，本薬 9 mg 群 30.6%，本薬 18 mg 群 17.6%）。ベースライン時に最もよく使用された免疫抑制剤（基本語）はタクロリムス（13.0%）であり，次いでアザチオプリン（5.5%），シクロスポリン（3.4%）であった（表 2.2.1.2.5: 1）。また，ベースライン時に併用療法（ATC3 レベル）としてコルチコステロイドを使用していた被験者は，プラセボ群 50.0%，本薬 9 mg 群 59.2%，本薬 18 mg 群 39.2%であった（［CTD 5.3.5.1-03-02_1305-0023 試験 J-DBL1_206893_11189366_Table 15.1.4.3: 2 J］）。

ベースライン時のニンテダニブの使用状況については表 2.2.1.2.2: 1 を参照のこと。

表 2.2.1.2.5: 1 いずれかの投与群で 1%超に使用されたベースライン時の免疫抑制剤－FAS（1305-0023 試験，日本人集団：DBL1）

CDG	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid		Total	
Preferred name	N	%	N	%	N	%	N	%
Number of patients	46	100.0	49	100.0	51	100.0	146	100.0
Patients with at least 1 baseline immunosuppressive medication of interest	15	32.6	15	30.6	9	17.6	39	26.7
Tacrolimus	7	15.2	8	16.3	4	7.8	19	13.0
Azathioprine	3	6.5	3	6.1	2	3.9	8	5.5
Ciclosporin	2	4.3	2	4.1	1	2.0	5	3.4
Tacrolimus Monohydrate	2	4.3	1	2.0	0	0.0	3	2.1
Etanercept	1	2.2	0	0.0	0	0.0	1	0.7
Iguratimod	0	0.0	0	0.0	1	2.0	1	0.7
Mizoribine	0	0.0	1	2.0	0	0.0	1	0.7
Mycophenolate Mofetil	0	0.0	0	0.0	1	2.0	1	0.7

bid：1 日 2 回投与，CDG：Customised drug grouping，DBL1：初回データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，N：number，Nera：ネランドミラスト
引用元：CTD 5.3.5.1-03-02_1305-0023 試験 J-DBL1_206893_11189366_Table 15.1.4.3: 4 J

DBL1 までに，14 名（9.6%）の被験者が治験薬投与下（on-treatment）で新たに 1 つ以上の免疫抑制剤の使用を開始した。免疫抑制剤の使用を開始した被験者の割合は，プラセボ群（8.7%）及び本薬 18 mg 群（3.9%）と比較して本薬 9 mg 群（16.3%）で高かった。最もよく使用された免疫抑制剤（基本語）はタクロリムス（2.1%）であった（表 2.2.1.2.5: 2）。

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.2.1.2.5: 2　いずれかの投与群で 1%超に使用された治験薬投与下（on-treatment）での免疫抑制剤－FAS（1305-0023 試験，日本人集団：DBL1）

CDG	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid		Total	
Preferred name	N	%	N	%	N	%	N	%
Number of patients	46	100.0	49	100.0	51	100.0	146	100.0
Patients with at least 1 baseline immunosuppressive medication of interest	4	8.7	8	16.3	2	3.9	14	9.6
Tacrolimus	1	2.2	2	4.1	0	0.0	3	2.1
Ciclosporin	0	0.0	1	2.0	1	2.0	2	1.4
Mycophenolate Mofetil	1	2.2	1	2.0	0	0.0	2	1.4
Tacrolimus Monohydrate	1	2.2	1	2.0	0	0.0	2	1.4
Abatacept	0	0.0	1	2.0	0	0.0	1	0.7
Azathioprine	1	2.2	0	0.0	0	0.0	1	0.7
Cyclophosphamide Monohydrate	0	0.0	0	0.0	1	2.0	1	0.7
Iguratimod	0	0.0	1	2.0	0	0.0	1	0.7
Pirfenidone	0	0.0	1	2.0	0	0.0	1	0.7
Tocilizumab	0	0.0	1	2.0	0	0.0	1	0.7

bid：1 日 2 回投与，CDG：Customised drug grouping，DBL1：初回データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，N：number，Nera：ネランドミラスト
引用元：CTD 5.3.5.1-03-02_1305-0023 試験 J-DBL1_206893_11189366_Table 15.1.4.3: 5 J

日本人集団では，DBL1 までに肺移植を受けた被験者は本薬 9 mg 群 1 名であった（表 2.2.1.1.1: 1）。

DBL1 までに治験薬投与下での併用制限療法（その規定は［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Section 9.4.2.2］参照）を受けた被験者は，投与群間で同程度であった（プラセボ群 1 名，本薬 9 mg 群 2 名，本薬 18 mg 群 2 名）。強力な CYP3A4 阻害薬を使用した被験者は，本薬 18 mg 群 1 名（クラリスロマイシン）であった（［CTD 5.3.5.1-03-02_1305-0023 試験 J-DBL1_206893_11189366_Table 15.1.4.3: 6 J］）。

救援治療としてのニンテダニブ使用については 2.2.2.7.2 項に示す。

2.2.1.3　投与期間

2.2.1.3.1　DBL1

治験薬を 52 週間（12 カ月）以上投与された被験者の割合は，全体で 81.5%であった（プラセボ群 82.6%，本薬 9 mg 群 83.7%，本薬 18 mg 群 78.4%）。DBL1 までの投与期間の平均値は，全体で 16.49 カ月（SD：5.21）であり，DBL1 までの投与期間が 15 カ月以上であった被験者の割合は 73.3%であった（表 2.2.1.3.1: 1）。

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.2.1.3.1: 1　治験薬の曝露状況－Treated set（1305-0023 試験，日本人集団：DBL1）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid		Total	
Number of patients (N %)	46	100.0	49	100.0	51	100.0	146	100.0
Duration of exposure [month]								
Mean, SD	16.63	5.03	16.70	5.10	16.16	5.54	16.49	5.21
Median (Q1, Q3)	17.9	14.4, 20.1	17.6	16.3, 20.4	17.4	12.2, 20.2	17.6	14.7, 20.2
Min, max	0.5	24.2	3.3	23.4	0.5	24.2	0.5	24.2
Exposure categories (N %)								
≥3 months	45	97.8	49	100.0	50	98.0	144	98.6
≥6 months	44	95.7	46	93.9	46	90.2	136	93.2
≥12 months	38	82.6	41	83.7	40	78.4	119	81.5
≥15 months	33	71.7	39	79.6	35	68.6	107	73.3
≥18 months	23	50.0	22	44.9	23	45.1	68	46.6
Total exposure [year]	63.89		68.31		68.83		201.03	

bid：1 日 2 回投与，DBL1：初回データベースロック，Max：最大値，Min：最小値，N：number，Nera：ネランドミラスト，Q1：第 1 四分位数，Q3：第 3 四分位数，SD：標準偏差
引用元：CTD 5.3.5.1-03-02_1305-0023 試験 J-DBL1_206893_11189366_Table 15.1.5: 1 J

治験薬の投与を少なくとも 1 回中断した被験者の割合は，投与群間でおおむね同程度であった（プラセボ群 23.9%［11/46 名］，本薬 9 mg 群 22.4%［11/49 名］，本薬 18 mg 群 17.6%［9/51 名］；以下同順）。最もよくみられた治験薬の投与中断理由は，治験薬と因果関係なしと判断された有害事象であった（76.5%，50.0%，9.1%）。投与中断期間はばらつきが大きく，その中央値は本薬 18 mg 群で最も低値であった（16.0 日，33.0 日，13.0 日）（［CTD 5.3.5.1-03-02_1305-0023 試験 J-DBL1_206893_11189366_Table 15.1.5: 3 J］）。

投与中止については 2.2.1.1 項を参照のこと。

部分集団別の曝露状況

ベースライン時のニンテダニブ使用の有無（非 AF 層，AF 層）による部分集団別では，DBL1 までの投与期間の平均値に投与群間で大きな差異はみられなかったが，ニンテダニブ使用なしの集団（17.58 カ月）と比較してニンテダニブ使用ありの集団（15.01 カ月）で短かった。この傾向は本薬群で認められた（ニンテダニブ使用なしの集団 vs. ニンテダニブ使用ありの集団：プラセボ群 16.54 カ月 vs. 16.72 カ月，本薬 9 mg 群 18.18 カ月 vs. 14.36 カ月，本薬 18 mg 群 17.74 カ月 vs. 13.51 カ月）（［CTD 5.3.5.1-03-02_1305-0023 試験 J-DBL1_206893_11189366_Table 15.1.7.6: 7 J］）。ベースライン時の HRCT パターンによる部分集団別では，治験薬の投与期間の平均値に投与群間で大きな差異はみられなかった（［CTD 5.3.5.1-03-02_1305-0023 試験 J-DBL1_206893_11189366_Table 15.1.7.8: 7 J］）。

DBL1 までの観察期間

DBL1 までの観察期間の平均値は，全体で 17.59 カ月（SD：3.88）であり，DBL1 までの観察期間が 15 カ月以上であった被験者の割合は，全体で 81.5%であった（表 2.2.1.3.1: 2）。

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

全体で 91.1%の被験者が，DBL1 までの治験中に計画された観察を完了した被験者（DBL1 までに治験を継続中の被験者，又は肺移植を受けた若しくは死亡した被験者）であった（表 2.2.1.1.1: 1）。

表 2.2.1.3.1: 2 観察期間（治験薬の初回投与日から被験者の生存を確認した最終連絡日までの期間）－FAS（1305-0023 試験，日本人集団：DBL1）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid		Total	
Number of patients (N %)	46	100	49	100	51	100	146	100
Observation time [month]								
Mean, SD	17.20	4.52	18.04	3.45	17.50	3.66	17.59	3.88
Median (Q1, Q3)	18.2	15.2, 20.2	18.1	16.7, 20.6	17.6	15.6, 20.2	18.0	16.3, 20.4
Min, max	0.7	24.2	8.9	23.4	5.4	24.2	0.7	24.2
Observation time categories (N %)								
≥3 months	45	97.8	49	100.0	51	100.0	145	99.3
≥6 months	45	97.8	49	100.0	50	98.0	144	98.6
≥12 months	41	89.1	44	89.8	48	94.1	133	91.1
≥15 months	36	78.3	43	87.8	40	78.4	119	81.5
≥18 months	24	52.2	25	51.0	24	47.1	73	50.0
Total observation time [year]	66.07		73.83		74.52		214.42	

bid：1 日 2 回投与，DBL1：初回データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，Max：最大値，Min：最小値，N：number，Nera：ネランドミラスト，Q1：第 1 四分位数，Q3：第 3 四分位数，SD：標準偏差
引用元：CTD 5.3.5.1-03-02_1305-0023 試験 J-DBL1_206893_11189366_Table 15.1.5: 4 J

2.2.1.4 服薬遵守状況

52 週時までの服薬遵守率の平均値は 99.0%（SD：1.7）であり，服薬遵守率が 80%以上 120%以下であった被験者の割合は全体の 99.3%であった。

DBL までの服薬遵守率はほとんどの被験者で良好であり，服薬遵守率の頻度分布は投与群間で同様であった。服薬遵守率が 80%以上 120%以下であった被験者の割合は全体の 97.9%であった（［CTD 5.3.5.1-03-02_1305-0023 試験 J-DBL1_206893_11189366_Table 15.1.6: 1 J］）。

2.2.2 有効性の結果

2.2.2.1 主要評価項目（DBL1）

2.2.2.1.1 主要評価項目の主要解析

主要評価項目は，52 週時の FVC（mL）のベースラインからの絶対変化量であった。

主要 estimand は，肺移植及び死亡以外の中間事象を治療方針（treatment policy）ストラテジーに従って取り扱うアプローチに基づいた（CTD 2.7.3 本体 1.4.2.2 項）。

52 週時の FVC（mL）のベースラインからの調整済み平均絶対変化量を表 2.2.2.1.1: 1 に，52 週間の FVC（mL）のベースラインからの調整済み平均絶対変化量の推移を図 2.2.2.1.1: 1 に示す。

52 週時の FVC（mL）のベースラインからの調整済み平均絶対変化量は，プラセボ群−179.19 mL（95%CI：−251.54～−106.84），本薬 9 mg 群−68.94 mL（95%CI：−138.67～0.79），本薬 18 mg 群

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

−122.34 mL（95%CI：−191.10～−53.57）であった。52 週時の FVC（mL）のベースラインからの絶対変化量のプラセボ群との調整済み平均値の差は，本薬 9 mg 群では 110.25 mL（95%CI：9.55～210.96），本薬 18 mg 群では 56.85 mL（95%CI：−43.45～157.16）であった。

全体集団の本薬群でみられた 52 週時の FVC（mL）のベースラインからの調整済み平均絶対変化量（本薬 9 mg 群−84.6 mL［95%CI：−109.6～−59.7］，本薬 18 mg 群−98.6 mL［95%CI：−123.7～−73.4］；CTD 2.7.3 本体 表 2.2.2.1.1: 1 参照）と比較して，日本人集団でおおむね同程度の FVC の低下抑制が認められた。日本人集団の本薬 9 mg 群では，52 週時の FVC（mL）のベースラインからの調整済み平均絶対変化量は，全体集団の本薬 9 mg 群よりも低下の程度が小さく，日本人集団の本薬 18 mg 群では，52 週時の FVC（mL）のベースラインからの調整済み平均絶対変化量は，全体集団の本薬 18 mg 群よりも低下の程度が大きかった。

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

表 2.2.2.1.1: 1　52 週時の FVC（mL）のベースラインからの絶対変化量－FAS（1305-0023 試験，日本人集団：DBL1）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
Number of patients in FAS, N	46		49		51	
Number of patients analysed, N[1]	46		49		50	
Baseline (mean, SD)	2098.54	567.05	2150.00	596.71	2329.61	745.07
Week 52 change from baseline						
Adjusted mean	−179.19		−68.94		−122.34	
95% CI	−251.54	−106.84	−138.67	0.79	−191.10	−53.57
Comparison vs. placebo						
Adjusted mean	--		110.25		56.85	
95% CI	--		9.55	210.96	−43.45	157.16

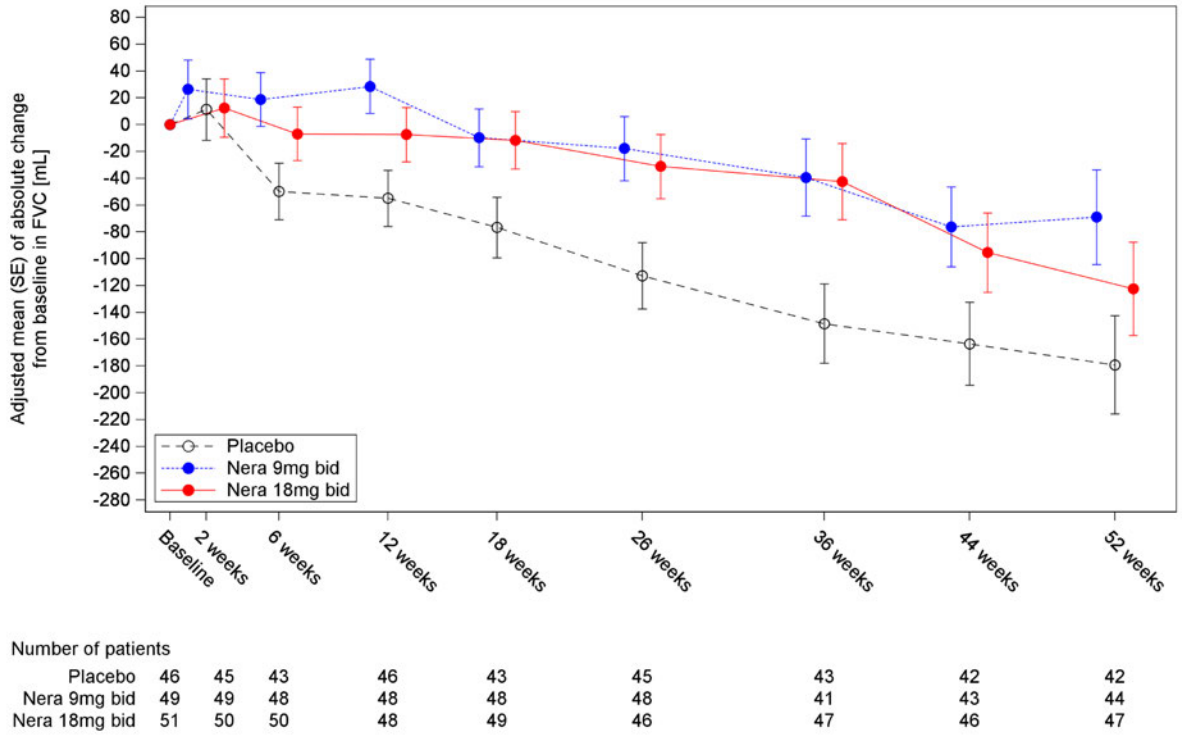
bid：1 日 2 回投与，CI：信頼区間，DBL1：初回データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，FVC：努力肺活量，HRCT：高分解能コンピュータ断層撮影，MMRM：混合効果反復測定モデル，N：number，Nera：ネランドミラスト，SD：標準偏差

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

1　ベースライン時及び少なくとも 1 つのベースライン後の測定値を有する被験者を含めた。

引用元：CTD 5.3.5.1-03-02_1305-0023 試験 J-DBL1_206893_11189366_Table 15.2.1.1: 1 J

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



Number of patients

Placebo	46	45	43	46	43	45	43	42	42
Nera 9mg bid	49	49	48	48	48	48	41	43	44
Nera 18mg bid	51	50	50	48	49	46	47	46	47

bid：1 日 2 回投与，DBL1：初回データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，FVC：努力肺活量，Nera：ネランドミラスト，SE：標準誤差
引用元：CTD 5.3.5.1-03-02_1305-0023 試験 J-DBL1_206893_11189366_Figure 15.2.1.1: 1 J

図 2.2.2.1.1: 1　52 週間の FVC（mL）のベースラインからの調整済み平均絶対変化量（SE）ーFAS（1305-0023 試験，日本人集団：DBL1）

2.2.2.1.2　主要評価項目の感度分析及び補足解析

日本人集団を対象とした主要評価項目の感度分析及び補足解析（1.4.2 項）の結果を，［CTD 5.3.5.1-03-02_1305-0023 試験 J-DBL1_206893_11189366_Table 15.2.1.2.2: 1 J, Figure 15.2.1.2.2: 1 J］，並びに［CTD 5.3.5.1-03-02_1305-0023 試験 J-DBL1_206893_11189366_Table 15.2.1.4.2: 1 J，Figure 15.2.1.4.2: 1 J］及び［CTD 5.3.5.1-03-02_1305-0023 試験 J-DBL1_206893_11189366_Table 15.2.1.4.2: 2 J，Figure 15.2.1.4.2: 2 J］に示す。

2.2.2.1.3　主要評価項目の部分集団解析

日本人集団を対象として，1.4.2 項に示した部分集団を検討した。ベースライン時のニンテダニブ使用状況による部分集団解析の結果を表 2.2.2.1.3: 1 及び［CTD 5.3.5.1-03-02_1305-0023 試験 J-DBL1_206893_11189366_Figure 15.2.1.3.6: 1 J］に示す。また，ベースライン時の HRCT パターン別の部分集団解析の結果を表 2.2.2.1.3: 2 及び［CTD 5.3.5.1-03-02_1305-0023 試験 J-DBL1_206893_11189366_Figure 15.2.1.3.8: 1 J］に示す。ベースライン時の%FVC（70%以下，70%超）及び体重（65 kg 未満，65 kg 以上）による部分集団解析の結果は［CTD 5.3.5.1-03-02_1305-0023 試験 J-DBL1_206893_11189366_Table 15.2.1.3.5: 1 J，Figure 15.2.1.3.5: 1 J］及び［CTD 5.3.5.1-03-

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

02_1305-0023 試験 J-DBL1_206893_11189366_Table 15.2.1.3.7: 1 J，Figure 15.2.1.3.7: 1 J］を参照のこと。日本人集団の部分集団解析では，各部分集団の被験者数が限られるため明確な解釈は困難であった。

ベースライン時のニンテダニブ使用の有無（非 AF 層，AF 層）別の部分集団

ニンテダニブ使用なしの集団では，52 週時の FVC（mL）のベースラインからの調整済み平均絶対変化量は，プラセボ群−195.59 mL（95%CI：−298.02～−93.15），本薬 9 mg 群−40.67 mL（95%CI：−128.09～−46.75），本薬 18 mg 群−66.75 mL（95%CI：−154.57～21.07）であった。52 週時の FVC（mL）のベースラインからの絶対変化量のプラセボ群との調整済み平均値の差は，本薬 9 mg 群では 154.91 mL（95%CI：20.11～289.72），本薬 18 mg 群では 128.83 mL（95%CI：−6.54～264.21）であった。

ニンテダニブ使用ありの集団では，52 週時の FVC（mL）のベースラインからの調整済み平均絶対変化量は，プラセボ群−177.50 mL（95%CI：−277.55～−77.45），本薬 9 mg 群−113.60 mL（95%CI：−230.03～2.84），本薬 18 mg 群−210.75 mL（95%CI：−324.38～−97.12）であった。52 週時の FVC（mL）のベースラインからの絶対変化量のプラセボ群との調整済み平均値の差は，本薬 9 mg 群では 63.91 mL（95%CI：−88.65～216.46），本薬 18 mg 群では−33.25 mL（95%CI：−184.04～117.55）であった。

ニンテダニブ使用の有無での投与群の比較では，52 週時の FVC（mL）のベースラインからの低下の程度（調整済み平均絶対変化量）は，ニンテダニブ使用ありの本薬群（本薬 9 mg 群−113.60 mL，本薬 18 mg 群−210.75 mL）と比較して，ニンテダニブ使用なしの本薬群（本薬 9 mg 群−40.67 mL，本薬 18 mg 群−66.75 mL）で低下の程度が小さかった。ニンテダニブ使用なしのプラセボ群（−195.59 mL）ではニンテダニブ使用ありのプラセボ群（−177.50 mL）と比較して低下の程度がやや大きかった。

ニンテダニブ使用なしの全体集団（CTD 2.7.3 本体 表 2.2.2.1.3: 1 参照）とニンテダニブ使用なしの日本人集団の比較では，52 週時の FVC（mL）のベースラインからの低下の程度（調整済み平均絶対変化量）は，全体集団のプラセボ群（−154.1 mL）と比較して日本人集団プラセボ群（−195.59 mL）では大きく，全体集団の本薬群（本薬 9 mg 群−82.3 mL，本薬 18 mg 群−95.2 mL）と比較して日本人集団の本薬群（本薬 9 mg 群−40.67 mL，本薬 18 mg 群−66.75 mL）で小さかった。

ニンテダニブ使用ありの全体集団（CTD 2.7.3 本体 表 2.2.2.1.3: 1 参照）とニンテダニブ使用ありの日本人集団の比較では，52 週時の FVC（mL）のベースラインからの低下の程度（調整済み平均絶対変化量）は，全体集団のプラセボ群（−180.9 mL）と比較して日本人集団プラセボ群（−177.50 mL）では同程度で，全体集団の本薬群（本薬 9 mg 群−87.8 mL，本薬 18 mg 群−102.9 mL）と比較して日本人集団の本薬群（本薬 9 mg 群−113.60 mL，本薬 18 mg 群−210.75 mL）で大きかった。

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.2.2.1.3: 1　ベースライン時のニンテダニブ使用の有無別の 52 週時の FVC（mL）のベースラインからの絶対変化量－FAS（1305-0023 試験，日本人集団：DBL1）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
Patients without background nintedanib, N analysed[1]	22		30		32	
Baseline (mean, SD)	2064.68	612.36	2303.63	615.34	2446.28	673.86
Week 52 change from baseline						
Adjusted mean	−195.59		−40.67		−66.75	
95% CI	−298.02	−93.15	−128.09	46.75	−154.57	21.07
Comparison vs. placebo						
Adjusted mean	--		154.91		128.83	
95% CI	--		20.11	289.72	−6.54	264.21
Patients with background nintedanib, N analysed[1]	24		19		18	
Baseline (mean, SD)	2129.58	533.50	1907.42	487.86	2133.11	833.68
Week 52 change from baseline						
Adjusted mean	−177.50		−113.60		−210.75	
95% CI	−277.55	−77.45	−230.03	2.84	−324.38	−97.12
Comparison vs. placebo						
Adjusted mean	--		63.91		−33.25	
95% CI	--		−88.65	216.46	−184.04	117.55

bid：1 日 2 回投与，CI：信頼区間，DBL1：初回データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，FVC：努力肺活量，HRCT：高分解能コンピュータ断層撮影，MMRM：混合効果反復測定モデル，N：number，Nera：ネランドミラスト，SD：標準偏差
各 Visit 時における治療（カテゴリー変数）の効果，各 Visit 時におけるベースライン時のニンテダニブ投与（カテゴリー変数）の効果，各 Visit 時におけるベースライン時の HRCT パターン（カテゴリー変数）の効果，及び各 Visit 時におけるベースライン時の FVC（mL）（連続変数）の効果を固定効果として含めた MMRM に基づく。Visit は反復測定とし，被験者内誤差のモデリングには無構造の共分散構造を用いた。
1　ベースライン時及び少なくとも 1 つのベースライン後の測定値を有する被験者を含めた。
引用元：CTD 5.3.5.1-03-02_1305-0023 試験 J-DBL1_206893_11189366_Table 15.2.1.3.6: 1 J

ベースライン時の HRCT パターン別の部分集団

全体として，ベースライン時の HRCT パターン別の両部分集団で，本薬（9 mg 及び 18 mg の 1 日 2 回投与）の治療効果は一貫していた。プラセボ群に対する本薬 9 mg 群の治療効果は，両部分集団で同様であったが，プラセボ群に対する本薬 18 mg 群の治療効果については，その他の線維化パターンの集団での効果が，UIP 又は UIP 様の線維化パターンの集団と比較して数値的に大きかった（表 2.2.2.1.3: 2 及び［CTD 5.3.5.1-03-02_1305-0023 試験 J-DBL1_206893_11189366_Figure 15.2.1.3.8: 1 J］）。ただし，その他の線維化パターンの集団の被験者数が少ないため（プラセボ群 8 名，本薬 9 mg 群 7 名，本薬 18 mg 群 9 名；表 2.2.1.2.2: 1 参照），明確な解釈は困難であった。

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.2.2.1.3: 2　ベースライン時の HRCT パターン別の 52 週時の FVC（mL）のベースラインからの絶対変化量－FAS（1305-0023 試験，日本人集団：DBL1）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
Patients with UIP or UIP-like fibrotic pattern on baseline HRCT, N analysed[1]	38		42		41	
Baseline (mean, SD)	2101.45	582.97	2128.71	569.07	2372.17	766.34
Week 52 change from baseline						
Adjusted mean	−180.55		−71.49		−149.21	
95% CI	−260.03	−101.08	−145.88	2.89	−224.86	−73.56
Comparison vs. placebo						
Adjusted mean	--		109.06		31.34	
95% CI	--		0.43	217.69	−78.46	141.14
Patients with other fibrotic patterns on baseline HRCT, N analysed[1]	8		7		9	
Baseline (mean, SD)	2084.75	520.05	2277.71	783.20	2131.00	637.07
Week 52 change from baseline						
Adjusted mean	−162.57		−64.10		14.87	
95% CI	−337.61	12.47	−264.82	136.62	−151.98	181.71
Comparison vs. placebo						
Adjusted mean	--		98.46		177.43	
95% CI	--		−167.43	364.35	−63.52	418.39

bid：1 日 2 回投与，CI：信頼区間，DBL1：初回データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，FVC：努力肺活量，HRCT：高分解能コンピュータ断層撮影，MMRM：混合効果反復測定モデル，N：number，Nera：ネランドミラスト，SD：標準偏差，UIP：通常型間質性肺炎
各 Visit 時における治療（カテゴリー変数）の効果，各 Visit 時におけるベースライン時のニンテダニブ投与（カテゴリー変数）の効果，各 Visit 時におけるベースライン時の HRCT パターン（カテゴリー変数）の効果，及び各 Visit 時におけるベースライン時の FVC（mL）（連続変数）の効果を固定効果として含めた MMRM に基づく。Visit は反復測定とし，被験者内誤差のモデリングには無構造の共分散構造を用いた。
1　ベースライン時及び少なくとも 1 つのベースライン後の測定値を有する被験者を含めた。
引用元：CTD 5.3.5.1-03-02_1305-0023 試験 J-DBL1_206893_11189366_Table 15.2.1.3.8: 1 J

2.2.2.2　重要な副次評価項目

重要な副次評価項目は，検証的な評価項目であり，治験薬の初回投与日から，ILD の初回急性増悪（確定したイベント及び疑われるイベント［定義は CTD 2.7.3 本体 1.3.2.2 項参照］），呼吸器疾患による初回入院，又は死亡のいずれかが最初に発生するまでの期間であった。ILD の急性増悪及び呼吸器疾患による入院については独立判定委員会による判定は実施しなかった。

2.2.2.2.1　重要な副次評価項目の主要解析

2.2.2.2.1.1　DBL1

重要な副次評価項目では，52 週間以降のデータを含む DBL1 の全データを用いた。

DBL1 までの治験期間中に，ILD の初回急性増悪，呼吸器疾患による初回入院，又は死亡のいずれかが最初に発生するまでの期間（重要な副次評価項目）の概要を表 2.2.2.2.1.1: 1 に示す。また，同表には 52 週時にイベントの発生が認められている被験者の推定確率も含めた。

重要な副次評価項目のイベントが発生した被験者は，プラセボ群 21 名（45.7%），本薬 9 mg 群 14 名（28.6%），本薬 18 mg 群 11 名（21.6%）であった。重要な副次評価項目について，プラセ

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

ボ群に対するハザード比は，本薬 9 mg 群では 0.65（95%CI：0.33～1.30），本薬 18 mg 群では 0.44（95%CI：0.21～0.92）であった。

重要な副次評価項目への寄与が最も大きかったイベントは，呼吸器疾患による入院であり，重要な副次評価項目の最初に発生したイベントの半数以上を占めた（表 2.2.2.2.1.1: 1）。

52 週時にイベントの発生が認められている被験者の推定割合は，プラセボ群 34.99%（95%CI：23.10～50.64），本薬 9 mg 群 22.45%（95%CI：13.11～36.86），本薬 18 mg 群 13.73%（95%CI：6.79～26.65）であった（表 2.2.2.2.1.1: 1）。

重要な副次評価項目の構成要素を個別の評価項目として解析した結果を，2.2.2.3.2 項（ILD の急性増悪），2.2.2.3.3 項（呼吸器疾患による入院）及び 2.2.2.3.4 項（死亡）に示す。

表 2.2.2.2.1.1: 1　ILD の初回急性増悪，呼吸器疾患による初回入院，又は死亡のいずれかが最初に発生するまでの期間（重要な副次評価項目）－FAS（1305-0023 試験，日本人集団：DBL1）

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

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

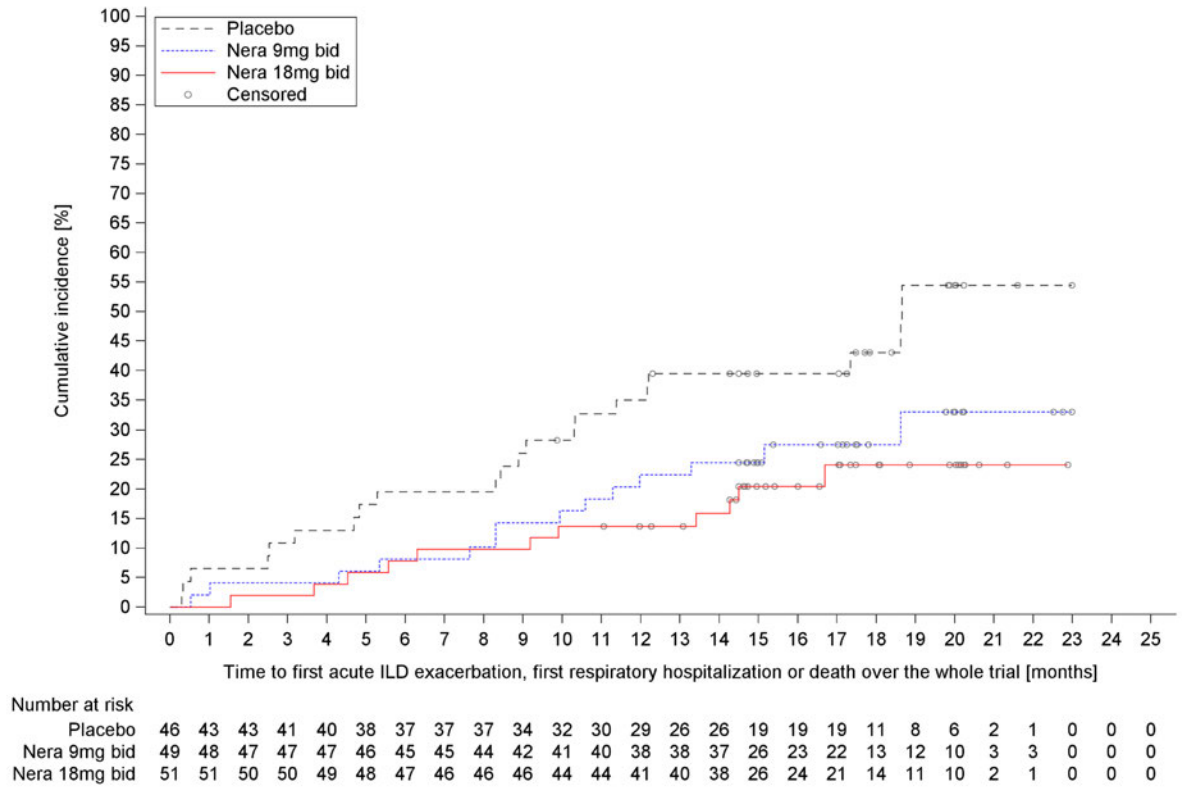
1　治療，ベースライン時のニンテダニブ投与，ベースライン時の HRCT パターン，年齢，ベースライン時の%FVC，及びベースライン時の%DLCO（Hb 補正）を共変量として含めた Cox 比例ハザードモデル。

2　Kaplan-Meier 推定量に基づく

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

累積イベント発生率は，DBL1 までの治験期間を通して，本薬 9 mg 群及び本薬 18 mg 群で数値的に低値であった（図 2.2.2.2.1.1: 1）。DBL1 で治験薬の投与期間が 15 カ月以上 18 カ月未満であった被験者が各投与群で約 68.6%～79.6%（表 2.2.1.3.1: 1）であったとおり，この期間で相当数の管理上の打ち切りが発生した。

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



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

図 2.2.2.2.1.1: 1　ILD の初回急性増悪，呼吸器疾患による初回入院，又は死亡のいずれかが最初に発生するまでの期間（重要な副次評価項目）の Kaplan-Meier 推定量に基づく累積イ　ント発生率－FAS（1305-0023 試験，日本人集団：DBL1）

2.2.2.2.2　重要な副次評価項目の感度分析及び補足解析

日本人集団を対象とした重要な副次評価項目の感度分析は実施しなかった。補足解析（1.4.2 項）の結果を，［CTD 5.3.5.1-03-02_1305-0023 試験 J-DBL1_206893_11189366_Table 15.2.2.1.4.3: 1 J, Figure 15.2.2.1.4.3: 1 J］及び［CTD 5.3.5.1-03-02_1305-0023 試験 J-DBL1_206893_11189366_Table 15.2.2.1.4.3: 2 J，Figure 15.2.2.1.4.3: 2 J］に示す。

2.2.2.2.3　重要な副次評価項目の部分集団解析

2.2.2.2.3.1　DBL1

日本人集団を対象として，1.4.2 項に示した部分集団を検討した。ベースライン時のニンテダニブ使用状況による部分集団解析の結果を表 2.2.2.2.3.1: 1 及び［CTD 5.3.5.1-03-02_1305-0023 試験 J-DBL1_206893_11189366_Table 15.2.2.1.3.6: 2 J，Table 15.2.2.1.3.7: 2 J，Figure 15.2.2.1.3.6: 1 J，Figure 15.2.2.1.3.7: 1 J］に示す。ベースライン時の%FVC 及び体重による部分集団解析の結果は［CTD 5.3.5.1-03-02_1305-0023 試験 J-DBL1_206893_11189366_Table 15.2.2.1.3.5: 1～2 J, Figure 15.2.2.1.3.5:

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1 J］及び［CTD 5.3.5.1-03-02_1305-0023 試験 J-DBL1_206893_11189366_Table 15.2.2.1.3.7: 1～2 J, Figure 15.2.2.1.3.7: 1 J］を参照のこと。日本人集団の部分集団解析では，各部分集団の被験者数が限られるため明確な解釈は困難であった。

ベースライン時のニンテダニブ使用の有無（非 AF 層，AF 層）別の部分集団

ベースライン時のニンテダニブ使用状況による重要な副次評価項目のイベント発生までの期間の解析結果を表 2.2.2.2.3.1: 1 及び［CTD 5.3.5.1-03-02_1305-0023 試験 J-DBL1_206893_11189366_Figure 15.2.2.1.3.6: 1 J］に示す。

ニンテダニブ使用なしの集団では，重要な副次評価項目のイベントが発生した被験者は，プラセボ群 10/22 名（45.5%），本薬 9 mg 群 6/30 名（20.0%），本薬 18 mg 群 4/32 名（12.5%）であった。重要な副次評価項目について，プラセボ群に対するハザード比は，本薬 9 mg 群では 0.44（95%CI：0.16～1.25），本薬 18 mg 群では 0.27（95%CI：0.08～0.87）であった。

ニンテダニブ使用ありの集団では，重要な副次評価項目のイベントが発生した被験者は，プラセボ群 11/24 名（45.8%），本薬 9 mg 群 8/19 名（42.1%），本薬 18 mg 群 7/19 名（36.8%）であった。重要な副次評価項目について，プラセボ群に対するハザード比は，本薬 9 mg 群では 0.88（95%CI：0.35～2.21），本薬 18 mg 群では 0.62（95%CI：0.24～1.61）であった。

表 2.2.2.2.3.1: 1　ベースライン時のニンテダニブ使用の有無別の ILD の初回急性増悪，呼吸器疾患による初回入院，又は死亡のいずれかが最初に発生するまでの期間（重要な副次評価項目）－FAS（1305-0023 試験，日本人集団：DBL1）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
Patients without background nintedanib (N %)	22	100.0	30	100.0	32	100.0
Patients with event (N %)	10	45.5	6	20.0	4	12.5
HR vs. placebo	--		0.44		0.27	
95% CI			0.16	1.25	0.08	0.87
Patients with background nintedanib (N %)	24	100.0	19	100.0	19	100.0
Patients with event (N %)	11	45.8	8	42.1	7	36.8
HR vs. placebo	--		0.88		0.62	
95% CI			0.35	2.21	0.24	1.61

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

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

引用元：CTD 5.3.5.1-03-02_1305-0023 試験 J-DBL1_206893_11189366_Table 15.2.2.1.3.6: 1 J

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

ベースライン時の HRCT パターン別の部分集団

ベースライン時のニンテダニブ使用状況による重要な副次評価項目のイベント発生までの期間の解析結果を表 2.2.2.2.3.1: 2 及び［CTD 5.3.5.1-03-02_1305-0023 試験 J-DBL1_206893_11189366_Figure 15.2.2.1.3.8: 1 J］に示す。

UIP 又は UIP 様の線維化パターンの集団では，重要な副次評価項目のイベントが発生した被験者は，プラセボ群 16/38 名（42.1%），本薬 9 mg 群 12/42 名（28.6%），本薬 18 mg 群 10/42 名（23.8%）であった。重要な副次評価項目について，プラセボ群に対するハザード比は，本薬 9 mg 群では 0.73（95%CI：0.34～1.56），本薬 18 mg 群では 0.65（95%CI：0.29～1.45）であった。

その他の線維化パターンの集団では，重要な副次評価項目のイベントが発生した被験者は，プラセボ群 5/8 名（62.5%），本薬 9 mg 群 2/7 名（28.6%），本薬 18 mg 群 1/9 名（11.1%）であった。その他の線維化パターンの集団では，重要な副次評価項目のイベントが発生した被験者の総数は 10 名未満であったため，プラセボ群に対するハザード比を推定しなかった。

表 2.2.2.2.3.1: 2 ベースライン時の HRCT パターン別の ILD の初回急性増悪，呼吸器疾患による初回入院，又は死亡のいずれかが最初に発生するまでの期間（重要な副次評価項目）－FAS（1305-0023 試験，日本人集団：DBL1）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
Patients with UIP or UIP-like fibrotic pattern on baseline HRCT (N %)	38	100.0	42	100.0	42	100.0
Patients with event (N %)	16	42.1	12	28.6	10	23.8
HR vs. placebo	--		0.73		0.65	
95% CI			0.34	1.56	0.29	1.45
Patients with other fibrotic patterns on baseline HRCT (N %)	8	100.0	7	100.0	9	100.0
Patients with event (N %)[1]	5	62.5	2	28.6	1	11.1

bid：1 日 2 回投与，CI：信頼区間，DBL1：初回データベースロック，DLCO：一酸化炭素肺拡散能，%DLCO：DLCO の予測値に対する割合，FAS：最大の解析対象集団，FVC：努力肺活量，%FVC：FVC の予測値に対する割合，Hb：ヘモグロビン，HR：ハザード比，HRCT：高分解能コンピュータ断層撮影，ILD：間質性肺疾患，N：number，Nera：ネランドミラスト，UIP：通常型間質性肺炎
治療，ベースライン時のニンテダニブ投与，年齢，ベースライン時の%FVC，及びベースライン時の%DLCO（Hb 補正），ベースライン時の HRCT パターン，ベースライン時の HRCT パターンと治療の交互作用を共変量として含めた Cox 比例ハザードモデル
1 イベントが発生した被験者数が部分集団内で 10 名未満であった場合，イベントが発生した被験者の割合のみ示した。
引用元：CTD 5.3.5.1-03-02_1305-0023 試験 J-DBL1_206893_11189366_Table 15.2.2.1.3.8: 1 J

2.2.2.3 重要な副次評価項目に関連する副次評価項目又はその他の評価項目

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

2.2.2.3.1.1 DBL1

重要な副次評価項目に含まれる各臨床イベントが最初に発生するまでの期間に基づくすべての副次評価項目及びその他の評価項目について，DBL1 の全データを用いた結果の概要を表 2.2.2.3.1.1: 1 に示す。

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

DBL1 までの治験期間中に各臨床イベントが認められた被験者の割合は，プラセボ群，本薬 9 mg 群，本薬 18 mg 群の順に，ILD の急性増悪又は死亡について 28.3%（13/46 名），14.3%（7/49 名），9.8%（5/51 名），呼吸器疾患による入院又は死亡について 45.7%（21/46 名），28.6%（14/49 名），21.6%（11/51 名），死亡について 17.4%（8/46 名），10.2%（5/49 名），7.8%（4/51 名），原因を問わない非待機的入院が発生した又は死亡について 54.3%（25/46 名），36.7%（18/49 名），41.2%（21/51 名）であった（表 2.2.2.3.1.1: 1）。

表 2.2.2.3.1.1: 1　重要な副次評価項目に含まれる各臨床イベントが最初に発生するまでの期間（副次評価項目及びその他の評価項目）－FAS（1305-0023 試験，日本人集団：DBL1）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
Number of patients (N %)	46	100.0	49	100.0	51	100.0
Patients with acute ILD exacerbation or death (N %)	13	28.3	7	14.3	5	9.8
HR vs. placebo	--		0.53		0.37	
95% CI			0.21	1.35	0.13	1.07
Acute ILD exacerbation (N %)[1]	8	17.4	4	8.2	4	7.8
Patients with hospitalisation for respiratory cause or death (N %)	21	45.7	14	28.6	11	21.6
HR vs. placebo	--		0.66		0.44	
95% CI			0.33	1.31	0.21	0.92
Hospitalisation for respiratory cause (N %)	18	39.1	13	26.5	11	21.6
HR vs. placebo	--		0.73		0.51	
95% CI			0.35	1.50	0.24	1.10
Death (N %)[1]	8	17.4	5	10.2	4	7.8
Patients with non-elective hospitalisation for any cause or death (N %)	25	54.3	18	36.7	21	41.2
HR vs. placebo	--		0.68		0.78	
95% CI			0.37	1.26	0.43	1.42

bid：1 日 2 回投与，CI：信頼区間，DBL1：初回データベースロック，DLCO：一酸化炭素肺拡散能，%DLCO：DLCO の予測値に対する割合，FAS：最大の解析対象集団，FVC：努力肺活量，%FVC：FVC の予測値に対する割合，Hb：ヘモグロビン，HR：ハザード比，HRCT：高分解能コンピュータ断層撮影，ILD：間質性肺疾患，N：number，Nera：ネランドミラスト
治療，ベースライン時のニンテダニブ投与，ベースライン時の HRCT パターン，年齢，ベースライン時の%FVC 及びベースライン時の%DLCO（Hb 補正）を共変量として含めた Cox 比例ハザードモデル
1　イベントが発生した被験者数が 20 名未満であった場合，イベントが発生した被験者の割合のみ示した。
引用元：CTD 5.3.5.1-03-02_1305-0023 試験 J-DBL1_206893_11189366_Table 15.2.2.2.2.1: 1 J，Table 15.2.3.3.1: 1 J，Table 15.2.2.2.2.2: 1 J，Table 15.2.3.3.2: 1 J，Table 15.2.2.2.2.5: 1 J，Table 15.2.3.3.8: 1 J

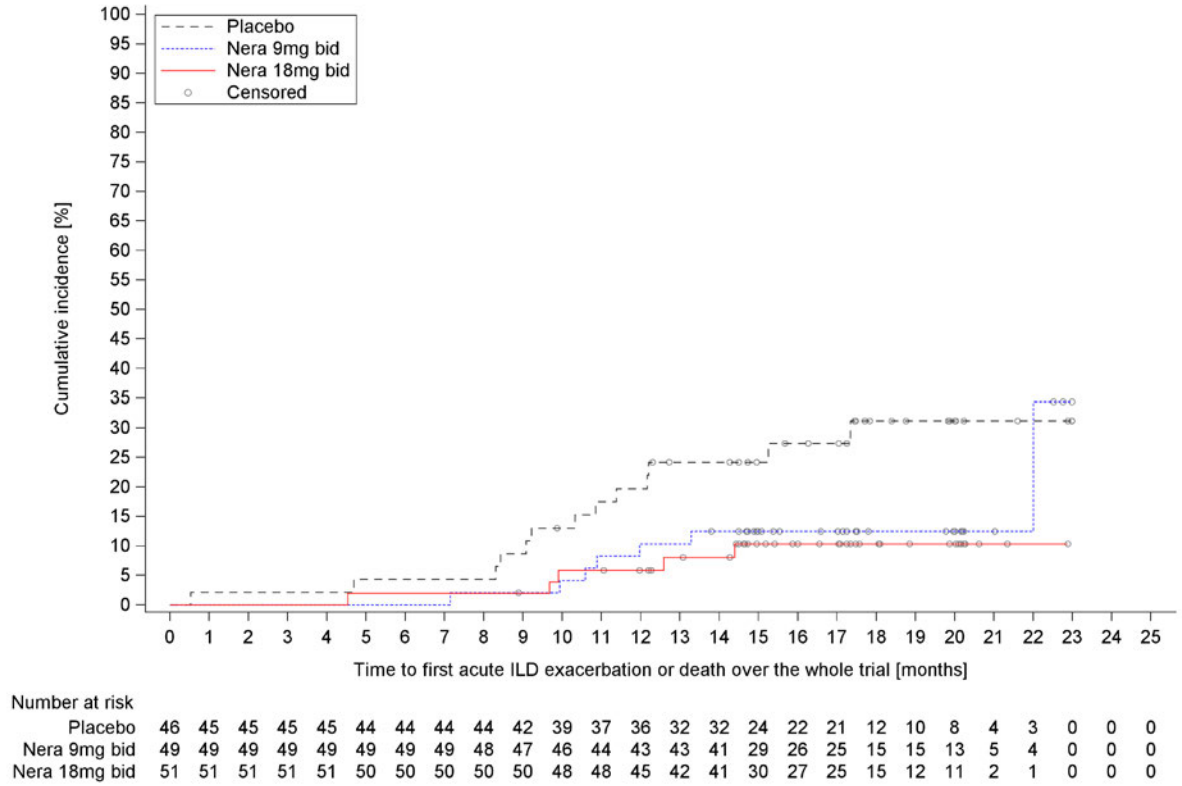
2.2.2.3.2　ILD の急性増悪又は死亡までの期間－副次評価項目，ILD の急性増悪までの期間－その他の評価項目

2.2.2.3.2.1　DBL1

DBL1 までの治験期間中に ILD の急性増悪（確定したイベント又は疑われるイベント）が認められた又は死亡した被験者の割合は，プラセボ群 28.3%（13/46 名），本薬 9 mg 群 14.3%（7/49 名），本薬 18 mg 群 9.8%（5/51 名）であった。プラセボ群に対するハザード比は，本薬 9 mg 群

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

では 0.53（95%CI：0.21～1.35），本薬 18 mg 群では 0.37（95%CI：0.13～1.07）であった（表 2.2.2.3.1.1: 1 及び図 2.2.2.3.2.1: 1）。



bid：1 日 2 回投与，DBL1：初回データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，ILD：間質性肺疾患，Nera：ネランドミラスト
引用元：CTD 5.3.5.1-03-02_1305-0023 試験 J-DBL1_206893_11189366_Figure 15.2.2.2.2.1: 1 J

図 2.2.2.3.2.1: 1　ILD の初回急性増悪又は死亡までの期間の Kaplan-Meier 推定量に基づく累積イベント発生率－FAS（1305-0023 試験，日本人集団：DBL1）

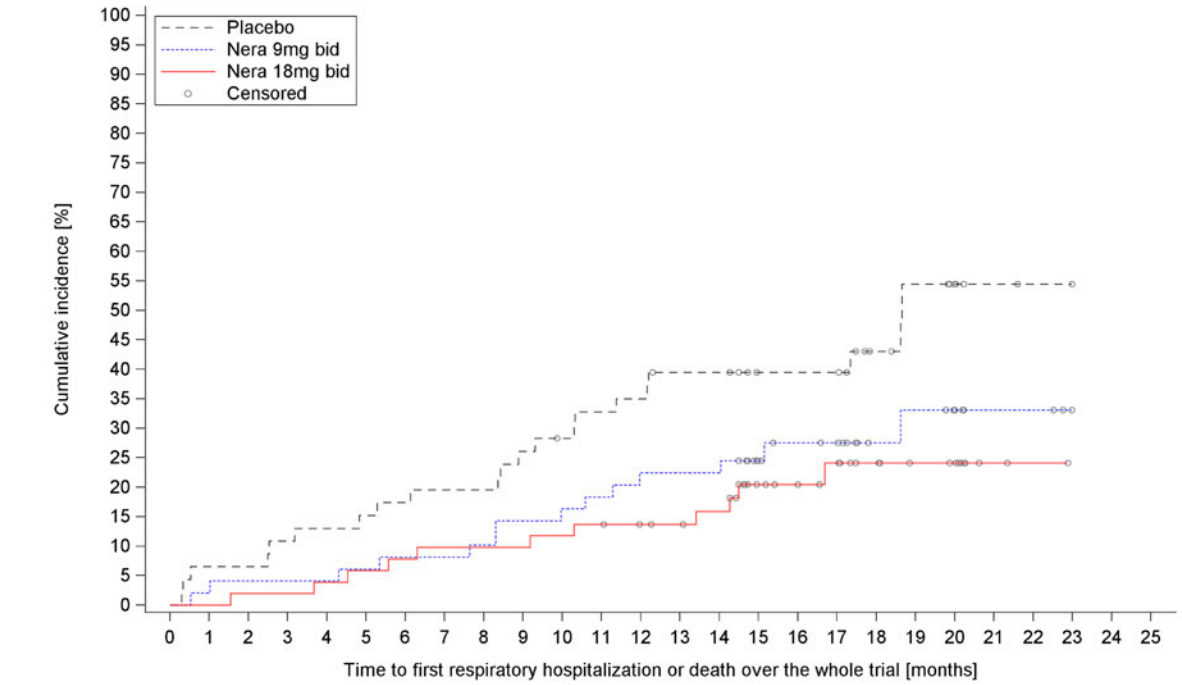
DBL1 までの治験期間中に ILD の急性増悪（確定したイベント又は疑われるイベント）が認められた被験者は，プラセボ群 8 名（17.4%），本薬 9 mg 群 4 名（8.2%）及び本薬 18 mg 群 4 名（7.8%）であった（表 2.2.2.3.1.1: 1）。

2.2.2.3.3　呼吸器疾患による入院又は死亡までの期間－副次評価項目，呼吸器疾患による入院までの期間－その他の評価項目

2.2.2.3.3.1　DBL1

DBL1 までの治験期間中に呼吸器疾患による入院が発生した又は死亡した被験者の割合は，プラセボ群 45.7%（21/46 名），本薬 9 mg 群 28.6%（14/49 名），本薬 18 mg 群 21.6%（11/51 名）であった。プラセボ群に対するハザード比は，本薬 9 mg 群では 0.66（95%CI：0.33～1.31），本薬 18 mg 群では 0.44（95%CI：0.21～0.92）であった（表 2.2.2.3.1.1: 1 及び図 2.2.2.3.3.1: 1）。

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



Number at risk

Placebo	46	43	43	41	40	39	38	37	37	34	32	30	29	26	26	19	19	19	11	8	6	2	1	0	0	0
Nera 9mg bid	49	48	47	47	47	46	45	45	44	42	41	40	38	38	38	26	23	22	13	12	10	3	3	0	0	0
Nera 18mg bid	51	51	50	50	49	48	47	46	46	46	45	44	41	40	38	26	24	21	14	11	10	2	1	0	0	0

bid：1 日 2 回投与，DBL1：初回データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，Nera：ネランドミラスト
引用元：CTD 5.3.5.1-03-02_1305-0023 試験 J-DBL1_206893_11189366_Figure 15.2.2.2.2.2: 1 J

図 2.2.2.3.3.1: 1　呼吸器疾患による初回入院又は死亡までの期間の Kaplan-Meier 推定量に基づく累積イベント発生率－FAS（1305-0023 試験，日本人集団：DBL1）

DBL1 までの治験期間中に呼吸器疾患による入院が発生した被験者の割合は，プラセボ群 39.1%，本薬 9 mg 群 26.5%，本薬 18 mg 群 21.6%であった。プラセボ群に対するハザード比は，本薬 9 mg 群では 0.73（95%CI：0.35～1.50），本薬 18 mg 群では 0.51（95%CI：0.24～1.10）であった（表 2.2.2.3.1.1: 1）。

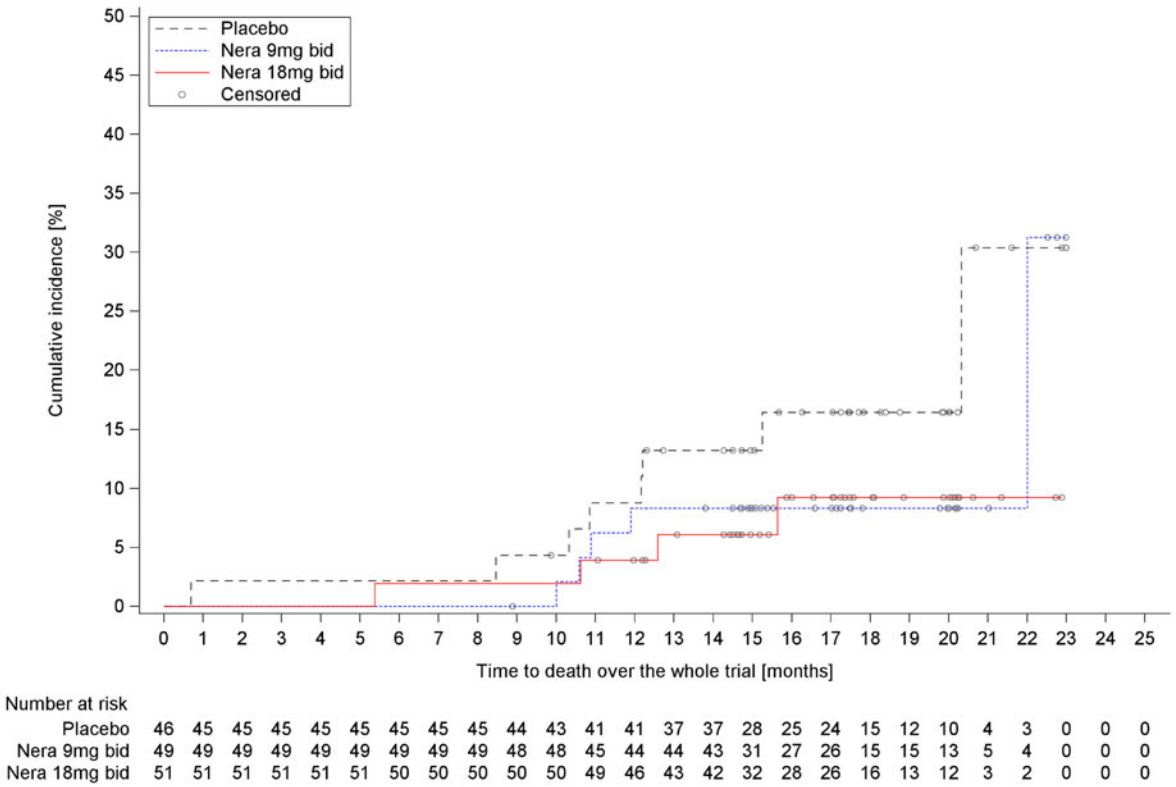
呼吸器疾患による入院に至った有害事象で，最もよくみられた SOC は「一般・全身障害および投与部位の状態」であり，発現被験者数は 20 名であった。次いで「感染症および寄生虫症」（発現被験者数 19 名）であり，「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（発現被験者数は 14 名）であった。「一般・全身障害および投与部位の状態」の発現被験者数はプラセボ群 10 名，本薬 9 mg 群 6 名，本薬 18 mg 群 4 名であり，最もよくみられた PT は状態悪化であった。「感染症および寄生虫症」の発現被験者数はプラセボ群 9 名，本薬 9 mg 群 3 名，本薬 18 mg 群 7 名であり，最もよくみられた PT は細菌性肺炎であった。「呼吸器、胸郭および縦隔障害」の発現被験者数はプラセボ群 4 名，本薬 9 mg 群 6 名，本薬 18 mg 群 4 名であり，発現した PT にはばらつきが認められた（［CTD 5.3.5.1-03-02_1305-0023 試験 J-DBL1_206893_11189366_Appendix 16.1.13.1_Table 7.3.4.2 J］）。

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2.2.2.3.4 死亡までの期間－副次評価項目

2.2.2.3.4.1 DBL1

DBL1 までの治験期間中に死亡した被験者は，プラセボ群 8 名（17.4%），本薬 9 mg 群 5 名（10.2%），本薬 18 mg 群 4 名（7.8%）であった（表 2.2.2.3.1.1: 1）。Kaplan-Meier 推定量に基づく，52 週時にイベント（死亡）が認められている被験者の推定割合は，プラセボ群 8.80%（95%CI：3.39～21.77），本薬 9 mg 群 8.33%（95%CI：3.21～20.70），本薬 18 mg 群 3.92%（95%CI：1.00～14.78）であった（［CTD 5.3.5.1-03-02_1305-0023 試験 J-DBL1_206893_11189366_Table 15.2.2.2.2.5: 2 J］及び図 2.2.2.3.4.1: 1）。



bid：1 日 2 回投与，DBL1：初回データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，Nera：ネランドミラスト
引用元：CTD 5.3.5.1-03-02_1305-0023 試験 J-DBL1_206893_11189366_Figure 15.2.2.2.2.5: 1 J

図 2.2.2.3.4.1: 1 死亡までの期間の Kaplan-Meier 推定量に基づく累積イベント発生率－FAS（1305-0023 試験，日本人集団：DBL1）

独立判定委員会は，すべての死亡例について盲検下で調査し，主な死因（心血管系，呼吸器系，又はそれ以外）を判定した。日本人被験者の 16 件の死亡のうち 15 件（プラセボ群 7 件，本薬 9 mg 群 4 件，本薬 18 mg 群 4 件）で死因が判定された。このうち 9 件（プラセボ群 3 件，本薬 9 mg 群 3 件，本薬 18 mg 群 3 件）が原疾患の間質性肺疾患，3 件（プラセボ群 2 件，本薬 18 mg 群 1 件）が肺炎，2 件（プラセボ群 1 件，本薬 9 mg 群 1 件）が判定不能，1 件（プラセボ群 1 件）が心突

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

然死であった（［CTD 5.3.5.1-03-02_1305-0023 試験 J-DBL1_206893_11189366_Table 15.2.2.2.2.5: 3 J］）。

2.2.2.3.5 原因を問わない非待機的入院又は死亡までの期間－その他の評価項目

2.2.2.3.5.1 DBL1

DBL1 までの治験期間中に原因を問わない非待機的入院が発生した又は死亡した被験者の割合は，プラセボ群 54.3%，本薬 9 mg 群 36.7%，本薬 18 mg 群 41.2%であった。プラセボ群に対するハザード比は，本薬 9 mg 群では 0.68（95%CI：0.37～1.26），本薬 18 mg 群では 0.78（95%CI：0.43 ～ 1.42 ）であった（表 2.2.2.3.1.1: 1 及び［CTD 5.3.5.1-03-02_1305-0023 試験 J-DBL1_206893_11189366_Figure 15.2.3.3.8: 1 J］）。

2.2.2.3.6 呼吸器疾患による入院の年間発生率－その他の評価項目

2.2.2.3.6.1 DBL1

日本人集団では，呼吸器疾患による入院の年間発生率について，DBL1 のデータに基づく解析は実施しなかった。

2.2.2.4 FVC に関連する副次評価項目又はその他の評価項目

2.2.2.4.1 FVC（mL）のベースラインからの絶対変化量－その他の評価項目

26 週時及び各 DBL の全データの FVC（mL）のベースラインからの絶対変化量は，その他の評価項目であった。

2.2.2.4.1.1 DBL1

26 週時の FVC（mL）のベースラインからの絶対変化量を表 2.2.2.4.1.1: 1 に示す。

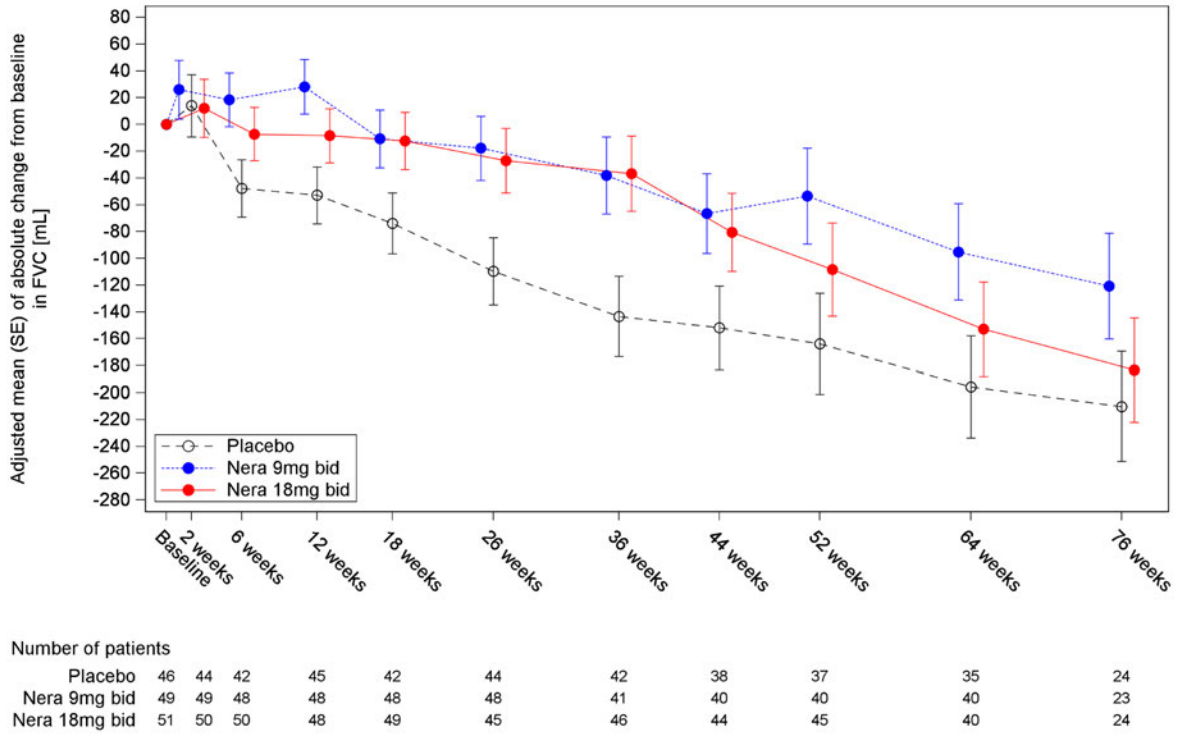
DBL1 までの各 Visit 時の結果を［CTD 5.3.5.1-03-02_1305-0023 試験 J-DBL1_206893_11189366_Table 15.2.3.1.1: 3 J］及び図 2.2.2.4.1.1: 1 に示す。64 週時（DBL1 で被験者の約 50%が利用可能な測定値あり）の FVC（mL）のベースラインからの調整済み平均絶対変化量は，プラセボ群−195.75 mL（95%CI：−270.71～−120.79），本薬 9 mg 群−95.16 mL（95%CI：−166.25～−24.07），本薬 18 mg 群−152.79 mL（95%CI：−222.29～−83.29）であった。64 週時におけるプラセボ群との差の点推定値は，両用量の本薬群で正の値であった（本薬 9 mg 群 100.58 mL，本薬 18 mg 群 42.96 mL）。

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.2.2.4.1.1: 1　26 週時の FVC（mL）のベースラインからの絶対変化量－FAS（1305-0023 試験，日本人集団：DBL1）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
Number of patients in FAS	46		49		51	
Number of patients analysed	46		49		50	
Week 26 change from baseline						
Adjusted mean	−112.65		−17.71		−31.23	
95% CI	−161.82	−63.48	−65.03	29.62	−78.73	16.28
Comparison vs. placebo						
Adjusted mean	--		94.94		81.42	
95% CI	--		26.60	163.28	12.56	150.29

bid：1 日 2 回投与，CI：信頼区間，DBL1：初回データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，FVC：努力肺活量，HRCT：高分解能コンピュータ断層撮影，MMRM：混合効果反復測定モデル，Nera：ネランドミラスト
各 Visit 時における治療（カテゴリー変数）の効果，各 Visit 時におけるベースライン時のニンテダニブ投与（カテゴリー変数）の効果，各 Visit 時におけるベースライン時の HRCT パターン（カテゴリー変数）の効果，及び各 Visit 時におけるベースライン時の FVC（mL）（連続変数）の効果を固定効果として含めた MMRM に基づく。Visit は反復測定とし，被験者内誤差のモデリングには無構造の共分散構造を用いた。
引用元：CTD 5.3.5.1-03-02_1305-0023 試験 J-DBL1_206893_11189366_Table 15.2.3.1.1: 2 J



bid：1 日 2 回投与，DBL1：初回データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，FVC：努力肺活量，Nera：ネランドミラスト，SE：標準誤差
死亡例に対するデータ補完せずに測定値に基づき算出した。
引用元：CTD 5.3.5.1-03-02_1305-0023 試験 J-DBL1_206893_11189366_Figure 15.2.3.1.1: 3 J

図 2.2.2.4.1.1: 1　治験期間中の FVC（mL）のベースラインからの調整済み平均絶対変化量（SE）－FAS（1305-0023 試験，日本人集団：DBL1）

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2.2.2.4.2 %FVC のベースラインからの絶対変化量－副次評価項目及びその他の評価項目

52 週時の%FVC のベースラインからの絶対変化量は，副次評価項目であった。26 週時及び各 DBL の全データの%FVC のベースラインからの絶対変化量は，その他の評価項目であった。

2.2.2.4.2.1 DBL1

52 週時の%FVC のベースラインからの調整済み平均絶対変化量は，プラセボ群−5.37%（95%CI：−7.58～−3.15），本薬 9 mg 群−2.34%（95%CI：−4.46～−0.21），本薬 18 mg 群−4.01%（95%CI：−6.11～1.91）であった。52 週時の%FVC のベースラインからの絶対変化量のプラセボ群との調整済み平均値の差は，本薬 9 mg 群では 3.03%（95%CI：−0.05～6.11），本薬 18 mg 群では 1.36%（95%CI：−1.71～4.43）であった（表 2.2.2.4.2.1: 1 及び図 2.2.2.4.2.1: 1）。

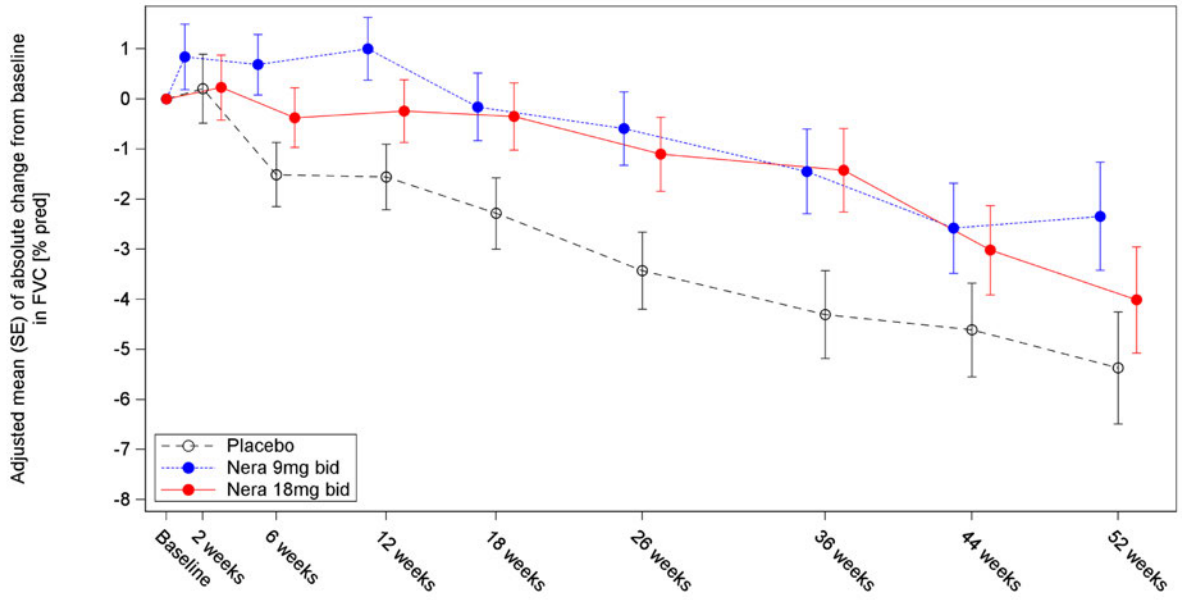
26 週時の%FVC のベースラインからの絶対変化量を表 2.2.2.4.2.1: 1 に示す。DBL1 までの各 Visit 時の結果を［CTD 5.3.5.1-03-02_1305-0023 試験 J-DBL1_206893_11189366_Table 15.2.3.1.3: 2 J, Figure 15.2.3.1.3: 2 J］に示す。

表 2.2.2.4.2.1: 1 26 週時及び 52 週時の%FVC のベースラインからの絶対変化量－FAS
（1305-0023 試験，日本人集団：DBL1）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
Number of patients in FAS	46		49		51	
Number of patients analysed	46		49		50	
Baseline (mean, SD)	65.52	14.04	69.72	15.13	72.50	18.14
Week 26 change from baseline						
Adjusted mean	−3.43		−0.59		−1.10	
95% CI	−4.95	−1.90	−2.05	0.87	−2.57	0.36
Comparison vs. placebo						
Adjusted mean	--		2.84		2.32	
95% CI	--		0.72	4.95	0.19	4.46
Week 52 change from baseline						
Adjusted mean	−5.37		−2.34		−4.01	
95% CI	−7.58	−3.15	−4.46	−0.21	−6.11	−1.91
Comparison vs. placebo						
Adjusted mean	--		3.03		1.36	
95% CI	--		−0.05	6.11	−1.71	4.43

bid：1 日 2 回投与，CI：信頼区間，DBL1：初回データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，FVC：努力肺活量，%FVC：FVC の予測値に対する割合，HRCT：高分解能コンピュータ断層撮影，MMRM：混合効果反復測定モデル，Nera：ネランドミラスト，SD：標準偏差
各 Visit 時における治療（カテゴリー変数）の効果，各 Visit 時におけるベースライン時のニンテダニブ投与（カテゴリー変数）の効果，各 Visit 時におけるベースライン時の HRCT パターン（カテゴリー変数）の効果，及び各 Visit 時におけるベースライン時の%FVC（連続変数）の効果を固定効果として含めた MMRM に基づく。Visit は反復測定とし，被験者内誤差のモデリングには無構造の共分散構造を用いた。
引用元：CTD 5.3.5.1-03-02_1305-0023 試験 J-DBL1_206893_11189366_Table 15.2.2.2.3: 1 J

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



Number of patients

Placebo	46	45	43	46	43	45	43	42	42
Nera 9mg bid	49	49	48	48	48	48	41	43	44
Nera 18mg bid	51	50	50	48	49	46	47	46	47

bid：1 日 2 回投与，DBL1：初回データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，FVC：努力肺活量，%FVC：FVC の予測値に対する割合，Nera：ネランドミラスト，%pred：percent predicted，SE：標準誤差
引用元：CTD 5.3.5.1-03-02_1305-0023 試験 J-DBL1_206893_11189366_Figure 15.2.2.2.3: 1 J

図 2.2.2.4.2.1: 1　52 週間の%FVC のベースラインからの調整済み平均絶対変化量（SE）－FAS（1305-0023 試験，日本人集団：DBL1）

2.2.2.4.3　52 週間の FVC の年間減少率（mL/年）－その他の評価項目

2.2.2.4.3.1　DBL1

52 週間の FVC の年間減少率（mL/年）は，プラセボ群−180.80 mL/年（95%CI：−247.82～−113.78），本薬 9 mg 群−108.15 mL/年（95%CI：−172.35～−43.94），本薬 18 mg 群−111.50 mL/年（95%CI：−175.02～−47.98）であった。52 週間の FVC の年間減少率（mL/年）のプラセボ群との調整済み平均値の差は，本薬 9 mg 群では 72.65 mL/年（95%CI：−20.53～165.83），本薬 18 mg 群では 69.30 mL/年（95%CI：−23.61～162.21）であった（表 2.2.2.4.3.1: 1）。

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.2.2.4.3.1: 1　52 週間の FVC の年間減少率（mL/年）－FAS（1305-0023 試験，日本人集団：DBL1）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
Number of patients analysed	45		49		50	
Rate of decline over 52 weeks	−180.80		−108.15		−111.50	
95% CI	−247.82	−113.78	−172.35	−43.94	−175.02	−47.98
Adjusted rate difference vs. placebo	--		72.65		69.30	
95% CI			−20.53	165.83	−23.61	162.21

bid：1 日 2 回投与，CI：信頼区間，DBL1：初回データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，FVC：努力肺活量，HRCT：高分解能コンピュータ断層撮影，Nera：ネランドミラスト
治療と時間の交互作用（カテゴリー変数）の効果，ベースライン時のニンテダニブ投与と時間の交互作用（カテゴリー変数）の効果，ベースライン時の HRCT パターンと時間の交互作用（カテゴリー変数）の効果，及びベースライン時の FVC（mL）と時間の交互作用（連続変数）の効果を固定効果として含めたランダム係数回帰に基づく。各被験者に対する時間と切片をランダム効果として含めた。
引用元：CTD 5.3.5.1-03-02_1305-0023 試験 J-DBL1_206893_11189366_Table 15.2.3.1.2: 1 J

2.2.2.4.4　%FVC のベースラインからの低下までの期間－副次評価項目及びその他の評価項目

評価項目は以下のとおりとした。

- 治験薬の初回投与日から，%FVC のベースラインからの以下（絶対変化量）の低下までの期間
  - 15%超（絶対変化量）の低下又は死亡－その他の評価項目
  - 10%超（絶対変化量）の低下又は死亡－副次評価項目
  - 10%超（絶対変化量）の低下－その他の評価項目
  - 5%超（絶対変化量）の低下又は死亡－その他の評価項目
- 治験薬の初回投与日から，%FVC のベースラインからの以下（相対変化量）の低下までの期間
  - 10%超（相対変化量）の低下又は死亡－その他の評価項目
  - 5%超（相対変化量）の低下又は死亡－その他の評価項目

2.2.2.4.4.1　DBL1

DBL1 の全データを用いた結果の概要を表 2.2.2.4.4.1: 1 に示す。

%FVC のベースラインからの 15%，10%若しくは 5%超（絶対変化量及び相対変化量）の低下が認められた又は死亡した被験者の割合は，プラセボ群と比較して本薬群で数値的に低かった。

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.2.2.4.4.1: 1　%FVC のベースラインからの低下までの期間に基づく評価項目－FAS
（1305-0023 試験，日本人集団：DBL1）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
Number of patients (N %)	46	100.0	49	100.0	51	100.0
Patients with an absolute decline from baseline in FVC % predicted of >15% or death (N %)	14	30.4	5	10.2	12	23.5
HR vs. placebo	--		0.34		0.98	
95% CI			0.12	0.96	0.45	2.15
Patients with an absolute decline from baseline in FVC % predicted of >10% or death (N %)	20	43.5	14	28.6	17	33.3
HR vs. placebo	--		0.67		0.92	
95% CI			0.33	1.33	0.48	1.78
An absolute decline from baseline in FVC % predicted of >10% (N %)	14	30.4	10	20.4	15	29.4
HR vs. placebo	--		0.68		1.15	
95% CI			0.30	1.54	0.54	2.45
Patients with a relative decline from baseline in FVC % predicted of >10% or death (N %)	27	58.7	20	40.8	22	43.1
HR vs. placebo	--		0.69		0.76	
95% CI			0.38	1.23	0.43	1.35
Patients with an absolute decline from baseline in FVC % predicted of >5% or death (N %)	32	69.6	32	65.3	27	52.9
HR vs. placebo	--		0.90		0.80	
95% CI			0.55	1.48	0.48	1.34
Patients with a relative decline from baseline in FVC % predicted of >5% or death (N %)	39	84.8	40	81.6	33	64.7
HR vs. placebo	--		0.91		0.68	
95% CI			0.58	1.42	0.43	1.10

bid：1 日 2 回投与，CI：信頼区間，DBL1：初回データベースロック，DLCO：一酸化炭素肺拡散能，%DLCO：DLCO の予測値に対する割合，FAS：最大の解析対象集団，FVC：努力肺活量，%FVC：FVC の予測値に対する割合，Hb：ヘモグロビン，HR：ハザード比，HRCT：高分解能コンピュータ断層撮影，N：number，Nera：ネランドミラスト
治療，ベースライン時のニンテダニブ投与，ベースライン時の HRCT パターン，年齢，ベースライン時の%FVC，及びベースライン時の%DLCO（Hb 補正）を共変量として含めた Cox 比例ハザードモデル
引用元：CTD 5.3.5.1-03-02_1305-0023 試験 J-DBL1_206893_11189366_Table 15.2.2.2.2.3: 1 J，Table 15.2.3.3.3: 1 J，Table 15.2.3.3.4: 1 J，Table 15.2.3.3.5: 1 J，Table 15.2.3.3.6: 1 J，Table 15.2.3.3.7: 1 J

2.2.2.5　%DLCO（Hb 補正）に関連する評価項目

2.2.2.5.1　%DLCO（Hb 補正）のベースラインからの絶対変化量－副次評価項目及びその他の評価項目

52 週時の%DLCO（Hb 補正）のベースラインからの絶対変化量は，副次評価項目であった。26 週時及び各 DBL の全データの%DLCO（Hb 補正）のベースラインからの絶対変化量は，その他の評価項目であった。

2.2.2.5.1.1　DBL1

52 週時の%DLCO（Hb 補正）のベースラインからの調整済み平均絶対変化量は，プラセボ群−5.18%（95%CI：−8.76～−1.60），本薬 9 mg 群−8.26%（95%CI：−11.67～−4.86），本薬 18 mg 群

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

−2.60%（95%CI：−5.95～0.74）であった。52 週時の%DLCO（Hb 補正）のベースラインからの絶対変化量のプラセボ群との調整済み平均値の差は，本薬 9 mg 群では−3.09%（95%CI：−8.05～1.88），本薬 18 mg 群では 2.58%（95%CI：−2.34～7.49）であった（表 2.2.2.5.1.1: 1 及び図 2.2.2.5.1.1: 1）。

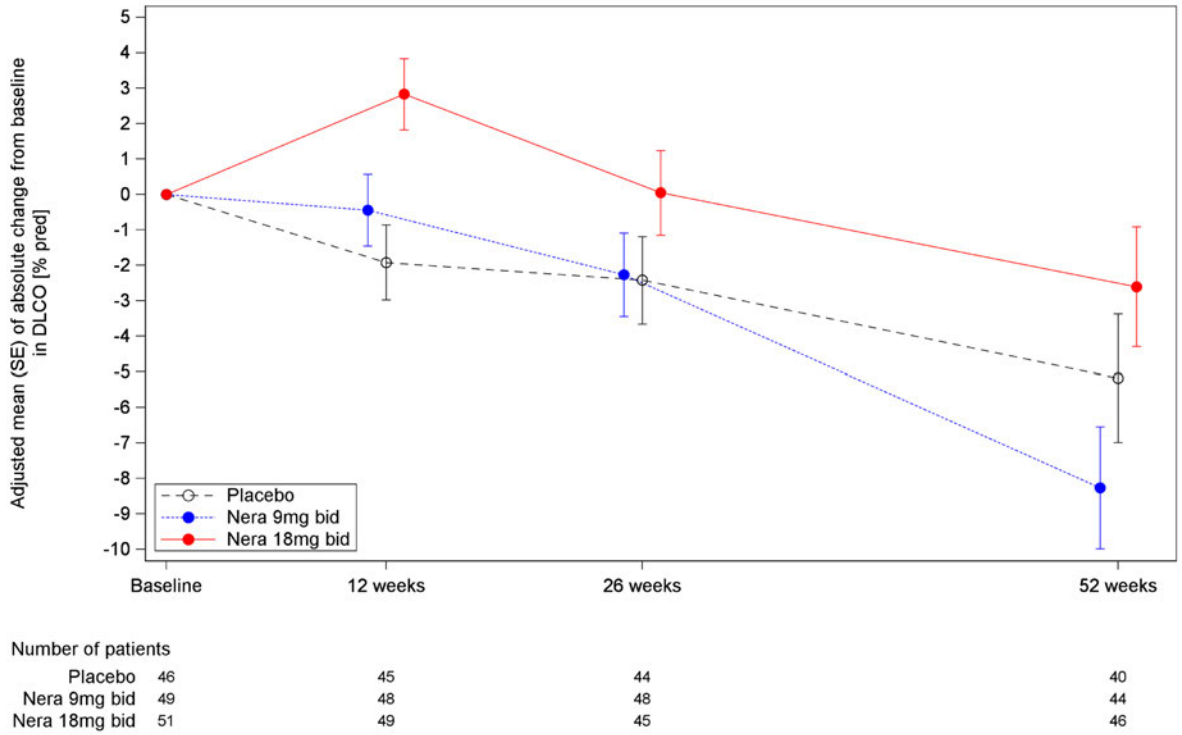
26 週時の%DLCO（Hb 補正）のベースラインからの絶対変化量を表 2.2.2.5.1.1: 1 に示す。DBL1 までの各 Visit 時の結果を［CTD 5.3.5.1-03-02_1305-0023 試験 J-DBL1_206893_11189366_Table 15.2.3.1.4: 2 J，Figure 15.2.3.1.4: 2 J］に示す。

表 2.2.2.5.1.1: 1　26 週時及び 52 週時の%DLCO（Hb 補正）のベースラインからの絶対変化量ーFAS（1305-0023 試験，日本人集団：DBL1）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
Number of patients in FAS	46		49		51	
Number of patients analysed	46		49		50	
Baseline (mean, SD)	53.77	17.13	55.23	17.18	56.17	16.93
Week 26 change from baseline						
Adjusted mean	−2.42		−2.26		0.05	
95% CI	−4.86	0.02	−4.60	0.07	−2.32	2.41
Comparison vs. placebo						
Adjusted mean	--		0.16		2.47	
95% CI	--		−3.23	3.54	−0.94	5.88
Week 52 change from baseline						
Adjusted mean	−5.18		−8.26		−2.60	
95% CI	−8.76	−1.60	−11.67	−4.86	−5.95	0.74
Comparison vs. placebo						
Adjusted mean	--		−3.09		2.58	
95% CI	--		−8.05	1.88	−2.34	7.49

bid：1 日 2 回投与，CI：信頼区間，DBL1：初回データベースロック，DLCO：一酸化炭素肺拡散能，%DLCO：DLCO の予測値に対する割合，FAS：最大の解析対象集団，Hb：ヘモグロビン，HRCT：高分解能コンピュータ断層撮影，MMRM：混合効果反復測定モデル，Nera：ネランドミラスト，SD：標準偏差
各 Visit 時における治療（カテゴリー変数）の効果，各 Visit 時におけるベースライン時のニンテダニブ投与（カテゴリー変数）の効果，各 Visit 時におけるベースライン時の HRCT パターン（カテゴリー変数）の効果，及び各 Visit 時におけるベースライン時の%DLCO（連続変数）の効果を固定効果として含めた MMRM，並びに反復測定に対する無構造の共分散分析で調整した。
引用元：CTD 5.3.5.1-03-02_1305-0023 試験 J-DBL1_206893_11189366_Table 15.2.2.2.4: 1 J

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



bid：1 日 2 回投与，DBL1：初回データベースロック，DLCO：一酸化炭素肺拡散能，%DLCO：DLCO の予測値に対する割合，FAS：最大の解析対象集団，Hb：ヘモグロビン，Nera：ネランドミラスト，%pred：percent predicted，SE：標準誤差
引用元：CTD 5.3.5.1-03-02_1305-0023 試験 J-DBL1_206893_11189366_Figure 15.2.2.2.4: 1 J

図 2.2.2.5.1.1: 1　52 週間の%DLCO（Hb 補正）のベースラインからの調整済み平均絶対変化量（SE）－FAS（1305-0023 試験，日本人集団：DBL1）

2.2.2.5.2　%DLCO（Hb 補正）のベースラインから 15%超（絶対変化量）の低下又は死亡までの期間－副次評価項目

2.2.2.5.2.1　DBL1

DBL1 までの治験期間中に%DLCO（Hb 補正）のベースラインからの 15%超（絶対変化量）の低下が発生した又は死亡した被験者の割合は，プラセボ群 23.9%（11/46 名），本薬 9 mg 群 20.4%（10/49 名），本薬 18 mg 群 17.6%（9/51 名）であった（［CTD 5.3.5.1-03-02_1305-0023 試験 J-DBL1_206893_11189366_Table 15.2.2.2.2.4: 1 J］）。Kaplan-Meier 推定量に基づく，52 週時にイベントが認められている被験者の推定割合は，プラセボ群 33.69%（95%CI：16.44～60.94），本薬 9 mg 群 36.46%（95%CI：14.92～71.98），本薬 18 mg 群 15.83%（95%CI：7.83～30.51）であった（［CTD 5.3.5.1-03-02_1305-0023 試験 J-DBL1_206893_11189366_Table 15.2.2.2.2.4: 2 J］）。

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2.2.2.6 L-PF のベースラインからの絶対変化量及び悪化までの期間－副次評価項目及びその他の評価項目

2.2.2.6.1 DBL1

DBL1 までの各 Visit 時の L-PF のベースラインからの絶対変化量に基づく評価項目（その他の評価項目）の結果を［CTD 5.3.5.1-03-02_1305-0023 試験 J-DBL1_206893_11189366_Section 15.2.3.2］に示す。

日本人集団では，L-PF に基づく症状の悪化までの期間について，DBL1 のデータに基づく解析は実施しなかった。

2.2.2.7 その他の評価項目

2.2.2.7.1 52 週時の安静時 SpO_2（パーセント表示）のベースラインからの変化量－その他の評価項目

日本人集団では，52 週時の安静時 SpO_2（パーセント表示）のベースラインからの変化量（その他の評価項目）について，DBL1 のデータに基づく解析は実施しなかった。

2.2.2.7.2 救援治療の初回使用までの期間－その他の評価項目

2.2.2.7.2.1 DBL1

DBL1 までの救援治療の初回使用までの期間の解析結果を［CTD 5.3.5.1-03-02_1305-0023 試験 J-DBL1_206893_11189366_Section 15.2.3.3.9］に示す。

2.2.2.7.3 酸素療法の初回使用までの期間－その他の評価項目

2.2.2.7.3.1 DBL1

DBL1 までの救援治療の初回使用までの期間の解析結果を［CTD 5.3.5.1-03-02_1305-0023 試験 J-DBL1_206893_11189366_Section 15.2.3.3.10］に示す。

2.2.2.7.4 睡眠時，身体活動中，又は安静時の酸素流量のベースラインからの絶対変化量－その他の評価項目

2.2.2.7.4.1 DBL1

睡眠時，身体活動中，又は安静時の酸素流量のベースラインからの絶対変化量の解析結果を［CTD 5.3.5.1-03-02_1305-0023 試験 J-DBL1_206893_11189366_Section 15.2.3.2.5］に示す。

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

3. 全試験を通しての結果の比較と解析：IPF 及び PPF

1305-0014 試験 DBL2 及び 1305-0023 試験 DBL1 の日本人集団の併合解析結果は，［CTD 5.3.5.3-05_J-EFF1EFF1c_206893_11189370］を参照のこと。なお，主要評価項目，重要な副次評価項目及び死亡までの期間に関連する一部の併合解析結果は，7 項にも提示した。

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

推奨用法及び用量に関する評価は，［CTD 2.5_6.2 項］を参照のこと。

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

5. 効果の持続，耐薬性

効果の持続・耐薬性については CTD 2.7.3 本体を参照のこと。1305-0014 試験 DBL2 及び 1305-0023 試験 DBL1 の日本人集団の投与期間及び観察期間を以下に記載する。

5.1 IPF 患者

1305-0014 試験では，DBL2 までの投与期間の平均値は 15.02 カ月（SD : 5.57）（表 2.1.1.3.2: 1），観察期間の平均値は 17.02 カ月（SD：3.12）（表 2.1.1.3.2: 2）であった。DBL2 までの投与期間が 15 カ月以上であった被験者の割合は約 70%であり，最長投与期間は 21.1 カ月であった。

5.2 PPF 患者

1305-0023 試験では，DBL1 までの投与期間の平均値は 16.49 カ月（SD : 5.21）（表 2.2.1.3.1: 1），観察期間の平均値は 17.59 カ月（SD：3.88）（表 2.2.1.3.1: 2）であった。DBL1 までの投与期間が 15 カ月以上であった被験者の割合は約 73%であり，最長投与期間は 24.2 カ月であった。

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

6. 参考文献

CTD 2.7.3 本体を参照のこと。

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

7. 付録

1305-0014 試験 DBL2 及び 1305-0023 試験 DBL1 の日本人集団の併合解析結果のうち，主要評価項目，重要な副次評価項目及び死亡までの期間に関連する一部の併合解析結果を以下に提示する。なお，1305-0014 試験 DBL2 及び 1305-0023 試験 DBL1 の日本人集団のすべての併合解析結果は，［CTD 5.3.5.3-05_J-EFF1EFF1c_206893_11189370］を参照のこと。