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

Table 2.1.1 J Exposure to study medication over the whole trial - TS-SAF1
- Japanese subpopulation

| | Placebo | | Nera 9mg bid | | Nera 18mg bid | | Nera total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of patients (N, %) | 83 | 100.0 | 93 | 100.0 | 105 | 100.0 | 198 | 100.0 |
| Duration of exposure [months] | | | | | | | | |
| N | 83 | | 93 | | 105 | | 198 | |
| Mean | 15.69 | | 16.03 | | 15.63 | | 15.82 | |
| SD | 5.35 | | 5.33 | | 5.60 | | 5.47 | |
| Min | 0.5 | | 0.4 | | 0.2 | | 0.2 | |
| Q1 | 12.9 | | 15.2 | | 14.8 | | 14.9 | |
| Median | 17.0 | | 17.6 | | 17.2 | | 17.3 | |
| Q3 | 19.3 | | 19.4 | | 19.2 | | 19.4 | |
| Max | 24.2 | | 23.4 | | 24.2 | | 24.2 | |
| Duration of exposure in categories (N, %) | | | | | | | | |
| >=0 months (1 day) | 83 | 100.0 | 93 | 100.0 | 105 | 100.0 | 198 | 100.0 |
| >=3 months (91 days) | 80 | 96.4 | 91 | 97.8 | 99 | 94.3 | 190 | 96.0 |
| >=6 months (182 days) | 77 | 92.8 | 84 | 90.3 | 93 | 88.6 | 177 | 89.4 |
| >=12 months (365 days) | 65 | 78.3 | 77 | 82.8 | 86 | 81.9 | 163 | 82.3 |
| >=15 months (456 days) | 57 | 68.7 | 70 | 75.3 | 75 | 71.4 | 145 | 73.2 |
| >=18 months (546 days) | 33 | 39.8 | 39 | 41.9 | 39 | 37.1 | 78 | 39.4 |
| Duration of exposure [years] | | | | | | | | |
| Sum (Patient-years)[1] | 108.71 | | 124.51 | | 137.08 | | 261.59 | |

[1] The sum of duration of exposure [patient-years] is defined as the sum of duration of exposure of all patients [days]/365.25.
Containing data from trials: 1305-0014 and 1305-0023

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

Table 2.1.4 J Summary of extent of observational time - TS-SAF1
- Japanese subpopulation

| | Placebo | | Nera 9mg bid | | Nera 18mg bid | | Nera Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of patients (N, %) | 83 | 100.0 | 93 | 100.0 | 105 | 100.0 | 198 | 100.0 |
| Observation time [months] [1] | | | | | | | | |
| N | 83 | | 93 | | 105 | | 198 | |
| Mean | 16.91 | | 17.77 | | 17.24 | | 17.49 | |
| SD | 4.31 | | 3.07 | | 3.22 | | 3.16 | |
| Min | 0.7 | | 6.7 | | 4.4 | | 4.4 | |
| Q1 | 15.2 | | 16.4 | | 15.9 | | 16.1 | |
| Median | 17.8 | | 17.8 | | 17.5 | | 17.6 | |
| Q3 | 19.6 | | 20.2 | | 19.7 | | 19.8 | |
| Max | 24.2 | | 23.4 | | 24.2 | | 24.2 | |
| Observation time in categories (N, %) | | | | | | | | |
| >=0 months (1 day) | 83 | 100.0 | 93 | 100.0 | 105 | 100.0 | 198 | 100.0 |
| >=3 months (91 days) | 82 | 98.8 | 93 | 100.0 | 105 | 100.0 | 198 | 100.0 |
| >=6 months (182 days) | 80 | 96.4 | 93 | 100.0 | 103 | 98.1 | 196 | 99.0 |
| >=12 months (365 days) | 73 | 88.0 | 87 | 93.5 | 100 | 95.2 | 187 | 94.4 |
| >=15 months (456 days) | 66 | 79.5 | 82 | 88.2 | 86 | 81.9 | 168 | 84.8 |
| >=18 months (546 days) | 41 | 49.4 | 45 | 48.4 | 43 | 41.0 | 88 | 44.4 |
| Total observation time (years) [2] | 117.22 | | 137.99 | | 151.12 | | 289.11 | |

[1] Duration between first drug intake date until end of observation date [days]/30.5.
The end of observation date is defined as: earliest date of end of study date, last contact date or death date,
for patient completed the study; the snapshot date, for ongoing patients.
[2] Total observation time [years] is defined as the sum of duration of observation time of all patients [days]/365.25.
Containing data from trials: 1305-0014 and 1305-0023

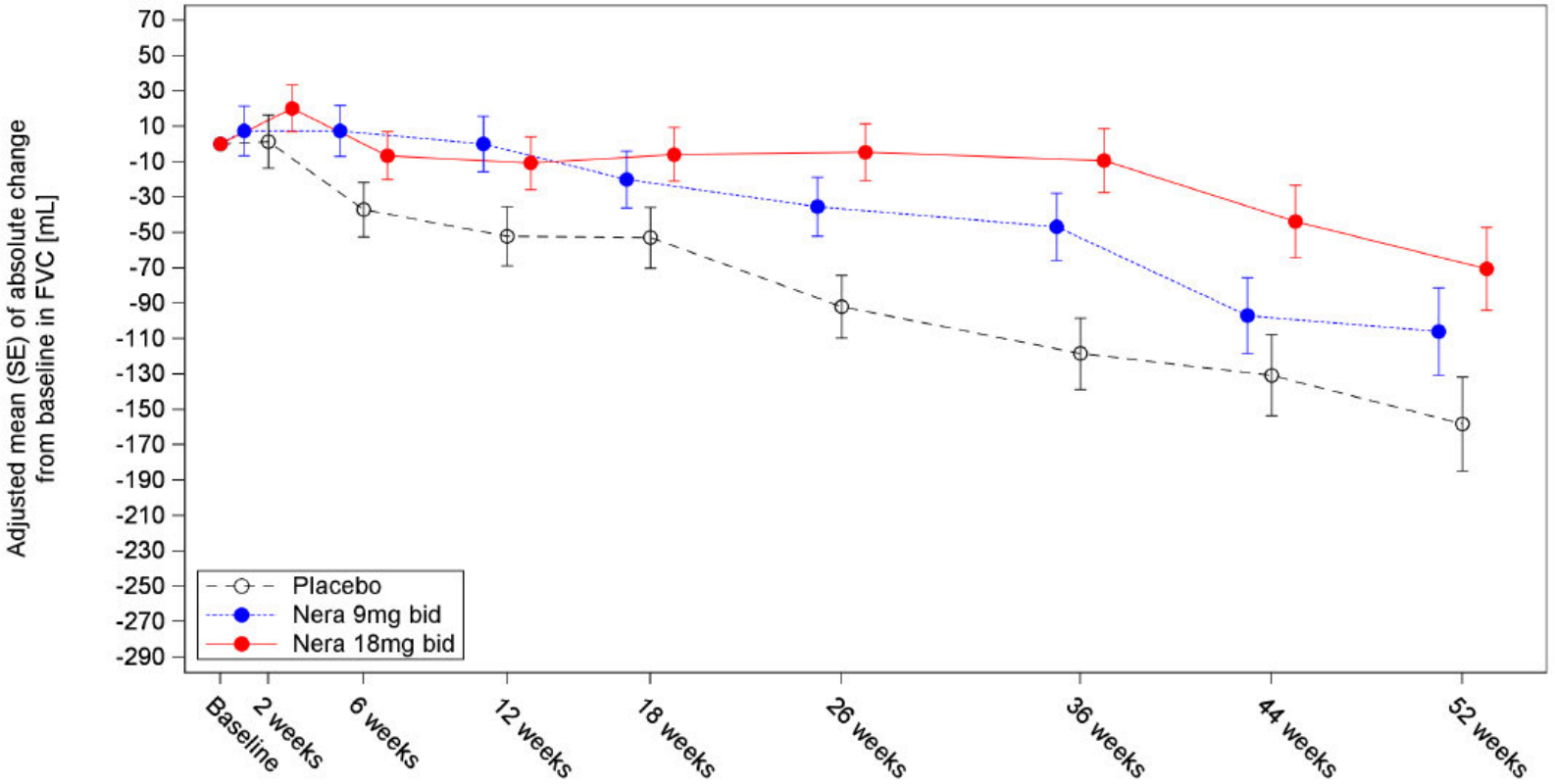
Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

Table 1.1.1 J Adjusted mean (SE) of absolute change from baseline in FVC [mL] at week 52 by treatment - FAS - study 1305-0014 and 1305-0023 pooled - Japanese subpopulation

| | Placebo | Nera 9mg bid | Nera 18mg bid |
|---|---|---|---|
| Number of patients | 83 | 93 | 105 |
| Number of patients analysed [1] | 83 | 93 | 104 |
| Number of patients with death replacement [2] | 8 | 5 | 3 |
| Baseline | | | |
| N | 83 | 93 | 105 |
| Mean (SD) | 2433.14 (793.90) | 2380.37 (640.69) | 2517.05 (775.74) |
| Change from baseline at Week 52 | | | |
| N [2] | 74 | 86 | 96 |
| Mean (SD) [3] | -161.38 (212.90) | -101.88 (240.33) | -70.77 (240.56) |
| Adjusted mean (SE) [4] | -158.30 (26.50) | -105.89 (24.77) | -70.46 (23.53) |
| 95% confidence interval | (-210.49, -106.12) | (-154.66, -57.13) | (-116.79, -24.12) |
| Comparison vs. Placebo | | | |
| Adjusted mean difference (SE) [4] | | 52.41 (36.31) | 87.84 (35.46) |
| 95% confidence interval | | (-19.08, 123.89) | (18.03, 157.66) |
| p-value | | 0.1501 | 0.0139 |

[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 trial, 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 as entered in the concomitant medication CRF page is used as covariate.
HRCT pattern as reported in the CRF is used for 1305.23 trial, all patients in 1305.14 trial are considered as having UIP-like HRCT pattern.

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




Number of patients

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Placebo | 83 | 80 | 78 | 81 | 76 | 78 | 77 | 74 | 74 |
| Nera 9mg bid | 93 | 92 | 90 | 90 | 91 | 89 | 83 | 85 | 86 |
| Nera 18mg bid | 105 | 103 | 103 | 99 | 100 | 95 | 94 | 94 | 96 |

Figure 1.1.2 J Adjusted mean (SE) of absolute change from baseline in FVC [mL] over 52 weeks by treatment - FAS
- study 1305-0014 and 1305-0023 pooled - Japanese subpopulation

tlg\t-fvc-mmrm.sas 10APR2025

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

Table 1.2.7.1 J Adjusted mean (SE) of absolute change from baseline in FVC [mL] at week 52 by treatment - FAS - study 1305-0014 and 1305-0023 pooled - Japanese subpopulation

Baseline Antifibrotic: AF

| | Placebo | Nera 9mg bid | Nera 18mg bid |
|---|---|---|---|
| Number of patients | 45 | 45 | 50 |
| Number of patients analysed [1] | 45 | 45 | 49 |
| Number of patients with death replacement [2] | 5 | 4 | 2 |
| Baseline | | | |
| N | 45 | 45 | 50 |
| Mean (SD) | 2406.56 (734.57) | 2310.76 (666.13) | 2440.94 (807.35) |
| Change from baseline at Week 52 | | | |
| N [2] | 39 | 39 | 44 |
| Mean (SD) [3] | -184.28 (220.76) | -127.15 (284.94) | -96.36 (237.21) |
| Adjusted mean (SE) [4] | -184.66 (36.56) | -137.90 (36.67) | -84.78 (34.86) |
| 95% confidence interval | (-256.65, -112.67) | (-210.09, -65.71) | (-153.42, -16.13) |
| Comparison vs. Placebo | | | |
| Adjusted mean difference (SE) [4] | | 46.76 (51.66) | 99.88 (50.44) |
| 95% confidence interval | | (-54.96, 148.48) | (0.57, 199.19) |
| Treatment by subgroup interaction p-value [5] | | 0.9201 | 0.7467 |

[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 trial, treatment 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 as entered in the concomitant medication CRF page is used as covariate.
HRCT pattern as reported in the CRF is used for 1305.23 trial, all patients in 1305.14 trial are considered as having UIP-like HRCT pattern.
[5] Based on F-test for equality of treatment effect (over placebo) across subgroups.

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

Table 1.2.7.1 J Adjusted mean (SE) of absolute change from baseline in FVC [mL] at week 52 by treatment - FAS - study 1305-0014 and 1305-0023 pooled - Japanese subpopulation

Baseline Antifibrotic: non-AF

| | Placebo | Nera 9mg bid | Nera 18mg bid |
|---|---|---|---|
| Number of patients | 38 | 48 | 55 |
| Number of patients analysed [1] | 38 | 48 | 55 |
| Number of patients with death replacement [2] | 3 | 1 | 1 |
| Baseline | | | |
| N | 38 | 48 | 55 |
| Mean (SD) | 2464.63 (867.91) | 2445.63 (615.71) | 2586.24 (746.51) |
| Change from baseline at Week 52 | | | |
| N [2] | 35 | 47 | 52 |
| Mean (SD) [3] | -135.86 (203.91) | -80.91 (196.64) | -49.12 (243.54) |
| Adjusted mean (SE) [4] | -133.18 (38.86) | -79.09 (34.18) | -56.39 (32.66) |
| 95% confidence interval | (-209.71, -56.65) | (-146.39, -11.78) | (-120.70, 7.92) |
| Comparison vs. Placebo | | | |
| Adjusted mean difference (SE) [4] | | 54.09 (51.62) | 76.79 (50.53) |
| 95% confidence interval | | (-47.57, 155.75) | (-22.71, 176.29) |
| Treatment by subgroup interaction p-value [5] | | 0.9201 | 0.7467 |

[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 trial, treatment 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 as entered in the concomitant medication CRF page is used as covariate.
HRCT pattern as reported in the CRF is used for 1305.23 trial, all patients in 1305.14 trial are considered as having UIP-like HRCT pattern.
[5] Based on F-test for equality of treatment effect (over placebo) across subgroups.

tlg\t-fvc-mmrm-sbgp.sas 10APR2025

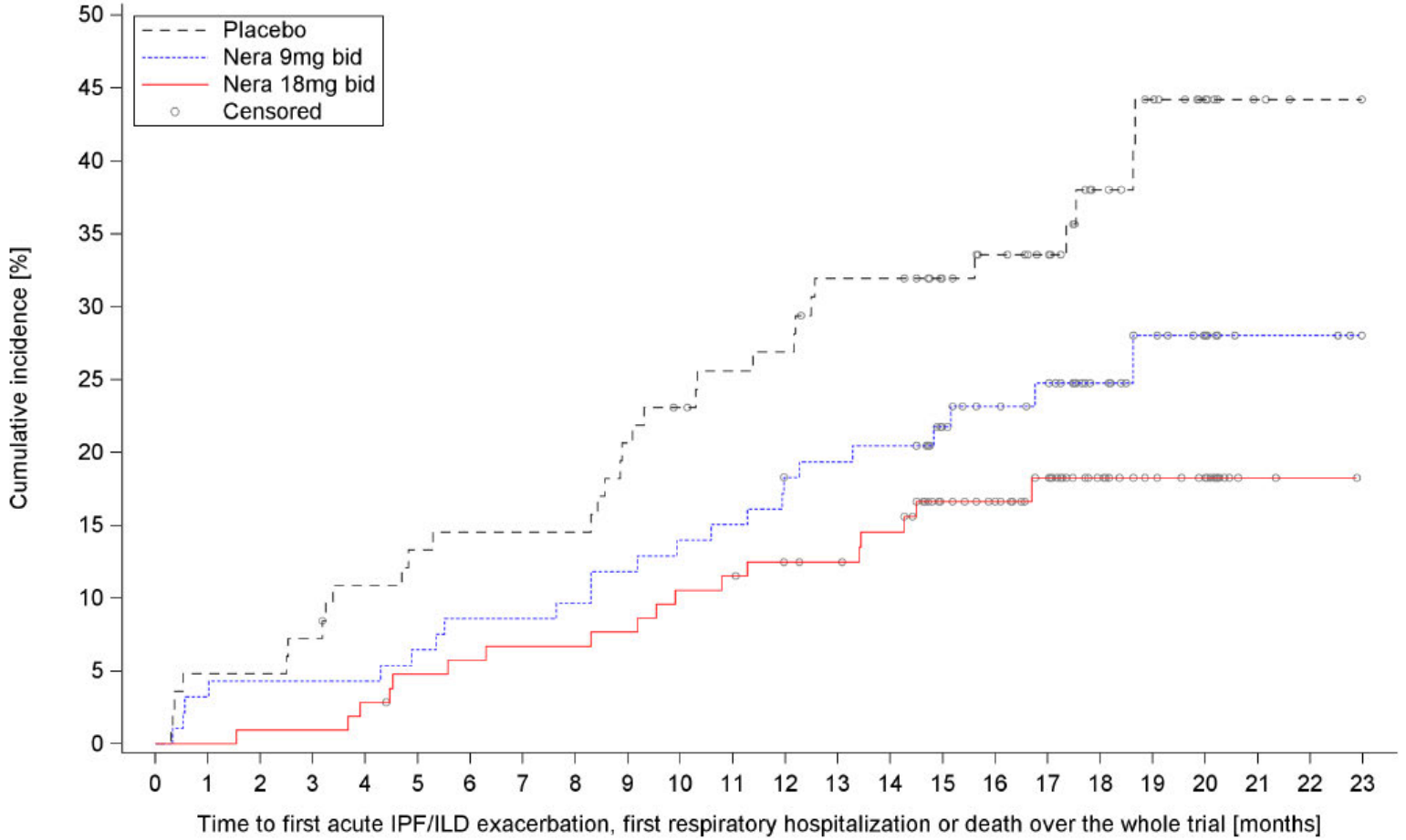
Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

Table 2.1.1.1 J Cox model for time to first acute IPF or ILD exacerbation, first hospitalization for respiratory cause or death - FAS - study 1305-0014 and 1305-0023 pooled - Japanese subpopulation

| | Placebo | | Nera 9mg bid | | Nera 18mg bid | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of patients (N, %) | 83 | 100.0 | 93 | 100.0 | 105 | 100.0 |
| Number of patients with event (N, %) | 31 | 37.3 | 23 | 24.7 | 18 | 17.1 |
| Number of patients with components contributing to the first event [1] (N, %) | | | | | | |
| Acute IPF/ILD exacerbation | 10 | 12.0 | 6 | 6.5 | 3 | 2.9 |
| Hospitalization for respiratory cause | 17 | 20.5 | 16 | 17.2 | 14 | 13.3 |
| Death | 4 | 4.8 | 1 | 1.1 | 1 | 1.0 |
| Number of patients censored (N, %) | 52 | 62.7 | 70 | 75.3 | 87 | 82.9 |
| Time at risk for event [patient-years] | 95.8 | | 119.4 | | 136.2 | |
| Comparison vs Placebo [2] | | | | | | |
| Hazard ratio | | | 0.71 | | 0.45 | |
| 95% confidence interval | | | (0.41, 1.23) | | (0.25, 0.81) | |
| p-value | | | 0.2202 | | 0.0075 | |

[1] If multiple components occur on the day of first event then the patient is only counted in the first component, based on the hierarchy shown in the table.
[2] Analysis performed using Cox proportional hazards model that includes trial, baseline antifibrotic therapy (AF group vs non-AF group), baseline HRCT pattern, age, baseline FVC % predicted, baseline DLCO % predicted (corrected for Hb) and treatment as covariates.

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




Number at risk

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Placebo | 83 | 79 | 79 | 77 | 73 | 71 | 70 | 70 | 70 | 65 | 62 | 59 | 58 | 53 | 53 | 43 | 39 | 35 | 22 | 16 | 11 | 3 | 1 | 0 |
| Nera 9mg bid | 93 | 90 | 89 | 89 | 89 | 87 | 85 | 85 | 84 | 82 | 80 | 79 | 75 | 74 | 73 | 57 | 51 | 47 | 28 | 20 | 16 | 3 | 3 | 0 |
| Nera 18mg bid | 105 | 105 | 104 | 104 | 102 | 99 | 98 | 97 | 97 | 96 | 93 | 92 | 87 | 86 | 83 | 65 | 58 | 49 | 28 | 20 | 16 | 2 | 1 | 0 |

Figure 2.1.1.4 J Estimated cumulative incidence function for time to first acute IPF or ILD exacerbation, first hospitalization for respiratory cause or death - FAS - study 1305-0014 and 1305-0023 pooled - Japanese subpopulation

tlg\f-km.sas 10APR2025

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

Table 2.2.3.1.1 J Cox model for time to first acute IPF or ILD exacerbation or death - FAS - study 1305-0014 and 1305-0023 pooled - Japanese subpopulation

| | Placebo | | Nera 9mg bid | | Nera 18mg bid | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of patients (N, %) | 83 | 100.0 | 93 | 100.0 | 105 | 100.0 |
| Number of patients with event (N, %) | 18 | 21.7 | 12 | 12.9 | 7 | 6.7 |
| Number of patients with components contributing to the first event [1] (N, %) | | | | | | |
| Acute IPF/ILD exacerbation | 12 | 14.5 | 8 | 8.6 | 5 | 4.8 |
| Death | 6 | 7.2 | 4 | 4.3 | 2 | 1.9 |
| Number of patients censored (N, %) | 65 | 78.3 | 81 | 87.1 | 98 | 93.3 |
| Time at risk for event [patient-years] | 106.5 | | 128.1 | | 144.9 | |
| Comparison vs Placebo [2] | | | | | | |
| Hazard ratio | | | 0.62 | | 0.30 | |
| 95% confidence interval | | | (0.29, 1.31) | | (0.12, 0.73) | |
| p-value | | | 0.2077 | | 0.0084 | |

[1] If multiple components occur on the day of first event then the patient is only counted in the first component, based on the hierarchy shown in the table.
[2] Analysis performed using Cox proportional hazards model that includes trial, baseline antifibrotic therapy (AF group vs non-AF group), baseline HRCT pattern, age, baseline FVC % predicted, baseline DLCO % predicted (corrected for Hb) and treatment as covariates.
If fewer than 20 patients of the total of patients experienced an event, only frequencies of events are presented.

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

Table 2.2.3.2.1 J Cox model for time to first hospitalization for respiratory cause or death - FAS - study 1305-0014 and 1305-0023 pooled - Japanese subpopulation

| | Placebo | | Nera 9mg bid | | Nera 18mg bid | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of patients (N, %) | 83 | 100.0 | 93 | 100.0 | 105 | 100.0 |
| Number of patients with event (N, %) | 31 | 37.3 | 23 | 24.7 | 17 | 16.2 |
| Number of patients with components contributing to the first event [1] (N, %) | | | | | | |
| Hospitalization for respiratory cause | 27 | 32.5 | 22 | 23.7 | 16 | 15.2 |
| Death | 4 | 4.8 | 1 | 1.1 | 1 | 1.0 |
| Number of patients censored (N, %) | 52 | 62.7 | 70 | 75.3 | 88 | 83.8 |
| Time at risk for event [patient-years] | 96.0 | | 119.5 | | 136.8 | |
| Comparison vs Placebo [2] | | | | | | |
| Hazard ratio | | | 0.72 | | 0.43 | |
| 95% confidence interval | | | (0.41, 1.24) | | (0.23, 0.77) | |
| p-value | | | 0.2333 | | 0.0051 | |

[1] If multiple components occur on the day of first event then the patient is only counted in the first component, based on the hierarchy shown in the table.
[2] Analysis performed using Cox proportional hazards model that includes trial, baseline antifibrotic therapy (AF group vs non-AF group), baseline HRCT pattern, age, baseline FVC % predicted, baseline DLCO % predicted (corrected for Hb) and treatment as covariates.
If fewer than 20 patients of the total of patients experienced an event, only frequencies of events are presented.

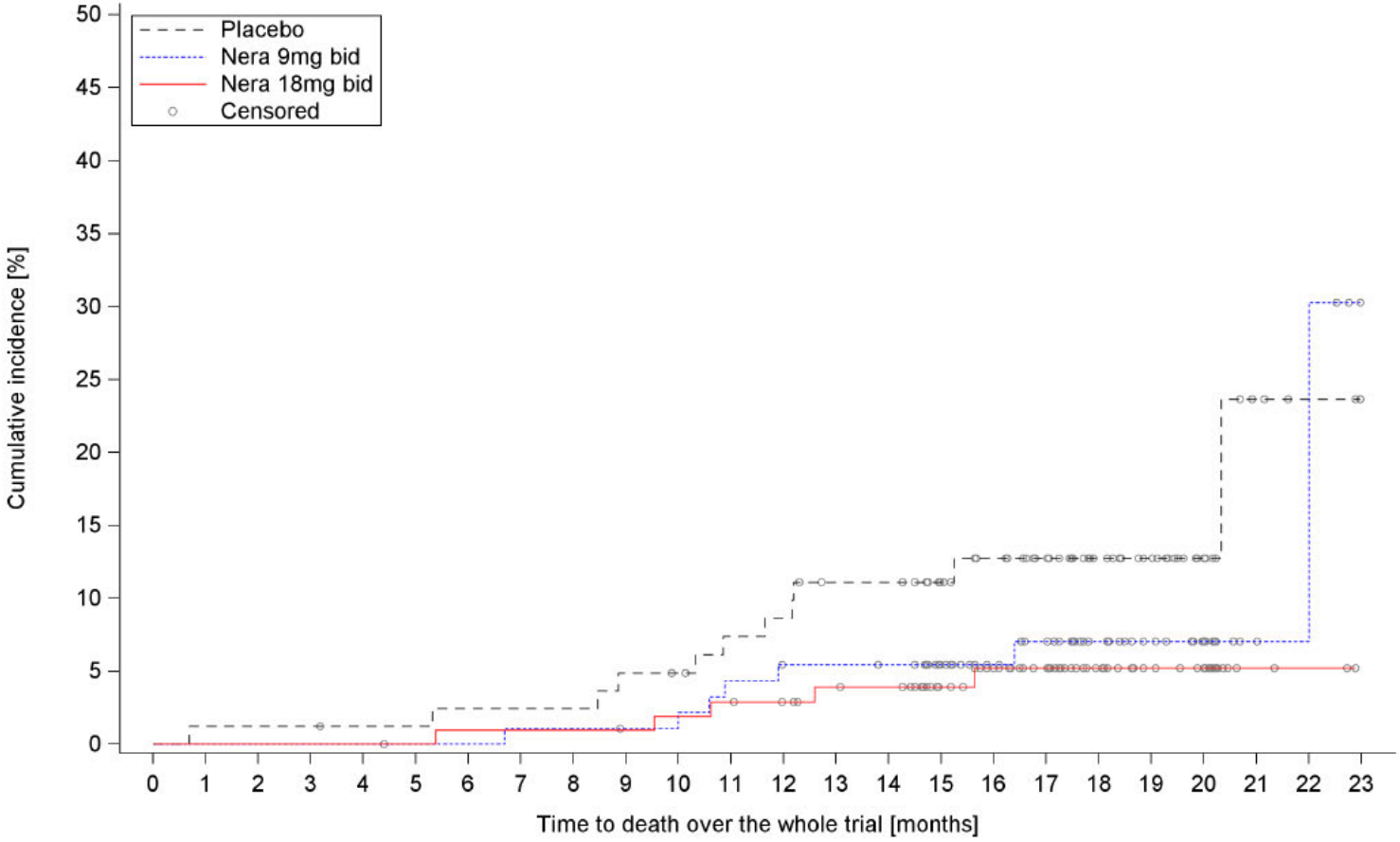
Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

Table 2.2.3.3.1 J Cox model for time to death - FAS
- study 1305-0014 and 1305-0023 pooled - Japanese subpopulation

| | Placebo | | Nera 9mg bid | | Nera 18mg bid | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of patients (N, %) | 83 | 100.0 | 93 | 100.0 | 105 | 100.0 |
| Number of patients with event (N, %) | 11 | 13.3 | 7 | 7.5 | 5 | 4.8 |
| Number of patients censored (N, %) | 72 | 86.7 | 86 | 92.5 | 100 | 95.2 |
| Time at risk for event [patient-years] | 113.6 | | 132.9 | | 146.7 | |
| Comparison vs Placebo [1] | | | | | | |
| Hazard ratio | | | 0.66 | | 0.45 | |
| 95% confidence interval | | | (0.25, 1.78) | | (0.15, 1.35) | |
| p-value | | | 0.4125 | | 0.1539 | |

[1] Analysis performed using Cox proportional hazards model that includes trial, baseline antifibrotic therapy (AF group vs non-AF group), baseline HRCT pattern, age, baseline FVC % predicted, baseline DLCO % predicted (corrected for Hb) and treatment as covariates.
If fewer than 20 patients of the total of patients experienced an event, only frequencies of events are presented.

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




Number at risk

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Placebo | 83 | 82 | 82 | 82 | 81 | 81 | 80 | 80 | 80 | 78 | 77 | 74 | 73 | 69 | 69 | 57 | 51 | 45 | 31 | 24 | 15 | 5 | 3 | 0 |
| Nera 9mg bid | 93 | 93 | 93 | 93 | 93 | 93 | 93 | 92 | 92 | 91 | 91 | 88 | 86 | 86 | 85 | 69 | 61 | 56 | 35 | 27 | 22 | 5 | 4 | 0 |
| Nera 18mg bid | 105 | 105 | 105 | 105 | 105 | 104 | 103 | 103 | 103 | 103 | 102 | 101 | 97 | 94 | 93 | 77 | 67 | 59 | 34 | 24 | 20 | 3 | 2 | 0 |

Figure 2.2.3.3.3 J Estimated cumulative incidence function for time to death - FAS
- study 1305-0014 and 1305-0023 pooled - Japanese subpopulation

tlg\f-km.sas 10APR2025

**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：** | 2.7.4 臨床的安全性の概要 |
| **文書作成日：** | 6 April 2026 |



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

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

# 目　次

目　次 ..... 2
略号一覧表 ..... 6
1.　医薬品への曝露 ..... 8
1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 ..... 8
1.1.1　安全性評価に含めた臨床試験 ..... 8
1.1.2　安全性の評価項目及び解析方法 ..... 10
1.1.2.1　解析対象 ..... 10
1.1.2.2　有害事象 ..... 10
1.1.2.2.1　定義 ..... 10
1.1.2.2.2　重篤な有害事象 ..... 11
1.1.2.2.3　重症度 ..... 11
1.1.2.2.4　治験薬との因果関係 ..... 11
1.1.2.2.5　特に注目すべき有害事象（Adverse Event of Special Interest） ..... 11
1.1.2.2.6　特記すべき安全性に関する項目 ..... 12
1.1.2.2.7　死亡 ..... 14
1.1.2.2.8　その他の安全性の評価項目 ..... 14
1.2　全般的な曝露状況 ..... 15
1.2.1　1305-0014 試験：IPF ..... 15
1.2.2　1305-0023 試験：PPF ..... 15
1.2.3　併合解析（SAF1 及び SAF1c）（1305-0014 試験；DBL2，1305-0023 試験；DBL1）：IPF+PPF ..... 15
1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 ..... 16
1.3.1　1305-0014 試験：IPF ..... 16
1.3.2　1305-0023 試験：PPF ..... 16
1.3.3　併合解析（SAF1 及び SAF1c）（1305-0014 試験；DBL2，1305-0023 試験；DBL1）：IPF+PPF ..... 16
2.　有害事象 ..... 18
2.1　有害事象の解析 ..... 18
2.1.1　1305-0014 試験（DBL2）：IPF ..... 18
2.1.1.1　有害事象の概要 ..... 18
2.1.1.2　比較的よくみられる有害事象 ..... 19
2.1.1.3　重度（CTCAE Grade 3 以上）の有害事象 ..... 21
2.1.1.4　治験薬と因果関係ありと判断された有害事象 ..... 22
2.1.1.5　死亡 ..... 24
2.1.1.6　重篤な有害事象（死亡を含む） ..... 28
2.1.1.7　その他の重要な有害事象 ..... 36
2.1.1.7.1　投与中止に至った有害事象 ..... 36

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

2.1.1.7.2 投与中断に至った有害事象 ....38
2.1.1.7.3 発現時期別の有害事象 ....39
2.1.1.8 器官別又は症候群別有害事象の解析 ....40
2.1.1.8.1 特記すべき安全性に関する項目（Special Safety Topics） ....40
2.1.1.8.1.1 「Vasculitis」 ....44
2.1.1.8.1.2 精神関連症状 ....46
2.1.1.8.1.3 「Weight decrease」 ....51
2.1.1.8.1.4 「Gastrointestinal symptoms」 ....57
2.1.1.8.1.5 「Malignancies」 ....65
2.1.1.8.1.6 「Severe, serious and opportunistic infections including *Mycobacterium tuberculosis* infection」 ....65
2.1.1.8.1.7 心血管イベント ....67
2.1.1.8.1.8 「Foetal loss」 ....68
2.1.1.8.1.9 「Potential DILI」 ....68
2.1.2 1305-0023 試験（DBL1）：PPF ....70
2.1.2.1 有害事象の概要 ....71
2.1.2.2 比較的よくみられる有害事象 ....71
2.1.2.3 重度（CTCAE Grade 3 以上）の有害事象 ....73
2.1.2.4 治験薬と因果関係ありと判断された有害事象 ....75
2.1.2.5 死亡 ....76
2.1.2.6 重篤な有害事象（死亡を含む） ....79
2.1.2.7 その他の重要な有害事象 ....86
2.1.2.7.1 投与中止に至った有害事象 ....86
2.1.2.7.2 投与中断に至った有害事象 ....88
2.1.2.7.3 発現時期別の有害事象 ....89
2.1.2.8 器官別又は症候群別有害事象の解析 ....90
2.1.2.8.1 特記すべき安全性に関する項目（Special Safety Topics） ....90
2.1.2.8.1.1 「Vasculitis」 ....93
2.1.2.8.1.2 精神関連症状 ....96
2.1.2.8.1.3 「Weight decrease」 ....101
2.1.2.8.1.4 「Gastrointestinal symptoms」 ....106
2.1.2.8.1.5 「Malignancies」 ....113
2.1.2.8.1.6 「Severe, serious and opportunistic infections including *Mycobacterium tuberculosis* infection」 ....114
2.1.2.8.1.7 心血管イベント ....116
2.1.2.8.1.8 「Foetal loss」 ....117
2.1.2.8.1.9 「Potential DILI」 ....117
2.1.3 併合解析（SAF1 及び SAF1c）（1305-0014 試験；DBL2，1305-0023 試験；DBL1）：IPF+PPF ....120
2.1.3.1 有害事象の概要 ....121
2.1.3.2 比較的よくみられる有害事象 ....122

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

2.1.3.3 重度（CTCAE Grade 3 以上）の有害事象 ..... 124
2.1.3.4 治験薬と因果関係ありと判断された有害事象 ..... 124
2.1.3.5 死亡 ..... 124
2.1.3.6 重篤な有害事象（死亡を含む） ..... 126
2.1.3.7 その他の重要な有害事象 ..... 129
2.1.3.7.1 投与中止に至った有害事象 ..... 129
2.1.3.7.2 投与中断に至った有害事象 ..... 130
2.1.3.8 器官別又は症候群別有害事象の解析 ..... 131
2.1.3.8.1 特記すべき安全性に関する項目 ..... 131
2.1.3.8.1.1 「Vasculitis」 ..... 133
2.1.3.8.1.2 精神関連症状 ..... 135
2.1.3.8.1.3 「Weight decrease」 ..... 138
2.1.3.8.1.4 「Gastrointestinal symptoms」 ..... 141
2.1.3.8.1.5 「Malignancies」 ..... 145
2.1.3.8.1.6 「Severe, serious and opportunistic infections including *Mycobacterium tuberculosis* infection」 ..... 145
2.1.3.8.1.7 心血管イベント ..... 147
2.1.3.8.1.8 「Foetal loss」 ..... 149
2.1.3.8.1.9 「Potential DILI」 ..... 149
2.2 個別有害事象の文章による説明 ..... 151
2.3 Adverse Drug Reaction ..... 151
3. 臨床検査値の評価 ..... 155
3.1 1305-0014 試験（DBL2）：IPF ..... 155
3.2 1305-0023 試験（DBL1）：PPF ..... 157
3.3 併合解析（SAF1 及び SAF1c）（1305-0014 試験；DBL2，1305-0023 試験；DBL1）：IPF+PPF ..... 159
4. バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 ..... 160
4.1 1305-0014 試験（DBL2）：IPF ..... 160
4.2 1305-0023 試験（DBL1）：PPF ..... 160
4.3 併合解析（SAF1）（1305-0014 試験；DBL2，1305-0023 試験；DBL1）：IPF+PPF 161
5. 特別な患者集団及び状況下における安全性 ..... 162
5.1 内因性要因 ..... 162
5.1.1 性別 ..... 162
5.1.1.1 1305-0014 試験（DBL2）：IPF ..... 162
5.1.1.2 1305-0023 試験（DBL1）：PPF ..... 163
5.1.2 年齢 ..... 164
5.1.2.1 1305-0014 試験（DBL2）：IPF ..... 164
5.1.2.2 1305-0023 試験（DBL1）：PPF ..... 165
5.1.3 人種 ..... 166
5.1.3.1 1305-0014 試験（DBL2）：IPF ..... 166

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

5.1.3.2 1305-0023 試験（DBL1）：PPF ..... 167
5.1.4 民族 ..... 168
5.1.4.1 1305-0014 試験（DBL2）：IPF ..... 168
5.1.4.2 1305-0023 試験（DBL1）：PPF ..... 168
5.1.5 ベースライン時の%FVC ..... 169
5.1.5.1 1305-0014 試験（DBL2）：IPF ..... 169
5.1.5.2 1305-0023 試験（DBL1）：PPF ..... 169
5.1.6 ベースライン時の体重 ..... 170
5.1.6.1 1305-0014 試験（DBL2）：IPF ..... 170
5.1.6.2 1305-0023 試験（DBL1）：PPF ..... 171
5.1.7 ベースライン時の eGFR ..... 172
5.1.7.1 1305-0014 試験（DBL2）：IPF ..... 172
5.1.7.2 1305-0023 試験（DBL1）：PPF ..... 173
5.1.8 ベースライン時の HRCT パターン ..... 175
5.1.8.1 1305-0023 試験（DBL1）：PPF ..... 175
5.1.9 ILD 臨床診断の分類 ..... 175
5.1.9.1 1305-0023 試験（DBL1）：PPF ..... 175
5.2 外因性要因 ..... 177
5.2.1 ベースライン時の AF 使用 ..... 177
5.2.1.1 1305-0014 試験（DBL2）：IPF ..... 177
5.2.1.2 1305-0023 試験（DBL1）：PPF ..... 178
5.3 薬物相互作用 ..... 180
5.4 妊娠及び授乳時の使用 ..... 180
5.5 過量投与 ..... 180
5.6 薬物乱用 ..... 181
5.7 離脱症状及び反跳現象 ..... 181
5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 ..... 181
6. 市販後データ ..... 182
7. 参考文献 ..... 183
8. 付録 ..... 185

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

## 略号一覧表

| | | |
|---|---|---|
| ADR | adverse drug reaction | --- |
| AESI | adverse event of special interest | 特に注目すべき有害事象 |
| AF | antifibrotic | 抗線維化薬（ニンテダニブ又はピルフェニドン） |
| ALP | alkaline phosphatase | アルカリフォスファターゼ |
| ALT | alanine aminotransferase | アラニンアミノトランスフェラーゼ |
| ANCA | Antineutrophil cytoplasmic antibodies | 抗好中球細胞質抗体 |
| AST | aspartate aminotransferase | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ |
| AUC | area under the concentration-time curve | 濃度時間曲線下面積 |
| BIcMQ | Boehringer Ingelheim customized MedDRA queries | ベーリンガーインゲルハイムがカスタマイズした MedDRA 検索式 |
| BMI | body mass index | 体格指数 |
| CI | confidence interval | 信頼区間 |
| CRP | C-reactive protein | C 反応性蛋白 |
| C-SSRS | Columbia-Suicide Severity Rating Scale | コロンビア自殺評価スケール |
| CT | computerized tomography | コンピュータ断層撮影 |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events | 有害事象共通用語規準 |
| DBL | database lock | データベースロック |
| DBL1 | database lock 1 (first database lock for the main analysis) | 初回データベースロック |
| DBL2 | database lock 2 (final database lock for the final analysis) | 最終データベースロック |
| DILI | drug induced liver injury | 薬物性肝障害 |
| $\%DL_{CO}$ | % predicted diffusion capacity of the lung for carbon monoxide | 一酸化炭素肺拡散能の予測値に対する割合 |
| eCRF | electronic case report form | 電子症例報告書 |
| eGFR | estimated glomerular filtration rate | 推算糸球体濾過量 |
| EOT | end of treatment | 治験薬投与終了 |
| FAS | full analysis set | 最大の解析対象集団 |
| FVC | forced vital capacity | 努力肺活量 |
| %FVC | percent predicted FVC | FVC の予測値に対する割合 |
| HADS | Hospital Anxiety and Depression Scale | 病院における不安と抑うつに関する質問票 |
| HLGT | high level group term | 高位グループ語 |
| HLT | high level term | 高位語 |
| HRCT | high-resolution computed tomography | 高分解能コンピュータ断層撮影 |
| ILD | interstitial lung disease | 間質性肺疾患 |
| IPF | idiopathic pulmonary fibrosis | 特発性肺線維症 |
| MACE | major adverse cardiovascular event | 主要心血管イベント |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities | 国際医薬用語集 |
| MedDRA/J | --- | ICH 国際医薬用語集日本語版 |
| NT-proBNP | N-terminal pro-brain natriuretic peptide | ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント |
| $PaCO_2$ | partial pressure of carbon dioxide | 動脈血二酸化炭素分圧 |
| $PaO_2$ | partial pressure of oxygen | 動脈血酸素分圧 |
| PCSA | possibly clinically significant abnormalities | 臨床的に意義のある可能性のある異常 |
| PDE | phosphodiesterase | ホスホジエステラーゼ |
| PPF | progressive pulmonary fibrosis | 進行性肺線維症 |

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

| | | |
|---|---|---|
| PT | preferred term | 基本語 |
| SAF | pooling of trials for safety | --- |
| SD | standard deviation | 標準偏差 |
| SMQ | standardized MedDRA queries | MedDRA 標準検索式 |
| SOC | system organ class | 器官別大分類 |
| $SpO_2$ | oxygen saturation | 酸素飽和度 |
| UIP | usual interstitial pneumonia | 通常型間質性肺炎 |
| ULN | upper limit of normal range | 正常範囲上限 |
| WHO | World Health Organisation | 世界保健機関 |

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

# 1. 医薬品への曝露

## 1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

特発性肺線維症（IPF）患者を対象とした第 II 相試験（1305-0013 試験［CTD 2.7.6.4.1］）で，BI 1015550（ネランドミラスト［以下，本薬］）の 12 週間投与により，抗線維化薬（ニンテダニブ又はピルフェニドン）（AF）の併用有無にかかわらず，プラセボ群と比較して努力肺活量（FVC）の低下が抑制され，proof-of-clinical-principle が得られたことから，IPF（1305-0014 試験）及び進行性肺線維症（PPF）（1305-0023 試験）を対象とした 2 つの第 III 相試験を実施した。

### 1.1.1 安全性評価に含めた臨床試験

本薬の安全性は，国際共同第 III 相試験（IPF：1305-0014 試験，PPF：1305-0023 試験）及び国際共同第 II 相試験（1305-0013 試験）に基づき評価した。

個々の治験実施計画書で規定した安全性解析に加えて，特に発現頻度の低い有害事象を評価するため，1305-0014 試験及び 1305-0023 試験の併合データ（pooling of trials for safety［SAF］1 及び SAF1c，1.2.3 項参照）の解析を行った。いずれの治験でも日本人患者を組み入れ，試験別及び併合解析ともに日本人集団の解析結果も含めて安全性を評価した。日本人集団の結果は，2.7.4 臨床的安全性の概要 日本人［CTD 2.7.4 Japanese］にまとめた。なお，1305-0013 試験の日本人集団の結果は，［CTD 2.7.6.4.1］に示した。

本臨床的安全性の概要では，1305-0014，1305-0023 試験及び両試験の併合解析に基づく全体集団の安全性評価を記載する。

各治験の概要を表 1.1.1: 1 に示す。

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

**表 1.1.1: 1　　安全性評価に用いた臨床試験の概要**

| 試験番号<br>（資料区分） | 実施地域<br>開発の相 | 試験デザイン<br>対象被験者 | 用法・用量<br>投与期間<br>使用製剤 | 安全性解析対象<br>被験者数<br>（日本人） |
|---|---|---|---|---|
| 1305-0013<br>（評価資料）<br><br>最終の DBL：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 | 国際共同<br><br>第 II 相 | ランダム化，二重盲検，プラセボ対照<br><br>IPF 患者 | 本薬群：本薬 18 mg 1 日 2 回経口投与<br>プラセボ群：本薬に対応するプラセボ 1 日 2 回経口投与<br><br>12 週間<br><br>6 mg 及び 12 mg フィルムコート錠 | 147 名（16 名）<br>本薬群 97 名（12 名）<br>プラセボ群 50 名（4 名） |
| 1305-0014<br>（評価資料）<br><br>DBL1：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日<br>DBL2：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 | 国際共同<br><br>第 III 相 | ランダム化，二重盲検，プラセボ対照<br><br>IPF 患者 | 本薬 9 mg 群：本薬 9 mg 1 日 2 回経口投与<br>本薬 18 mg 群：本薬 18 mg 1 日 2 回経口投与<br>プラセボ群：本薬に対応するプラセボ 1 日 2 回経口投与<br><br>52 週間以上<br><br>9 mg 及び 18 mg フィルムコート錠 | 1177 名（135 名）<br>本薬 9 mg 群 392 名（44 名）<br>本薬 18 mg 群 392 名（54 名）<br>プラセボ群 393 名（37 名） |
| 1305-0023<br>（評価資料）<br><br>DBL1：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 | 国際共同<br><br>第 III 相 | ランダム化，プラセボ対照，二重盲検<br><br>PPF 患者 | 本薬 9 mg 群：本薬 9 mg 1 日 2 回経口投与<br>本薬 18 mg 群：本薬 18 mg 1 日 2 回経口投与<br>プラセボ群：本薬に対応するプラセボ 1 日 2 回経口投与<br><br>52 週間以上<br><br>9 mg 及び 18 mg フィルムコート錠 | 1176 名（146 名）<br>本薬 9 mg 群 393 名（49 名）<br>本薬 18 mg 群 391 名（51 名）<br>プラセボ群 392 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，IPF：特発性肺線維症，PPF：進行性肺線維症

1305-0014 試験は IPF 患者を対象とし，1305-0023 試験は PPF 患者を対象とした。両治験は，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，第 III 相試験である（試験デザイン：[CTD 2.7.3_1.2 項]）。ベースライン時に投与されていた IPF 又は PPF の既承認薬（1305-0014 試験ではニンテダニブ又はピルフェニドン，1305-0023 試験ではニンテダニブ）の使用の有無（非 AF 層，AF 層）を層別因子として，被験者を本薬 9 mg 1 日 2 回経口投与，本薬 18 mg 1 日 2 回経口投与又はプラセボ 1 日 2 回経口投与のいずれかに 1:1:1 の比で割り付けた。これらの治験は，8 週間[1]のスクリーニング期，52 週間以上の投与期及び 7 日間の追跡調査期で構成し，許容できない有害事象の発現，

[1] スクリーニング期は最長 12 週間まで許容した。ただし，スクリーニング期が 8 週間を超える場合は，スクリーニング（Visit 1）を再度実施することとした。

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

肺移植の実施，被験者の妊娠，服薬不遵守又は被験者による同意撤回まで投与を継続することとした。

独立データモニタリング委員会が治験の安全性データを定期的に評価した。

### 1.1.2 安全性の評価項目及び解析方法

1305-0014 試験（IPF）と 1305-0023 試験（PPF）では，共通の安全性評価項目及び解析方法を用いた。

#### 1.1.2.1 解析対象

安全性解析は，「治験薬投与下（treatment-emergent）」のデータ（7 日間の残存効果期間を含む）を用い，すべて探索的かつ記述的に行った。

以下の解析対象集団を用いた。

最大の解析対象集団（FAS）：ランダム化され，治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者と定義した。人口統計学的特性及びその他のベースライン特性，治験実施計画書からの逸脱，及びすべての有効性解析は，FAS に基づくものとした。

Treated set：ランダム化され，治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者と定義した。すべての安全性の解析は，Treated set に基づくものとした。

［CTD 2.7.3_1.4.1.5 項］に示す部分集団を対象に，安全性の部分集団解析を実施した。

ベースラインは，Visit 2（ランダム割付け）の治験薬の初回投与前の最後の評価時点で観察された値と定義した。

2025 年 4 月時点で，1305-0014 試験の最終解析（最終データベースロック［DBL2］：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び 1305-0023 試験（初回データベースロック［DBL1］：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted]日）の主要解析が完了している。

#### 1.1.2.2 有害事象

##### 1.1.2.2.1 定義

有害事象とは，医薬品が投与された患者又は被験者に生じた，あらゆる好ましくない医療上のできごと（当該医薬品との因果関係は問わない）と定義した。原疾患又は以前から存在するその他の疾患の悪化，並びに治験担当医師が臨床的に問題となると判断したバイタルサイン，心電図，身体所見及び臨床検査値の変化も有害事象として収集した。

下痢，並びにうつ病及び不安を有害事象として報告する場合は，以下の取扱いとした。

下痢を有害事象として報告する場合：

1 日 3 回以上の軟便/液状便を下痢と定義した（世界保健機関［WHO］の定義）。

1 件目の下痢の発現後に下痢がない状態が 7 日間以上継続し，その後下痢が発現した場合は，2 件目の下痢が発現したとみなす。

うつ病及び不安を有害事象として報告する場合：

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

病院における不安と抑うつに関する質問票（HADS）に基づき，以下を有害事象として収集した：

- 中等度のうつ病（HADS のサブスコアが 10 点超と定義）が新たに発現した場合
- 中等度の不安（HADS のサブスコアが 10 点超と定義）が新たに発現した場合

HADS のサブスコアが 10 点以下の事象は，治験担当医師が臨床的に問題と判断した場合に有害事象として扱った。HADS に基づく，特に注目すべき有害事象（AESI）としての報告対象は 1.1.2.2.5 項を参照のこと。

#### 1.1.2.2.2 重篤な有害事象

重篤な有害事象とは，以下の基準の 1 つ以上を満たす有害事象と定義した：

- 死亡に至ったもの
- 生命を脅かすもの
- 治療のための入院又は入院期間の延長が必要となったもの
- 永続的又は顕著な障害・機能不全に至ったもの
- 先天異常を来すもの
- その他の理由で重篤とみなしたもの（上記の定義に該当しないものの，患者を危機にさらしたり，上記の定義に該当する結果に至らぬように，適切な医学的判断に基づき医学的又は外科的処置が必要となり得る医学的に重要な事象）[2]

コロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）の自殺念慮 type 4 及び 5 に該当する事象，並びに C-SSRS の自殺行動に該当する事象は，すべて重篤な有害事象として扱うこととした。

#### 1.1.2.2.3 重症度

有害事象の重症度は，有害事象共通用語規準（CTCAE）の Grade に従って，治験担当医師が評価した。

#### 1.1.2.2.4 治験薬との因果関係

治験薬との因果関係（関連あり/関連なし）を治験担当医師が評価した。

#### 1.1.2.2.5 特に注目すべき有害事象（Adverse Event of Special Interest）

表 1.1.2.2.6: 1 の「追加データ収集及び判定」に示した事象を収集した。各 AESI のコーディングの定義には以下を用いた。

- 重度の薬物性肝障害（DILI）の可能性（表 1.1.2.2.6: 1 の基準に該当する肝機能検査値の変動）（以下，「potential severe DILI」）
  - 「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸（下位国際医薬用語集［MedDRA］標準検索式［SMQ］［狭域］）」に含まれる基本語（PT）

[2] 日本国内施設のみ：障害に至る可能性のある事象は，「その他の理由で重篤とみなしたもの」に該当する事象として扱い，重篤な有害事象として収集することとした。

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

  - 「肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害（下位 SMQ［狭域］）」に含まれる PT
  - 「肝臓関連臨床検査、徴候および症状（下位 SMQ［狭域］）」に含まれる PT
  - 「非感染性肝炎（下位 SMQ［狭域］）」に含まれる PT
- 血管炎（以下，「vasculitis」）
  - 「血管炎（広域 SMQ）」に含まれる PT
- 重度の感染症（CTCAE Grade 3 以上），重篤な感染症，日和見感染症，又は結核菌感染（以下，「severe, serious, opportunistic, or *M. tuberculosis* infections」）
  - 器官別大分類（SOC）「感染症および寄生虫症」のうち，重篤な有害事象の基準に合致する又は CTCAE Grade 3 以上である PT
  - 「日和見感染（狭域 SMQ）」に含まれる PT
- 重度のうつ病（HADS のサブスコアが 14 点超と定義）の新規発現（以下，「new onset of severe depression」）
  - 「うつ病（自殺/自傷を除く）（下位 SMQ［狭域］）」に含まれる PT
- 重度の不安（HADS のサブスコアが 14 点超と定義）の新規発現（以下，「new onset of severe anxiety」）
  - 高位グループ語（HLGT）「不安障害および不安症状」に含まれる PT

#### 1.1.2.2.6 特記すべき安全性に関する項目

非臨床試験でみられた毒性所見，他のホスホジエステラーゼ（PDE）4 阻害薬の潜在的リスク又は特定されたリスク，本薬の作用機序による潜在的リスクに基づき，本薬の特記すべき安全性に関する項目を定義した（表 1.1.2.2.6: 1）。

特記すべき安全性に関する項目の評価では，特記すべき安全性に関する項目のコーディング定義（special safety topics）に基づく PT のほか，1305-0014 試験及び 1305-0023 試験の治験実施計画書及び統計解析計画書で AESI と定義した事象，電子症例報告書（eCRF）から追加データを収集した事象及び独立判定委員会により盲検下で判定された事象を含めた。特記すべき安全性に関する項目には，個別事象と申請者が設定したグループ語が含まれる。MedDRA PT からなる個別事象と区別するため，グループ語は括弧で括り，英表記で示した。

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

表 1.1.2.2.6: 1　　統計解析計画書に定義した，特記すべき安全性に関する項目の解析

| 特記すべき安全性に関する項目 | 追加データ収集及び判定 | 特記すべき安全性に関する項目のコーディングの定義 |
|---|---|---|
| 「Vasculitis」 | AESI の「vasculitis」（「血管炎［広域 SMQ］」に含まれる PT），事前に規定した精密検査からの情報（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験 _c43862255_Section 9.4.2.1］）を収集，判定委員会による判定 [1] | 「血管炎（狭域 SMQ）」に含まれる PT |
| 「Suicidal ideation and behaviour」 | eCRF の C-SSRS データ | 「自殺/自傷（狭域 SMQ）」に含まれる PT |
| 「Depression」 | AESI の「new onset of severe depression」（HADS の depression サブスコアが 14 点超を severe と定義），HADS データ（depression サブスコア） | 「うつ病（自殺/自傷を除く）（下位 SMQ［狭域］）」に含まれる PT |
| 「Nervousness and anxiety」 | AESI の「new onset of severe anxiety」（HADS の anxiety サブスコアが 14 点超を severe と定義），HADS データ（anxiety サブスコア） | HLGT「不安障害および不安症状」に含まれる PT |
| 「Insomnia」 | 該当なし | HLT「入眠および睡眠維持障害」に含まれる PT |
| 「Weight decrease」 | eCRF の体重データ | Weight loss（狭域 BIcMQ）に含めた PT |
| 「Gastrointestinal symptoms」 | 該当なし | PT 下痢，悪心及び嘔吐，並びに HLT「消化管痛および腹部痛（口腔内痛および咽頭痛を除く）」に含まれる PT |
| ・下痢 | eCRF から追加データを収集 | PT 下痢 |
| ・悪心 | 該当なし | PT 悪心 |
| ・嘔吐 | 該当なし | PT 嘔吐 |
| ・「Abdominal pain」 | 該当なし | HLT「消化管痛および腹部痛（口腔内痛および咽頭痛を除く）」に含まれる PT |
| 「Malignancies」 | 該当なし | 「悪性腫瘍（下位 SMQ［狭域］）」に含まれる PT |
| 「Severe, serious and opportunistic infections including *Mycobacterium tuberculosis* infection」 | AESI の「severe, serious, opportunistic, or *M. tuberculosis* infections」（CTCAE Grade 3 以上を severe と定義），結核検査 | SOC「感染症および寄生虫症」のうち，重篤な有害事象の基準に合致する又は CTCAE Grade 3 以上である PT<br>「日和見感染（狭域 SMQ）」に含まれる PT |
| 「MACE」 | 判定委員会による判定 [1] | 3-point MACE for analysis（狭域 BIcMQ）に含めた PT |
| 「Tachyarrhythmia」 | 該当なし | 「頻脈性不整脈（上室性および心室性頻脈性不整脈を含む）（狭域 SMQ）」に含まれる PT |
| 「QT prolongation」 | 該当なし | 「トルサード ド ポアント/QT 延長（狭域 SMQ）」に含まれる PT |
| 「Foetal loss」 | 定期的な妊娠検査及び妊娠期間中の治験薬曝露の報告 | 「妊娠中絶および流産のリスク（狭域 SMQ）」に含まれる PT |

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

表 1.1.2.2.6: 1　統計解析計画書に定義した，特記すべき安全性に関する項目の解析（続き）

| 特記すべき安全性に関する項目 | 追加データ収集及び判定 | 特記すべき安全性に関する項目のコーディングの定義 |
|---|---|---|
| 「Potential DILI」 | AESI の「potential severe DILI」肝機能検査値の変動<br><br>–ALT 及び/又は AST が ULN の 3 倍以上に増加，かつ，同じ血液検体又は 30 日以内に採取された血液検体において総ビリルビンが ULN の 2 倍以上に増加<br>　又は，<br>–ALT 及び/又は AST が ULN の 10 倍以上に増加<br>　ただし，ベースライン時のアミノトランスフェラーゼの値が ULN の 1 倍超 3 倍未満の異常値であった場合には，<br>–ALT 及び/又は AST がベースライン時の値の 3 倍以上に増加，かつ，同じ血液検体又は 30 日以内に採取された血液検体において総ビリルビンが ULN の 2 倍以上若しくはベースライン時の値の 2 倍以上（総ビリルビンがベースライン時に異常値であった場合）に増加<br>　又は，<br>–ALT 及び/又は AST がベースライン時の値の 5 倍以上に増加<br><br>肝酵素の評価 | 「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸（下位 SMQ［狭域］）」に含まれる PT<br>「肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害（下位 SMQ［狭域］）」に含まれる PT<br>「肝臓関連臨床検査、徴候および症状（下位 SMQ［狭域］）」に含まれる PT<br>「非感染性肝炎（下位 SMQ［狭域］）」に含まれる PT |

MedDRA/J Version 27.1
AESI：特に注目すべき有害事象，ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，BIcMQ：ベーリンガーインゲルハイムがカスタマイズした MedDRA 検索式，C-SSRS：コロンビア自殺評価スケール，CTCAE：有害事象共通用語規準，DILI：薬物性肝障害，eCRF：電子症例報告書，HADS：病院における不安と抑うつに関する質問票，HLGT：高位グループ語，HLT：高位語，MACE：主要心血管イベント，MedDRA：国際医薬用語集，PT：基本語，SMQ：MedDRA 標準検索式，SOC：器官別大分類，ULN：正常範囲上限
1　独立判定委員会が死亡した被験者の主な死因及び MACE として分類されたすべての有害事象を評価した。「血管炎（広域 SMQ）」として分類されたすべての有害事象は，別の独立判定委員会が評価した。

### 1.1.2.2.7　死亡

死亡に至った有害事象：治験薬投与下（治験薬の最終投与から 7 日以内）の事象を集計した。

死亡：治験期間中のすべての死亡を集計した。

### 1.1.2.2.8　その他の安全性の評価項目

臨床検査，バイタルサイン，心電図，自殺行動，Depression and anxiety は，治験総括報告書［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Section 9.5.3.3，9.5.3.4］及び［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Section 9.5.3.3，9.5.3.4］を参照のこと。

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

## 1.2 全般的な曝露状況

### 1.2.1 1305-0014 試験：IPF

被験者の内訳及び曝露状況は［CTD 2.7.3_2.1.1.1 項］及び［CTD 2.7.3_2.1.1.3 項］を参照のこと。

治験薬を 52 週間（12 カ月）以上投与された被験者の割合は，すべての投与群で 80%超であった。治験薬の平均投与期間は，すべての投与群で約 15 カ月（標準偏差［SD］：約 5 カ月）に達した。DBL2 までに，約 73%の被験者の投与期間が 15 カ月以上であった（DBL1 では 36%）。治験薬の曝露状況は投与群間で同様であった。

### 1.2.2 1305-0023 試験：PPF

被験者の内訳及び曝露状況は［CTD 2.7.3_2.2.1.1 項］及び［CTD 2.7.3_2.2.1.3 項］を参照のこと。

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 までの平均投与期間は，全体で約 14 カ月（SD：5.3 カ月）であり，DBL 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。治験薬の曝露状況は投与群間で同様であった。

### 1.2.3 併合解析（SAF1 及び SAF1c）（1305-0014 試験；DBL2，1305-0023 試験；DBL1）：IPF+PPF

1305-0014 試験（DBL2）及び 1305-0023 試験（DBL1）の併合データを解析した。SAF1 は全体集団（プラセボ群，本薬 9 mg 群，及び本薬 18 mg 群）の併合データである。SAF1c は全体集団のうちピルフェニドンの投与を受けた被験者を除いた併合データであり，1305-0014 試験の DBL1 解析の結果，ピルフェニドン併用時の本薬のトラフ血漿中濃度が約 50%低下したことから，1305-0014 試験の DBL1 解析後に事後解析として規定した。

SAF1 では，52 週までの治験薬投与を完了した被験者は 1910 名（81.2%），主要評価項目の評価を完了した被験者は 2145 名（91.2%）であった。1305-0014 試験の DBL2 及び 1305-0023 試験の DBL1 までに，計画された治験薬投与を完了又は投与を継続していた被験者は 1756 名（74.6%）（1305-0014 試験の投与を完了した 889 名及び 1305-0023 試験で投与を継続していた 867 名）であった。治験薬を投与された被験者の 25.4%が治験薬投与の中止に至り，最も多かった中止理由は有害事象（12.8%）であり，次に同意撤回（6.3%）及びその他（5.8%）であった。

計画された治験期間を完了した被験者は 1249 名（53.1%）であり，995 名（42.3%）が継続中，43 名（1.8%）が肺移植，211 名（9.0%）が死亡した。本薬 18 mg 群で死亡した被験者が少なかったことを除き，被験者の分布は全体的に投与群間で均衡がとれていた［CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Table 1.2.1］。

治験薬を 52 週間（12 カ月）以上投与された被験者の割合は，すべての投与群で約 80%であった。平均投与期間は，全投与群で 14～15 カ月（SD：約 5 カ月）であり，60%超の被験者で，15 カ月以上であった。平均観察期間は約 16 カ月（SD：約 4 カ月）であった［CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Table 2.1.1，Table 2.1.4］。

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

SAF1c の被験者の内訳及び治験薬の投与期間は，全体的に SAF1 の結果と同様であった［CTD 5.3.5.3-08_csap149SAF1c_206893_11127930_Table 1.1.2，Table 2.1.1，Table 2.1.4］。

## 1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

### 1.3.1 1305-0014 試験：IPF

FAS（1177 名，内訳：プラセボ群 393 名，本薬 9 mg 群 392 名，本薬 18 mg 群 392 名）の人口統計学的特性及びその他の特性は［CTD 2.7.3_2.1.1.2 項］を参照のこと。

なお，すべての安全性の解析は Treated set に基づくが，Treated set は FAS と一致しており［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Table 15.1.2: 1］，Treated set の人口統計学的特性及びその他の特性は FAS と同一である。

### 1.3.2 1305-0023 試験：PPF

FAS（1176 名，内訳：プラセボ群 392 名，本薬 9 mg 群 393 名，本薬 18 mg 群 391 名）の人口統計学的特性及びその他の特性は［CTD 2.7.3_2.2.1.2 項］を参照のこと。

なお，すべての安全性の解析は Treated set に基づくが，Treated set は FAS と一致しており［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.1.2: 1］，Treated set の人口統計学的特性及びその他の特性は FAS と同一である。

### 1.3.3 併合解析（SAF1 及び SAF1c）（1305-0014 試験；DBL2，1305-0023 試験；DBL1）：IPF+PPF

SAF1（2353 名，内訳：プラセボ群 785 名，本薬 9 mg 群 785 名，本薬 18 mg 群 783 名）では，被験者の大部分が男性（69.3%，女性 30.7%）であった。ほぼすべての被験者が白人（63.0%）又はアジア人（34.6%）であり，黒人又はアフリカ系アメリカ人が 0.9%であった。ヒスパニック系又はラテン系民族は 11.2%であった。ほとんどの被験者が高齢者（年齢の平均値：68.3 歳，SD：9.1，範囲：26～90 歳）であった［CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Table 1.2.2］。被験者の 60.7%がベースライン時にニンテダニブ（44.5%）又はピルフェニドン（16.2%）の投与を受けており，平均投与期間は 25.8 カ月であった。ニンテダニブの投与を受けていた被験者の 68.4%が，試験開始時にニンテダニブを 150 mg 1 日 2 回（150 mg 1 日 2 回を超えていた場合を含む）投与されていた。被験者の 39.3%では，ベースライン時にニンテダニブ又はピルフェニドンの投与を受けていなかった。これらの被験者のうち，大部分（75.0%）はニンテダニブ又はピルフェニドンの使用経験がなかった。IPF 及び間質性肺疾患（ILD）診断からの平均期間は 3.9 年（SD：3.6 年）であり，被験者の約半数（48.8%）は診断から 3 年超が経過していた［CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Table 1.2.3，Table 1.2.4，Table 1.5.6.4］。

SAF1 のベースライン時の FVC の平均値は 2598 mL（SD：805 mL）で，努力肺活量の予測値に対する割合（%FVC）の平均値は 74.2%（SD：17.1%）であった。一酸化炭素肺拡散能の予測値に対する割合（%$DL_{CO}$）の平均値は 50.1%（SD：16.6%）であった。これらの特性は投与群間でおおむね同様であった［CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Table 1.2.5］。

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

SAF1c（1971 名，内訳：プラセボ群 651 名，本薬 9 mg 群 665 名，本薬 18 mg 群 655 名）の人口統計学的特性及び他のベースライン特性は SAF1 とおおむね同様であった。被験者の大部分は男性であった（66.4%，女性 33.6%）。被験者のほとんどは白人（61.2%）又はアジア人（36.0%）であった。ほとんどの被験者が高齢者（年齢の平均値：67.9 歳，SD：9.4）であった［CTD 5.3.5.3-08_csap149SAF1c_206893_11127930_Table 1.1.3］。被験者の 53.1%がベースライン時にニンテダニブの投与を受けており，平均投与期間は 23 カ月であった。IPF 及び ILD 診断からの平均期間は 3.8 年（SD：3.8 年）であり，被験者の約半数（46.1%）は診断から 3 年超が経過していた［CTD 5.3.5.3-08_csap149SAF1c_206893_11127930_Table 1.1.4 及び 1.1.5］。SAF1c のベースラインの肺機能は SAF1 と同様であり，投与群間でおおむね同様であった［CTD 5.3.5.3-08_csap149SAF1c_206893_11127930_Table 1.1.6］。

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

# 2. 有害事象

## 2.1 有害事象の解析

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

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

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

また，併合解析データ（1305-0014 試験［DBL2］+1305-0023 試験［DBL1］）に基づき IPF 及び PPF に対する本薬の安全性を評価した。

### 2.1.1 1305-0014 試験（DBL2）：IPF

有害事象名は，MedDRA Version 27.1 を用いてコーディングし，同 Version の ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）を用いて日本語化した。

1305-0014 試験では，ベースライン時に使用していた AF を継続することとしており，ベースライン時に被験者の 45.5%（535/1177 名）がニンテダニブを使用し，32.3%（380/1177 名）がピルフェニドンを使用していた（［CTD 2.7.3_2.1.1.2.2 項］）。ベースライン時の AF の使用状況によるすべての部分集団における有害事象データの詳細については 5.2.1.1 項を参照のこと。

#### 2.1.1.1 有害事象の概要

Treated set 全体（プラセボ群 393 名，本薬 9 mg 群 392 名，本薬 18 mg 群 392 名；以下同順）の有害事象の概要を表 2.1.1.1: 1 に示す。

いずれの投与群でもほぼすべての被験者に有害事象が認められた。有害事象の発現割合は投与群間で同程度（98.2%，94.6%，96.7%）であったが，100 人・年あたりの有害事象の発現率はプラセボ群と比較して本薬 18 mg 群で高かった（389.9/100PY，373.2/100PY，475.9/100PY）。この結果は，本薬 18 mg 群で治験薬投与開始後の早期に下痢が多く発現し，下痢の 100 人・年あたりの発現率が高かったため（17.3/100PY，34.7/100PY，52.7/100PY）と考えられた（詳細は 2.1.1.2 項及び 2.1.1.8.1.4 項参照）。

重度（CTCAE Grade 3 以上）の有害事象の発現割合はすべての投与群で同程度であった。重篤な有害事象の発現割合はプラセボ群と比較して本薬群で低く，死亡に至った有害事象の発現割合は，本薬 18 mg 群で最も低かった。治験担当医師に因果関係ありと判断された有害事象，及び治験薬の投与中断に至った有害事象の発現割合は，プラセボ群と比較して，本薬 9 mg 群及び本薬 18 mg 群で高かった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，本薬 18 mg 群で最も高かった。

DBL2 までの有害事象の傾向は，52 週時点まで（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Table 15.3.1.2.1: 1］）と同様であった。

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

表 2.1.1.1: 1　有害事象の概要－Treated set（1305-0014 試験：DBL2）

| Category of AEs | Placebo | | | Nera 9 mg bid | | | Nera 18 mg bid | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | % | Rate/ 100PY | N | % | Rate/ 100PY | N | % | Rate/ 100PY |
| Number of patients | 393 | 100.0 | | 392 | 100.0 | | 392 | 100.0 | |
| Patients with any AE | 386 | 98.2 | 389.9 | 371 | 94.6 | 373.2 | 379 | 96.7 | 475.9 |
| Severe AEs (CTCAE grade of at least 3) | 135 | 34.4 | 31.9 | 132 | 33.7 | 30.7 | 126 | 32.1 | 31.4 |
| Investigator-defined drug-related AEs | 150 | 38.2 | 42.9 | 179 | 45.7 | 58.6 | 208 | 53.1 | 75.2 |
| AEs leading to permanent treatment discontinuation | 51 | 13.0 | 10.6 | 53 | 13.5 | 10.9 | 63 | 16.1 | 13.2 |
| AEs leading to temporary treatment interruption | 68 | 17.3 | 15.5 | 83 | 21.2 | 19.5 | 88 | 22.5 | 21.1 |
| Serious AEs | 167 | 42.5 | 41.3 | 149 | 38.0 | 35.9 | 149 | 38.0 | 38.1 |
| Resulted in death | 26 | 6.6 | 5.4 | 21 | 5.4 | 4.3 | 11 | 2.8 | 2.3 |
| Life threatening | 13 | 3.3 | 2.7 | 19 | 4.9 | 3.9 | 17 | 4.3 | 3.6 |
| Disability or permanent damage | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 | 0.2 | 4 | 1.0 | 0.8 |
| Required or prolonged hospitalisation | 117 | 29.8 | 27.6 | 104 | 26.5 | 23.9 | 113 | 28.8 | 27.2 |
| Congenital anomaly or birth defect | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Other medically important serious events | 80 | 20.4 | 17.5 | 65 | 16.6 | 14.2 | 67 | 17.1 | 15.1 |

AE：有害事象，bid：1 日 2 回（投与），CTCAE：有害事象共通用語規準，DBL2：最終データベースロック，
N：number，Nera：ネランドミラスト，PY：人・年
発現率（/100PY）は，投与群ごとに各事象が認められた被験者数を観察人年で除して算出した。
引用元：CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.1.1.1

### 2.1.1.2　比較的よくみられる有害事象

Treated set 全体のいずれかの群で 5%超に認められた有害事象を表 2.1.1.2: 1 に示す。

最もよくみられた有害事象は，SOC では「感染症および寄生虫症」であり，次いで「胃腸障害」，「呼吸器、胸郭および縦隔障害」であった。PT で最もよくみられた有害事象は，下痢であり，次いで咳嗽，COVID-19 であった。下痢の発現割合は，プラセボ群と比較して本薬群で高く，本薬 18 mg 群で最も高かった（プラセボ群 18.3%，本薬 9 mg 群 32.1%，本薬 18 mg 群 42.4%）。また，食欲減退の発現割合はプラセボ群と比較して本薬群で高く，呼吸困難及び便秘の発現割合は本薬群と比較してプラセボ群で高かった。気道感染の発現割合は本薬 18 mg 群で高く，プラセボ群及び本薬 9 mg 群で同程度であった。その他の PT（嘔吐及び悪心を含む）の発現割合は，投与群間でおおむね同程度であった。

留意すべき点として，有害事象として報告された PT の状態悪化は，ほとんどの被験者で，IPF の急性増悪を報告したものであった（［CTD 2.7.3_2.1.2.2.1 項］参照）。

すべての有害事象を［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.1.1.2］に示す。

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

表 2.1.1.2: 1　いずれかの群で 5%超に認められた有害事象－Treated set（1305-0014 試験：DBL2）

| SOC | Placebo | | | Nera 9 mg bid | | | Nera 18 mg bid | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | N | % | Rate/ 100PY | N | % | Rate/ 100PY | N | % | Rate/ 100PY |
| Number of patients | 393 | 100.0 | | 392 | 100.0 | | 392 | 100.0 | |
| Patients with any AE | 386 | 98.2 | 389.9 | 371 | 94.6 | 373.2 | 379 | 96.7 | 475.9 |
| Infections and infestations（感染症および寄生虫症） | 254 | 64.6 | 90.3 | 254 | 64.8 | 89.4 | 250 | 63.8 | 90.9 |
| COVID-19（COVID-19） | 57 | 14.5 | 12.8 | 73 | 18.6 | 16.8 | 57 | 14.5 | 13.2 |
| Upper respiratory tract infection（上気道感染） | 44 | 11.2 | 9.7 | 46 | 11.7 | 10.1 | 56 | 14.3 | 12.8 |
| Nasopharyngitis（上咽頭炎） | 50 | 12.7 | 11.2 | 44 | 11.2 | 9.8 | 45 | 11.5 | 10.0 |
| Bronchitis（気管支炎） | 39 | 9.9 | 8.5 | 31 | 7.9 | 6.6 | 35 | 8.9 | 7.7 |
| Pneumonia（肺炎） | 32 | 8.1 | 6.8 | 33 | 8.4 | 7.0 | 31 | 7.9 | 6.7 |
| Respiratory tract infection（気道感染） | 13 | 3.3 | 2.7 | 15 | 3.8 | 3.1 | 24 | 6.1 | 5.2 |
| Urinary tract infection（尿路感染） | 20 | 5.1 | 4.2 | 12 | 3.1 | 2.5 | 13 | 3.3 | 2.8 |
| Gastrointestinal disorders（胃腸障害） | 164 | 41.7 | 49.2 | 209 | 53.3 | 73.6 | 231 | 58.9 | 90.2 |
| Diarrhoea（下痢） | 72 | 18.3 | 17.3 | 126 | 32.1 | 34.7 | 166 | 42.4 | 52.7 |
| Nausea（悪心） | 28 | 7.1 | 6.1 | 36 | 9.2 | 7.9 | 34 | 8.7 | 7.4 |
| Vomiting（嘔吐） | 19 | 4.8 | 4.1 | 20 | 5.1 | 4.2 | 22 | 5.6 | 4.8 |
| Constipation（便秘） | 20 | 5.1 | 4.2 | 7 | 1.8 | 1.4 | 13 | 3.3 | 2.7 |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害） | 179 | 45.6 | 49.8 | 172 | 43.9 | 47.7 | 148 | 37.8 | 42.1 |
| Cough（咳嗽） | 74 | 18.8 | 17.5 | 72 | 18.4 | 16.8 | 68 | 17.4 | 16.2 |
| Dyspnoea（呼吸困難） | 63 | 16.0 | 14.1 | 51 | 13.0 | 11.2 | 42 | 10.7 | 9.4 |
| General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態） | 119 | 30.3 | 28.8 | 110 | 28.1 | 27.6 | 122 | 31.1 | 30.9 |
| Condition aggravated（状態悪化） | 52 | 13.2 | 11.2 | 39 | 10.0 | 8.3 | 45 | 11.5 | 9.9 |
| Fatigue（疲労） | 23 | 5.9 | 4.9 | 32 | 8.2 | 7.0 | 30 | 7.7 | 6.6 |
| Investigations（臨床検査） | 82 | 20.9 | 19.3 | 102 | 26.0 | 24.4 | 99 | 25.3 | 24.8 |
| Weight decreased（体重減少） | 38 | 9.7 | 8.3 | 43 | 11.0 | 9.3 | 48 | 12.2 | 10.8 |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害） | 87 | 22.1 | 21.0 | 94 | 24.0 | 22.9 | 98 | 25.0 | 24.4 |
| Back pain（背部痛） | 16 | 4.1 | 3.4 | 24 | 6.1 | 5.1 | 28 | 7.1 | 6.1 |
| Arthralgia（関節痛） | 25 | 6.4 | 5.4 | 23 | 5.9 | 4.9 | 15 | 3.8 | 3.2 |
| Nervous system disorders（神経系障害） | 85 | 21.6 | 20.5 | 82 | 20.9 | 19.5 | 83 | 21.2 | 20.1 |
| Headache（頭痛） | 23 | 5.9 | 4.9 | 25 | 6.4 | 5.4 | 28 | 7.1 | 6.2 |
| Dizziness（浮動性めまい） | 22 | 5.6 | 4.7 | 27 | 6.9 | 5.8 | 19 | 4.9 | 4.1 |
| Psychiatric disorders（精神障害） | 75 | 19.1 | 17.1 | 69 | 17.6 | 15.6 | 77 | 19.6 | 18.1 |
| Depression（うつ病） | 36 | 9.2 | 7.8 | 36 | 9.2 | 7.7 | 36 | 9.2 | 7.9 |
| Anxiety（不安） | 32 | 8.1 | 6.9 | 31 | 7.9 | 6.6 | 33 | 8.4 | 7.2 |

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

表 2.1.1.2: 1　いずれかの群で 5%超に認められた有害事象－Treated set（1305-0014 試験：DBL2）（続き）

| SOC<br>PT | Placebo<br>N | <br>% | <br>Rate/ 100PY | Nera 9 mg bid<br>N | <br>% | <br>Rate/ 100PY | Nera 18 mg bid<br>N | <br>% | <br>Rate/ 100PY |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害） | 66 | 16.8 | 14.9 | 69 | 17.6 | 15.6 | 64 | 16.3 | 14.8 |
| Decreased appetite（食欲減退） | 27 | 6.9 | 5.8 | 38 | 9.7 | 8.2 | 40 | 10.2 | 8.9 |

MedDRA version used for reporting: 27.1
AE：有害事象，bid：1 日 2 回（投与），DBL2：最終データベースロック，MedDRA：国際医薬用語集，N：number，Nera：ネランドミラスト，PT：基本語，PY：人・年，SOC：器官別大分類
発現率（/100PY）は，投与群ごとに各事象が認められた被験者数を観察人年で除して算出した。
引用元：CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.1.1.4

### 2.1.1.3　重度（CTCAE Grade 3 以上）の有害事象

Treated set 全体のいずれかの群で 1%超に認められた CTCAE Grade 3 以上の有害事象を表 2.1.1.3: 1 に示す。

最もよくみられた CTCAE Grade 3 以上の有害事象は，SOC では「感染症および寄生虫症」であり，次いで「呼吸器、胸郭および縦隔障害」，「一般・全身障害および投与部位の状態」であった。PT で最もよくみられた CTCAE Grade 3 以上の有害事象は，状態悪化であり，次いで肺炎，呼吸困難であった。CTCAE Grade 3 以上の下痢の発現割合は，本薬群でプラセボ群より高かった（プラセボ群 0.5%，本薬 9 mg 群 1.3%，本薬 18 mg 群 2.6%）。CTCAE Grade 3 以上の有害事象のうち，下痢以外の各事象の発現割合は，投与群間でおおむね同程度であった。

CTCAE Grade 3 以上のすべての有害事象を［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.1.1.8］に示す。

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

表 2.1.1.3: 1　いずれかの群で 1%超に認められた CTCAE Grade 3 以上の有害事象－Treated set（1305-0014 試験：DBL2）

| SOC<br>PT | Placebo<br>N | <br>% | <br>Rate/ 100PY | Nera 9 mg bid<br>N | <br>% | <br>Rate/ 100PY | Nera 18 mg bid<br>N | <br>% | <br>Rate/ 100PY |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of patients | 393 | 100.0 | | 392 | 100.0 | | 392 | 100.0 | |
| Patients with at least 1 severe (CTCAE grade of at least 3) AE | 135 | 34.4 | 31.9 | 132 | 33.7 | 30.7 | 126 | 32.1 | 31.4 |
| Infections and infestations（感染症および寄生虫症） | 42 | 10.7 | 9.0 | 37 | 9.4 | 7.8 | 34 | 8.7 | 7.4 |
| Pneumonia（肺炎） | 19 | 4.8 | 4.0 | 14 | 3.6 | 2.9 | 13 | 3.3 | 2.8 |
| COVID-19（COVID-19） | 3 | 0.8 | 0.6 | 6 | 1.5 | 1.2 | 2 | 0.5 | 0.4 |
| Pneumonia bacterial（細菌性肺炎） | 2 | 0.5 | 0.4 | 6 | 1.5 | 1.2 | 1 | 0.3 | 0.2 |
| Influenza（インフルエンザ） | 4 | 1.0 | 0.8 | 2 | 0.5 | 0.4 | 1 | 0.3 | 0.2 |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害） | 43 | 10.9 | 9.1 | 35 | 8.9 | 7.3 | 26 | 6.6 | 5.5 |
| Dyspnoea（呼吸困難） | 11 | 2.8 | 2.3 | 10 | 2.6 | 2.1 | 6 | 1.5 | 1.3 |
| Idiopathic pulmonary fibrosis（特発性肺線維症） | 6 | 1.5 | 1.2 | 10 | 2.6 | 2.1 | 5 | 1.3 | 1.0 |
| Pulmonary embolism（肺塞栓症） | 6 | 1.5 | 1.2 | 3 | 0.8 | 0.6 | 4 | 1.0 | 0.8 |
| Pulmonary hypertension（肺高血圧症） | 5 | 1.3 | 1.0 | 2 | 0.5 | 0.4 | 5 | 1.3 | 1.0 |
| Acute respiratory failure（急性呼吸不全） | 2 | 0.5 | 0.4 | 4 | 1.0 | 0.8 | 3 | 0.8 | 0.6 |
| Pneumothorax（気胸） | 1 | 0.3 | 0.2 | 2 | 0.5 | 0.4 | 5 | 1.3 | 1.0 |
| Respiratory failure（呼吸不全） | 4 | 1.0 | 0.8 | 3 | 0.8 | 0.6 | 1 | 0.3 | 0.2 |
| General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態） | 39 | 9.9 | 8.2 | 30 | 7.7 | 6.3 | 33 | 8.4 | 7.1 |
| Condition aggravated（状態悪化） | 31 | 7.9 | 6.5 | 25 | 6.4 | 5.2 | 28 | 7.1 | 6.0 |
| Gastrointestinal disorders（胃腸障害） | 9 | 2.3 | 1.9 | 19 | 4.9 | 4.0 | 22 | 5.6 | 4.7 |
| Diarrhoea（下痢） | 2 | 0.5 | 0.4 | 5 | 1.3 | 1.0 | 10 | 2.6 | 2.1 |

MedDRA version used for reporting: 27.1
AE：有害事象，bid：1 日 2 回（投与），CTCAE：有害事象共通用語規準，DBL2：最終データベースロック，MedDRA：国際医薬用語集，N：number，Nera：ネランドミラスト，PT：基本語，PY：人・年，SOC：器官別大分類
発現率（/100PY）は，投与群ごとに各事象が認められた被験者数を観察人年で除して算出した。
引用元：CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.1.1.8

### 2.1.1.4　治験薬と因果関係ありと判断された有害事象

Treated set 全体のいずれかの群で 1%以上に認められた治験担当医師に治験薬と因果関係ありと判断された有害事象を表 2.1.1.4: 1 に示す。

最もよくみられた治験薬と因果関係ありと判断された有害事象は，SOC では「胃腸障害」であり，次いで「臨床検査」及び「代謝および栄養障害」であった。PT で最もよくみられた治験薬と

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

因果関係ありと判断された有害事象は下痢であり，次いで悪心，体重減少であった。治験薬と因果関係ありと判断された下痢の発現割合は，プラセボ群と比較して本薬群で高かった（プラセボ群 10.2%，本薬 9 mg 群 22.2%，本薬 18 mg 群 34.4%）。また，食欲減退の発現割合もプラセボ群と比較して本薬群で高かった。その他の各事象の発現割合は，投与群間でおおむね同程度であった。留意すべき点として，下痢の発現割合は，ベースライン時にニンテダニブ使用の集団で，ピルフェニドン使用の集団及び AF 使用なしの集団より高かった。下痢の有害事象の詳細は，特記すべき安全性に関する項目の「Gastrointestinal symptoms」の項（2.1.1.8.1.4 項）を参照のこと。

治験担当医師に治験薬と因果関係ありと判断されたすべての有害事象を［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.1.1.9］に示す。

表 2.1.1.4: 1　いずれかの群で 1%以上に認められた治験薬と因果関係ありと判断された有害事象－Treated set（1305-0014 試験：DBL2）

| SOC | Placebo | | | Nera 9 mg bid | | | Nera 18 mg bid | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | N | % | Rate/ 100PY | N | % | Rate/ 100PY | N | % | Rate/ 100PY |
| Number of patients | 393 | 100.0 | | 392 | 100.0 | | 392 | 100.0 | |
| Patients with at least 1 drug-related AE | 150 | 38.2 | 42.9 | 179 | 45.7 | 58.6 | 208 | 53.1 | 75.2 |
| Gastrointestinal disorders（胃腸障害） | 73 | 18.6 | 17.8 | 128 | 32.7 | 36.4 | 158 | 40.3 | 49.7 |
| Diarrhoea（下痢） | 40 | 10.2 | 9.0 | 87 | 22.2 | 21.8 | 135 | 34.4 | 39.5 |
| Nausea（悪心） | 18 | 4.6 | 3.8 | 21 | 5.4 | 4.5 | 20 | 5.1 | 4.3 |
| Vomiting（嘔吐） | 7 | 1.8 | 1.5 | 9 | 2.3 | 1.9 | 10 | 2.6 | 2.1 |
| Flatulence（鼓腸） | 9 | 2.3 | 1.9 | 8 | 2.0 | 1.7 | 7 | 1.8 | 1.5 |
| Frequent bowel movements（排便回数増加） | 3 | 0.8 | 0.6 | 8 | 2.0 | 1.7 | 10 | 2.6 | 2.1 |
| Abdominal pain（腹痛） | 6 | 1.5 | 1.3 | 6 | 1.5 | 1.2 | 8 | 2.0 | 1.7 |
| Abdominal discomfort（腹部不快感） | 3 | 0.8 | 0.6 | 4 | 1.0 | 0.8 | 4 | 1.0 | 0.8 |
| Abdominal pain upper（上腹部痛） | 0 | 0 | 0 | 7 | 1.8 | 1.5 | 3 | 0.8 | 0.6 |
| Gastrooesophageal reflux disease（胃食道逆流性疾患） | 3 | 0.8 | 0.6 | 6 | 1.5 | 1.2 | 0 | 0 | 0 |
| Dyspepsia（消化不良） | 1 | 0.3 | 0.2 | 4 | 1.0 | 0.8 | 3 | 0.8 | 0.6 |
| Investigations（臨床検査） | 32 | 8.1 | 6.9 | 31 | 7.9 | 6.7 | 44 | 11.2 | 9.9 |
| Weight decreased（体重減少） | 16 | 4.1 | 3.4 | 18 | 4.6 | 3.8 | 28 | 7.1 | 6.1 |
| Lipase increased（リパーゼ増加） | 1 | 0.3 | 0.2 | 4 | 1.0 | 0.8 | 3 | 0.8 | 0.6 |
| Amylase increased（アミラーゼ増加） | 0 | 0 | 0 | 4 | 1.0 | 0.8 | 3 | 0.8 | 0.6 |
| Aspartate aminotransferase increased（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加） | 1 | 0.3 | 0.2 | 1 | 0.3 | 0.2 | 5 | 1.3 | 1.1 |
| Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害） | 12 | 3.1 | 2.5 | 26 | 6.6 | 5.5 | 21 | 5.4 | 4.5 |
| Decreased appetite（食欲減退） | 10 | 2.5 | 2.1 | 22 | 5.6 | 4.7 | 19 | 4.9 | 4.1 |

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

表 2.1.1.4: 1　いずれかの群で 1%以上に認められた治験薬と因果関係ありと判断された有害事象－Treated set（1305-0014 試験：DBL2）（続き）

| SOC<br>PT | Placebo<br>N | <br>% | <br>Rate/ 100PY | Nera 9 mg bid<br>N | <br>% | <br>Rate/ 100PY | Nera 18 mg bid<br>N | <br>% | <br>Rate/ 100PY |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態） | 18 | 4.6 | 3.8 | 21 | 5.4 | 4.5 | 15 | 3.8 | 3.2 |
| Fatigue（疲労） | 9 | 2.3 | 1.9 | 13 | 3.3 | 2.7 | 7 | 1.8 | 1.5 |
| Asthenia（無力症） | 0 | 0 | 0 | 5 | 1.3 | 1.0 | 6 | 1.5 | 1.3 |
| Condition aggravated（状態悪化） | 4 | 1.0 | 0.8 | 1 | 0.3 | 0.2 | 1 | 0.3 | 0.2 |
| Psychiatric disorders（精神障害） | 15 | 3.8 | 3.1 | 19 | 4.9 | 4.0 | 17 | 4.3 | 3.6 |
| Anxiety（不安） | 7 | 1.8 | 1.5 | 6 | 1.5 | 1.2 | 6 | 1.5 | 1.3 |
| Depression（うつ病） | 6 | 1.5 | 1.2 | 6 | 1.5 | 1.2 | 4 | 1.0 | 0.8 |
| Nervous system disorders（神経系障害） | 12 | 3.1 | 2.5 | 19 | 4.9 | 4.0 | 17 | 4.3 | 3.7 |
| Headache（頭痛） | 7 | 1.8 | 1.5 | 12 | 3.1 | 2.5 | 9 | 2.3 | 1.9 |
| Dizziness（浮動性めまい） | 5 | 1.3 | 1.0 | 3 | 0.8 | 0.6 | 4 | 1.0 | 0.8 |
| Skin and subcutaneous tissue disorders（皮膚および皮下組織障害） | 13 | 3.3 | 2.7 | 14 | 3.6 | 3.0 | 14 | 3.6 | 3.0 |
| Rash（発疹） | 3 | 0.8 | 0.6 | 4 | 1.0 | 0.8 | 1 | 0.3 | 0.2 |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害） | 15 | 3.8 | 3.1 | 13 | 3.3 | 2.7 | 11 | 2.8 | 2.3 |
| Cough（咳嗽） | 4 | 1.0 | 0.8 | 5 | 1.3 | 1.0 | 7 | 1.8 | 1.5 |
| Dyspnoea（呼吸困難） | 6 | 1.5 | 1.2 | 1 | 0.3 | 0.2 | 2 | 0.5 | 0.4 |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害） | 6 | 1.5 | 1.3 | 6 | 1.5 | 1.2 | 7 | 1.8 | 1.5 |
| Myalgia（筋肉痛） | 4 | 1.0 | 0.8 | 2 | 0.5 | 0.4 | 0 | 0 | 0 |
| Pain in extremity（四肢痛） | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 1.0 | 0.8 |

MedDRA version used for reporting: 27.1
AE：有害事象，bid：1 日 2 回（投与），DBL2：最終データベースロック，MedDRA：国際医薬用語集，N：number，Nera：ネランドミラスト，PT：基本語，PY：人・年，SOC：器官別大分類
発現率（/100PY）は，投与群ごとに各事象が認められた被験者数を観察人年で除して算出した。
引用元：CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.1.1.9

### 2.1.1.5　死亡

Treated set 全体のいずれかの群で 2 名以上に認められた治験薬投与下（治験薬の最終投与から 7 日以内）で死亡に至った有害事象を表 2.1.1.5: 1 に示す。

治験薬投与下で死亡に至った有害事象の発現割合は，プラセボ群（6.6%）及び本薬 9 mg 群（5.4%）と比較して，本薬 18 mg 群（2.8%）で最も低かった。治験薬投与下で死亡に至った有害事象のうち，最もよくみられた PT は，状態悪化であった（プラセボ群 1.8%，本薬 9 mg 群 0.5%，本薬 18 mg 群 1.3%）。

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

治験薬投与下で死亡に至ったすべての有害事象を［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.1.1: 7］に，被験者一覧を［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Listing 13.7.1.4］に示す。

表 2.1.1.5: 1　いずれかの群で 2 名以上が治験薬投与下で死亡に至った有害事象－Treated set（1305-0014 試験：DBL2）

| SOC<br>PT | Placebo | | | Nera 9 mg bid | | | Nera 18 mg bid | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | % | Rate/100PY | N | % | Rate/100PY | N | % | Rate/100PY |
| Number of patients | 393 | 100.0 | | 392 | 100.0 | | 392 | 100.0 | |
| Patients with fatal AE | 26 | 6.6 | 5.4 | 21 | 5.4 | 4.3 | 11 | 2.8 | 2.3 |
| General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態） | 11 | 2.8 | 2.3 | 3 | 0.8 | 0.6 | 5 | 1.3 | 1.0 |
| Condition aggravated（状態悪化） | 7 | 1.8 | 1.4 | 2 | 0.5 | 0.4 | 5 | 1.3 | 1.0 |
| Disease progression（疾患進行） | 2 | 0.5 | 0.4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Infections and infestations（感染症および寄生虫症） | 4 | 1.0 | 0.8 | 5 | 1.3 | 1.0 | 1 | 0.3 | 0.2 |
| Pneumonia（肺炎） | 2 | 0.5 | 0.4 | 3 | 0.8 | 0.6 | 0 | 0 | 0 |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害） | 3 | 0.8 | 0.6 | 5 | 1.3 | 1.0 | 2 | 0.5 | 0.4 |
| Cardiac disorders（心臓障害） | 2 | 0.5 | 0.4 | 6 | 1.5 | 1.2 | 0 | 0 | 0 |
| Ischaemic cardiomyopathy（虚血性心筋症） | 0 | 0 | 0 | 2 | 0.5 | 0.4 | 0 | 0 | 0 |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)（良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）） | 3 | 0.8 | 0.6 | 1 | 0.3 | 0.2 | 2 | 0.5 | 0.4 |

MedDRA version used for reporting: 27.1
AE：有害事象，bid：1 日 2 回（投与），DBL2：最終データベースロック，MedDRA：国際医薬用語集，N：number，Nera：ネランドミラスト，PT：基本語，PY：人・年，SOC：器官別大分類
発現率（/100PY）は，投与群ごとに各事象が認められた被験者数を観察人年で除して算出した。
引用元：CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.1.1.7

治験担当医師に本薬と因果関係ありと判断された死亡例の叙述

死亡に至った有害事象のうち，治験担当医師により本薬と因果関係ありと判断された有害事象は，本薬 9 mg 群の 2 名（患者#[redacted]，PT：心停止，及び患者#[redacted]，PT：状態悪化）に認められた（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Listing 12.5.2.8］）。

患者#[redacted]（6[redacted] 歳，白人男性）は，IPF と診断され 1305-0014 試験に登録された。診断から本治験登録までの期間は 2.7 年であった。eCRF に記載された病歴は，気管支炎，下肢骨折，閉塞性気道障害，静脈炎，肺塞栓症及び蕁麻疹であり，ベースライン時の併存症は下痢であった。

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

本被験者は本薬の投与前からニンテダニブを使用しており，スクリーニング時の体格指数（BMI）は 23.36 kg/m$^2$ で，喫煙歴はなかった。

経緯：

本薬 9 mg 1 日 2 回の投与が開始され，治験薬の初回投与から 3 日目に下痢が認められ（週に 5 日超），ロペラミドが投与された。食事療法は実施されず，ニンテダニブは減量されなかった。

治験薬の初回投与から 15 日目に，治験薬が最終投与された。

治験薬の初回投与から 16 日目に，嘔吐を伴う心停止（CTCAE Grade 5）の重篤な有害事象が認められた。被験者から前日に症状の報告はなかった。被験者は自宅で突然の腹痛，下痢及び嘔吐により目を覚まし，発汗を伴う倦怠感を訴えた。被験者は喘ぎ，胸痛を訴え，その後倒れて心停止を起こした。目撃者は被験者に心臓マッサージを試み，症状開始から 45 分後に救急サービスが到着して除細動及びアドレナリン投与による心肺蘇生を行った。30 分間の心肺蘇生処置の後，死亡が確認され，死因は心停止であった。剖検は行われなかった。死亡時点での下痢及び嘔吐の転帰は不明であった。

治験担当医師により，心停止は治験薬と因果関係ありと判断された。

独立判定委員会により，死因は「心血管系」，心血管系死のカテゴリーは「心突然死」と判定された。

治験薬投与開始前からの併用薬/併用療法は［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Section 15.4.3］を参照のこと。

患者#[redacted]（5[redacted] 歳，アジア人男性）は，IPF と診断され 1305-0014 試験に登録された。診断から本治験登録までの期間は 1.3 年であった。報告された病歴はなく，eCRF に記載されたベースライン時の併存症は，うつ病及び心筋虚血であった。本被験者は本薬の投与前からピルフェニドンを使用しており，スクリーニング時の FVC は 1.88 L，BMI は 18.44 kg/m$^2$ で，喫煙歴は 7 pack−years であった。

スクリーニング時の HADS の anxiety サブスコアは 4，depression のサブスコアは 8 であった。C−SSRS 評価では，3 カ月以内及び生涯を通して自殺念慮は認められず，2 年以内及び生涯を通して自殺行動は認められなかった。

経緯：

本薬 9 mg 1 日 2 回の投与が開始され，治験薬の初回投与から 253 日目に，肺高血圧症（CTCAE Grade 1）が認められ，医学的に重要な重篤な有害事象とされた。血圧は 130/85 mmHg，脈拍は 78 bpm であった。被験者は呼吸困難の悪化を訴えた。本事象に対する治療は行われず，治験薬に対する措置も変更されなかった。

心エコー図検査により三尖弁逆流速度 324 cm/sec，肺動脈収縮期圧 45 mmHg（右心房平均圧 3 mmHg と仮定），右室流出路加速時間 92 msec が認められ，肺高血圧症の可能性が高いと診断された（日付不明）。

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

治験薬の初回投与から 304 日目に，ウイルス性上気道感染が認められ，クロルフェニラミン，デキストロメトルファン，アセトアミノフェン及びアセチルシステインが投与された。治験薬の初回投与から 311 日目に回復が認められた。

治験薬の初回投与から 505 日目に，被験者は過去 1 カ月にわたる呼吸困難の悪化，起坐呼吸及び下肢腫脹を訴え来院した。前回受診時と比較して，体重が 6 kg 増加していた。酸素 2 L 投与下での酸素飽和度（$SpO_2$）は 80%であり，自宅では数歩しか歩けない状態であった。発熱及び夜間の発汗は認められなかった。

治験薬の初回投与から 511 日目に，入院に至った重篤な有害事象として状態悪化（CTCAE Grade 4）及び体液貯留（CTCAE Grade 4）が認められた。また，医学的に重要な重篤な有害事象として不安抑うつ症状を伴う大うつ病（CTCAE Grade 2）が認められた。血圧は 117/98 mmHg，心拍数は 91 bpm，呼吸数は 26 回/分であり，非再呼吸式マスク装着時の $SpO_2$ は 100%であった。心音は P2 が強く，両側肺底部で捻髪音が聴取され，下肢の腫脹が脛の中間付近まで認められた。三脚位で呼吸窮迫を呈したことから，1 型呼吸不全の治療のために一般病棟からハイケアユニットに移送され高流量鼻カニュラ酸素療法が実施された。非再呼吸式マスク装着時の動脈血ガス分析の結果は，pH 7.408，動脈血酸素分圧（$PaO_2$）186.9，動脈血二酸化炭素分圧（$PaCO_2$）37.2 であった。臨床検査値（単位及び基準範囲不明）は，トロポニン正常（検査値不明），プロカルシトニン 0.2，C 反応性蛋白（CRP）20.8，白血球数 11.72，ヘモグロビン 15.4，血小板数 245，ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント（NT-proBNP）9062 であった。胸部 X 線検査では，両側性の網状陰影及び肺静脈うっ血が認められ，明らかな胸水貯留は認められなかった。胸部コンピュータ断層撮影（CT）は実施されず，肺実質外の原因は特定されなかった。治験担当医師により，特発性の IPF の急性増悪と判断された。腎機能検査及び心電図の結果は報告されなかった。一般病棟入院中に精神科医の診察を受けたが，大うつ病の重症度及びその他の所見に関する記録は得られなかった。体液貯留及び状態悪化に対してモルヒネ及びセフトリアキソン，大うつ病に対してジアゼパム，体液貯留，状態悪化及び大うつ病に対してレンボレキサントが投与された。治験薬の措置は，体液貯留に対しては変更なし，大うつ病及び状態悪化に対しては該当なしであった。同日，治験薬が最終投与され，計画された投与期間を終了した。

症状は，利尿により一時的に改善したが，酸素の必要量は依然として高く，非再呼吸式マスクのウィーニングは成功しなかった（日付不明）。症状は IPF の急性増悪とされた。血液培養は陰性であった。被験者が集中治療室への入室，挿管及び心肺蘇生を望まなかったため，緩和ケアに移行した。夜間に $SpO_2$ が 40 台まで低下した。

治験薬の初回投与から 517 日目（治験薬の最終投与後 6 日目）に，状態悪化が CTCAE Grade 5 に悪化した。被験者は突然刺激無反応となり，バイタルサインは記録不可能となった。追加の治療は行われず，同日，被験者は状態悪化により死亡した。剖検の情報は得られなかった。被験者の死亡時に，体液貯留及び大うつ病の転帰は不明であり，肺高血圧症は継続していた。

治験担当医師により，肺高血圧症は治験薬と因果関係なし，体液貯留，大うつ病及び状態悪化（発現時期：治験薬の初回投与から 511 日目及び 517 日目）は治験薬と因果関係ありと判断された。

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

独立判定委員会により，死因は「呼吸器系」，呼吸器系死のカテゴリーは「基礎疾患としての間質性肺疾患」と判定された。

治験薬投与開始前からの併用薬/併用療法，C-SSRS 及び HADS スコア並びに FVC は［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Section 15.4.3］を参照のこと。

独立判定委員会による死亡例の評価

1305-0014 試験では，有効性の副次評価項目として死亡を評価した。DBL2 までの治験期間中に，全体で 104 名（プラセボ群 42 名，本薬 9 mg 群 36 名，本薬 18 mg 群 26 名）が死亡した（［CTD 2.7.3_表 2.1.1.1.2: 1］）。独立判定委員会は，死亡に至ったすべての被験者の主な死因を調査し，死因を心血管系，呼吸器系，又はそれ以外に分類した。治験期間中のすべての死亡の判定結果及び治験期間中の死亡の time-to-event 解析結果（FAS を対象）は［CTD 2.7.3_2.1.2.3.4 項］を参照のこと。なお，治験薬投与下で死亡に至った有害事象を対象とした判定結果の要約（Treated set を対象）は［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.1.3.1］に示す。

### 2.1.1.6 重篤な有害事象（死亡を含む）

Treated set 全体のいずれかの群で 1%超に認められた重篤な有害事象を表 2.1.1.6: 1 に示す。

最もよくみられた重篤な有害事象は，SOC では「呼吸器、胸郭および縦隔障害」であり，次いで「感染症および寄生虫症」，「一般・全身障害および投与部位の状態」であった。PT では，最もよくみられた重篤な有害事象は状態悪化（プラセボ群 8.1%，本薬 9 mg 群 6.1%，本薬 18 mg 群 7.1%；以下同順）であり，次いで肺炎（5.6%，3.8%，3.8%），肺高血圧症（3.1%，2.3%，3.1%）及び特発性肺線維症（2.8%，3.1%，2.3%）であった。その他の各事象の発現割合は，呼吸不全を除き各投与群で 2%未満であった。重篤な有害事象として報告された各事象の発現割合は，投与群間でおおむね同程度であった。

すべての重篤な有害事象を［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.1.1.5］に，被験者一覧を［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Listing 12.5.2.1］に示す。

表 2.1.1.6: 1 いずれかの群で 1%超に認められた重篤な有害事象－Treated set（1305-0014 試験：DBL2）

| SOC<br>PT | Placebo<br>N | <br>% | <br>Rate/ 100PY | Nera 9 mg bid<br>N | <br>% | <br>Rate/ 100PY | Nera 18 mg bid<br>N | <br>% | <br>Rate/ 100PY |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of patients | 393 | 100.0 | | 392 | 100.0 | | 392 | 100.0 | |
| Patients with at least 1 SAE | 167 | 42.5 | 41.3 | 149 | 38.0 | 35.9 | 149 | 38.0 | 38.1 |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害） | 56 | 14.3 | 12.0 | 45 | 11.5 | 9.5 | 40 | 10.2 | 8.7 |
| Pulmonary hypertension（肺高血圧症） | 12 | 3.1 | 2.5 | 9 | 2.3 | 1.9 | 12 | 3.1 | 2.5 |

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

表 2.1.1.6: 1　いずれかの群で 1%超に認められた重篤な有害事象－Treated set（1305-0014 試験：DBL2）（続き）

| SOC | Placebo | | | Nera 9 mg bid | | | Nera 18 mg bid | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | N | % | Rate/ 100PY | N | % | Rate/ 100PY | N | % | Rate/ 100PY |
| Idiopathic pulmonary fibrosis（特発性肺線維症） | 11 | 2.8 | 2.3 | 12 | 3.1 | 2.5 | 9 | 2.3 | 1.9 |
| Dyspnoea（呼吸困難） | 7 | 1.8 | 1.4 | 6 | 1.5 | 1.2 | 5 | 1.3 | 1.0 |
| Pulmonary embolism（肺塞栓症） | 7 | 1.8 | 1.4 | 5 | 1.3 | 1.0 | 4 | 1.0 | 0.8 |
| Respiratory failure（呼吸不全） | 8 | 2.0 | 1.7 | 4 | 1.0 | 0.8 | 2 | 0.5 | 0.4 |
| Pneumothorax（気胸） | 1 | 0.3 | 0.2 | 3 | 0.8 | 0.6 | 7 | 1.8 | 1.5 |
| Acute respiratory failure（急性呼吸不全） | 2 | 0.5 | 0.4 | 4 | 1.0 | 0.8 | 3 | 0.8 | 0.6 |
| Infections and infestations（感染症および寄生虫症） | 41 | 10.4 | 8.8 | 38 | 9.7 | 8.0 | 41 | 10.5 | 9.0 |
| Pneumonia（肺炎） | 22 | 5.6 | 4.6 | 15 | 3.8 | 3.1 | 15 | 3.8 | 3.2 |
| COVID-19（COVID-19） | 2 | 0.5 | 0.4 | 4 | 1.0 | 0.8 | 3 | 0.8 | 0.6 |
| Pneumonia bacterial（細菌性肺炎） | 1 | 0.3 | 0.2 | 6 | 1.5 | 1.2 | 1 | 0.3 | 0.2 |
| Respiratory tract infection（気道感染） | 2 | 0.5 | 0.4 | 1 | 0.3 | 0.2 | 4 | 1.0 | 0.8 |
| General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態） | 39 | 9.9 | 8.2 | 30 | 7.7 | 6.3 | 33 | 8.4 | 7.1 |
| Condition aggravated（状態悪化） | 32 | 8.1 | 6.7 | 24 | 6.1 | 5.0 | 28 | 7.1 | 6.0 |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)（良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）） | 28 | 7.1 | 5.8 | 23 | 5.9 | 4.8 | 15 | 3.8 | 3.1 |
| Lung neoplasm malignant（肺の悪性新生物） | 3 | 0.8 | 0.6 | 4 | 1.0 | 0.8 | 3 | 0.8 | 0.6 |
| Squamous cell carcinoma of skin（皮膚有棘細胞癌） | 4 | 1.0 | 0.8 | 4 | 1.0 | 0.8 | 1 | 0.3 | 0.2 |
| Basal cell carcinoma（基底細胞癌） | 1 | 0.3 | 0.2 | 4 | 1.0 | 0.8 | 3 | 0.8 | 0.6 |
| Cardiac disorders（心臓障害） | 25 | 6.4 | 5.3 | 16 | 4.1 | 3.3 | 19 | 4.9 | 4.0 |
| Cardiac failure（心不全） | 3 | 0.8 | 0.6 | 1 | 0.3 | 0.2 | 5 | 1.3 | 1.0 |
| Renal and urinary disorders（腎および尿路障害） | 3 | 0.8 | 0.6 | 7 | 1.8 | 1.4 | 4 | 1.0 | 0.8 |
| Acute kidney injury（急性腎障害） | 3 | 0.8 | 0.6 | 4 | 1.0 | 0.8 | 3 | 0.8 | 0.6 |

MedDRA version used for reporting: 27.1
bid：1 日 2 回（投与），DBL2：最終データベースロック，MedDRA：国際医薬用語集，N：number，Nera：ネランドミラスト，PT：基本語，PY：人・年，SAE：重篤な有害事象，SOC：器官別大分類
発現率（/100PY）は，投与群ごとに各事象が認められた被験者数を観察人年で除して算出した。
引用元：CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.1.1.6

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

治験担当医師に本薬と因果関係ありと判断された重篤な有害事象が認められた本薬群の被験者の一覧を表 2.1.1.6: 2 に示す。

治験担当医師により治験薬と因果関係ありと判断された重篤な有害事象が認められた被験者は，プラセボ群 20 名，本薬 9 mg 群 16 名及び本薬 18 mg 群 19 名であり，該当する事象が複数認められた被験者が含まれた（プラセボ群 3 名，本薬 9 mg 群 4 名及び本薬 18 mg 群 2 名）（表 2.1.1.6: 2，［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Listing 12.5.2.1］参照）。

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

表 2.1.1.6: 2 本薬と因果関係ありと判断された重篤な有害事象が認められた本薬群の被験者－Treated set（1305-0014 試験：DBL2）

| Patient # | PT | Actual TRT at onset of AE | AF at baseline | Age[1]/ sex | Start day[2] | Duration | Intensity[3] | Action taken[4] | Therapy | Outcome | Serious | Adjudicated outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Nera 9 mg bid** | | | | | | | | | | | | |
| #[redacted] | Suicidal ideation（自殺念慮） | Interruption (residual effect) | None | 8[redacted]/M | 336 | 9 | Grade 3 | Withdr | Yes | Rcver | REQ/PR OL HSP | --- |
| | Suicidal ideation（自殺念慮） | Nera 9 mg bid | None | 8[redacted]/M | 176[5] | --- | Grade 2 | NoChg | Yes | Rcver | OTHER | --- |
| #[redacted] | Cardiac arrest（心停止） | Residual effect | Nintedanib | 6[redacted]/M | 16 | 1 | Grade 5 | NA | Yes | Fatal | FATAL | Cardiovascular (fatal MACE) |
| #[redacted] | Suspected drug-induced liver injury（薬物性肝障害の疑い） | Nera 9 mg bid | Nintedanib | 7[redacted]/M | 145 | 8 | Grade 2 | NoChg | No | Rcver | OTHER | --- |
| #[redacted] | Gastrooesophageal reflux disease（胃食道逆流性疾患） | Nera 9 mg bid | Pirfenidone | 6[redacted]/F | 432 | 6 | Grade 3 | NoChg | Yes | Rcver | REQ/PR OL HSP | --- |
| #[redacted] | Atrial fibrillation（心房細動） | Nera 9 mg bid | None | 8[redacted]/F | 358 | --- | Grade 2 | NoChg | Yes | Nrec | OTHER | --- |
| #[redacted] | Alcohol abuse（アルコール乱用） | Nera 9 mg bid | Nintedanib | 6[redacted]/M | 226 | 53 | Grade 3 | NoChg | No | Rcver | OTHER | --- |
| | Alcohol abuse（アルコール乱用） | Nera 9 mg bid | Nintedanib | 6[redacted]/M | 279 | 207 | Grade 2 | NoChg | No | Rcver | OTHER | --- |
| | Tobacco abuse（タバコ乱用） | Nera 9 mg bid | Nintedanib | 6[redacted]/M | 226 | 53 | Grade 3 | NoChg | No | Rcver | OTHER | --- |
| | Tobacco abuse（タバコ乱用） | Nera 9 mg bid | Nintedanib | 6[redacted]/M | 279 | --- | Grade 2 | NoChg | No | Nrec | OTHER | --- |
| #[redacted] | Vomiting（嘔吐） | Nera 9 mg bid | Pirfenidone | 6[redacted]/M | 293 | 1 | Grade 3 | NoChg | No | Rcver | REQ/PR OL HSP | --- |
| | Dizziness（浮動性めまい） | Nera 9 mg bid | Pirfenidone | 6[redacted]/M | 293 | 5 | Grade 3 | NoChg | No | Rcver | REQ/PR OL HSP | --- |
| | Painful respiration（呼吸時疼痛） | Nera 9 mg bid | Pirfenidone | 6[redacted]/M | 293 | 5 | Grade 3 | NoChg | Yes | Rcver | REQ/PR OL HSP | --- |

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

表 2.1.1.6: 2　本薬と因果関係ありと判断された重篤な有害事象が認められた本薬群の被験者－Treated set（1305-0014 試験：DBL2）

（続き）

| Patient # | PT | Actual TRT at onset of AE | AF at baseline | Age[1]/ sex | Start day[2] | Duration | Intensity[3] | Action taken[4] | Therapy | Outcome | Serious | Adjudicated outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| #[redacted] | Rhabdomyolysis（横紋筋融解症） | Nera 9 mg bid | Nintedanib | 6[redacted]/M | 183 | 268 | Grade 1 | NoChg | No | Rcver | OTHER | --- |
| #[redacted] | Drug-induced liver injury（薬物性肝障害） | Nera 9 mg bid | Nintedanib | 7[redacted]/M | 10 | 35 | Grade 3 | Withdr | No | Rcver | REQ/PROL HSP | --- |
| #[redacted] | Pneumonia bacterial（細菌性肺炎） | Nera 9 mg bid | Nintedanib | 8[redacted]/M | 149 | 58 | Grade 3 | Withdr | Yes | Nrec | REQ/PROL HSP | --- |
| #[redacted] | Cardiac failure（心不全） | Nera 9 mg bid | Nintedanib | 7[redacted]/M | 308 | 40 | Grade 3 | NoChg | Yes | Rcver | REQ/PROL HSP | --- |
| #[redacted] | Pneumonia bacterial（細菌性肺炎） | Nera 9 mg bid | Nintedanib | 7[redacted]/M | 374 | 11 | Grade 3 | NoChg | Yes | Rcver | REQ/PROL HSP | --- |
| #[redacted] | Condition aggravated（状態悪化） | Nera 9 mg bid | Pirfenidone | 5[redacted]/M | 511 | 7 | Grade 4 | NA | Yes | Nrec | LIFE THR/REQ/PROL HSP | --- |
| | Condition aggravated（状態悪化） | Residual effect | Pirfenidone | 5[redacted]/M | 517 | 1 | Grade 5 | NA | No | Fatal | FATAL/ REQ/PROL HSP | Respiratory |
| | Fluid retention（体液貯留） | Nera 9 mg bid | Pirfenidone | 5[redacted]/M | 511 | --- | Grade 4 | NoChg | Yes | UNK | LIFE THR/REQ/PROL HSP | --- |
| | Major depression（大うつ病） | Nera 9 mg bid | Pirfenidone | 5[redacted]/M | 511 | --- | Grade 2 | NA | Yes | UNK | OTHER | --- |
| #[redacted] | Suicidal ideation（自殺念慮） | Nera 9 mg bid | Nintedanib | 6[redacted]/M | 278 | 34 | Grade 2 | Withdr | No | Rcver | OTHER | --- |
| #[redacted] | Suicidal ideation（自殺念慮） | Nera 9 mg bid | None | 8[redacted]/M | 245 | --- | Grade 3 | Withdr | No | Nrec | OTHER | --- |
| #[redacted] | Weight decreased（体重減少） | Residual effect | Pirfenidone | 6[redacted]/F | 239 | --- | Grade 2 | Withdr | No | Nrec | OTHER | --- |

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

表 2.1.1.6: 2　本薬と因果関係ありと判断された重篤な有害事象が認められた本薬群の被験者－Treated set（1305-0014 試験：DBL2）

（続き）

| Patient # | PT | Actual TRT at onset of AE | AF at baseline | Age[1]/ sex | Start day[2] | Duration | Intensity[3] | Action taken[4] | Therapy | Outcome | Serious | Adjudicated outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Nera 18 mg bid** | | | | | | | | | | | | |
| #[redacted] | Vasculitis（血管炎） | Nera 18 mg bid | Pirfenidone | 6[redacted]/M | 267 | 13 | Grade 3 | Withdr | Yes | Seq | REQ/PR OL HSP | Vasculitis |
| #[redacted] | Pancreatitis（膵炎） | Nera 18 mg bid | Nintedanib | 6[redacted]/M | 49 | 12 | Grade 3 | NoChg | Yes | Rcver | REQ/PR OL HSP | --- |
| #[redacted] | Clostridium test positive（クロストリジウム検査陽性） | Interruption (residual effect) | Nintedanib | 8[redacted]/M | 396 | 15 | Grade 3 | NA | Yes | Rcver | REQ/PR OL HSP | --- |
| #[redacted] | Malnutrition（栄養障害） | Nera 18 mg bid | Pirfenidone | 7[redacted]/M | 183[5] | --- | Grade 2 | NoChg | Yes | Nrec | OTHER | --- |
| #[redacted] | Basal cell carcinoma（基底細胞癌） | Nera 18 mg bid | Nintedanib | 7[redacted]/M | 82 | 1 | Grade 1 | NoChg | Yes | Rcver | OTHER | --- |
| #[redacted] | Diverticulitis（憩室炎） | Nera 18 mg bid | Pirfenidone | 7[redacted]/M | 20 | 4 | Grade 3 | NoChg | Yes | Rcver | REQ/PR OL HSP | --- |
| #[redacted] | Suicidal ideation（自殺念慮） | Nera 18 mg bid | Nintedanib | 6[redacted]/M | 12 | 22 | Grade 2 | Withdr | No | Rcver | OTHER | --- |
| #[redacted] | Venous thrombosis（静脈血栓症） | Nera 18 mg bid | Nintedanib | 7[redacted]/M | 194 | 195 | Grade 3 | NoChg | Yes | Seq | REQ/PR OL HSP | --- |
| #[redacted] | Deep vein thrombosis（深部静脈血栓症） | Nera 18 mg bid | Pirfenidone | 7[redacted]/M | 449 | --- | Grade 2 | NoChg | Yes | Nrec | OTHER | --- |
| #[redacted] | Abdominal pain（腹痛） | Nera 18 mg bid | Nintedanib | 6[redacted]/M | 334 | 2 | Grade 2 | NoChg | Yes | Rcver | REQ/PR OL HSP | --- |
| | Nausea（悪心） | Nera 18 mg bid | Nintedanib | 6[redacted]/M | 334 | 2 | Grade 2 | NoChg | No | Rcver | REQ/PR OL HSP | --- |
| | Vomiting（嘔吐） | Nera 18 mg bid | Nintedanib | 6[redacted]/M | 334 | 1 | Grade 2 | NoChg | Yes | Rcver | REQ/PR OL HSP | --- |
| | Suspected drug-induced liver injury（薬物性肝障害の疑い） | Interruption (residual effect) | Nintedanib | 6[redacted]/M | 335 | 17 | Grade 3 | NoChg | Yes | Rcver | REQ/PR OL HSP | --- |

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

表 2.1.1.6: 2　本薬と因果関係ありと判断された重篤な有害事象が認められた本薬群の被験者ーTreated set（1305-0014 試験：DBL2）（続き）

| Patient # | PT | Actual TRT at onset of AE | AF at baseline | Age[1]/ sex | Start day[2] | Duration | Intensity[3] | Action taken[4] | Therapy | Outcome | Serious | Adjudicated outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| #[redacted] | Pneumonia bacterial（細菌性肺炎） | Nera 18 mg bid | Nintedanib | 5[redacted]/M | 444 | 30 | Grade 3 | Withdr | Yes | Rcver | REQ/PR OL HSP | --- |
| #[redacted] | Nephritis（腎炎） | Nera 18 mg bid | Nintedanib | 6[redacted]/M | 11 | 54 | Grade 2 | NoChg | Yes | Rcver | REQ/PR OL HSP | --- |
| #[redacted] | Vasculitis（血管炎） | Nera 18 mg bid | None | 7[redacted]/M | 5 | 356 | Grade 2 | Withdr | Yes | Rcver | REQ/PR OL HSP | Vasculitis |
| #[redacted] | Myocardial ischaemia（心筋虚血） | Off−treatment | None | 8[redacted]/M | 65 | 31 | Grade 3 | NA | Yes | Nrec | REQ/PR OL HSP | --- |
| | Carotid artery dissection（頚動脈解離） | Off−treatment | None | 8[redacted]/M | 52 | 25 | Grade 4 | NA | Yes | Rcver | REQ/PR OL HSP | not MACE |
| | Transient ischaemic attack（一過性脳虚血発作） | Nera 18 mg bid | None | 8[redacted]/M | 40 | 37 | Grade 1 | NoChg | Yes | Rcver | REQ/PR OL HSP | not MACE |
| #[redacted] | Enteritis（小腸炎） | Nera 18 mg bid | Pirfenidone | 7[redacted]/M | 184 | 22 | Grade 3 | NoChg | Yes | Rcver | REQ/PR OL HSP | --- |
| #[redacted] | Septic shock（敗血症性ショック） | Interruption (residual effect) | Nintedanib | 7[redacted]/M | 388 | 14 | Grade 3 | NoChg | Yes | Rcver | OTHER | --- |
| #[redacted] | Condition aggravated（状態悪化） | Nera 18 mg bid | Nintedanib | 6[redacted]/M | 296 | 72 | Grade 3 | NoChg | Yes | Rcver | REQ/PR OL HSP | --- |
| #[redacted] | Suicidal ideation（自殺念慮） | Nera 18 mg bid | None | 7[redacted]/M | 176 | 2 | Grade 1 | NoChg | No | Rcver | OTHER | --- |
| #[redacted] | Respiratory tract infection（気道感染） | Interruption (residual effect) | None | 8[redacted]/M | 245 | 8 | Grade 3 | NoChg | Yes | Seq | REQ/PR OL HSP | --- |

MedDRA version used for reporting: 27.1
AE：有害事象，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，F：女性，LIFE THR：生命を脅かす，M：男性，MACE：主要心血管イベント，MedDRA：国際医薬用語集，NA：該当せず，Nera：ネランドミラスト，NoChg：変更なし，Nrec：未回復又は未消失，PT：基本語，Rcver：回復又は消失，REQ/PROL HSP：入院又は入院期間の延長が必要，Seq：後遺症を伴う回復又は消失，TRT：投与，UNK：不明，Withdr：投与中止
日本人被験者の患者#に下線を付した。
1　スクリーニング時の年齢（年単位）
2　治験薬の初回投与日を基準とする発現日
3　経過の詳細については，個々の被験者の叙述（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Section 15.4.3］）を参照のこと。

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

4　治験薬投与に対する処置
5　補完された有害事象発現日

引用元：CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Listing 12.5.2.1，Appendix 16.2.4_Listing 1

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

Time-to-event 解析

重篤な有害事象の初回発現までの期間の解析結果を［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.1.4.8.1，Figure 2.1.1.4.8.2］に示す。

### 2.1.1.7 その他の重要な有害事象

#### 2.1.1.7.1 投与中止に至った有害事象

Treated set 全体のいずれかの群で 1%以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.1.1.7.1: 1 に示す。

最もよくみられた投与中止に至った有害事象は，SOC では「胃腸障害」であり，次いで「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」，「一般・全身障害および投与部位の状態」であった。PT で最もよくみられた投与中止に至った有害事象は下痢であった。投与中止に至った下痢の発現割合は，本薬 18 mg 群で最も高かった（プラセボ群 0.5%，本薬 9 mg 群 1.8%，本薬 18 mg 群 6.1%）。投与中止に至った無力症及び血管炎が各 4 名報告され，すべて本薬 18 mg 群であった。投与中止に至った有害事象のうち，下痢，無力症及び血管炎以外の各事象の発現割合は，投与群間でおおむね同程度であった。

留意すべき点として，1305-0014 試験では，特定の悪性新生物，重度のうつ病又は自殺行為/重篤な自殺念慮，及び血管炎症候群の疑いが認められた被験者では，治験薬の投与を中止することを治験実施計画書で規定した（重度のうつ病及び血管炎症候群の疑いについては，治験薬との因果関係なしと治験担当医師が判断した場合には投与再開を許容した）。表 2.1.1.7.1: 1 で示されている血管炎は，治験担当医師から報告された発現状況を示しており，判定委員会によって血管炎と判定された有害事象ではない。

下痢の詳細は，特記すべき安全性に関する項目の「Gastrointestinal symptoms」の項（2.1.1.8.1.4 項）を，判定委員会による判定に基づく「Vasculitis」の発現状況を含む血管炎の詳細は，特記すべき安全性に関する項目の「Vasculitis」の項（2.1.1.8.1.1 項）を参照のこと。

治験薬の投与中止に至ったすべての有害事象を［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.1.1.10］に示す。

表 2.1.1.7.1: 1 いずれかの群で 1%以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象－Treated set（1305-0014 試験：DBL2）

| SOC<br>PT | Placebo<br>N | <br>% | <br>Rate/ 100PY | Nera 9 mg bid<br>N | <br>% | <br>Rate/ 100PY | Nera 18 mg bid<br>N | <br>% | <br>Rate/ 100PY |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of patients | 393 | 100.0 | | 392 | 100.0 | | 392 | 100.0 | |
| Patients with at least 1 AE leading to treatment discontinuation | 51 | 13.0 | 10.6 | 53 | 13.5 | 10.9 | 63 | 16.1 | 13.2 |
| Gastrointestinal disorders（胃腸障害） | 5 | 1.3 | 1.0 | 10 | 2.6 | 2.1 | 29 | 7.4 | 6.1 |
| Diarrhoea（下痢） | 2 | 0.5 | 0.4 | 7 | 1.8 | 1.4 | 24 | 6.1 | 5.0 |
| Nausea（悪心） | 2 | 0.5 | 0.4 | 1 | 0.3 | 0.2 | 4 | 1.0 | 0.8 |

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

表 2.1.1.7.1: 1　いずれかの群で 1%以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象－ Treated set（1305-0014 試験：DBL2）（続き）

| SOC<br>PT | Placebo<br>N | <br>% | <br>Rate/ 100PY | Nera 9 mg bid<br>N | <br>% | <br>Rate/ 100PY | Nera 18 mg bid<br>N | <br>% | <br>Rate/ 100PY |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)[1]（良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む））| 16 | 4.1 | 3.3 | 15 | 3.8 | 3.1 | 9 | 2.3 | 1.9 |
| Lung neoplasm malignant（肺の悪性新生物） | 2 | 0.5 | 0.4 | 4 | 1.0 | 0.8 | 3 | 0.8 | 0.6 |
| General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態） | 10 | 2.5 | 2.1 | 5 | 1.3 | 1.0 | 10 | 2.6 | 2.1 |
| Condition aggravated（状態悪化） | 7 | 1.8 | 1.4 | 3 | 0.8 | 0.6 | 6 | 1.5 | 1.2 |
| Asthenia（無力症） | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 1.0 | 0.8 |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害） | 8 | 2.0 | 1.6 | 7 | 1.8 | 1.4 | 1 | 0.3 | 0.2 |
| Idiopathic pulmonary fibrosis（特発性肺線維症） | 1 | 0.3 | 0.2 | 4 | 1.0 | 0.8 | 0 | 0 | 0 |
| Infections and infestations（感染症および寄生虫症） | 4 | 1.0 | 0.8 | 5 | 1.3 | 1.0 | 3 | 0.8 | 0.6 |
| Psychiatric disorders[2]（精神障害） | 0 | 0 | 0 | 5 | 1.3 | 1.0 | 5 | 1.3 | 1.0 |
| Nervous system disorders（神経系障害） | 4 | 1.0 | 0.8 | 2 | 0.5 | 0.4 | 2 | 0.5 | 0.4 |
| Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害） | 1 | 0.3 | 0.2 | 1 | 0.3 | 0.2 | 4 | 1.0 | 0.8 |
| Vascular disorders（血管障害） | 1 | 0.3 | 0.2 | 0 | 0 | 0 | 4 | 1.0 | 0.8 |
| Vasculitis[3]（血管炎） | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 1.0 | 0.8 |

MedDRA version used for reporting: 27.1

AE：有害事象，bid：1 日 2 回（投与），C-SSRS：コロンビア自殺評価スケール，DBL2：最終データベースロック，HADS：病院における不安と抑うつに関する質問票，MedDRA：国際医薬用語集，N：number，Nera：ネランドミラスト，PT：基本語，PY：人・年，SOC：器官別大分類

発現率（/100PY）は，投与群ごとに各事象が認められた被験者数を観察人年で除して算出した。

1　適切に治療されている基底細胞癌，皮膚の上皮内扁平上皮癌，又は子宮頚部の上皮内癌以外の悪性新生物が認められた被験者では，治験薬の投与を中止することとした。

2　重度のうつ病（HADS の depression サブスコアが 14 点超と定義）が新たに認められた被験者，又は自殺行為/重篤な自殺念慮（C-SSRS type 4 及び 5）が認められた被験者では，治験薬の投与を中止することとした。ただし，重度のうつ病について，治験薬との因果関係なしと治験担当医師が判断し，被験者が回復した場合には，投与再開を許容した。

3　血管炎症候群の疑いが認められた被験者では，治験薬と因果関係がある可能性を治験担当医師が除外できるまで，治験薬の投与を中断することとした。本表に示した PT の血管炎は，治験担当医師から報告された事象名に基づく PT であり，判定委員会による判定を必要とする事象であった（判定委員会による判定に基づく「Vasculitis」については 2.1.1.8.1.1 項参照）。

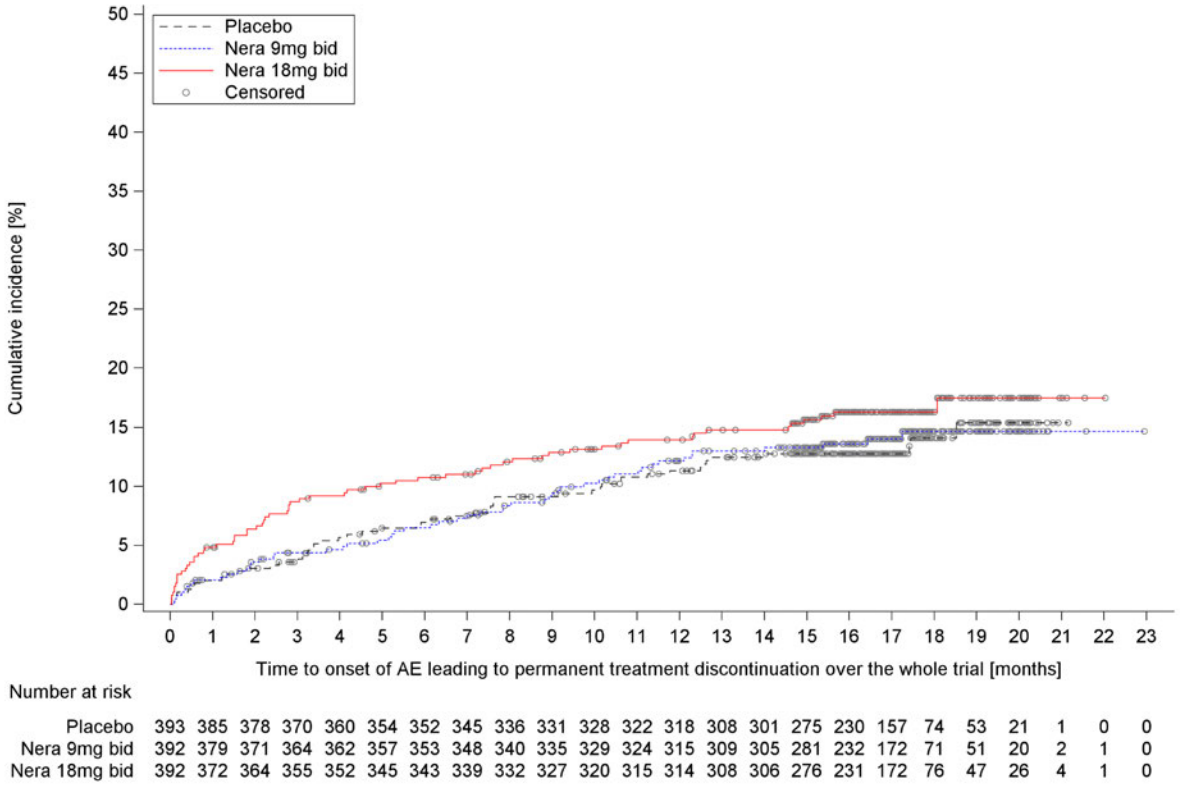
引用元：CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.1.1.10

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

Time-to-event 解析

投与中止に至った有害事象の発現までの期間について，Kaplan-Meier 曲線を図 2.1.1.7.1: 1 に示す。

投与中止に至った有害事象の発現割合は，本薬 18 mg 群では治験期間を通してプラセボ群より高かった。この差異は主に，本薬 18 mg 群で試験開始後 3 カ月以内に発現した投与中止に至った有害事象によって生じていた。投与中止に至った有害事象の発現割合は，本薬 9 mg 群とプラセボ群では同程度であった。投与中止に至った有害事象の初回発現までの期間の解析結果（ハザード比を含む）を［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.1.4.1.1］に示す。




AE：有害事象，bid：1 日 2 回（投与），DBL2：最終データベースロック，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 12.1.1.4.1.2

**図 2.1.1.7.1: 1　投与中止に至った有害事象の発現までの期間－Treated set（1305-0014 試験：DBL2）**

### 2.1.1.7.2　投与中断に至った有害事象

Treated set 全体のいずれかの群で 1%以上に認められた治験薬の投与中断に至った有害事象を表 2.1.1.7.2: 1 に示す。

最もよくみられた投与中断に至った有害事象は，SOC では「感染症および寄生虫症」であり，次いで「胃腸障害」，「精神障害」であった。PT で最もよくみられた投与中断に至った有害事象は，下痢であり，次いで COVID-19，肺炎であった。投与中断に至った下痢の発現割合は，本薬群

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

でプラセボ群より高かった（プラセボ群 0.3%，本薬 9 mg 群 4.1%，本薬 18 mg 群 5.1%；以下同順）。投与中断に至った有害事象のうち，下痢以外の各事象の発現割合は，投与群間でおおむね同程度であった。投与中断の理由は主に，治験薬と因果関係なしと判断された有害事象（56.2%，55.3%，44.0%）及び因果関係ありと判断された有害事象（21.0%，26.5%，33.1%）であった（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 10.4.3］）。

治験薬の投与中断に至ったすべての有害事象を［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.1.1.11］に示す。

表 2.1.1.7.2: 1　いずれかの群で 1%以上に認められた治験薬の投与中断に至った有害事象－Treated set（1305-0014 試験：DBL2）

| SOC<br>PT | Placebo<br>N | <br>% | <br>Rate/ 100PY | Nera 9 mg bid<br>N | <br>% | <br>Rate/ 100PY | Nera 18 mg bid<br>N | <br>% | <br>Rate/ 100PY |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of patients | 393 | 100.0 | | 392 | 100.0 | | 392 | 100.0 | |
| Patients with at least 1 AE leading to treatment interruption | 68 | 17.3 | 15.5 | 83 | 21.2 | 19.5 | 88 | 22.5 | 21.1 |
| Infections and infestations[1]（感染症および寄生虫症） | 31 | 7.9 | 6.7 | 29 | 7.4 | 6.2 | 25 | 6.4 | 5.4 |
| COVID-19（COVID-19） | 7 | 1.8 | 1.5 | 15 | 3.8 | 3.1 | 7 | 1.8 | 1.5 |
| Pneumonia（肺炎） | 9 | 2.3 | 1.9 | 5 | 1.3 | 1.0 | 8 | 2.0 | 1.7 |
| Gastrointestinal disorders（胃腸障害） | 6 | 1.5 | 1.3 | 22 | 5.6 | 4.7 | 27 | 6.9 | 5.9 |
| Diarrhoea（下痢） | 1 | 0.3 | 0.2 | 16 | 4.1 | 3.4 | 20 | 5.1 | 4.3 |
| Psychiatric disorders[2]（精神障害） | 5 | 1.3 | 1.0 | 6 | 1.5 | 1.2 | 7 | 1.8 | 1.5 |
| Depression（うつ病） | 3 | 0.8 | 0.6 | 4 | 1.0 | 0.8 | 1 | 0.3 | 0.2 |
| General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態） | 4 | 1.0 | 0.8 | 6 | 1.5 | 1.2 | 6 | 1.5 | 1.3 |
| Condition aggravated（状態悪化） | 3 | 0.8 | 0.6 | 3 | 0.8 | 0.6 | 5 | 1.3 | 1.1 |

MedDRA version used for reporting: 27.1
AE：有害事象，bid：1 日 2 回（投与），DBL2：最終データベースロック，HADS：病院における不安と抑うつに関する質問票，MedDRA：国際医薬用語集，N：number，Nera：ネランドミラスト，PT：基本語，PY：人・年，SOC：器官別大分類
発現率（/100PY）は，投与群ごとに各事象が認められた被験者数を観察人年で除して算出した。
1　「Severe, serious and opportunistic infections including *Mycobacterium tuberculosis* infection」が認められた被験者では，治験薬の投与を中断することとし，被験者が回復したと治験担当医師が判断した場合に投与再開を許容した。
2　重度のうつ病（HADS の depression サブスコアが 14 点超と定義）が新たに認められた被験者では，治験薬の投与を中断することとした。治験薬との因果関係なしと治験担当医師が判断し，被験者が回復した場合には，投与再開を許容した。
引用元：CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.1.1.11

### 2.1.1.7.3　発現時期別の有害事象

いずれかの群で全期間に 2%以上に認められた有害事象の発現時期別（90 日ごと）の要約を表 8: 1（プラセボ群 vs. 本薬 9 mg 群）及び表 8: 2（プラセボ群 vs. 本薬 18 mg 群）に示す。発現時

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

期別（90 日ごと）のすべての有害事象を［CTD 5.3.5.1-02-05_1305-0014 試験 J-specific _206893_11189365_Appendix 16.1.13.1_Table 99: 1］に示す。

全般的に，いずれの投与群でも，投与開始日以降 90 日以内に有害事象の初回発現が認められた被験者の割合が高かった。特に SOC の「胃腸障害」は，初回発現が投与開始日以降 90 日以内であった被験者の割合が高かったが（プラセボ群 23.7%，本薬 9 mg 群 36.2%，本薬 18 mg 群 41.3% ; 以下同順），投与開始後 91 日以降 180 日以内では大きく低下（7.3%，7.3%，7.4%）し，その後も，181 日以降 270 日以内，271 日以降 360 日以内，361 日以降でも低い傾向を維持した。この傾向は, 特に PT の下痢でみられ, 下痢の初回発現の割合は, 投与開始日以降 90 日以内で高く（12.0%, 24.0%，31.9%），その後 91 日以降 180 日以内（3.2%，3.5%，5.2%）で低下し，181 日以降 270 日以内，271 日以降 360 日以内，361 日以降でも低かった。

### 2.1.1.8 器官別又は症候群別有害事象の解析

1305-0014 試験では，特記すべき安全性に関する項目（1.1.2.2.6 項）について解析した。特記すべき安全性に関する項目の評価では，特記すべき安全性に関する項目のコーディング定義（special safety topics）に基づく PT のほか，治験実施計画書及び統計解析計画書で AESI と定義した事象（「potential severe DILI」，「vasculitis」，「severe, serious, opportunistic, or *M. tuberculosis* infections」，「new onset of severe depression」及び「new onset of severe anxiety」；1.1.2.2.5 項参照），eCRF（体重, HADS, C-SSRS）及び eCRF の専用ページから収集した追加データ（下痢, 2.1.1.8.1.4 項参照），独立判定委員会により盲検下で判定された主要心血管イベント（MACE）及び血管炎（MACE は 2.1.1.8.1.7 項，特記すべき安全性に関する項目の「Vasculitis」は 2.1.1.8.1.1 項参照），並びに特記すべき安全性に関する項目に関連のある臨床検査項目及びその他の観察項目を含めた。

AESI 及び特記すべき安全性に関する項目のコーディング定義には，SMQ，SMQ が利用できない場合に申請者がカスタマイズした MedDRA 検索式（BIcMQ），HLGT，高位語（HLT），SOC 及び PT を使用した。

独立判定委員会による盲検下での判定の対象は，死亡，MACE に分類される有害事象及び血管炎症候群の疑いとして報告された有害事象（死亡は 2.1.1.5 項，MACE は 2.1.1.8.1.7 項，特記すべき安全性に関する項目の「Vasculitis」は 2.1.1.8.1.1 項参照）であった。

これらの特記すべき安全性に関する項目の評価に含めた事象について，以下に設けた各項で適宜述べる。MedDRA SMQ 及び BIcMQ に含めた MedDRA PT は，［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.2.7_Listing 3.1］に示す。eCRF のチェックボックスを用いて治験担当医師から報告されたすべての AESI の要約は［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.1.1.12］に示す。

#### 2.1.1.8.1 特記すべき安全性に関する項目（Special Safety Topics）

Treated set 全体で認められた特記すべき安全性に関する項目の概要（AESI，eCRF から収集したデータ，独立判定委員会による判定結果を含む）を表 2.1.1.8.1: 1 に示す。詳細は，特記すべき安全性に関する項目ごとに設けた各項で述べる。

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

特記すべき安全性に関する項目の「Gastrointestinal symptoms」の発現割合は，プラセボ群と比較して本薬群で高く，本薬 18 mg 群で最も高かった。この結果は，PT の下痢の発現割合がプラセボ群と比較して本薬群で高かったことに起因していた。下痢は，プラセボ群及び本薬 18 mg 群の各 1 名（0.3%）で重篤であった。特記すべき安全性に関する項目の「Gastrointestinal symptoms」に含まれる下痢以外の PT である悪心及び嘔吐，並びに特記すべき安全性に関する項目の「Abdominal pain」（HLT「消化管痛および腹部痛（口腔内痛および咽頭痛を除く）」に含まれる PT）の発現割合は，投与群間で同程度であった。特記すべき安全性に関する項目の「Gastrointestinal symptoms」及び下痢の詳細は 2.1.1.8.1.4 項を参照のこと。

特記すべき安全性に関する項目の「Weight decrease」の発現割合には，本薬の用量に伴う上昇がみられた（プラセボ群 9.7%，本薬 9 mg 群 11.2%，本薬 18 mg 群 12.5%；以下同順）。特記すべき安全性に関する項目の「Weight decrease」の重篤な有害事象は，本薬 9 mg 群及び本薬 18 mg 群の各 1 名（0.3%）に認められた。特記すべき安全性に関する項目の「Weight decrease」の詳細は 2.1.1.8.1.3 項を参照のこと。

特記すべき安全性に関する項目の「Potential DILI」が発現した被験者は少数であり，発現割合は投与群間で同程度であった（6.4%，5.1%，4.9%；重篤な有害事象は 1.5%，0.8%，0.8%）。特記すべき安全性に関する項目の「Potential DILI」の詳細は 2.1.1.8.1.9 項を参照のこと。

本薬の作用機序又は他の PDE4 阻害薬の潜在的リスク若しくは特定されたリスクに関連する心血管イベント（特記すべき安全性に関する項目の「MACE」，「Tachyarrhythmia」及び「QT prolongation」；2.1.1.8.1.7 項参照），精神関連症状（特記すべき安全性に関する項目の「Suicidal ideation and behaviour」，「Depression」，「Nervousness and anxiety」，「Insomnia」；2.1.1.8.1.2 項参照），特記すべき安全性に関する項目の「Vasculitis」（2.1.1.8.1.1 項参照），特記すべき安全性に関する項目の「Severe, serious and opportunistic infections including *Mycobacterium tuberculosis* infection」（2.1.1.8.1.6 項参照）及び特記すべき安全性に関する項目の「Malignancies」（2.1.1.8.1.5 項参照）は，投与群間に大きな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

表 2.1.1.8.1: 1　特記すべき安全性に関する項目の概要－Treated set（1305-0014 試験：DBL2）

| Safety topic[1]/ PT or HLT | Placebo | | | Nera 9 mg bid | | | Nera 18 mg bid | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | % | Rate/ 100PY | N | % | Rate/ 100PY | N | % | Rate/ 100PY |
| Number of patients | 393 | 100.0 | | 392 | 100.0 | | 392 | 100.0 | |
| Vasculitis (SMQ narrow) | 3 | 0.8 | 0.6 | 4 | 1.0 | 0.8 | 5 | 1.3 | 1.0 |
| SAE | 2 | 0.5 | 0.4 | 3 | 0.8 | 0.6 | 4 | 1.0 | 0.8 |
| AELD | 1 | 0.3 | 0.2 | 0 | 0 | 0 | 4 | 1.0 | 0.8 |
| AESI ‘vasculitis’ (SMQ broad) | 4 | 1.0 | 0.8 | 4 | 1.0 | 0.8 | 5 | 1.3 | 1.0 |
| Vasculitis confirmed by adjudication[2] | 1 | 0.3 | 0.2 | 1 | 0.3 | 0.2 | 4 | 1.0 | 0.8 |
| Suicidal ideation and behaviour (SMQ narrow) | 2 | 0.5 | 0.4 | 3 | 0.8 | 0.6 | 3 | 0.8 | 0.6 |
| SAE | 2 | 0.5 | 0.4 | 3 | 0.8 | 0.6 | 3 | 0.8 | 0.6 |
| AELD | 0 | 0 | 0 | 3 | 0.8 | 0.6 | 2 | 0.5 | 0.4 |
| Depression (sub-SMQ) | 43 | 10.9 | 9.3 | 43 | 11.0 | 9.3 | 44 | 11.2 | 9.8 |
| SAE | 1 | 0.3 | 0.2 | 2 | 0.5 | 0.4 | 1 | 0.3 | 0.2 |
| AELD | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 | 0.2 | 0 | 0 | 0 |
| AESI ‘new onset of severe depression’ | 5 | 1.3 | 1.0 | 5 | 1.3 | 1.0 | 3 | 0.8 | 0.6 |
| Nervousness and anxiety (HLGT) | 35 | 8.9 | 7.5 | 32 | 8.2 | 6.8 | 34 | 8.7 | 7.4 |
| SAE | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| AELD | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 | 0.2 | 3 | 0.8 | 0.6 |
| AESI ‘new onset of severe anxiety’ | 3 | 0.8 | 0.6 | 3 | 0.8 | 0.6 | 2 | 0.5 | 0.4 |
| Insomnia (HLT) | 17 | 4.3 | 3.6 | 17 | 4.3 | 3.6 | 14 | 3.6 | 3.0 |
| SAE | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| AELD | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Weight decrease (BIcMQ narrow) | 38 | 9.7 | 8.3 | 44 | 11.2 | 9.5 | 49 | 12.5 | 11.0 |
| SAE | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 | 0.2 | 1 | 0.3 | 0.2 |
| AELD | 0 | 0 | 0 | 2 | 0.5 | 0.4 | 3 | 0.8 | 0.6 |
| Gastrointestinal symptoms (MedDRA query) | 105 | 26.7 | 27.5 | 162 | 41.3 | 49.4 | 193 | 49.2 | 66.4 |
| SAE | 3 | 0.8 | 0.6 | 1 | 0.3 | 0.2 | 2 | 0.5 | 0.4 |
| AELD | 3 | 0.8 | 0.6 | 8 | 2.0 | 1.6 | 27 | 6.9 | 5.6 |
| Diarrhoea (PT) | 72 | 18.3 | 17.3 | 126 | 32.1 | 34.7 | 166 | 42.4 | 52.7 |
| SAE | 1 | 0.3 | 0.2 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 | 0.2 |
| AELD | 2 | 0.5 | 0.4 | 7 | 1.8 | 1.4 | 24 | 6.1 | 5.0 |
| Nausea (PT) | 28 | 7.1 | 6.1 | 36 | 9.2 | 7.9 | 34 | 8.7 | 7.4 |
| Vomiting (PT) | 19 | 4.8 | 4.1 | 20 | 5.1 | 4.2 | 22 | 5.6 | 4.8 |
| Abdominal pain (HLT) | 20 | 5.1 | 4.3 | 25 | 6.4 | 5.3 | 24 | 6.1 | 5.2 |
| Malignancies (sub-SMQ) | 28 | 7.1 | 5.8 | 20 | 5.1 | 4.1 | 14 | 3.6 | 2.9 |
| SAE | 28 | 7.1 | 5.8 | 20 | 5.1 | 4.1 | 14 | 3.6 | 2.9 |
| AELD | 16 | 4.1 | 3.3 | 14 | 3.6 | 2.9 | 9 | 2.3 | 1.9 |
| Severe, serious and opportunistic infections incl. *M. tuberculosis* infections (SOC, SMQ narrow) | 47 | 12.0 | 10.2 | 41 | 10.5 | 8.7 | 44 | 11.2 | 9.7 |
| SAE | 41 | 10.4 | 8.8 | 38 | 9.7 | 8.0 | 41 | 10.5 | 9.0 |
| AELD | 2 | 0.5 | 0.4 | 5 | 1.3 | 1.0 | 2 | 0.5 | 0.4 |

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

表 2.1.1.8.1: 1　特記すべき安全性に関する項目の概要－Treated set（1305-0014 試験：DBL2）（続き）

| Safety topic[1]/ PT or HLT | Placebo | | | Nera 9 mg bid | | | Nera 18 mg bid | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | % | Rate/ 100PY | N | % | Rate/ 100PY | N | % | Rate/ 100PY |
| AESI ‘severe, serious, opportunistic, or *M. tuberculosis* infections’ | 42 | 10.7 | 9.1 | 39 | 10.0 | 8.3 | 44 | 11.2 | 9.7 |
| MACE (BIcMQ narrow) | 9 | 2.3 | 1.9 | 11 | 2.8 | 2.3 | 7 | 1.8 | 1.5 |
| SAE | 9 | 2.3 | 1.9 | 11 | 2.8 | 2.3 | 7 | 1.8 | 1.5 |
| AELD | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 | 0.2 | 0 | 0 | 0 |
| MACE confirmed by adjudication (fatal and non-fatal)[2] | 10 | 2.5 | 2.1 | 10 | 2.6 | 2.1 | 7 | 1.8 | 1.5 |
| Tachyarrhythmia (SMQ narrow) | 13 | 3.3 | 2.7 | 13 | 3.3 | 2.7 | 20 | 5.1 | 4.3 |
| SAE | 2 | 0.5 | 0.4 | 4 | 1.0 | 0.8 | 5 | 1.3 | 1.0 |
| AELD | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| QT prolongation (SMQ narrow) | 2 | 0.5 | 0.4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| SAE | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| AELD | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Potential DILI (sub-SMQs) | 25 | 6.4 | 5.3 | 20 | 5.1 | 4.2 | 19 | 4.9 | 4.1 |
| SAE | 6 | 1.5 | 1.2 | 3 | 0.8 | 0.6 | 3 | 0.8 | 0.6 |
| AELD | 3 | 0.8 | 0.6 | 1 | 0.3 | 0.2 | 0 | 0 | 0 |
| AESI ‘potential severe DILI’ | 3 | 0.8 | 0.6 | 1 | 0.3 | 0.2 | 4 | 1.0 | 0.8 |

MedDRA version used for reporting: 27.1
AELD：投与中止に至った有害事象，AESI：特に注目すべき有害事象，BIcMQ：ベーリンガーインゲルハイムがカスタマイズした MedDRA 検索式，bid：1 日 2 回（投与），DBL2：最終データベースロック，DILI：薬物性肝障害，EAC：Endpoint Adjudication Committee，eCRF：電子症例報告書，HLGT：高位グループ語，HLT：高位語，MACE：主要心血管イベント，MedDRA：国際医薬用語集，N：number，Nera：ネランドミラスト，PT：基本語，PY：人・年，SAE：重篤な有害事象，SMQ：MedDRA 標準検索式，SOC：器官別大分類，TSAP：統計解析計画書
発現率（/100PY）は，投与群ごとに各事象が認められた被験者数を観察人年で除して算出した。
本表に示した AESI は，eCRF のチェックボックスを用いて治験担当医師から報告された事象（表 1.1.2.2.6: 1 参照）を，1305-0014 試験の治験実施計画書及び TSAP で定義したコーディング（1.1.2.2.5 項参照）に従って解析した。
1　特記すべき安全性に関する項目の各項目に対して事象のグループ化に用いたタイプ（狭域/広域 SMQ，BIcMQ，HLT，HLGT 又は SOC）に含まれる PT の一覧を［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.2.7_Listing 3.1］に示す。TSAP で規定した，特記すべき安全性に関する項目の定義については表 1.1.2.2.6: 1 を参照のこと。特記すべき安全性に関する項目に AESI 及び判定された有害事象も含まれる。
2　「血管炎（広域 SMQ）」及び MACE（該当する事象は EAC charter［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.8］に規定した）に分類された有害事象はすべて，判定委員会に諮られた。
引用元：CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.1.1.12～16，Table 12.1.1.3.2，Table 12.1.1.3.4

DBL2 までの有害事象の傾向は，52 週時までと同様であった。52 週時までの特記すべき安全性に関する項目の有害事象については［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Table 15.3.1.2.1: 12～16，15.3.1.2.3: 2～5］を参照のこと。

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

#### 2.1.1.8.1.1 「Vasculitis」

特記すべき安全性に関する項目である「Vasculitis」，判定委員会による判定に基づく「Vasculitis」，及び治験担当医師から報告された AESI についての解析結果を要約する。

特記すべき安全性に関する項目の「Vasculitis」

特記すべき安全性に関する項目の「Vasculitis」（「血管炎（狭域 SMQ）」）が報告された被験者は 12 名であり，発現件数は少なかった（表 2.1.1.8.1: 1）。投与群別の内訳は，プラセボ群 3 名（0.8%；血管炎，リウマチ性多発筋痛及び多発血管炎性肉芽腫症，各 1 名），本薬 9 mg 群 4 名（1.0%；血管炎及びリウマチ性多発筋痛，各 2 名），本薬 18 mg 群 5 名（1.3%；血管炎 4 名及び顕微鏡的多発血管炎 1 名）であった。特記すべき安全性に関する項目の「Vasculitis」のうち，治験担当医師に治験薬と因果関係ありと判断された有害事象は，本薬 18 mg 群の 3 名に認められたが，本薬 9 mg 群及びプラセボ群では認められなかった（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験 _c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.1.1.13］）。特記すべき安全性に関する項目の「Vasculitis」のほとんどが重篤な有害事象であり，非重篤な有害事象として報告されたのは各投与群で 1 名のみであった。特記すべき安全性に関する項目の「Vasculitis」のうち，治験薬の投与中止に至った有害事象は，本薬 9 mg 群では認められず，本薬 18 mg 群では 4 名（1.0%），プラセボ群では 1 名（0.3%）に認められた（表 2.1.1.8.1: 1）。

判定委員会による判定に基づく「Vasculitis」

治験担当医師によって「血管炎（広域 SMQ）」に基づき血管炎症候群の疑いとして報告されたすべての事象を，AESI の「vasculitis」として収集し，独立判定委員会によって判定することとした。

判定委員会によって「Vasculitis」と判定された有害事象が認められた被験者の一覧を表 2.1.1.8.1.1: 1 に示す。

DBL2 までに，「血管炎（広域 SMQ）」に分類される有害事象が報告され判定委員会による判定が終了していた被験者は 13 名であり，このうち 6 名（プラセボ群 1 名［0.3%］，本薬 9 mg 群 1 名［0.3%］，本薬 18 mg 群 4 名［1.0%］；以下同順）で報告された有害事象が，DBL2 までに判定委員会によって「Vasculitis」と判定された（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験 _c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.1.3.4］）。

判定委員会によって「Vasculitis」と判定された有害事象の診断は，大血管炎が本薬 18 mg 群 1 件，抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎がプラセボ群 1 件及び本薬 18 mg 群 2 件，皮膚血管炎が本薬 9 mg 群及び本薬 18 mg 群各 1 件であった。判定委員会によって「Vasculitis」と判定されたすべての有害事象に，交絡因子又はリスク因子が 1 つ以上存在した。本薬 18 mg 群の 1 名（患者#[redacted]）で認められた「Vasculitis」（PT：顕微鏡的多発血管炎）は，本薬投与中断 7 日後（すなわち，残存効果期間の最終日）に報告された事象であった（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験 _c43862255_Appendix 16.1.13.1_Listing 13.5.2］及び［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験 _c43862255_Appendix 16.1.13.1_Listing 13.7.1.5］）。その他の「Vasculitis」と判定された有害事象

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

はすべて治験薬投与下で報告された事象であった（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Listing 12.5.2.4］）。

残りの 7 名のうち，報告された有害事象が判定委員会によって「Vasculitis」ではないと判定された被験者は，6 名（3 名［0.8%］，2 名［0.5%］，1 名［0.3%］）であった（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.1.3.4］）。残りの 1 名（0.3%）（本薬 9 mg 群，患者#[redacted]）では，報告された有害事象が判定委員会によって判定不能と報告された（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Listing 12.5.2.4］）。

被験者ごとの叙述は［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Section 15.4.3］を参照のこと。

表 2.1.1.8.1.1: 1　判定委員会によって「Vasculitis」と判定された有害事象が認められた被験者－Treated set（1305-0014 試験：DBL2）

| Patient # | PT | Age[1]/sex | Start day[2] | Drug-related[3] | Action taken[4] | Serious | Adjudicated diagnosis[5] | Additional relevant information |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Placebo** | | | | | | | | |
| #[redacted] | Granulomatosis with polyangiitis（多発血管炎性肉芽腫症） | 6[redacted]/M | 37 | No | With-drawn | Other | Microscopic polyangiitis; MPO-ANCA vasculitis | MPO-ANCA and RF positivity at baseline, confounder of underlying fibrotic lung disease |
| **Nera 9 mg bid** | | | | | | | | |
| #[redacted] | Vasculitis（血管炎） | 5[redacted]/M | 83 | No | No change | No | Cutaneous vasculitis; leukocytoclastic vasculitis (biopsy-proven) | Negative rechallenge, confounder of medical history of vasculitis (drug-induced) |
| **Nera 18 mg bid** | | | | | | | | |
| #[redacted] | Vasculitis（血管炎） | 6[redacted]/M | 267 | Yes | With-drawn | Hosp. | Microscopic polyangiitis; MPO-ANCA vasculitis | Confounders celecoxib and sulfasalazine, underlying fibrotic lung disease, and ANA and RF positivity at baseline |
| #[redacted] | Vasculitis（血管炎） | 7[redacted]/M | 224 | No | With-drawn | Other | Skin vasculitis associated with polymyalgia; vasculitic skin lesions (biopsy-proven) | Concurrent VZV infection, confounder bendroflumethiazide |
| #[redacted] | Vasculitis（血管炎） | 7[redacted]/M | 5 | Yes | With-drawn | Hosp. | Giant cell arteritis; large vessel vasculitis | Differential diagnosis of atherosclerosis, implausible time to AE onset, inflammatory marker elevation at baseline, confounders clopidogrel and amlodipine |

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

表 2.1.1.8.1.1: 1　判定委員会によって「Vasculitis」と判定された有害事象が認められた被験者ーTreated set（1305-0014 試験：DBL2）（続き）

| Patient # | PT | Age[1]/sex | Start day[2] | Drug-related[3] | Action taken[4] | Serious | Adjudicated diagnosis[5] | Additional relevant information |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| #[redacted] | Microscopic polyangiitis（顕微鏡的多発血管炎） | 7[redacted]/M | 211 | No | No change | Hosp. | Microscopic polyangiitis | MPO-ANCA positivity at baseline, differential diagnosis of infection and enterocolitis, underlying fibrotic lung disease |

MedDRA version used for reporting: 27.1
AE：有害事象，ANA：抗核抗体，ANCA：抗好中球細胞質抗体，bid：1 日 2 回（投与），DBL2：最終データベースロック，EAC：Endpoint Adjudication Committee，Hosp.：入院，M：男性，MedDRA：国際医薬用語集，MPO：ミエロペルオキシダーゼ，Nera：ネランドミラスト，PT：基本語，RF：リウマトイド因子，VZV：水痘帯状疱疹ウイルス
1　スクリーニング時の年齢（年単位）
2　治験薬の初回投与日を基準とする発現日
3　治験担当医師の判断による
4　治験薬投与に対する処置
5　本列には，判定委員 2 名に示唆された診断を示す。不一致の場合，示唆された診断を 1 つのみ示す（第 3 の判定委員又は委員会決定による；判定プロセスの詳細は EAC charter［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.8］を参照のこと）。症状及び診断に関する詳細については，個々の被験者の叙述（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Section 15.4.3］）を参照のこと。
引用元：CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Listing 12.5.2.10，Listing 13.7.1.5，Section 15.4.3

治験担当医師から報告された AESI の「vasculitis」

AESI の「vasculitis」（「血管炎（広域 SMQ）」）が認められた被験者は，プラセボ群 4 名（1.0%），本薬 9 mg 群 4 名（1.0%）及び本薬 18 mg 群 5 名（1.3%）であった（表 2.1.1.8.1: 1）。これら 13 名のうち 12 名は，前掲の特記すべき安全性に関する項目の「Vasculitis」（「血管炎（狭域 SMQ）」）が報告された被験者であった。残り 1 名はプラセボ群の被験者であり，認められた有害事象は抗好中球細胞質抗体増加であった。いずれの事象も非重篤で治験薬と因果関係なしと判断された。（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_ Table 12.1.1.1.12，Table 12.1.1.1.14，Listing 12.5.2.4］）。

### 2.1.1.8.1.2　精神関連症状

精神関連症状の特記すべき安全性に関する項目である「Suicidal ideation and behaviour」，「Depression」，「Nervousness and anxiety」，「Insomnia」，並びに AESI の「new onset of severe depression」及び「new onset of severe anxiety」についての解析結果を要約する。C-SSRS 及び HADS 質問票の結果も記述する。

精神関連症状の特記すべき安全性に関する項目

特記すべき安全性に関する項目の「Insomnia」，「Nervousness and anxiety」，「Depression」及び「Suicidal ideation and behaviour」の発現割合に，投与群間で明らかな差はみられなかった（表 2.1.1.8.1: 1）。

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

特記すべき安全性に関する項目の「Suicidal ideation and behaviour」が治験薬投与下（on-treatment）で認められた被験者の一覧を表 2.1.1.8.1.2: 1 に示す。「Suicidal ideation and behaviour」に該当する PT はいずれも自殺念慮であり，報告された事象はすべて重篤であった（表 2.1.1.8.1: 1，［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.1.1.15］）。治験担当医師により治験薬と因果関係ありと判断された事象は，本薬 9 mg 群の 3 名（0.8%）及び本薬 18 mg 群の 2 名（0.5%）に認められたが，プラセボ群では認められなかった（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.1.1.9］）。自殺念慮が治験薬投与下（on-treatment）で発現した被験者 8 名中 6 名はベースライン時に精神障害（不眠症，不安，うつ病など）を有しており，そのうち 5 名は自殺念慮の発現時点で精神系副作用のある薬物療法を受けており，3 名は治験薬の初回投与前に自殺念慮（type 1 又は 2）が報告されていた。1 名を除くすべての被験者で，自殺念慮を悪化させる要因が認められた。

表 2.1.1.8.1.2: 1　特記すべき安全性に関する項目の「Suicidal ideation and behaviour」が治験薬投与下（on-treatment）で認められた被験者－Treated set（1305-0014 試験：DBL2）

| Patient # | Age[1]/ sex | Start day[2] | Action taken[3] | Trigger identified[4] | C-SSRS value at AE onset[5] | Baseline C-SSRS | | Psychiatric disorders at baseline (PT)[6] | Relevant medications with psychiatric side effects[7] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | Over lifetime | In the last 3 months | | |
| **Placebo** | | | | | | | | | |
| #[redacted] | 7[redacted]/M | 303 | No change | Yes | 1 | Negative | Negative | No | No relevant |
| #[redacted] | 6[redacted]/F | 50 | No change | Yes | 3 | Negative | Negative | Anxiety（不安） | Diazepam, tramadol |
| **Nera 9 mg bid** | | | | | | | | | |
| #[redacted] | 8[redacted]/M | 176[8] | No change | Yes | 2 | Negative | Negative | Anxiety, depression, panic disorder（不安，うつ病，パニック障害） | Lorazepam, clonazepam, escitalopram, codeine |
| | | 336 | With-drawn | Yes | 4 | | | | Lorazepam, clonazepam, citalopram, escitalopram, codeine |
| #[redacted] | 6[redacted]/M | 278 | With-drawn | Yes | 4 | 1 | Negative | Anxiety（不安） | Zolpidem, codeine |
| #[redacted] | 8[redacted]/M | 245 | With-drawn | Yes | 5 | 1 | Negative | Depression（うつ病） | Fluoxetine, mirtazapine |
| **Nera 18 mg bid** | | | | | | | | | |
| #[redacted] | 6[redacted]/M | 12 | With-drawn | No | 4 | Negative | 2 | Mixed anxiety and depressive disorder（混合性不安抑うつ障害） | No relevant |

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

表 2.1.1.8.1.2: 1　特記すべき安全性に関する項目の「Suicidal ideation and behaviour」が治験薬投与下（on-treatment）で認められた被験者－Treated set（1305-0014 試験：DBL2）（続き）

| Patient # | Age[1]/ sex | Start day[2] | Action taken[3] | Trigger identified[4] | C-SSRS value at AE onset[5] | Baseline C-SSRS Over lifetime | Baseline C-SSRS In the last 3 months | Psychiatric disorders at baseline (PT)[6] | Relevant medications with psychiatric side effects[7] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| #[redacted] | 7[redacted]/M | 176 | No change | Yes | 1 | Negative | Negative | No | No relevant |
| | | 419 | No change | Yes | 1 | | | | No relevant |
| #[redacted] | 6[redacted]/F | 45 | With-drawn | Yes | 4 | Negative | Negative | Depression, persistent depressive disorder, initial insomnia（うつ病，持続性抑うつ障害，初期不眠症） | Trazodone, venlafaxine, pregabalin, tapentadol |

MedDRA version used for reporting: 27.1
AE：有害事象，bid：1 日 2 回（投与），C-SSRS：コロンビア自殺評価スケール，DBL2：最終データベースロック，F：女性，M：男性，MedDRA：国際医薬用語集，Nera：ネランドミラスト，PT：基本語，SOC：器官別大分類
C-SSRS の自殺念慮 type：type 1～3 には，wish to be dead, non-specific suicidal thought, suicidal ideation – no intent を含む；type 4～5 には，ideation with intent – no plan, ideation with plan/intent を含む；type 6～9 には，preparatory acts/behaviour, aborted attempt, interrupted attempt, and actual attempt を含む；type 10 には completed suicide を含む。
C-SSRS 自殺念慮 type に関する詳細については［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Section 9.5.3.4］を参照のこと。
1　スクリーニング時の年齢（年単位）
2　治験薬の初回投与日を基準とする発現日
3　治験薬投与に対する処置
4　自殺念慮を悪化させる要因には，健康状態の悪化，急性疾患，及び心理社会的又は環境ストレスが含まれる。［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Section 15.4.3］の個々の被験者の叙述を参照のこと。
5　有害事象発現時に報告された，又は有害事象発現後の最初の利用可能な値で，最も重症度の高い自殺念慮又は行動 type
6　SOC「精神障害」に分類されたベースラインの状態を含む。
7　有害事象発現時に継続中であった関連のある併用薬
8　補完された有害事象発現日
9　本被験者は，治験薬投与中止後 82 日（フォローアップ期間中）に医師の介助による自殺（重篤な有害事象，PT：介助自殺）で死亡した。詳細については，個々の被験者の叙述（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Section 15.4.3］）を参照のこと。
引用元：CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.2.4_Listing 4, Appendix 16.1.13.1_Listing 13.7.1.4，Appendix 16.1.13.1_Listing 12.5.2.10，Appendix 16.1.13.1_Listing 13.4.1, Section 15.4.3

Time-to-event 解析

特記すべき安全性に関する項目の「Depression」の初回発現までの期間の解析結果を［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.1.4.6.1，Figure 12.1.1.4.6.2］に示す。

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

C-SSRS 及び HADS 質問票

C-SSRS 質問票の結果を，自殺念慮に関する質問 1～5 に対する回答の Visit ごとの頻度集計表（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.3.1.4］）及び自殺念慮 type のベースライン（被験者を No Ideation，type 1～3，及び type 4～5 にグループ化）からのシフトテーブル（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.3.1.5］）に，記述的に要約した。

いずれの投与群でも，治験薬投与中に自殺の企図又は既遂は認められなかった。治験薬投与中止後 82 日（すなわち，残存効果期間の 10 倍超経過）に本薬 9 mg 群（ベースライン時の AF 使用なし）の 1 名（患者#[redacted]）が医師の介助による自殺で死亡し，重篤な有害事象（PT：介助自殺）として報告された。詳細は表 2.1.1.8.1.2: 1 及び［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Section 15.4.3］を参照のこと。

C-SSRS の自殺念慮 type の最悪値にベースライン値からの変化がみられた被験者の割合を表 2.1.1.8.1.2: 2 に示す。

すべての投与群で，自殺念慮を示した被験者は少数であった。概して，C-SSRS 評価で，臨床的に意義のある経時的な変化はみられず，臨床的に意義のある投与群間の差もみられなかった。

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

表 2.1.1.8.1.2: 2　C-SSRS の自殺念慮 type の最悪値にベースライン値からの変化がみられた被験者の割合－Treated set（1305-0014 試験：DBL2）

| **Treatment group** | Baseline[1] | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Suicidal ideation type | No Ideation/Behavior | | Type 1−3 | | Type 4−5 | |
| | N | % | N | % | N | % |
| **Placebo** | | | | | | |
| No ideation | 381 | 96.9 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Type 1−3 | 8 | 2.0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Type 4−5 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| No behavior | 388 | 98.7 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Type 6−9 | 1 | 0.3 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Type 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **Nera 9 mg bid** | | | | | | |
| No ideation | 376 | 95.9 | 1 | 0.3 | 0 | 0 |
| Type 1−3 | 4 | 1.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0 |
| Type 4−5 | 3 | 0.8 | 0 | 0.0 | 0 | 0 |
| No behavior | 384 | 98.0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Type 6−9 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Type 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **Nera 18 mg bid** | | | | | | |
| No ideation | 379 | 96.7 | 1 | 0.3 | 0 | 0 |
| Type 1−3 | 7 | 1.8 | 0 | 0.0 | 0 | 0 |
| Type 4−5 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 0 | 0 |
| No behavior | 389 | 99.2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Type 6−9 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Type 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

bid：1 日 2 回（投与），C-SSRS：コロンビア自殺評価スケール，DBL2：最終データベースロック，N：number，Nera：ネランドミラスト

1　Visit 2 より前の最終 visit からの自殺念慮及び自殺行動に関する C-SSRS の（Visit 2 での）ベースライン評価。自殺念慮について Visit 2 での評価が欠測の場合，それ以前の 3 カ月間の自殺念慮に関する（Visit 1 での）スクリーニング評価を代替として利用した。

自殺念慮又は自殺行動のデータが欠測の場合，被験者を各解析から除外した。被験者が 2 つ以上のカテゴリーに含まれる可能性がある。

C-SSRS 自殺念慮 type については表 2.1.1.8.1.2: 1 及び［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Section 9.5.3.4］を参照のこと。

引用元：CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.3.1.4，Table 12.3.1.5

HADS の depression サブスコア及び anxiety サブスコアのいずれの評価でも，HADS スコアのベースラインからの平均変化量に臨床的に意義のある変化はみられず，臨床的に意義のある投与群間の差もみられなかった（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.3.1.6，Figure 12.3.1.7］）。

AESI の「new onset of severe depression」及び「new onset of severe anxiety」（それぞれ HADS の depression サブスコア及び anxiety サブスコアが 14 点超を severe と定義）

AESI の「new onset of severe depression」及び「new onset of severe anxiety」（それぞれ HADS の depression サブスコア及び anxiety サブスコアが 14 点超を severe と定義）が認められた被験者の割合は低く，投与群間で同程度であった（表 2.1.1.8.1: 1）。この AESI として発現割合が高かった PT

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

は，うつ病及び不安であった（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.1.1.12］）。

### 2.1.1.8.1.3 「Weight decrease」

特記すべき安全性に関する項目である「Weight decrease」及び治験期間中の体重の変化について要約する。

#### (1) 特記すべき安全性に関する項目の「Weight decrease」

i) Treated set 全体を対象とした有害事象の発現状況

試験全体で認められた特記すべき安全性に関する項目の「Weight decrease」の発現割合は，プラセボ群と比較して本薬群で高かった（表 2.1.1.8.1: 1）。

特記すべき安全性に関する項目の「Weight decrease」全体で，重篤な有害事象は 2 件であり，本薬 9 mg 群の 1 名（患者#[redacted]）及び本薬 18 mg 群の 1 名（患者#[redacted]）に各 1 件認められた。

- 本薬 9 mg 群の患者#[redacted]（ベースライン時にピルフェニドン使用）では，治験薬投与開始から 239 日目（Day 239）に重篤な体重減少が認められた。この重篤な有害事象によって治験薬の投与が中止された。重症度は中等度であり，治験担当医師により重篤な有害事象（医学的に重要な事象）と判断された（[CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Listing 12.5.2.1]）。本被験者の体重は，ベースライン時に 57.3 kg であり，治験薬初回投与から治験薬投与終了（EOT）Visit（Day 260）までに 4.9 kg 減少した（[CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Listing 13.8.3.1]）。留意すべき点として，本被験者では，治験薬初回投与前の 84 日間のスクリーニング期の期間中に体重が 4.7 kg 減少していた。
- 本薬 18 mg 群の患者#[redacted]（ベースライン時にニンテダニブ使用）では，ベースライン時の体重は 58.5 kg であり，最初に有害事象として体重減少が報告されたのは Day 15（有害事象発現時の体重：55.7 kg）であった。本事象は悪化し，Day 263 に被験者が十分な栄養及び治療を受けるために入院に至った時点で重篤な有害事象と判断された（[CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Listing 12.5.2.1]）。本被験者の体重は，治験薬初回投与から重篤な体重減少の発現までに 10.9 kg 減少した（重篤な有害事象発現時の体重：47.6 kg）。重篤な本事象の重症度は重度であり，発現から 7 日後に回復した（この時点の体重：48.2 kg）。この間に，本薬の投与は継続のままであったが，ニンテダニブの投与は Day 253 に中止された（[CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Listing 13.4.1]）。留意すべき点として，本被験者では，治験薬初回投与前の 56 日間のスクリーニング期の期間中に体重が 1.7 kg 減少していた（[CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Listing 13.8.3.1]）。

詳細について，被験者ごとの叙述は［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Section 15.4.3］を参照のこと。

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

特記すべき安全性に関する項目の「Weight decrease」によって治験薬の投与中止に至った被験者は，本薬 9 mg 群の 2 名（0.5%）及び本薬 18 mg 群の 3 名（0.8%）であり，プラセボ群では認められなかった（表 2.1.1.8.1: 1）。特記すべき安全性に関する項目の「Weight decrease」に該当する PT のほとんどが体重減少であった（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.1.1.14］）。特記すべき安全性に関する項目の「Weight decrease」の重症度は，本薬 18 mg 群の 1 名（0.3%）（上記の患者#[redacted]）で報告された重篤な体重減少 1 件及び本薬 9 mg 群の 1 名（0.3%）（患者#[redacted]）で報告された非重篤な体重減少が重度であったが，その他の事象は軽度又は中等度であった（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.1.1.8，Listing 13.7.1.1］）。治験担当医師に治験薬と因果関係ありと判断された体重減少が認められた被験者は，プラセボ群 16 名（4.1%），本薬 9 mg 群 18 名（4.6%）及び本薬 18 mg 群 28 名（7.1%）であった（表 2.1.1.4: 1）。

Time-to-event 解析

特記すべき安全性に関する項目の「Weight decrease」の初回発現までの期間の解析結果を［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.1.4.3.1，Figure 12.1.1.4.3.2］に示す。

ii) 部分集団別の有害事象の発現状況

試験全体で認められた特記すべき安全性に関する項目の「Weight decrease」について，部分集団別の有害事象の発現状況を表 2.1.1.8.1.3: 1 に示す。

特記すべき安全性に関する項目の「Weight decrease」の発現割合は，ほとんどの部分集団で，プラセボ群と比較して本薬群で高い傾向がみられたが，次の部分集団では，投与群間の明らかな違いはみられなかった：女性，民族がヒスパニック又はラテン系（ただし，以上の部分集団の被験者数は少なかった），年齢 65 歳未満，ベースライン時の FVC の予測値に対する割合（%FVC）が 70%以下。

投与群にかかわらず，特記すべき安全性に関する項目の「Weight decrease」の発現割合は，ベースライン時に AF 使用なしの集団又はピルフェニドン使用の集団と比較してニンテダニブ使用の集団で高かった。特記すべき安全性に関する項目の「Weight decrease」の重篤な有害事象，Grade 3 以上の有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象は，AF 層でのみ認められ，非 AF 層では認められなかった（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Listing 12.5.2.10］）。

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

表 2.1.1.8.1.3: 1　部分集団における，特記すべき安全性に関する項目の「Weight decrease」の発現状況－Treated set（1305-0014 試験：DBL2）

| Subgroup | Placebo | | | | Nera 9 mg bid | | | | Nera 18 mg bid | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | n | % | Rate/ 100PY | N | n | % | Rate/ 100PY | N | n | % | Rate/ 100PY |
| **All patients** | 393 | 38 | 9.7 | 8.3 | 392 | 44 | 11.2 | 9.5 | 392 | 49 | 12.5 | 11.0 |
| **Sex** | | | | | | | | | | | | |
| Male | 337 | 33 | 9.8 | 8.5 | 317 | 39 | 12.3 | 10.5 | 323 | 43 | 13.3 | 11.7 |
| Female | 56 | 5 | 8.9 | 7.0 | 75 | 5 | 6.7 | 5.6 | 69 | 6 | 8.7 | 7.9 |
| **Age** | | | | | | | | | | | | |
| <65 years | 86 | 6 | 7.0 | 5.7 | 78 | 6 | 7.7 | 6.0 | 83 | 5 | 6.0 | 4.9 |
| ≥65 years | 307 | 32 | 10.4 | 9.1 | 314 | 38 | 12.1 | 10.5 | 309 | 44 | 14.2 | 12.9 |
| **Race** | | | | | | | | | | | | |
| White | 273 | 25 | 9.2 | 7.8 | 266 | 32 | 12.0 | 10.3 | 258 | 28 | 10.9 | 9.7 |
| Asian | 118 | 12 | 10.2 | 8.9 | 123 | 11 | 8.9 | 7.4 | 132 | 21 | 15.9 | 13.7 |
| Black or African American | 2 | 1 | 50.0 | 63.2 | 3 | 1 | 33.3 | 29.8 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| **Ethnicity** | | | | | | | | | | | | |
| Not Hispanic or Latino | 365 | 35 | 9.6 | 8.3 | 369 | 43 | 11.7 | 9.8 | 349 | 46 | 13.2 | 11.8 |
| Hispanic or Latino | 28 | 3 | 10.7 | 8.8 | 23 | 1 | 4.4 | 4.1 | 43 | 3 | 7.0 | 5.7 |
| **Baseline FVC % predicted** | | | | | | | | | | | | |
| ≤70% | 133 | 19 | 14.3 | 13.7 | 124 | 16 | 12.9 | 11.6 | 131 | 18 | 13.7 | 13.3 |
| >70% | 260 | 19 | 7.3 | 6.0 | 268 | 28 | 10.5 | 8.7 | 261 | 31 | 11.9 | 10.1 |
| **Background antifibrotic therapy** | | | | | | | | | | | | |
| No background therapy | 87 | 7 | 8.1 | 6.9 | 88 | 2 | 2.3 | 1.9 | 87 | 8 | 9.2 | 7.4 |
| Nintedanib | 173 | 23 | 13.3 | 11.7 | 184 | 26 | 14.1 | 12.5 | 178 | 31 | 17.4 | 17.8 |
| Pirfenidone | 133 | 8 | 6.0 | 5.0 | 120 | 16 | 13.3 | 10.9 | 127 | 10 | 7.9 | 6.2 |
| **Baseline body weight** | | | | | | | | | | | | |
| <65 kg | 72 | 7 | 9.7 | 8.9 | 100 | 14 | 14.0 | 12.5 | 83 | 13 | 15.7 | 14.2 |
| ≥65 kg | 321 | 31 | 9.7 | 8.2 | 292 | 30 | 10.3 | 8.6 | 309 | 36 | 11.7 | 10.2 |

BIcMQ：ベーリンガーインゲルハイムがカスタマイズした MedDRA 検索式，bid：1 日 2 回（投与），DBL2：最終データベースロック，FVC：努力肺活量，MedDRA：国際医薬用語集，N：総被験者数，n：「Weight decrease」の有害事象を発現した被験者数，Nera：ネランドミラスト，PT：基本語，PY：人・年
発現率（/100PY）は，投与群ごとに各事象が認められた被験者数を観察人年で除して算出した。
事象のグループ化に用いたタイプ（BIcMQ）に含まれる PT の一覧を［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.2.7_Listing 3.1］に示す。
引用元：CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.1.1.14，Table 12.1.1.5.1.6，Table 12.1.1.5.2.6，Table 12.1.1.5.3.6，Table 12.1.1.5.4.6，Table 12.1.1.5.5.6，Table 12.1.1.5.7.6，Table 12.1.1.5.8.6

### (2) 治験期間中の体重の変化

i) Treated set 全体を対象とした治験期間中の体重の変化

体重の治験薬投与下の最終値におけるベースラインからの平均変化量及びベースラインからの最大相対変化率を表 2.1.1.8.1.3: 2 に示す。体重のベースラインからの経時的変化を図 2.1.1.8.1.3: 1 に示す。

試験全体のいずれの投与群でも，体重の治験薬投与下の最終値に，ベースラインからの軽度の減少がみられた。体重の治験薬投与下の最終値におけるベースラインからの絶対変化量の平均値は，プラセボ群−2.3 kg，本薬 9 mg 群−2.9 kg，本薬 18 mg 群−3.2 kg であった。DBL2 までの体重の

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

ベースラインからの最大相対変化率の平均値は，プラセボ群−4.9%（SD : 5.1），本薬 9 mg 群−5.5%（SD：4.5）及び本薬 18 mg 群−6.2%（SD：4.9）であった。

体重のベースラインからの最大相対減少率が 10%超であった被験者の割合は，プラセボ群 11.7%，本薬 9 mg 群 12.2%及び本薬 18 mg 群 17.3%であった。

表 2.1.1.8.1.3: 2　体重の治験薬投与下の最終値におけるベースラインからの平均変化量及びベースラインからの最大相対変化率－Treated set（1305-0014 試験：DBL2）

| | Placebo | | Nera 9 mg bid | | Nera 18 mg bid | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of patients (N %) | 393 | 100.0 | 392 | 100.0 | 392 | 100.0 |
| Weight at baseline [kg] (mean SD) | 77.5 | 14.5 | 76.1 | 15.8 | 76.3 | 14.0 |
| Change from baseline to last value on treatment [kg] (mean SD) | −2.3 | 4.6 | −2.9 | 4.4 | −3.2 | 4.3 |
| Maximum relative decline from baseline [%] (mean SD) | −4.9 | 5.1 | −5.5 | 4.5 | −6.2 | 4.9 |
| Maximum relative decline from baseline in categories | | | | | | |
| Decrease of >10% (N %) | 46 | 11.7 | 48 | 12.2 | 68 | 17.3 |
| Decrease of >5% to ≤10% (N %) | 101 | 25.7 | 131 | 33.4 | 135 | 34.4 |
| Decrease of >0% to ≤5% (N %) | 189 | 48.1 | 178 | 45.4 | 167 | 42.6 |
| Increase (N %) | 53 | 13.5 | 26 | 6.6 | 20 | 5.1 |

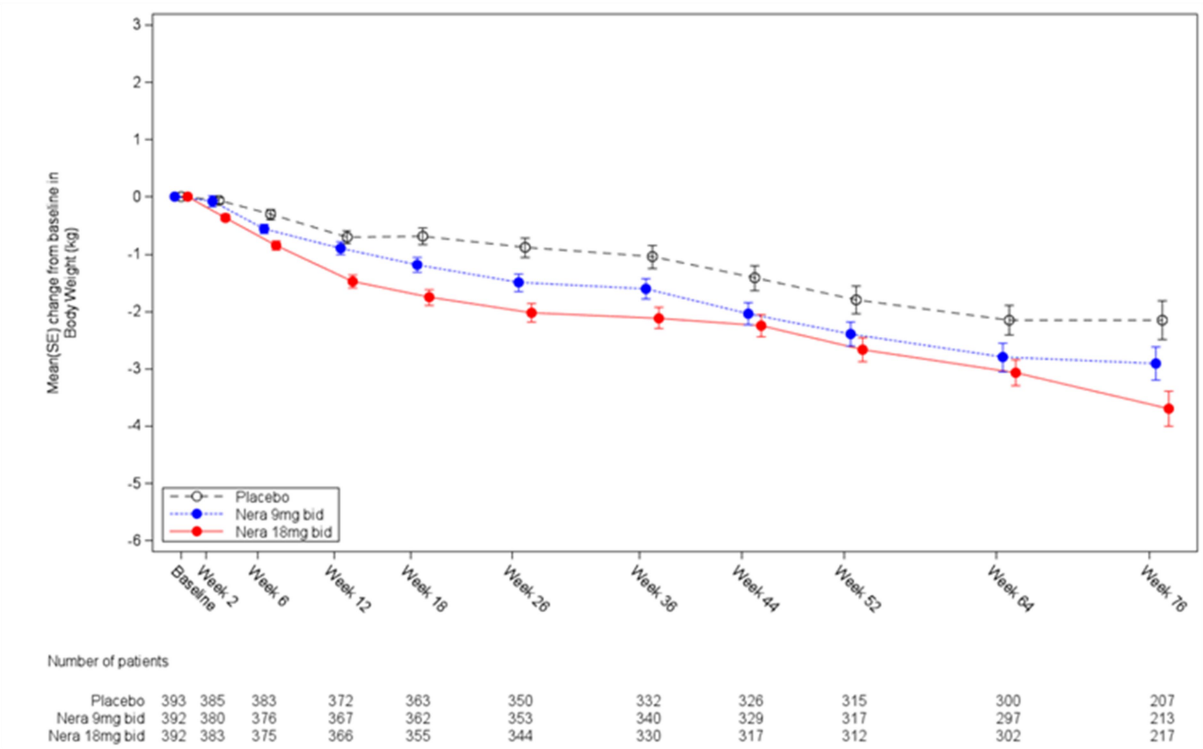
bid：1 日 2 回（投与），DBL2：最終データベースロック，N：number，Nera：ネランドミラスト，SD：標準偏差

体重の治験薬投与下の最終値におけるベースラインからの平均変化量（SD）の算出には，プラセボ群 389 名，本薬 9 mg 群 383 名，本薬 18 mg 群 390 名のデータを用いた。

体重のベースラインからの最大相対変化率（SD）の算出及び最大相対変化率のカテゴリー別頻度集計には，プラセボ群 389 名，本薬 9 mg 群 383 名，本薬 18 mg 群 390 名のデータを用いた。

引用元：CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.3.1.1，Table 12.3.1.3

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

**図 2.1.1.8.1.3: 1　体重のベースラインからの経時的変化，平均値（SE）－Treated set（1305-0014 試験：DBL2）**

DBL2 までの体重の変化について検討した上記の結果は，52 週時点までの体重の変化について検討した結果（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.3.1.3］）と同様の傾向であった。

ii)　部分集団別の治験期間中の体重の変化

52 週時点までの体重の変化について，部分集団別の検討も行った。事前に計画したすべての部分集団についての詳細は［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Section 9.7.1.3.1］を参照のこと。全般的に，被験者数が少なくイベントの報告数が少なかった部分集団（黒人/アフリカ系アメリカ人，及びヒスパニック又はラテン系の各集団）を除くすべての部分集団で，上記 i)の Treated set 全体を対象とした結果と同様の傾向がみられた（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.3.2.1.1～Table 12.3.2.8.1］）。体重のベースラインからの最大相対減少率の平均値は，すべての投与群で非 AF 層と比較して AF 層で大きかった（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.3.2.6.1］）。

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

上記の部分集団解析の結果に加えて，DBL2 までの体重の変化について，ベースライン時の BMI カテゴリー（18.5 未満，18.5 以上 25 未満，25 以上 30 未満，30 以上）による部分集団別に検討した結果を表 2.1.1.8.1.3: 3 に示す。

ベースライン時の BMI カテゴリー別のすべての部分集団で，いずれの投与群でも，DBL2 までの体重にベースラインからの減少がみられ，ベースラインからの最大相対変化率の平均値の範囲は−2.62%～−7.05%であった。留意すべき点として，ベースライン時の BMI が最も低いカテゴリー（18.5 未満）の部分集団では被験者数が各投与群 3～6 名のみであったことから，この部分集団のデータの解釈は限定的であった。ベースライン時の BMI が 18.5 未満の部分集団以外の部分集団間では，DBL2 までの体重のベースラインからの最大相対減少率が 5%超 10%以下の被験者の割合及び 10%超の被験者の割合は同様であった。しかし，ベースライン時の BMI にかかわらず，これらの被験者の割合はプラセボ群と比較して本薬群で高い傾向がみられた。DBL2 までの結果は，52 週時までの結果（［CTD 5.3.5.3-03_206893_9759288_Table 6.2.2］）とおおむね一貫していた。

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

表 2.1.1.8.1.3: 3　BMI カテゴリー別の部分集団における体重のベースラインからの最大相対変化率－Treated set（1305-0014 試験：DBL2）

| | Placebo | | Nera 9 mg bid | | Nera 18 mg bid | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Baseline BMI <18.5 kg/m$^2$ (N %)** | 3 | 100.0 | 6 | 100.0 | 5 | 100.0 |
| Maximum relative decline from baseline [%] (mean SD) | −2.62 | 2.76 | −4.68 | 4.17 | −5.47 | 3.24 |
| Maximum relative decline from baseline in categories | | | | | | |
| Decrease of >10% (N %) | 0 | 0 | 1 | 16.7 | 0 | 0 |
| Decrease of >5% to ≤10% (N %) | 1 | 33.3 | 1 | 16.7 | 4 | 80.0 |
| Decrease of >0% to ≤5% (N %) | 1 | 33.3 | 3 | 50.0 | 1 | 20.0 |
| Increase (N %) | 1 | 33.3 | 1 | 16.7 | 0 | 0 |
| **Baseline BMI 18.5 to <25 kg/m$^2$ (N %)** | 143 | 100.0 | 142 | 100.0 | 134 | 100.0 |
| Maximum relative decline from baseline [%] (mean SD) | −4.12 | 4.72 | −5.40 | 4.40 | −5.82 | 4.45 |
| Maximum relative decline from baseline in categories | | | | | | |
| Decrease of >10% (N %) | 10 | 7.0 | 19 | 13.4 | 18 | 13.4 |
| Decrease of >5% to ≤10% (N %) | 36 | 25.2 | 47 | 33.1 | 52 | 38.8 |
| Decrease of >0% to ≤5% (N %) | 69 | 48.3 | 64 | 45.1 | 56 | 41.8 |
| Increase (N %) | 28 | 19.6 | 12 | 8.5 | 8 | 6.0 |
| **Baseline BMI 25 to <30 kg/m$^2$ (N %)** | 181 | 100.0 | 174 | 100.0 | 182 | 100.0 |
| Maximum relative decline from baseline [%] (mean SD) | −5.54 | 5.33 | −5.11 | 4.05 | −6.15 | 5.06 |
| Maximum relative decline from baseline in categories | | | | | | |
| Decrease of >10% (N %) | 25 | 13.8 | 15 | 8.6 | 32 | 17.6 |
| Decrease of >5% to ≤10% (N %) | 55 | 30.4 | 62 | 35.6 | 59 | 32.4 |
| Decrease of >0% to ≤5% (N %) | 85 | 47.0 | 86 | 49.4 | 82 | 45.1 |
| Increase (N %) | 16 | 8.8 | 11 | 6.3 | 9 | 4.9 |
| **Baseline BMI ≥30 kg/m$^2$ (N %)** | 62 | 100.0 | 61 | 100.0 | 69 | 100.0 |
| Maximum relative decline from baseline [%] (mean SD) | −5.01 | 5.12 | −6.82 | 5.68 | −7.05 | 5.19 |
| Maximum relative decline from baseline in categories | | | | | | |
| Decrease of >10% (N %) | 11 | 17.7 | 13 | 21.3 | 18 | 26.1 |
| Decrease of >5% to ≤10% (N %) | 9 | 14.5 | 21 | 34.4 | 20 | 29.0 |
| Decrease of >0% to ≤5% (N %) | 34 | 54.8 | 25 | 41.0 | 28 | 40.6 |
| Increase (N %) | 8 | 12.9 | 2 | 3.3 | 3 | 4.3 |

bid：1 日 2 回（投与），BMI：体格指数，DBL2：最終データベースロック，N：number，Nera：ネランドミラスト，SD：標準偏差
プラセボ群 389 名，本薬 9 mg 群 383 名及び本薬 18 mg 群 390 名のデータから，体重のベースラインからの最大相対減少率の平均値（SD）及び体重のベースラインからの最大相対減少率のカテゴリー別の被験者の割合を算出した。
引用元：CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Table 6.2.1

### 2.1.1.8.1.4　「Gastrointestinal symptoms」

特記すべき安全性に関する項目である「Gastrointestinal symptoms」及び「Abdominal pain」について要約する。なお，特記すべき安全性に関する項目の「Abdominal pain」（HLT の「消化管痛および腹部痛（口腔内痛および咽頭痛を除く）」と定義）に含まれるすべての PT は，特記すべき安全性に関する項目の「Gastrointestinal symptoms」（PT の下痢, 悪心及び嘔吐並びに「Abdominal pain」と定義）にも含まれる（定義は 1.1.2.2.6 項参照）。

本項では，下痢について eCRF から収集した追加データも要約する。

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

### (1) 特記すべき安全性に関する項目の「Gastrointestinal symptoms」及び下痢

i) Treated set 全体を対象とした有害事象の発現状況

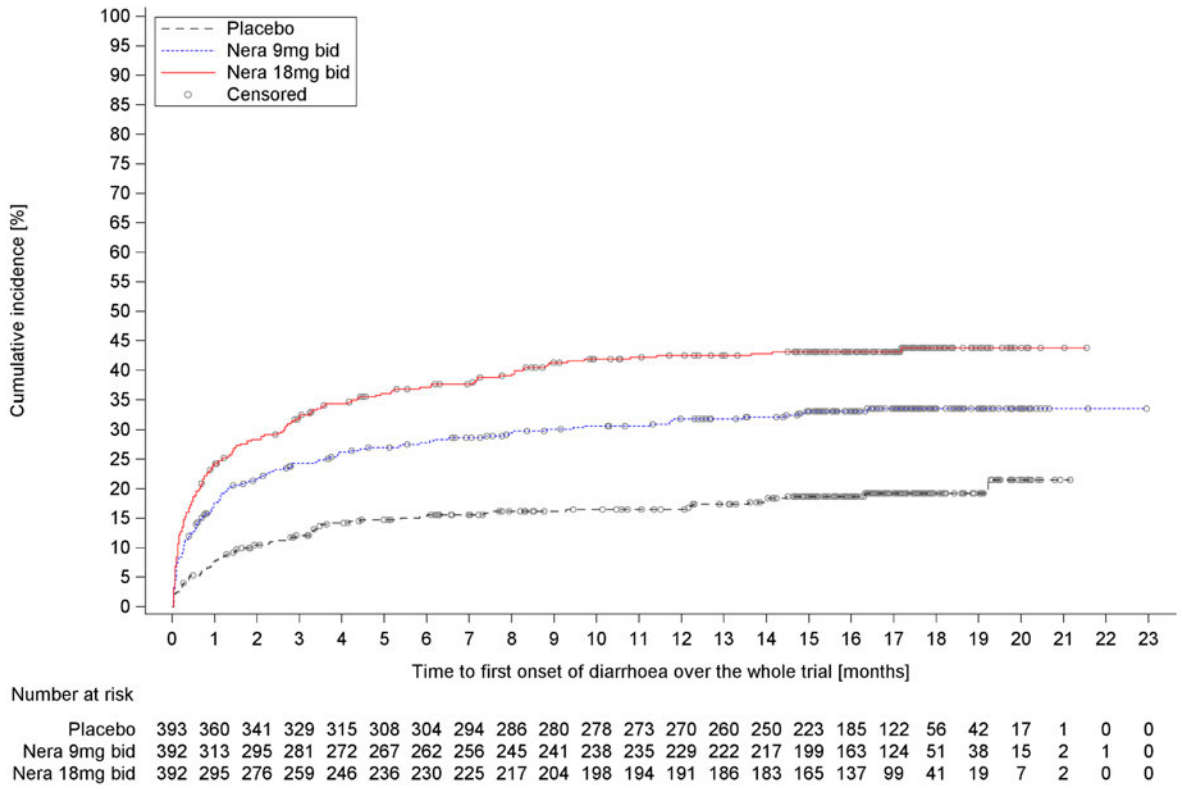
試験全体で認められた特記すべき安全性に関する項目の「Gastrointestinal symptoms」の発現割合は，プラセボ群と比較して本薬群で高かった（プラセボ群 26.7%，本薬 9 mg 群 41.3%，本薬 18 mg 群 49.2%；以下同順）。この結果は PT の下痢に起因しており，下痢の発現割合は，プラセボ群と比較して本薬群で高かった（18.3%，32.1%，42.4%）。特記すべき安全性に関する項目の「Gastrointestinal symptoms」に含まれる下痢以外の PT である悪心（7.1%，9.2%，8.7%）及び嘔吐（4.8%，5.1%，5.6%）並びに特記すべき安全性に関する項目の「Abdominal pain」（5.1%，6.4%，6.1%）及びこの HLT に含まれる各 PT の発現割合は，投与群間で同程度であった（表 2.1.1.8.1: 1，［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.1.1.14］）。下痢の詳細について以下の各項に示す。

Time-to-event 解析

下痢の初回発現までの期間について，Kaplan-Meier 曲線を図 2.1.1.8.1.4: 1 に示す。

いずれの投与群でも，下痢の初回発現時期は，多くの事象で試験開始から 3 カ月以内であった。プラセボ群に対する下痢のハザード比は，本薬 9 mg 群では 2.0（95%信頼区間［CI］: 1.5～2.6），本薬 18 mg 群では 2.8（95%CI：2.1～3.6）であった（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.1.4.2.1］）。

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，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 12.1.1.4.2.2

**図 2.1.1.8.1.4: 1　下痢の初回発現までの期間－Treated set（1305-0014 試験：DBL2）**

有害事象の下痢について収集した追加情報

下痢について，有害事象の概要を表 2.1.1.8.1.4: 1 に示す。

いずれの投与群でも，下痢の重症度は，多くの被験者で軽度（CTCAE Grade 1：ベースラインと比べて 4 回未満/日の排便回数増加）であった。重度（CTCAE Grade 3：ベースラインと比べて 7 回以上/日の排便回数増加）の下痢が認められた被験者の割合は全体的に低く，プラセボ群と比較して本薬群で高かった（プラセボ群 2.8%，本薬 9 mg 群 4.0%，本薬 18 mg 群 6.0%；以下同順）。また，治験担当医師に治験薬との因果関係ありと判断された下痢の発現割合はプラセボ群と比較して本薬群で高かった（55.6%，69.0%，81.3%）。多くの被験者は，DBL2 までに下痢からの回復が報告されていた。いずれの投与群でも，下痢を発現した被験者の多くで治験薬投与は継続された。治験薬の投与中止に至った下痢の発現割合は，本薬 18 mg 群で最も高かった。重篤な下痢が認められた被験者は 2 名のみであった（表 2.1.1.8.1.4: 1，［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Listing 12.5.2.1，Listing 13.7.1.1］）。

- プラセボ群の患者#[redacted]（ベースライン時にニンテダニブ使用）では，Day 488 に重篤な有害事象（入院又は入院期間の延長が必要となった事象）として下痢が報告された。重篤な本事象は，治験担当医師により治験薬との因果関係なしと判断され，重症度は重度

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

（CTCAE Grade 3）であり，本薬の投与を継続のまま，発現の翌日に回復した。本被験者では，併発した重篤な有害事象（入院又は入院期間の延長が必要となった事象）として徐脈（CTCAE Grade 3），非重篤な有害事象として末梢性浮腫及びコントロール不良の糖尿病が報告された（[CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Listing 12.5.2.1，Listing 13.7.1.2]）。

- 本薬 18 mg 群の患者#[redacted]（ベースライン時にニンテダニブ使用）では，Day 378 に重篤な有害事象（入院又は入院期間の延長が必要となった事象）として下痢が報告された。重篤な本事象は，治験担当医師により治験薬との因果関係なしと判断され，重症度は重度（CTCAE Grade 3）であり，発現から 7 日後に回復した。本事象のために本薬の投与が 19 日間中断された。本被験者では，有害事象の併発はみられなかった。本被験者では，Day 399 に本薬の投与を再開して以降，下痢の有害事象報告はなかった（投与再開による事象再発なし）（[CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Listing 12.5.2.1，Listing 13.5.2]）。

詳細について，被験者ごとの叙述は[CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Section 15.4.3]を参照のこと。

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

表 2.1.1.8.1.4: 1　下痢の概要－Treated set（1305-0014 試験：DBL2）

| | Placebo | | Nera 9 mg bid | | Nera 18 mg bid | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | % | N | % | N | % |
| Number of patients | 393 | | 392 | | 392 | |
| Patients with at least 1 AE 'diarrhoea' | 72 | 100.0 | 126 | 100.0 | 166 | 100.0 |
| CTCAE grade | | | | | | |
| Grade 1 (increase of <4 stools/day) | 42 | 58.3 | 66 | 52.4 | 86 | 51.8 |
| Grade 2 (increase of 4 to 6 stools/day) | 28 | 38.9 | 55 | 43.7 | 70 | 42.2 |
| Grade 3 (increase of ≥7 stools/day) | 2 | 2.8 | 5 | 4.0 | 10 | 6.0 |
| Grade 4 (life threatening) and Grade 5 (fatal) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Drug-related AE as assessed by the investigator | 40 | 55.6 | 87 | 69.0 | 135 | 81.3 |
| Outcome | | | | | | |
| Recovered | 52 | 72.2 | 89 | 70.6 | 116 | 69.9 |
| Not yet recovered | 19 | 26.4 | 34 | 27.0 | 48 | 28.9 |
| Recovered/resolved with sequelae | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Fatal | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Unknown | 1 | 1.4 | 3 | 2.4 | 2 | 1.2 |
| Clinical consequences | | | | | | |
| Permanent discontinuation of trial drug | 2 | 2.8 | 7 | 5.6 | 24 | 14.5 |
| Drug maintained | 69 | 95.8 | 116 | 92.1 | 140 | 84.3 |
| Not applicable | 1 | 1.4 | 3 | 2.4 | 2 | 1.2 |
| Patient with serious diarrhoea AE[1,2] | 1 | 1.4 | 0 | 0 | 1 | 0.6 |
| Requires or prolongs hospitalisation | 1 | 1.4 | 0 | 0 | 1 | 0.6 |
| Other medically important serious event | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

AE：有害事象，bid：1 日 2 回（投与），CTCAE：有害事象共通用語規準，DBL2：最終データベースロック，N：number，Nera：ネランドミラスト
複数の有害事象が発現した場合，被験者を，最悪の重症度，最悪の治験薬との因果関係，最悪の転帰，及び最悪の治験薬に対する処置で 1 回のみ集計した。
1　複数の重篤性の基準に該当する重篤な有害事象が認められた被験者は，該当する各基準で 1 回ずつ集計した。
2　本表には，その基準に合致した重篤な有害事象が発現した被験者が 1 名以上認められた重篤性の基準のみを表示した。
引用元：CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.1.2.1.1～2

前述のとおり，下痢を発現した被験者の多くで，下痢の初回発現時期は試験開始から 3 カ月以内であった。本薬群の被験者では，下痢の初回発現時期は主に，治験薬の初回投与後 1 カ月以内であった。下痢を発現した被験者の多くで，報告された下痢のエピソード数は 1 又は 2 件のみであり（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.1.2.1.2］），ベースライン時に使用したニンテダニブ又はピルフェニドンによる違いはなかった（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.4.2.1.4］）。下痢の持続期間の中央値は，プラセボ群 20.5 日，本薬 9 mg 群 39.0 日，本薬 18 mg 群 31.5 日であった（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.1.2.1.2］）。

eCRF の有害事象報告ページに記載された下痢について追加で収集したデータの解析結果に基づくと，いずれの投与群でも，多くの下痢に対して止痢薬による治療が行われた（プラセボ群 61.3%，本薬 9 mg 群 69.7%，本薬 18 mg 群 63.3%；［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験

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

_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.1.2.1.3］）。すべての投与群で最もよく使用された止痢薬はロペラミドであった（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 10.3.1.1］）。各投与群で，治療のために食事療法が行われた下痢の割合は最高で 18.0%であり，ベースライン時から使用していた AF の減量が行われた下痢の割合は最高で 14.1%であった。AF を減量した後に完全に回復した下痢は，プラセボ群では AF の減量が行われた 10 件中 9 件（90.0%），本薬 9 mg 群では 22 件中 10 件（45.5%），本薬 18 mg 群では 29 件中 18 件（62.1%）であった。留意すべき点として，下痢を管理するための介入方法（食事療法，治療薬投与，及び AF の減量）を組み合わせて被験者を治療することが許容されていた。

下痢の多くは，介入により完全に回復したか，症状改善がみられた（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.1.2.1.3］）。

ii) 部分集団別の有害事象の発現状況

試験全体で認められた下痢について，部分集団別の有害事象の発現状況を表 2.1.1.8.1.4: 2 に示す。

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 3 つの部分集団すべてに一貫して，本薬の用量に伴って下痢の発現割合の上昇がみられた。下痢の初回発現までの期間の部分集団解析の結果は［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Section 12.1.1.5］を参照のこと。

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

表 2.1.1.8.1.4: 2　部分集団における下痢の発現状況－Treated set（1305-0014 試験：DBL2）

| Subgroup | Placebo | | | | Nera 9 mg bid | | | | Nera 18 mg bid | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | n | % | Rate/ 100PY | N | n | % | Rate/ 100PY | N | n | % | Rate/ 100PY |
| **All patients** | 393 | 72 | 18.3 | 17.3 | 392 | 126 | 32.1 | 34.7 | 392 | 166 | 42.4 | 52.7 |
| **Sex** | | | | | | | | | | | | |
| Male | 337 | 65 | 19.3 | 18.7 | 317 | 96 | 30.3 | 32.0 | 323 | 135 | 41.8 | 51.5 |
| Female | 56 | 7 | 12.5 | 10.3 | 75 | 30 | 40.0 | 47.8 | 69 | 31 | 44.9 | 58.7 |
| **Age** | | | | | | | | | | | | |
| <65 years | 86 | 14 | 16.3 | 15.0 | 78 | 22 | 28.2 | 27.2 | 83 | 29 | 34.9 | 38.0 |
| ≥65 years | 307 | 58 | 18.9 | 18.0 | 314 | 104 | 33.1 | 36.9 | 309 | 137 | 44.3 | 57.5 |
| **Race** | | | | | | | | | | | | |
| White | 273 | 63 | 23.1 | 22.6 | 266 | 92 | 34.6 | 38.3 | 258 | 121 | 46.9 | 62.3 |
| Asian | 118 | 9 | 7.6 | 6.8 | 123 | 34 | 27.6 | 28.7 | 132 | 43 | 32.6 | 35.8 |
| Black or African American | 2 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 100.0 | 166.8 |
| **Ethnicity** | | | | | | | | | | | | |
| Not Hispanic or Latino | 365 | 69 | 18.9 | 18.2 | 369 | 123 | 33.3 | 36.1 | 349 | 156 | 44.7 | 57.9 |
| Hispanic or Latino | 28 | 3 | 10.7 | 8.5 | 23 | 3 | 13.0 | 13.5 | 43 | 10 | 23.3 | 22.1 |
| **Baseline FVC % predicted** | | | | | | | | | | | | |
| ≤70% | 133 | 27 | 20.3 | 21.0 | 124 | 38 | 30.7 | 33.3 | 131 | 45 | 34.4 | 41.9 |
| >70% | 260 | 45 | 17.3 | 15.7 | 268 | 88 | 32.8 | 35.4 | 261 | 121 | 46.4 | 58.4 |
| **Background antifibrotic therapy** | | | | | | | | | | | | |
| No background therapy | 87 | 7 | 8.1 | 7.0 | 88 | 15 | 17.1 | 16.2 | 87 | 24 | 27.6 | 28.6 |
| Nintedanib | 173 | 54 | 31.2 | 33.7 | 184 | 93 | 50.5 | 72.9 | 178 | 111 | 62.4 | 115.9 |
| Pirfenidone | 133 | 11 | 8.3 | 7.1 | 120 | 18 | 15.0 | 12.6 | 127 | 31 | 24.4 | 23.0 |
| **Baseline body weight** | | | | | | | | | | | | |
| <65 kg | 72 | 3 | 4.2 | 3.6 | 100 | 39 | 39.0 | 47.8 | 83 | 34 | 41.0 | 53.3 |
| ≥65 kg | 321 | 69 | 21.5 | 20.7 | 292 | 87 | 29.8 | 30.9 | 309 | 132 | 42.7 | 52.6 |

bid：1 日 2 回（投与），DBL2：最終データベースロック，FVC：努力肺活量，N：総被験者数，n：下痢の有害事象を発現した被験者数，Nera：ネランドミラスト，PY：人・年
発現率（/100PY）は，投与群ごとに各事象が認められた被験者数を観察人年で除して算出した。
引用元：CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.1.1.14，Table 12.1.1.5.1.6，Table 12.1.1.5.2.6，Table 12.1.1.5.3.6，Table 12.1.1.5.4.6，Table 12.1.1.5.5.6，Table 12.1.1.5.7.6，Table 12.1.1.5.8.6

特記すべき安全性に関する項目の「Gastrointestinal symptoms」に含まれるその他の事象については，検討した部分集団間で臨床的に意義のある差はみられなかった（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験 _c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.1.5.1.6， Table 12.1.1.5.2.6， Table 12.1.1.5.3.6，Table 12.1.1.5.4.6，Table 12.1.1.5.5.6，Table 12.1.1.5.7.6，Table 12.1.1.5.8.6］）。

ベースライン時の AF の種類別の下痢の概要を表 2.1.1.8.1.4: 3 に示す。

ピルフェニドン使用の集団及び AF 使用なしの集団では，投与群にかかわらず重症度が軽度の下痢が多かったのに対して，ニンテダニブ使用の集団では，いずれの投与群でも軽度と同程度の発現割合で中等度の下痢が認められた。重度（CTCAE Grade 4 又は 5 の発現はなく CTCAE Grade 3 のみ）の下痢は，主にニンテダニブ使用の本薬 18 mg 群で認められた。重篤な下痢が認められた 2 名（プラセボ群及び本薬 18 mg 群，各 1 名）はいずれもニンテダニブ使用の被験者であった。治

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

験薬と因果関係ありと判断された下痢の発現割合については，ベースライン時の AF の種類別の部分集団間で臨床的に意義のある差はみられなかった。下痢により治験薬の投与中止に至った被験者の大半（33 名中 23 名）は，ニンテダニブ使用の本薬 18 mg 群の被験者であった。

表 2.1.1.8.1.4: 3　ベースライン時の AF の種類別の下痢の概要－Treated set（1305-0014 試験：DBL2）

| | Placebo | | Nera 9 mg bid | | Nera 18 mg bid | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | % | N | % | N | % |
| **No background AF therapy** | | | | | | |
| Number of patients | 87 | | 88 | | 87 | |
| Patients with at least 1 AE ‘diarrhoea’ | 7 | 100.0 | 15 | 100.0 | 24 | 100.0 |
| CTCAE grade | | | | | | |
| Grade 1 (increase of <4 stools/day) | 4 | 57.1 | 11 | 73.3 | 19 | 79.2 |
| Grade 2 (increase of 4 to 6 stools/day) | 3 | 42.9 | 4 | 26.7 | 5 | 20.8 |
| Grade 3 (increase of ≥7 stools/day) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Grade 4 (life threatening) or Grade 5 (fatal) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Drug-related AE as assessed by the investigator | 3 | 42.9 | 9 | 60.0 | 21 | 87.5 |
| Permanent discontinuation of trial drug | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 4.2 |
| Serious diarrhoea AE | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **Nintedanib background therapy** | | | | | | |
| Number of patients | 173 | | 184 | | 178 | |
| Patients with at least 1 AE ‘diarrhoea’ | 54 | 100.0 | 93 | 100.0 | 111 | 100.0 |
| CTCAE grade | | | | | | |
| Grade 1 (increase of <4 stools/day) | 29 | 53.7 | 41 | 44.1 | 48 | 43.2 |
| Grade 2 (increase of 4 to 6 stools/day) | 23 | 42.6 | 49 | 52.7 | 53 | 47.7 |
| Grade 3 (increase of ≥7 stools/day) | 2 | 3.7 | 3 | 3.2 | 10 | 9.0 |
| Grade 4 (life threatening) or Grade 5 (fatal) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Drug-related AE as assessed by the investigator | 30 | 55.6 | 68 | 73.1 | 93 | 83.8 |
| Permanent discontinuation of trial drug | 2 | 3.7 | 4 | 4.3 | 23 | 20.7 |
| Serious diarrhoea AE[1] | 1 | 1.9 | 0 | 0 | 1 | 0.9 |
| **Pirfenidone background therapy** | | | | | | |
| Number of patients | 133 | | 120 | | 127 | |
| Patients with at least 1 AE ‘diarrhoea’ | 11 | 100.0 | 18 | 100.0 | 31 | 100.0 |
| CTCAE grade | | | | | | |
| Grade 1 (increase of <4 stools/day) | 9 | 81.8 | 14 | 77.8 | 19 | 61.3 |
| Grade 2 (increase of 4 to 6 stools/day) | 2 | 18.2 | 2 | 11.1 | 12 | 38.7 |
| Grade 3 (increase of ≥7 stools/day) | 0 | 0 | 2 | 11.1 | 0 | 0 |
| Grade 4 (life threatening) or Grade 5 (fatal) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Drug-related AE as assessed by the investigator | 7 | 63.6 | 10 | 55.6 | 21 | 67.7 |
| Permanent discontinuation of trial drug | 0 | 0 | 3 | 16.7 | 0 | 0 |
| Serious diarrhoea AE | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

AE：有害事象，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），CTCAE：有害事象共通用語規準，DBL2：最終データベースロック，N：number，Nera：ネランドミラスト
複数の有害事象が発現した場合，被験者を，最悪の重症度，最悪の治験薬との因果関係，最悪の転帰，及び最悪の治験薬に対する処置で 1 回のみ集計した。
1　重篤と判断された理由は，プラセボ群の 1 名及び本薬 18 mg 群の 1 名に認められた重篤な有害事象は，入院又は入院期間の延長が必要となった事象であったためであった。
引用元：CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.4.2.1.2，Table 12.4.2.1.4

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

#### 2.1.1.8.1.5 「Malignancies」

特記すべき安全性に関する項目である「Malignancies」についての解析結果を要約する。

特記すべき安全性に関する項目の「Malignancies」

特記すべき安全性に関する項目の「Malignancies」の発現割合（重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象を含む）は，プラセボ群と比較して本薬群で低かった（プラセボ群 7.1%，本薬 9 mg 群 5.1%，本薬 18 mg 群 3.6%；以下同順）（表 2.1.1.8.1: 1）。PT でよくみられた有害事象（いずれかの投与群で 3 名以上に発現した有害事象）は，肺の悪性新生物（0.8%，1.0%，0.8%），皮膚有棘細胞癌（1.0%，1.0%，0.3%）及び基底細胞癌（0.3%，1.0 %，0.8%）であった（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.1.1.14］）。

#### 2.1.1.8.1.6 「Severe, serious and opportunistic infections including *Mycobacterium tuberculosis* infection」

特記すべき安全性に関する項目である「Severe, serious and opportunistic infections including *Mycobacterium tuberculosis* infection」及び治験担当医師から報告された AESI についての解析結果を要約する。

特記すべき安全性に関する項目の「Severe, serious and opportunistic infections including *Mycobacterium tuberculosis* infection」

試験全体のいずれかの投与群で 2 名以上に認められた特記すべき安全性に関する項目の「Severe, serious and opportunistic infections including *Mycobacterium tuberculosis* infection」を表 2.1.1.8.1.6: 1 に示す。

特記すべき安全性に関する項目の「Severe, serious and opportunistic infections including *Mycobacterium tuberculosis* infection」の発現割合（重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象を含む）は，投与群間で同程度であった（表 2.1.1.8.1: 1）。PT でよくみられた有害事象（いずれかの投与群で 3 名以上に発現した有害事象）は，肺炎，COVID-19，細菌性肺炎，インフルエンザ，気道感染及び気管支炎であった。

**表 2.1.1.8.1.6: 1 いずれかの群で 2 名以上に認められた特記すべき安全性に関する項目の「Severe, serious and opportunistic infections including *Mycobacterium tuberculosis* infection」－Treated set（1305-0014 試験：DBL2）**

| Safety topic[1] | Placebo | | | Nera 9 mg bid | | | Nera 18 mg bid | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | N | % | Rate/ 100PY | N | % | Rate/ 100PY | N | % | Rate/ 100PY |
| Number of patients | 393 | 100.0 | | 392 | 100.0 | | 392 | 100.0 | |
| Severe (CTCAE >2), serious and opportunistic infections incl. *M. tuberculosis* infections (SOC, SMQ narrow) | 47 | 12.0 | 10.2 | 41 | 10.5 | 8.7 | 44 | 11.2 | 9.7 |

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

表 2.1.1.8.1.6: 1　いずれかの群で 2 名以上に認められた特記すべき安全性に関する項目の「Severe, serious and opportunistic infections including *Mycobacterium tuberculosis* infection」－Treated set（1305-0014 試験：DBL2）（続き）

| Safety topic[1] | Placebo | | | Nera 9 mg bid | | | Nera 18 mg bid | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | N | % | Rate/ 100PY | N | % | Rate/ 100PY | N | % | Rate/ 100PY |
| Pneumonia（肺炎） | 23 | 5.9 | 4.8 | 15 | 3.8 | 3.1 | 17 | 4.3 | 3.6 |
| COVID-19（COVID-19） | 3 | 0.8 | 0.6 | 6 | 1.5 | 1.2 | 3 | 0.8 | 0.6 |
| Pneumonia bacterial（細菌性肺炎） | 2 | 0.5 | 0.4 | 6 | 1.5 | 1.2 | 1 | 0.3 | 0.2 |
| Influenza（インフルエンザ） | 4 | 1.0 | 0.8 | 2 | 0.5 | 0.4 | 1 | 0.3 | 0.2 |
| Respiratory tract infection（気道感染） | 2 | 0.5 | 0.4 | 1 | 0.3 | 0.2 | 4 | 1.0 | 0.8 |
| Bronchitis（気管支炎） | 3 | 0.8 | 0.6 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0.5 | 0.4 |
| Septic shock（敗血症性ショック） | 1 | 0.3 | 0.2 | 2 | 0.5 | 0.4 | 2 | 0.5 | 0.4 |
| Atypical mycobacterial infection（非定型マイコバクテリア感染） | 2 | 0.5 | 0.4 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 | 0.2 |
| Atypical pneumonia（異型肺炎） | 1 | 0.3 | 0.2 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0.5 | 0.4 |
| Bronchopulmonary aspergillosis（気管支肺アスペルギルス症） | 1 | 0.3 | 0.2 | 2 | 0.5 | 0.4 | 0 | 0 | 0 |
| Upper respiratory tract infection（上気道感染） | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 | 0.2 | 2 | 0.5 | 0.4 |
| Gastroenteritis（胃腸炎） | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0.5 | 0.4 |
| Laryngitis（喉頭炎） | 2 | 0.5 | 0.4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Tuberculosis（結核） | 2 | 0.5 | 0.4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Urinary tract infection（尿路感染） | 2 | 0.5 | 0.4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Severe (CTCAE >2) or serious infections (SOC) | 46 | 11.7 | 9.9 | 40 | 10.2 | 8.5 | 44 | 11.2 | 9.7 |
| Opportunistic infections (SMQ narrow) | 6 | 1.5 | 1.2 | 3 | 0.8 | 0.6 | 2 | 0.5 | 0.4 |

MedDRA version used for reporting: 27.1

BIcMQ：ベーリンガーインゲルハイムがカスタマイズした MedDRA 検索式，bid：1 日 2 回（投与），CTCAE：有害事象共通用語規準，DBL2：最終データベースロック，HLGT：高位グループ語，HLT：高位語，MedDRA：国際医薬用語集，N：number，Nera：ネランドミラスト，PT：基本語，PY：人・年，SMQ：MedDRA 標準検索式，SOC：器官別大分類

発現率（/100PY）は，投与群ごとに各事象が認められた被験者数を観察人年で除して算出した。

本表には，特記すべき安全性に関する項目である「Severe, serious and opportunistic infections including *Mycobacterium tuberculosis* infection」について，いずれかの投与群で 2 名以上に認められた有害事象の PT を表示した。特記すべき安全性に関する項目である「Severe or serious infections」及び「Opportunistic infections」に含まれる PT はすべて，特記すべき安全性に関する項目である「Severe, serious and opportunistic infections including *Mycobacterium tuberculosis* infection」にも含まれる。

1　特記すべき安全性に関する項目の各項目に対して事象のグループ化に用いたタイプ（狭域/広域 SMQ，BIcMQ，HLT，HLGT 又は SOC）に含まれる PT の一覧を［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.2.7_Listing 3.1］に示す。

引用元：CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.1.1.14

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

Time-to-event 解析

特記すべき安全性に関する項目の「Severe or serious infections」（SOC「感染症および寄生虫症」のうち，重篤な有害事象の基準に合致する又は CTCAE Grade 3 以上である PT）の初回発現までの期間の解析結果を［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.1.4.7.1，Figure 12.1.1.4.7.2］に示す。

治験担当医師から報告された AESI の「severe, serious, opportunistic, or *M. tuberculosis* infections」

AESI の「severe, serious, opportunistic, or *M. tuberculosis* infections」が認められた被験者の割合は低く，投与群間で同程度であった（プラセボ群 10.7%，本薬 9 mg 群 10.0%，本薬 18 mg 群 11.2%；以下同順）（表 2.1.1.8.1: 1）。「severe, serious, opportunistic, or *M. tuberculosis* infections」に含まれる PT でよくみられた有害事象（いずれかの投与群で 3 名以上報告された有害事象）は，肺炎（5.6%，3.3%，4.3%），COVID-19（0.8%，1.5%，0.8%），細菌性肺炎（0.5%，1.5%，0.3%），インフルエンザ（1.0%，0.5%，0.3%），気道感染（0.3%，0.3%，1.0%）及び気管支炎（0.8%，0%，0.5%）であった（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.1.1.12］）。

### 2.1.1.8.1.7 心血管イベント

心血管イベントの特記すべき安全性に関する項目である「MACE」，「Tachyarrhythmia」及び「QT prolongation」，並びに判定委員会による判定に基づく「MACE」についての解析結果を要約する。

特記すべき安全性に関する項目の「MACE」，「Tachyarrhythmia」及び「QT prolongation」

特記すべき安全性に関する項目の「MACE」，「Tachyarrhythmia」及び「QT prolongation」の発現割合は，投与群間で同程度であった（表 2.1.1.8.1: 1）。「QT prolongation」を発現した被験者はプラセボ群の 2 名（0.5%）のみであった。「Tachyarrhythmia」に含まれる PT でよくみられた有害事象（いずれかの投与群で 3 名以上に発現した有害事象）は，心房細動（プラセボ群 1.3%，本薬 9 mg 群 1.8%，本薬 18 mg 群 2.6%；以下同順），心室性期外収縮（1.3%，0.5%，0.5%），洞性頻脈（0%，0%，1.3 %）及び上室性期外収縮（0%，0.5%，0.8%）であった。「MACE」に含まれる PT でよくみられた有害事象（いずれかの投与群で 3 名以上に発現した有害事象）は，急性心筋梗塞（0.5%，0.8%，0.5%）であった（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.1.1.14］）。

判定委員会による判定に基づく「MACE」

判定委員会によって MACE と判定された有害事象及び判定結果の要約を表 2.1.1.8.1.7: 1 に示す。

DBL2 までに判定委員会によって「MACE」と判定された有害事象全体，致死的な MACE と判定された有害事象，及び非致死的な MACE と判定された有害事象の各発現割合は，投与群間でおおむね同程度であった。いずれの投与群でも，最もよくみられた致死的な MACE は，心突然死であった。全体として，判定に基づく非致死的な MACE の種類は，心筋梗塞，出血性卒中及び虚血性脳卒中であった。

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

表 2.1.1.8.1.7: 1　判定委員会によって MACE と判定された有害事象及び判定結果の要約－Treated set（1305-0014 試験：DBL2）

| | Placebo | | | Nera 9 mg bid | | | Nera 18 mg bid | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | % | Rate/ 100PY | N | % | Rate/ 100PY | N | % | Rate/ 100PY |
| Number of patients | 393 | 100.0 | | 392 | 100.0 | | 392 | 100.0 | |
| Patients with an AE categorised as MACE | 33 | 8.4 | 7.0 | 35 | 8.9 | 7.4 | 37 | 9.4 | 8.0 |
| Adjudicated as MACE (fatal or non-fatal) | 10 | 2.5 | 2.1 | 10 | 2.6 | 2.1 | 7 | 1.8 | 1.5 |
| Adjudicated as fatal MACE | 4 | 1.0 | 0.8 | 5 | 1.3 | 1.0 | 2 | 0.5 | 0.4 |
| Sudden cardiac death | 4 | 1.0 | 0.8 | 3 | 0.8 | 0.6 | 2 | 0.5 | 0.4 |
| Acute myocardial infarction | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 | 0.2 | 0 | 0 | 0 |
| Haemorrhagic stroke | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 | 0.2 | 0 | 0 | 0 |
| Adjudicated as non-fatal MACE | 6 | 1.5 | 1.2 | 6 | 1.5 | 1.2 | 5 | 1.3 | 1.0 |
| Myocardial infarction | 3 | 0.8 | 0.6 | 4 | 1.0 | 0.8 | 1 | 0.3 | 0.2 |
| Stroke | 3 | 0.8 | 0.6 | 2 | 0.5 | 0.4 | 4 | 1.0 | 0.8 |
| Haemorrhagic | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 | 0.2 |
| Ischaemic | 3 | 0.8 | 0.6 | 2 | 0.5 | 0.4 | 3 | 0.8 | 0.6 |
| Adjudicated as not MACE | 23 | 5.9 | 4.8 | 25 | 6.4 | 5.2 | 30 | 7.7 | 6.4 |

AE：有害事象，bid：1 日 2 回（投与），DBL2：最終データベースロック，EAC：Endpoint Adjudication Committee，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，PY：人・年
発現率（/100PY）は，投与群ごとに各事象が認められた被験者数を観察人年で除して算出した。
MACE（EAC charter［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c4386225_Appendix 16.1.13.8］に規定された複数の MedDRA 検索カテゴリーに含まれる）に分類されたすべての有害事象は，判定委員会に諮られた。
引用元：CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.1.3.1，Table 12.1.1.3.2

### 2.1.1.8.1.8　「Foetal loss」

DBL2 までに妊娠の報告はなかったため，事前に定義した特記すべき安全性に関する項目の「Foetal loss」の評価対象となる症例はなかった。

### 2.1.1.8.1.9　「Potential DILI」

本項では，特記すべき安全性に関する項目である「Potential DILI」及び治験担当医師から報告された AESI についての解析結果を要約する。治験薬投与下における肝酵素値及びビリルビン値の上昇についても記述する。

特記すべき安全性に関する項目の「Potential DILI」

特記すべき安全性に関する項目の「Potential DILI」の発現割合（重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象を含む）は，投与群間で同程度であった（表 2.1.1.8.1: 1）。特記すべき安全性に関する項目の「Potential DILI」の PT 別の発現割合は［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.1.1.14］を参照のこと。

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

治験担当医師から報告された AESI の「potential severe DILI」

AESI の「potential severe DILI」が認められた被験者は 8 名であった（表 2.1.1.8.1: 1）。投与群別の内訳は，プラセボ群 3 名（0.8%；薬物性肝障害の疑い，肝機能異常及び肝損傷，各 1 名［0.3%］），本薬 9 mg 群 1 名（0.3%，薬物性肝障害）及び本薬 18 mg 群 4 名（1.0%；薬物性肝障害，薬物性肝障害の疑い，肝酵素上昇及び中毒性肝炎，各 1 名［0.3%］）であった（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.1.1.12］）。AESI の「potential severe DILI」が認められた被験者はいずれも，有害事象発現時にニンテダニブ又はピルフェニドンの投与を受けていた（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Listing 12.5.2.3，Listing 13.4.1］）。

肝酵素及びビリルビン上昇

肝酵素及びビリルビンの臨床検査値に，臨床的に意義のある経時的な変化はみられず，臨床的に意義のある投与群間の差もみられなかった（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.2.1.1］）。ベースライン時に正常範囲内であった被験者で，臨床的に意義のある可能性のある異常（PCSA）はほとんどみられず，投与群間でおおむね同程度であった（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.2.1.3］）。いずれの投与群でも，多くの被験者がベースライン時に正常範囲内の値を示しており，大部分がこの範囲内の値を投与期間中も維持し，問題となると判断された変動は少なかった（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.2.1.4～5］）。

肝酵素値の上昇がみられた被験者の割合を表 2.1.1.8.1.9: 1 に示す。

肝酵素値の上昇がみられた被験者の割合は低く，投与群間で同程度であった。AESI の「potential severe DILI」の基準に該当する肝酵素値の上昇は，AF 使用なし又はニンテダニブ使用のプラセボ群の 3 名（患者#[redacted] AF 使用なし］，患者#[redacted] ニンテダニブ使用］，患者#[redacted] ［ニンテダニブ使用］）及びニンテダニブ使用の本薬 9 mg 群の 1 名（患者#[redacted]）に認められた。

- プラセボ群の患者#[redacted] では，Day 358 に重篤な有害事象（医学的に重要な事象）として薬物性肝障害の疑い（CTCAE Grade 3）が報告され，症状を伴わないアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の上昇（正常範囲上限［ULN］の 10 倍以上）がみられた。本事象に対する治療は行われなかったが，治験薬の投与は中断され，17 日後に再開された。本事象は治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断され，発現から 59 日後に回復した。
- プラセボ群の患者#[redacted] では，Day 266 に重篤な有害事象（医学的に重要な事象）として E 型肝炎（CTCAE Grade 2）が報告され，アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）の上昇（ULN の 10 倍以上）及び AST の上昇（ULN の 5 倍以上）がみられた。本事象に対する治療が行われ，治験薬の投与が中断され，33 日後に再開された。再開後，本被験者の ALT 及び AST は正常範囲内に戻った。本事象は治験担当医師により治験薬との因果関係なしと判断され，発現から 26 日後に回復した。

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

- プラセボ群の患者#[redacted] では，Day 279 に重篤な有害事象（入院又は入院期間の延長が必要となった事象）として肝機能異常（CTCAE Grade 3）が報告され，ALT の上昇（ULN の 10 倍以上）及び AST の上昇（ULN の 3 倍以上）がみられた。本事象に対する治療が行われ，Day 281 に治験薬の投与が中止された。本事象は治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断され，転帰は不明である。
- 本薬 9 mg 群の患者#[redacted] は，Day 92 に potential Hy's law 症例（ALT 及び/又は AST が ULN の 3 倍以上かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍以上）とされたが，アルカリフォスファターゼ（ALP）が ULN の 2 倍以上であったことから，Hy's law 症例とは確定されなかった。本被験者は胆嚢炎と診断された。本事象は治験担当医師により治験薬との因果関係なしと判断され，発現から 43 日後に回復した（[CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Listing 13.8.2.1，Section 15.4.3]）。治験薬の投与は 60 日間中断された（[CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Section 15.4.3]）。

表 2.1.1.8.1.9: 1　肝酵素値の上昇がみられた被験者の割合－Treated set（1305-0014 試験：DBL2）

| Elevated liver enzymes criteria | Placebo | | Nera 9 mg bid | | Nera 18 mg bid | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | % | N | % | N | % |
| Number of patients | 393 | 100.0 | 392 | 100.0 | 392 | 100.0 |
| ALT and/or AST | | | | | | |
| ≥3x ULN | 7 | 1.8 | 4 | 1.0 | 3 | 0.8 |
| ≥5x ULN | 5 | 1.3 | 1 | 0.3 | 2 | 0.5 |
| ≥10x ULN | 3 | 0.8 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ALT and/or AST ≥3x ULN, combined with[1] | | | | | | |
| Total bilirubin ≥2x ULN | 1[2] | 0.3 | 1[2] | 0.3 | 0 | 0 |

ALP：アルカリフォスファターゼ，ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，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，ULN：正常範囲上限
1　ALT 及び/又は AST の上昇後 30 日以内
2　本被験者では，ALP が ULN の 2 倍以上であったことから，Hy's law の基準を満たさなかった。
引用元：CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.2.1.7

### 2.1.2　1305-0023 試験（DBL1）：PPF

有害事象名は，MedDRA Version 27.1 を用いてコーディングし，同 Version の MedDRA/J を用いて日本語化した。

1305-0023 試験では，ベースライン時に使用していたニンテダニブを継続することとしており，ベースライン時に被験者の 43.5%（512/1176 名）がニンテダニブを使用し，0.2%（2/1176 名）がピルフェニドンを使用していた（[CTD 2.7.3_2.2.1.2.2 項]）。ピルフェニドンを使用していた被験者は，治験実施計画書からの逸脱として報告されたが，事前に規定したとおり治験を継続し，解析では AF 層（ベースライン時にニンテダニブ使用ありの集団）に含めた。

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

### 2.1.2.1 有害事象の概要

Treated set 全体（プラセボ群 392 名，本薬 9 mg 群 393 名，本薬 18 mg 群 391 名；以下同順）の有害事象の概要を表 2.1.2.1: 1 に示す。

いずれの投与群でもほぼすべての被験者に有害事象が認められた。有害事象の発現割合は投与群間で同程度（94.1%，93.9%，93.1%）であったが，100 人・年あたりの有害事象の発現率はプラセボ群と比較して本薬 18 mg 群で高かった（352.0/100PY，384.5/100PY，451.1/100PY）。この結果は，本薬 18 mg 群で治験薬投与開始後の早期に下痢が多く発現し，下痢の 100 人・年あたりの発現率が高かったため（25.5/100PY，34.0/100PY，44.8/100PY）と考えられた（詳細は 2.1.2.2 項及び 2.1.2.8.1.4 項参照）。

重度（CTCAE Grade 3 以上）の有害事象の発現割合及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，すべての投与群で同程度であった。重篤な有害事象の発現割合はプラセボ群と比較して本薬群で低く，死亡に至った有害事象の発現割合は本薬 18 mg 群で最も低かった。治験薬の投与中断に至った有害事象の発現割合はプラセボ群と比較して本薬群で高かった。治験担当医師に因果関係ありと判断された有害事象の発現割合はプラセボ群と比較して本薬群で高く，本薬 18 mg 群で最も高かった。

表 2.1.2.1: 1 有害事象の概要－Treated set（1305-0023 試験：DBL1）

| Category of AEs | Placebo | | | Nera 9 mg bid | | | Nera 18 mg bid | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | % | Rate/ 100PY | N | % | Rate/ 100PY | N | % | Rate/ 100PY |
| Number of patients | 392 | 100.0 | | 393 | 100.0 | | 391 | 100.0 | |
| Patients with any AE | 369 | 94.1 | 352.0 | 369 | 93.9 | 384.5 | 364 | 93.1 | 451.1 |
| Severe AEs (CTCAE grade of at least 3) | 146 | 37.2 | 35.8 | 139 | 35.4 | 34.7 | 145 | 37.1 | 37.9 |
| Investigator-defined drug-related AEs | 128 | 32.7 | 36.3 | 157 | 40.0 | 49.9 | 178 | 45.5 | 61.5 |
| AEs leading to permanent treatment discontinuation | 46 | 11.7 | 9.8 | 39 | 9.9 | 8.2 | 44 | 11.3 | 9.6 |
| AEs leading to temporary treatment interruption | 67 | 17.1 | 15.6 | 78 | 19.9 | 18.5 | 79 | 20.2 | 19.5 |
| Serious AEs | 168 | 42.9 | 43.6 | 150 | 38.2 | 38.2 | 154 | 39.4 | 41.1 |
| Resulted in death | 29 | 7.4 | 6.1 | 18 | 4.6 | 3.8 | 8 | 2.1 | 1.7 |
| Life threatening | 20 | 5.1 | 4.2 | 22 | 5.6 | 4.7 | 16 | 4.1 | 3.5 |
| Disability or permanent damage | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 | 0.2 | 1 | 0.3 | 0.2 |
| Required or prolonged hospitalisation | 132 | 33.7 | 32.4 | 119 | 30.3 | 29.0 | 131 | 33.5 | 33.4 |
| Congenital anomaly or birth defect | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Other medically important serious events | 64 | 16.3 | 14.4 | 52 | 13.2 | 11.6 | 49 | 12.5 | 11.3 |

AE：有害事象，bid：1 日 2 回（投与），CTCAE：有害事象共通用語規準，DBL1：初回データベースロック，
N：number，Nera：ネランドミラスト，PY：人・年
発現率（/100PY）は，投与群ごとに各事象が認められた被験者数を観察人年で除して算出した。
引用元：CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.1.1.1: 1

### 2.1.2.2 比較的よくみられる有害事象

Treated set 全体のいずれかの群で 5%超に認められた有害事象を表 2.1.2.2: 1 に示す。

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

最もよくみられた有害事象は，SOC では「感染症および寄生虫症」であり，次いで「胃腸障害」，「呼吸器、胸郭および縦隔障害」であった。PT で最もよくみられた有害事象は下痢であり，次いで咳嗽，上気道感染であった。

下痢の発現割合は，プラセボ群と比較して本薬群で高く，本薬 18 mg 群で最も高かった（プラセボ群 25.0%，本薬 9 mg 群 30.8%，本薬 18 mg 群 36.6%；以下同順）。また，体重減少（6.6%，9.2%，12.5%）及び背部痛（2.8%，3.8%，6.4%）の発現割合もプラセボ群と比較して本薬群で高く，本薬 18 mg 群で最も高かった。悪心の発現割合はプラセボ群と比較して本薬群で高かった（7.1%，8.9%，11.0%）。状態悪化（ILD の急性増悪又はその疑いを含む）の発現割合は，本薬群と比較してプラセボ群で高く，本薬 18 mg 群で最も低かった（16.6%，13.2%，9.7%）。

留意すべき点として，有害事象として報告された PT の状態悪化は，ほとんどの被験者で，ILD の急性増悪を報告したものであった（［CTD 2.7.3_2.2.2.2.1 項］参照）。

その他の PT の発現割合は，投与群間でおおむね同程度であった。

すべての有害事象を［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.1.1.1: 2］に示す。

表 2.1.2.2: 1　　いずれかの群で 5%超に認められた有害事象－Treated set（1305-0023 試験：DBL1）

| SOC<br>PT | Placebo<br>N | <br>% | <br>Rate/ 100PY | Nera 9 mg bid<br>N | <br>% | <br>Rate/ 100PY | Nera 18 mg bid<br>N | <br>% | <br>Rate/ 100PY |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of patients | 392 | 100.0 | | 393 | 100.0 | | 391 | 100.0 | |
| Patients with any AE | 369 | 94.1 | 352.0 | 369 | 93.9 | 384.5 | 364 | 93.1 | 451.1 |
| Infections and infestations（感染症および寄生虫症） | 263 | 67.1 | 108.6 | 239 | 60.8 | 91.7 | 250 | 63.9 | 102.0 |
| Upper respiratory tract infection（上気道感染） | 63 | 16.1 | 14.9 | 42 | 10.7 | 9.6 | 51 | 13.0 | 12.2 |
| COVID-19（COVID-19） | 63 | 16.1 | 14.9 | 44 | 11.2 | 10.0 | 47 | 12.0 | 11.0 |
| Nasopharyngitis（上咽頭炎） | 45 | 11.5 | 10.3 | 49 | 12.5 | 11.3 | 43 | 11.0 | 10.0 |
| Pneumonia（肺炎） | 40 | 10.2 | 8.8 | 41 | 10.4 | 9.1 | 45 | 11.5 | 10.3 |
| Bronchitis（気管支炎） | 27 | 6.9 | 6.0 | 31 | 7.9 | 6.9 | 23 | 5.9 | 5.2 |
| Urinary tract infection （尿路感染） | 24 | 6.1 | 5.3 | 24 | 6.1 | 5.2 | 20 | 5.1 | 4.5 |
| Respiratory tract infection（気道感染） | 17 | 4.3 | 3.7 | 25 | 6.4 | 5.5 | 25 | 6.4 | 5.6 |
| Influenza （インフルエンザ） | 22 | 5.6 | 4.8 | 18 | 4.6 | 3.9 | 21 | 5.4 | 4.7 |
| Gastrointestinal disorders（胃腸障害） | 175 | 44.6 | 56.8 | 192 | 48.9 | 67.8 | 202 | 51.7 | 77.8 |
| Diarrhoea（下痢） | 98 | 25.0 | 25.5 | 121 | 30.8 | 34.0 | 143 | 36.6 | 44.8 |
| Nausea（悪心） | 28 | 7.1 | 6.2 | 35 | 8.9 | 7.8 | 43 | 11.0 | 10.0 |
| Vomiting（嘔吐） | 24 | 6.1 | 5.3 | 19 | 4.8 | 4.1 | 26 | 6.7 | 5.8 |
| Gastrooesophageal reflux disease（胃食道逆流性疾患） | 12 | 3.1 | 2.6 | 20 | 5.1 | 4.3 | 11 | 2.8 | 2.4 |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔 障害） | 155 | 39.5 | 43.0 | 139 | 35.4 | 37.8 | 140 | 35.8 | 40.1 |
| Cough（咳嗽） | 60 | 15.3 | 14.1 | 53 | 13.5 | 12.2 | 61 | 15.6 | 14.9 |

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

表 2.1.2.2: 1　いずれかの群で 5%超に認められた有害事象－Treated set（1305-0023 試験：DBL1）（続き）

| SOC<br>PT | Placebo<br>N | <br>% | <br>Rate/ 100PY | Nera 9 mg bid<br>N | <br>% | <br>Rate/ 100PY | Nera 18 mg bid<br>N | <br>% | <br>Rate/ 100PY |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Dyspnoea（呼吸困難） | 38 | 9.7 | 8.5 | 36 | 9.2 | 8.0 | 37 | 9.5 | 8.5 |
| General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態） | 144 | 36.7 | 39.2 | 123 | 31.3 | 31.2 | 117 | 29.9 | 31.2 |
| Condition aggravated（状態悪化） | 65 | 16.6 | 14.7 | 52 | 13.2 | 11.5 | 38 | 9.7 | 8.6 |
| Fatigue（疲労） | 24 | 6.1 | 5.3 | 24 | 6.1 | 5.3 | 21 | 5.4 | 4.7 |
| Pyrexia （発熱） | 23 | 5.9 | 5.0 | 11 | 2.8 | 2.4 | 16 | 4.1 | 3.6 |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害） | 99 | 25.3 | 25.1 | 93 | 23.7 | 23.2 | 95 | 24.3 | 24.6 |
| Arthralgia（関節痛） | 20 | 5.1 | 4.4 | 28 | 7.1 | 6.1 | 29 | 7.4 | 6.5 |
| Back pain（背部痛） | 11 | 2.8 | 2.4 | 15 | 3.8 | 3.2 | 25 | 6.4 | 5.6 |
| Investigations（臨床検査） | 75 | 19.1 | 17.9 | 89 | 22.7 | 21.9 | 100 | 25.6 | 26.0 |
| Weight decreased（体重減少） | 26 | 6.6 | 5.7 | 36 | 9.2 | 8.0 | 49 | 12.5 | 11.5 |
| Psychiatric disorders（精神障害） | 82 | 20.9 | 19.8 | 90 | 22.9 | 22.1 | 88 | 22.5 | 21.8 |
| Depression（うつ病） | 47 | 12.0 | 10.7 | 41 | 10.4 | 9.2 | 43 | 11.0 | 9.9 |
| Anxiety（不安） | 38 | 9.7 | 8.5 | 41 | 10.4 | 9.2 | 43 | 11.0 | 9.9 |
| Nervous system disorders（神経系障害） | 62 | 15.8 | 14.5 | 73 | 18.6 | 17.6 | 79 | 20.2 | 19.8 |
| Headache（頭痛） | 28 | 7.1 | 6.2 | 18 | 4.6 | 3.9 | 29 | 7.4 | 6.6 |
| Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害） | 67 | 17.1 | 15.8 | 72 | 18.3 | 16.9 | 61 | 15.6 | 14.5 |
| Decreased appetite（食欲減退） | 30 | 7.7 | 6.7 | 26 | 6.6 | 5.7 | 34 | 8.7 | 7.7 |

MedDRA version used for reporting: 27.1
AE：有害事象，bid：1 日 2 回（投与），DBL1：初回データベースロック，MedDRA：国際医薬用語集，N：number，Nera：ネランドミラスト，PT：基本語，PY：人・年，SOC：器官別大分類
発現率（/100PY）は，投与群ごとに各事象が認められた被験者数を観察人年で除して算出した。
引用元：CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.1.1.1: 4

### 2.1.2.3　重度（CTCAE Grade 3 以上）の有害事象

Treated set 全体のいずれかの群で 1%超に認められた CTCAE Grade 3 以上の有害事象を表 2.1.2.3: 1 に示す。

最もよくみられた CTCAE Grade 3 以上の有害事象は，SOC では「感染症および寄生虫症」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。PT で最もよくみられた CTCAE Grade 3 以上の有害事象は状態悪化であり，次いで肺炎であった。CTCAE Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，投与群間でおおむね同程度であった。

CTCAE Grade 3 以上のすべての有害事象を［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.1.1.1: 8］に示す。

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

表 2.1.2.3: 1　いずれかの群で 1%超に認められた CTCAE Grade 3 以上の有害事象－Treated set（1305-0023 試験：DBL1）

| SOC<br>PT | Placebo<br>N | <br>% | <br>Rate/ 100PY | Nera 9 mg bid<br>N | <br>% | <br>Rate/ 100PY | Nera 18 mg bid<br>N | <br>% | <br>Rate/ 100PY |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of patients | 392 | 100.0 | | 393 | 100.0 | | 391 | 100.0 | |
| Patients with at least 1 severe (CTCAE grade of at least 3) AE | 146 | 37.2 | 35.8 | 139 | 35.4 | 34.7 | 145 | 37.1 | 37.9 |
| Infections and infestations（感染症および寄生虫症） | 55 | 14.0 | 12.3 | 47 | 12.0 | 10.4 | 48 | 12.3 | 10.9 |
| Pneumonia（肺炎） | 26 | 6.6 | 5.6 | 26 | 6.6 | 5.6 | 24 | 6.1 | 5.3 |
| COVID-19（COVID-19） | 7 | 1.8 | 1.5 | 6 | 1.5 | 1.3 | 2 | 0.5 | 0.4 |
| Pneumonia bacterial（細菌性肺炎） | 4 | 1.0 | 0.9 | 2 | 0.5 | 0.4 | 3 | 0.8 | 0.7 |
| Influenza（インフルエンザ） | 2 | 0.5 | 0.4 | 2 | 0.5 | 0.4 | 4 | 1.0 | 0.9 |
| Bronchitis（気管支炎） | 2 | 0.5 | 0.4 | 4 | 1.0 | 0.8 | 1 | 0.3 | 0.2 |
| Lower respiratory tract infection（下気道感染） | 0 | 0 | 0 | 3 | 0.8 | 0.6 | 4 | 1.0 | 0.9 |
| General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態） | 46 | 11.7 | 10.0 | 37 | 9.4 | 7.9 | 25 | 6.4 | 5.5 |
| Condition aggravated（状態悪化） | 40 | 10.2 | 8.7 | 32 | 8.1 | 6.9 | 22 | 5.6 | 4.8 |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害） | 41 | 10.5 | 8.9 | 29 | 7.4 | 6.2 | 23 | 5.9 | 5.1 |
| Dyspnoea（呼吸困難） | 9 | 2.3 | 1.9 | 5 | 1.3 | 1.1 | 3 | 0.8 | 0.7 |
| Respiratory failure（呼吸不全） | 7 | 1.8 | 1.5 | 4 | 1.0 | 0.8 | 5 | 1.3 | 1.1 |
| Interstitial lung disease（間質性肺疾患） | 9 | 2.3 | 1.9 | 3 | 0.8 | 0.6 | 2 | 0.5 | 0.4 |
| Pneumothorax（気胸） | 5 | 1.3 | 1.1 | 4 | 1.0 | 0.8 | 3 | 0.8 | 0.7 |
| Pulmonary hypertension（肺高血圧症） | 2 | 0.5 | 0.4 | 1 | 0.3 | 0.2 | 4 | 1.0 | 0.9 |
| Cardiac disorders（心臓障害） | 10 | 2.6 | 2.1 | 16 | 4.1 | 3.4 | 19 | 4.9 | 4.2 |
| Atrial fibrillation（心房細動） | 1 | 0.3 | 0.2 | 3 | 0.8 | 0.6 | 5 | 1.3 | 1.1 |
| Gastrointestinal disorders（胃腸障害） | 7 | 1.8 | 1.5 | 16 | 4.1 | 3.4 | 14 | 3.6 | 3.1 |
| Diarrhoea（下痢） | 2 | 0.5 | 0.4 | 5 | 1.3 | 1.1 | 3 | 0.8 | 0.7 |
| Vascular disorders（血管障害） | 4 | 1.0 | 0.9 | 7 | 1.8 | 1.5 | 7 | 1.8 | 1.5 |
| Hypertension（高血圧） | 2 | 0.5 | 0.4 | 2 | 0.5 | 0.4 | 6 | 1.5 | 1.3 |
| Psychiatric disorders（精神障害） | 6 | 1.5 | 1.3 | 5 | 1.3 | 1.1 | 6 | 1.5 | 1.3 |
| Depression（うつ病） | 4 | 1.0 | 0.8 | 2 | 0.5 | 0.4 | 3 | 0.8 | 0.7 |

MedDRA version used for reporting: 27.1
AE：有害事象，bid：1 日 2 回（投与），CTCAE：有害事象共通用語規準，DBL1：初回データベースロック，MedDRA：国際医薬用語集，N：number，Nera：ネランドミラスト，PT：基本語，PY：人・年，SOC：器官別大分類
発現率（/100PY）は，投与群ごとに各事象が認められた被験者数を観察人年で除して算出した。
引用元：CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.1.1.1: 8

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

### 2.1.2.4 治験薬と因果関係ありと判断された有害事象

Treated set 全体のいずれかの群で 1%以上に認められた治験担当医師に治験薬と因果関係ありと判断された有害事象を表 2.1.2.4: 1 に示す。

最もよくみられた治験薬と因果関係ありと判断された有害事象は，SOC では「胃腸障害」であり，次いで「臨床検査」，「一般・全身障害および投与部位の状態」であった。PT で最もよくみられた治験薬と因果関係ありと判断された有害事象は下痢であり，次いで悪心，食欲減退であった。治験薬と因果関係ありと判断された有害事象のうち本薬群でプラセボ群より発現割合が高かったものは，下痢（プラセボ群 13.3%，本薬 9 mg 群 21.1%，本薬 18 mg 群 27.1%，以下同順），悪心（3.1%，4.6%，6.4%），体重減少（2.0%，2.8%，4.9%）及び嘔吐（1.5%，3.1%，3.6%）であった。その他の有害事象の発現割合は投与群間でおおむね同程度であった。留意すべき点として，下痢の発現割合（因果関係を問わない）は，ベースライン時にニンテダニブ使用ありの集団で，ニンテダニブ使用なしの集団より高かった。下痢の有害事象の詳細は，特記すべき安全性に関する項目の「Gastrointestinal symptoms」の項（2.1.2.8.1.4 項）を参照のこと。

治験担当医師に治験薬と因果関係ありと判断されたすべての有害事象を［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.1.1.1: 9］に示す。

表 2.1.2.4: 1 いずれかの群で 1%以上に認められた治験薬と因果関係ありと判断された有害事象－Treated set（1305-0023 試験：DBL1）

| SOC | Placebo | | | Nera 9 mg bid | | | Nera 18 mg bid | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | N | % | Rate/ 100PY | N | % | Rate/ 100PY | N | % | Rate/ 100PY |
| Number of patients | 392 | 100.0 | | 393 | 100.0 | | 391 | 100.0 | |
| Patients with at least 1 drug-related AE | 128 | 32.7 | 36.3 | 157 | 40.0 | 49.9 | 178 | 45.5 | 61.5 |
| Gastrointestinal disorders（胃腸障害） | 73 | 18.6 | 18.1 | 111 | 28.2 | 31.2 | 129 | 33.0 | 38.5 |
| Diarrhoea（下痢） | 52 | 13.3 | 12.2 | 83 | 21.1 | 21.3 | 106 | 27.1 | 29.6 |
| Nausea（悪心） | 12 | 3.1 | 2.6 | 18 | 4.6 | 3.9 | 25 | 6.4 | 5.6 |
| Vomiting（嘔吐） | 6 | 1.5 | 1.3 | 12 | 3.1 | 2.6 | 14 | 3.6 | 3.1 |
| Frequent bowel movements（排便回数増加） | 4 | 1.0 | 0.9 | 8 | 2.0 | 1.7 | 9 | 2.3 | 2.0 |
| Abdominal pain（腹痛） | 4 | 1.0 | 0.9 | 5 | 1.3 | 1.1 | 7 | 1.8 | 1.5 |
| Flatulence（鼓腸） | 3 | 0.8 | 0.6 | 4 | 1.0 | 0.9 | 7 | 1.8 | 1.5 |
| Dyspepsia（消化不良） | 2 | 0.5 | 0.4 | 5 | 1.3 | 1.1 | 5 | 1.3 | 1.1 |
| Abdominal distension（腹部膨満） | 4 | 1.0 | 0.9 | 4 | 1.0 | 0.8 | 2 | 0.5 | 0.4 |
| Abdominal pain upper（上腹部痛） | 4 | 1.0 | 0.9 | 4 | 1.0 | 0.8 | 2 | 0.5 | 0.4 |
| Gastrooesophageal reflux disease（胃食道逆流性疾患） | 2 | 0.5 | 0.4 | 5 | 1.3 | 1.1 | 2 | 0.5 | 0.4 |
| Investigations（臨床検査） | 20 | 5.1 | 4.4 | 22 | 5.6 | 4.8 | 27 | 6.9 | 6.1 |
| Weight decreased（体重減少） | 8 | 2.0 | 1.7 | 11 | 2.8 | 2.4 | 19 | 4.9 | 4.2 |
| Aspartate aminotransferase increased（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加） | 4 | 1.0 | 0.9 | 1 | 0.3 | 0.2 | 0 | 0 | 0 |

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

表 2.1.2.4: 1　いずれかの群で 1%以上に認められた治験薬と因果関係ありと判断された有害事象－Treated set（1305-0023 試験：DBL1）（続き）

| SOC<br>PT | Placebo<br>N | <br>% | <br>Rate/ 100PY | Nera 9 mg bid<br>N | <br>% | <br>Rate/ 100PY | Nera 18 mg bid<br>N | <br>% | <br>Rate/ 100PY |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態） | 17 | 4.3 | 3.7 | 17 | 4.3 | 3.7 | 27 | 6.9 | 6.1 |
| Fatigue（疲労） | 7 | 1.8 | 1.5 | 8 | 2.0 | 1.7 | 9 | 2.3 | 2.0 |
| Condition aggravated（状態悪化） | 6 | 1.5 | 1.3 | 2 | 0.5 | 0.4 | 2 | 0.5 | 0.4 |
| Asthenia（無力症） | 1 | 0.3 | 0.2 | 2 | 0.5 | 0.4 | 4 | 1.0 | 0.9 |
| Psychiatric disorders（精神障害） | 15 | 3.8 | 3.2 | 21 | 5.3 | 4.5 | 20 | 5.1 | 4.4 |
| Depression（うつ病） | 6 | 1.5 | 1.3 | 10 | 2.5 | 2.1 | 13 | 3.3 | 2.9 |
| Anxiety（不安） | 4 | 1.0 | 0.9 | 5 | 1.3 | 1.1 | 9 | 2.3 | 2.0 |
| Insomnia（不眠症） | 1 | 0.3 | 0.2 | 4 | 1.0 | 0.8 | 2 | 0.5 | 0.4 |
| Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害） | 17 | 4.3 | 3.7 | 15 | 3.8 | 3.2 | 19 | 4.9 | 4.2 |
| Decreased appetite（食欲減退） | 15 | 3.8 | 3.3 | 15 | 3.8 | 3.2 | 16 | 4.1 | 3.5 |
| Infections and infestations（感染症および寄生虫症） | 17 | 4.3 | 3.7 | 9 | 2.3 | 1.9 | 18 | 4.6 | 4.0 |
| Upper respiratory tract infection（上気道感染） | 5 | 1.3 | 1.1 | 2 | 0.5 | 0.4 | 3 | 0.8 | 0.7 |
| Herpes zoster（帯状疱疹） | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 1.0 | 0.9 |
| Nervous system disorders（神経系障害） | 9 | 2.3 | 1.9 | 15 | 3.8 | 3.2 | 19 | 4.9 | 4.2 |
| Headache（頭痛） | 4 | 1.0 | 0.9 | 8 | 2.0 | 1.7 | 8 | 2.1 | 1.8 |
| Dizziness（浮動性めまい） | 3 | 0.8 | 0.6 | 2 | 0.5 | 0.4 | 4 | 1.0 | 0.9 |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害） | 17 | 4.3 | 3.7 | 11 | 2.8 | 2.4 | 11 | 2.8 | 2.4 |
| Cough（咳嗽） | 5 | 1.3 | 1.1 | 7 | 1.8 | 1.5 | 4 | 1.0 | 0.9 |
| Dyspnoea（呼吸困難） | 5 | 1.3 | 1.1 | 2 | 0.5 | 0.4 | 4 | 1.0 | 0.9 |
| Skin and subcutaneous tissue disorders（皮膚および皮下組織障害） | 12 | 3.1 | 2.6 | 9 | 2.3 | 1.9 | 8 | 2.1 | 1.8 |
| Rash（発疹） | 4 | 1.0 | 0.9 | 2 | 0.5 | 0.4 | 2 | 0.5 | 0.4 |
| Injury, poisoning and procedural complications（傷害、中毒および処置合併症） | 2 | 0.5 | 0.4 | 4 | 1.0 | 0.9 | 2 | 0.5 | 0.4 |
| Medication error（投薬過誤） | 0 | 0 | 0 | 4 | 1.0 | 0.9 | 1 | 0.3 | 0.2 |

MedDRA version used for reporting: 27.1
AE：有害事象，bid：1 日 2 回（投与），DBL1：初回データベースロック，MedDRA：国際医薬用語集，N：number，Nera：ネランドミラスト，PT：基本語，PY：人・年，SOC：器官別大分類
発現率（/100PY）は，投与群ごとに各事象が認められた被験者数を観察人年で除して算出した。
引用元：CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.1.1.1: 9

## 2.1.2.5　死亡

Treated set 全体のいずれかの群で 2 名以上に認められた治験薬投与下（治験薬の最終投与から 7 日以内）で死亡に至った有害事象を表 2.1.2.5: 1 に示す。

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

治験薬投与下で死亡に至った有害事象の発現割合は, 本薬群で低く, 本薬 18 mg 群で最も低かった（プラセボ群 7.4%，本薬 9 mg 群 4.6%，本薬 18 mg 群 2.1%；以下同順）。

治験薬投与下で死亡に至った有害事象のうち，最もよくみられた PT は状態悪化であり，発現割合は本薬 18 mg 群で最も低かった（2.3%，1.3%，0.5%）。

その他の治験投与下で死亡に至った有害事象の発現割合は，各投与群で 1%未満であった。

治験薬投与下で死亡に至ったすべての有害事象を［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.1.1.1: 7］に示す。有効性の副次評価項目としての, 治験期間中の死亡の time-to-event 解析結果及び死亡の判定結果は［CTD 2.7.3_2.2.2.3.4 項］を参照のこと。

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

表 2.1.2.5: 1　いずれかの群で 2 名以上が治験薬投与下で死亡に至った有害事象－Treated set（1305-0023 試験：DBL1）

| SOC<br>PT | Placebo | | | Nera 9 mg bid | | | Nera 18 mg bid | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | % | Rate/ 100PY | N | % | Rate/ 100PY | N | % | Rate/ 100PY |
| Number of patients | 392 | 100.0 | | 393 | 100.0 | | 391 | 100.0 | |
| Patients with fatal AE | 29 | 7.4 | 6.1 | 18 | 4.6 | 3.8 | 8 | 2.1 | 1.7 |
| General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態） | 12 | 3.1 | 2.5 | 6 | 1.5 | 1.3 | 3 | 0.8 | 0.7 |
| Condition aggravated（状態悪化） | 9 | 2.3 | 1.9 | 5 | 1.3 | 1.1 | 2 | 0.5 | 0.4 |
| Death（死亡） | 2 | 0.5 | 0.4 | 1 | 0.3 | 0.2 | 0 | 0 | 0 |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害） | 10 | 2.6 | 2.1 | 3 | 0.8 | 0.6 | 1 | 0.3 | 0.2 |
| Respiratory failure（呼吸不全） | 3 | 0.8 | 0.6 | 3 | 0.8 | 0.6 | 0 | 0 | 0 |
| Interstitial lung disease（間質性肺疾患） | 2 | 0.5 | 0.4 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 | 0.2 |
| Dyspnoea（呼吸困難） | 2 | 0.5 | 0.4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Infections and infestations（感染症および寄生虫症） | 6 | 1.5 | 1.3 | 5 | 1.3 | 1.1 | 1 | 0.3 | 0.2 |
| Pneumonia（肺炎） | 2 | 0.5 | 0.4 | 1 | 0.3 | 0.2 | 0 | 0 | 0 |
| Septic shock（敗血症性ショック） | 0 | 0 | 0 | 2 | 0.5 | 0.4 | 0 | 0 | 0 |
| Cardiac disorders（心臓障害） | 1 | 0.3 | 0.2 | 3 | 0.8 | 0.6 | 1 | 0.3 | 0.2 |
| Gastrointestinal disorders（胃腸障害） | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 | 0.2 | 0 | 0 | 0 |
| Injury, poisoning and procedural complications（傷害、中毒および処置合併症） | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 | 0.2 |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)（良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）） | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 | 0.2 |
| Vascular disorders（血管障害） | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 | 0.2 | 0 | 0 | 0 |

MedDRA version used for reporting: 27.1
AE：有害事象，bid：1 日 2 回（投与），DBL1：初回データベースロック，MedDRA：国際医薬用語集，N：number，Nera：ネランドミラスト，PT：基本語，PY：人・年，SOC：器官別大分類
発現率（/100PY）は，投与群ごとに各事象が認められた被験者数を観察人年で除して算出した。
引用元：CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.1.1.1: 7

治験担当医師に本薬と因果関係ありと判断された死亡例の叙述

死亡に至った有害事象のうち，治験担当医師に本薬と因果関係ありと判断された有害事象は認められなかった（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Listing 15.4.2: 8］）。

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

独立判定委員会による死亡例の評価

1305-0023 試験では，有効性の副次評価項目として死亡を評価した。DBL1 までの治験期間中に，全体で 107 名（プラセボ群 50 名，本薬 9 mg 群 33 名，本薬 18 mg 群 24 名）が死亡した（［CTD 2.7.3_表 2.2.1.1.1: 1］）。独立判定委員会は，死亡に至ったすべての被験者の主な死因を調査し，死因を心血管系，呼吸器系，又はそれ以外に分類した。Treated set で認められた死亡に至った有害事象の多くは呼吸器系に分類された［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験 _c43862464_Table 15.3.1.1.3: 1］。治験期間中のすべての死亡の判定結果及び治験期間中の死亡の time-to-event 解析結果（FAS を対象）は［CTD 2.7.3_2.2.2.3.4 項］を参照のこと。なお，治験薬投与下で死亡に至った有害事象を対象とした判定結果の要約（Treated set を対象）は［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.1.1.3: 1］に示す。

### 2.1.2.6 重篤な有害事象（死亡を含む）

Treated set 全体のいずれかの群で 1%超に認められた重篤な有害事象を表 2.1.2.6: 1 に示す。

最もよくみられた重篤な有害事象は，SOC では「感染症および寄生虫症」であり，次いで「呼吸器、胸郭および縦隔障害」，「一般・全身障害および投与部位の状態」であった。PT では，最もよくみられた重篤な有害事象は状態悪化（プラセボ群 11.2%，本薬 9 mg 群 8.9%，本薬 18 mg 群 5.4%；以下同順）であり，次いで肺炎（7.1%，7.6%，6.9%）であった。その他の重篤な有害事象の発現割合は，各群で 3%未満であった。

状態悪化の発現割合はプラセボ群と比較して本薬群で低く，本薬 18 mg 群で最も低かった。同様の傾向は SOC の「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（14.8%，10.4%，8.4%），PT の呼吸困難（2.0%，1.5%，0.3%）及び間質性肺疾患（2.6%，0.8%，0.5%）でも認められた。

その他の重篤な有害事象の発現割合は，投与群間でおおむね同程度であった。

すべての重篤な有害事象を［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.1.1.1: 5］に，被験者一覧を［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Listing 15.4.2: 1］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　いずれかの群で 1%超に認められた重篤な有害事象－Treated set（1305-0023 試験：DBL1）

| SOC<br>PT | Placebo | | | Nera 9 mg bid | | | Nera 18 mg bid | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | % | Rate/ 100PY | N | % | Rate/ 100PY | N | % | Rate/ 100PY |
| Number of patients | 392 | 100.0 | | 393 | 100.0 | | 391 | 100.0 | |
| Patients with at least 1 SAE | 168 | 42.9 | 43.6 | 150 | 38.2 | 38.2 | 154 | 39.4 | 41.1 |
| Infections and infestations（感染症および寄生虫症） | 61 | 15.6 | 13.8 | 51 | 13.0 | 11.4 | 54 | 13.8 | 12.4 |
| Pneumonia（肺炎） | 28 | 7.1 | 6.1 | 30 | 7.6 | 6.5 | 27 | 6.9 | 6.0 |
| COVID-19（COVID-19） | 9 | 2.3 | 1.9 | 5 | 1.3 | 1.1 | 4 | 1.0 | 0.9 |
| Influenza （インフルエンザ） | 2 | 0.5 | 0.4 | 2 | 0.5 | 0.4 | 5 | 1.3 | 1.1 |
| Pneumonia bacterial（細菌性肺炎） | 4 | 1.0 | 0.9 | 1 | 0.3 | 0.2 | 3 | 0.8 | 0.7 |
| Lower respiratory tract infection（下気道感染） | 1 | 0.3 | 0.2 | 2 | 0.5 | 0.4 | 4 | 1.0 | 0.9 |
| Respiratory tract infection（気道感染） | 1 | 0.3 | 0.2 | 4 | 1.0 | 0.8 | 1 | 0.3 | 0.2 |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害） | 58 | 14.8 | 12.9 | 41 | 10.4 | 9.0 | 33 | 8.4 | 7.3 |
| Pulmonary hypertension（肺高血圧症） | 10 | 2.6 | 2.1 | 7 | 1.8 | 1.5 | 10 | 2.6 | 2.2 |
| Pneumothorax（気胸） | 9 | 2.3 | 1.9 | 8 | 2.0 | 1.7 | 5 | 1.3 | 1.1 |
| Respiratory failure（呼吸不全） | 8 | 2.0 | 1.7 | 4 | 1.0 | 0.8 | 6 | 1.5 | 1.3 |
| Dyspnoea（呼吸困難） | 8 | 2.0 | 1.7 | 6 | 1.5 | 1.3 | 1 | 0.3 | 0.2 |
| Interstitial lung disease （間質性肺疾患） | 10 | 2.6 | 2.1 | 3 | 0.8 | 0.6 | 2 | 0.5 | 0.4 |
| Acute respiratory failure（急性呼吸不全） | 4 | 1.0 | 0.9 | 3 | 0.8 | 0.6 | 4 | 1.0 | 0.9 |
| Pneumomediastinum（気縦隔症） | 2 | 0.5 | 0.4 | 2 | 0.5 | 0.4 | 5 | 1.3 | 1.1 |
| Pulmonary embolism（肺塞栓症） | 2 | 0.5 | 0.4 | 5 | 1.3 | 1.1 | 2 | 0.5 | 0.4 |
| Pulmonary fibrosis （肺線維症） | 5 | 1.3 | 1.1 | 3 | 0.8 | 0.6 | 0 | 0 | 0 |
| General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態） | 51 | 13.0 | 11.1 | 40 | 10.2 | 8.6 | 24 | 6.1 | 5.3 |
| Condition aggravated（状態悪化） | 44 | 11.2 | 9.5 | 35 | 8.9 | 7.5 | 21 | 5.4 | 4.6 |
| Cardiac disorders（心臓障害） | 15 | 3.8 | 3.2 | 17 | 4.3 | 3.6 | 19 | 4.9 | 4.2 |
| Atrial fibrillation （心房細動） | 1 | 0.3 | 0.2 | 3 | 0.8 | 0.6 | 5 | 1.3 | 1.1 |

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，MedDRA：国際医薬用語集，N：number，Nera：ネランドミラスト，PT：基本語，PY：人・年，SAE：重篤な有害事象，SOC：器官別大分類
発現率（/100PY）は，投与群ごとに各事象が認められた被験者数を観察人年で除して算出した。
引用元：CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.1.1.1: 6

治験担当医師に本薬と因果関係ありと判断された重篤な有害事象が認められた本薬群の被験者の一覧を表 2.1.2.6: 2 に示す。

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

治験担当医師により治験薬と因果関係ありと判断された重篤な有害事象が認められた被験者は，プラセボ群 18 名，本薬 9 mg 群 5 名及び本薬 18 mg 群 18 名であり，該当する事象が複数認められた被験者が含まれた（プラセボ群 6 名及び本薬 18 mg 群 3 名）（表 2.1.2.6: 2, ［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Listing 15.4.2: 1］参照）。

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

表 2.1.2.6: 2 本薬と因果関係ありと判断された重篤な有害事象が認められた本薬群の被験者－Treated set（1305-0023 試験：DBL1）

| Patient # | PT | Actual TRT at onset of AE | AF at baseline | Baseline HRCT Pattern | Age[1]/ sex | Start day[2] | Duration | Intensity[3] | Action taken[4] | Therapy | Outcome | Serious | Adjudicated outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Nera 9 mg bid** | | | | | | | | | | | | | |
| # | Pneumonia（肺炎） | Nera 9 mg bid | Ninted anib | UIP or UIP−like fibrotic pattern | 7/M | 189 | 8 | Grade 3 | NoChg | Yes | Rcver | REQ/PROL HSP | --- |
| # | Hypersensitivity pneumonitis（過敏性肺臓炎） | Nera 9 mg bid | None | UIP or UIP−like fibrotic pattern | 7/M | 250 | 12 | Grade 3 | NoChg | Yes | Rcver | REQ/PROL HSP | --- |
| # | Suicide attempt（自殺企図） | Nera 9 mg bid | Ninted anib | UIP or UIP−like fibrotic pattern | 8/M | 260 | 27 | Grade 4 | Withdr | No | Rcver | LIFE THR/REQ/PROL HSP | --- |
| # | Pneumothorax（気胸） | Nera 9 mg bid | None | UIP or UIP−like fibrotic pattern | 4/M | 551 | --- | Grade 1 | NoChg | No | Nrec | OTHER | --- |
| # | Acute left ventricular failure（急性左室不全） | Nera 9 mg bid | None | UIP or UIP−like fibrotic pattern | 7/M | 14 | 5 | Grade 3 | NA | Yes | Rcver | REQ/PROL HSP | --- |
| **Nera 18 mg bid** | | | | | | | | | | | | | |
| # | Osteoporotic fracture（骨粗鬆症性骨折） | Nera 18 mg bid | None | UIP or UIP−like fibrotic pattern | 8/M | 41 | 17 | Grade 3 | NoChg | No | Rcver | REQ/PROL HSP | --- |
| # | Lower respiratory tract infection（下気道感染） | Interruption (residual effect) | Ninted anib | UIP or UIP−like fibrotic pattern | 5/F | 156 | 47 | Grade 4 | NoChg | Yes | Rcver | LIFE THR/REQ/PROL HSP | --- |
| # | Condition aggravated（状態悪化） | Nera 18 mg bid | None | UIP or UIP−like fibrotic pattern | 5/M | 121 | 18 | Grade 3 | NoChg | Yes | Rcver | REQ/PROL HSP | --- |
| # | Enteritis（小腸炎） | Nera 18 mg bid | None | UIP or UIP−like fibrotic pattern | 6/F | 170 | 10 | Grade 3 | NoChg | Yes | Rcver | REQ/PROL HSP | --- |

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

表 2.1.2.6: 2　本薬と因果関係ありと判断された重篤な有害事象が認められた本薬群の被験者－Treated set（1305-0023 試験：DBL1）

（続き）

| Patient # | PT | Actual TRT at onset of AE | AF at baseline | Baseline HRCT Pattern | Age[1]/ sex | Start day[2] | Duration | Intensity[3] | Action taken[4] | Therapy | Outcome | Serious | Adjudicated outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Condition aggravated（状態悪化） | Nera 18 mg bid | None | UIP or UIP−like fibrotic pattern | 6[redacted]/F | 35 | 9 | Grade 3 | NoChg | Yes | Seq | REQ/PROL HSP | --- |
| | Pneumonia（肺炎） | Nera 18 mg bid | None | UIP or UIP−like fibrotic pattern | 6[redacted]/F | 217 | 29 | Grade 3 | NoChg | Yes | Rcver | REQ/PROL HSP | --- |
| | Vertebrobasilar insufficiency（椎骨脳底動脈不全） | Interruption (residual effect) | None | UIP or UIP−like fibrotic pattern | 6[redacted]/F | 85 | 5 | Grade 3 | NA | Yes | Seq | REQ/PROL HSP | non−fatal MACE |
| #[redacted] | Upper respiratory tract infection（上気道感染） | Nera 18 mg bid | None | UIP or UIP−like fibrotic pattern | 7[redacted]/M | 125 | 11 | Grade 2 | NoChg | Yes | Rcver | REQ/PROL HSP | --- |
| #[redacted] | Neurodermatitis（神経皮膚炎） | Nera 18 mg bid | None | UIP or UIP−like fibrotic pattern | 7[redacted]/M | 369 | --- | Grade 3 | NoChg | Yes | Nrec | REQ/PROL HSP | --- |
| | Papule（丘疹） | Nera 18 mg bid | None | UIP or UIP−like fibrotic pattern | 7[redacted]/M | 369 | --- | Grade 3 | NoChg | Yes | Nrec | REQ/PROL HSP | --- |
| #[redacted] | Interstitial lung disease（間質性肺疾患） | Nera 18 mg bid | None | Other fibrotic patterns | 7[redacted]/F | 372 | 21 | Grade 3 | NA | Yes | Rcver | REQ/PROL HSP | --- |
| #[redacted] | Rheumatoid arthritis（関節リウマチ） | Nera 18 mg bid | None | UIP or UIP−like fibrotic pattern | 3[redacted]/F | 156 | 3 | Grade 3 | NoChg | Yes | Seq | REQ/PROL HSP | --- |
| #[redacted] | Pneumonia（肺炎） | Residual effect | None | Other fibrotic patterns | 8[redacted]/F | 138 | 15 | Grade 3 | NA | Yes | Rcver | REQ/PROL HSP | --- |
| #[redacted] | Deep vein thrombosis（深部静脈血栓症） | Nera 18 mg bid | Ninted anib | Other fibrotic patterns | 7[redacted]/M | 45 | 82 | Grade 3 | NoChg | Yes | Rcver | OTHER | --- |
| #[redacted] | Anxiety（不安） | Nera 18 mg bid | None | UIP or UIP−like fibrotic pattern | 6[redacted]/M | 36 | 41 | Grade 3 | NoChg | No | Rcver | OTHER | --- |

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

表 2.1.2.6: 2　本薬と因果関係ありと判断された重篤な有害事象が認められた本薬群の被験者－Treated set（1305-0023 試験：DBL1）（続き）

| Patient # | PT | Actual TRT at onset of AE | AF at baseline | Baseline HRCT Pattern | Age[1]/ sex | Start day[2] | Duration | Intensity[3] | Action taken[4] | Therapy | Outcome | Serious | Adjudicated outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| #[redacted] | Overdose（過量投与） | Nera 18 mg bid | Ninted anib | UIP or UIP−like fibrotic pattern | 7[redacted]/M | 84 | 44 | Grade 3 | NoChg | No | Rcver | OTHER | --- |
| #[redacted] | Pneumocystis jirovecii pneumonia（ニューモシスチス・イロベチイ肺炎） | Nera 18 mg bid | None | UIP or UIP−like fibrotic pattern | 7[redacted]/M | 280 | 24 | Grade 3 | Withdr | Yes | Rcver | REQ/PROL HSP | --- |
| #[redacted] | Bronchiolitis（細気管支炎） | Nera 18 mg bid | None | UIP or UIP−like fibrotic pattern | 7[redacted]/M | 503 | 24 | Grade 2 | NoChg | Yes | Rcver | REQ/PROL HSP | --- |
| #[redacted] | Dehydration（脱水） | Nera 18 mg bid | None | Other fibrotic patterns | 6[redacted]/M | 138 | 8 | Grade 3 | NoChg | Yes | Rcver | REQ/PROL HSP | --- |
| #[redacted] | Osteomyelitis（骨髄炎） | Nera 18 mg bid | None | UIP or UIP−like fibrotic pattern | 7[redacted]/F | 488 | 23 | Grade 1 | NoChg | No | Nrec | OTHER | --- |
| | Osteomyelitis（骨髄炎） | Nera 18 mg bid | None | UIP or UIP−like fibrotic pattern | 7[redacted]/F | 510 | 56 | Grade 2 | NoChg | Yes | Rcver | OTHER | --- |
| #[redacted] | Asthenia（無力症） | Residual effect | None | UIP or UIP−like fibrotic pattern | 8[redacted]/F | 117 | 5 | Grade 3 | NA | Yes | Rcver | REQ/PROL HSP | --- |
| #[redacted] | Suicidal ideation（自殺念慮） | Nera 18 mg bid | None | Other fibrotic patterns | 6[redacted]/M | 533 | 1 | Grade 3 | Withdr | No | Rcver | OTHER | --- |

MedDRA version used for reporting: 27.1
AE：有害事象，AF：抗線維化薬（ニンテダニブ），bid：1 日 2 回（投与），DBL1：初回データベースロック，F：女性，LIFE THR：生命を脅かす，M：男性，MACE：主要心血管イベント，MedDRA：国際医薬用語集，NA：該当せず，Nera：ネランドミラスト，NoChg：変更なし，Nrec：未回復又は未消失，PT：基本語，Rcver：回復又は消失，REQ/PROL HSP：入院又は入院期間の延長が必要，Seq：後遺症を伴う回復又は消失，TRT：投与，UIP：通常型間質性肺炎，Withdr：投与中止
日本人被験者の患者#に下線を付した。
1　スクリーニング時の年齢（年単位）
2　治験薬の初回投与日を基準とする発現日
3　経過の詳細については，個々の被験者の叙述（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Section 15.4.3］）を参照のこと。

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

4　　治験薬投与に対する処置

引用元：CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Listing 15.4.2: 1，Appendix 16.2.4_Listing 1

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

### 2.1.2.7 その他の重要な有害事象

#### 2.1.2.7.1 投与中止に至った有害事象

Treated set 全体のいずれかの群で 1%以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.1.2.7.1: 1 に示す。

最もよくみられた投与中止に至った有害事象は，SOC では「一般・全身障害および投与部位の状態」であり，次いで「胃腸障害」，「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」であった。PT で最もよくみられた投与中止に至った有害事象は状態悪化であり，次いで下痢であった。状態悪化の発現割合はプラセボ群で本薬群より高かった（プラセボ群 3.1%，本薬 9 mg 群 1.5%，本薬 18 mg 群 1.5%；以下同順）。下痢の発現割合は低かったが，本薬群でプラセボ群より高かった（0.5%，1.5%，2.6%）。状態悪化及び下痢以外の各事象の発現割合は，呼吸困難がプラセボ群の 5 名に認められた以外は，投与群間でおおむね同程度であった。

留意すべき点として，1305-0023 試験では，特定の悪性新生物，重度のうつ病又は自殺行為/重篤な自殺念慮が認められた被験者では，治験薬の投与を中止することを治験実施計画書で規定した（重度のうつ病については，治験薬との因果関係なしと治験担当医師が判断した場合には投与再開を許容した）。

下痢の詳細は，特記すべき安全性に関する項目の「Gastrointestinal symptoms」の項（2.1.2.8.1.4 項）を参照のこと。

治験薬の投与中止に至ったすべての有害事象を［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.1.1.1: 10］に示す。

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

表 2.1.2.7.1: 1　いずれかの群で 1%以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象－Treated set（1305-0023 試験：DBL1）

| SOC<br>PT | Placebo<br>N | <br>% | <br>Rate/ 100PY | Nera 9 mg bid<br>N | <br>% | <br>Rate/ 100PY | Nera 18 mg bid<br>N | <br>% | <br>Rate/ 100PY |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of patients | 392 | 100.0 | | 393 | 100.0 | | 391 | 100.0 | |
| Patients with at least 1 AE leading to treatment discontinuation | 46 | 11.7 | 9.8 | 39 | 9.9 | 8.2 | 44 | 11.3 | 9.6 |
| General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態） | 14 | 3.6 | 3.0 | 8 | 2.0 | 1.7 | 7 | 1.8 | 1.5 |
| Condition aggravated（状態悪化） | 12 | 3.1 | 2.5 | 6 | 1.5 | 1.3 | 6 | 1.5 | 1.3 |
| Gastrointestinal disorders（胃腸障害） | 4 | 1.0 | 0.8 | 11 | 2.8 | 2.3 | 10 | 2.6 | 2.2 |
| Diarrhoea（下痢） | 2 | 0.5 | 0.4 | 6 | 1.5 | 1.3 | 10 | 2.6 | 2.2 |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)[1]（良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）） | 4 | 1.0 | 0.8 | 7 | 1.8 | 1.5 | 11 | 2.8 | 2.4 |
| Infections and infestations（感染症および寄生虫症） | 8 | 2.0 | 1.7 | 2 | 0.5 | 0.4 | 5 | 1.3 | 1.1 |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害） | 9 | 2.3 | 1.9 | 3 | 0.8 | 0.6 | 1 | 0.3 | 0.2 |
| Dyspnoea（呼吸困難） | 5 | 1.3 | 1.1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Psychiatric disorders[2]（精神障害） | 3 | 0.8 | 0.6 | 4 | 1.0 | 0.8 | 3 | 0.8 | 0.7 |
| Investigations（臨床検査） | 2 | 0.5 | 0.4 | 0 | 0 | 0 | 5 | 1.3 | 1.1 |

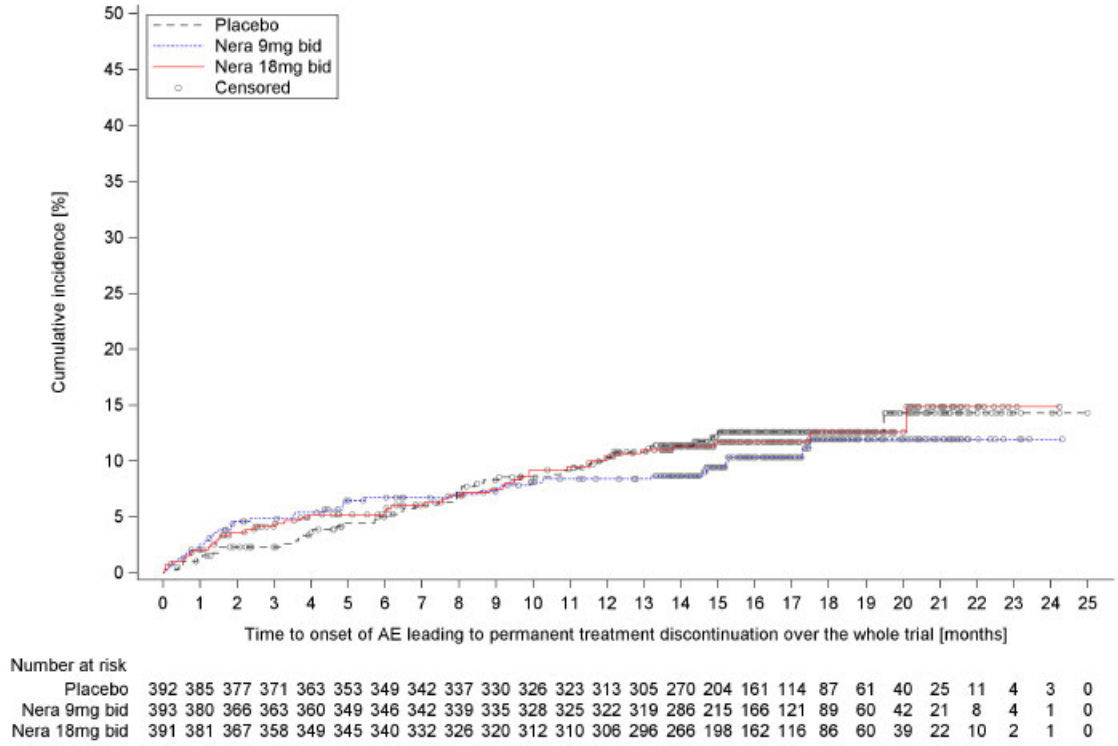
MedDRA version used for reporting: 27.1
AE：有害事象，bid：1 日 2 回（投与），C-SSRS：コロンビア自殺評価スケール，DBL1：初回データベースロック，HADS：病院における不安と抑うつに関する質問票，MedDRA：国際医薬用語集，N：number，Nera：ネランドミラスト，PT：基本語，PY：人・年，SOC：器官別大分類
発現率（/100PY）は，投与群ごとに各事象が認められた被験者数を観察人年で除して算出した。
1　適切に治療されている基底細胞癌，皮膚の上皮内扁平上皮癌，又は子宮頚部の上皮内癌以外の悪性新生物が認められた被験者では，治験薬の投与を中止することとした。
2　重度のうつ病（HADS の depression サブスコアが 14 点超と定義）が新たに認められた被験者，又は自殺行為/重篤な自殺念慮（C-SSRS type 4 及び 5）が認められた被験者では，治験薬の投与を中止することとした。ただし，重度のうつ病について，治験薬との因果関係なしと治験担当医師が判断し，被験者が回復した場合には，投与再開を許容した。
引用元：CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.1.1.1: 10

Time-to-event 解析

投与中止に至った有害事象の発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線を，図 2.1.2.7.1: 1 に示す。投与中止に至った有害事象の発現割合は，投与群間で同程度であった。

投与中止に至った有害事象の初回発現までの期間の解析結果（ハザード比を含む）を［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.1.1.4.1: 1］に示す。

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




AE：有害事象，bid：1 日 2 回（投与），DBL1：初回データベースロック，Nera：ネランドミラスト
引用元：CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Figure 15.3.1.1.4.1: 1

**図 2.1.2.7.1: 1　　投与中止に至った有害事象の発現までの期間－Treated set（1305-0023 試験：DBL1）**

### 2.1.2.7.2　　投与中断に至った有害事象

Treated set 全体のいずれかの群で 1%以上に認められた治験薬の投与中断に至った有害事象を表 2.1.2.7.2: 1 に示す。

最もよくみられた投与中断に至った有害事象は，SOC では「感染症および寄生虫症」であり，次いで「胃腸障害」，「臨床検査」であった。PT で最もよくみられた投与中断に至った有害事象は下痢であり，次いで肺炎，COVID-19 であった。投与中断に至った下痢の発現割合は，本薬群でプラセボ群より高かった（プラセボ群 1.3%，本薬 9 mg 群 4.1%，本薬 18 mg 群 5.4% ; 以下同順）。投与中断に至った有害事象のうち，下痢以外の各事象の発現割合は，投与群間でおおむね同程度であった。投与中断の理由は主に，治験薬と因果関係なしと判断された有害事象（64.8%，45.9%，48.9%）であり，次いで治験薬と因果関係ありと判断された有害事象（12.0%，29.7%，29.5%）であった（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.1.5: 3］）。

治験薬の投与中断に至ったすべての有害事象を［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.1.1.1: 11］に示す。

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

表 2.1.2.7.2: 1　いずれかの群で 1%以上に認められた治験薬の投与中断に至った有害事象－Treated set（1305-0023 試験：DBL1）

| SOC<br>PT | Placebo | | | Nera 9 mg bid | | | Nera 18 mg bid | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | % | Rate/100PY | N | % | Rate/100PY | N | % | Rate/100PY |
| Number of patients | 392 | 100.0 | | 393 | 100.0 | | 391 | 100.0 | |
| Patients with at least 1 AE leading to treatment interruption | 67 | 17.1 | 15.6 | 78 | 19.9 | 18.6 | 79 | 20.2 | 19.5 |
| Infections and infestations[1]（感染症および寄生虫症） | 27 | 6.9 | 5.9 | 24 | 6.1 | 5.2 | 33 | 8.4 | 7.5 |
| Pneumonia（肺炎） | 7 | 1.8 | 1.5 | 8 | 2.0 | 1.7 | 13 | 3.3 | 2.9 |
| COVID-19（COVID-19） | 10 | 2.6 | 2.1 | 8 | 2.0 | 1.7 | 7 | 1.8 | 1.5 |
| Gastrointestinal disorders（胃腸障害） | 13 | 3.3 | 2.8 | 26 | 6.6 | 5.6 | 24 | 6.1 | 5.4 |
| Diarrhoea（下痢） | 5 | 1.3 | 1.1 | 16 | 4.1 | 3.4 | 21 | 5.4 | 4.7 |
| Investigations（臨床検査） | 6 | 1.5 | 1.3 | 7 | 1.8 | 1.5 | 8 | 2.1 | 1.7 |
| General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態） | 6 | 1.5 | 1.3 | 6 | 1.5 | 1.3 | 7 | 1.8 | 1.5 |
| Condition aggravated（状態悪化） | 4 | 1.0 | 0.9 | 5 | 1.3 | 1.1 | 6 | 1.5 | 1.3 |

MedDRA version used for reporting: 27.1
AE：有害事象，bid：1 日 2 回（投与），DBL1：初回データベースロック，MedDRA：国際医薬用語集，N：number，Nera：ネランドミラスト，PT：基本語，PY：人・年，SOC：器官別大分類
発現率（/100PY）は，投与群ごとに各事象が認められた被験者数を観察人年で除して算出した。
1　「Severe, serious and opportunistic infections including *Mycobacterium tuberculosis* infection」が認められた被験者では，治験薬の投与を中断することとし，被験者が回復したと治験担当医師が判断した場合に投与再開を許容した。
引用元：CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.1.1.1: 11

### 2.1.2.7.3　発現時期別の有害事象

いずれかの群で全期間に 2%以上に認められた有害事象の発現時期別（90 日ごと）の要約を表 8: 3（プラセボ群 vs. 本薬 9 mg 群）及び表 8: 4（プラセボ群 vs. 本薬 18 mg 群）に示す。発現時期別（90 日ごと）のすべての有害事象を［CTD 5.3.5.1-03-03_1305-0023 試験 J-specific_206893_11189367_Table 15.3.99: 1］に示す。

全般的に，いずれの投与群でも，投与開始日以降 90 日以内に有害事象の初回発現がみられた被験者の割合が高かった。特に，SOC の「胃腸障害」について，初回発現が投与開始日以降 90 日以内であった被験者の割合が高かったが（プラセボ群 27.3%，本薬 9 mg 群 32.8%，本薬 18 mg 群 40.2%；以下同順），投与開始後 91 日以降 180 日以内（7.2%，7.9%，5.8%）では大きく低下し，その後も，181 日以降 270 日以内，271 日以降 360 日以内，361 日以降でも低い傾向を維持した。この傾向は，特に PT の下痢でみられ，下痢の初回発現の割合は，投与開始日以降 90 日以内で高く（14.5%，21.6%，30.2%），その後 91 日以降 180 日以内（4.0%，4.4%，5.0%）で低下し，181 日以降 270 日以内，271 日以降 360 日以内，361 日以降でも低かった。

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

### 2.1.2.8 器官別又は症候群別有害事象の解析

1305-0023 試験では，特記すべき安全性に関する項目（1.1.2.2.6 項）について解析した。特記すべき安全性に関する項目の評価では，特記すべき安全性に関する項目のコーディング定義（special safety topics）に基づく PT のほか，治験実施計画書及び統計解析計画書で AESI と定義した事象（「potential severe DILI」，「vasculitis」，「severe, serious, opportunistic, or *M. tuberculosis* infections」，「new onset of severe depression」及び「new onset of severe anxiety」；1.1.2.2.5 項参照），eCRF（体重, HADS, C-SSRS）及び eCRF の専用ページから収集した追加データ（下痢, 2.1.2.8.1.4 項参照），独立判定委員会により盲検下で判定された MACE 及び血管炎（MACE は 2.1.2.8.1.7 項，特記すべき安全性に関する項目の「Vasculitis」は 2.1.2.8.1.1 項参照），及び特記すべき安全性に関する項目に関連のある臨床検査項目及びその他の観察項目を含めた。

AESI 及び特記すべき安全性に関する項目のコーディング定義には，SMQ，SMQ が利用できない場合に BIcMQ，HLGT，HLT，SOC を使用した。

独立判定委員会による盲検下での判定の対象は，MACE に分類される有害事象及び血管炎症候群の疑いとして報告された有害事象（MACE は 2.1.2.8.1.7 項，特記すべき安全性に関する項目の「Vasculitis」は 2.1.2.8.1.1 項参照）であった。なお，独立判定委員会による死亡例の評価は 2.1.1.5 項を参照のこと。

これらの特記すべき安全性に関する項目の評価に含めた事象について，以下に設けた各項で適宜述べる。MedDRA SMQ 及び BIcMQ に含めた MedDRA PT は，［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Appendix 16.2.7_Listing 3.1］に示す。eCRF のチェックボックスを用いて治験担当医師から報告されたすべての AESI の要約は［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.1.1.1: 12］に示す。

#### 2.1.2.8.1 特記すべき安全性に関する項目（Special Safety Topics）

Treated set 全体で認められた特記すべき安全性に関する項目の概要（AESI，eCRF から収集したデータ，独立判定委員会による判定結果を含む）を表 2.1.2.8.1: 1 に示す。詳細は，特記すべき安全性に関する項目に対して以下に設けた各項に記述する。

特記すべき安全性に関する項目の「Gastrointestinal symptoms」の発現割合は，プラセボ群と比較して本薬群で高く，本薬 18 mg 群で最も高かった（プラセボ群 32.7%，本薬 9 mg 群 37.2%，本薬 18 mg 群 43.0%；以下同順）。この結果は，PT の下痢の発現割合がプラセボ群と比較して本薬群で高かったことに起因していた（25.0%，30.8%，36.6%）。下痢の重症度はほとんどが軽度又は中等度（CTCAE Grade 1 又は 2）であった。DBL1 までにほとんどの被験者で下痢は回復し，治験薬の投与中止には至らなかった。重篤な下痢は，プラセボ群の 1 名（0.3%）に認められ，本薬群では認められなかった。特記すべき安全性に関する項目の「Gastrointestinal symptoms」及び下痢の詳細は 2.1.2.8.1.4 項を参照のこと。

特記すべき安全性に関する項目の「Weight decrease」の発現割合は，プラセボ群と比較して本薬群で高く，本薬 18 mg 群で最も高かった（6.6%，9.2%，12.5%）。特記すべき安全性に関する項目

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

の「Weight decrease」の重篤な有害事象は認められなかった。特記すべき安全性に関する項目の「Weight decrease」の詳細は 2.1.2.8.1.3 項を参照のこと。

特記すべき安全性に関する項目の「Tachyarrhythmia」の発現割合は，プラセボ群と比較して本薬群で高かった。この結果は，PT の心房細動の発現割合がプラセボ群と比較して本薬群で高かったことに起因していた（0.3%，1.8%，2.6%）。その他の特記すべき安全性に関する項目の PT では，投与群間で大きな差は認められなかった。DBL1 までに，特記すべき安全性に関する項目の「Potential DILI」が少数認められたが，発現割合は各投与群で同程度であった（全体は 6.6%, 5.6%, 4.9%；重篤な事象は 0.8%，1.0%，0.3%）。

その他，本薬の作用機序又は他の PDE4 阻害薬の潜在的リスク若しくは特定されたリスクに関連する心血管イベント（2.1.2.8.1.7 項参照），精神関連症状（特記すべき安全性に関する項目の「Suicidal ideation」，「Depression」，「Nervousness/anxiety」，「Insomnia」；2.1.2.8.1.2 項参照），特記すべき安全性に関する項目の「Vasculitis」（2.1.2.8.1.1 項参照），特記すべき安全性に関する項目の「severe/serious/opportunistic infections including *Mycobacterium tuberculosis* infection」（2.1.2.8.1.6 項参照），及び特記すべき安全性に関する項目の「Malignancies」（2.1.2.8.1.5 項参照）については，投与群間に大きな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

表 2.1.2.8.1: 1　特記すべき安全性に関する項目の概要－Treated set（1305-0023 試験：DBL1）

| Safety topic[1]/ PT or HLT | Placebo | | | Nera 9 mg bid | | | Nera 18 mg bid | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | % | Rate/ 100PY | N | % | Rate/ 100PY | N | % | Rate/ 100PY |
| Number of patients | 392 | 100.0 | | 393 | 100.0 | | 391 | 100.0 | |
| Vasculitis (SMQ narrow) | 1 | 0.3 | 0.2 | 3 | 0.8 | 0.6 | 1 | 0.3 | 0.2 |
| SAE | 0 | 0 | 0 | 2 | 0.5 | 0.4 | 0 | 0 | 0 |
| AELD[2] | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 | 0.2 | 0 | 0 | 0 |
| AESI ‘vasculitis’ (SMQ broad) | 2 | 0.5 | 0.4 | 3 | 0.8 | 0.6 | 1 | 0.3 | 0.2 |
| Vasculitis confirmed by adjudication | 1 | 0.3 | 0.2 | 2 | 0.5 | 0.4 | 1 | 0.3 | 0.2 |
| Suicidal ideation and behaviour (SMQ narrow) | 2 | 0.5 | 0.4 | 2 | 0.5 | 0.4 | 3 | 0.8 | 0.7 |
| SAE | 2 | 0.5 | 0.4 | 2 | 0.5 | 0.4 | 3 | 0.8 | 0.7 |
| AELD | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 | 0.2 | 2 | 0.5 | 0.4 |
| Depression (sub-SMQ) | 51 | 13.0 | 11.7 | 49 | 12.5 | 11.1 | 54 | 13.8 | 12.6 |
| SAE | 1 | 0.3 | 0.2 | 2 | 0.5 | 0.4 | 0 | 0 | 0 |
| AELD | 2 | 0.5 | 0.4 | 2 | 0.5 | 0.4 | 1 | 0.3 | 0.2 |
| AESI ‘new onset of severe depression’ | 6 | 1.5 | 1.3 | 8 | 2.0 | 1.7 | 6 | 1.5 | 1.3 |
| Nervousness and anxiety (HLGT) | 43 | 11.0 | 9.7 | 44 | 11.2 | 10.0 | 47 | 12.0 | 10.9 |
| SAE | 2 | 0.5 | 0.4 | 1 | 0.3 | 0.2 | 1 | 0.3 | 0.2 |
| AELD | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| AESI ‘new onset of severe anxiety’ | 6 | 1.5 | 1.3 | 5 | 1.3 | 1.1 | 4 | 1.0 | 0.9 |
| Insomnia (HLT) | 11 | 2.8 | 2.4 | 14 | 3.6 | 3.0 | 9 | 2.3 | 2.0 |
| SAE | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| AELD | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 | 0.2 | 1 | 0.3 | 0.2 |
| Weight decrease (BIcMQ narrow) | 26 | 6.6 | 5.7 | 36 | 9.2 | 8.0 | 49 | 12.5 | 11.5 |
| SAE | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| AELD | 1 | 0.3 | 0.2 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0.5 | 0.4 |
| Gastrointestinal symptoms (MedDRA query) | 128 | 32.7 | 36.4 | 146 | 37.2 | 44.1 | 168 | 43.0 | 57.1 |
| SAE | 1 | 0.3 | 0.2 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 | 0.2 |
| AELD | 3 | 0.8 | 0.6 | 7 | 1.8 | 1.5 | 10 | 2.6 | 2.2 |
| Diarrhoea (PT) | 98 | 25.0 | 25.5 | 121 | 30.8 | 34.0 | 143 | 36.6 | 44.8 |
| SAE | 1 | 0.3 | 0.2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| AELD | 2 | 0.5 | 0.4 | 6 | 1.5 | 1.3 | 10 | 2.6 | 2.2 |
| Nausea (PT) | 28 | 7.1 | 6.2 | 35 | 8.9 | 7.8 | 43 | 11.0 | 10.0 |
| Vomiting (PT) | 24 | 6.1 | 5.3 | 19 | 4.8 | 4.1 | 26 | 6.7 | 5.8 |
| Abdominal pain (HLT) | 22 | 5.6 | 4.9 | 23 | 5.9 | 5.0 | 25 | 6.4 | 5.6 |
| Malignancies (sub-SMQ) | 5 | 1.3 | 1.1 | 11 | 2.8 | 2.3 | 13 | 3.3 | 2.8 |
| SAE | 5 | 1.3 | 1.1 | 11 | 2.8 | 2.3 | 13 | 3.3 | 2.8 |
| AELD | 4 | 1.0 | 0.8 | 6 | 1.5 | 1.3 | 11 | 2.8 | 2.4 |
| Severe, serious and opportunistic infections incl. *M. tuberculosis* infections (SOC, SMQ narrow) | 66 | 16.8 | 15.0 | 61 | 15.5 | 13.7 | 57 | 14.6 | 13.1 |
| SAE | 61 | 15.6 | 13.8 | 51 | 13.0 | 11.4 | 54 | 13.8 | 12.4 |
| AELD | 7 | 1.8 | 1.5 | 2 | 0.5 | 0.4 | 5 | 1.3 | 1.1 |
| AESI ‘severe, serious, opportunistic, or *M. tuberculosis* infections’ | 56 | 14.3 | 12.6 | 52 | 13.2 | 11.6 | 52 | 13.3 | 11.9 |

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

表 2.1.2.8.1: 1　特記すべき安全性に関する項目の概要－Treated set（1305-0023 試験：DBL1）（続き）

| Safety topic[1]/ PT or HLT | Placebo | | | Nera 9 mg bid | | | Nera 18 mg bid | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | % | Rate/ 100PY | N | % | Rate/ 100PY | N | % | Rate/ 100PY |
| MACE (BIcMQ narrow) | 6 | 1.5 | 1.3 | 9 | 2.3 | 1.9 | 8 | 2.1 | 1.7 |
| SAE | 6 | 1.5 | 1.3 | 9 | 2.3 | 1.9 | 8 | 2.1 | 1.7 |
| AELD | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 | 0.2 |
| MACE confirmed by adjudication (fatal and non-fatal)[3] | 4 | 1.0 | 0.9 | 8 | 2.0 | 1.7 | 7 | 1.8 | 1.5 |
| Tachyarrhythmia (SMQ narrow) | 7 | 1.8 | 1.5 | 13 | 3.3 | 2.8 | 14 | 3.6 | 3.1 |
| SAE | 2 | 0.5 | 0.4 | 4 | 1.0 | 0.8 | 5 | 1.3 | 1.1 |
| AELD | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 | 0.2 |
| QT prolongation (SMQ narrow) | 0 | 0 | 0 | 3 | 0.8 | 0.6 | 2 | 0.5 | 0.4 |
| SAE | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| AELD | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Potential DILI (sub-SMQs) | 26 | 6.6 | 5.7 | 22 | 5.6 | 4.8 | 19 | 4.9 | 4.2 |
| SAE | 3 | 0.8 | 0.6 | 4 | 1.0 | 0.8 | 1 | 0.3 | 0.2 |
| AELD | 1 | 0.3 | 0.2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| AESI 'potential severe DILI' | 3 | 0.8 | 0.6 | 1 | 0.3 | 0.2 | 2 | 0.5 | 0.4 |

MedDRA version used for reporting: 27.1
AELD：投与中止に至った有害事象，AESI：特に注目すべき有害事象，BIcMQ：ベーリンガーインゲルハイムがカスタマイズした MedDRA 検索式，bid：1 日 2 回（投与），DBL1：初回データベースロック，DILI：薬物性肝障害，EAC：Endpoint Adjudication Committee，eCRF：電子症例報告書，HLGT：高位グループ語，HLT：高位語，MACE：主要心血管イベント，MedDRA：国際医薬用語集，N：number，Nera：ネランドミラスト，PT：基本語，PY：人・年，SAE：重篤な有害事象，SMQ：MedDRA 標準検索式，SOC：器官別大分類，TSAP：統計解析計画書
発現率（/100PY）は，投与群ごとに各事象が認められた被験者数を観察人年で除して算出した。
1　本表に示した AESI は，eCRF のチェックボックスを用いて治験担当医師から報告された事象（表 1.1.2.2.6: 1 参照）を，1305-0023 試験の治験実施計画書及び TSAP で定義したコーディング（1.1.2.2.5 項参照）に従って解析した。特記すべき安全性に関する項目の各項目に対して事象のグループ化に用いたタイプ（狭域/広域 SMQ，BIcMQ，HLT，HLGT 又は SOC）に含まれる PT の一覧を［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Appendix 16.2.7_Listing 3.1］に示す。TSAP で規定した，特記すべき安全性に関する項目の定義については表 1.1.2.2.6: 1 を参照のこと。特記すべき安全性に関する項目に AESI 及び判定された有害事象も含まれる。
2　本薬 9 mg 群及び本薬 18 mg 群の各 1 名が血管炎に併発した別の有害事象のため，治験薬の投与を中止した。
3　「血管炎（広域 SMQ）」及び MACE（該当する事象は EAC charter［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Appendix 16.1.13.8］に規定した）に分類された有害事象はすべて，判定委員会に諮られた。
引用元：CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.1.1.1: 12，Table 15.3.1.1.1: 14～16，Table 15.3.1.1.3: 2，Table 15.3.1.1.3: 4

### 2.1.2.8.1.1　「Vasculitis」

特記すべき安全性に関する項目である「Vasculitis」，判定委員会による判定に基づく「Vasculitis」，及び治験担当医師から報告された AESI についての解析結果を要約する。

特記すべき安全性に関する項目の「Vasculitis」

特記すべき安全性に関する項目の「Vasculitis」（「血管炎（狭域 SMQ）」）が報告された被験者は 5 名であり，発現件数は少なかった（表 2.1.2.8.1: 1）。投与群別の内訳は，プラセボ群 1 名

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

（0.3%），本薬 9 mg 群 3 名（0.8%），本薬 18 mg 群 1 名（0.3%）であり，PT はすべて血管炎であった。特記すべき安全性に関する項目の「Vasculitis」のうち，治験担当医師に治験薬と因果関係ありと判断された有害事象は，本薬 18 mg 群の 1 名に認められたが，本薬 9 mg 群及びプラセボ群では認められなかった。特記すべき安全性に関する項目の「Vasculitis」のうち，重篤な有害事象は本薬 9 mg 群の 2 名にのみ認められた。特記すべき安全性に関する項目の「Vasculitis」のうち，治験薬の投与中止に至った有害事象は，本薬 9 mg 群の 1 名にのみ認められた（表 2.1.2.8.1: 1）。

判定委員会による判定に基づく「Vasculitis」

判定委員会によって「Vasculitis」と判定された有害事象が認められた被験者の一覧を表 2.1.2.8.1.1: 1 に示す。

治験担当医師によって「血管炎（広域 SMQ）」に基づき血管炎症候群の疑いとして報告されたすべての事象を AESI の「vasculitis」として収集し，独立判定委員会によって判定することとした。

DBL1 までに，「血管炎（広域 SMQ）」に分類される有害事象が報告されて判定委員会による判定が終了していた被験者は 6 名であった。

6 名のうち 4 名（プラセボ群 1 名［0.3%］，本薬 9 mg 群 2 名［0.5%］，本薬 18 mg 群 1 名［0.3%］）で報告された有害事象が，DBL1 までに判定委員会によって「Vasculitis」と判定された（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.1.1.3: 4］）。判定委員会によって示された診断名は，巨細胞性動脈炎が本薬 9 mg 群 1 件，ANCA 関連血管炎がすべての投与群で各 1 件であった（表 2.1.2.8.1.1: 1）。すべての有害事象に，交絡因子又はリスク因子が 1 つ以上認められた。被験者ごとの叙述は［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Section 15.4.3］を参照のこと。

6 名のうち，残りの 2 名で報告された有害事象が判定委員会によって「Vasculitis」ではないと判定され，内訳はプラセボ群 1 名（0.3%），本薬 9 mg 群 1 名（0.3%）であった（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.1.1.3: 4］）。

このほか，追跡期間中（治験薬投与後 53 日）に本薬 9 mg 群の 1 名に「Vasculitis」の疑いが認められた（患者#[redacted]）。本事象は判定不能とされ，表 2.1.2.8.1.1: 1 には含めていない。

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

表 2.1.2.8.1.1: 1　判定委員会によって「Vasculitis」と判定された有害事象が認められた被験者－Treated set（1305-0023 試験：DBL1）

| Patient # | PT | Age[1]/sex | Start day[2] | Drug-related[3] | Action taken[4] | Serious | Adjudicated diagnosis[5] | Additional relevant information |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Placebo** | | | | | | | | |
| #[redacted] | Vasculitis（血管炎） | 4[redacted]/M | 470 | No | No change | No | Microscopic polyangiitis, MPO-ANCA vasculitis | MPO-ANCA, ANA, and RF positivity at baseline; proteinuria at baseline; medical history of fibrosing ILD and "connective tissue disease" under evaluation by a rheumatologist |
| **Nera 9 mg bid** | | | | | | | | |
| #[redacted] | Vasculitis（血管炎） | 7[redacted]/F | 58 | No | NA | No | Giant cell arteritis; giant cell arteritis | Medical history of polymyalgia rheumatica and seronegative rheumatoid arthritis; maintained on prednisone for polymyalgia rheumatica at time of study entry; confounders amlodipine and perindopril |
| #[redacted] | Vasculitis（血管炎） | 6[redacted]/M | 278 | No | With-drawn | Other | Microscopic polyangiitis; MPO-ANCA vasculitis | MPO-ANCA positivity at baseline; medical history of fibrosing ILD |
| **Nera 18 mg bid** | | | | | | | | |
| #[redacted] | Vasculitis（血管炎） | 6[redacted]/F | 21 | Yes | NA | No | MPO-ANCA vasculitis; Microscopic polyangiitis | MPO-ANCA positivity at baseline |

MedDRA version used for reporting: 27.1
AE：有害事象，ANA：抗核抗体，ANCA：抗好中球細胞質抗体，bid：1 日 2 回（投与），DBL1：初回データベースロック，EAC：Endpoint Adjudication Committee，F：女性，ILD：間質性肺疾患，M：男性，MedDRA：国際医薬用語集，MPO：ミエロペルオキシダーゼ，NA：該当せず，Nera：ネランドミラスト，PT：基本語，RF：リウマトイド因子
1　スクリーニング時の年齢（年単位）
2　治験薬の初回投与日を基準とする発現日
3　治験担当医師の判断による
4　治験薬投与に対する処置
5　本列には，判定委員 2 名に示唆された診断を示す。不一致の場合，示唆された診断を 1 つのみ示す（第 3 の判定委員又は委員会決定による；判定プロセスの詳細は EAC charter［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Appendix 16.1.13.8］を参照のこと）。症状及び診断に関する詳細については，個々の被験者の叙述（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Section 15.4.3］）を参照のこと。
引用元：CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Listing 15.4.2: 10，Appendix 16.2.7_Listing 1.5, Section 15.4.3

治験担当医師から報告された AESI の「vasculitis」

AESI の「vasculitis」（「血管炎（広域 SMQ）」）が認められた被験者は，プラセボ群 2 名（0.5%），本薬 9 mg 群 3 名（0.8%）及び本薬 18 mg 群 1 名（0.3%）であった（表 2.1.2.8.1: 1）。これら 6 名のうち 5 名は，前掲の特記すべき安全性に関する項目の「Vasculitis」（「血管炎（狭域 SMQ）」）

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

が報告された被験者であった。残り 1 名はプラセボ群の被験者であり，非重篤で治験薬と因果関係がないと判断された抗好中球細胞質抗体増加であった（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464-01_Table 15.3.1.1.1: 12，Table 15.3.1.1.1: 14，Listing 15.4.2: 4］）。

### 2.1.2.8.1.2 精神関連症状

精神関連症状の特記すべき安全性に関する項目である「Suicidal ideation and behaviour」，「Depression」，「Nervousness and anxiety」，「Insomnia」，並びに AESI の「new onset of severe depression」及び「new onset of severe anxiety」についての解析結果を要約する。C-SSRS 及び HADS 質問票の結果も記述する。

精神関連症状の特記すべき安全性に関する項目

特記すべき安全性に関する項目の「Suicidal ideation and behaviour」，「Depression」，「Nervousness and anxiety」及び「Insomnia」の発現割合に，投与群間で明らかな差はみられなかった（表 2.1.2.8.1: 1）。

特記すべき安全性に関する項目の「Suicidal ideation and behaviour」が治験薬投与下（on-treatment）で認められた被験者の一覧を表 2.1.2.8.1.2: 1 に示す。「Suicidal ideation and behaviour」に該当する PT は自殺念慮及び自殺企図であり，報告された事象はすべて重篤であった（表 2.1.2.8.1: 1，［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.1.1.1: 15］）。治験担当医師により治験薬と因果関係ありと判断された事象は，プラセボ群の 2 名（0.5%），本薬 9 mg 群の 1 名（0.3%），本薬 18 mg 群の 1 名（0.3%）に認められた（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.1.1.1: 13］）。自殺念慮が治験薬投与下（on-treatment）で発現した被験者 7 名中 5 名はベースライン時に精神障害（不眠症，不安，うつ病など）を有していた又は治験薬の初回投与前に自殺念慮が報告されており，そのうち 3 名は自殺念慮の発現時点で精神系副作用のある薬物療法を受けていた。2 名を除くすべての被験者で，自殺念慮を悪化させる要因が認められた。

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

表 2.1.2.8.1.2: 1　特記すべき安全性に関する項目の「Suicidal ideation and behaviour」が治験薬投与下（on-treatment）で認められた被験者ーTreated set（1305-0023 試験：DBL1）

| Patient # | Age[1]/ sex | Start day[2] | Action taken[3] | Trigger identified[4] | C- SSRS value at AE onset[5] | Baseline C- SSRS | | Psychiatric disorders at baseline (PT)[6] | Relevant medications with psychiatric side effects[7] | Therapy given for event | Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | Over lifetime | In the last 3 months | | | | |
| **Placebo** | | | | | | | | | | | |
| #[redacted] | 6[redacted]/M | 86 | No change | No | 1 | 0 | 0 | No | No relevant | None | Resolved |
| #[redacted] | 7[redacted]/F | 170 | No change | No | 2 | 0 | 0 | Depression（うつ病）, insomnia（不眠症） | Fluoxetine, zolpidem | None | Resolved |
| **Nera 9 mg bid** | | | | | | | | | | | |
| #[redacted] | 7[redacted]/F | 274 | No change[8] | Yes | 3 | 9 | 3 | Depression（うつ病）, anxiety（不安） | Diazepam, lorazepam, hydromorphone | None | Resolved |
| #[redacted] | 8[redacted]/M | 260 | With-drawn | Yes | 9 | 2 | 0 | Depression（うつ病） | Pregabalin, alprazolam, lemborexant | Hydroxyzine, trazodone[9] | Resolved |
| **Nera 18 mg bid** | | | | | | | | | | | |
| #[redacted] | 6[redacted]/M | 8 | No change | Yes | 2 | 6 | 0 | No | No | None | Resolved |
| #[redacted] | 6[redacted]/M | 533 | With- draw | Yes | 2 | 0 | 0 | No | No | None | Resolved |
| #[redacted] | 7[redacted]/F | 43 | With- draw | Yes | 4 | 5 | 1 | Depression（うつ病）, anxiety（不安） | No | None | Resolved |

MedDRA version used for reporting: 27.1
AE：有害事象，bid：1 日 2 回（投与），C-SSRS：コロンビア自殺評価スケール，DBL1：初回データベースロック，F：女性，M：男性，MedDRA：国際医薬用語集，Nera：ネランドミラスト，PT：基本語，SOC：器官別大分類
C-SSRS の自殺念慮 type：type 1～3 には，wish to be dead, non-specific suicidal thought, suicidal ideation – no intent を含む；type 4～5 には，ideation with intent – no plan, ideation with plan/intent を含む；type 6～9 には，preparatory acts/behaviour, aborted attempt, interrupted attempt, and actual attempt を含む；type 10 には completed suicide を含む。C-SSRS 自殺念慮 type に関する詳細については［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Section 9.5.3.4］を参照のこと。
1　スクリーニング時の年齢（年単位）
2　治験薬の初回投与日を基準とする発現日
3　治験薬投与に対する処置

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

4 自殺念慮を悪化させる要因には，健康状態の悪化，急性疾患，及び心理社会的又は環境ストレスが含まれる。［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Section 15.4.3］の個々の被験者の叙述を参照のこと。
5 有害事象発現時に報告された，又は有害事象発現後の最初の利用可能な値で，最も重症度の高い自殺念慮又は行動 type
6 SOC「精神障害」に分類されたベースラインの状態を含む。
7 有害事象発現時に継続中であった関連のある併用薬
8 本事象の発現から 27 日前に治験薬投与が中断された。
9 自殺企図の発現後 8 日以内に発現した他の有害事象に対して投与された薬剤

引用元：CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Listing 15.4.2: 10，Appendix 16.2.4_Listing 4～5，Section 15.4.3

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

Time-to-event 解析

特記すべき安全性に関する項目の「Depression」の初回発現までの期間の解析結果を［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.1.1.4.6: 1，Figure 15.3.1.1.4.6: 1］に示す。

C-SSRS 及び HADS 質問票

C-SSRS 質問票の結果を，自殺念慮に関する質問 1～5 に対する回答の Visit ごとの頻度集計表（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.3.1: 4］）及び自殺念慮 type のベースライン（被験者を No Ideation，type 1～3，及び type 4～5 にグループ化）からのシフトテーブル（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.3.1: 5］），記述的に要約した。

いずれの投与群でも，ほとんどの被験者で治験薬投与中に自殺の企図又は既遂は認められなかった。本薬 9 mg 群（ベースライン時にニンテダニブ使用あり）の 1 名（患者#[redacted]）で，Day 260 に重篤な有害事象として自殺企図が報告され，治験薬との因果関係ありと判断された。

- 本薬 9 mg 群の患者#[redacted]（うつ病及び type 2 の自殺念慮の病歴を有する 8[redacted] 歳の男性）では，Day 260 に重篤な有害事象として自殺企図（CTCAE Grade 4）が報告され，治験担当医師により治験薬と因果関係ありと判断された。本被験者は意識障害（新たに発現した肺炎による $CO_2$ ナルコーシスと診断された）のため救急外来に搬送されたが，後に薬物過量摂取（レンボレキサント，適応症：抑うつ状態）による自殺企図と申告した。治験薬の投与は中止された。Visit 2 以降，本事象発現までに自殺企図を示唆する徴候，症状及び行動は認められなかった。しかし，本事象（自殺企図）の発現後の C-SSRS 評価で，本被験者が肺線維症の診断時（約 2 年前）から自殺を考えており，本事象の 1 年以上前から薬物過量摂取で命を絶つことを決めていたことを明かしたことが報告された。その後，数カ月にわたりレンボレキサントを蓄積していた。併用薬はアルプラゾラム（適応症：抑うつ状態），プレガバリン（適応症：脊柱管狭窄症）であった。自殺企図のきっかけは，本事象の数日前に自宅内で連続して転倒したことであった。自殺企図前に原疾患に関連した複数の重篤な有害事象（状態悪化，気縦隔症）が認められ，精神科医の評価では機能状態の悪化が本事象の誘因であったことが示されている。本被験者は，治験薬投与中止後 72 日に状態悪化により死亡した（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Appendix 16.2.7，Listing 1.2，Section 15.4.3］）。治験薬投与中止後の来院時まで C-SSRS 質問票に記入していなかったため，表 2.1.2.8.1.2: 2 に本被験者が含まれているが，自殺行動は含まれていない。本事象は表 2.1.2.8.1: 1 及び表 2.1.2.8.1.2: 1 には含まれている。

C-SSRS の自殺念慮 type の最悪値にベースライン値からの変化がみられた被験者の割合を表 2.1.2.8.1.2: 2 に示す。

すべての投与群で，自殺念慮を示した被験者は少数であった。概して，C-SSRS 評価で，臨床的に意義のある経時的な変化はみられず，臨床的に意義のある投与群間の差もみられなかった。

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

表 2.1.2.8.1.2: 2　C-SSRS の自殺念慮 type の最悪値にベースライン値からの変化がみられた被験者の割合－Treated set（1305-0023 試験：DBL1）

| **Treatment group** | Baseline[1] | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Suicidal ideation type | No Ideation/Behaviour | | Type 1−3 | | Type 4−5 | |
| | N | % | N | % | N | % |
| **Placebo** | | | | | | |
| No ideation | 379 | 96.7 | 1 | 0.3 | 0 | 0 |
| Type 1−3 | 10 | 2.6 | 1 | 0.3 | 0 | 0 |
| Type 4−5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| No behaviour | 391 | 99.7 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Type 6−9 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Type 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **Nera 9 mg bid** | | | | | | |
| No ideation | 385 | 98.0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Type 1−3 | 5 | 1.3 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Type 4−5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| No behaviour | 390 | 99.2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Type 6−9 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Type 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **Nera 18 mg bid** | | | | | | |
| No ideation | 382 | 97.7 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Type 1−3 | 7[2] | 1.8 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Type 4−5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| No behaviour | 389 | 99.5 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Type 6−9 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Type 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

bid：1 日 2 回（投与），C-SSRS：コロンビア自殺評価スケール，DBL1：初回データベースロック，N：number，Nera：ネランドミラスト

1　Visit 2 より前の最終 visit からの自殺念慮及び自殺行動に関する C-SSRS の（Visit 2 での）ベースライン評価。自殺念慮について Visit 2 での評価が欠測の場合，それ以前の 3 カ月間の自殺念慮に関する（Visit 1 での）スクリーニング評価を代替として利用した。

2　患者#[redacted] で C-SSRS 質問票の記載に齟齬がみられ，自殺念慮が type 1～3，自殺念慮の程度が type 4 であったが（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Section 15.4.3］参照），本表では type 1～3 に含まれている。

自殺念慮又は自殺行動のデータが欠測の場合，被験者を各解析から除外した。被験者が 2 つ以上のカテゴリーに含まれる可能性がある。

C-SSRS 自殺念慮 type については表 2.1.2.8.1.2: 1 及び［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Section 9.5.3.4］を参照のこと。

引用元：CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.3.1: 4～5

HADS の depression サブスコア及び anxiety サブスコアのいずれの評価でも，HADS スコアのベースラインからの平均変化量に臨床的に意義のある変化はみられず，臨床的に意義のある投与群間の差もみられなかった（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.3.1: 6, Figure 15.3.3.1: 2］）。

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

AESI の「new onset of severe depression」及び「new onset of severe anxiety」（それぞれ HADS の depression サブスコア及び anxiety サブスコアが 14 点超を severe と定義）

AESI の「new onset of severe depression」及び「new onset of severe anxiety」（それぞれ HADS の depression サブスコア及び anxiety サブスコアが 14 点超を severe と定義）が認められた被験者の割合は低く，投与群間で同程度であった（表 2.1.2.8.1: 1）。この AESI として発現割合が高かった PT は，うつ病及び不安であった（[CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.1.1.1: 12]）。

### 2.1.2.8.1.3 「Weight decrease」

特記すべき安全性に関する項目である「Weight decrease」及び治験期間中の体重の変化について要約する。

#### (1) 特記すべき安全性に関する項目の「Weight decrease」

i) Treated set 全体を対象とした有害事象の発現状況

試験全体で認められた特記すべき安全性に関する項目の「Weight decrease」の発現割合は，プラセボ群と比較して本薬群で高かった（表 2.1.2.8.1: 1）。

特記すべき安全性に関する項目の「Weight decrease」全体で，重篤な有害事象は認められなかった。

特記すべき安全性に関する項目の「Weight decrease」によって治験薬の投与中止に至った被験者は，プラセボ群の 1 名（0.3%）及び本薬 18 mg 群の 2 名（0.5%）であり，本薬 9 mg 群では認められなかった（表 2.1.2.8.1: 1）。特記すべき安全性に関する項目の「Weight decrease」に該当する PT は，すべて体重減少であった（[CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.1.1.1: 14]）。特記すべき安全性に関する項目の「Weight decrease」の重症度は，プラセボ群の 3 名（0.8%）及び本薬 9 mg 群の 1 名（0.3%）で報告された体重減少が重度であったのを除いて，軽度又は中等度であった（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験 _c43862464_Table 15.3.1.1.1: 8，Appendix 16.2.7_Listing 1.1］）。治験担当医師に治験薬と因果関係ありと判断された体重減少が認められた被験者は，プラセボ群 8 名（2.0%），本薬 9 mg 群 11 名（2.8%）及び本薬 18 mg 群 19 名（4.9%）であった（表 2.1.2.4: 1）。

Time-to-event 解析

特記すべき安全性に関する項目の「Weight decrease」の初回発現までの期間の解析結果を［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.1.1.4.3: 1，Figure 15.3.1.1.4.3: 1］に示す。

ii) 部分集団別の有害事象の発現状況

試験全体で認められた特記すべき安全性に関する項目の「Weight decrease」について，部分集団別の有害事象の発現状況を表 2.1.2.8.1.3: 1 に示す。

特記すべき安全性に関する項目の「Weight decrease」の発現割合は，ほとんどの部分集団で，プラセボ群と比較して本薬群で高い傾向がみられたが，次の部分集団では，投与群間の明らかな違

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

いはみられなかった：民族がヒスパニック又はラテン系（ただし，部分集団の被験者数は少なかった），年齢 65 歳未満，%FVC が 70%以下，ILD 臨床診断の分類が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。

特記すべき安全性に関する項目の「Weight decrease」で，Grade 3 以上の有害事象はニンテダニブ使用ありの集団でのみ認められ，治験薬投与中止に至った有害事象は，ニンテダニブ使用なしの 1 名を除いてすべてニンテダニブ使用ありの集団で認められた（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Listing 15.4.2: 10］）。

表 2.1.2.8.1.3: 1　部分集団における，特記すべき安全性に関する項目の「Weight decrease」の発現状況－Treated set（1305-0023 試験：DBL1）

| Subgroup | Placebo | | | | Nera 9 mg bid | | | | Nera 18 mg bid | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | n | % | Rate/ 100PY | N | n | % | Rate/ 100PY | N | n | % | Rate/ 100PY |
| **All patients** | 392 | 26 | 6.6 | 5.7 | 393 | 36 | 9.2 | 8.0 | 391 | 49 | 12.5 | 11.5 |
| **Sex** | | | | | | | | | | | | |
| Male | 231 | 16 | 6.9 | 6.1 | 203 | 14 | 6.9 | 5.9 | 220 | 32 | 14.6 | 14.1 |
| Female | 161 | 10 | 6.2 | 5.2 | 190 | 22 | 11.6 | 10.2 | 171 | 17 | 9.9 | 8.5 |
| **Age** | | | | | | | | | | | | |
| <65 years | 149 | 10 | 6.7 | 5.5 | 142 | 10 | 7.0 | 6.0 | 152 | 11 | 7.2 | 6.1 |
| ≥65 years | 243 | 16 | 6.6 | 5.9 | 251 | 26 | 10.4 | 9.1 | 239 | 38 | 15.9 | 15.3 |
| **Race** | | | | | | | | | | | | |
| White | 226 | 10 | 4.4 | 3.9 | 224 | 12 | 5.4 | 4.8 | 235 | 24 | 10.2 | 9.5 |
| Asian | 154 | 15 | 9.7 | 8.2 | 161 | 24 | 14.9 | 12.5 | 145 | 25 | 17.2 | 15.4 |
| Black or African American | 7 | 1 | 14.3 | 12.3 | 3 | 0 | 0.0 | 0.0 | 6 | 0 | 0.0 | 0.0 |
| **Ethnicity** | | | | | | | | | | | | |
| Not Hispanic or Latino | 339 | 25 | 7.4 | 6.3 | 333 | 34 | 10.2 | 8.9 | 334 | 48 | 14.4 | 13.4 |
| Hispanic or Latino | 53 | 1 | 1.9 | 1.7 | 60 | 2 | 3.3 | 2.8 | 57 | 1 | 1.8 | 1.5 |
| **Baseline FVC % predicted** | | | | | | | | | | | | |
| ≤70% | 214 | 22 | 10.3 | 9.3 | 202 | 23 | 11.4 | 10.3 | 194 | 26 | 13.4 | 12.3 |
| >70% | 178 | 4 | 2.3 | 1.8 | 191 | 13 | 6.8 | 5.7 | 197 | 23 | 11.7 | 10.7 |
| **Background antifibrotic therapy** | | | | | | | | | | | | |
| No background therapy | 222 | 11 | 5.0 | 4.3 | 220 | 18 | 8.2 | 6.9 | 220 | 28 | 12.7 | 11.3 |
| Nintedanib | 170 | 15 | 8.8 | 7.6 | 173 | 18 | 10.4 | 9.4 | 171 | 21 | 12.3 | 11.7 |
| **Baseline body weight** | | | | | | | | | | | | |
| <65 kg | 131 | 11 | 8.4 | 7.2 | 150 | 22 | 14.7 | 13.0 | 127 | 18 | 14.2 | 13.2 |
| ≥65 kg | 261 | 15 | 5.8 | 5.0 | 243 | 14 | 5.8 | 5.0 | 264 | 31 | 11.7 | 10.6 |
| **Baseline HRCT pattern** | | | | | | | | | | | | |
| UIP or UIP-like fibrotic pattern | 275 | 19 | 6.9 | 6.0 | 290 | 29 | 10.0 | 8.6 | 275 | 38 | 13.8 | 12.7 |
| Other fibrotic pattern | 117 | 7 | 6.0 | 5.0 | 103 | 7 | 6.8 | 6.1 | 116 | 11 | 9.5 | 8.6 |
| **Underlying clinical ILD diagnosis** | | | | | | | | | | | | |
| Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia | 73 | 3 | 4.1 | 3.3 | 73 | 3 | 4.1 | 3.6 | 82 | 4 | 4.9 | 4.4 |
| Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia | 82 | 10 | 12.2 | 11.2 | 76 | 10 | 13.2 | 12.0 | 73 | 10 | 13.7 | 13.0 |
| Hypersensitivity pneumonitis | 77 | 3 | 3.9 | 3.4 | 83 | 6 | 7.2 | 6.7 | 73 | 6 | 8.2 | 7.7 |

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

表 2.1.2.8.1.3: 1　部分集団における，特記すべき安全性に関する項目の「Weight decrease」の発現状況－Treated set（1305-0023 試験：DBL1）（続き）

| Subgroup | Placebo | | | | Nera 9 mg bid | | | | Nera 18 mg bid | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | n | % | Rate/ 100PY | N | n | % | Rate/ 100PY | N | n | % | Rate/ 100PY |
| Autoimmune ILDs | 100 | 4 | 4.0 | 3.4 | 112 | 11 | 9.8 | 8.0 | 113 | 16 | 14.2 | 12.6 |
| Other ILDs | 60 | 6 | 10.0 | 9.1 | 49 | 6 | 12.2 | 10.6 | 50 | 13 | 26.0 | 24.2 |

BIcMQ：ベーリンガーインゲルハイムがカスタマイズした MedDRA 検索式，bid：1 日 2 回（投与），DBL1：初回データベースロック，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，MedDRA：国際医薬用語集，N：総被験者数，n：「Weight decrease」の有害事象を発現した被験者数，Nera：ネランドミラスト，PT：基本語，PY：人・年，UIP：通常型間質性肺炎
発現率（/100PY）は，投与群ごとに各事象が認められた被験者数を観察人年で除して算出した。
事象のグループ化に用いたタイプ（BIcMQ）に含まれる PT の一覧を［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Appendix 16.2.7_Listing 3.1］に示す。
引用元：CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.1.1.1: 2，Table 15.3.1.1.5.1: 6，Table 15.3.1.1.5.2: 6，Table 15.3.1.1.5.3: 6，Table 15.3.1.1.5.4: 6，Table 15.3.1.1.5.5: 6，Table 15.3.1.1.5.6: 6，Table 15.3.1.1.5.7: 6，Table 15.3.1.1.5.8: 6，Table 15.3.1.1.5.9: 6

### (2) 治験期間中の体重の変化

i)　Treated set を対象とした治験期間中の体重の変化

体重の治験薬投与下の最終値におけるベースラインからの平均変化量及びベースラインからの最大相対変化率を表 2.1.2.8.1.3: 2 に示す。体重のベースラインからの経時的変化を図 2.1.2.8.1.3: 1 に示す。

試験全体のいずれの投与群でも，体重の治験薬投与下の最終値に，ベースラインからの軽度の減少がみられた。プラセボ群と本薬 18 mg 群での体重の平均変化量の差は 2 週時以降に認められたが，18 週時以降にさらなる差の増加は認められなかった。体重の治験薬投与下の最終値におけるベースラインからの絶対変化量の平均値は，プラセボ群−2.0 kg，本薬 9 mg 群−2.2 kg，本薬 18 mg 群−3.1 kg であった。DBL1 までの体重のベースラインからの最大相対変化率の平均値は，プラセボ群−4.9%（SD：5.3），本薬 9 mg 群−5.4%（SD：5.0）及び本薬 18 mg 群−6.0%（SD：5.5）であった。

体重のベースラインからの最大相対減少率が 10%超であった被験者の割合は，プラセボ群 15.1%，本薬 9 mg 群 14.8%及び本薬 18 mg 群 17.9%であった。

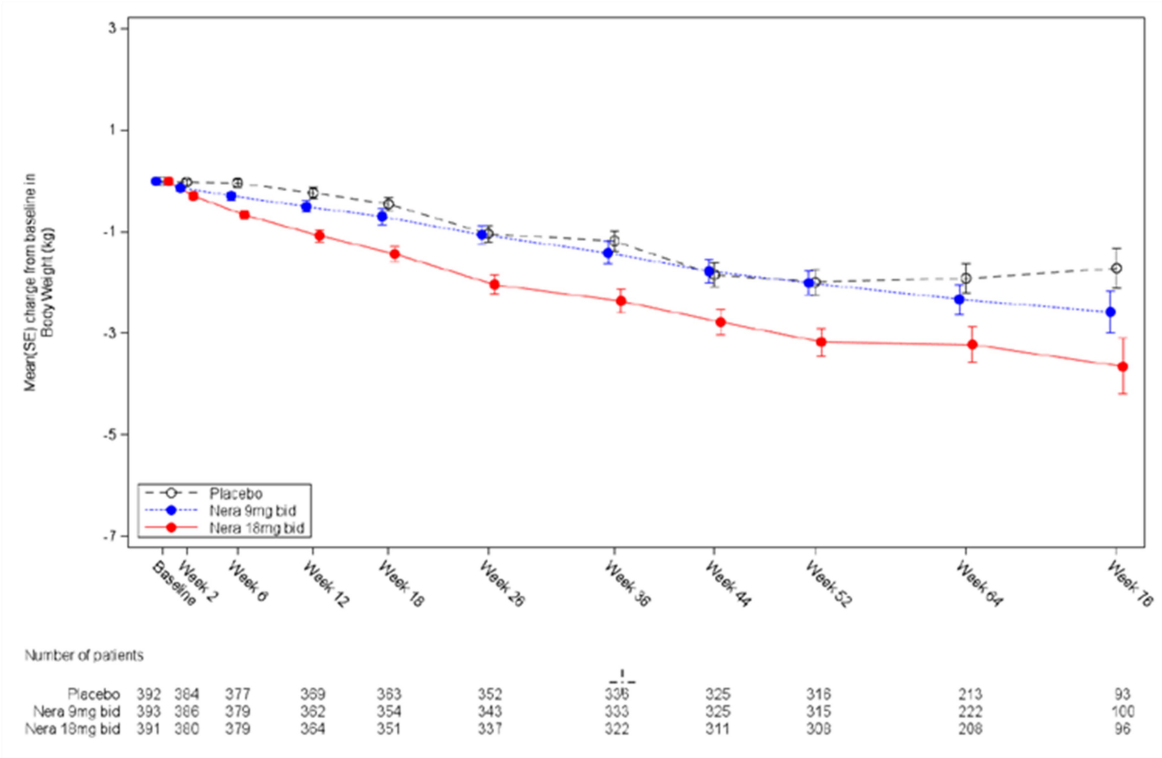
Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.1.2.8.1.3: 2　体重の治験薬投与下の最終値におけるベースラインからの平均変化量及びベースラインからの最大相対変化率－Treated set（1305-0023 試験：DBL1）

| | Placebo | | Nera 9 mg bid | | Nera 18 mg bid | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of patients (N %) | 392 | 100.0 | 393 | 100.0 | 391 | 100.0 |
| Weight at baseline [kg] (mean SD) | 73.4 | 17.9 | 72.1 | 17.5 | 73.2 | 17.1 |
| Change from baseline to last value on treatment [kg] (mean SD) | −2.0 | 4.8 | −2.2 | 4.3 | −3.1 | 4.9 |
| Maximum relative decline from baseline [%] (mean SD) | −4.9 | 5.3 | −5.4 | 5.0 | −6.0 | 5.5 |
| Maximum relative decline from baseline in categories | | | | | | |
| Decrease of >10% (N %) | 59 | 15.1 | 58 | 14.8 | 70 | 17.9 |
| Decrease of >5% to ≤10% (N %) | 92 | 23.5 | 115 | 29.3 | 126 | 32.2 |
| Decrease of >0% to ≤5% (N %) | 175 | 44.6 | 170 | 43.3 | 142 | 36.3 |
| Increase (N %) | 64 | 16.3 | 47 | 12.0 | 51 | 13.0 |

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

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，Nera：ネランドミラスト，SE：標準誤差
引用元：CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Figure 15.3.3.1: 1

**図 2.1.2.8.1.3: 1　体重のベースラインからの経時的変化，平均値（SE）ーTreated set（1305-0023 試験：DBL1）**

ii)　部分集団別の治験期間中の体重の変化

52 週時点までの体重の変化について，部分集団別の検討も行った。事前に計画したすべての部分集団についての詳細は［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Section 9.7.1.3.1］を参照のこと。全般的に，被験者数が少なくイベントの報告数が少なかった部分集団（黒人/アフリカ系アメリカ人，及びヒスパニック又はラテン系の各集団）を除くすべての部分集団で，上記 i)の Treated set 全体を対象とした結果と同様の傾向がみられた（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Section 15.3.3.2］）。体重のベースラインからの最大相対減少率の平均値は，すべての投与群で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大きかった（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.3.2.6: 1］）。

上記の部分集団解析の結果に加えて，DBL1 までの体重減少をベースライン時の BMI カテゴリー（18.5 未満，18.5 以上 25 未満，25 以上 30 未満，30 以上）による部分集団別に検討した結果を表 2.1.2.8.1.3: 3 に示す。

ベースライン時の BMI カテゴリー別のすべての部分集団で，いずれの投与群でも，試験全体を通して体重の減少がみられ，ベースラインからの最大相対減少率の平均値の範囲は−3.4%～−7.4%

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

であった。ベースラインからの最大相対減少率の平均値は，BMI が 25 以上 30 未満の部分集団では投与群間で差が認められなかったが，その他の BMI カテゴリーでは，プラセボ群と比較して本薬群でおおむね大きかった。留意すべき点として，ベースライン時の BMI が最も低い（18.5 未満）部分集団では被験者数が各投与群 10～16 名のみであったことから，この部分集団のデータの解釈は限定的であった。

表 2.1.2.8.1.3: 3　BMI カテゴリー別の部分集団における体重のベースラインからの最大相対変化率－Treated set（1305-0023 試験：DBL1）

| | Placebo | | Nera 9 mg bid | | Nera 18 mg bid | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Baseline BMI <18.5 kg/m$^2$ (N %)** | 13 | 100.0 | 10 | 100.0 | 16 | 100.0 |
| Maximum relative decline from baseline [%] (mean SD) | −3.4 | 3.3 | −5.2 | 3.7 | −4.8 | 3.8 |
| Maximum relative decline from baseline in categories | | | | | | |
| Decrease of >10% (N %) | 0 | 0 | 1 | 10 | 1 | 6.3 |
| Decrease of >5% to ≤10% (N %) | 6 | 46.2 | 4 | 40 | 7 | 43.8 |
| Decrease of >0% to ≤5% (N %) | 4 | 30.8 | 4 | 40 | 5 | 31.3 |
| Increase (N %) | 3 | 23.1 | 1 | 10 | 3 | 18.8 |
| **Baseline BMI 18.5 to <25 kg/m$^2$ (N %)** | 149 | 100.0 | 151 | 100.0 | 142 | 100.0 |
| Maximum relative decline from baseline [%] (mean SD) | −4.2 | 5.0 | −5.8 | 5.0 | −5.6 | 5.4 |
| Maximum relative decline from baseline in categories | | | | | | |
| Decrease of >10% (N %) | 18 | 12.1 | 27 | 17.9 | 21 | 14.8 |
| Decrease of >5% to ≤10% (N %) | 29 | 19.5 | 43 | 28.5 | 51 | 35.9 |
| Decrease of >0% to ≤5% (N %) | 75 | 50.3 | 69 | 45.7 | 46 | 32.4 |
| Increase (N %) | 27 | 18.1 | 12 | 7.9 | 24 | 16.9 |
| **Baseline BMI 25 to <30 kg/m$^2$ (N %)** | 126 | 100.0 | 146 | 100.0 | 141 | 100.0 |
| Maximum relative decline from baseline [%] (mean SD) | −5.5 | 5.6 | −5.0 | 5.0 | −5.6 | 5.1 |
| Maximum relative decline from baseline in categories | | | | | | |
| Decrease of >10% (N %) | 27 | 21.4 | 17 | 11.6 | 23 | 16.3 |
| Decrease of >5% to ≤10% (N %) | 24 | 19.0 | 42 | 28.8 | 41 | 29.1 |
| Decrease of >0% to ≤5% (N %) | 57 | 45.2 | 62 | 42.5 | 61 | 43.3 |
| Increase (N %) | 18 | 14.3 | 25 | 17.1 | 16 | 11.3 |
| **Baseline BMI ≥30 kg/m$^2$ (N %)** | 102 | 100.0 | 83 | 100.0 | 90 | 100.0 |
| Maximum relative decline from baseline [%] (mean SD) | −5.1 | 5.4 | −5.5 | 5.2 | −7.4 | 6.3 |
| Maximum relative decline from baseline in categories | | | | | | |
| Decrease of >10% (N %) | 14 | 13.7 | 13 | 15.7 | 25 | 27.8 |
| Decrease of >5% to ≤10% (N %) | 33 | 32.4 | 26 | 31.3 | 27 | 30.0 |
| Decrease of >0% to ≤5% (N %) | 39 | 38.2 | 35 | 42.2 | 30 | 33.3 |
| Increase (N %) | 16 | 15.7 | 9 | 10.8 | 8 | 8.9 |

bid：1 日 2 回（投与），BMI：体格指数，DBL1：初回データベースロック，N：number，Nera：ネランドミラスト，SD：標準偏差
プラセボ群 390 名，本薬 9 mg 群 390 名及び本薬 18 mg 群 389 名のデータから，体重のベースラインからの最大相対減少率の平均値（SD）及び体重のベースラインからの最大相対減少率のカテゴリー別の被験者の割合を算出した。
引用元：CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Table 6.3.1

### 2.1.2.8.1.4　「Gastrointestinal symptoms」

特記すべき安全性に関する項目である「Gastrointestinal symptoms」（PT の下痢，悪心，嘔吐及び腹痛を含む）及び「Abdominal pain」（特記すべき安全性に関する項目の「Gastrointestinal symptoms」

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

に含まれるすべての PT）について要約する（定義は 1.1.2.2.6 項参照）。本項では，下痢について eCRF から収集した追加データも要約する。

### (1) 特記すべき安全性に関する項目の「Gastrointestinal symptoms」及び下痢

i) Treated set 全体を対象とした有害事象の発現状況

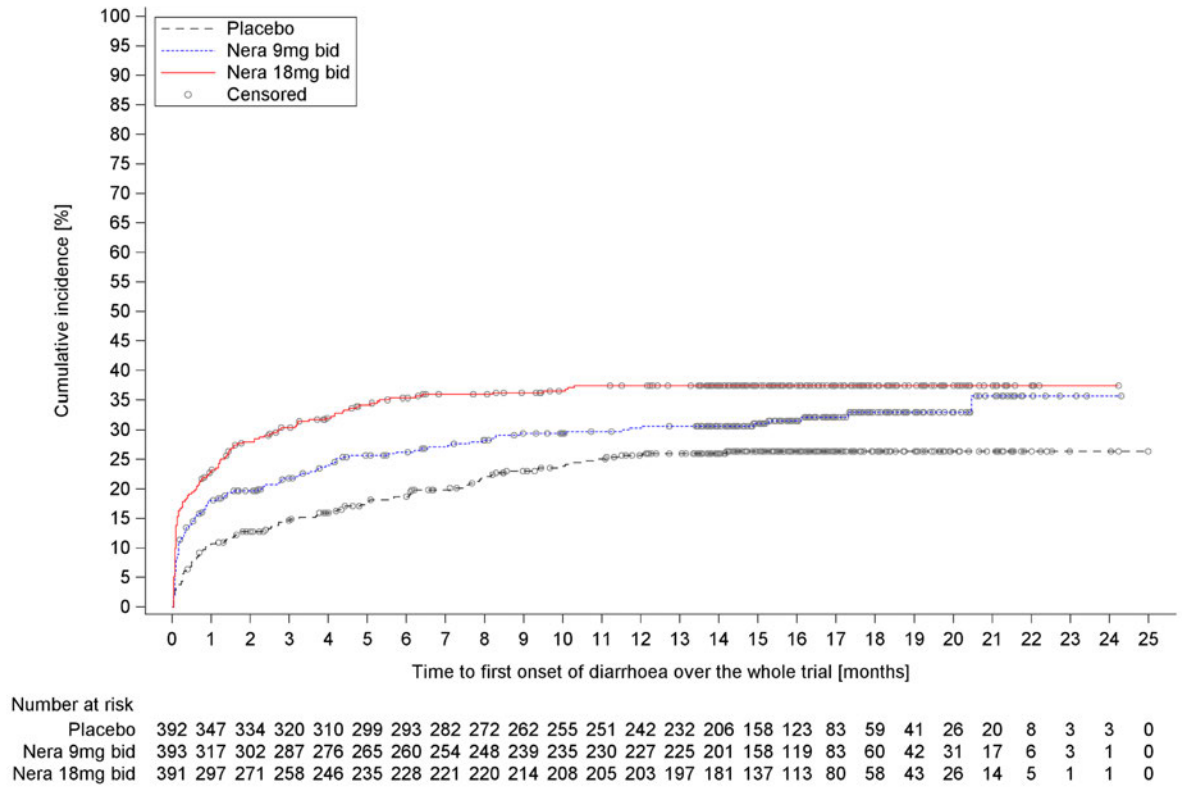
試験全体で認められた特記すべき安全性に関する項目の「Gastrointestinal symptoms」の発現割合は，プラセボ群と比較して本薬群で高かった（プラセボ群 32.7%，本薬 9 mg 群 37.2%，本薬 18 mg 群 43.0%；以下同順）。この結果は PT の下痢に起因しており，下痢の発現割合は，プラセボ群と比較して本薬群で高かった（25.0%，30.8%，36.6%）。PT の悪心の発現割合も，プラセボ群と比較して本薬群で高い傾向がみられた（7.1%，8.9%，11.0%）。特記すべき安全性に関する項目の「Gastrointestinal symptoms」に含まれる下痢以外の PT である嘔吐（6.1%，4.8%，6.7%）並びに特記すべき安全性に関する項目の「Abdominal pain」（5.6%，5.9%，6.4%）及びこの HLT に含まれる各 PT の発現割合は，投与群間で同程度であった（表 2.1.2.8.1: 1，［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.1.1.1: 14］）。下痢の詳細について以下の各項に示す。

Time-to-event 解析

下痢の初回発現までの期間について，Kaplan-Meier 曲線を図 2.1.2.8.1.4: 1 に示す。

いずれの投与群でも，下痢の初回発現時期は，多くの事象で試験開始から 3 カ月以内であった。プラセボ群に対する下痢のハザード比は，本薬 9 mg 群では 1.35（95% CI：1.03～1.76），本薬 18 mg 群では 1.70（95% CI：1.32～2.20）であった（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.1.1.4.2: 1］）。

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




bid：1 日 2 回（投与），DBL1：初回データベースロック，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 15.3.1.1.4.2: 1

**図 2.1.2.8.1.4: 1　下痢の初回発現までの期間－Treated set（1305-0023 試験：DBL1）**

有害事象の下痢について収集した追加情報

下痢について，有害事象の概要を表 2.1.2.8.1.4: 1 に示す。

いずれの投与群でも，下痢の重症度は，ほとんどの被験者で軽度（CTCAE Grade 1：ベースラインと比べて 4 回未満/日の排便回数増加）であった。重度（CTCAE Grade 3：ベースラインと比べて 7 回以上/日の排便回数増加）の下痢が認められた被験者の割合は全体的に低く，プラセボ群及び本薬 18 mg 群と比較して本薬 9 mg 群で高かった（プラセボ群 2.0%，本薬 9 mg 群 4.1%，本薬 18 mg 群 2.1%；以下同順）。下痢は，ほとんどの被験者で治験担当医師に治験薬との因果関係ありと判断され，その発現割合はプラセボ群と比較して本薬群で高かった（53.1%，68.6%，74.1%）。ほとんどの被験者は，DBL1 までに下痢からの回復が報告されていた。いずれの投与群でも，下痢を発現した被験者の多くで治験薬投与は維持された。治験薬の投与中止に至った下痢の発現割合は，プラセボ群と比較して本薬群で高かった。重篤な下痢が認められた被験者は 1 名のみであった（表 2.1.2.8.1.4: 1，［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Listing 15.4.2: 1，Appendix 16.2.7_Listing 1.1，Appendix 16.2.5_Listing 2］）。

- プラセボ群の患者#[redacted]（ベースライン時にニンテダニブ使用あり）では，Day 434 に重篤な有害事象（入院又は入院期間の延長が必要となった事象）として下痢が報告され

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

た。重篤な本事象は，治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断され，重症度は重度（CTCAE Grade 3）であり，追加の治療なしに本薬の投与を継続のまま，発現から 3 日後に回復した。本被験者では，併発した有害事象として悪心が報告された。

詳細について，被験者ごとの叙述は［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Section 15.4.3］を参照のこと。

表 2.1.2.8.1.4: 1　下痢の概要－Treated set（1305-0023 試験：DBL1）

| | Placebo | | Nera 9 mg bid | | Nera 18 mg bid | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | % | N | % | N | % |
| Number of patients | 392 | | 393 | | 391 | |
| Patients with at least 1 AE ‘diarrhoea’ | 98 | 100.0 | 121 | 100.0 | 143 | 100.0 |
| CTCAE grade | | | | | | |
| Grade 1 (increase of <4 stools/day) | 52 | 53.1 | 58 | 47.9 | 75 | 52.4 |
| Grade 2 (increase of 4 to 6 stools/day) | 44 | 44.9 | 58 | 47.9 | 65 | 45.5 |
| Grade 3 (increase of ≥7 stools/day) | 2 | 2.0 | 5 | 4.1 | 3 | 2.1 |
| Grade 4 (life threatening) and Grade 5 (fatal) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Drug-related AE as assessed by the investigator | 52 | 53.1 | 83 | 68.6 | 106 | 74.1 |
| Outcome | | | | | | |
| Recovered | 65 | 66.3 | 79 | 65.3 | 89 | 62.2 |
| Not yet recovered | 31 | 31.6 | 35 | 28.9 | 44 | 30.8 |
| Recovered/resolved with sequelae | 1 | 1.0 | 4 | 3.3 | 7 | 4.9 |
| Fatal | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Unknown | 1 | 1.0 | 3 | 2.5 | 3 | 2.1 |
| Clinical consequences | | | | | | |
| Permanent discontinuation of trial drug | 2 | 2.0 | 6 | 5.0 | 10 | 7.0 |
| Drug maintained | 93 | 94.9 | 111 | 91.7 | 130 | 90.9 |
| Not applicable | 3 | 3.1 | 4 | 3.3 | 3 | 21 |
| Patient with serious diarrhoea AE[1,2] | 1 | 1.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Requires or prolongs hospitalisation | 1 | 1.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |

AE：有害事象，bid：1 日 2 回（投与），CTCAE：有害事象共通用語規準，DBL1：初回データベースロック，N：number，Nera：ネランドミラスト
複数の有害事象が発現した場合，被験者を，最悪の重症度，最悪の治験薬との因果関係，最悪の転帰，及び最悪の治験薬に対する処置で 1 回のみ集計した。
治験担当医師によって 1 件以上の下痢の発現が記録（症例報告書の特定のページに記入）された被験者数に基づき，発現割合を算出した。
1　複数の重篤性の基準に該当する重篤な有害事象が認められた被験者は，該当する各基準で 1 回ずつ集計した。
2　本表には，その基準に合致した重篤な有害事象が発現した被験者が 1 名以上認められた重篤性の基準のみを表示した。
引用元：CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.1.1.2.1: 1～2

前述のとおり，下痢を発現した被験者の多くで，下痢の初回発現時期は試験開始から 3 カ月以内であった。本薬群の被験者では，下痢の初回発現時期は主に，治験薬の初回投与後 1 カ月以内であった。下痢を発現した被験者の多くで，報告された下痢のエピソード数は 1 又は 2 件のみであり（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.1.1.2.1: 2］），ベースライン時に AF 使用なし，ニンテダニブ使用による違いはなかった（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験

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

_c43862464_Appendix 16.1.13.1_Table 8.3.1.4］）。下痢の持続期間の中央値は，プラセボ群 12.0 日，本薬 9 mg 群 18.0 日，本薬 18 mg 群 21.0 日であった（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.1.1.2.1: 2］）。

eCRF の有害事象報告ページに記載された下痢について追加で収集したデータの解析結果に基づくと，いずれの投与群でも，多くの下痢に対して止痢薬による治療が行われた（プラセボ群 47.8%，本薬 9 mg 群 60.6%，本薬 18 mg 群 59.3%；［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.1.1.2.1: 3］）。すべての投与群で最もよく使用された止痢薬はロペラミドであった（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.1.4.3: 3］）。各投与群で，治療のために食事療法が行われた下痢の割合は最高で 17.1%であり，ベースライン時から使用していたニンテダニブの減量が行われた下痢の割合は最高で 17.8%であった。AF を減量した後に完全に回復した下痢は，プラセボ群ではニンテダニブの減量が行われた 8 件中 5 件（62.5%），本薬 9 mg 群では 15 件中 8 件（53.3%），本薬 18 mg 群では 21 件中 10 件（47.6%）であった。留意すべき点として，下痢を管理するための介入方法（食事療法，治療薬投与，及び AF の減量）を組み合わせて被験者を治療することが許容されていた。

下痢の多くは，完全に回復したか，介入により症状改善がみられた（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.1.1.2.1: 3］）。

ii) 部分集団別の有害事象の発現状況

部分集団別の下痢の発現状況を表 2.1.2.8.1.4: 2 に示す。

ベースライン時にニンテダニブ使用なし，ニンテダニブ使用ありの 2 つの部分集団に一貫して，本薬の用量に伴って下痢の発現割合の上昇がみられた。下痢の初回発現までの期間の部分集団解析の結果は［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Section 15.3.1.1.5］を参照のこと。

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

表 2.1.2.8.1.4: 2　部分集団における下痢の発現状況－Treated set（1305-0023 試験：DBL1）

| Subgroup | Placebo | | | | Nera 9 mg bid | | | | Nera 18 mg bid | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | n | % | Rate/ 100PY | N | n | % | Rate/ 100PY | N | n | % | Rate/ 100PY |
| **All patients** | 392 | 98 | 25.0 | 25.5 | 393 | 121 | 30.8 | 34.0 | 391 | 143 | 36.6 | 44.8 |
| **Sex** | | | | | | | | | | | | |
| Male | 231 | 61 | 26.4 | 27.6 | 203 | 66 | 32.5 | 37.0 | 220 | 83 | 37.7 | 49.2 |
| Female | 161 | 37 | 23.0 | 22.6 | 190 | 55 | 29.0 | 30.9 | 171 | 60 | 35.1 | 39.9 |
| **Age** | | | | | | | | | | | | |
| <65 years | 149 | 37 | 24.8 | 24.0 | 142 | 37 | 26.1 | 26.6 | 152 | 38 | 25.0 | 26.1 |
| ≥65 years | 243 | 61 | 25.1 | 26.5 | 251 | 84 | 33.5 | 38.7 | 239 | 105 | 43.9 | 60.4 |
| **Race** | | | | | | | | | | | | |
| White | 226 | 64 | 28.3 | 31.0 | 224 | 82 | 36.6 | 46.1 | 235 | 100 | 42.6 | 57.7 |
| Asian | 154 | 30 | 19.5 | 17.9 | 161 | 37 | 23.0 | 21.7 | 145 | 42 | 29.0 | 31.6 |
| Black or African American | 7 | 3 | 42.9 | 48.6 | 3 | 1 | 33.3 | 40.5 | 6 | 0 | 0.0 | 0.0 |
| **Ethnicity** | | | | | | | | | | | | |
| Not Hispanic or Latino | 339 | 88 | 26.0 | 26.4 | 333 | 112 | 33.6 | 38.2 | 334 | 130 | 38.9 | 49.4 |
| Hispanic or Latino | 53 | 10 | 18.9 | 19.4 | 60 | 9 | 15.0 | 14.2 | 57 | 13 | 22.8 | 23.3 |
| **Baseline FVC % predicted** | | | | | | | | | | | | |
| ≤70% | 214 | 63 | 29.4 | 32.2 | 202 | 58 | 28.7 | 31.4 | 194 | 76 | 39.2 | 50.1 |
| >70% | 178 | 35 | 19.7 | 18.6 | 191 | 63 | 33.0 | 36.8 | 197 | 67 | 34.0 | 40.0 |
| **Background antifibrotic therapy** | | | | | | | | | | | | |
| No background therapy | 222 | 35 | 15.8 | 14.9 | 220 | 35 | 15.9 | 14.9 | 220 | 59 | 26.8 | 28.2 |
| Nintedanib | 170 | 63 | 37.1 | 42.3 | 173 | 86 | 49.7 | 71.0 | 171 | 84 | 49.1 | 76.7 |
| **Baseline body weight** | | | | | | | | | | | | |
| <65 kg | 131 | 28 | 21.4 | 20.2 | 150 | 43 | 28.7 | 30.3 | 127 | 46 | 36.2 | 43.7 |
| ≥65 kg | 261 | 70 | 26.8 | 28.4 | 243 | 78 | 32.1 | 36.5 | 264 | 97 | 36.7 | 45.4 |
| **Baseline HRCT pattern** | | | | | | | | | | | | |
| UIP or UIP-like fibrotic pattern | 275 | 68 | 24.7 | 25.5 | 290 | 91 | 31.4 | 34.4 | 275 | 102 | 37.1 | 45.8 |
| Other fibrotic pattern | 117 | 30 | 25.6 | 25.6 | 103 | 30 | 29.1 | 32.8 | 116 | 41 | 35.3 | 42.5 |
| **Underlying clinical ILD diagnosis** | | | | | | | | | | | | |
| Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia | 73 | 14 | 19.2 | 17.4 | 73 | 22 | 30.1 | 33.9 | 82 | 26 | 31.7 | 37.4 |
| Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia | 82 | 25 | 30.5 | 33.8 | 76 | 23 | 30.3 | 33.6 | 73 | 27 | 37.0 | 48.1 |
| Hypersensitivity pneumonitis | 77 | 22 | 28.6 | 32.3 | 83 | 26 | 31.3 | 37.6 | 73 | 33 | 45.2 | 68.9 |
| Autoimmune ILDs | 100 | 22 | 22.0 | 20.9 | 112 | 31 | 27.7 | 28.1 | 113 | 35 | 31.0 | 33.1 |
| Other ILDs | 60 | 15 | 25.0 | 26.4 | 49 | 19 | 38.8 | 44.1 | 50 | 22 | 44.0 | 55.1 |

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，HRCT：高分解能コンピュータ断層撮影，ILD：間質性肺疾患，N：総被験者数，n：下痢の有害事象を発現した被験者数，Nera：ネランドミラスト，PY：人・年，UIP：通常型間質性肺炎
発現率（/100PY）は，投与群ごとに各事象が認められた被験者数を観察人年で除して算出した。
引用元：CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.1.1.1: 2，Table 15.3.1.1.5.1: 6，Table 15.3.1.1.5.2: 6，Table 15.3.1.1.5.3: 6，Table 15.3.1.1.5.4: 6，Table 15.3.1.1.5.5: 6，Table 15.3.1.1.5.6: 6，Table 15.3.1.1.5.7: 6，Table 15.3.1.1.5.8: 6，Table 15.3.1.1.5.9: 6

特記すべき安全性に関する項目の「Gastrointestinal symptoms」に含まれるその他の事象については，検討した部分集団間で臨床的に意義のある差はみられなかった（[CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023

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

試験_c43862464_Table 15.3.1.1.5.1: 6，Table 15.3.1.1.5.2: 6，Table 15.3.1.1.5.3: 6，Table 15.1.1.5.4: 6，Table 15.3.1.1.5.5: 6，Table 15.3.1.1.5.6: 6，Table 15.3.1.1.5.7: 6，Table 15.3.1.1.5.8: 6，Table 15.3.1.1.5.9: 6］）。

ベースライン時のニンテダニブ使用の有無別の下痢の概要を表 2.1.2.8.1.4: 3 に示す。

ニンテダニブ使用なしの集団では，投与群にかかわらず重症度が軽度の下痢が多く認められたのに対して，ニンテダニブ使用ありの集団では，軽度と中等度の下痢の発現割合はすべての投与群でおおむね同程度であった。重度（CTCAE Grade 4 又は 5 の発現はなく CTCAE Grade 3 のみ）の下痢は，ニンテダニブ使用なしの集団で 2 名（本薬 9 mg 群），ニンテダニブ使用ありの集団で 8 名（プラセボ群 2 名，本薬 9 mg 群及び本薬 18 mg 群，各 3 名）に認められた。重篤な下痢が認められたプラセボ群 1 名はニンテダニブ使用ありの被験者であった。治験薬と因果関係ありと判断された下痢の発現割合には，ベースライン時のニンテダニブの使用の有無で臨床的に意義のある差はみられなかった。下痢により治験薬の投与中止に至った被験者は，ニンテダニブ使用なしの集団で 3 名（いずれも本薬 18 mg 群），ニンテダニブ使用ありの集団で 15 名（プラセボ群 2 名，本薬 9 mg 群 6 名，本薬 18 mg 群 7 名）であった。

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

表 2.1.2.8.1.4: 3　ベースライン時のニンテダニブ使用の有無別の下痢の概要－Treated set
（1305-0023 試験：DBL1）

| | Placebo | | Nera 9 mg bid | | Nera 18 mg bid | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | % | N | % | N | % |
| **No background nintedanib therapy** | | | | | | |
| Number of patients | 222 | | 220 | | 220 | |
| Patients with at least 1 AE 'diarrhoea' | 35 | 100.0 | 35 | 100.0 | 59 | 100.0 |
| CTCAE grade | | | | | | |
| Grade 1 (increase of <4 stools/day) | 21 | 60.0 | 24 | 68.6 | 37 | 62.7 |
| Grade 2 (increase of 4 to 6 stools/day) | 14 | 40.0 | 9 | 25.7 | 22 | 37.3 |
| Grade 3 (increase of ≥7 stools/day) | 0 | 0 | 2 | 5.7 | 0 | 0 |
| Grade 4 (life threatening) or Grade 5 (fatal) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Drug-related AE as assessed by the investigator | 15 | 42.9 | 24 | 68.6 | 44 | 74.6 |
| Permanent discontinuation of trial drug | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 5.1 |
| Serious diarrhoea AE | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **Nintedanib background therapy** | | | | | | |
| Number of patients | 170 | | 173 | | 171 | |
| Patients with at least 1 AE 'diarrhoea' | 63 | 100.0 | 86 | 100.0 | 84 | 100.0 |
| CTCAE grade | | | | | | |
| Grade 1 (increase of <4 stools/day) | 31 | 49.2 | 34 | 39.5 | 38 | 42.2 |
| Grade 2 (increase of 4 to 6 stools/day) | 30 | 47.6 | 49 | 57.0 | 43 | 51.2 |
| Grade 3 (increase of ≥7 stools/day) | 2 | 3.2 | 3 | 3.5 | 3 | 3.6 |
| Grade 4 (life threatening) or Grade 5 (fatal) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Drug-related AE as assessed by the investigator | 37 | 58.7 | 59 | 68.6 | 62 | 73.8 |
| Permanent discontinuation of trial drug | 2 | 3.2 | 6 | 7.0 | 7 | 8.3 |
| Serious diarrhoea AE | 1 | 1.6 | 0 | 0 | 0 | 0 |

AE：有害事象，bid：1 日 2 回（投与），CTCAE：有害事象共通用語規準，DBL1：初回データベースロック，N：number，Nera：ネランドミラスト
複数の有害事象が発現した場合，被験者を，最悪の重症度，最悪の治験薬との因果関係，最悪の転帰，及び最悪の治験薬に対する処置で 1 回のみ集計した。
引用元：CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.1.1.5.6: 1，Appendix 16.1.13.1_Table 8.3.1.1

### 2.1.2.8.1.5　「Malignancies」

特記すべき安全性に関する項目である「Malignancies」についての解析結果を要約する。

特記すべき安全性に関する項目の「Malignancies」

特記すべき安全性に関する項目の「Malignancies」の発現割合（重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象を含む）は，プラセボ群と比較して本薬群で高かった（プラセボ群 1.3%，本薬 9 mg 群 2.8%，本薬 18 mg 群 3.3%；以下同順）（表 2.1.2.8.1: 1）。PT でよくみられた有害事象（いずれかの投与群で 3 名以上に発現した有害事象）は，基底細胞癌（0.3%，0.8%，0.5%）及び皮膚有棘細胞癌（0%，0.3%，0.8%）であった（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.1.1.1: 14］）。特定の種類の「Malignancies」で問題となる傾向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

### 2.1.2.8.1.6 「Severe, serious and opportunistic infections including *Mycobacterium tuberculosis* infection」

特記すべき安全性に関する項目である「Severe, serious and opportunistic infections including *Mycobacterium tuberculosis* infection」及び治験担当医師から報告された AESI についての解析結果を要約する。

特記すべき安全性に関する項目の「Severe, serious and opportunistic infections including *Mycobacterium tuberculosis* infection」

試験全体のいずれかの投与群で 2 名以上に認められた特記すべき安全性に関する項目の「Severe, serious and opportunistic infections including *Mycobacterium tuberculosis* infection」を表 2.1.2.8.1.6: 1 に示す。

特記すべき安全性に関する項目の「Severe, serious and opportunistic infections including *Mycobacterium tuberculosis* infection」の発現割合（重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象を含む）は，投与群間で同程度であった（表 2.1.2.8.1: 1）。PT でよくみられた有害事象（いずれかの投与群で 5 名以上に発現した有害事象）は，肺炎，COVID-19，インフルエンザ及び気道感染であり発現割合に投与群間での差はみられなかった。

**表 2.1.2.8.1.6: 1 いずれかの群で 2 名以上に認められた特記すべき安全性に関する項目の「Severe, serious and opportunistic infections including *Mycobacterium tuberculosis* infection」－Treated set（1305-0023 試験：DBL1）**

| Safety topic[1] | Placebo | | | Nera 9 mg bid | | | Nera 18 mg bid | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | N | % | Rate/ 100PY | N | % | Rate/ 100PY | N | % | Rate/ 100PY |
| Number of patients | 392 | 100.0 | | 393 | 100.0 | | 391 | 100.0 | |
| Severe (CTCAE >2), serious and opportunistic infections incl. *M. tuberculosis* infections (SOC, SMQ narrow) | 66 | 16.8 | 15.0 | 61 | 15.5 | 13.7 | 57 | 14.6 | 13.1 |
| Pneumonia（肺炎） | 29 | 7.4 | 6.3 | 31 | 7.9 | 6.7 | 27 | 6.9 | 6.0 |
| COVID-19（COVID-19） | 9 | 2.3 | 1.9 | 6 | 1.5 | 1.3 | 4 | 1.0 | 0.9 |
| Influenza（インフルエンザ） | 2 | 0.5 | 0.4 | 2 | 0.5 | 0.4 | 5 | 1.3 | 1.1 |
| Pneumonia bacterial（細菌性肺炎） | 4 | 1.0 | 0.9 | 2 | 0.5 | 0.4 | 3 | 0.8 | 0.7 |
| Lower respiratory tract infection（下気道感染） | 1 | 0.3 | 0.2 | 3 | 0.8 | 0.6 | 4 | 1.0 | 0.9 |
| Bronchitis（気管支炎） | 2 | 0.5 | 0.4 | 4 | 1.0 | 0.8 | 1 | 0.3 | 0.2 |
| Respiratory tract infection（気道感染） | 1 | 0.3 | 0.2 | 5 | 1.3 | 1.1 | 1 | 0.3 | 0.2 |
| Upper respiratory tract infection（上気道感染） | 3 | 0.8 | 0.6 | 2 | 0.5 | 0.4 | 1 | 0.3 | 0.2 |
| Bronchopulmonary aspergillosis（気管支肺アスペルギルス症） | 0 | 0.0 | 0.0 | 3 | 0.8 | 0.6 | 2 | 0.5 | 0.4 |
| Sepsis（敗血症） | 1 | 0.3 | 0.2 | 2 | 0.5 | 0.4 | 2 | 0.5 | 0.4 |

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

表 2.1.2.8.1.6: 1　いずれかの群で 2 名以上に認められた特記すべき安全性に関する項目の「Severe, serious and opportunistic infections including *Mycobacterium tuberculosis* infection」－Treated set（1305-0023 試験：DBL1）（続き）

| Safety topic[1] | Placebo | | | Nera 9 mg bid | | | Nera 18 mg bid | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | N | % | Rate/ 100PY | N | % | Rate/ 100PY | N | % | Rate/ 100PY |
| Urinary tract infection（尿路感染） | 1 | 0.3 | 0.2 | 2 | 0.5 | 0.4 | 1 | 0.3 | 0.2 |
| COVID-19 pneumonia（COVID-19 肺炎） | 0 | 0.0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0.0 | 3 | 0.8 | 0.7 |
| Gastroenteritis（胃腸炎） | 2 | 0.5 | 0.4 | 0 | 0.0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 0.2 |
| Infection（感染） | 3 | 0.8 | 0.6 | 0 | 0.0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0.0 |
| Septic shock（敗血症性ショック） | 0 | 0.0 | 0.0 | 3 | 0.8 | 0.6 | 0 | 0.0 | 0.0 |
| Bacteraemia（菌血症） | 2 | 0.5 | 0.4 | 0 | 0.0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0.0 |
| Diverticulitis（憩室炎） | 2 | 0.5 | 0.4 | 0 | 0.0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0.0 |
| Pneumonia influenzal（インフルエンザ性肺炎） | 0 | 0.0 | 0.0 | 2 | 0.5 | 0.4 | 0 | 0.0 | 0.0 |
| Severe (CTCAE >2) or serious infections (SOC) | 65 | 16.6 | 14.7 | 56 | 14.3 | 12.6 | 55 | 14.1 | 12.7 |
| Opportunistic infections (SMQ narrow) | 5 | 1.3 | 1.1 | 6 | 1.5 | 1.3 | 5 | 1.3 | 1.1 |

MedDRA version used for reporting: 27.1
BIcMQ：ベーリンガーインゲルハイムがカスタマイズした MedDRA 検索式，bid：1 日 2 回（投与），CTCAE：有害事象共通用語規準，DBL1：初回データベースロック，HLGT：高位グループ語，HLT：高位語，MedDRA：国際医薬用語集，N：number，Nera：ネランドミラスト，PT：基本語，PY：人・年，SMQ：MedDRA 標準検索式，SOC：器官別大分類
発現率（/100PY）は，投与群ごとに各事象が認められた被験者数を観察人年で除して算出した。
本表には，特記すべき安全性に関する項目である「Severe, serious and opportunistic infections including *Mycobacterium tuberculosis* infection」について，いずれかの投与群で 2 名以上に認められた有害事象の PT を表示した。特記すべき安全性に関する項目である「Severe or serious infections」及び「Opportunistic infections」に含まれる PT はすべて，特記すべき安全性に関する項目である「Severe, serious and opportunistic infections including *Mycobacterium tuberculosis* infection」にも含まれる。
1　特記すべき安全性に関する項目の各項目に対して事象のグループ化に用いたタイプ（狭域/広域 SMQ，BIcMQ，HLT，HLGT 又は SOC）に含まれる PT の一覧を［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Appendix 16.2.7_Listing 3.1］に示す。
引用元：CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.1.1.1: 14

なお，ベースライン時に免疫抑制剤を使用していた部分集団でも，「Severe, serious and opportunistic infections including *Mycobacterium tuberculosis* infection」の発現割合の投与群間での差はみられなかった［CTD 5.3.5.1-03-07_csap103_206893_11203131_Table 13.2.1.4］。

Time-to-event 解析

特記すべき安全性に関する項目の「Severe or serious infections」（SOC「感染症および寄生虫症」のうち，重篤な有害事象の基準に合致する又は CTCAE Grade 3 以上である PT）の初回発現までの期間の解析結果を［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.1.1.4.7: 1，Figure 15.3.1.1.4.7: 1］に示す。

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

治験担当医師から報告された AESI の「severe, serious, opportunistic, or *M. tuberculosis* infections」

AESI の「severe, serious, opportunistic, or *M. tuberculosis* infections」が認められた被験者の割合は低く，投与群間で同程度であった（プラセボ群 14.3%，本薬 9 mg 群 13.2%，本薬 18 mg 群 13.3% ; 以下同順）（表 2.1.2.8.1: 1）。「severe, serious, opportunistic, or *M. tuberculosis* infections」に含まれる PT でよくみられた有害事象（いずれかの投与群で 5 名以上報告された有害事象）は，肺炎（6.4%，7.4%，6.7%）及び COVID-19（2.0%，1.5%，0.8%）であった（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.1.1.1: 12］）。

### 2.1.2.8.1.7 心血管イベント

心血管イベントの特記すべき安全性に関する項目である「MACE」，「Tachyarrhythmia」及び「QT prolongation」，並びに判定委員会による判定に基づく「MACE」についての解析結果を要約する。

特記すべき安全性に関する項目の「MACE」，「Tachyarrhythmia」及び「QT prolongation」

特記すべき安全性に関する項目の「MACE」の発現割合は，投与群間で同程度であった（表 2.1.2.8.1: 1）。「QT prolongation」を発現した被験者は，本薬 9 mg 群の 3 名（0.8%）及び本薬 18 mg 群の 2 名（0.5%）のみであり，投与群間で重要な差はないと考えられた。「Tachyarrhythmia」の発現割合はプラセボ群と比較して本薬群で高かった。「Tachyarrhythmia」に含まれる PT でよくみられた有害事象（いずれかの投与群で 3 名以上に発現した有害事象）は，心房細動（プラセボ群 0.3%，本薬 9 mg 群 1.8%，本薬 18 mg 群 2.6% ; 以下同順）及び洞性頻脈（0%，0.8%，0%）であった。「MACE」に含まれる PT でよくみられた有害事象（いずれかの投与群で 3 名以上に発現した有害事象）は，急性心筋梗塞（0.3%，0.3%，0.8%）及び脳卒中（0.8%，0.3%，0.3%）であった（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.1.1.1: 14］）。

判定委員会による判定に基づく「MACE」

判定委員会によって「MACE」と判定された有害事象及び判定結果の要約を表 2.1.2.8.1.7: 1 に示す。「MACE」と判定された有害事象に投与群間での差はみられなかった。「致死的な MACE と判定された有害事象」に含まれる PT でよくみられた有害事象（いずれかの投与群で 3 名以上に発現した有害事象）は，心突然死であった。「非致死的な MACE と判定された有害事象」に含まれる PT でよくみられた有害事象（いずれかの投与群で 3 名以上に発現した有害事象）は，心筋梗塞及び脳卒中であった。

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

表 2.1.2.8.1.7: 1　判定委員会によって MACE と判定された有害事象及び判定結果の要約－Treated set（1305-0023 試験：DBL1）

| | Placebo | | | Nera 9 mg bid | | | Nera 18 mg bid | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | % | Rate/ 100PY | N | % | Rate/ 100PY | N | % | Rate/ 100PY |
| Number of patients | 392 | 100.0 | | 393 | 100.0 | | 391 | 100.0 | |
| Patients with an AE categorised as MACE | 18 | 4.6 | 3.9 | 22 | 5.6 | 4.7 | 24 | 6.1 | 5.3 |
| Adjudicated as MACE (fatal or non-fatal) | 4 | 1.0 | 0.9 | 8 | 2.0 | 1.7 | 7 | 1.8 | 1.5 |
| Adjudicated as fatal MACE | 1 | 0.3 | 0.2 | 5 | 1.3 | 1.1 | 1 | 0.3 | 0.2 |
| Sudden cardiac death | 1 | 0.3 | 0.2 | 3 | 0.8 | 0.6 | 0 | 0 | 0 |
| Cardiovascular procedures | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 | 0.2 | 1 | 0.3 | 0.2 |
| Other cardiovascular causes | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 | 0.2 | 0 | 0 | 0 |
| Adjudicated as non-fatal MACE | 3 | 0.8 | 0.6 | 3 | 0.8 | 0.6 | 6 | 1.5 | 1.3 |
| Myocardial infarction | 1 | 0.3 | 0.2 | 2 | 0.5 | 0.4 | 3 | 0.8 | 0.7 |
| Stroke | 2 | 0.5 | 0.4 | 1 | 0.3 | 0.2 | 3 | 0.8 | 0.7 |
| Haemorrhagic | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 | 0.2 |
| Ischaemic | 2 | 0.5 | 0.4 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0.5 | 0.4 |
| Undetermined | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.3 | 0.2 | 0 | 0 | 0 |
| Adjudicated as not MACE | 14 | 3.6 | 3.0 | 15 | 3.8 | 3.2 | 17 | 4.4 | 3.8 |

AE：有害事象，bid：1 日 2 回（投与），CRF：症例報告書，DBL1：初回データベースロック，EAC：Endpoint Adjudication Committee，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，PY：人・年
発現率（/100PY）は，投与群ごとに各事象が認められた被験者数を観察人年で除して算出した。
MACE（EAC charter［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Appendix 16.1.13.8］に規定された複数の MedDRA 検索カテゴリーに含まれる）に分類されたすべての有害事象は，判定委員会に諮られた。20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日までに各施設で CRF ページに入力された事象のみが，DBL1 までに判定のために送られた。
引用元：CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.1.1.3: 1～2

### 2.1.2.8.1.8　「Foetal loss」

DBL1 までに妊娠の報告はなかったため，事前に定義した特記すべき安全性に関する項目の「Foetal loss」の評価対象となる症例はなかった。

### 2.1.2.8.1.9　「Potential DILI」

本項では，特記すべき安全性に関する項目である「Potential DILI」及び治験担当医師から報告された AESI についての解析結果を要約する。治験薬投与下における肝酵素値及びビリルビン値の上昇についても記述する。

特記すべき安全性に関する項目の「Potential DILI」

特記すべき安全性に関する項目の「Potential DILI」の発現割合（重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象を含む）は，投与群間で同程度であった（表 2.1.2.8.1: 1）。特記すべき安全性に関する項目の「Potential DILI」の PT 別の発現割合は［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.1.1.1: 14］を参照のこと。

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

治験担当医師から報告された AESI の「potential severe DILI」

AESI の「potential severe DILI」が認められた被験者は 6 名であった（表 2.1.2.8.1: 1）。投与群別の内訳は，プラセボ群 3 名（0.8% ; 薬物性肝障害，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び肝不全，各 1 名［0.3%］），本薬 9 mg 群 1 名（0.3%，薬物性肝障害）及び本薬 18 mg 群 2 名（0.5% ; 肝損傷及び薬物性肝障害の疑い，各 1 名［0.3%］）であった（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.1.1.1: 12］）。AESI の「potential severe DILI」が認められた 6 名中 4 名は，有害事象発現時にニンテダニブの投与を受けていた（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Listing 15.4.2: 3，Appendix 16.2.4_Listing 5］）。

肝酵素及びビリルビン上昇

肝酵素及びビリルビンの臨床検査値に，臨床的に意義のある経時的な変化はみられず，臨床的に意義のある投与群間の差もみられなかった（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.2.1: 1］）。ベースライン時に正常範囲内であった被験者で，PCSA はほとんどみられず，投与群間でおおむね同程度であった（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.2.1: 3］）。いずれの投与群でも，多くの被験者がベースライン時に正常範囲内の値を示しており，大部分がこの範囲内の値を投与期間中も維持し，後述する ALP の上昇を除き，問題となると判断された変動は少なかった（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.2.1: 4～5］）。

肝酵素値の上昇がみられた被験者の割合を表 2.1.2.8.1.9: 1 に示す。

肝酵素値の上昇がみられた被験者の割合は低く，投与群間で同程度であった。AESI の「potential severe DILI」の基準に該当する肝酵素値の上昇は，ニンテダニブ使用なしのプラセボ群の 1 名（患者#[redacted]），ニンテダニブ使用ありのプラセボ群の 1 名（患者#[redacted]），ニンテダニブ使用なしの本薬 9 mg 群の 1 名（患者#[redacted]）及びニンテダニブ使用ありの本薬 18 mg 群の 1 名（患者#[redacted]）に認められた。

- プラセボ群の患者#[redacted] では，Day 297 に重篤な有害事象（入院又は入院期間の延長が必要となった事象）として E 型肝炎（CTCAE Grade 3）が報告され，AST 及び ALT の上昇（ULN の 10 倍以上）並びに及びビリルビンの上昇（ULN の 2 倍以上）がみられた。本事象に対する治療が行われ，治験薬の投与が中断され，44 日後に再開された。本事象は治験担当医師により治験薬との因果関係なしと判断され，発現から 44 日後に回復した。（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Listing 15.4.1: 1，Appendix 16.2.7_Listing 1.2，Section 15.4.3］）。
- プラセボ群の患者#[redacted] では，Day 86 に重篤な有害事象（その他の理由で重篤とみなした事象）として薬物性肝障害（CTCAE Grade 3）が報告され，ALT の上昇（ULN の 10 倍以上）がみられた。治験薬の投与は中断され，16 日後に再開された。本事象は治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断され，発現から 22 日後に回復した（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Listing 15.4.1: 1，Appendix 16.2.7_Listing 1.2，Section 15.4.3］）。

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

- 本薬 9 mg 群の患者#[redacted] では，Day 1 に重篤な有害事象（その他の理由で重篤とみなした事象）として薬物性肝障害（CTCAE Grade 3）が報告され，ALT の上昇（ULN の 3 倍以上），ビリルビンの上昇（ULN の 2 倍以上）及び ALP の上昇（ULN の 2 倍以上）がみられた。本被験者では治験薬の初回投与前に検査のため採血が行われ，検査結果の受領後，治験薬の投与を中止し，2 日後に本治験を中止した。本事象は，実際には治験薬投与開始前の事象であり，治験担当医師により治験薬との因果関係なしと判断された（[CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Listing 15.4.1: 1，Appendix 16.2.7_Listing 1.2，Section 15.4.3]）。
- 本薬 18 mg 群の患者#[redacted] では，Day 43 に重篤な有害事象（その他の理由で重篤とみなした事象）として薬物性肝障害の疑い（CTCAE Grade 3）が報告され，AST 及び ALT の上昇（ULN の 10 倍以上）がみられた。治験薬の投与は中断され，11 日後に再開された。本事象は治験担当医師により治験薬との因果関係なしと判断され，3 日後に診断された胆石症と関連があると考えられ，発現から 6 日後に回復した（[CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Listing 15.4.1: 1，Appendix 16.2.7_Listing 1.2，Section 15.4.3]）。

表 2.1.2.8.1.9: 1　肝酵素値の上昇がみられた被験者の割合－Treated set（1305-0023 試験：DBL1）

| Elevated liver enzymes criteria | Placebo | | Nera 9 mg bid | | Nera 18 mg bid | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | % | N | % | N | % |
| Number of patients | 392 | 100.0 | 393 | 100.0 | 391 | 100.0 |
| ALT and/or AST | | | | | | |
| ≥3x ULN | 9 | 2.3 | 3 | 0.8 | 3 | 0.8 |
| ≥5x ULN | 3 | 0.8 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 |
| ≥10x ULN | 2 | 0.5 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| ≥20x ULN | 1 | 0.3 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ALT and/or AST ≥3x ULN, combined with[1] | | | | | | |
| Total bilirubin ≥2x ULN | 1 | 0.3 | 1[2] | 0.3 | 0 | 0 |

ALP：アルカリフォスファターゼ，ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，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，ULN：正常範囲上限
1　ALT 及び/又は AST の上昇後 30 日以内
2　本被験者では，ALP が ULN の 2 倍以上であったことから，Hy's law の基準を満たさなかった。
引用元：CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.2.1: 6

アルカリフォスファターゼ（ALP）

ALP について，本薬群とプラセボ群の間でベースライン値に臨床的に重要な差はみられなかった。治験期間中（DBL1 まで）に，本薬群では，ALP の平均値及び中央値にベースライン値からの上昇がみられ，本薬 9 mg 群と比較して本薬 18 mg 群で大きかった（表 2.1.2.8.1.9: 2）。これらの変化に臨床的意義はないと考えられた。

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

表 2.1.2.8.1.9: 2　ALP（U/L）の記述統計量－Treated set（1305-0023 試験：DBL1）

| Treatment group | Baseline | | | Last value on treatment | | | Change from baseline to last value on treatment | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Mean (SD) | Median (Q1,Q3) | N | Mean (SD) | Median (Q1,Q3) | N | Mean (SD) | Median (Q1,Q3) |
| Placebo | 392 | 74.2 (29.6) | 69.4 (54.3,89.7) | 383 | 76.0 (29.0) | 71.5 (56.3,90.7) | 383 | 2.6 (24.3) | 2.6 (−6.1,10.4) |
| Nera 9 mg bid | 393 | 78.3 (39.4) | 71.7 (54.3,92.7) | 383 | 82.3 (41.0) | 73.5 (57.3,97.8) | 383 | 4.4 (32.9) | 2.6 (−6.5,13.1) |
| Nera 18 mg bid | 391 | 77.5 (34.0) | 71.5 (57.3,90.7) | 382 | 85.5 (38.0) | 75.7 (60.3,100.4) | 382 | 7.8 (25.2) | 6.1 (−3.0,17.2) |

ALP：アルカリフォスファターゼ，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，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 15.3.2.1: 1

ALP のベースライン値から治験薬投与下の最終値又は最悪値へのシフトにおいて，正常範囲内から ULN 超へシフトした被験者の割合は，本薬 18 mg 群で高かった（表 2.1.2.8.1.9: 3）。

表 2.1.2.8.1.9: 3　ALP（U/L）のベースライン値から治験薬投与下の最終値又は最悪値へのシフトにおいて，正常範囲内から ULN 超へシフトした被験者の割合－Treated set（1305-0023 試験：DBL1）

| Treatment group | Normal to >ULN at last value on treatment | | | Normal to >ULN at worst value on treatment | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | N analysed | n | % | N analysed | n | % |
| Placebo | 360 | 14 | 3.6 | 360 | 41 | 10.5 |
| Nera 9 mg bid | 343 | 21 | 5.3 | 343 | 44 | 11.2 |
| Nera 18 mg bid | 357 | 25 | 6.4 | 357 | 60 | 15.3 |

ALP：アルカリフォスファターゼ，bid：1 日 2 回（投与），DBL1：初回データベースロック，N：ベースライン値が正常範囲内であった被験者数，n：治験薬投与下の最終値又は最悪値が正常範囲上限超であった被験者数，
Nera：ネランドミラスト，ULN：正常範囲上限
引用元：CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.2.1: 4～5

有害事象として PT の血中アルカリホスファターゼ増加が認められた被験者の割合は低く，いずれの投与群でも同程度であった（プラセボ群 0%［0/392 名］，本薬 9 mg 群 0.3%［1/393 名］，本薬 18 mg 群 0.5%［2/391 名］）（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.1.1.1: 2］）。血中アルカリホスファターゼ増加のうち，重篤な有害事象，重度の有害事象及び治験薬と因果関係ありと判断された有害事象は認められなかった（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Appendix 16.2.7_Listing 1.1］）。

### 2.1.3　併合解析（SAF1 及び SAF1c）（1305-0014 試験；DBL2，1305-0023 試験；DBL1）：IPF+PPF

SAF1/SAF1c を対象とした 1305-0014 試験（DBL2）及び 1305-0023 試験（DBL1）の投与期間全体のデータに基づく安全性評価について併合解析を行った結果を，以下に要約する。1305-0014 試験及び 1305-0023 試験を併合した本薬の安全性プロファイルは，試験ごとに別々に記述された安

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

全性プロファイル（2.1.1 項及び 2.1.2 項参照）と類似し，併合解析から新たな安全性の知見は認められなかった。52 週目までの安全性の結果は，全体の試験結果とおおむね一致した（［CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Section 2.3.1.2，Section 2.4.1.2，Section 2.5.1.2］参照）。

本項では，SAF1（Treated set 全体）及び SAF1c（ピルフェニドンの投与を受けた被験者を除いた集団，事後解析）の安全性の結果を，それぞれ本薬 9 mg 群，本薬 18 mg 群及びプラセボ群の 3 つの投与群について示す。これは，IPF 及び PPF 患者に対する申請用法及び用量（案）（本薬 18 mg 1 日 2 回を推奨。患者の忍容性に応じて，9 mg 1 日 2 回に減量可能。ただし，ピルフェニドンを使用している患者は，9 mg 1 日 2 回への減量は不可，詳細は［CTD 2.5_6.2 項］参照）に対応している。

### 2.1.3.1 有害事象の概要

有害事象の概要を表 2.1.3.1: 1 に示す。

1305-0014 試験及び 1305-0023 試験の併合解析対象集団全体（SAF1）で，有害事象，重度の有害事象又は投与中止に至った有害事象の発現割合は，本薬 9 mg 群，本薬 18 mg 群及びプラセボ群の 3 つの投与群いずれもおおむね同程度であった。治験薬との因果関係ありと判断された有害事象及び投与中断に至った有害事象の発現割合は，本薬の投与量の増加に伴い上昇した。重篤な有害事象（死亡に至った有害事象を含む）の発現割合は，プラセボ群と比較して本薬群で低かった。

ピルフェニドンの投与を受けていない被験者集団（SAF1c）でも，同様の傾向がみられた。

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

表 2.1.3.1: 1　有害事象の概要－Treated set（SAF1/SAF1c）

| | Overall population (SAF1) | | | | | | Non-pirfenidone population (SAF1c) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo | | Nera 9 mg bid | | Nera 18 mg bid | | Placebo | | Nera 9 mg bid | | Nera 18 mg bid | |
| Category of AE | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Number of patients | 785 | 100.0 | 785 | 100.0 | 783 | 100.0 | 651 | 100.0 | 665 | 100.0 | 655 | 100.0 |
| Patients with any AE | 755 | 96.2 | 740 | 94.3 | 743 | 94.9 | 625 | 96.0 | 626 | 94.1 | 619 | 94.5 |
| Severe AEs[1] | 281 | 35.8 | 271 | 34.5 | 271 | 34.6 | 234 | 35.9 | 224 | 33.7 | 231 | 35.3 |
| Investigator-defined drug-related AEs | 278 | 35.4 | 336 | 42.8 | 386 | 49.3 | 228 | 35.0 | 294 | 44.2 | 346 | 52.8 |
| AELDs | 97 | 12.4 | 92 | 11.7 | 107 | 13.7 | 81 | 12.4 | 82 | 12.3 | 93 | 14.2 |
| AEs leading to temporary treatment interruption | 135 | 17.2 | 161 | 20.5 | 167 | 21.3 | 110 | 16.9 | 141 | 21.2 | 149 | 22.8 |
| Serious AEs | 335 | 42.7 | 299 | 38.1 | 303 | 38.7 | 269 | 41.3 | 253 | 38.1 | 250 | 38.2 |
| Resulted in death | 55 | 7.0 | 39 | 5.0 | 19 | 2.4 | 45 | 6.9 | 32 | 4.8 | 15 | 2.3 |
| Life threatening | 33 | 4.2 | 41 | 5.2 | 33 | 4.2 | 31 | 4.8 | 34 | 5.1 | 27 | 4.1 |
| Disability or permanent damage | 0 | 0 | 2 | 0.3 | 5 | 0.6 | 0 | 0 | 2 | 0.3 | 2 | 0.3 |
| Required or prolonged hospitalisation | 249 | 31.7 | 223 | 28.4 | 244 | 31.2 | 205 | 31.5 | 189 | 28.4 | 205 | 31.3 |
| Other medically important serious events | 144 | 18.3 | 117 | 14.9 | 116 | 14.8 | 113 | 17.4 | 97 | 14.6 | 90 | 13.7 |

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

### 2.1.3.2　比較的よくみられる有害事象

SAF1 及び SAF1c のいずれかの群で 5%超に認められた有害事象を表 2.1.3.2: 1 に示す。

1305-0014 試験及び 1305-0023 試験の併合解析対象集団全体（SAF1）では，SOC 別によくみられた有害事象は，「感染症および寄生虫症」，「胃腸障害」及び「呼吸器，胸郭および縦隔障害」であった。PT 別によくみられた有害事象は，下痢，咳嗽及び COVID-19 であった。下痢の発現割合は，本薬群で高く，本薬 18 mg 群で最も高かった（プラセボ群 21.7%，本薬 9 mg 群 31.5%，本薬 18 mg 群 39.5%）。悪心，食欲減退，体重減少，背部痛及び気道感染の発現割合は，プラセボ群と比べて本薬群で高かったが，状態悪化（ILD の急性増悪又はその疑いを含む）及び呼吸困難の発現割合は，プラセボ群と比べて本薬群で低かった。その他の PT 別の有害事象の発現割合は，投与群間でおおむね同程度であった。

ピルフェニドンの投与を受けていない被験者集団（SAF1c）でも同様の傾向が認められた。

医学的分類別の有害事象を，2.1.3.8.1.4 項（「gastrointestinal symptoms」），2.1.3.8.1.6 項（「Severe, serious and opportunistic infections including *Mycobacterium tuberculosis* infection」」）及び 2.1.3.8.1.3 項（「weight decrease」）に示す。1305-0014 試験及び 1305-0023 試験の治験薬投与下（on-treatment）で発現したすべての有害事象（発現割合を含む），［CTD 5.3.5.3-

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

04_SAF1_206893_11127943_Table 3.1.1.1.5 ］（SAF1）及び［CTD 5.3.5.3-08_csap149SAF1c_206893_11127930_Table 3.1.1.1.5］（SAF1c）に示す。

表 2.1.3.2: 1 いずれかの群で PT 別に 5%超に認められた有害事象－Treated set（SAF1/SAF1c）

| | Overall population (SAF1) | | | | | | Non-pirfenidone population (SAF1c) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC<br>PT | Placebo | | Nera 9 mg bid | | Nera 18 mg bid | | Placebo | | Nera 9 mg bid | | Nera 18 mg bid | |
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Number of patients | 785 | 100.0 | 785 | 100.0 | 783 | 100.0 | 651 | 100.0 | 665 | 100.0 | 655 | 100.0 |
| Patients with any AE | 755 | 96.2 | 740 | 94.3 | 743 | 94.9 | 625 | 96.0 | 626 | 94.1 | 619 | 94.5 |
| Infections and infestations（感染症および寄生虫症） | 517 | 65.9 | 493 | 62.8 | 500 | 63.9 | 430 | 66.1 | 412 | 62.0 | 408 | 62.3 |
| COVID-19（COVID-19） | 120 | 15.3 | 117 | 14.9 | 104 | 13.3 | 98 | 15.1 | 90 | 13.5 | 82 | 12.5 |
| Upper respiratory tract infection（上気道感染） | 107 | 13.6 | 88 | 11.2 | 107 | 13.7 | 87 | 13.4 | 73 | 11.0 | 92 | 14.1 |
| Nasopharyngitis（上咽頭炎） | 95 | 12.1 | 93 | 11.9 | 88 | 11.2 | 79 | 12.1 | 80 | 12.0 | 73 | 11.2 |
| Pneumonia（肺炎） | 72 | 9.2 | 74 | 9.4 | 76 | 9.7 | 58 | 8.9 | 62 | 9.3 | 62 | 9.5 |
| Bronchitis（気管支炎） | 66 | 8.4 | 62 | 7.9 | 58 | 7.4 | 49 | 7.5 | 49 | 7.4 | 45 | 6.9 |
| Respiratory tract infection（気道感染） | 30 | 3.8 | 40 | 5.1 | 49 | 6.3 | 23 | 3.5 | 33 | 5.0 | 39 | 6.0 |
| Urinary tract infection（尿路感染） | 44 | 5.6 | 36 | 4.6 | 33 | 4.2 | 40 | 6.1 | 32 | 4.8 | 28 | 4.3 |
| Influenza（インフルエンザ） | 38 | 4.84 | 29 | 3.69 | 39 | 4.98 | 34 | 5.22 | 26 | 3.91 | 34 | 5.19 |
| Gastrointestinal disorders（胃腸障害） | 339 | 43.2 | 401 | 51.1 | 433 | 55.3 | 291 | 44.7 | 357 | 53.7 | 371 | 56.6 |
| Diarrhoea（下痢） | 170 | 21.7 | 247 | 31.5 | 309 | 39.5 | 159 | 24.4 | 229 | 34.4 | 278 | 42.4 |
| Nausea（悪心） | 56 | 7.1 | 71 | 9.0 | 77 | 9.8 | 46 | 7.1 | 61 | 9.2 | 65 | 9.9 |
| Vomiting（嘔吐） | 43 | 5.5 | 39 | 5.0 | 48 | 6.1 | 39 | 6.0 | 36 | 5.4 | 46 | 7.0 |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害） | 334 | 42.6 | 311 | 39.6 | 288 | 36.8 | 274 | 42.1 | 244 | 36.7 | 232 | 35.4 |
| Cough（咳嗽） | 134 | 17.1 | 125 | 15.9 | 129 | 16.5 | 99 | 15.2 | 97 | 14.6 | 98 | 15.0 |
| Dyspnoea（呼吸困難） | 101 | 12.9 | 87 | 11.1 | 79 | 10.1 | 80 | 12.3 | 67 | 10.1 | 62 | 9.5 |
| General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態） | 263 | 33.5 | 233 | 29.7 | 239 | 30.5 | 223 | 34.3 | 192 | 28.9 | 195 | 29.8 |
| Condition aggravated（状態悪化） | 117 | 14.9 | 91 | 11.6 | 83 | 10.6 | 101 | 15.5 | 75 | 11.3 | 66 | 10.1 |
| Fatigue（疲労） | 47 | 6.0 | 56 | 7.1 | 51 | 6.5 | 37 | 5.7 | 43 | 6.5 | 40 | 6.1 |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害） | 186 | 23.7 | 187 | 23.8 | 193 | 24.7 | 155 | 23.8 | 159 | 23.9 | 153 | 23.4 |
| Arthralgia（関節痛） | 45 | 5.7 | 51 | 6.5 | 44 | 5.6 | 39 | 6.0 | 45 | 6.8 | 37 | 5.7 |
| Back pain（背部痛） | 27 | 3.4 | 39 | 5.0 | 53 | 6.8 | 22 | 3.4 | 32 | 4.8 | 42 | 6.4 |
| Investigations（臨床検査） | 157 | 20.0 | 191 | 24.3 | 199 | 25.4 | 130 | 20.0 | 155 | 23.3 | 176 | 26.9 |
| Weight decreased（体重減少） | 64 | 8.2 | 79 | 10.1 | 97 | 12.4 | 56 | 8.6 | 64 | 9.6 | 87 | 13.3 |

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

表 2.1.3.2: 1　いずれかの群で PT 別に 5%超に認められた有害事象－Treated set（SAF1/SAF1c）（続き）

| SOC<br>PT | Overall population (SAF1) | | | | | | Non-pirfenidone population (SAF1c) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo | | Nera 9 mg bid | | Nera 18 mg bid | | Placebo | | Nera 9 mg bid | | Nera 18 mg bid | |
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Psychiatric disorders（精神障害） | 157 | 20.0 | 159 | 20.3 | 165 | 21.1 | 123 | 18.9 | 137 | 20.6 | 140 | 21.4 |
| Depression（うつ病） | 83 | 10.6 | 77 | 9.8 | 79 | 10.1 | 63 | 9.7 | 66 | 9.9 | 65 | 9.9 |
| Anxiety（不安） | 70 | 8.9 | 72 | 9.2 | 76 | 9.7 | 55 | 8.5 | 63 | 9.5 | 62 | 9.5 |
| Nervous system disorders（神経系障害） | 147 | 18.7 | 155 | 19.8 | 162 | 20.7 | 117 | 18.0 | 131 | 19.7 | 130 | 19.9 |
| Headache（頭痛） | 51 | 6.5 | 43 | 5.5 | 57 | 7.3 | 43 | 6.6 | 36 | 5.4 | 44 | 6.7 |
| Dizziness（浮動性めまい） | 34 | 4.3 | 44 | 5.6 | 37 | 4.7 | 29 | 4.5 | 35 | 5.3 | 33 | 5.0 |
| Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害） | 133 | 16.9 | 141 | 18.0 | 125 | 16.0 | 102 | 15.7 | 122 | 18.4 | 99 | 15.1 |
| Decreased appetite（食欲減退） | 57 | 7.3 | 64 | 8.2 | 74 | 9.5 | 39 | 6.0 | 51 | 7.7 | 56 | 8.6 |

MedDRA version used for reporting: 27.1
AE：有害事象，bid：1 日 2 回（投与），MedDRA：国際医薬用語集，N：number，Nera：ネランドミラスト，PT：基本語，SOC：器官別大分類
SAF1c は事後解析である。
引用元：CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Table 3.1.1.1.4，Table 3.1.1.1.5，CTD 5.3.5.3-08_csap149SAF1c_206893_11127930_Table 3.1.1.1.4

### 2.1.3.3　重度（CTCAE Grade 3 以上）の有害事象

1305-0014 試験及び 1305-0023 試験の併合解析の重度の有害事象は，1305-0014 試験（2.1.1.3 項参照）及び 1305-0023 試験（2.1.2.3 項参照）の個々の試験の結果と同様の傾向が認められた。1305-0014 試験及び 1305-0023 試験の治験薬投与下（on-treatment）で発現したすべての重度の有害事象（発現割合を含む）を，［CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Table 3.1.1.1.8］（SAF1）及び［CTD 5.3.5.3-08_csap149SAF1c_206893_11127930_Table 3.1.1.1.8］（SAF1c）に示す。

### 2.1.3.4　治験薬と因果関係ありと判断された有害事象

1305-0014 試験及び 1305-0023 試験の併合解析の治験薬と因果関係ありと判断された有害事象は，1305-0014 試験（2.1.1.4 項参照）及び 1305-0023 試験（2.1.2.4 項参照）の個々の試験の結果と同様の傾向が認められた。1305-0014 試験及び 1305-0023 試験の治験薬と因果関係ありと判断されたすべての有害事象（発現割合を含む）を，［CTD 5.3.5.3-04_ SAF1_206893_11127943_Table 3.1.1.1.9］（SAF1）及び［CTD 5.3.5.3-08_csap149SAF1c_206893_11127930_Table 3.1.1.1.9］（SAF1c）に示す。

### 2.1.3.5　死亡

SAF1 及び SAF1c のいずれかの群で 2 名以上に認められた治験薬投与下（治験薬の最終投与から 7 日以内）で死亡に至った有害事象を表 2.1.3.5: 1 に示す。

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

1305-0014 試験及び 1305-0023 試験の併合解析の被験者集団全体（SAF1）では，死亡に至った有害事象の発現割合はプラセボ群と比較して本薬群で低く，プラセボ群に対するリスク比は本薬 9 mg 群で 0.71（95%CI：0.48～1.06），本薬 18 mg 群で 0.35（95%CI：0.21～0.58）であった［CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Table 4.1.1.6］。

1305-0014 試験及び 1305-0023 試験の併合解析での治験薬投与下（on-treatment）で発現した死亡に至った有害事象（発現割合を含む）を，［CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Table 3.1.1.1.7］（SAF1）及び［CTD 5.3.5.3-08_csap149SAF1c_206893_11127930_Table 3.1.1.1.7］（SAF1c）に示す。最もよくみられた死亡に至った有害事象は状態悪化（ILD の急性増悪又はその疑いを含む）であり，本薬群と比較してプラセボ群で発現割合が高かった。その他の PT の発現割合はいずれの投与群でも 1%未満であった。ピルフェニドンの投与を受けていない被験者集団（SAF1c）でも同様の傾向が認められた。

表 2.1.3.5: 1　いずれかの群で PT 別に 2 名以上が死亡に至った有害事象－Treated set（SAF1/SAF1c）

| | Overall population (SAF1) | | | | | | Non-pirfenidone population (SAF1c) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC<br>PT | Placebo | | Nera 9 mg bid | | Nera 18 mg bid | | Placebo | | Nera 9 mg bid | | Nera 18 mg bid | |
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Number of patients | 785 | 100.0 | 785 | 100.0 | 783 | 100.0 | 651 | 100.0 | 665 | 100.0 | 655 | 100.0 |
| Patients with fatal AE | 55 | 7.0 | 39 | 5.0 | 19 | 2.4 | 45 | 6.9 | 32 | 4.8 | 15 | 2.3 |
| General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態） | 23 | 2.9 | 9 | 1.2 | 8 | 1.0 | 18 | 2.8 | 7 | 1.1 | 7 | 1.1 |
| Condition aggravated（状態悪化） | 16 | 2.0 | 7 | 0.9 | 7 | 0.9 | 12 | 1.8 | 5 | 0.8 | 6 | 0.9 |
| Death（死亡） | 3 | 0.4 | 2 | 0.3 | 0 | 0 | 3 | 0.5 | 2 | 0.3 | 0 | 0 |
| Disease progression（疾患進行） | 3 | 0.4 | 0 | 0 | 1 | 0.1 | 2 | 0.3 | 0 | 0 | 1 | 0.2 |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害） | 13 | 1.7 | 8 | 1.0 | 3 | 0.4 | 13 | 2.0 | 8 | 1.2 | 2 | 0.3 |
| Respiratory failure（呼吸不全） | 4 | 0.5 | 3 | 0.4 | 0 | 0 | 4 | 0.6 | 3 | 0.5 | 0 | 0 |
| Interstitial lung disease（間質性肺疾患） | 3 | 0.4 | 0 | 0 | 1 | 0.1 | 3 | 0.5 | 0 | 0 | 1 | 0.2 |
| Dyspnoea（呼吸困難） | 2 | 0.3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0.3 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Infections and infestations（感染症および寄生虫症） | 10 | 1.3 | 10 | 1.3 | 2 | 0.3 | 8 | 1.2 | 8 | 1.2 | 1 | 0.2 |
| Pneumonia（肺炎） | 4 | 0.5 | 4 | 0.5 | 0 | 0 | 4 | 0.6 | 2 | 0.3 | 0 | 0 |
| Septic shock（敗血症性ショック） | 1 | 0.1 | 2 | 0.3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0.3 | 0 | 0 |
| Cardiac disorders（心臓障害） | 3 | 0.4 | 9 | 1.2 | 1 | 0.1 | 2 | 0.3 | 6 | 0.9 | 1 | 0.2 |
| Cardiac arrest（心停止） | 2 | 0.3 | 1 | 0.1 | 0 | 0 | 1 | 0.2 | 1 | 0.2 | 0 | 0 |

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

表 2.1.3.5: 1　いずれかの群で PT 別に 2 名以上が死亡に至った有害事象－Treated set（SAF1/SAF1c）（続き）

| SOC PT | Overall population (SAF1) | | | | | | Non-pirfenidone population (SAF1c) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo | | Nera 9 mg bid | | Nera 18 mg bid | | Placebo | | Nera 9 mg bid | | Nera 18 mg bid | |
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Acute myocardial infarction（急性心筋梗塞） | 0 | 0 | 2 | 0.3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.2 | 0 | 0 |
| Cardiogenic shock（心原性ショック） | 0 | 0 | 2 | 0.3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0.3 | 0 | 0 |
| Ischaemic cardiomyopathy（虚血性心筋症） | 0 | 0 | 2 | 0.3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.2 | 0 | 0 |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)（良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）） | 3 | 0.4 | 1 | 0.1 | 3 | 0.4 | 2 | 0.3 | 1 | 0.2 | 2 | 0.3 |
| Vascular disorders（血管障害） | 1 | 0.1 | 1 | 0.1 | 1 | 0.1 | 1 | 0.2 | 1 | 0.2 | 1 | 0.2 |
| Nervous system disorders（神経系障害） | 1 | 0.1 | 1 | 0.1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.2 | 0 | 0 |
| Blood and lymphatic system disorders（血液およびリンパ系障害） | 1 | 0.1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Gastrointestinal disorders（胃腸障害） | 0 | 0 | 1 | 0.1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.2 | 0 | 0 |
| Injury, poisoning and procedural complications（傷害、中毒および処置合併症） | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.2 |

MedDRA version used for reporting: 27.1
AE：有害事象，bid：1 日 2 回（投与），MedDRA：国際医薬用語集，N：number，Nera：ネランドミラスト，PT：基本語，SOC：器官別大分類
SAF1c は事後解析である。
引用元：CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Table 3.1.1.1.7，CTD 5.3.5.3-08_csap149SAF1c_206893_11127930_Table 3.1.1.1.7

## 2.1.3.6　重篤な有害事象（死亡を含む）

SAF1 及び SAF1c のいずれかの群で 1%以上に認められた重篤な有害事象を表 2.1.3.6: 1 に示す。

1305-0014 試験及び 1305-0023 試験の併合解析の被験者集団全体（SAF1）では，重篤な有害事象の発現割合がプラセボ群と比較して本薬群で低かった。重篤な有害事象でよくみられた SOC は，「感染症および寄生虫症」，「呼吸器、胸郭および縦隔障害」及び「一般・全身障害および投与部位の状態」であった。重篤な有害事象で最もよくみられた PT は，状態悪化，肺炎，肺高血圧症及び呼吸不全であった。その他の重篤な有害事象の発現割合は，各投与群とも 2%未満であった。すべての PT 別の重篤な有害事象の発現割合は投与群間でおおむね同程度であり，状態悪化の重篤

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

な有害事象の発現割合は本薬群で低く，呼吸困難の重篤な有害事象の発現割合は，プラセボ群及び本薬 9 mg 群と比べて本薬 18 mg 群で低かった。

ピルフェニドンの投与を受けていない被験者集団（SAF1c）でも同様の傾向が認められた。

1305-0014 試験及び 1305-0023 試験の併合解析での治験薬投与下（on-treatment）で発現した重篤な有害事象（発現割合を含む）を，［CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Table 3.1.1.1.6］（SAF1）及び［CTD 5.3.5.3-08_csap149SAF1c_206893_11127930_Table 3.1.1.1.6］（SAF1c）に示す。

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

表 2.1.3.6: 1　いずれかの群で PT 別に 1%超に認められた重篤な有害事象－Treated set（SAF1/SAF1c）

| | Overall population (SAF1) | | | | | | Non-pirfenidone population (SAF1c) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC<br>PT | Placebo | | Nera 9 mg bid | | Nera 18 mg bid | | Placebo | | Nera 9 mg bid | | Nera 18 mg bid | |
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Number of patients | 785 | 100.0 | 785 | 100.0 | 783 | 100.0 | 651 | 100.0 | 665 | 100.0 | 655 | 100.0 |
| Patients with at least 1 SAE | 335 | 42.7 | 299 | 38.1 | 303 | 38.7 | 269 | 41.3 | 253 | 38.1 | 250 | 38.2 |
| Infections and infestations（感染症および寄生虫症） | 102 | 13.0 | 89 | 11.3 | 95 | 12.1 | 87 | 13.4 | 79 | 11.9 | 81 | 12.4 |
| Pneumonia（肺炎） | 50 | 6.4 | 45 | 5.7 | 42 | 5.4 | 39 | 6.0 | 40 | 6.0 | 37 | 5.7 |
| COVID-19（COVID-19） | 11 | 1.4 | 9 | 1.2 | 7 | 0.9 | 10 | 1.5 | 8 | 1.2 | 5 | 0.8 |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害） | 114 | 14.5 | 86 | 11.0 | 73 | 9.3 | 95 | 14.6 | 63 | 9.5 | 59 | 9.0 |
| Pulmonary hypertension（肺高血圧症） | 22 | 2.8 | 16 | 2.0 | 22 | 2.8 | 17 | 2.6 | 11 | 1.7 | 16 | 2.4 |
| Dyspnoea（呼吸困難） | 15 | 1.9 | 12 | 1.5 | 6 | 0.8 | 10 | 1.5 | 9 | 1.4 | 4 | 0.6 |
| Pneumothorax（気胸） | 10 | 1.3 | 11 | 1.4 | 12 | 1.5 | 10 | 1.5 | 9 | 1.4 | 10 | 1.5 |
| Idiopathic pulmonary fibrosis（特発性肺線維症） | 11 | 1.4 | 12 | 1.5 | 9 | 1.2 | 9 | 1.4 | 4 | 0.6 | 6 | 0.9 |
| Respiratory failure（呼吸不全） | 16 | 2.0 | 8 | 1.0 | 8 | 1.0 | 14 | 2.2 | 7 | 1.1 | 8 | 1.2 |
| Pulmonary embolism（肺塞栓症） | 9 | 1.2 | 10 | 1.3 | 6 | 0.8 | 6 | 0.9 | 8 | 1.2 | 5 | 0.8 |
| Interstitial lung disease（間質性肺疾患） | 11 | 1.4 | 4 | 0.5 | 2 | 0.3 | 11 | 1.7 | 4 | 0.6 | 2 | 0.3 |
| General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態） | 90 | 11.5 | 70 | 8.9 | 57 | 7.3 | 77 | 11.8 | 58 | 8.7 | 46 | 7.0 |
| Condition aggravated（状態悪化） | 76 | 9.7 | 59 | 7.5 | 49 | 6.3 | 65 | 10.0 | 50 | 7.5 | 39 | 6.0 |
| Cardiac disorders（心臓障害） | 40 | 5.1 | 33 | 4.2 | 38 | 4.9 | 30 | 4.6 | 26 | 3.9 | 28 | 4.3 |
| Atrial fibrillation（心房細動） | 2 | 0.3 | 5 | 0.6 | 8 | 1.0 | 1 | 0.2 | 4 | 0.6 | 8 | 1.2 |

MedDRA version used for reporting: 27.1
bid：1 日 2 回（投与），MedDRA：国際医薬用語集，N：number，Nera：ネランドミラスト，PT：基本語，SAE：重篤な有害事象，SOC：器官別大分類
SAF1c は事後解析である。
引用元：CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Table 3.1.1.1.2，CTD 5.3.5.3-08_csap149SAF1c_206893_11127930_Table 3.1.1.1.2

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

### 2.1.3.7 その他の重要な有害事象

#### 2.1.3.7.1 投与中止に至った有害事象

SAF1 及び SAF1c のいずれかの群で 1%以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.1.3.7.1: 1 に示す。

1305-0014 試験及び 1305-0023 試験の併合解析対象集団（SAF1）を対象とした治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，投与群間で同程度であり（表 2.1.3.7.1: 1），プラセボ群に対する比は，本薬 9 mg 群で 0.94（95%CI：0.71～1.26），本薬 18 mg 群で 1.13（95%CI：0.86～1.48）であった［CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Table 4.1.1.9］。よくみられた治験薬の投与中止に至った有害事象の SOC は，「胃腸障害」，「良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」及び「一般・全身障害および投与部位の状態」であった。Treated set 全体及び両本薬群でよくみられた治験薬の投与中止に至った有害事象の PT は，下痢であり，その発現割合は本薬 18 mg 群で最も高かった（プラセボ群 0.5%，本薬 9 mg 群 1.7%，本薬 18 mg 群 4.3%）。呼吸困難は，本薬 9 mg 群の 1 件を除き，プラセボ群でのみ報告された。治験薬の投与中止に至った有害事象のうち他のすべての有害事象は，投与群間でおおむね同様であった。

ピルフェニドンの投与を受けていない被験者集団でも同様の傾向が認められた（SAF1c）。

下痢については，2.1.3.8.1.4 項（「Gastrointestinal symptoms」）を参照のこと。1305-0014 試験及び 1305-0023 試験の併合解析での治験薬投与下（on-treatment）で発現した治験薬の投与中止に至った有害事象を，[CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Table 3.1.1.1.10]（SAF1）及び［CTD 5.3.5.3-08_csap149SAF1c_206893_11127930_Table 3.1.1.1.10］（SAF1c）に示す。

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

表 2.1.3.7.1: 1　いずれかの群で 1%以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象－Treated set（SAF1/SAF1c）

| | Overall population (SAF1) | | | | | | Non-pirfenidone population (SAF1c) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC<br>PT | Placebo | | Nera 9 mg bid | | Nera 18 mg bid | | Placebo | | Nera 9 mg bid | | Nera 18 mg bid | |
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Number of patients | 785 | 100.0 | 785 | 100.0 | 783 | 100.0 | 651 | 100.0 | 665 | 100.0 | 655 | 100.0 |
| Patients with any AE | 97 | 12.4 | 92 | 11.7 | 107 | 13.7 | 81 | 12.4 | 82 | 12.3 | 93 | 14.2 |
| Gastrointestinal disorders（胃腸障害） | 9 | 1.2 | 21 | 2.7 | 39 | 5.0 | 7 | 1.1 | 18 | 2.7 | 36 | 5.5 |
| Diarrhoea（下痢） | 4 | 0.5 | 13 | 1.7 | 34 | 4.3 | 4 | 0.6 | 10 | 1.5 | 34 | 5.2 |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)[1]（良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）） | 20 | 2.6 | 22 | 2.8 | 20 | 2.6 | 15 | 2.3 | 22 | 3.3 | 16 | 2.4 |
| General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態） | 24 | 3.1 | 13 | 1.7 | 17 | 2.2 | 23 | 3.5 | 12 | 1.8 | 14 | 2.1 |
| Condition aggravated（状態悪化） | 19 | 2.4 | 9 | 1.2 | 12 | 1.5 | 18 | 2.8 | 8 | 1.2 | 9 | 1.4 |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害） | 17 | 2.2 | 10 | 1.3 | 2 | 0.3 | 13 | 2.0 | 7 | 1.1 | 1 | 0.2 |
| Dyspnoea（呼吸困難） | 8 | 1.0 | 1 | 0.1 | 0 | 0 | 5 | 0.8 | 1 | 0.2 | 0 | 0 |
| Infections and infestations（感染症および寄生虫症） | 12 | 1.5 | 7 | 0.9 | 8 | 1.0 | 10 | 1.5 | 6 | 0.9 | 8 | 1.2 |
| Psychiatric disorders[2]（精神障害） | 3 | 0.4 | 9 | 1.2 | 8 | 1.0 | 3 | 0.5 | 9 | 1.4 | 7 | 1.1 |
| Investigations（臨床検査） | 2 | 0.3 | 2 | 0.3 | 8 | 1.0 | 2 | 0.3 | 1 | 0.2 | 7 | 1.1 |

MedDRA version used for reporting: 27.1
AE：有害事象，bid：1 日 2 回（投与），C-SSRS：コロンビア自殺評価スケール，HADS：病院における不安と抑うつに関する質問票，MedDRA：国際医薬用語集，N：number，Nera：ネランドミラスト，PT：基本語，SOC：器官別大分類
SAF1c は事後解析である。
1　適切に治療されている基底細胞癌，皮膚の上皮内扁平上皮癌，又は子宮頚部の上皮内癌以外の悪性新生物が認められた被験者では，治験薬の投与を中止することとした。
2　重度のうつ病（HADS の depression サブスコアが 14 点超と定義）が新たに認められた被験者，又は自殺行為/重篤な自殺念慮（C-SSRS type 4 及び 5）が認められた被験者では，治験薬の投与を中止することとした。ただし，重度のうつ病について，治験薬との因果関係なしと治験担当医師が判断し，被験者が回復した場合には，投与再開を許容した。
引用元：CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Table 3.1.1.1.10，CTD 5.3.5.3-08_csap149SAF1c_206893_11127930_Table 3.1.1.1.10

### 2.1.3.7.2　投与中断に至った有害事象

1305-0014 試験及び 1305-0023 試験の併合解析対象集団の治験薬の投与中断に至った有害事象は，1305-0014 試験（2.1.1.7.2 項参照）及び 1305-0023 試験（2.1.2.7.2 項参照）の試験別の結果と同様の傾向が認められた。1305-0014 試験及び 1305-0023 試験の併合解析での治験薬投与下（on-treatment）で発現した治験薬の投与中断に至った有害事象（発現割合を含む）を，［CTD 5.3.5.3-

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

04_SAF1_206893_11127943_Table 3.1.1.1.11 ］（SAF1）及び［CTD 5.3.5.3-08_csap149SAF1c_206893_11127930_Table 3.1.1.1.11］（SAF1c）に示す。

### 2.1.3.8 器官別又は症候群別有害事象の解析

1305-0014 試験及び 1305-0023 試験の併合解析の特記すべき安全性に関する項目の評価では，1305-0014 試験及び 1305-0023 試験の個別の解析と同様の定義（2.1.1.8 項及び 2.1.2.8 項参照）で，特記すべき安全性に関する項目のコーディング定義（special safety topics）に基づく PT のほか，治験実施計画書及び統計解析計画書で AESI と定義した事象（「potential severe DILI」，「vasculitis」，「severe, serious, opportunistic, or *M. tuberculosis* infections」，「new onset of severe depression」及び「new onset of severe anxiety」；1.1.2.2.5 項参照），eCRF（体重，HADS，C-SSRS）及び eCRF の専用ページから収集した追加データ（下痢，2.1.1.8.1.4 項参照），独立判定委員会により盲検下で判定された MACE 及び血管炎（MACE は 2.1.1.8.1.7 項，特記すべき安全性に関する項目の「Vasculitis」は 2.1.1.8.1.1 項参照），及び特記すべき安全性に関する項目に関連のある臨床検査項目及びその他の観察項目を含めた。

#### 2.1.3.8.1 特記すべき安全性に関する項目

特記すべき安全性に関する項目の有害事象について，1305-0014 試験及び 1305-0023 試験の併合解析の全被験者（SAF1 及び SAF1c）の概要を表 2.1.3.8.1: 1 に示す。各項目の詳細は，以下の下位項目で示す。

SAF1 で，特記すべき安全性に関する項目「Gastrointestinal symptoms」の有害事象の発現割合は，プラセボ群と比べて本薬群で高く，本薬 18 mg 群で最も高かった。この結果は，PT の下痢の発現割合が，プラセボ群と比べて本薬群で高く，本薬 18 mg 群で最も高かったことに起因してした。悪心の発現割合は，プラセボ群と比べて本薬群で高く，本薬 18 mg 群で最も高かった。一方，PT の嘔吐及び HLT の腹痛の発現割合は，投与群間でおおむね同程度であった。下痢及び悪心を含む「Gastrointestinal symptoms」の有害事象の詳細については，2.1.3.8.1.4 項を参照のこと。

特記すべき安全性に関する項目「Weight decrease」の有害事象の発現割合は，本薬の投与量に伴い上昇した。「Weight decrease」の有害事象の詳細については，2.1.3.8.1.3 項を参照のこと。

本薬の作用機序又は他の PDE4 阻害薬の潜在的リスク又は特定されたリスクに関連する心血管系事象（2.1.3.8.1.7 項参照），精神関連症状（2.1.3.8.1.2 項），「Vasculitis」（2.1.3.8.1.1 項参照），「Severe, serious and opportunistic infections including M*ycobacterium tuberculosis* infection」（2.1.3.8.1.6 項参照），「Malignancies」（2.1.3.8.1.5 項参照）で，投与群間に意義のある差は認められなかった。「Tachyarrhythmia」の有害事象の発現割合は，プラセボ群と比べて本薬群で高かった。これは，PT 別の有害事象で心房細動の発現割合が高かったことに起因する（詳細は 2.1.3.8.1.7 項参照）。「potential DILI」の有害事象の発現割合は，投与群間で同程度であった（詳細は 2.1.3.8.1.9 項を参照）。AESI 分類のいずれでも，投与群間で意義のある差は認められなかった。

ピルフェニドンの投与を受けていない被験者集団（SAF1c）でも，同様の傾向が認められた。

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

1305-0014 試験及び 1305-0023 試験の併合解析での治験薬投与下（on-treatment）で発現した特記すべき安全性に関する項目のすべての有害事象を，［CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Table 3.1.1.1.14 ］（SAF1）及び［CTD 5.3.5.3-08_csap149SAF1c_206893_11127930_Table 3.1.1.1.14］（SAF1c）に示す。1305-0014 試験及び 1305-0023 試験の併合解析での治験薬投与下（on-treatment）で発現した AESI については，［CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Table 3.1.1.1.12 ］（SAF1）及び［CTD 5.3.5.3-08_csap149SAF1c_206893_11127930_Table 3.1.1.1.12］（SAF1c）に示す。

表 2.1.3.8.1: 1　特記すべき安全性に関する項目－Treated set（SAF1/SAF1c）

| | Overall population (SAF1) | | | | | | Non-pirfenidone population (SAF1c) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Safety topic[1]/ PT or HLT | Placebo | | Nera 9 mg bid | | Nera 18 mg bid | | Placebo | | Nera 9 mg bid | | Nera 18 mg bid | |
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Number of patients | 785 | 100.0 | 785 | 100.0 | 783 | 100.0 | 651 | 100.0 | 665 | 100.0 | 655 | 100.0 |
| Vasculitis (SMQ narrow) | 4 | 0.5 | 7 | 0.9 | 6 | 0.8 | 3 | 0.5 | 7 | 1.1 | 3 | 0.5 |
| AESI ‘vasculitis’ (SMQ broad) | 6 | 0.8 | 7 | 0.9 | 6 | 0.8 | 4 | 0.6 | 7 | 1.1 | 3 | 0.5 |
| Vasculitis confirmed by adjudication[2] | 2 | 0.3 | 3 | 0.4 | 5 | 0.6 | 2 | 0.3 | 3 | 0.5 | 2 | 0.3 |
| Suicidal ideation and behaviour (SMQ narrow) | 4 | 0.5 | 5 | 0.6 | 6 | 0.8 | 2 | 0.3 | 5 | 0.8 | 6 | 0.9 |
| Depression (sub-SMQ narrow) | 94 | 12.0 | 92 | 11.7 | 98 | 12.5 | 72 | 11.1 | 77 | 11.6 | 84 | 12.8 |
| AESI ‘new onset of severe depression’ | 11 | 1.4 | 13 | 1.7 | 9 | 1.2 | 8 | 1.2 | 13 | 2.0 | 9 | 1.4 |
| Nervousness and anxiety (HLGT) | 78 | 9.9 | 76 | 9.7 | 81 | 10.3 | 62 | 9.5 | 66 | 9.9 | 67 | 10.2 |
| AESI ‘new onset of severe anxiety’ | 9 | 1.2 | 8 | 1.0 | 6 | 0.8 | 8 | 1.2 | 8 | 1.2 | 5 | 0.8 |
| Insomnia (HLT) | 28 | 3.6 | 31 | 4.0 | 23 | 2.9 | 22 | 3.4 | 27 | 4.1 | 19 | 2.9 |
| Weight decrease (BIcMQ narrow) | 64 | 8.2 | 80 | 10.2 | 98 | 12.5 | 56 | 8.6 | 64 | 9.6 | 88 | 13.4 |
| Gastrointestinal symptoms (MedDRA query) | 233 | 29.7 | 308 | 39.2 | 361 | 46.1 | 213 | 32.7 | 279 | 42.0 | 316 | 48.2 |
| Diarrhoea (PT) | 170 | 21.7 | 247 | 31.5 | 309 | 39.5 | 159 | 24.4 | 229 | 34.4 | 278 | 42.4 |
| Nausea (PT) | 56 | 7.1 | 71 | 9.0 | 77 | 9.8 | 46 | 7.1 | 61 | 9.2 | 65 | 9.9 |
| Vomiting (PT) | 43 | 5.5 | 39 | 5.0 | 48 | 6.1 | 39 | 6.0 | 36 | 5.4 | 46 | 7.0 |
| Abdominal pain (HLT) | 42 | 5.4 | 48 | 6.1 | 49 | 6.3 | 40 | 6.1 | 43 | 6.5 | 43 | 6.6 |
| Malignancies (sub-SMQ narrow) | 33 | 4.2 | 31 | 4.0 | 27 | 3.5 | 24 | 3.7 | 30 | 4.5 | 21 | 3.2 |
| Severe, serious and opportunistic infections incl. *M. tuberculosis* infections (SOC, SMQ narrow) | 113 | 14.4 | 102 | 13.0 | 101 | 12.9 | 95 | 14.6 | 89 | 13.4 | 87 | 13.3 |
| AESI ‘severe, serious, opportunistic, or *M. tuberculosis* infections’ | 98 | 12.5 | 91 | 11.6 | 96 | 12.3 | 81 | 12.4 | 78 | 11.7 | 82 | 12.5 |
| MACE (BIcMQ narrow) | 15 | 1.9 | 20 | 2.6 | 15 | 1.9 | 11 | 1.7 | 15 | 2.3 | 15 | 2.3 |
| MACE confirmed by adjudication (fatal and non-fatal)[2] | 14 | 1.8 | 18 | 2.3 | 14 | 1.8 | 11 | 1.7 | 13 | 2.0 | 14 | 2.1 |
| Tachyarrhythmia (SMQ narrow) | 20 | 2.6 | 26 | 3.3 | 34 | 4.3 | 17 | 2.6 | 21 | 3.2 | 30 | 4.6 |
| QT prolongation (SMQ narrow) | 2 | 0.3 | 3 | 0.4 | 2 | 0.3 | 1 | 0.2 | 3 | 0.5 | 2 | 0.3 |
| Potential DILI (sub-SMQs narrow) | 51 | 6.5 | 42 | 5.4 | 38 | 4.9 | 47 | 7.2 | 36 | 5.4 | 34 | 5.2 |
| AESI ‘potential severe DILI’ | 6 | 0.8 | 2 | 0.3 | 6 | 0.8 | 6 | 0.9 | 2 | 0.3 | 5 | 0.8 |

MedDRA version used for reporting: 27.1
AESI：特に注目すべき有害事象，BIcMQ：ベーリンガーインゲルハイムがカスタマイズした MedDRA 検索式，bid：1 日 2 回（投与），DILI：薬物性肝障害，EAC：endpoint adjudication charter，eCRF：電子症例報告書，

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

HLGT：高位グループ語，HLT：高位語，MACE：主要心血管イベント，MedDRA：国際医薬用語集，N：number，Nera：ネランドミラスト，PT：基本語，SMQ：MedDRA 標準検索式，SOC：器官別大分類
本表に示した AESI は，eCRF のチェックボックスを用いて治験担当医師から報告された事象（表 1.1.2.2.6: 1 参照）を，1305-0014 試験及び 1305-0023 試験の治験実施計画書及び統計解析計画書で定義したコーディング（1.1.2.2.5 項参照）に従って解析した。
SAF1c は事後解析である。
1 特記すべき安全性に関する項目の各項目に対して事象のグループ化に用いたタイプ（狭域/広域 SMQ，BIcMQ，HLT，HLGT 又は SOC）に含まれる PT の一覧を［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.2.7_Listing 3.1］及び［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Appendix 16.2.7_Listing 3.1］に示す。Trial statistical analysis plan（TSAP）で規定した，特記すべき安全性に関する項目の定義については表 1.1.2.2.6: 1 を参照のこと。
2 「血管炎（広域 SMQ）」及び MACE（該当する事象は Endpoint Adjudication charter（EAC）［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.8］［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Appendix 16.1.13.8］に規定した）に分類された有害事象はすべて，判定委員会に諮られた。
引用元：CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Table 3.1.1.1.12，3.1.1.1.13，3.1.1.1.14，3.1.1.2.2，3.1.1.2.4，CTD 5.3.5.3-08_csap149SAF1c_206893_11127930_Table 3.1.1.1.12，3.1.1.1.13，3.1.1.1.14，CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Listing 13.7.1.3，Listing 13.7.1.5，CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Appendix 16.2.7_Listing 1.3，Listing 1.5

### 2.1.3.8.1.1 「Vasculitis」

特記すべき安全性に関する項目の「Vasculitis」

1305-0014 試験及び 1305-0023 試験の併合解析の被験者集団全体（SAF1）では，特記すべき安全性に関する項目の「Vasculitis」（「血管炎（狭域 SMQ）」）の発現被験者数は合計 17 名であった（表 2.1.3.8.1: 1）。投与群別の内訳は，プラセボ群で 4 名（0.5%），本薬 9 mg 群で 7 名（0.9%），本薬 18 mg 群で 6 名（0.8%）であった（［CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Table 3.1.1.1.14］）。特記すべき安全性に関する項目の「Vasculitis」のうち，投与中止に至った有害事象は，合計 6 名に認められた。投与群別の内訳は，プラセボ群及び本薬 9 mg 群で各 1 名（0.1%），本薬 18 mg 群で 4 名（0.5%）であった。特記すべき安全性に関する項目の「Vasculitis」のうち，重篤な有害事象は，合計 11 名に認められた。投与群別の内訳は，プラセボ群で 2 名（0.3%），本薬 9 mg 群で 5 名（0.6%），本薬 18 mg 群で 4 名（0.5%）であった（［CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Table 3.1.1.1.13］）。

ピルフェニドンの投与を受けていない被験者集団（SAF1c）でも同様の傾向が認められた（表 2.1.3.8.1: 1 及び［CTD 5.3.5.3-08_csap149SAF1c_206893_11127930_Table 3.1.1.1.13 及び 3.1.1.14］）。

判定委員会による判定に基づく「Vasculitis」

1305-0014 試験及び 1305-0023 試験の併合解析の被験者集団全体（SAF1）では，判定委員会によって「Vasculitis」と判定された有害事象の発現割合は低く，プラセボ群で 0.3%（2 名），本薬 9 mg 群で 0.4%（3 名），本薬 18 mg 群で 0.6%（5 名）であった（表 2.1.3.8.1: 1）。判定委員会による診断は，顕微鏡的多発血管炎が 6 件（プラセボ群 2 件，本薬 9 mg 群 1 件，本薬 18 mg 群 3 件），皮膚血管炎が 2 件（本薬 9 mg 群及び本薬 18 mg 群で各 1 件），巨細胞性動脈炎が 2 件（本薬 9 mg 群及び本薬 18 mg 群で各 1 件）であった。血管炎と判定されたすべての有害事象の個々の被験者の詳細については，2.1.1.8.1.1 項及び表 2.1.1.8.1.1: 1（1305-0014 試験，DBL2 までの最終解析），2.1.2.8.1.1 項及び表 2.1.2.8.1.1: 1（1305-0023 試験，DBL1 までの主解析）に示す。

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

治験担当医師から報告された AESI の「Vasculitis」

1305-0014 試験及び 1305-0023 試験の併合解析の被験者集団全体（SAF1）では，治験担当医師により報告された AESI の「Vasculitis」の発現割合は投与群間で均衡していた（表 2.1.3.8.1: 1）。ピルフェニドンの投与を受けていなかった被験者集団（SAF1c）でも，血管炎の AESI と判定された有害事象に投与群間で意義のある差は認められなかった（表 2.1.3.8.1: 1 及び［CTD 5.3.5.3-08_csap149SAF1c_206893_11127930_Table 3.1.1.1.12］）。

**「Vasculitis」に関する医学的評価**

血管障害は，ラット及びミニブタの反復投与毒性試験で観察された本薬に関連する主な副作用であり，サルを対象とした 39 週間までの曝露では，同様の血管障害は確認されなかった（［CTD 2.6.6］）。これまでに PDE4 阻害薬誘発性の血管障害の種差について検討がなされている。ラットでは，サル及びヒトを含む他の動物種と比較して，複数の組織で PDE4 の発現量が多いことが明らかになっており，そのために，ラットは PDE4 阻害薬に関連する毒性に対してより感受性が高いと考えられている（［CTD 4.3-07_R09-0156，CTD 4.3-10_R18-1245］）。したがって，本薬の毒性試験プログラムで示されたとおり，霊長類では非霊長類と比較して本薬に関連する血管毒性に対する感受性が低いと考えられる。文献の包括的なレビューの結果，PDE4 阻害薬とヒトにおける血管炎の因果関係を示した報告は，現時点まで認められていない。さらに，PDE4 阻害薬としてクラス分類されるいずれの薬剤（一部市販後 10 年を超える薬剤を含む）でも，血管炎は副作用として特定されていない。しかし，血管炎は PDE4 阻害薬の既知の非臨床における副作用であることから，1305-0014 試験及び 1305-0023 試験では AESI として定義した。

1305-0014 試験及び 1305-0023 試験では，治験担当医師は，血管炎の有害事象（徴候及び症状等）を綿密にモニタリングすることとした（具体的には，eCRF の有害事象報告ページ上の質問によって促した）。治験実施計画書に従い，「血管炎（広域 SMQ）」に基づく血管炎症候群の疑いとして治験担当医師によって報告されたすべての事象を，AESI「Vasculitis」として収集した。血管炎症候群の疑いとして報告されたすべての有害事象について，生検（可能な場合），適切な画像/血管造影，臨床検査（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.1.2 及び［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Appendix 16.1.1.2］）を含めて重点的に評価し，独立判定委員会によって判定することとした。

両試験の併合解析では，判定委員会により「Vasculitis」と判定された有害事象は 10 件であったが（表 2.1.3.8.1: 1），2 件（1305-0014 試験及び 1305-0023 試験で各 1 件）は判定不能と報告された（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.1.3.4］，［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Appendix 16.2.7_Listing 1.5］）。なお，1305-0023 試験で判定不能と報告された有害事象は治験薬非投与下（off-treatment）で報告された。詳細は 2.1.2.8.1.1 項を参照のこと。「Vasculitis」と判定された有害事象の発現割合は低かった。

「Vasculitis」と判定された有害事象を発現した被験者のほとんどは，ピルフェニドン又はニンテダニブを使用していた被験者であった（プラセボ群で AF 使用なしが 1 名，プラセボ群でニンテ

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

ダニブ使用が 1 名，本薬 9 mg 群でニンテダニブ使用が 2 名，本薬 9 mg 群で AF 使用なしが 1 名，本薬 18 mg 群で AF 使用なしが 1 名，本薬 18 mg 群でピルフェニドン使用が 3 名，本薬 18 mg 群でニンテダニブ使用が 1 名）（表 2.1.1.8.1.1: 1，表 2.1.2.8.1.1: 1，［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Listing 12.5.2.4］，［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Appendix 16.2.7_Listing 1.5］）。判定委員会によって示された診断名は，白血球破砕性（皮膚）血管炎 1 件（本薬 9 mg 群），皮膚血管炎 1 件（本薬 18 mg 群），大血管血管炎 2 件（本薬 9 mg 群 1 名，18 mg 群 1 名），ANCA 関連血管炎 6 件（プラセボ群 2 名，本薬 9 mg 群 1 名，本薬 18 mg 群 3 名）であった（2.1.1.8.1.1 項及び 2.1.2.8.1.1 項）。薬物療法が血管炎の誘発に関与していた場合でも，単一の薬剤がすべてのサイズの血管に影響を及ぼすこと，例えば本薬の 1305-0014 試験及び 1305-0023 試験でみられたように，大血管炎と小血管炎又は ANCA 関連血管炎の両方を引き起こすことはまれである（［CTD 5.4-111_P24-08427］）。さらに，本薬群で「Vasculitis」と判定された事象が認められた 8 名の被験者すべてで，感染症の併発，治療歴若しくはベースラインの併存疾患，又は併用療法の交絡因子を有しており，本薬との因果関係は支持されなかった。個々の被験者についての詳細は［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Section 15.4.3］及び［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Section 15.4.3］を参照のこと。さらに，本薬群で「Vasculitis」と判定された事象の発現時期に特定の傾向は認められず，発現日は Day 5 から Day 278 までであった（表 2.1.1.8.1.1: 1 及び表 2.1.2.8.1.1: 1）。

結論として，1305-0014 試験及び 1305-0023 試験の結果の広範な分析により，判定委員会によって示された診断及び発現時期に関して特定の傾向はないことが明らかとなり，すべての事象に対して交絡因子が存在することが示唆された。1305-0014 試験及び 1305-0023 試験でモニタリング及び報告方法を強化したアプローチを設定したが，「Vasculitis」の報告件数はすべての投与群で非常に少なかった。したがって，現時点で得られているエビデンスから，本薬の投与と「Vasculitis」の間の因果関係は支持されない。

### 2.1.3.8.1.2 精神関連症状

特記すべき安全性に関する項目

1305-0014 試験及び 1305-0023 試験の併合解析の被験者集団全体（SAF1）では，「Insomnia」，「Nervousness and anxiety」，「Depression」及び「Suicidal ideation and behaviour」を含む特記すべき安全性に関する項目の有害事象の発現割合に，投与群間で意義のある差はみられなかった（表 2.1.3.8.1: 1）。特記すべき安全性に関する項目の「Suicidal ideation and behaviour」の有害事象を，治験薬投与下（on-treatment）で発現したすべての被験者を表 2.1.1.8.1.2: 1（1305-0014 試験）及び表 2.1.2.8.1.2: 1（1305-0023 試験）に示す。これらの被験者で認められたすべての自殺念慮は，治験実施計画書 5.2.6.1.3 項「AEs considered “Always serious”」に従って重篤な有害事象として報告された（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.1.2］，［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Appendix 16.1.1.2］）。治験担当医師により治験薬と因果関係ありと判断された事象は，プラセボ群で 2 名（0.3%），本薬 9 mg 群で 4 名（0.5%），本薬 18 mg 群で 3 名（0.4%）に認められた（［CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Table 3.1.1.1.13］）。自殺念

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

慮が治験薬投与下（on-treatment）で発現した 15 名中 10 名で，ベースライン時に精神障害（不眠症，不安，うつ病など）を有しており，7 名がベースライン時の C-SSRS 評価で自殺念慮又は自殺行動（type 1～9）の既往歴を有しており，8 名は自殺念慮の発現時点で精神系副作用のある治療を受けていた。自殺念慮及び自殺行動の有害事象を本薬投与下で発現した被験者のうち，1 名を除くすべての被験者に，自殺念慮を悪化させる要因が特定された（表 2.1.1.8.1.2: 1 及び表 2.1.2.8.1.2: 1 参照）。

ピルフェニドンの投与を受けていない被験者集団（SAF1c）では，特記すべき安全性に関する項目の「Insomnia」，「Nervousness and anxiety」，「Depression」及び「Suicidal ideation and behaviour」で，投与群間で意義のある差は認められなかった（表 2.1.3.8.1: 1 及び［CTD 5.3.5.3-08_csap149SAF1c_206893_11127930_Table 3.1.1.1.14］）。

C-SSRS 及び HADS 質問票

1305-0014 試験及び 1305-0023 試験の併合解析で，いずれの投与群でも 95%超の被験者に自殺念慮の発現はなかった。全体的に，C-SSRS 評価で，臨床的に意義のある経時的変化はみられず，臨床的に意義のある投与群間の差もみられなかった。いずれの投与群でも，C-SSRS 評価に基づく治験薬投与中の自殺の企図又は既遂は認められなかった（［CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Table 6.1.7，Table 6.1.8］）。なお，1305-0023 試験の本薬 9 mg 群の 1 名（患者#[redacted]）で，重篤な有害事象として自殺企図が報告されたが，C-SSRS 評価には反映されていない。詳細は 2.1.2.8.1.2 項参照のこと。1305-0014 試験で投与を受けた 1 名（患者#[redacted]）は，治験薬の投与中止後 82 日に，医師の介助による自殺により死亡し，重篤な有害事象として報告された。詳細は，2.1.1.8.1.2 項及び表 2.1.1.8.1.2: 1 を参照のこと。

HADS のうつ病及び不安スコアのベースラインからの平均値に意義のある変化は認められず，うつ病及び不安の合計スコアにも投与群間で意義のある差は認められなかった（［CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Table 6.1.9，Figure 6.1.10］）。

AESI の「new onset of severe depression」及び「new onset of severe anxiety」（それぞれ HADS の depression サブスコア及び anxiety サブスコアが 14 点超を severe と定義）

1305-0014 試験及び 1305-0023 試験の併合解析の被験者集団全体（SAF1）では，AESI の「new onset of severe depression」及び「new onset of severe anxiety」（それぞれ HADS の depression サブスコア及び anxiety サブスコアが 14 点超を severe と定義）の発現割合は低く，投与群間で同程度であった（表 2.1.3.8.1: 1）。PT 別でよくみられた AESI は，うつ病及び不安であった（［CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Table 3.1.1.1.12］）。

ピルフェニドンの投与を受けていない被験者集団（SAF1c）でも，同様の傾向がみられた（表 2.1.3.8.1: 1 及び［CTD 5.3.5.3-08_csap149SAF1c_206893_11127930_Table 3.1.1.1.12］）。

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

**「Depression」及び「Suicidal ideation and behaviour」に関する医学的評価**

うつ病，自殺念慮及び自殺行動は，その発現機序は特定されていないものの，市販されている PDE4 阻害薬の一部で既知の副作用である。しかし，同じ医薬品クラスの開発プログラム（アプレミラストの一部の第 III 相試験を除く）では，うつ病，自殺念慮及び自殺行動は体系的に評価されていない。前に示したように，1305-0014 試験及び 1305-0023 試験では，「new onset of severe depression」を AESI として定義した。さらに，両試験では，HADS 質問票（不安とうつ病に関する各 7 項目からなる質問票で，別々にスコアリングされる）及び C-SSRS（自殺念慮と自殺行動に関する半構造化されたインタビューにより，治験担当医師が評価する）（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験 _c43862255_Appendix 16.1.1.2 ］ ， ［ CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験 _c43862464_Appendix 16.1.1.2］）を使用して，重点的かつ前向きなモニタリングストラテジーを実施した。

1305-0014 試験及び 1305-0023 試験の併合解析では，特記すべき安全性に関する項目の「Insomnia」及び「Nervousness and anxiety」について，投与群間に差は認められなかった（表 2.1.3.8.1: 1）。特記すべき安全性に関する項目の「Depression」（重度又は重篤な事象を含む）及びうつ病関連 AESI の発現割合，又は特記すべき安全性に関する項目の「Depression」の初回発現までの期間に意義のある差は認められなかった（表 2.1.3.8.1: 1 及び［CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Table 3.1.1.1.13，Table 3.1.1.3.6.1］）。同様に，HADS の depression サブスコアのベースラインからの変化量についても，投与群間に差は認められなかった（［CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Table 6.1.9］）。また，性別，年齢，過去の IPF/PPF 治療などの事前に定義された部分集団のいずれも，うつ病の発現割合に差は認められなかった（［CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Section 2.3.1.1.4］）。本薬群の被験者に発現した重度のうつ病のすべての有害事象報告で，交絡因子とみられる事象の誘因又は病歴（精神疾患，自殺念慮の既往，うつ病に関連する内科的疾患，治験薬投与開始前の HADS のうつ病スコア増加）が認められていた。多くの事象では，再投与後の再発がなかったことの報告，又は本薬投与中の被験者の回復が認められた（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Section 15.4.3］及び［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Section 15.4.3］の被験者の叙述を参照）。「Depression」と本薬投与との因果関係を示唆する事象はみられなかった。詳細は，個々の被験者の叙述（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験 _c43862255_Section 15.4.3 ］ ， ［ CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験 _c43862464_Section 15.4.3］）を参照のこと。

1305-014 試験及び 1305-0023 試験の併合解析では，特記すべき安全性に関する項目の「Suicidal ideation and behaviour」の発現割合は投与群間で同程度であり，本薬投与下では 1%未満であった（表 2.1.3.8.1: 1）。1305-0023 試験で 1 名に自殺企図が発現したが，特記すべき安全性に関する項目の「Suicidal ideation and behaviour」のカテゴリーで報告されたその他の PT は自殺念慮のみであった（［CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Table 3.1.1.1.14］）（なお，1305-0014 試験で，治験薬投与中止後 82 日間［フォローアップ期間中］に，1 名が医師の介助による自殺［重篤な有害事象］により死亡した（詳細は［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Section 15.4.3］を参照のこと）。1305-014 試験及び 1305-0023 試験で適用した「Always Serious」有害事象リストに

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

従って該当するすべての事象を重篤とみなした（［CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Table 3.1.1.1.13］）が，C-SSRS スコアの最悪値からみた重症度（type 4 以上の被験者の割合）は投与群間で同様であった（［CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Table 6.1.7］）。特記すべき安全性に関する項目の「Suicidal ideation and behaviour」のカテゴリーで，治験薬投与下（on-treatment）で死亡に至った有害事象の発現はなかったが，本薬 9 mg 群の 4 名及び本薬 18 mg 群の 4 名（プラセボ群では該当する被験者なし）では，自殺念慮のために治験薬投与を中止した（［CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Table 3.1.1.1.13］）。自殺念慮による治験薬の投与中止のほとんどが治験実施計画書の規定によるものであった。性別，年齢，ベースライン時の AF 使用状況などの事前に定義された部分集団間で，特記すべき安全性に関する項目の「Suicidal ideation and behaviour」の発現割合に意義のある差は認められなかった（［CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Section 2.3.1.1.4］）。本薬群の被験者に発現した特記すべき安全性に関する項目の「Suicidal ideation and behaviour」のすべての有害事象報告に，交絡因子とみられる事象の誘因因子（心理社会的ストレス要因，健康関連ストレス），病歴（精神疾患，自殺念慮の既往歴），及び/又は自殺，自殺念慮，その他の気分変化のリスク因子を有する薬剤の併用が含まれていた（表 2.1.1.8.1.2: 1 及び表 2.1.2.8.1.2: 1）。特記すべき安全性に関する項目の「Suicidal ideation and behaviour」と本薬投与との間の因果関係を示唆する事象はなかった。

以上，重点的かつ前向きなモニタリング及び評価を行い，1305-0014 試験及び 1305-0023 試験で得られた結果から，本薬投与と「Insomnia」，「Nervousness and anxiety」，「Depression」及び「Suicidal ideation and behaviour」との間に因果関係は示唆されなかった。

### 2.1.3.8.1.3 「Weight decrease」

特記すべき安全性に関する項目の「Weight decrease」

1305-0014 試験及び 1305-0023 試験の併合解析の被験者集団全体（SAF1）では，特記すべき安全性に関する項目の「Weight decrease」の有害事象の発現割合は，プラセボ群と比較して本薬群で高かった（表 2.1.3.8.1: 1）。特記すべき安全性に関する項目の「Weight decrease」の有害事象の PT のほとんどは，体重減少であった（［CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Table 3.1.1.1.14］）。

ピルフェニドンの投与を受けていない被験者集団（SAF1c）でも同様の傾向が認められた（表 2.1.3.8.1: 1 及び［CTD 5.3.5.3-08_csap149SAF1c_206893_11127930_Table 3.1.1.1.13 及び 3.1.1.1.14］）。

特記すべき安全性に関する項目の「Weight decrease」の有害事象のうち，重篤と判断された有害事象は 2 名（いずれも 1305-0014 試験）に認められた。投与群別の内訳は，本薬 9 mg 群（患者#[redacted]）1 名及び 18 mg 群（患者#[redacted]）1 名であった。詳細について，被験者ごとの叙述（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Section 15.4.3］）を参照のこと。

特記すべき安全性に関する項目の「Weight decrease」の有害事象のうち，投与中止に至った有害事象は，プラセボ群で 1 名（0.1%），本薬 9 mg 群で 2 名（0.3%），本薬 18 mg 群で 5 名（0.6%）に認められた。特記すべき安全性に関する項目の「Weight decrease」の有害事象の重症度は，プラセボ群の 3 名（0.4%），本薬 9 mg 群の 2 名（0.3%）及び本薬 18 mg 群の 1 名（0.1%）を除き，軽

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

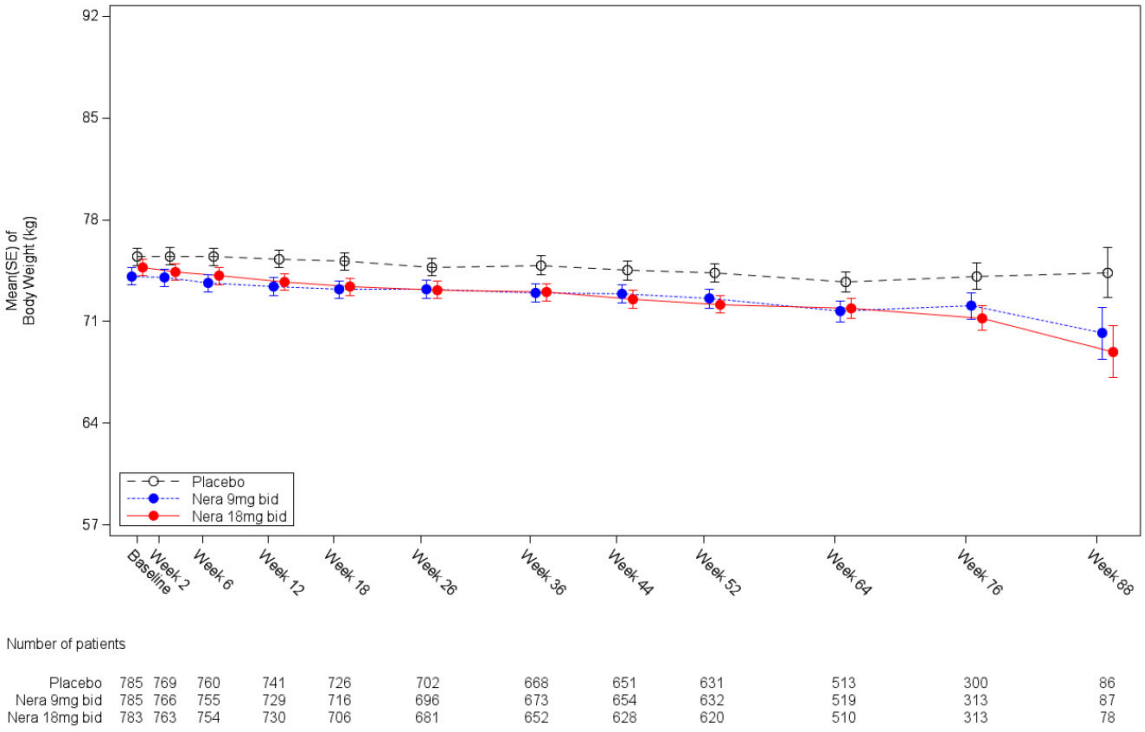
度又は中等度であった。特記すべき安全性に関する項目の「Weight decrease」の有害事象のうち，治験薬との因果関係ありと判断された有害事象は，プラセボ群で 24 名（3.1%），本薬 9 mg 群で 29 名（3.7%），本薬 18 mg 群で 47 名（6.0%）に認められた（［CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Table 3.1.1.1.13］）。

1305-0014 試験及び 1305-0023 試験の併合解析では，部分集団別の特記すべき安全性に関する項目の「Weight decrease」の有害事象は，1305-0014 試験（2.1.1.8.1.3 項参照）及び 1305-0023 試験（2.1.2.8.1.3 項参照）と同様の発現傾向がみられた。特記すべき安全性に関する項目の「Weight decrease」有害事象の発現割合は，ニンテダニブ又はピルフェニドンの投与を受けていない被験者集団と比較して投与を受けている被験者集団で高かった（［CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Table 3.1.1.4.6.6］）。すべての部分集団の特記すべき安全性に関する項目の「Weight decrease」有害事象を［CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Section 2.3.1.1.4］に示す。

1305-0014 試験及び 1305-0023 試験の併合解析での体重の変化

1305-0014 試験及び 1305-0023 試験の併合解析の被験者集団全体（SAF1）では，いずれの投与群でも，治験薬投与期間中の体重の平均値に減少がみられた（図 2.1.3.8.1.3: 1）。体重の最終値におけるベースラインからの絶対変化量の平均値は，プラセボ群で−2.2 kg（SD：4.7），本薬 9 mg 群で−2.6 kg（SD：4.4），本薬 18 mg 群で−3.1 kg（SD：4.6）であった（［CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Table 6.1.1］）。試験全体における体重のベースラインからの最大相対変化率の平均値は，プラセボ群で−4.9%（SD : 5.2），本薬 9 mg 群で−5.5%（SD : 4.8），本薬 18 mg 群で−6.1%（SD : 5.2）であった。試験全体では，体重のベースラインからの最大相対減少率が 10%超であった被験者の割合は，プラセボ群で 13.5%，本薬 9 mg 群で 13.7%，本薬 18 mg 群で 17.7%であった（［CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Table 6.1.3］）。

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




bid：1 日 2 回（投与），Nera：ネランドミラスト，SE：標準誤差
引用元：CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Figure 6.1.2

図 2.1.3.8.1.3: 1　体重のベースラインからの経時的変化，平均値（SE）－Treated set（SAF1）

1305-0014 試験と 1305-0023 試験の併合解析では，BMI カテゴリー別の部分集団における体重の変化は，上述の被験者集団全体の結果と同様な傾向を示した。治験期間中の体重の最大相対減少率は，BMI が 18.5 kg/m$^2$ 未満の部分集団でわずかに小さかった。同様に，BMI が 18.5 kg/m$^2$ 未満の部分集団では，治験期間中に体重の減少が 10%超であった被験者の割合は低かった（［CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Table 6.1.5］）。他の BMI の部分集団の体重の変化については，2.1.1.8.1.3 項（1305-0014 試験）及び 2.1.2.8.1.3 項（1305-0023 試験）の試験別の結果を参照のこと。

**「Weight decrease」の医学的評価**

本薬の作用機序は完全には解明されていないが（［CTD 5.4-112_R22-1462，CTD 5.4-114_R24-4756，CTD 5.4-113_R24-4755］），PDE4 阻害薬の市販薬の添付文書には副作用として体重減少が記載されている。このため，1305-0014 試験及び 1305-0023 試験では，体重減少を特記すべき安全性に関する項目として考慮した。

以上のように，治験薬投与下（on-treatment）の体重の最終値の平均値でベースラインからの減少がすべての投与群で認められ，その変化量は，プラセボ群と比べて本薬群で大きかった。体重の最大相対減少率が 10%超であった被験者の割合は，プラセボ群及び本薬 9 mg 群と比べて本薬 18 mg 群で高かった（［CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Table 6.1.3］）。体重の平均値につ

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

いて，減少量のプラセボ群と本薬群の間の差は，投与 2 週目以降に認められ，投与 12 週目以降には一定であった（図 2.1.3.8.1.3: 1 参照）。ベースラインからの体重の最大相対減少率は，ニンテダニブ投与集団（又は 1305-0014 試験ではピルフェニドン投与集団）で，投与を受けていない患者集団と比較して大きかった（2.1.1.8.1.3 項及び 2.1.2.8.1.3 項参照）。なお，ニンテダニブ及びピルフェニドンは，いずれも添付文書に副作用として体重減少の記載があることに留意する必要がある。

事前に定義された検索方法（BIcMQ 狭域）に基づくと，体重減少に関する有害事象の発現割合は，プラセボ群と比べて本薬群で高かった（表 2.1.3.8.1: 1 参照）。特記すべき安全性に関する項目の「Weight decrease」の有害事象のうち，重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は，本薬群では少数の被験者のみ（本薬 9 mg 群：重篤な有害事象 1 名，投与中止に至った有害事象 2 名，本薬 18 mg 群：重篤な有害事象 1 名，投与中止に至った有害事象 5 名）に認められ，プラセボ群では投与中止に至った有害事象を発現した 1 名を除いて認められなかった（［CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Table 3.1.1.1.13］）。プラセボ群と比べて本薬群では，有害事象「Weight decrease」のリスクの増大が認められ，ハザード比は本薬 9 mg 群で 1.24（95%CI：0.89～1.73），本薬 18 mg 群で 1.61（95%CI：1.17 ～ 2.20）であった（［CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Table 3.1.1.3.3.1］）。

得られたデータに基づいて，体重減少は IPF 患者及び PPF 患者に本薬を投与したときの潜在的な adverse drug reaction（ADR）として特定された（2.3 項参照）。しかし，本薬投与による追加的な体重減少が個々の患者に高い影響を与えるというエビデンスはない（52 週時点における体重のベースラインからの変化量の平均値は，プラセボ群で−1.9 kg，本薬 9 mg 群で−2.2 kg，本薬 18 mg 群で−2.9 kg）（［CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Table 6.1.1］）。体重減少の重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は，本薬投与被験者で 1%未満であった（［CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Table 3.1.1.1.13］）。1305-0014 試験及び 1305-0023 試験のいずれも，本薬投与下でのサルコペニアに関連する有害事象（PT のサルコペニア，筋力低下，筋萎縮，筋疲労及びミオパチー）の発現割合はプラセボと比較して高くなかった（［CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Table 3.1.1.1.5］）。文献に基づくと，PDE4 阻害薬は筋肉量減少を予防する可能性がある（［CTD 5.4-118_P06-10523］）。

### 2.1.3.8.1.4 「Gastrointestinal symptoms」

特記すべき安全性に関する項目の「Gastrointestinal symptoms」

1305-0014 試験及び 1305-0023 試験の併合解析の被験者集団全体（SAF1）では，特記すべき安全性に関する項目の「Gastrointestinal symptoms」の有害事象の発現割合は，プラセボ群と比較して本薬群で高かった。これは主に，PT の下痢が，プラセボ群と比較して本薬群で多く認められたことに起因した。また，悪心の発現割合が，プラセボ群と比べて本薬群で高かった。PT 嘔吐及び HLT 腹痛の発現割合は，投与群間で同程度であった（表 2.1.3.8.1: 1）。

重度の下痢の発現割合は，全体的に低く，プラセボ群（4 名［0.5%］）と比較して本薬群（9 mg 群：10 名［1.3%］，18 mg 群：13 名［1.7%］）で高かった（［CTD 5.3.5.3-

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

04_SAF1_206893_11127943_Table 3.1.1.1.8］）。治験薬の投与中止に至った下痢の発現割合は，本薬 18 mg 群で最も高かった（表 2.1.2.7.1: 1 参照）。重篤な下痢は 3 名のみに認められ，プラセボ群で 2 名（0.3%），本薬 9 mg 群で 0 名，本薬 18 mg 群で 1 名（0.1%）であった（［CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Table 3.1.1.1.6］）。重篤な下痢を発現した被験者の詳細については，2.1.1.8.1.4 項（1305-0014 試験）及び 2.1.2.8.1.4 項（1305-0023 試験）並びに［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験 _c43862255_Section 15.4.3 ］ 及 び ［ CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験 _c43862464_Section 15.4.3］を参照のこと。下痢の初回発現は，主に治験薬投与開始後 3 カ月以内に認められた（［CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Figure 3.1.1.3.2.2］）。下痢のプラセボ群に対するハザード比は，本薬 9 mg 群で 1.60（95%CI : 1.32～1.95），本薬 18 mg 群で 2.15（95%CI : 1.78～2.59）であった（［CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Table 3.1.1.3.2.1］）。下痢に関する追加情報の詳細については，2.1.1.8.1.4 項（1305-0014 試験）及び 2.1.2.8.1.4 項（1305-0023 試験）を参照のこと。

1305-0014 試験及び 1305-0023 試験の併合解析の被験者集団全体（SAF1）では，治験薬の投与中止に至った悪心の発現割合は低く，本薬 18 mg 群で最も高かった（プラセボ群：0.3%，本薬 9 mg 群：0.3%，本薬 18 mg 群：0.8%)（［CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Table 3.1.1.1.10］）。重篤な悪心は 1 名（1305-0014 試験），重度の悪心は 1 名（1305-0023 試験）に，いずれも本薬 18 mg 群で報告された（［CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Table 3.1.1.1.6，Table 3.1.1.1.8］，［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.1.1.5］，［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.1.1.1: 8］）。悪心の初回発現は，主に治験薬投与開始後 3 カ月以内に認められた（［CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Figure 3.1.1.3.4.2］）。悪心のプラセボ群に対するハザード比は，本薬 9 mg 群で 1.28（95%CI：0.90～1.81），本薬 18 mg 群で 1.42（95%CI : 1.00～2.00）であった（［CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Table 3.1.1.3.4.1］）。

ピルフェニドンの投与を受けていない被験者集団（SAF1c）でも，特記すべき安全性に関する項目の「Gastrointestinal symptoms」の有害事象及び PT/HLT の有害事象で同様の傾向が認められた（表 2.1.3.8.1: 1，［CTD 5.3.5.3-08_csap149SAF1c_206893_11127930_Table 3.1.1.1.6，Table 3.1.1.1.8，Table 3.1.1.1.10，Table 3.1.1.1.13，Table 3.1.1.1.14］）。

部分集団別の特記すべき安全性に関する項目の「Gastrointestinal symptoms」の有害事象の発現状況

1305-0014 試験及び 1305-0023 試験の併合解析では，解析対象となったすべての部分集団（性別，年齢，人種，民族，ベースライン%FVC，AF 基礎治療［ニンテダニブ/ピルフェニドンの使用/AF 使用なし］，ベースライン推算糸球体濾過量［eGFR］，ベースライン体重，［CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Section 2.3.1.1.4］参照）で，本薬の投与量の増加に伴い，特記すべき安全性に関する項目の「Gastrointestinal symptoms」の有害事象及び下痢の発現割合の上昇が一貫して認められた。年齢の部分集団を除くすべての部分集団で，プラセボ群と比較して本薬群で悪心の発現割合が高かった。悪心の発現割合が，65 歳以上の集団でプラセボ群と比べて本薬群で高かっ

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

たが，65 歳未満の集団ではプラセボ群と比べて本薬群で高くなかった（［CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Table 3.1.1.4.2.6］）。

1305-0014 試験及び 1305-0023 試験の併合解析では，下痢及び悪心の発現割合は，ニンテダニブ又はピルフェニドン使用の集団で，AF 使用なしの集団と比較して高かった（［CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Table 3.1.1.4.6.6］）。すべての部分集団で，プラセボ群と比べて本薬群で下痢の発現割合の一貫した増加が認められた（表 2.1.3.8.1.4: 1）。下痢の多くは，ニンテダニブの投与を受けていた被験者で報告された。詳細については，2.1.1.8.1.4 項及び表 2.1.1.8.1.4: 3（1305-0014 試験）並びに 2.1.2.8.1.4 項及び表 2.1.2.8.1.4: 3（1305-0023 試験）を参照のこと。

表 2.1.3.8.1.4: 1　1305-0014 試験（DBL2 まで）及び 1305-0023 試験（DBL1 まで）における，下痢のプラセボに対するハザード比（全体及び AF の種類別）－Treated set

| | Trial 1305-0014 | | | | Trial 1305-0023 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nera 9 mg bid | | Nera 18 mg bid | | Nera 9 mg bid | | Nera 18 mg bid | |
| | HR | 95%CI | HR | 95%CI | HR | 95%CI | HR | 95%CI |
| Overall population | 1.95 | 1.46, 2.61 | 2.76 | 2.09, 3.64 | 1.35 | 1.03, 1.76 | 1.70 | 1.32, 2.20 |
| No background therapy | 2.27 | 0.93, 5.57 | 3.89 | 1.67, 9.02 | 1.04 | 0.65, 1.66 | 1.92 | 1.26, 2.91 |
| Nintedanib therapy | 1.95 | 1.40, 2.73 | 2.72 | 1.96, 3.77 | 1.54 | 1.11, 2.13 | 1.58 | 1.14, 2.19 |
| Pirfenidone therapy[1] | 1.83 | 0.86, 3.87 | 3.12 | 1.57, 6.20 | n.a | | n.a | |

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，HR：ハザード比，n.a：該当せず，Nera：ネランドミラスト

1　1305-0023 試験では，治験実施計画書の規定（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Appendix 16.1.1.2］）では許容されていなかったが，2 名でピルフェニドンの投与を受けていた。この 2 名はニンテダニブの部分集団に含められた（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Section 10.3］）。

引用元：CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.1.4.2.1 及び 12.1.1.5.7.9，CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.1.1.4.2: 1 及び 15.3.1.1.5.6: 8

**下痢及びその他の「Gastrointestinal symptoms」に関する医学的評価**

下痢は，PDE4 阻害薬の既知の副作用である（［CTD 5.4-112_R22-1462，CTD 5.4-114_R24-4756，CTD 5.4-113_R24-4755］）。

IPF 患者を対象とした 1305-0013 試験（第 II 相試験）及び 1305-0014 試験（第 III 相試験）並びに PPF 患者を対象とした 1305-0023 試験で，下痢は最もよくみられた有害事象であり，本薬投与での発現割合が高い傾向がみられた（1305-0014 試験については 2.1.1.2 項，1305-0023 試験については 2.1.2.2 項参照）。1305-0014 試験及び 1305-0023 試験の併合解析では，本薬の最高用量 18 mg 群（表 2.1.3.8.1: 1）で下痢の発現割合が最も高く，投与量の増加に伴って下痢の発現割合が上昇した。多くの被験者で，下痢の重症度は軽度又は中等度であり（［CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Table 3.1.1.1.8］），初回発現は投与開始の 3 カ月以内であった（図 2.1.1.8.1.4: 1 及び図 2.1.2.8.1.4: 1 を参照）。重篤な下痢は 3 名（プラセボ群の 2 名及び本薬 18 mg 群の 1 名）に認められ，いずれもニンテダニブの使用ありの被験者であった（2.1.1.8.1.4 項及び 2.1.2.8.1.4 項参照）。1305-0014 試験及び 1305-0023 試験の多くの被験者で，下痢は本薬の投与中

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

止を必要とせず，下痢が報告されたほとんどの被験者は 1305-0014 試験の終了時又は 1305-0023 試験の DBL1 までに回復した（1305-0014 試験については表 2.1.1.8.1.4: 1 及び［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.1.2.1.1］，1305-0023 試験については表 2.1.2.8.1.4: 1 参照）。1305-0023 試験の本薬 18 mg 群の 1 名（患者#[redacted]）で，中等度の非重篤な下痢が回復した 3 日後に重篤な脱水が報告された［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Appendix 16.2.7_Lisiting 1.2］）。本被験者は，交絡因子として内科的併存疾患を有していた（詳細は［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Section 15.4.3］の被験者の叙述を参照）。1305-0014 試験（DBL2）及び 1305-0023 試験（DBL1）の本薬群では，他に臨床的に問題となる可能性のある下痢の合併症（重篤な低カリウム血症，重篤な脱水，急性腎障害など）は認められなかった（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Listing 13.7.1.1］，［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Appendix 16.2.7_Listing 1.2］）。

1305-0014 試験及び 1305-0023 試験の併合解析では，性別，年齢，体重，人種，民族，ベースラインの%FVC，ベースライン時の AF 使用状況（ニンテダニブ/ピルフェニドンの使用/AF 使用なし）及びベースライン eGFR について部分集団解析が行われた（［CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Section 2.3.1.1.4］参照）。人口統計学的データ，部分集団のサイズ，及びベースラインの AF 使用状況の差を考慮した場合，他の部分集団では，本薬と関連する下痢に対して，安全性上の懸念となる又は感受性を上昇させる要素の差は認められなかった。下痢の発現割合は，投与群に関係なく，ニンテダニブの使用ありの集団で高かった。ベースライン時の AF の使用薬剤別のすべての集団で，プラセボ群と比較した本薬群の相対的な発現割合（ハザード比）の一貫した増加がみられた（表 2.1.3.8.1.4: 1）。ニンテダニブの使用ありの集団で，下痢の発現割合及び重症度が高い傾向がみられたが，概してこれらの被験者で臨床的に問題となる転帰（重篤な低カリウム血症，重篤な脱水，急性腎障害など）が増加することはなかった。

1305-0014 試験及び 1305-0023 試験の併合解析では，プラセボ群と比較して本薬群で悪心の発現割合が高かった（表 2.1.3.8.1: 1）。1305-0014 試験及び 1305-0023 試験で報告された悪心のほとんどは非重篤かつ軽度又は中等度であり，治験薬の投与中止に至った有害事象はほとんどなかった（［CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Table 3.1.1.1.6，Table 3.1.1.1.8，Table 3.1.1.1.10］）。本薬群で報告された悪心のほとんどは治験薬投与開始後 3 カ月以内に認められたが，その後の増加は認められなかった（［CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Figure 3.1.1.3.4.2］）。悪心の発現割合は，すべての投与群で，AF 使用なしの集団と比較してニンテダニブ使用の集団で高かった（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.1.5.7.6］，［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.1.1.5.6: 6］）。

1305-0014 試験及び 1305-0023 試験の併合解析では，特記すべき安全性に関する項目の「Gastrointestinal symptoms」の有害事象に含まれる下痢及び悪心以外の PT/HLT（嘔吐又は腹痛を含む，表 2.1.3.8.1: 1）の発現状況に，投与群間で意義のある差はみられなかった。

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

利用可能なデータから，本薬投与と下痢及び悪心との関連が示唆された。下痢及び悪心は，ADR として特定された（2.3 項参照）。報告された事象の特性に基づき，警告及び注意の追加などのさらなるリスク低減策は不要と考えられる。

### 2.1.3.8.1.5 「Malignancies」

特記すべき安全性に関する項目の「Malignancies」

1305-0014 試験及び 1305-0023 試験の併合解析の被験者集団全体（SAF1）では，特記すべき安全性に関する項目の「Malignancies」の有害事象（重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象を含む）の発現割合は，本薬群とプラセボ群で同程度であった（表 2.1.3.8.1: 1 及び［CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Table 3.1.1.1.13］）。よくみられた PT（いずれの投与群で 3 名超に発現した有害事象）は，基底細胞癌（プラセボ群 : 0.3%，本薬 9 mg 群 : 0.9%，本薬 18 mg 群 : 0.6%，以降同順），皮膚有棘細胞癌（0.5%，0.6%，0.5%）及び肺の悪性新生物（0.4%，0.6%，0.5%）であった（［CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Table 3.1.1.1.14］）。

ピルフェニドンの投与を受けていない被験者集団（SAF1c）でも同様の傾向が認められた（表 2.1.3.8.1: 1 及び［CTD 5.3.5.3-08_csap149SAF1c_206893_11127930_Table 3.1.1.1.13, Table 3.1.1.1.14］）。

**「Malignancies」に関する医学的評価**

「Malignancies」の報告に，本薬群とプラセボ群の間で差はみられなかった。「Malignancies」と本薬投与との間の因果関係は示唆されなかった。

### 2.1.3.8.1.6 「Severe, serious and opportunistic infections including *Mycobacterium tuberculosis* infection」

特記すべき安全性に関する項目の「Severe, serious and opportunistic infections including *Mycobacterium tuberculosis* infection」

1305-0014 試験及び 1305-0023 試験の併合解析の被験者集団全体（SAF1）では，特記すべき安全性に関する項目の「Severe, serious and opportunistic infections including *Mycobacterium tuberculosis* infection」の有害事象（重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象を含む）の発現割合は投与群間で同程度であった（重度［CTCAE が 2 超］，重篤及び日和見感染症［結核菌感染症を含む］，表 2.1.3.8.1: 1 及び［CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Table 3.1.1.1.13］）。特記すべき安全性に関する項目の「Severe, serious and opportunistic infections including *Mycobacterium tuberculosis* infection」の有害事象でよくみられた PT（いずれかの投与群で 5 名超に発現した有害事象）は，肺炎（プラセボ群 : 6.6%，本薬 9 mg 群 : 5.9%，本薬 18 mg 群 5.6%，以降同順），COVID-19（1.5%，1.5%，0.9%），細菌性肺炎（0.8%，1.0%，0.5%），インフルエンザ（0.8%，0.5%，0.8%）及び気道感染（0.4%，0.8%，0.6%）であった（［CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Table 3.1.1.1.14］）。

ピルフェニドンの投与を受けていない被験者集団（SAF1c）でも同様の傾向が認められた（表 2.1.3.8.1: 1 及び［CTD 5.3.5.3-08_csap149SAF1c_206893_11127930_Table 3.1.1.1.13, Table 3.1.1.1.14］）。

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

治験担当医師から報告された AESI の「severe, serious, opportunistic, or *M. tuberculosis* infections」

1305-0014 試験及び 1305-0023 試験の併合解析の被験者集団全体（SAF1）では，AESI の「severe, serious, opportunistic, or *M. tuberculosis* infections」（治験担当医師の評価による）の発現割合は投与群間で同程度であった。

ピルフェニドンの投与を受けていない被験者集団（SAF1c）でも同様の傾向が認められた（表 2.1.3.8.1: 1）。

**感染症に関する医学的評価**

市販の PDE4 阻害薬について，既知の副作用にいくつかの感染症（主に呼吸器系）が含まれている。本薬の非臨床試験で，感染症のリスク上昇は認められなかった。しかし，その作用機序（免疫調整作用，特に，宿主防御機構に関与する腫瘍壊死因子 α の抑制が含まれる）に基づき，重度の感染症（CTCAE Grade 3 以上），重篤な感染症，日和見感染症，又は結核菌感染を，1305-0014 試験及び 1305-0023 試験では AESI に定義し，前向きにモニタリングした。

また，2.1.3.2 項に記載したとおり，1305-0014 試験の IPF 患者及び 1305-0023 試験の PPF 患者で，SOC「感染症および寄生虫症」の有害事象の発現割合は，プラセボ群と比べて上昇がみられなかった（表 2.1.3.2: 1 参照）。また，事前に定義した特記すべき安全性に関する項目「Severe, serious and opportunistic infections including Mycobacterium tuberculosis infection」に含まれる感染症の発現割合も上昇がみられなかった（表 2.1.3.8.1: 1 参照）。1305-0014 試験及び 1305-0023 試験の併合解析では，特記すべき安全性に関する項目の「Severe or serious infections」を発現するリスクについて，プラセボ群に対するハザード比は，本薬 9 mg 群で 0.85（95%CI：0.64～1.11），本薬 18 mg 群で 0.90（95%CI：0.69～1.18）であった（［CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Table 3.1.1.3.7.1］）。同様に，1305-0014 試験及び 1305-0023 試験では，「気道感染」全体（並びに「下気道感染」又は「上気道感染」）の発現割合に，プラセボ群と比べて本薬群で大きな上昇はみられなかった（表 2.1.3.8.1.6: 1）。1305-0014 試験及び 1305-0023 試験の併合解析では，プラセボ群と比べて本薬群で発現割合が意味のある高値で報告された個々の感染症の PT は認められなかった（［CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Table 3.1.1.1.5］）。

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

表 2.1.3.8.1.6: 1　1305-0014 試験（DBL2 まで）及び 1305-0023 試験（DBL1 まで）における呼吸器感染症－Treated set

| | Trial 1305-0014 | | | | | | Trial 1305-0023 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| HLGT<br>HLT | Placebo | | Nera 9 mg bid | | Nera 18 mg bid | | Placebo | | Nera 9 mg bid | | Nera 18 mg bid | |
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Number of patients | 393 | 100.0 | 392 | 100.0 | 392 | 100.0 | 392 | 100.0 | 393 | 100.0 | 391 | 100.0 |
| Respiratory tract infections（気道感染） | 216 | 55.0 | 227 | 57.9 | 224 | 57.1 | 235 | 60.0 | 208 | 52.9 | 226 | 57.8 |
| Lower respiratory tract infections（下気道感染） | 130 | 33.1 | 132 | 33.7 | 125 | 31.9 | 132 | 33.7 | 118 | 30.0 | 124 | 31.7 |
| Upper respiratory tract infections（上気道感染） | 127 | 32.3 | 125 | 31.9 | 131 | 33.4 | 144 | 36.7 | 123 | 31.3 | 125 | 32.0 |

bid：1 日 2 回（投与），DBL1：初回データベースロック，DBL2：最終データベースロック，HLGT：高位グループ語，HLT：高位語，N：number，Nera：ネランドミラスト
HLGT 呼吸器感染に含まれるすべての事象を呼吸器感染症とした。「細菌性下気道感染」「真菌性下気道感染」「寄生虫性下気道感染」「ウイルス性下気道感染」「下気道感染 NEC」の HLT に分類される呼吸器感染を用いて，下気道呼吸器感染の解析を行った。また，「細菌性上気道感染」「真菌性上気道感染」「ウイルス性上気道感染」「上気道感染 NEC」の HLT に分類される呼吸器感染を用いて，上気道呼吸器感染の解析を行った。
引用元：CTD 5.3.5.1-02-08_csap127_206893_11127424_Table 37.1.2，CTD 5.3.5.1-03-04_csap107_206893_11127431_Table 17.1.2

結論として，感染症と本薬投与との間の因果関係は示唆されなかった。

### 2.1.3.8.1.7　心血管イベント

特記すべき安全性に関する項目の「MACE」，「Tachyarrhythmia」及び「QT prolongation」

1305-0014 試験及び 1305-0023 試験の併合解析の被験者集団全体（SAF1）では，特記すべき安全性に関する項目の「MACE」及び「QT prolongation」の有害事象の発現割合は，投与群間で同程度であった。PT 別での特記すべき安全性に関する項目「MACE」の有害事象は，いずれの投与群でも発現被験者数は 5 名以下であった（［CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Table 3.1.1.1.14］）。本薬 18 mg 群で特記すべき安全性に関する項目「Tachyarrhythmia」の有害事象の発現割合が高かった（表 2.1.3.8.1: 1）。これは主に心房細動の発現割合が，プラセボ群と比べて本薬 18 mg 群で高かったことに起因する。PT 別の特記すべき安全性に関する項目「Tachyarrhythmia」でよくみられた有害事象（いずれかの投与群で，2 名超に発現した有害事象）は，心房細動（プラセボ群：0.8%，本薬 9 mg 群：1.8%，本薬 18 mg 群：2.6%，以降同順），心室性期外収縮（0.9%，0.3%，0.5%），上室性期外収縮（0.3%，0.4%，0.6%），洞性頻脈（0%，0.4%，0.6%），上室性頻脈（0.4%，0%，0.3%）であった（［CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Table 3.1.1.1.14］）。特記すべき安全性に関する項目「Tachyarrhythmia」のうち，投与中止に至った有害事象は，1 名（本薬 18 mg 群）のみ報告された（［CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Table 3.1.1.1.16］）。

ピルフェニドンの投与を受けていない被験者集団（SAF1c）でも同様の傾向が認められた（表 2.1.3.8.1: 1 及び［CTD 5.3.5.3-08_csap149SAF1c_206893_11127930_Table 3.1.1.1.14］）。

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

MACE と判定された有害事象及び判定結果は，2.1.1.8.1.7 項（1305-0014 試験）及び 2.1.2.8.1.7 項（1305-0023 試験）を参照のこと。

心血管イベントに関する医学的評価

特記すべき安全性に関する項目の「MACE」及び「QT prolongation」の発現状況は，本薬群とプラセボ群の間で同様であった。治験担当医師による報告に基づく有害事象及び判定委員会による判定に基づく場合のいずれも，「MACE」及び「QT prolongation」と本薬投与との間の因果関係は示唆されなかった。

IPF 及び PPF 患者で最も多く報告されている不整脈は心房細動である（［CTD 5.4-107_P16-06827］）。IPF 及び PPF は，心房細動発現の重要な予測因子であることが報告されている。不整脈の機序としては，低酸素症の存在，肺動脈圧の上昇，慢性炎症の存在，併存疾患及び独立した危険因子として冠動脈疾患が想定されている（［CTD 5.4-116_R25-0719, CTD 5.4-117_R25-0720］）。IPF 患者のコホート研究では，患者の 32%に不整脈が認められ，最もよくみられた不整脈は心房細動（66.7%），心房粗動（8.8%），上室性頻脈（8.3%）であった（［CTD 5.4-115_R25-0552］）。

ミニブタ及びサルを用いた反復投与毒性試験（最長 39 週間）［CTD 2.6.6_3 項］の一部として，心血管系の検査を実施した。心電図検査で計測した心血管系パラメータに本薬投与に関連した有害作用は認められなかった。サルを用いた 13 又は 39 週間反復投与毒性試験では，本薬 18 mg を 1 日 2 回投与したヒトでの平均濃度時間曲線下面積（AUC）の約 7 倍又は 10 倍に相当する曝露量で本薬投与による不整脈誘発の可能性は示唆されなかった（［CTD 2.6.2，CTD 2.6.6］）。

第 I 相試験及び QT/QTc 評価試験を含む初期段階の試験では，広範な心電図モニタリング中に心拍数の増加は認められなかった（［CTD 5.3.4.1-01_1305-0026 試験_c44446230］）。ピボタル試験である 1305-0014 試験及び 1305-0023 試験では，臨床的に問題のない脈拍数のわずかな増加が認められた（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Figure 12.3.1.2］及び［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Figure 15.3.3.1:1］）。

1305-0014 試験及び 1305-0023 試験の併合解析の IPF 及び PPF 患者（被験者集団全体）における「頻脈性不整脈（狭域 SMQ）」の発現割合は，プラセボ群（2.6%）及び本薬 9 mg 群（3.3%）と比較して本薬 18 mg 群（4.3%）で高かった。これは心房細動（プラセボ群 0.8%, 本薬 9 mg 群 1.8%, 本薬 18 mg 群 2.6%）によるものであった（［CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Table 3.1.1.1.13, Table 3.1.1.1.14］）。他の不整脈（上室性又は心室性）では，同様のパターンは認められなかった。

報告された心房細動の大部分は，治験薬投与開始から 6 カ月以上経過してから発現した（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1，Listing 13.7.1.1］及び［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Appendix 16.2.7，Listing 1.1］）。

ほぼすべての事象は，治験担当医師により治験薬との因果関係なしと判断された。治験薬の投与中止に至った心房細動はなかった（［CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Table 3.1.1.1.9, Table 3.1.1.1.16］）。判定委員会による判定結果に基づくと，本薬による心房細動/心室性頻脈性不整脈の潜在的な結果としての脳卒中及び心突然死の増加は認められなかった（［CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Table 3.1.1.2.2］）。

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

ピボタル試験で認められた心房細動を含む不整脈の発現頻度は，対象患者集団で予想される頻度よりも低かった（［CTD 5.4-115_R25-0552］）。

現時点で得られているエビデンス（非臨床及び臨床データを含む）から，本薬投与と心房細動の間の因果関係を支持する一貫した傾向は認められなかった。さらに，市販されている PDE4 阻害薬（アプレミラスト及びロフルミラストなど）は，PDE4B 及び PDE4D の両方を阻害するが，不整脈（心房細動を含む）は副作用として特定されていない（［CTD 5.4-112_R22-1462，CTD 5.4-114_R24-4756］）。なお，ロフルミラストは日本では承認されていない。

### 2.1.3.8.1.8 「Foetal loss」

1305-0014 試験及び 1305-0023 試験の併合解析では，妊娠の報告はなかったため，事前に定義した特記すべき安全性に関する項目の「Foetal loss」は評価できなかった。

**「Foetal loss」に関する医学的評価**

「Foetal loss」は，PDE4 阻害薬の既知の非臨床におけるリスクである。効果的な通常のリスク最小化策を添付文書（案）に記載している。

### 2.1.3.8.1.9 「Potential DILI」

特記すべき安全性に関する項目の「Potential DILI」

1305-0014 試験及び 1305-0023 試験の併合解析の被験者集団全体（SAF1）では，特記すべき安全性に関する項目の「Potential DILI」の有害事象（重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象を含む）の発現割合は，投与群間で同程度であった（表 2.1.3.8.1: 1 及び［CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Table 3.1.1.1.13］）。PT 別に最もよくみられた有害事象（いずれかの投与群で，5 名超で発現した有害事象）は，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（プラセボ群 1.3%，本薬 9 mg 群 1.5%，本薬 18 mg 群 1.3%，以降同順），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（0.8%，1.4%，1.2%），γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（1.2%，1.4%，0.6%），肝機能異常（1.5%，0.1%，0.6%），肝酵素上昇（0.8%，0.8%，0.6%）であった（［CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Table 3.1.1.1.14］）。

ピルフェニドンの投与を受けていない被験者集団（SAF1c）でも，同様の傾向が認められた（表 2.1.3.8.1: 1 及び［CTD 5.3.5.3-08_csap149SAF1c_206893_11127930_Table 3.1.1.1.13, Table 3.1.1.1.14］）。

治験担当医師から報告された AESI の「potential severe DILI」

1305-0014 試験及び 1305-0023 試験の併合解析の被験者集団全体（SAF1）では，AESI の「potential severe DILI」の発現割合は投与群間で同程度であった（表 2.1.3.8.1: 1）。AESI の「potential severe DILI」が認められた被験者 14 名のうち，11 名がベースライン時にニンテダニブ又はピルフェニドンの投与を受けていた（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Listing 12.5.2.3］，［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Listing 15.4.2:3］）。

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

ピルフェニドンの投与を受けていない被験者集団（SAF1c）でも，同様の傾向が認められた（表 2.1.3.8.1: 1）。

肝酵素及びビリルビン上昇

肝酵素値の上昇がみられた被験者の割合を表 2.1.3.8.1.9: 1 に示す。

1305-0014 試験及び 1305-0023 試験の併合解析の被験者集団全体（SAF1）では，肝酵素及びビリルビンの臨床検査値に臨床的に意義のある経時的な変化はみられず，投与群間で臨床的に意義のある差もみられなかった（［CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Table 5.1.1.1］）。ベースライン時に正常範囲内であった被験者で，PCSA はほとんどみられず，投与群間でおおむね同程度であった（［CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Table 5.1.1.4］）。いずれの投与群でも，多くの被験者は，ベースライン時に正常範囲内の値を示しており，大部分がこの範囲内の値を投与期間中も維持し，問題となると判断された変動は少なかった（［CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Table 5.1.1.5，Table 5.1.1.6］）。

1305-0014 試験と 1305-0023 試験のいずれも，試験全体を通して肝酵素値の上昇がみられた被験者の割合は低く，投与群間で同程度であった（表 2.1.3.8.1.9: 1）。治験実施計画書及び統計解析計画書の定義に基づく「potential severe DILI」の基準に該当する肝酵素値の上昇は，1305-0014 試験では 4 名（プラセボ群 3 名，本薬 9 mg 群 1 名），1305-0023 試験では 4 名（プラセボ群 2 名，本薬 9 mg 群 1 名，本薬 18 mg 群 1 名）で認められた。個々の被験者の詳細については，2.1.1.8.1.9 項（1305-0014 試験）及び 2.1.2.8.1.9 項（1305-0023 試験）を参照のこと。

表 2.1.3.8.1.9: 1　肝酵素値の上昇がみられた被験者の割合－Treated set（SAF1）

| Elevated liver enzymes criteria | Placebo | | Nera 9 mg bid | | Nera 18 mg bid | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | % | N | % | N | % |
| Number of patients | 785 | 100.0 | 785 | 100.0 | 783 | 100.0 |
| ALT and/or AST | | | | | | |
| ≥3x ULN | 16 | 2.0 | 7 | 0.9 | 6 | 0.8 |
| ≥5x ULN | 8 | 1.0 | 2 | 0.3 | 3 | 0.4 |
| ≥10x ULN | 5 | 0.6 | 0 | 0 | 1 | 0.1 |
| ≥20x ULN | 1 | 0.1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ALT and/or AST ≥3x ULN, combined with[1] | | | | | | |
| Total bilirubin ≥2x ULN | 2 | 0.3 | 2 | 0.3 | 0 | 0 |
| Total bilirubin ≥2x ULN and ALP <2x ULN | 1 | 0.1 | 0 | 0 | 0 | 0 |

ALP：アルカリフォスファターゼ，ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，bid：1 日 2 回（投与），N：number，Nera：ネランドミラスト，ULN：正常範囲上限
1　ALT 及び/又は AST の上昇後 30 日以内
引用元：CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Table 5.1.1.7

**「Potential DILI」に関する医学的評価**

1305-0014 試験と 1305-0023 試験のいずれも，「Potential DILI」並びに肝酵素及びビリルビン上昇の発現状況は，本薬群とプラセボ群の間で同様であった。肝臓関連の事象と本薬投与との間の因果関係は示唆されなかった。

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

## 2.2 個別有害事象の文章による説明

1305-0014 試験及び 1305-0023 試験で認められた死亡及びその他の重篤な有害事象は，各試験の治験総括報告書［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Section 15.4.3］及び［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Section 15.4.3］に記載した。いずれの試験でも妊娠中の治験薬曝露は報告されていない。

## 2.3 Adverse Drug Reaction

IPF 及び PPF 患者における本薬の潜在的な ADR を特定するために，IPF 及び PPF 対象の完了した試験及び継続中の試験から得られた安全性データについて考察した。事前に定義した特記すべき安全性に関する項目について，利用可能なすべてのデータのレビューを実施した。

さらに，サンプルサイズが最も大きく曝露期間が最も長いピボタル試験として 1305-0014 試験及び 1305-0023 試験に焦点を当て，両試験の安全性データを用いて，本薬群とプラセボ群の差について系統的に解析した。各 PT に対して数値基準を設定したスクリーニングアルゴリズムを用いて評価した。使用した数値判断基準を以下に示す：

- 本薬群での発現割合が 5%以上かつプラセボ群に対する相対リスク（リスク比）が 2 倍以上の有害事象の場合，本事象は潜在的な副作用を示唆したとみなす（Criterion 1）
- 本薬群での発現割合が 2%以上 5%未満かつプラセボ群に対する相対リスク（リスク比）が 2 倍以上の有害事象の場合（Criterion 2），又は
  本薬群での発現割合が 5%以上かつプラセボ群に対する相対リスク（リスク比）が 1 倍超 2 倍未満の有害事象の場合（Criterion 3），
  本事象が潜在的な副作用を示唆したとみなすためには，因果関係があることを裏付けるその他のデータを必要とする

1305-0014 試験（DBL2）及び 1305-0023 試験（DBL1）の本薬 9 mg 群及び本薬 18 mg 群を対象として，スクリーニングアルゴリズムにより潜在的な ADR として特定された PT を表 2.3: 1 に示す。

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

表 2.3: 1 併合解析集団全体でスクリーニングアルゴリズムにより潜在的な ADR として特定された PT－Treated set（SAF1）

| Preferred term | Criterion met in overall pooled population (SAF1) for 9 mg and/or 18 mg bid nerandomilast | |
|---|---|---|
| | 52 weeks | Whole trial |
| Diarrhoea（下痢） | Criterion 3[1] | Criterion 3[1] |
| Nausea（悪心） | Criterion 3 | Criterion 3 |
| Vomiting（嘔吐） | Criterion 3 | Criterion 3 |
| Fatigue（疲労） | Criterion 3 | Criterion 3 |
| Decreased appetite（食欲減退） | Criterion 3 | Criterion 3 |
| Weight decreased（体重減少） | Criterion 3[1] | Criterion 3[1] |
| Headache（頭痛） | Criterion 3 | Criterion 3 |
| Dizziness（浮動性めまい） | Criterion 3 | Criterion 3 |
| Upper respiratory tract infection（上気道感染） | - | Criterion 3 |
| Nasopharyngitis（上咽頭炎） | Criterion 3 | - |
| Pneumonia（肺炎） | Criterion 3 | Criterion 3 |
| Respiratory tract infection（気道感染） | Criterion 3[1] | Criterion 3[1] |
| Anxiety（不安） | Criterion 3 | Criterion 3 |
| Arthralgia（関節痛） | Criterion 3 | Criterion 3 |
| Back pain（背部痛） | Criterion 1[1] | Criterion 3[1] |
| Frequent bowel movements（排便回数増加） | Criterion 2[1] | Criterion 2[1] |
| Arthritis（関節炎） | - | Criterion 2[1] |
| Atrial fibrillation（心房細動） | - | Criterion 2[1] |

MedDRA version used for reporting: 27.1
ADR：adverse drug reaction，bid：1 日 2 回（投与），DBL1：初回データベースロック，MedDRA：国際医薬用語集，PT：基本語
1 リスク比が統計学的に有意とみなされる（95%CI が 1 を跨がない）
引用元：CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Table 3.1.1.1.5，Table 3.1.2.1.5，Table 4.1.1.4，Table 4.1.2.4

スクリーニングアルゴリズムによって特定されたすべての事象を対象として，さらに，安全性データのすべての情報源（個別症例の医療情報，重篤性，治験担当医師が判断した因果関係，［該当する場合］用量－反応解析データ，本薬を追加投与したときの安全性データ，臨床検査データ，バイタルサインデータ，判定委員会による判定結果，C-SSRS/HADS の情報など）を考慮した総合的な医学的評価を実施した（医学的評価に関する詳細は 2.1.3.8 項を参照のこと）。

以上の方法に基づき，下痢，体重減少，食欲減退，悪心及び背部痛を，IPF 及び PPF 患者に本薬を投与したときの ADR として定義した。ADR に該当する有害事象について，治験薬との因果関係を問わない 52 週時までの発現割合を表 2.3: 2（1305-0014 試験），表 2.3: 3（1305-0023 試験）及び表 2.3: 4（併合解析）に示す。データは，Treated set 全体及びピルフェニドン使用なしの集団（1305-0014 試験及び併合解析）ごとに示しており，IPF 及び PPF 患者に対する申請用法及び用量（案）（本薬 18 mg 1 日 2 回を推奨。患者の忍容性に応じて，9 mg 1 日 2 回に減量可能。ただし，ピルフェニドンを使用している患者は，9 mg 1 日 2 回への減量は不可，詳細は［CTD 2.5_6.2 項］参照）に対応している。

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

IPF 及び PPF 患者，並びにその併合患者集団で，下痢及び体重減少の発現割合のプラセボ群に対する上昇の程度は，本薬 18 mg 群で本薬 9 mg 群よりも大きかった。下痢及び体重減少について，併合解析の Treated 全体の 52 週時までのプラセボ群に対する相対リスク（リスク比）は，本薬 9 mg 群でそれぞれ 1.46 及び 1.13，本薬 18 mg 群でそれぞれ 1.89 及び 1.55 であり，本薬 9 mg 群と比較して本薬 18 mg 群で高かった（［CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Table 4.1.2.4］）。SAF1c でも同様の傾向が認められ，下痢及び体重減少のプラセボ群に対するリスク比は，本薬 9 mg 群でそれぞれ 1.42 及び 1.03，本薬 18 mg 群でそれぞれ 1.81 及び 1.58 であった［CTD 5.3.5.3-08_csap149SAF1c_206893_11127930_Table 4.1.2.4］）。ADR に該当するいずれの事象でも，重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は，PPF 及び IPF 患者のすべての投与群で低かった（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Table 15.3.1.2.1:5，Table 15.3.1.2.1:10］，［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.1.2.1:5，Table 15.3.1.2.1:10］）。

表 2.3: 2　52 週時までの特定された ADR に該当する有害事象の発現割合－Treated set（1305-0014 試験：DBL2）

| | Overall population | | | | | | Non-pirfenidone population | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo | | Nera 9 mg bid | | Nera 18 mg bid | | Placebo | | Nera 9 mg bid | | Nera 18 mg bid | |
| Preferred term | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Number of patients | 393 | 100.0 | 392 | 100.0 | 392 | 100.0 | 260 | 100.0 | 272 | 100.0 | 265 | 100.0 |
| Diarrhoea（下痢） | 63 | 16.0 | 122 | 31.1 | 162 | 41.3 | 53 | 20.4 | 106 | 39.0 | 133 | 50.2 |
| Nausea（悪心） | 27 | 6.9 | 37 | 9.4 | 30 | 7.7 | 17 | 6.5 | 27 | 9.9 | 21 | 7.9 |
| Decreased appetite（食欲減退） | 19 | 4.8 | 32 | 8.2 | 36 | 9.2 | 7 | 2.7 | 22 | 8.1 | 20 | 7.6 |
| Weight decreased（体重減少） | 30 | 7.6 | 35 | 8.9 | 40 | 10.2 | 24 | 9.2 | 25 | 9.2 | 34 | 12.8 |
| Back pain（背部痛） | 13 | 3.3 | 19 | 4.9 | 22 | 5.6 | 9 | 3.5 | 15 | 5.5 | 14 | 5.3 |

MedDRA version used for reporting: 27.1
ADR：adverse drug reaction，bid：1 日 2 回（投与），DBL2：最終データベースロック，MedDRA：国際医薬用語集，N：number，Nera：ネランドミラスト
引用元：CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Table 15.3.1.2.1: 2，CTD 5.3.5.1-02-06_csap68_206893_11076822_Table 68.3.1.2.1.2

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

表 2.3: 3 52 週時までの特定された ADR に該当する有害事象の発現割合－Treated set（1305-0023 試験：DBL1）

| | Placebo | | Nera 9 mg bid | | Nera 18 mg bid | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Preferred term | N | % | N | % | N | % |
| Number of patients | 392 | 100.0 | 393 | 100.0 | 391 | 100.0 |
| Diarrhoea（下痢） | 97 | 24.7 | 116 | 29.5 | 143 | 36.6 |
| Nausea（悪心） | 26 | 6.6 | 30 | 7.6 | 40 | 10.2 |
| Decreased appetite（食欲減退） | 28 | 7.1 | 25 | 6.4 | 32 | 8.2 |
| Weight decreased（体重減少） | 23 | 5.9 | 27 | 6.9 | 42 | 10.7 |
| Back pain（背部痛） | 10 | 2.6 | 14 | 3.6 | 23 | 5.9 |

MedDRA version used for reporting: 27.1
ADR：adverse drug reaction，bid：1 日 2 回（投与），DBL1：初回データベースロック，MedDRA：国際医薬用語集，N：number，Nera：ネランドミラスト
引用元：CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.1.2.1: 2

表 2.3: 4 52 週時までの特定された ADR に該当する有害事象の発現割合－Treated set（SAF1/SAF1c）

| | Overall population (SAF1) | | | | | | Non-pirfenidone population (SAF1c) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo | | Nera 9 mg bid | | Nera 18 mg bid | | Placebo | | Nera 9 mg bid | | Nera 18 mg bid | |
| Preferred term | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Number of patients | 785 | 100.0 | 785 | 100.0 | 783 | 100.0 | 651 | 100.0 | 665 | 100.0 | 655 | 100.0 |
| Diarrhoea（下痢） | 162 | 20.6 | 237 | 30.2 | 306 | 39.1 | 152 | 23.4 | 221 | 33.2 | 277 | 42.3 |
| Nausea（悪心） | 53 | 6.8 | 66 | 8.4 | 70 | 8.9 | 43 | 6.6 | 56 | 8.4 | 61 | 9.3 |
| Decreased appetite（食欲減退） | 49 | 6.2 | 57 | 7.3 | 68 | 8.7 | 35 | 5.4 | 47 | 7.1 | 52 | 7.9 |
| Weight decreased（体重減少） | 55 | 7.0 | 62 | 7.9 | 85 | 10.9 | 49 | 7.5 | 52 | 7.8 | 78 | 11.9 |
| Back pain（背部痛） | 22 | 2.8 | 34 | 4.3 | 46 | 5.9 | 19 | 2.9 | 29 | 4.4 | 37 | 5.7 |

MedDRA version used for reporting: 27.1
ADR：adverse drug reaction，bid：1 日 2 回（投与），MedDRA：国際医薬用語集，N：number，Nera：ネランドミラスト
SAF1c は事後解析である。
引用元：CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Table 3.1.2.1.5，CTD 5.3.5.3-08_csap149SAF1c_206893_11127930_Table 3.1.2.1.3

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

## 3. 臨床検査値の評価

### 3.1 1305-0014 試験（DBL2）：IPF

臨床検査値の評価対象とした検査項目については［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Section 9.5.3.3］を，解析方法については［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Section 9.7.1.3.4］を参照のこと。

治験薬の初回投与以降，治験薬の最終投与から 7 日以内までの期間に測定された臨床検査値を治験薬投与下（on-treatment）の値として評価した。治験担当医師が臨床検査値に臨床的に問題となる所見を認めた場合にはベースライン所見（pre-treatment の場合）又は有害事象（on-treatment の場合）として報告することとした。

本項には，最終解析時点まで（DBL2 データ）の治験薬投与下（on-treatment）の臨床検査値の評価結果を示す。その結果は，DBL1 までの結果（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Table 15.3.2.1: 1］）と一貫していた。肝酵素及びビリルビンについては，特記すべき安全性に関する項目である「Potential DILI」の項（2.1.1.8.1.9 項）を参照のこと。

臨床検査の各項目については，臨床的に意義のある経時的な変化はみられず，臨床的に意義のある投与群間の差もみられなかった（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.2.1.1］）。ベースライン時に正常範囲内であった被験者で報告された PCSA は少なく，投与群間で臨床的に意義のある差はみられなかった（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.2.1.4］）。以下に詳述する CRP 以外の項目では，いずれの投与群でも，多くの被験者がベースライン時に正常範囲内の値を示しており，大部分がこの範囲内の値を投与期間中も維持した（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.2.1.5，Table 12.2.1.6］）。

C 反応性蛋白（CRP）

炎症マーカーである CRP について，本薬群とプラセボ群の間でベースライン値に重要な差はみられなかった。すべての投与群で CRP のベースライン値がわずかに高く，疾患特性に合致する所見（［CTD 5.4-108_P19-06218，CTD 5.4-109_P22-07716，CTD 5.4-110_P23-07314］）であった。治験期間中（DBL2 データ）に，本薬群では，CRP の平均値にベースライン値からの上昇がみられた。上昇の程度は本薬 9 mg 群より本薬 18 mg 群の方が大きく，変化量の平均値（SD）は，本薬 9 mg 群で 3.2（27.1）mg/mL，本薬 18 mg 群で 3.8（20.5）mg/mL であった。CRP 上昇に相応する有害事象を発現している被験者の CRP 値は極めて高く，CRP 値は正規分布に従っていなかった（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Figure 12.2.1.9］）。そのため，表 3.1: 1 には，ベースライン値から治験薬投与下の最終値の変化量について，中央値並びに第 1 及び第 3 四分位数も示している。本薬群で治験期間中（DBL2 データ）の CRP 値の中央値にみられた変化は小さく，臨床的意義はないと考えられた。

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

表 3.1: 1 CRP（mg/L，高感度アッセイ）の記述統計量－Treated set（1305-0014 試験：DBL2）

| Treatment group | Baseline | | | Last value on treatment | | | Change from baseline to last value on treatment | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Mean (SD) | Median (Q1,Q3) | N | Mean (SD) | Median (Q1,Q3) | N | Mean (SD) | Median (Q1,Q3) |
| Placebo | 393 | 9.6 (32.2) | 3.7 (1.8,7.4) | 385 | 9.6 (16.9) | 4.2 (1.9,10.1) | 385 | 0.7 (34.1) | 0.2 (−1.3,3.8) |
| Nera 9 mg bid | 392 | 7.4 (14.3) | 3.7 (1.5,7.8) | 377 | 10.4 (24.9) | 4.6 (1.8,9.8) | 377 | 3.2 (27.1) | 0.6 (−1.1,3.8) |
| Nera 18 mg bid | 392 | 6.6 (14.0) | 3.7 (1.8,6.9) | 379 | 9.8 (19.0) | 4.5 (2.1,10.2) | 379 | 3.8 (20.5) | 0.8 (−1.0,4.5) |

bid：1 日 2 回（投与），CRP：C 反応性蛋白，DBL2：最終データベースロック，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 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.2.1.1

CRP のベースライン値から治験薬投与下の最終値又は最悪値へのシフトにおいて，正常範囲内から ULN 超へシフトした被験者の割合は，本薬 18 mg 群で高かった（表 3.1: 2）。

表 3.1: 2 CRP（mg/L，高感度アッセイ）のベースライン値から治験薬投与下の最終値又は最悪値へのシフトにおいて，正常範囲内から ULN 超へシフトした被験者の割合－Treated set（1305-0014 試験：DBL2）

| Treatment group | Normal to >ULN at last value on treatment | | | Normal to >ULN at worst value on treatment | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | N analysed | n | % | N analysed | n | % |
| Placebo | 304 | 66 | 16.8 | 304 | 157 | 39.9 |
| Nera 9 mg bid | 301 | 61 | 15.6 | 301 | 164 | 41.8 |
| Nera 18 mg bid | 310 | 74 | 18.9 | 310 | 187 | 47.7 |

bid：1 日 2 回（投与），CRP：C 反応性蛋白，DBL2：最終データベースロック，N：ベースライン値が正常範囲内であった被験者数，n：治験薬投与下の最悪値が正常範囲上限超又は正常範囲下限未満であった被験者数，Nera：ネランドミラスト，ULN：正常範囲上限
引用元：CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.2.1.5，Table 12.2.1.6

有害事象として C-反応性蛋白増加が発現した被験者の割合は，プラセボ群と比較して本薬群で高かった（プラセボ群 1.3%［5/393 名］，本薬 9 mg 群 3.1%［12/392 名］，本薬 18 mg 群 2.3%［9/392 名］）（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.1.1.2］）。

C-反応性蛋白増加が発現した 26 名のうち本薬 18 mg 群の 2 名では，C-反応性蛋白増加は重篤と判断された。

- 患者#[redacted] は，Day 257 に状態悪化により入院し，同日に，重篤な有害事象（医学的に重要な事象）として徐脈（CTCAE Grade 1）及び C-反応性蛋白増加（CTCAE Grade 1）が認められた。状態悪化のため治験薬の投与は 11 日間中断され，本被験者はステロイド療法を受けた。後の報告によると，前述の処置により CRP 値が改善した（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Listing 13.5.2，Section 15.4.3］）。C-反応性

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

蛋白増加は発現から 45 日後に回復した（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Listing 13.7.1.1］）。

- 患者#[redacted] では，Day 267 に重篤な有害事象の C-反応性蛋白増加が発現し，その重症度は重度（CTCAE Grade 3）と判断された。本被験者は重篤な有害事象である体重減少のために入院中で，C-反応性蛋白増加により入院期間が延長された。本被験者は有害事象に対する治療を受けたが，治験薬に対する処置は行われなかった。その後，治験担当医師は，感染によって CRP が上昇したと推測し，治験薬との因果関係なしと判断した（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Section 15.4.3］）。C-反応性蛋白増加は，DBL2 の最終報告入手時点でも継続中であったが，発現から 3 日後には重篤ではないと判断された。

さらに本薬 18 mg 群の別の 1 名でも，C-反応性蛋白増加の重症度は重度（CTCAE Grade 3）と判断された。この患者#[redacted] は，C-反応性蛋白増加が発現する 2 日前に気管支炎と診断されており，C-反応性蛋白増加は発現から 44 日後に回復した（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Listing 13.7.1.1］）。また，治験薬と因果関係ありと判断された C-反応性蛋白増加は，プラセボ群の 1 名及び本薬 9 mg 群の 2 名に認められたが，3 名のいずれでも治験薬の投与中止はなく，治験薬投与中に回復した（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Listing 13.7.1.1］）。

### 3.2 1305-0023 試験（DBL1）：PPF

臨床検査値の評価対象とした検査項目については［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Section 9.5.3.3］を，解析方法については［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Section 9.7.1.3.4］を参照のこと。

治験薬の初回投与以降，治験薬の最終投与から 7 日以内までの期間に測定された臨床検査値を治験薬投与下（on-treatment）の値として評価した。治験担当医師が臨床検査値に臨床的に問題となる所見を認めた場合にはベースライン所見（pre-treatment の場合）又は有害事象（on-treatment の場合）として報告することとした。

本項には，DBL1 データの治験薬投与下（on-treatment）の臨床検査値の評価結果を示す。肝酵素及びビリルビンについては，特記すべき安全性に関する項目である「Potential DILI」の項（2.1.2.8.1.9 項）を参照のこと。

臨床検査の各項目については，臨床的に意義のある経時的な変化はみられず，臨床的に意義のある投与群間の差もみられなかった（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.2.1: 1］）。ベースライン時に正常範囲内であった被験者で報告された PCSA は少なく，投与群間で臨床的に意義のある差はみられなかった（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.2.1: 3］）。以下に詳述する CRP 以外の項目では，いずれの投与群でも，多くの被験者がベースライン時に正常範囲内の値を示しており，大部分がこの範囲内の値を投与期間中も維持した（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.2.1: 4～5］）。

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

C 反応性蛋白（CRP）

炎症マーカーである CRP について，本薬群とプラセボ群の間でベースライン値に重要な差はみられなかった。すべての投与群で CRP のベースライン値がわずかに高く，疾患特性に合致する所見（［CTD 5.4-108_P19-06218，CTD 5.4-109_P22-07716，CTD 5.4-110_P23-07314］）であった。治験期間中（DBL1 データ）に，本薬群では，CRP の平均値にベースライン値からの上昇がみられたが，用量依存性はみられなかった。CRP 値が極めて高い被験者がいたため，CRP 値は正規分布に従っていなかった（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Figure 15.3.2.1: 3］）。そのため，表 3.2: 1 には，ベースライン値から治験薬投与下の最終値の変化量について，中央値並びに第 1 及び第 3 四分位数も示している。本薬群で治験期間中（DBL1 データ）の CRP 値の中央値にみられた変化は小さく，臨床的意義はないと考えられた。

表 3.2: 1　CRP（mg/L，高感度アッセイ）の記述統計量－Treated set（1305-0023 試験：DBL1）

| Treatment group | Baseline | | | Last value on treatment | | | Change from baseline to last value on treatment | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Mean (SD) | Median (Q1,Q3) | N | Mean (SD) | Median (Q1,Q3) | N | Mean (SD) | Median (Q1,Q3) |
| Placebo | 392 | 9.0 (16.1) | 4.3 (1.8,9.3) | 383 | 10.7 (18.7) | 5.1 (2.1,10.1) | 383 | 1.9 (23.0) | 0.2 (−1.8,3.7) |
| Nera 9 mg bid | 393 | 8.9 (13.9) | 4.6 (1.9,9.4) | 383 | 14.1 (30.2) | 5.3 (2.1,13.4) | 383 | 5.5 (30.7) | 0.3 (−2.2,4.3) |
| Nera 18 mg bid | 391 | 9.2 (18.2) | 4.3 (1.8,8.5) | 382 | 14.8 (27.3) | 5.8 (2.4,14.9) | 382 | 5.5 (26.5) | 1.0 (−1.0,5.9) |

bid：1 日 2 回（投与），CRP：C 反応性蛋白，DBL1：初回データベースロック，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 15.3.2.1: 1

CRP のベースライン値から治験薬投与下の最終値又は最悪値へのシフトにおいて，正常範囲内から ULN 超へシフトした被験者の割合は，本薬群で高かった（表 3.2: 2）。

表 3.2: 2　CRP（mg/L，高感度アッセイ）のベースライン値から治験薬投与下の最終値又は最悪値へのシフトにおいて，正常範囲内から ULN 超へシフトした被験者の割合－Treated set（1305-0023 試験：DBL1）

| Treatment group | Normal to >ULN at last value on treatment | | | Normal to >ULN at worst value on treatment | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | N analysed | n | % | N analysed | n | % |
| Placebo | 286 | 62 | 15.8 | 286 | 151 | 38.5 |
| Nera 9 mg bid | 271 | 67 | 17.0 | 271 | 165 | 42.0 |
| Nera 18 mg bid | 288 | 79 | 20.2 | 288 | 167 | 42.7 |

bid：1 日 2 回（投与），CRP：C 反応性蛋白，DBL1：初回データベースロック，N：ベースライン値が正常範囲内であった被験者数，n：治験薬投与下の最悪値が正常範囲上限超又は正常範囲下限未満であった被験者数，Nera：ネランドミラスト，ULN：正常範囲上限
引用元：CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.2.1: 4～5

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

有害事象として C-反応性蛋白増加が発現した被験者の割合は，プラセボ群と比較して本薬群で高かった（プラセボ群 1.5%［6/392 名］，本薬 9 mg 群 2.3%［9/393 名］，本薬 18 mg 群 2.8%［11/391 名］）（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.1.1.1: 2］）。

C-反応性蛋白増加が発現した 26 名のうち本薬 9 mg 群の 1 名では，C-反応性蛋白増加は重篤と判断された。

- 患者#[redacted] では，Day 295 に重篤な有害事象の C-反応性蛋白増加（CTCAE Grade 3）が発現し，治験薬の投与が 12 日間中断された。本事象は感染症に関連している可能性がある。本被験者は心筋梗塞及び冠動脈閉塞で入院しており，退院前に CRP 値が上昇し，入院期間が延長された。本被験者は抗生物質による経験的治療を受け，CRP 値は低下した。本被験者では Day 78 に有害事象として関節リウマチが発現しており，これも CRP 値上昇の一因であった可能性がある。

また，治験薬と因果関係ありと判断された C-反応性蛋白増加は，プラセボ群の 2 名に認められたが，いずれでも治験薬の投与中止はなく，治験薬投与中に回復した（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Appendix 16.2.7_Listing 1.1］）。

## 3.3 併合解析（SAF1 及び SAF1c）（1305-0014 試験；DBL2，1305-0023 試験；DBL1）：IPF+PPF

SAF1 の臨床検査値の併合解析の結果を［CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Section 2.5］に示す。1305-0014 試験（3.1 項参照）及び 1305-0023 試験（3.2 項参照）の個々の試験の臨床検査の結果と同様の傾向が認められ，併合解析結果に新たな知見は認められなかった。SAF1c に基づく臨床検査データの解析は行わなかった。

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

## 4. バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

### 4.1 1305-0014 試験（DBL2）：IPF

治験薬の初回投与以降，治験薬の最終投与から 7 日以内までの期間に測定されたバイタルサイン（血圧，脈拍数及び体重）を治験薬投与下（on-treatment）の値として評価した。HADS の評価結果は規定の Visit で eCRF に記録し，体重の測定及び C-SSRS の評価はすべての Visit で実施した（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Section 9.5.1］を参照のこと）。治験担当医師がバイタルサインに臨床的に問題となる所見を認めた場合にはベースライン所見（pre-treatment の場合）又は有害事象（on-treatment の場合）として報告することとした。

本項には，最終解析時点まで（DBL2 データ）の治験薬投与下（on-treatment）のバイタルサインの評価結果を示す。その結果は，DBL1 までの結果（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Table 15.3.3.1: 1］）と一貫していた。治験期間中の体重の変化については，関連する特記すべき安全性に関する項目である「Weight decrease」の項（2.1.1.8.1.3 項）に記述し，C-SSRS 及び HADS 質問票の結果については，関連する特記すべき安全性に関する項目の精神関連症状の項（2.1.1.8.1.2 項）に記述する。

DBL2 までの血圧について，臨床的に意義のある経時的な変化はみられず，臨床的に意義のある投与群間の差もみられなかった（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255 Appendix 16.1.13.1_Table 12.3.1.1，Figure 12.3.1.2］）。脈拍数について，臨床的に意義のある経時的な変化はみられなかった。本薬群の被験者では，脈拍数の平均値に，プラセボ群と比較して軽度の増加がみられたが，臨床的に意義のある程度ではないと考えられた（CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255 Appendix 16.1.13.1_Table 12.3.1.1，Figure 12.3.1.2］）。

### 4.2 1305-0023 試験（DBL1）：PPF

治験薬の初回投与以降，治験薬の最終投与から 7 日以内までの期間に測定されたバイタルサイン（血圧，脈拍数及び体重）を治験薬投与下（on-treatment）の値として評価した。HADS の評価結果は規定の Visit で eCRF に記録し，体重の測定及び C-SSRS の評価はすべての Visit で実施した（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Section 9.5.1］を参照のこと）。治験担当医師がバイタルサインに臨床的に問題となる所見を認めた場合にはベースライン所見（pre-treatment の場合）又は有害事象（on-treatment の場合）として報告することとした。

本項には，DBL1 データの治験薬投与下（on-treatment）の臨床検査値の評価結果を示す。治験期間中の体重の変化については，関連する特記すべき安全性に関する項目である「Weight decrease」の項（2.1.2.8.1.3 項）に記述し，C-SSRS 及び HADS 質問票の結果については，関連する特記すべき安全性に関する項目の精神関連症状の項（2.1.2.8.1.2 項）に記述する。

DBL1 までの血圧について，臨床的に意義のある経時的な変化はみられず，臨床的に意義のある投与群間の差もみられなかった（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.3.1: 1，Figure 15.3.3.1: 1］）。脈拍数について，臨床的に意義のある経時的な変化はみられなかった。本薬群の被験者では，脈拍数の平均値に，プラセボ群と比較して増加がみられたが，臨床的に意義

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

のある程度ではないと考えられた（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.3.1: 1，Figure 15.3.3.1: 1］）。

### 4.3 併合解析（SAF1）（1305-0014 試験；DBL2，1305-0023 試験；DBL1）：IPF+PPF

SAF1 のバイタルサインの併合解析結果は［CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Section 2.6］の項に記載した。バイタルサインについて，1305-0014 試験（4.1 項参照）及び 1305-0023 試験（4.2 項参照）の個々の試験の結果と同様の傾向が認められ，併合解析結果から新たな知見は確認されなかった。体重変化に関する併合解析結果については，2.1.3.8.1.3 項を参照のこと。SAF1c に基づくバイタルサインの解析は行わなかった。

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

## 5. 特別な患者集団及び状況下における安全性

試験ごとの解析及び併合解析の両方で，内因性要因（性別，年齢，人種，民族，ベースライン時の%FVC，ベースライン時の体重，ベースライン時の eGFR）及び外因性要因（ベースライン時の AF 使用）を含む様々な要因による部分集団での安全性について検討した。1305-0014 試験（DBL2）及び 1305-0023 試験（DBL1）の部分集団別の有害事象の概要を以下に示す。併合解析（SAF1）の部分集団別の有害事象は，試験ごとの部分集団別の結果と同様であった（［CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Section 2.4.6.1］）。SAF1c では部分集団解析を実施しなかった。なお，特記すべき安全性に関する項目のうち「Gastrointestinal symptoms」（PT 下痢を含む）の部分集団解析については 2.1.1.8.1.4 項（1305-0014 試験）及び 2.1.2.8.1.4 項（1305-0023 試験）に，「Weight decrease」の部分集団解析については，2.1.1.8.1.3 項（1305-0014 試験）及び 2.1.2.8.1.3 項（1305-0023 試験）に示す。体重の変化の部分集団解析については 2.1.1.8.1.3 項（1305-0014 試験）及び 2.1.2.8.1.3 項（1305-0023 試験）を参照のこと。

さらに，治験実施計画書からの重要な逸脱の解析に加えて，過量投与，薬物乱用，自動車運転及び機械操作に対する本薬の影響について MedDRA 検索式を用いて検討した。妊娠中及び授乳時の使用の可能性についても検討した。

### 5.1 内因性要因

#### 5.1.1 性別

##### 5.1.1.1 1305-0014 試験（DBL2）：IPF

性別（男性，女性）の有害事象の概要を表 5.1.1.1: 1 に示す。

性別の部分集団の全般的な安全性プロファイル（表 5.1.1.1: 1）は，男性及び女性の両集団ともに，Treated set 全体を対象とした全般的な安全性プロファイル（表 2.1.1.1: 1）とおおむね一貫した傾向を示した。Treated set 全体を対象とした場合とは異なり，男性集団では，本薬群における投与中止に至った有害事象の発現割合の上昇はみられず，女性集団のみで，プラセボ群及び本薬 18 mg 群と比較して本薬 9 mg 群における重度（CTCAE Grade 3 以上）の有害事象の発現割合の上昇がみられた。女性集団では，プラセボ群で投与中止に至った有害事象は 1 名に認められ，投与中止に至った有害事象の発現割合は，本薬 9 mg 群と比較して本薬 18 mg 群で高かった。なお，性別の部分集団解析の結果を解釈する上で，本治験に組み入れられた女性被験者数が相対的に少なかったことに留意すべきである。

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

表 5.1.1.1: 1　　性別の有害事象の概要－Treated set（1305-0014 試験：DBL2）

| Category of AEs | Placebo | | | Nera 9 mg bid | | | Nera 18 mg bid | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | % | Rate/ 100PY | N | % | Rate/ 100PY | N | % | Rate/ 100PY |
| **Male** | 337 | 100.0 | | 317 | 100.0 | | 323 | 100.0 | |
| Patients with any AE | 331 | 98.2 | 392.8 | 300 | 94.6 | 370.3 | 313 | 96.9 | 467.8 |
| Severe AEs (CTCAE grade of at least 3) | 122 | 36.2 | 34.8 | 110 | 34.7 | 31.6 | 110 | 34.1 | 33.2 |
| Investigator-defined drug-related AEs | 137 | 40.7 | 47.5 | 144 | 45.4 | 57.7 | 168 | 52.0 | 71.9 |
| AELDs | 50 | 14.8 | 12.3 | 44 | 13.9 | 11.2 | 47 | 14.6 | 11.8 |
| AEs leading to treatment interruption | 57 | 16.9 | 15.5 | 62 | 19.6 | 17.8 | 69 | 21.4 | 19.8 |
| SAEs | 152 | 45.1 | 45.5 | 129 | 40.7 | 38.8 | 131 | 40.6 | 40.7 |
| Resulted in death | 24 | 7.1 | 5.9 | 19 | 6.0 | 4.8 | 10 | 3.1 | 2.5 |
| **Female** | 56 | 100.0 | | 75 | 100.0 | | 69 | 100.0 | |
| Patients with any AE | 55 | 98.2 | 373.3 | 71 | 94.7 | 386.1 | 66 | 95.7 | 518.8 |
| Severe AEs (CTCAE grade of at least 3) | 13 | 23.2 | 18.0 | 22 | 29.3 | 26.6 | 16 | 23.2 | 22.8 |
| Investigator-defined drug-related AEs | 13 | 23.2 | 21.3 | 35 | 46.7 | 62.9 | 40 | 58.0 | 93.9 |
| AELDs | 1 | 1.8 | 1.3 | 9 | 12.0 | 9.8 | 16 | 23.2 | 20.5 |
| AEs leading to treatment interruption | 11 | 19.6 | 15.4 | 21 | 28.0 | 27.3 | 19 | 27.5 | 28.0 |
| SAEs | 15 | 26.8 | 21.2 | 20 | 26.7 | 24.1 | 18 | 26.1 | 26.1 |
| Resulted in death | 2 | 3.6 | 2.6 | 2 | 2.7 | 2.2 | 1 | 1.5 | 1.3 |

AE：有害事象，AELD：投与中止に至った有害事象，bid：1 日 2 回（投与），CTCAE：有害事象共通用語規準，DBL2：最終データベースロック，N：number，Nera：ネランドミラスト，PY：人・年，SAE：重篤な有害事象
発現率（/100PY）は，投与群ごとに各事象が認められた被験者数を観察人年で除して算出した。
引用元：CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.1.5.1.1

### 5.1.1.2　　1305-0023 試験（DBL1）：PPF

性別（男性，女性）の有害事象の概要を表 5.1.1.2: 1 に示す。

性別の部分集団の全般的な安全性プロファイル（表 5.1.1.2: 1）は，男性及び女性の両集団ともに，Treated set 全体を対象とした全般的な安全性プロファイル（表 2.1.2.1: 1）とおおむね一貫した傾向を示した。

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

表 5.1.1.2: 1　　性別の有害事象の概要－Treated set（1305-0023 試験：DBL1）

| Category of AEs | Placebo | | | Nera 9 mg bid | | | Nera 18 mg bid | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | % | Rate/ 100PY | N | % | Rate/ 100PY | N | % | Rate/ 100PY |
| **Male** | 231 | 100.0 | | 203 | 100.0 | | 220 | 100.0 | |
| Patients with any AE | 218 | 94.4 | 360.0 | 191 | 94.1 | 368.7 | 208 | 94.6 | 546.3 |
| Severe AEs (CTCAE grade of at least 3) | 88 | 38.1 | 37.1 | 82 | 40.4 | 41.1 | 82 | 37.3 | 39.2 |
| Investigator-defined drug-related AEs | 74 | 32.0 | 35.4 | 85 | 41.9 | 52.8 | 101 | 45.9 | 65.4 |
| AELDs | 34 | 14.7 | 12.4 | 24 | 11.8 | 9.8 | 24 | 10.9 | 9.6 |
| AEs leading to treatment interruption | 38 | 16.5 | 15.0 | 42 | 20.7 | 19.4 | 42 | 19.1 | 18.7 |
| SAEs | 104 | 45.0 | 46.4 | 85 | 41.9 | 42.5 | 91 | 41.4 | 45.1 |
| Resulted in death | 19 | 8.2 | 6.9 | 12 | 5.9 | 4.9 | 6 | 2.7 | 2.4 |
| **Female** | 161 | 100.0 | | 190 | 100.0 | | 171 | 100.0 | |
| Patients with any AE | 151 | 93.8 | 341.0 | 178 | 93.7 | 402.9 | 156 | 91.2 | 366.0 |
| Severe AEs (CTCAE grade of at least 3) | 58 | 36.0 | 34.1 | 57 | 30.0 | 28.4 | 63 | 36.8 | 36.4 |
| Investigator-defined drug-related AEs | 54 | 33.5 | 37.5 | 72 | 37.9 | 46.9 | 77 | 45.0 | 57.0 |
| AELDs | 12 | 7.5 | 6.1 | 15 | 7.9 | 6.5 | 20 | 11.7 | 9.6 |
| AEs leading to treatment interruption | 29 | 18.0 | 16.6 | 36 | 19.0 | 17.6 | 37 | 21.6 | 20.5 |
| SAEs | 64 | 39.8 | 39.7 | 65 | 34.2 | 33.7 | 63 | 36.8 | 36.4 |
| Resulted in death | 10 | 6.2 | 5.1 | 6 | 3.2 | 2.6 | 2 | 1.2 | 0.9 |

AE：有害事象，AELD：投与中止に至った有害事象，bid：1 日 2 回（投与），CTCAE：有害事象共通用語規準，DBL1：初回データベースロック，N：number，Nera：ネランドミラスト，PY：人・年，SAE：重篤な有害事象
発現率（/100PY）は，投与群ごとに各事象が認められた被験者数を観察人年で除して算出した。
引用元：CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.1.1.5.1: 1

## 5.1.2　年齢

### 5.1.2.1　1305-0014 試験（DBL2）：IPF

年齢カテゴリー別（65 歳未満，65 歳以上）の有害事象の概要を表 5.1.2.1: 1 に示す。

年齢カテゴリー別の部分集団の全般的な安全性プロファイル（表 5.1.2.1: 1）は，Treated set 全体を対象とした全般的な安全性プロファイル（表 2.1.1.1: 1）とおおむね一貫した傾向を示した。重篤な有害事象，重度（CTCAE Grade 3 以上）の有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は，すべての投与群で，65 歳未満の集団と比較して 65 歳以上の集団で高かった。

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

表 5.1.2.1: 1　年齢カテゴリー別の有害事象の概要－Treated set（1305-0014 試験：DBL2）

| Category of AEs | Placebo | | | Nera 9 mg bid | | | Nera 18 mg bid | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | % | Rate/ 100PY | N | % | Rate/ 100PY | N | % | Rate/ 100PY |
| **Age <65 years** | 86 | 100.0 | | 78 | 100.0 | | 83 | 100.0 | |
| Patients with any AE | 83 | 96.5 | 387.1 | 72 | 92.3 | 302.7 | 80 | 96.4 | 416.6 |
| Severe AEs (CTCAE grade of at least 3) | 25 | 29.1 | 25.2 | 22 | 28.2 | 23.5 | 24 | 28.9 | 25.8 |
| Investigator-defined drug-related AEs | 31 | 36.1 | 39.9 | 34 | 43.6 | 50.1 | 42 | 50.6 | 65.5 |
| AELDs | 7 | 8.1 | 6.3 | 3 | 3.9 | 2.9 | 10 | 12.1 | 9.5 |
| AEs leading to treatment interruption | 12 | 14.0 | 11.6 | 20 | 25.6 | 23.1 | 10 | 12.1 | 10.1 |
| SAEs | 27 | 31.4 | 27.9 | 26 | 33.3 | 28.0 | 25 | 30.1 | 26.6 |
| Resulted in death | 3 | 3.5 | 2.7 | 3 | 3.9 | 2.9 | 2 | 2.4 | 1.9 |
| **Age ≥65 years** | 307 | 100.0 | | 314 | 100.0 | | 309 | 100.0 | |
| Patients with any AE | 303 | 98.7 | 390.7 | 299 | 95.2 | 395.4 | 299 | 96.8 | 494.7 |
| Severe AEs (CTCAE grade of at least 3) | 110 | 35.8 | 34.0 | 110 | 35.0 | 32.7 | 102 | 33.0 | 33.0 |
| Investigator-defined drug-related AEs | 119 | 38.8 | 43.7 | 145 | 46.2 | 61.1 | 166 | 53.7 | 78.2 |
| AELDs | 44 | 14.3 | 11.8 | 50 | 15.9 | 13.1 | 53 | 17.2 | 14.3 |
| AEs leading to treatment interruption | 56 | 18.2 | 16.6 | 63 | 20.1 | 18.6 | 78 | 25.2 | 24.6 |
| SAEs | 140 | 45.6 | 45.4 | 123 | 39.2 | 38.2 | 124 | 40.1 | 41.8 |
| Resulted in death | 23 | 7.5 | 6.1 | 18 | 5.7 | 4.7 | 9 | 2.9 | 2.4 |

AE：有害事象，AELD：投与中止に至った有害事象，bid：1 日 2 回（投与），CTCAE：有害事象共通用語規準，DBL2：最終データベースロック，N：number，Nera：ネランドミラスト，PY：人・年，SAE：重篤な有害事象
発現率（/100PY）は，投与群ごとに各事象が認められた被験者数を観察人年で除して算出した。
引用元：CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.1.5.2.1

### 5.1.2.2　1305-0023 試験（DBL1）：PPF

年齢カテゴリー別（65 歳未満，65 歳以上）の有害事象の概要を表 5.1.2.2: 1 に示す。

年齢カテゴリー別の部分集団の全般的な安全性プロファイル（表 5.1.2.2: 1）は，Treated set 全体を対象とした全般的な安全性プロファイル（表 2.1.2.1: 1）とおおむね一貫した傾向を示した。

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

表 5.1.2.2: 1　年齢カテゴリー別の有害事象の概要－Treated set（1305-0023 試験：DBL1）

| Category of AEs | Placebo | | | Nera 9 mg bid | | | Nera 18 mg bid | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | % | Rate/ 100PY | N | % | Rate/ 100PY | N | % | Rate/ 100PY |
| **Age <65 years** | 149 | 100.0 | | 142 | 100.0 | | 152 | 100.0 | |
| Patients with any AE | 139 | 93.3 | 328.3 | 130 | 91.6 | 359.4 | 133 | 87.5 | 334.5 |
| Severe AEs (CTCAE grade of at least 3) | 46 | 30.9 | 27.5 | 41 | 28.9 | 27.0 | 48 | 31.6 | 30.3 |
| Investigator-defined drug-related AEs | 42 | 28.2 | 28.9 | 53 | 37.3 | 44.4 | 57 | 37.5 | 45.3 |
| AELDs | 13 | 8.7 | 6.9 | 12 | 8.5 | 6.9 | 12 | 7.9 | 6.5 |
| AEs leading to treatment interruption | 27 | 18.1 | 16.0 | 27 | 19.0 | 17.6 | 26 | 17.1 | 15.8 |
| SAEs | 56 | 37.6 | 35.5 | 43 | 30.3 | 28.8 | 49 | 32.2 | 30.6 |
| Resulted in death | 5 | 3.4 | 2.6 | 5 | 3.5 | 2.9 | 3 | 2.0 | 1.6 |
| **Age ≥65 years** | 243 | 100.0 | | 251 | 100.0 | | 239 | 100.0 | |
| Patients with any AE | 230 | 94.7 | 368.1 | 239 | 95.2 | 399.6 | 231 | 96.7 | 564.3 |
| Severe AEs (CTCAE grade of at least 3) | 100 | 41.2 | 41.6 | 98 | 39.0 | 39.5 | 97 | 40.6 | 43.4 |
| Investigator-defined drug-related AEs | 86 | 35.4 | 41.5 | 104 | 41.4 | 53.3 | 121 | 50.6 | 73.9 |
| AELDs | 33 | 13.6 | 11.7 | 27 | 10.8 | 9.0 | 32 | 13.4 | 11.6 |
| AEs leading to treatment interruption | 40 | 16.5 | 15.4 | 51 | 20.3 | 19.1 | 53 | 22.2 | 21.9 |
| SAEs | 112 | 46.1 | 49.2 | 107 | 42.6 | 43.9 | 105 | 43.9 | 48.9 |
| Resulted in death | 24 | 9.9 | 8.5 | 13 | 5.2 | 4.3 | 5 | 2.1 | 1.8 |

AE：有害事象，AELD：投与中止に至った有害事象，bid：1 日 2 回（投与），CTCAE：有害事象共通用語規準，DBL1：初回データベースロック，N：number，Nera：ネランドミラスト，PY：人・年，SAE：重篤な有害事象
発現率（/100PY）は，投与群ごとに各事象が認められた被験者数を観察人年で除して算出した。
引用元：CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.1.1.5.2: 1

## 5.1.3　人種

### 5.1.3.1　1305-0014 試験（DBL2）：IPF

人種別（白人，アジア人，黒人又はアフリカ系アメリカ人）の有害事象の概要を表 5.1.3.1: 1 に示す。

人種別の部分集団の全般的な安全性プロファイル（表 5.1.3.1: 1）は，Treated set 全体を対象とした全般的な安全性プロファイル（表 2.1.1.1: 1）とおおむね一貫した傾向を示したが，投与中止に至った有害事象及び投与中断に至った有害事象の発現割合が本薬群で上昇する傾向が Treated set 全体で認められたのに対して，アジア人集団ではみられなかった。黒人又はアフリカ系アメリカ人集団については，被験者数が少なかったことから，この部分集団との比較はできなかった。

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

表 5.1.3.1: 1　人種別の有害事象の概要－Treated set（1305-0014 試験：DBL2）

| Category of AEs | Placebo | | | Nera 9 mg bid | | | Nera 18 mg bid | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | % | Rate/ 100PY | N | % | Rate/ 100PY | N | % | Rate/ 100PY |
| **White** | 273 | 100.0 | | 266 | 100.0 | | 258 | 100.0 | |
| Patients with any AE | 269 | 98.5 | 473.2 | 249 | 93.6 | 388.6 | 248 | 96.1 | 482.2 |
| Severe AEs (CTCAE grade of at least 3) | 98 | 35.9 | 33.4 | 86 | 32.3 | 29.2 | 82 | 31.8 | 30.9 |
| Investigator-defined drug-related AEs | 114 | 41.8 | 48.7 | 127 | 47.7 | 64.3 | 142 | 55.0 | 81.5 |
| AELDs | 32 | 11.7 | 9.4 | 37 | 13.9 | 11.3 | 43 | 16.7 | 13.9 |
| AEs leading to treatment interruption | 43 | 15.8 | 13.8 | 63 | 23.7 | 22.2 | 60 | 23.3 | 22.5 |
| SAEs | 118 | 43.2 | 41.9 | 99 | 37.2 | 35.1 | 97 | 37.6 | 37.5 |
| Resulted in death | 18 | 6.6 | 5.3 | 17 | 6.4 | 5.1 | 10 | 3.9 | 3.2 |
| **Asian** | 118 | 100.0 | | 123 | 100.0 | | 132 | 100.0 | |
| Patients with any AE | 115 | 97.5 | 274.0 | 120 | 97.6 | 361.1 | 129 | 97.7 | 457.5 |
| Severe AEs (CTCAE grade of at least 3) | 37 | 31.4 | 29.3 | 46 | 37.4 | 35.0 | 44 | 33.3 | 32.8 |
| Investigator-defined drug-related AEs | 35 | 29.7 | 30.7 | 51 | 41.5 | 48.9 | 64 | 48.5 | 62.6 |
| AELDs | 19 | 16.1 | 13.5 | 16 | 13.0 | 10.5 | 19 | 14.4 | 11.5 |
| AEs leading to treatment interruption | 25 | 21.2 | 20.1 | 20 | 16.3 | 14.6 | 27 | 20.5 | 18.2 |
| SAEs | 49 | 41.5 | 40.9 | 50 | 40.7 | 38.8 | 51 | 38.6 | 38.9 |
| Resulted in death | 8 | 6.8 | 5.6 | 4 | 3.3 | 2.6 | 1 | 0.8 | 0.6 |
| **Black or African American** | 2 | 100.0 | | 3 | 100.0 | | 1 | 100.0 | |
| Patients with any AE | 2 | 100.0 | 1106.8 | 2 | 66.7 | 96.0 | 1 | 100.0 | 9131.3 |
| Severe AEs (CTCAE grade of at least 3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Investigator-defined drug-related AEs | 1 | 50.0 | 70.7 | 1 | 33.3 | 29.8 | 1 | 100.0 | 9131.3 |
| AELDs | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 100.0 | 166.8 |
| AEs leading to treatment interruption | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| SAEs | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Resulted in death | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

AE：有害事象，AELD：投与中止に至った有害事象，bid：1 日 2 回（投与），CTCAE：有害事象共通用語規準，DBL2：最終データベースロック，N：number，Nera：ネランドミラスト，PY：人・年，SAE：重篤な有害事象
発現率（/100PY）は，投与群ごとに各事象が認められた被験者数を観察人年で除して算出した。
引用元：CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.1.5.3.1

### 5.1.3.2　1305-0023 試験（DBL1）：PPF

人種別（白人，アジア人，黒人又はアフリカ系アメリカ人）の有害事象の概要を表 5.1.3.2: 1 に示す。

人種別の部分集団の全般的な安全性プロファイル（表 5.1.3.2: 1）は，Treated set 全体を対象とした全般的な安全性プロファイル（表 2.1.2.1: 1）とおおむね一貫した傾向を示した。黒人又はアフリカ系アメリカ人集団については，被験者数が少なかったことから，この部分集団との比較はできなかった。

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

表 5.1.3.2: 1　人種別の有害事象の概要－Treated set（1305-0023 試験：DBL1）

| Category of AEs | Placebo | | | Nera 9 mg bid | | | Nera 18 mg bid | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | % | Rate/ 100PY | N | % | Rate/ 100PY | N | % | Rate/ 100PY |
| **White** | 226 | 100.0 | | 224 | 100.0 | | 235 | 100.0 | |
| Patients with any AE | 212 | 93.8 | 368.9 | 206 | 92.0 | 384.8 | 217 | 92.3 | 427.1 |
| Severe AEs (CTCAE grade of at least 3) | 75 | 33.2 | 31.7 | 68 | 30.4 | 30.3 | 82 | 34.9 | 36.0 |
| Investigator-defined drug-related AEs | 74 | 32.7 | 37.7 | 94 | 42.0 | 57.4 | 106 | 45.1 | 63.1 |
| AELDs | 30 | 13.3 | 11.4 | 22 | 9.8 | 8.5 | 29 | 12.3 | 10.8 |
| AEs leading to treatment interruption | 34 | 15.0 | 14.1 | 43 | 19.2 | 18.9 | 48 | 20.4 | 20.0 |
| SAEs | 86 | 38.1 | 37.9 | 75 | 33.5 | 33.7 | 87 | 37.0 | 39.2 |
| Resulted in death | 16 | 7.1 | 6.0 | 12 | 5.4 | 4.6 | 6 | 2.6 | 2.2 |
| **Asian** | 154 | 100.0 | | 161 | 100.0 | | 145 | 100.0 | |
| Patients with any AE | 145 | 94.2 | 314.3 | 155 | 96.3 | 379.5 | 136 | 93.8 | 493.4 |
| Severe AEs (CTCAE grade of at least 3) | 67 | 43.5 | 42.4 | 70 | 43.5 | 42.1 | 57 | 39.3 | 39.3 |
| Investigator-defined drug-related AEs | 50 | 32.5 | 34.0 | 60 | 37.3 | 41.6 | 67 | 46.2 | 59.7 |
| AELDs | 15 | 9.7 | 7.8 | 17 | 10.6 | 8.2 | 14 | 9.7 | 7.9 |
| AEs leading to treatment interruption | 31 | 20.1 | 17.8 | 35 | 21.7 | 19.1 | 30 | 20.7 | 19.6 |
| SAEs | 77 | 50.0 | 52.2 | 73 | 45.3 | 45.2 | 64 | 44.1 | 45.4 |
| Resulted in death | 11 | 7.1 | 5.6 | 6 | 3.7 | 2.9 | 2 | 1.4 | 1.1 |
| **Black or African American** | 7 | 100.0 | | 3 | 100.0 | | 6 | 100.0 | |
| Patients with any AE | 7 | 100.0 | 1141.4 | 3 | 100.0 | 1461.0 | 6 | 100.0 | 477.5 |
| Severe AEs (CTCAE grade of at least 3) | 2 | 28.6 | 23.9 | 1 | 33.3 | 32.8 | 3 | 50.0 | 51.6 |
| Investigator-defined drug-related AEs | 3 | 42.9 | 57.0 | 1 | 33.3 | 40.5 | 1 | 16.7 | 13.0 |
| AELDs | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 16.7 | 13.0 |
| AEs leading to treatment interruption | 2 | 28.6 | 25.6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| SAEs | 2 | 28.6 | 24.4 | 2 | 66.7 | 77.1 | 2 | 33.3 | 28.2 |
| Resulted in death | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

AE：有害事象，AELD：投与中止に至った有害事象，bid：1 日 2 回（投与），CTCAE：有害事象共通用語規準，DBL1：初回データベースロック，N：number，Nera：ネランドミラスト，PY：人・年，SAE：重篤な有害事象
発現率（/100PY）は，投与群ごとに各事象が認められた被験者数を観察人年で除して算出した。
引用元：CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.1.1.5.3: 1

## 5.1.4　民族

### 5.1.4.1　1305-0014 試験（DBL2）：IPF

民族別（非ヒスパニック又は非ラテン系，ヒスパニック又はラテン系）の有害事象の概要は［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.1.5.4.1］に示した。

### 5.1.4.2　1305-0023 試験（DBL1）：PPF

民族別（非ヒスパニック又は非ラテン系，ヒスパニック又はラテン系）の有害事象の概要は［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.1.1.5.4: 1］に示した。

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

### 5.1.5 ベースライン時の%FVC

#### 5.1.5.1 1305-0014 試験（DBL2）：IPF

ベースライン時の%FVC カテゴリー別（70%以下，70%超）の有害事象の概要を表 5.1.5.1: 1 に示す。

ベースライン時の%FVC カテゴリー別の部分集団の全般的な安全性プロファイル（表 5.1.5.1: 1）は，Treated set 全体を対象とした全般的な安全性プロファイル（表 2.1.1.1: 1）とおおむね一貫した傾向を示した。重度（CTCAE Grade 3 以上）の有害事象，投与中止に至った有害事象及び重篤な有害事象（死亡に至った有害事象を含む）の発現割合は，すべての投与群で，ベースライン時の%FVC が 70%以下の集団と比較して 70%超の集団で低かった。

表 5.1.5.1: 1 ベースライン時の%FVC カテゴリー別の有害事象の概要－Treated set（1305-0014 試験：DBL2）

| Category of AEs | Placebo | | | Nera 9 mg bid | | | Nera 18 mg bid | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | % | Rate/ 100PY | N | % | Rate/ 100PY | N | % | Rate/ 100PY |
| **Baseline FVC % predicted ≤70%** | 133 | 100.0 | | 124 | 100.0 | | 131 | 100.0 | |
| Patients with any AE | 131 | 98.5 | 451.7 | 121 | 97.6 | 426.2 | 129 | 98.5 | 585.7 |
| Severe AEs (CTCAE grade of at least 3) | 52 | 39.1 | 40.6 | 50 | 40.3 | 38.1 | 51 | 38.9 | 43.5 |
| Investigator-defined drug-related AEs | 51 | 38.4 | 46.8 | 51 | 41.1 | 52.7 | 64 | 48.9 | 68.4 |
| AELDs | 20 | 15.0 | 13.2 | 19 | 15.3 | 13.0 | 24 | 18.3 | 16.4 |
| AEs leading to treatment interruption | 24 | 18.1 | 17.4 | 31 | 25.0 | 24.3 | 28 | 21.4 | 22.1 |
| SAEs | 62 | 46.6 | 50.1 | 58 | 46.8 | 46.4 | 63 | 48.1 | 55.5 |
| Resulted in death | 10 | 7.5 | 6.6 | 14 | 11.3 | 9.5 | 8 | 6.1 | 5.4 |
| **Baseline FVC % predicted >70%** | 260 | 100.0 | | 268 | 100.0 | | 261 | 100.0 | |
| Patients with any AE | 255 | 98.1 | 364.3 | 250 | 93.3 | 352.1 | 250 | 95.8 | 433.9 |
| Severe AEs (CTCAE grade of at least 3) | 83 | 31.9 | 28.1 | 82 | 30.6 | 27.4 | 75 | 28.7 | 26.4 |
| Investigator-defined drug-related AEs | 99 | 38.1 | 41.1 | 128 | 47.8 | 61.4 | 144 | 55.2 | 78.8 |
| AELDs | 31 | 11.9 | 9.4 | 34 | 12.7 | 10.1 | 39 | 14.9 | 11.8 |
| AEs leading to treatment interruption | 44 | 16.9 | 14.6 | 52 | 19.4 | 17.5 | 60 | 23.0 | 20.7 |
| SAEs | 105 | 40.4 | 37.4 | 91 | 34.0 | 31.4 | 86 | 33.0 | 31.0 |
| Resulted in death | 16 | 6.2 | 4.8 | 7 | 2.6 | 2.1 | 3 | 1.2 | 0.9 |

AE：有害事象，AELD：投与中止に至った有害事象，bid：1 日 2 回（投与），CTCAE：有害事象共通用語規準，DBL2：最終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，PY：人・年，SAE：重篤な有害事象
発現率（/100PY）は，投与群ごとに各事象が認められた被験者数を観察人年で除して算出した。
引用元：CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.1.5.5.1

#### 5.1.5.2 1305-0023 試験（DBL1）：PPF

ベースライン時の%FVC カテゴリー別（70%以下，70%超）の有害事象の概要を表 5.1.5.2: 1 に示す。

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

ベースライン時の%FVC カテゴリー別の部分集団の全般的な安全性プロファイル（表 5.1.5.2: 1）は，Treated set 全体を対象とした全般的な安全性プロファイル（表 2.1.2.1: 1）とおおむね一貫した傾向を示した。

表 5.1.5.2: 1　　ベースライン時の%FVC カテゴリー別の有害事象の概要－Treated set（1305-0023 試験：DBL1）

| Category of AEs | Placebo | | | Nera 9 mg bid | | | Nera 18 mg bid | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | % | Rate/ 100PY | N | % | Rate/ 100PY | N | % | Rate/ 100PY |
| **Baseline FVC % predicted ≤70%** | 214 | 100.0 | | 202 | 100.0 | | 194 | 100.0 | |
| Patients with any AE | 201 | 93.9 | 368.5 | 189 | 93.6 | 378.7 | 177 | 91.2 | 433.4 |
| Severe AEs (CTCAE grade of at least 3) | 94 | 43.9 | 44.3 | 74 | 36.6 | 36.8 | 79 | 40.7 | 42.5 |
| Investigator-defined drug-related AEs | 73 | 34.1 | 39.8 | 80 | 39.6 | 50.9 | 84 | 43.3 | 58.0 |
| AELDs | 30 | 14.0 | 11.9 | 20 | 9.9 | 8.4 | 19 | 9.8 | 8.3 |
| AEs leading to treatment interruption | 38 | 17.8 | 16.8 | 40 | 19.8 | 19.0 | 39 | 20.1 | 19.4 |
| SAEs | 109 | 50.9 | 55.7 | 82 | 40.6 | 42.3 | 82 | 42.3 | 44.4 |
| Resulted in death | 23 | 10.8 | 9.1 | 11 | 5.5 | 4.6 | 3 | 1.6 | 1.3 |
| **Baseline FVC % predicted >70%** | 178 | 100.0 | | 191 | 100.0 | | 197 | 100.0 | |
| Patients with any AE | 168 | 94.4 | 334.0 | 180 | 94.2 | 390.7 | 187 | 94.9 | 469.2 |
| Severe AEs (CTCAE grade of at least 3) | 52 | 29.2 | 26.7 | 65 | 34.0 | 32.7 | 66 | 33.5 | 33.6 |
| Investigator-defined drug-related AEs | 55 | 30.9 | 32.4 | 77 | 40.3 | 49.0 | 94 | 47.7 | 65.0 |
| AELDs | 16 | 9.0 | 7.3 | 19 | 10.0 | 8.0 | 25 | 12.7 | 10.8 |
| AEs leading to treatment interruption | 29 | 16.3 | 14.4 | 38 | 19.9 | 18.1 | 40 | 20.3 | 19.5 |
| SAEs | 59 | 33.2 | 31.1 | 68 | 35.6 | 34.1 | 72 | 36.6 | 37.9 |
| Resulted in death | 6 | 3.4 | 2.7 | 7 | 3.7 | 2.9 | 5 | 2.5 | 2.2 |

AE：有害事象，AELD：投与中止に至った有害事象，bid：1 日 2 回（投与），CTCAE：有害事象共通用語規準，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，PY：人・年，SAE：重篤な有害事象
発現率（/100PY）は，投与群ごとに各事象が認められた被験者数を観察人年で除して算出した。
引用元：CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.1.1.5.5: 1

## 5.1.6　ベースライン時の体重

### 5.1.6.1　1305-0014 試験（DBL2）：IPF

ベースライン時の体重カテゴリー別（65 kg 未満，65 kg 以上）の有害事象の概要を表 5.1.6.1: 1 に示す。

ベースライン時の体重カテゴリー別の部分集団の全般的な安全性プロファイル（表 5.1.6.1: 1）は，Treated set 全体を対象とした全般的な安全性プロファイル（表 2.1.1.1: 1）とおおむね一貫した傾向を示した。

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

表 5.1.6.1: 1　ベースライン時の体重カテゴリー別の有害事象の概要－Treated set（1305-0014 試験：DBL2）

| Category of AEs | Placebo | | | Nera 9 mg bid | | | Nera 18 mg bid | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | % | Rate/ 100PY | N | % | Rate/ 100PY | N | % | Rate/ 100PY |
| **Baseline body weight <65 kg** | 72 | 100.0 | | 100 | 100.0 | | 83 | 100.0 | |
| Patients with any AE | 70 | 97.2 | 290.5 | 97 | 97.0 | 519.8 | 81 | 97.6 | 639.5 |
| Severe AEs (CTCAE grade of at least 3) | 23 | 31.9 | 30.6 | 34 | 34.0 | 32.5 | 32 | 38.6 | 39.4 |
| Investigator-defined drug-related AEs | 20 | 27.8 | 28.9 | 51 | 51.0 | 75.9 | 45 | 54.2 | 78.6 |
| AELDs | 9 | 12.5 | 10.7 | 16 | 16.0 | 13.4 | 16 | 19.3 | 15.9 |
| AEs leading to treatment interruption | 12 | 16.7 | 15.9 | 20 | 20.0 | 19.0 | 20 | 24.1 | 22.6 |
| SAEs | 29 | 40.3 | 40.4 | 37 | 37.0 | 36.1 | 34 | 41.0 | 42.6 |
| Resulted in death | 4 | 5.6 | 4.7 | 3 | 3.0 | 2.5 | 2 | 2.4 | 2.0 |
| **Baseline body weight ≥65 kg** | 321 | 100.0 | | 292 | 100.0 | | 309 | 100.0 | |
| Patients with any AE | 316 | 98.4 | 421.9 | 274 | 93.8 | 339.4 | 298 | 96.4 | 445.0 |
| Severe AEs (CTCAE grade of at least 3) | 112 | 34.9 | 32.2 | 98 | 33.6 | 30.1 | 94 | 30.4 | 29.3 |
| Investigator-defined drug-related AEs | 130 | 40.5 | 46.4 | 128 | 43.8 | 53.8 | 163 | 52.8 | 74.4 |
| AELDs | 42 | 13.1 | 10.5 | 37 | 12.7 | 10.1 | 47 | 15.2 | 12.5 |
| AEs leading to treatment interruption | 56 | 17.5 | 15.4 | 63 | 21.6 | 19.7 | 68 | 22.0 | 20.7 |
| SAEs | 138 | 43.0 | 41.5 | 112 | 38.4 | 35.8 | 115 | 37.2 | 36.9 |
| Resulted in death | 22 | 6.9 | 5.5 | 18 | 6.2 | 4.9 | 9 | 2.9 | 2.4 |

AE：有害事象，AELD：投与中止に至った有害事象，bid：1 日 2 回（投与），CTCAE：有害事象共通用語規準，DBL2：最終データベースロック，N：number，Nera：ネランドミラスト，PY：人・年，SAE：重篤な有害事象
発現率（/100PY）は，投与群ごとに各事象が認められた被験者数を観察人年で除して算出した。
引用元：CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.1.5.8.1

### 5.1.6.2　1305-0023 試験（DBL1）：PPF

ベースライン時の体重カテゴリー別（65 kg 未満，65 kg 以上）の有害事象の概要を表 5.1.6.2: 1 に示す。

ベースライン時の体重カテゴリー別の部分集団の全般的な安全性プロファイル（表 5.1.6.2: 1）は，Treated set 全体を対象とした全般的な安全性プロファイル（表 2.1.2.1: 1）とおおむね一貫した傾向を示した。

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

表 5.1.6.2: 1　ベースライン時の体重カテゴリー別の有害事象の概要－Treated set（1305-0023 試験：DBL1）

| Category of AEs | Placebo | | | Nera 9 mg bid | | | Nera 18 mg bid | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | % | Rate/ 100PY | N | % | Rate/ 100PY | N | % | Rate/ 100PY |
| **Baseline body weight <65 kg** | 131 | 100.0 | | 150 | 100.0 | | 127 | 100.0 | |
| Patients with any AE | 123 | 93.9 | 318.4 | 139 | 92.7 | 351.8 | 119 | 93.7 | 493.3 |
| Severe AEs (CTCAE grade of at least 3) | 57 | 43.5 | 42.4 | 58 | 38.7 | 36.7 | 50 | 39.4 | 42.8 |
| Investigator-defined drug-related AEs | 41 | 31.3 | 33.4 | 60 | 40.0 | 51.2 | 62 | 48.8 | 68.1 |
| AELDs | 14 | 10.7 | 8.9 | 18 | 12.0 | 9.9 | 17 | 13.4 | 11.7 |
| AEs leading to treatment interruption | 25 | 19.1 | 17.5 | 31 | 20.7 | 19.2 | 30 | 23.6 | 23.9 |
| SAEs | 63 | 48.1 | 50.8 | 67 | 44.7 | 45.8 | 57 | 44.9 | 50.9 |
| Resulted in death | 12 | 9.2 | 7.5 | 11 | 7.3 | 6.0 | 3 | 2.4 | 2.0 |
| **Baseline body weight ≥65 kg** | 261 | 100.0 | | 243 | 100.0 | | 264 | 100.0 | |
| Patients with any AE | 246 | 94.3 | 371.6 | 230 | 94.7 | 407.3 | 245 | 92.8 | 433.1 |
| Severe AEs (CTCAE grade of at least 3) | 89 | 34.1 | 32.6 | 81 | 33.3 | 33.4 | 95 | 36.0 | 35.8 |
| Investigator-defined drug-related AEs | 87 | 33.3 | 37.8 | 97 | 39.9 | 49.2 | 116 | 43.9 | 58.4 |
| AELDs | 32 | 12.3 | 10.2 | 21 | 8.6 | 7.2 | 27 | 10.2 | 8.6 |
| AEs leading to treatment interruption | 42 | 16.1 | 14.7 | 47 | 19.3 | 18.1 | 49 | 18.6 | 17.5 |
| SAEs | 105 | 40.2 | 40.2 | 83 | 34.2 | 33.6 | 97 | 36.7 | 36.9 |
| Resulted in death | 17 | 6.5 | 5.4 | 7 | 2.9 | 2.4 | 5 | 1.9 | 1.6 |

AE：有害事象，AELD：投与中止に至った有害事象，bid：1 日 2 回（投与），CTCAE：有害事象共通用語規準，DBL1：初回データベースロック，N：number，Nera：ネランドミラスト，PY：人・年，SAE：重篤な有害事象
発現率（/100PY）は，投与群ごとに各事象が認められた被験者数を観察人年で除して算出した。
引用元：CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.1.1.5.7: 1

## 5.1.7　ベースライン時の eGFR

腎機能が低下している集団（ベースライン時の eGFR が 60 mL/min/1.73m$^2$ 以上 90 mL/min/1.73m$^2$ 未満の集団及び 60 mL/min/1.73m$^2$ 未満の集団）の安全性を検討した。

### 5.1.7.1　1305-0014 試験（DBL2）：IPF

ベースライン時の eGFR カテゴリー別（90 mL/min/1.73m$^2$ 以上，60 mL/min/1.73m$^2$ 以上 90 mL/min/1.73m$^2$ 未満，60 mL/min/1.73m$^2$ 未満）の有害事象の概要を表 5.1.7.1: 1 に示す。

ベースライン時の eGFR カテゴリー別の部分集団の全般的な安全性プロファイル（表 5.1.7.1: 1）は，Treated set 全体を対象とした全般的な安全性プロファイル（表 2.1.1.1: 1）とおおむね一貫した傾向を示した。重篤な有害事象，死亡に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は，すべての投与群で，腎機能が低下している集団（ベースライン時の eGFR が 60 mL/min/1.73m$^2$ 以上 90 mL/min/1.73m$^2$ 未満の集団及び 60 mL/min/1.73m$^2$ 未満の集団）で高い傾向がみられた。なお，被験者数の少ない部分集団があったことが，ベースライン時の eGFR カテゴリー別の部分集団解析の結果に影響を及ぼした可能性がある。

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

表 5.1.7.1: 1　ベースライン時の eGFR カテゴリー別の有害事象の概要－Treated set
（1305-0014 試験：DBL2）

| Category of AEs | Placebo | | | Nera 9 mg bid | | | Nera 18 mg bid | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | % | Rate/ 100PY | N | % | Rate/ 100PY | N | % | Rate/ 100PY |
| **eGFR ≥90 mL/min/1.73m$^2$** | 99 | 100.0 | | 96 | 100.0 | | 93 | 100.0 | |
| Patients with any AE | 97 | 98.0 | 378.5 | 89 | 92.7 | 301.9 | 89 | 95.7 | 429.1 |
| Severe AEs (CTCAE grade of at least 3) | 31 | 31.3 | 28.9 | 28 | 29.2 | 25.1 | 30 | 32.3 | 31.0 |
| Investigator-defined drug-related AEs | 39 | 39.4 | 45.5 | 40 | 41.7 | 50.2 | 46 | 49.5 | 63.9 |
| AELDs | 11 | 11.1 | 8.9 | 6 | 6.3 | 4.9 | 14 | 15.1 | 12.3 |
| AEs leading to treatment interruption | 19 | 19.2 | 17.1 | 22 | 22.9 | 20.3 | 17 | 18.3 | 16.5 |
| SAEs | 36 | 36.4 | 34.9 | 34 | 35.4 | 31.5 | 36 | 38.7 | 38.2 |
| Resulted in death | 3 | 3.0 | 2.4 | 4 | 4.2 | 3.2 | 1 | 1.1 | 0.9 |
| **eGFR 60 to <90 mL/min/1.73m$^2$** | 254 | 100.0 | | 254 | 100.0 | | 244 | 100.0 | |
| Patients with any AE | 250 | 98.4 | 396.2 | 241 | 94.9 | 403.8 | 237 | 97.1 | 488.7 |
| Severe AEs (CTCAE grade of at least 3) | 87 | 34.3 | 31.8 | 89 | 35.0 | 32.7 | 77 | 31.6 | 30.5 |
| Investigator-defined drug-related AEs | 96 | 37.8 | 41.4 | 124 | 48.8 | 66.1 | 133 | 54.5 | 79.4 |
| AELDs | 31 | 12.2 | 9.9 | 40 | 15.8 | 12.9 | 39 | 16.0 | 13.0 |
| AEs leading to treatment interruption | 43 | 16.9 | 15.1 | 52 | 20.5 | 19.3 | 52 | 21.3 | 19.8 |
| SAEs | 113 | 44.5 | 43.3 | 94 | 37.0 | 35.5 | 88 | 36.1 | 35.4 |
| Resulted in death | 18 | 7.1 | 5.7 | 15 | 5.9 | 4.8 | 6 | 2.5 | 2.0 |
| **eGFR <60[1] mL/min/1.73m$^2$** | 40 | 100.0 | | 42 | 100.0 | | 55 | 100.0 | |
| Patients with any AE | 39 | 97.5 | 379.4 | 41 | 97.6 | 400.8 | 53 | 96.4 | 509.4 |
| Severe AEs (CTCAE grade of at least 3) | 17 | 42.5 | 40.7 | 15 | 35.7 | 32.5 | 19 | 34.6 | 36.2 |
| Investigator-defined drug-related AEs | 15 | 37.5 | 46.8 | 15 | 35.7 | 39.7 | 29 | 52.7 | 78.4 |
| AELDs | 9 | 22.5 | 19.0 | 7 | 16.7 | 13.6 | 10 | 18.2 | 15.9 |
| AEs leading to treatment interruption | 6 | 15.0 | 13.9 | 9 | 21.4 | 19.1 | 19 | 34.6 | 36.7 |
| SAEs | 18 | 45.0 | 44.3 | 21 | 50.0 | 49.9 | 25 | 45.5 | 51.7 |
| Resulted in death | 5 | 12.5 | 10.5 | 2 | 4.8 | 3.9 | 4 | 7.3 | 6.4 |

AE：有害事象，AELD：投与中止に至った有害事象，bid：1 日 2 回（投与），CTCAE：有害事象共通用語規準，DBL2：最終データベースロック，eGFR：推算糸球体濾過量，N：number，Nera：ネランドミラスト，PY：人・年，SAE：重篤な有害事象
発現率（/100PY）は，投与群ごとに各事象が認められた被験者数を観察人年で除して算出した。
1　1305-0014 試験では，ベースライン時の eGFR が 30 mL/min/1.73m$^2$ 以下の患者の組入れは不可（除外基準#9 に抵触）であった（治験実施計画書は［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.1.2］参照）。ただし，1305-0014 試験の被験者には，ベースライン時の eGFR が 30 mL/min/1.73m$^2$ 以下であった 2 名（患者#[redacted] 及び患者#[redacted]）が含まれた。
引用元：CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Table 3.6.1.1.1.1

### 5.1.7.2　1305-0023 試験（DBL1）：PPF

ベースライン時の eGFR カテゴリー別（90 mL/min/1.73m$^2$ 以上，60 mL/min/1.73m$^2$ 以上 90 mL/min/1.73m$^2$ 未満，60 mL/min/1.73m$^2$ 未満）の有害事象の概要を表 5.1.7.2: 1 に示す。

ベースライン時の eGFR カテゴリー別の部分集団の全般的な安全性プロファイル（表 5.1.7.2: 1）は，Treated set 全体を対象とした全般的な安全性プロファイル（表 2.1.2.1: 1）とおおむね一貫した傾向を示した。重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は，すべての投与群で，

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

腎機能が低下している集団（ベースライン時の eGFR が 60 mL/min/1.73m$^2$ 以上 90 mL/min/1.73m$^2$ 未満の集団及び 60 mL/min/1.73m$^2$ 未満の集団）で高かった。なお，被験者数の少ない部分集団があったことが，ベースライン時の eGFR カテゴリー別の部分集団解析の結果に影響を及ぼした可能性がある。

表 5.1.7.2: 1　ベースライン時の eGFR カテゴリー別の有害事象の概要－Treated set（1305-0023 試験：DBL1）

| Category of AEs | Placebo | | | Nera 9 mg bid | | | Nera 18 mg bid | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | % | Rate/ 100PY | N | % | Rate/ 100PY | N | % | Rate/ 100PY |
| **eGFR ≥90 mL/min/1.73m$^2$** | 123 | 100.0 | | 134 | 100.0 | | 135 | 100.0 | |
| Patients with any AE | 114 | 92.7 | 358.3 | 124 | 92.5 | 411.4 | 121 | 89.6 | 368.9 |
| Severe AEs (CTCAE grade of at least 3) | 39 | 31.7 | 29.2 | 39 | 29.1 | 28.0 | 52 | 38.5 | 40.2 |
| Investigator-defined drug-related AEs | 36 | 29.3 | 30.7 | 53 | 39.6 | 50.7 | 59 | 43.7 | 58.2 |
| AELDs | 10 | 8.1 | 6.6 | 7 | 5.2 | 4.4 | 5 | 3.7 | 3.1 |
| AEs leading to treatment interruption | 21 | 17.1 | 15.1 | 24 | 17.9 | 17.1 | 29 | 21.5 | 20.6 |
| SAEs | 41 | 33.3 | 31.5 | 45 | 33.6 | 33.4 | 48 | 35.6 | 35.2 |
| Resulted in death | 6 | 4.9 | 4.0 | 7 | 5.2 | 4.4 | 2 | 1.5 | 1.2 |
| **eGFR 60 to <90 mL/min/1.73m$^2$** | 231 | 100.0 | | 219 | 100.0 | | 214 | 100.0 | |
| Patients with any AE | 217 | 93.9 | 331.7 | 206 | 94.1 | 358.2 | 202 | 94.4 | 484.4 |
| Severe AEs (CTCAE grade of at least 3) | 86 | 37.2 | 35.3 | 84 | 38.4 | 37.8 | 76 | 35.5 | 35.5 |
| Investigator-defined drug-related AEs | 77 | 33.3 | 37.3 | 88 | 40.2 | 49.3 | 101 | 47.2 | 64.9 |
| AELDs | 29 | 12.6 | 10.3 | 28 | 12.8 | 10.5 | 32 | 15.0 | 12.7 |
| AEs leading to treatment interruption | 36 | 15.6 | 14.1 | 51 | 23.3 | 21.8 | 45 | 21.0 | 20.1 |
| SAEs | 100 | 43.3 | 43.7 | 89 | 40.6 | 40.6 | 88 | 41.1 | 43.8 |
| Resulted in death | 16 | 6.9 | 5.7 | 11 | 5.0 | 4.1 | 5 | 2.3 | 2.0 |
| **eGFR <60[1] mL/min/1.73m$^2$** | 38 | 100.0 | | 40 | 100.0 | | 42 | 100.0 | |
| Patients with any AE | 38 | 100.0 | 500.5 | 39 | 97.5 | 468.7 | 41 | 97.6 | 661.7 |
| Severe AEs (CTCAE grade of at least 3) | 21 | 55.3 | 68.9 | 16 | 40.0 | 40.9 | 17 | 40.5 | 43.7 |
| Investigator-defined drug-related AEs | 15 | 39.5 | 51.5 | 16 | 40.0 | 51.5 | 18 | 42.9 | 55.2 |
| AELDs | 7 | 18.4 | 17.8 | 4 | 10.0 | 8.5 | 7 | 16.7 | 15.3 |
| AEs leading to treatment interruption | 10 | 26.3 | 28.8 | 3 | 7.5 | 6.5 | 5 | 11.9 | 12.0 |
| SAEs | 27 | 71.1 | 101.8 | 16 | 40.0 | 40.9 | 18 | 42.9 | 47.7 |
| Resulted in death | 7 | 18.4 | 17.6 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2.4 | 2.2 |

AE：有害事象，AELD：投与中止に至った有害事象，bid：1 日 2 回（投与），CTCAE：有害事象共通用語規準，DBL1：初回データベースロック，eGFR：推算糸球体濾過量，N：number，Nera：ネランドミラスト，PY：人・年，SAE：重篤な有害事象

発現率（/100PY）は，投与群ごとに各事象が認められた被験者数を観察人年で除して算出した。

1　1305-0023 試験では，ベースライン時の eGFR が 30 mL/min/1.73m$^2$ 以下の患者の組入れは不可（除外基準#9 に抵触）であった（治験実施計画書は［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Appendix 16.1.1.2］参照）。ただし，1305-0023 試験の被験者には，ベースライン時の eGFR が 30 mL/min/1.73m$^2$ 以下であった 2 名（患者#[redacted] 及び患者#[redacted]）が含まれた。

引用元：CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Table 3.7.1.1.1.1

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

### 5.1.8 ベースライン時の HRCT パターン

#### 5.1.8.1 1305-0023 試験（DBL1）：PPF

ベースライン時の高分解能コンピュータ断層撮影（HRCT）パターン別（通常型間質性肺炎［UIP］又は UIP 様の線維化パターン，その他の線維化パターン）の有害事象の概要を表 5.1.8.1: 1 に示す。

ベースライン時の HRCT パターン別の部分集団の全般的な安全性プロファイル（表 5.1.8.1: 1）は，Treated set 全体を対象とした全般的な安全性プロファイル（表 2.1.2.1: 1）とおおむね一貫した傾向を示した。

表 5.1.8.1: 1 ベースライン時の HRCT パターン別の有害事象の概要－Treated set（1305-0023 試験：DBL1）

| Category of AEs | Placebo | | | Nera 9 mg bid | | | Nera 18 mg bid | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | % | Rate/ 100PY | N | % | Rate/ 100PY | N | % | Rate/ 100PY |
| **UIP or UIP-like fibrotic pattern** | 275 | 100.0 | | 290 | 100.0 | | 275 | 100.0 | |
| Patients with any AE | 260 | 94.6 | 362.3 | 269 | 92.8 | 372.3 | 257 | 93.5 | 469.7 |
| Severe AEs (CTCAE grade of at least 3) | 106 | 38.6 | 37.9 | 96 | 33.1 | 31.7 | 105 | 38.2 | 39.3 |
| Investigator-defined drug-related AEs | 99 | 36.0 | 41.6 | 119 | 41.0 | 52.1 | 129 | 46.9 | 65.5 |
| AELDs | 36 | 13.1 | 11.0 | 30 | 10.3 | 8.4 | 34 | 12.4 | 10.5 |
| AEs leading to treatment interruption | 51 | 18.6 | 17.2 | 60 | 20.7 | 19.0 | 57 | 20.7 | 20.1 |
| SAEs | 117 | 42.6 | 43.6 | 106 | 36.6 | 35.5 | 116 | 42.2 | 45.1 |
| Resulted in death | 18 | 6.6 | 5.5 | 12 | 4.1 | 3.4 | 8 | 2.9 | 2.4 |
| **Other fibrotic patterns** | 117 | 100.0 | | 103 | 100.0 | | 116 | 100.0 | |
| Patients with any AE | 109 | 93.2 | 329.5 | 100 | 97.1 | 421.4 | 107 | 92.2 | 411.9 |
| Severe AEs (CTCAE grade of at least 3) | 40 | 34.2 | 31.3 | 43 | 41.8 | 44.2 | 40 | 34.5 | 34.7 |
| Investigator-defined drug-related AEs | 29 | 24.8 | 25.2 | 38 | 36.9 | 44.2 | 49 | 42.2 | 52.9 |
| AELDs | 10 | 8.6 | 7.0 | 9 | 8.7 | 7.6 | 10 | 8.6 | 7.4 |
| AEs leading to treatment interruption | 16 | 13.7 | 12.2 | 18 | 17.5 | 17.2 | 22 | 19.0 | 18.0 |
| SAEs | 51 | 43.6 | 43.5 | 44 | 42.7 | 46.6 | 38 | 32.8 | 32.2 |
| Resulted in death | 11 | 9.4 | 7.7 | 6 | 5.8 | 5.1 | 0 | 0 | 0 |

AE：有害事象，AELD：投与中止に至った有害事象，bid：1 日 2 回（投与），CTCAE：有害事象共通用語規準，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，PY：人・年，SAE：重篤な有害事象，UIP：通常型間質性肺炎
発現率（/100PY）は，投与群ごとに各事象が認められた被験者数を観察人年で除して算出した。
引用元：CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.1.1.5.8: 1

### 5.1.9 ILD 臨床診断の分類

#### 5.1.9.1 1305-0023 試験（DBL1）：PPF

ILD 臨床診断の分類別（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）の有害事象の概要を表 5.1.9.1: 1 に示す。自己免疫性 ILD の種類別の部分集団解析結果は［CTD 5.3.5.1-03-08_csap155_206893_11258168］を参照のこと。

ILD 臨床診断の分類別の部分集団の全般的な安全性プロファイル（表 5.1.9.1: 1）は，Treated set 全体を対象とした全般的な安全性プロファイル（表 2.1.2.1: 1）とおおむね一貫した傾向を示した。

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

なお，各部分集団の被験者数及びベースライン時の状態が異なるため，データの解釈には注意が必要である。

表 5.1.9.1: 1　ILD 臨床診断の分類別の有害事象の概要－Treated set（1305-0023 試験：DBL1）

| Category of AEs | Placebo | | | Nera 9 mg bid | | | Nera 18 mg bid | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | % | Rate/ 100PY | N | % | Rate/ 100PY | N | % | Rate/ 100PY |
| **Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia** | 73 | 100.0 | | 73 | 100.0 | | 82 | 100.0 | |
| Patients with any AE | 68 | 93.2 | 278.8 | 70 | 95.9 | 340.4 | 73 | 89.0 | 326.5 |
| Severe AEs (CTCAE grade of at least 3) | 25 | 34.3 | 30.5 | 27 | 37.0 | 36.2 | 27 | 32.9 | 32.3 |
| Investigator-defined drug-related AEs | 18 | 24.7 | 22.9 | 25 | 34.3 | 40.1 | 33 | 40.2 | 50.7 |
| AELDs | 8 | 11.0 | 8.7 | 7 | 9.6 | 8.1 | 11 | 13.4 | 11.8 |
| AEs leading to treatment interruption | 9 | 12.3 | 10.4 | 12 | 16.4 | 15.3 | 14 | 17.1 | 16.3 |
| SAEs | 30 | 41.1 | 38.9 | 28 | 38.4 | 36.9 | 31 | 37.8 | 38.4 |
| Resulted in death | 3 | 4.1 | 3.2 | 6 | 8.2 | 6.9 | 2 | 2.4 | 2.1 |
| **Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia** | 82 | 100.0 | | 76 | 100.0 | | 73 | 100.0 | |
| Patients with any AE | 77 | 93.9 | 343.7 | 74 | 97.4 | 557.3 | 71 | 97.3 | 697.9 |
| Severe AEs (CTCAE grade of at least 3) | 38 | 46.3 | 46.9 | 29 | 38.2 | 40.3 | 21 | 28.8 | 28.5 |
| Investigator-defined drug-related AEs | 29 | 35.4 | 43.1 | 33 | 43.4 | 57.1 | 39 | 53.4 | 84.4 |
| AELDs | 9 | 11.0 | 9.2 | 10 | 13.2 | 11.2 | 7 | 9.6 | 8.3 |
| AEs leading to treatment interruption | 16 | 19.5 | 18.0 | 19 | 25.0 | 24.8 | 11 | 15.1 | 14.5 |
| SAEs | 45 | 54.9 | 59.0 | 31 | 40.8 | 44.2 | 30 | 41.1 | 44.5 |
| Resulted in death | 10 | 12.2 | 10.2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **Hypersensitivity pneumonitis** | 77 | 100.0 | | 83 | 100.0 | | 73 | 100.0 | |
| Patients with any AE | 74 | 96.1 | 384.2 | 74 | 89.2 | 339.7 | 67 | 91.8 | 476.4 |
| Severe AEs (CTCAE grade of at least 3) | 26 | 33.8 | 34.2 | 33 | 39.8 | 45.3 | 25 | 34.3 | 38.2 |
| Investigator-defined drug-related AEs | 24 | 31.2 | 34.5 | 31 | 37.4 | 49.9 | 36 | 49.3 | 74.1 |
| AELDs | 7 | 9.1 | 7.8 | 11 | 13.3 | 11.8 | 5 | 6.9 | 6.1 |
| AEs leading to treatment interruption | 12 | 15.6 | 14.8 | 14 | 16.9 | 16.5 | 17 | 23.3 | 23.6 |
| SAEs | 27 | 35.1 | 36.4 | 37 | 44.6 | 52.1 | 25 | 34.3 | 37.7 |
| Resulted in death | 5 | 6.5 | 5.6 | 4 | 4.8 | 4.3 | 2 | 2.7 | 2.4 |
| **Autoimmune ILD** | 100 | 100.0 | | 112 | 100.0 | | 113 | 100.0 | |
| Patients with any AE | 93 | 93.0 | 347.7 | 105 | 93.8 | 330.6 | 104 | 92.0 | 376.3 |
| Severe AEs (CTCAE grade of at least 3) | 36 | 36.0 | 33.9 | 33 | 29.5 | 25.6 | 48 | 42.5 | 43.9 |
| Investigator-defined drug-related AEs | 31 | 31.0 | 33.7 | 44 | 39.3 | 46.1 | 43 | 38.1 | 44.8 |
| AELDs | 11 | 11.0 | 9.0 | 7 | 6.3 | 4.8 | 12 | 10.6 | 8.8 |
| AEs leading to treatment interruption | 18 | 18.0 | 16.3 | 20 | 17.9 | 15.5 | 26 | 23.0 | 22.1 |
| SAEs | 39 | 39.0 | 38.2 | 37 | 33.0 | 29.6 | 45 | 39.8 | 41.3 |
| Resulted in death | 8 | 8.0 | 6.5 | 6 | 5.4 | 4.1 | 3 | 2.7 | 2.2 |

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

表 5.1.9.1: 1 ILD 臨床診断の分類別の有害事象の概要－Treated set（1305-0023 試験：DBL1）（続き）

| Category of AEs | Placebo | | | Nera 9 mg bid | | | Nera 18 mg bid | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | % | Rate/ 100PY | N | % | Rate/ 100PY | N | % | Rate/ 100PY |
| **Other ILD** | 60 | 100.0 | | 49 | 100.0 | | 50 | 100.0 | |
| Patients with any AE | 57 | 95.0 | 474.0 | 46 | 93.9 | 535.4 | 49 | 98.0 | 758.4 |
| Severe AEs (CTCAE grade of at least 3) | 21 | 35.0 | 33.7 | 17 | 34.7 | 32.7 | 24 | 48.0 | 47.8 |
| Investigator-defined drug-related AEs | 26 | 43.3 | 57.2 | 24 | 49.0 | 65.4 | 27 | 54.0 | 80.1 |
| AELDs | 11 | 18.3 | 16.0 | 4 | 8.2 | 6.6 | 9 | 18.0 | 14.2 |
| AEs leading to treatment interruption | 12 | 20.0 | 19.6 | 13 | 26.5 | 25.2 | 11 | 22.0 | 20.0 |
| SAEs | 27 | 45.0 | 48.3 | 17 | 34.7 | 33.4 | 23 | 46.0 | 45.0 |
| Resulted in death | 3 | 5.0 | 4.3 | 2 | 4.1 | 3.3 | 1 | 2.0 | 1.6 |

AE：有害事象，AELD：投与中止に至った有害事象，bid：1 日 2 回（投与），CTCAE：有害事象共通用語規準，DBL1：初回データベースロック，ILD：間質性肺疾患，N：number，Nera：ネランドミラスト，PY：人・年，SAE：重篤な有害事象
発現率（/100PY）は，投与群ごとに各事象が認められた被験者数を観察人年で除して算出した。
引用元：CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.1.1.5.9: 1

## 5.2 外因性要因

### 5.2.1 ベースライン時の AF 使用

#### 5.2.1.1 1305-0014 試験（DBL2）：IPF

1305-0014 試験では，治験薬の初回投与前の 12 週間以上 AF（ニンテダニブ又はピルフェニドン）による安定した治療（忍容性があり，用量変更がない）を受けていた被験者の場合に治験期間中にその治療を継続することを許容した。ベースライン時の AF 使用状況は，AF 使用なしが 22.3%，ニンテダニブを使用が 45.5%，ピルフェニドンを使用が 32.3%であった（［CTD 2.7.3_表 2.1.1.2.2: 1］）。

ベースライン時の AF の種類別（AF 使用なし，ニンテダニブ使用，ピルフェニドン使用）の有害事象の概要を表 5.2.1.1: 1 に示す。

全般的に，有害事象，重度（CTCAE Grade 3 以上）の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は，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 3 つの部分集団間で同程度であった。プラセボ群を含むすべての投与群で，治験薬と因果関係ありと判断された有害事象の発現割合は，ベースライン時にピルフェニドン使用の集団又は AF 使用なしの集団と比較してニンテダニブ使用の集団で高かった（表 5.2.1.1: 1）。ニンテダニブ使用の集団では，投与中止に至った有害事象及び投与中断に至った有害事象の発現割合がプラセボ群と比較して本薬 9 mg 群及び本薬 18 mg 群で高かったが，ピルフェニドン使用の集団及び AF 使用なしの集団では，この傾向はみられなかった。投与中止に至った有害事象の初回発現までの期間の Time-to-event 解析の結果，本薬 9 mg 群及び本薬 18 mg 群のプラセボ群に対するハザード比は，ニンテダニブ使用の集団ではそれぞれ 1.37（95%CI：0.81～2.30）及び 1.83（95%CI：1.11～3.04）であったが，ピルフェニドン使用の集団ではそれぞれ 0.66（95%CI：0.30～1.47）及び 0.87（95%CI：0.43～1.79）であり，AF 使用なしの集団ではそれぞれ 0.81（95%CI：0.34～1.96）及び 0.70（95%CI：0.28～1.74）

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

であった（[CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.1.5.7.7]）。これは主に，ニンテダニブ使用の集団の本薬群で治験薬の投与中止に至った下痢の発現割合が高かったことと関連していた（詳細は 2.1.1.8.1.4 項及び表 2.1.1.8.1.4: 2 参照）。ニンテダニブ使用の集団及び AF 使用なしの集団では，治験薬と因果関係ありと判断された有害事象の発現割合がプラセボ群と比較して本薬群で高かったが，ピルフェニドン使用の集団では，この傾向はみられなかった。

表 5.2.1.1: 1　ベースライン時の AF の種類別の有害事象の概要－Treated set（1305-0014 試験：DBL2）

| Category of AEs | Placebo | | | Nera 9 mg bid | | | Nera 18 mg bid | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | % | Rate/ 100PY | N | % | Rate/ 100PY | N | % | Rate/ 100PY |
| **Without background AF therapy** | 87 | 100.0 | | 88 | 100.0 | | 87 | 100.0 | |
| Patients with any AE | 87 | 100.0 | 349.3 | 79 | 89.8 | 292.9 | 81 | 93.1 | 331.3 |
| Severe AEs (CTCAE grade of at least 3) | 35 | 40.2 | 37.1 | 27 | 30.7 | 27.8 | 20 | 22.3 | 20.3 |
| Investigator-defined drug-related AEs | 26 | 29.9 | 31.2 | 29 | 33.0 | 36.8 | 41 | 47.1 | 61.2 |
| AELDs | 11 | 12.6 | 10.4 | 9 | 10.2 | 8.4 | 8 | 9.2 | 7.1 |
| AEs leading to treatment interruption | 19 | 21.8 | 19.9 | 12 | 13.6 | 11.8 | 15 | 17.2 | 14.7 |
| SAEs | 41 | 47.1 | 45.3 | 31 | 35.2 | 32.5 | 28 | 32.2 | 29.6 |
| Resulted in death | 8 | 9.2 | 7.5 | 3 | 3.4 | 2.8 | 2 | 2.3 | 1.8 |
| **With nintedanib background therapy** | 173 | 100.0 | | 184 | 100.0 | | 178 | 100.0 | |
| Patients with any AE | 170 | 98.3 | 428.9 | 178 | 96.7 | 474.2 | 175 | 98.3 | 728.1 |
| Severe AEs (CTCAE grade of at least 3) | 53 | 30.6 | 28.0 | 58 | 31.5 | 29.3 | 67 | 37.6 | 42.2 |
| Investigator-defined drug-related AEs | 75 | 43.4 | 53.3 | 108 | 58.7 | 95.7 | 127 | 71.4 | 153.4 |
| AELDs | 24 | 13.9 | 11.2 | 34 | 18.5 | 15.4 | 41 | 23.0 | 20.8 |
| AEs leading to treatment interruption | 24 | 13.9 | 12.2 | 51 | 27.7 | 28.2 | 55 | 30.9 | 33.8 |
| SAEs | 61 | 35.3 | 32.6 | 72 | 39.1 | 38.7 | 69 | 38.8 | 42.9 |
| Resulted in death | 8 | 4.6 | 3.7 | 11 | 6.0 | 4.9 | 5 | 2.8 | 2.5 |
| **With pirfenidone background therapy** | 133 | 100.0 | | 120 | 100.0 | | 127 | 100.0 | |
| Patients with any AE | 129 | 97.0 | 374.4 | 114 | 95.0 | 326.7 | 123 | 96.9 | 394.8 |
| Severe AEs (CTCAE grade of at least 3) | 47 | 35.3 | 33.8 | 47 | 39.2 | 34.8 | 39 | 30.7 | 27.0 |
| Investigator-defined drug-related AEs | 49 | 36.8 | 39.0 | 42 | 35.0 | 37.0 | 40 | 31.5 | 31.6 |
| AELDs | 16 | 12.0 | 9.8 | 10 | 8.3 | 6.4 | 14 | 11.0 | 8.4 |
| AEs leading to treatment interruption | 25 | 18.8 | 17.0 | 20 | 16.7 | 14.0 | 18 | 14.2 | 11.8 |
| SAEs | 65 | 48.9 | 51.2 | 46 | 38.3 | 34.4 | 52 | 40.9 | 38.4 |
| Resulted in death | 10 | 7.5 | 6.1 | 7 | 5.8 | 4.5 | 4 | 3.2 | 2.4 |

AE：有害事象，AELD：投与中止に至った有害事象，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），CTCAE：有害事象共通用語規準，DBL2：最終データベースロック，N：number，Nera：ネランドミラスト，PY：人・年，SAE：重篤な有害事象
発現率（/100PY）は，投与群ごとに各事象が認められた被験者数を観察人年で除して算出した。
引用元：CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.1.5.7.1

### 5.2.1.2　1305-0023 試験（DBL1）：PPF

1305-0023 試験では，治験薬の初回投与前の 12 週間以上ニンテダニブによる安定した治療（忍容性があり，用量変更がない）を受けていた被験者の場合に治験期間中にその治療を継続することを許容した。ベースライン時のニンテダニブ使用状況は，ニンテダニブ使用なしが 56.3%，ニン

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

テダニブ使用ありが 43.5%であった（［CTD 2.7.3_表 2.2.1.2.2: 1］）。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た。

ベースライン時のニンテダニブ使用状況別（ニンテダニブ使用なし，ニンテダニブ使用あり）の有害事象の概要を表 5.2.1.2: 1 に示す。

ベースライン時のニンテダニブ使用状況にかかわらず，重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の傾向及び発現割合は Treated set 全体とおおむね同様であった。ニンテダニブ使用状況にかかわらず，Treated set 全体と同様に，死亡に至った有害事象の発現割合は本薬 18 mg 群で最も低かった。ニンテダニブ使用なしの集団では，重度の有害事象の発現割合は本薬 18 mg 群で最も低かった。ニンテダニブ使用ありの集団では，重度の有害事象の発現割合はプラセボ群及び本薬 9 mg 群と比較して本薬 18 mg 群で高かった（表 5.2.1.2: 1）。ニンテダニブ使用なしの集団では，投与中断に至った有害事象の発現割合は投与群間でおおむね同様であった。ニンテダニブ使用ありの集団では，投与中断に至った有害事象の発現割合はプラセボ群と比較して本薬群で高く，本薬 18 mg 群で最も高かった。

表 5.2.1.2: 1　ベースライン時のニンテダニブ使用の有無別の有害事象の概要－Treated set（1305-0023 試験：DBL1）

| Category of AEs | Placebo | | | Nera 9 mg bid | | | Nera 18 mg bid | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | % | Rate/ 100PY | N | % | Rate/ 100PY | N | % | Rate/ 100PY |
| **Without nintedanib background therapy** | 222 | 100.0 | | 220 | 100.0 | | 220 | 100.0 | |
| Patients with any AE | 207 | 93.2 | 310.5 | 206 | 93.6 | 333.4 | 203 | 92.3 | 387.9 |
| Severe AEs (CTCAE grade of at least 3) | 85 | 38.3 | 38.2 | 78 | 35.5 | 34.0 | 68 | 30.9 | 29.3 |
| Investigator-defined drug-related AEs | 63 | 28.4 | 30.5 | 72 | 32.7 | 36.7 | 90 | 40.9 | 49.6 |
| AELDs | 28 | 12.6 | 10.6 | 22 | 10.0 | 8.2 | 21 | 9.6 | 7.9 |
| AEs leading to treatment interruption | 33 | 14.9 | 13.7 | 37 | 16.8 | 15.1 | 34 | 15.5 | 14.0 |
| SAEs | 98 | 44.1 | 46.5 | 85 | 38.6 | 37.6 | 80 | 36.4 | 35.5 |
| Resulted in death | 16 | 7.2 | 6.0 | 14 | 6.4 | 5.2 | 5 | 2.3 | 1.9 |
| **With nintedanib background therapy** | 170 | 100.0 | | 173 | 100.0 | | 171 | 100.0 | |
| Patients with any AE | 162 | 95.3 | 424.3 | 163 | 94.2 | 476.7 | 161 | 94.2 | 567.6 |
| Severe AEs (CTCAE grade of at least 3) | 61 | 35.9 | 33.0 | 61 | 35.3 | 35.7 | 77 | 45.0 | 51.3 |
| Investigator-defined drug-related AEs | 65 | 38.2 | 44.5 | 85 | 49.1 | 71.8 | 88 | 51.5 | 81.4 |
| AELDs | 18 | 10.6 | 8.7 | 17 | 9.8 | 8.3 | 23 | 13.5 | 12.0 |
| AEs leading to treatment interruption | 34 | 20.0 | 18.2 | 41 | 23.7 | 23.3 | 45 | 26.3 | 27.6 |
| SAEs | 70 | 41.2 | 40.1 | 65 | 37.6 | 38.9 | 74 | 43.3 | 49.4 |
| Resulted in death | 13 | 7.7 | 6.2 | 4 | 2.3 | 1.9 | 3 | 1.8 | 1.6 |

AE：有害事象，AELD：投与中止に至った有害事象，bid：1 日 2 回（投与），CTCAE：有害事象共通用語規準，DBL1：初回データベースロック，N：number，Nera：ネランドミラスト，PY：人・年，SAE：重篤な有害事象
発現率（/100PY）は，投与群ごとに各事象が認められた被験者数を観察人年で除して算出した。
引用元：CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.1.1.5.6: 1

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

## 5.3 薬物相互作用

1305-0014 試験でニンテダニブ又はピルフェニドンと本薬を併用した被験者における安全性の成績については 5.2.1.1 項を参照のこと。1305-0023 試験でニンテダニブと本薬を併用した被験者における安全性の成績については 5.2.1.2 項を参照のこと。薬物相互作用に関する詳細については［CTD 2.7.2_3.1.5 項］を参照のこと。

## 5.4 妊娠及び授乳時の使用

妊娠中の女性，妊娠を計画している女性，授乳中の女性及び 18 歳未満は本薬の治験の対象から除外した。

生殖毒性試験の結果に基づき，妊娠可能な女性は，極めて効果的な避妊法を使用するという条件で，第 III 相試験及び一部の第 I 相試験への参加を可とした。重度の嘔吐及び下痢が起こった場合に経口避妊薬の有効性が減弱するリスクを考慮して，妊娠可能な女性は，経口避妊薬を服用中であっても，パートナーとの性交中に必ず 1 種類のバリア法（コンドームなど）を併せて使用することとした。嘔吐又は下痢が起こった場合には，経口避妊薬の添付文書に記載の指示に従うこととした。嘔吐/下痢が長引く（48 時間超）場合又は繰り返す場合は，別の極めて効果的な避妊法の使用を考慮することとした。

第 I 相試験，第 II 相試験及び第 III 相試験（1305-0014 試験［DBL2］，1305-0023 試験［DBL1］）では，妊娠の報告はなかった。

これまでに，18 歳未満の被験者を対象とした試験は実施していない。

## 5.5 過量投与

健康被験者を対象とした 1305-0011 試験及び 1305-0026 試験で，本薬を最大 48 mg までの用量で単回投与したときの忍容性は良好であった。また，バイタルサイン及び心電図に，臨床的に問題となる変化は認められなかった（［CTD 5.3.3.1-03_1305-0011 試験_c22991937，CTD 5.3.4.1-01_1305-0026 試験_c44446230］）。

第 I 相試験及び第 II 相試験では，過量投与の報告はなかった。

過量投与を検索するための MedDRA 検索式に，偶発的過量投与，企図的過量投与，過量投与，処方に基づく過量投与及び規定量以上の投与の 5 つの PT を含め，1305-0014 試験及び 1305-0023 試験の併合解析を行った。MedDRA 検索式による検索結果及び重大な治験実施計画書からの逸脱の分析結果に基づき，過量投与が報告された被験者は合計 9 名であり，内訳はプラセボ群で 5 名，本薬 18 mg 群で 1 名，本薬 9 mg 群で 3 名であった（［CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Table 3.1.1.5.1.1］）。過量投与が報告された被験者で，過量投与に関連する重篤な有害事象の報告はなかった（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Listing 13.7.1.2 ］，［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Appendix 16.2.7_Listing 1.2］）。

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

## 5.6 薬物乱用

第 I 相試験及び第 II 相試験では，薬物乱用の報告はなかった。

1305-0014 試験及び 1305-0023 試験における薬物乱用を検索するための MedDRA 検索式として「薬物乱用および依存（狭域 SMQ）」を使用し，併合解析を実施した。その結果，薬物乱用の報告はなかった（［CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Table 3.1.1.5.3.1］）。

## 5.7 離脱症状及び反跳現象

本薬の離脱症状及び反跳現象を評価する試験は実施されていない。

## 5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転又は機械操作に対して本薬が影響を及ぼす可能性について評価するために，1305-0014 試験及び 1305-0023 試験で，関連する PT を事前に特定し（［CTD 5.3.5.3-10_scssap_206893_10986721_Section 5.5.7］参照），これを使用して MedDRA 検索を実施した。1305-0014 試験及び 1305-0023 試験の併合解析では，事前に特定した PT の有害事象が発現し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 12.2%, 本薬 9 mg 群 12.9%, 本薬 18 mg 群 13.7%）（［CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Table 3.1.1.5.2.1］）。

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

## 6. 市販後データ

本承認申請時点で，本薬はいずれの国/地域でも承認/販売されていない。

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

## 7. 参考文献

P06-10523 Hinkle RT, Dolan E, Cody DB, et al. Phosphodiesterase 4 inhibition reduces skeletal muscle atrophy. Muscle Nerve. 2005;32(6):775-781.（CTD 5.4-118）

P16-06827 Agrawal A, Verma I, Shah V, et al. Cardiac manifestations of idiopathic pulmonary fibrosis. Intractable Rare Dis Res. 2016;5(2):70-75.（CTD 5.4-107）

P19-06218 Maher TM, Stowasser S, Nishioka Y, et al. Biomarkers of extracellular matrix turnover in patients with idiopathic pulmonary fibrosis given nintedanib (INMARK study): a randomised, placebo-controlled study. Lancet Respir Med. 2019;7(9):771-779.（CTD 5.4-108）

P22-07716 Maher TM, Jenkins RG, Bonella F, et al. Effects of nintedanib on circulating biomarkers in subjects with progressive fibrosing interstitial lung diseases (ILDs). ICLAF 2022, 21 st Int Colloquium on Lung and Airway Fibrosis, Reykjavik, 2022-10-01; 2022.（CTD 5.4-109）

P23-07314 Maher TM, Bonella F, Assassi S, et al. Effects of nintedanib on circulating biomarkers in patients with progressive pulmonary fibrosis: subgroups by fibrotic pattern on HRCT. 33rd Int Cong of the European Respiratory Society (ERS), Milan, 2023-09-09; 2023.（CTD 5.4-110）

P24-08427 Yaseen K, Nevares A, Tamaki H. A spotlight on drug-induced vasculitis. Curr Rheumatol Rep. 2022;24(11):323-336.（CTD 5.4-111）

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

R18-1245 Bian H, Zhang J, Wu P, et al. Differential type 4 cAMP-specific phosphodiesterase (PDE4) expression and functional sensitivity to PDE4 inhibitors among rats, monkeys and humans. Biochem Pharmacol. 2004;68(11):2229-2236.（CTD 4.3-10）

R22-1462 Daliresp (roflumilast) tablets (AstraZeneca Pharmaceuticals) (U.S. prescribing information, revised: 01/2018). website: accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/022522s009lbl.pdf (access date: 22 April 2022); 2018.（CTD 5.4-112）

R24-4755 Daxas 250 micrograms, 500 micrograms tablets (AstraZeneca) (summary of product characteristics, manufacturer responsible for batch release, conditions or restrictions regarding supply and use, other conditions and requirement of the marketing authorisation, conditions or restrictions with regard to the safe and effective use of the medicinal product, labelling and package leaflet, last updated: 12/03/2024). 2024（CTD 5.4-113）

R24-4756 Otezla (apremilast) tablets, for oral use (Amgen) (U.S. prescribing information, revised: 04/2024). 2024（CTD 5.4-114）

R25-0552 Arjun SM, Munshi RF, Otero J, et al. Burden of arrhythmias in idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of national inpatient sample. Chest 2022, 88th Ann Mtg of the American College of Chest Physicians, Nashville, 2022-10-16; Chest 2022;162(4)(Suppl);Abstr:1298A.（CTD 5.4-115）

R25-0719 Shibata Y, Watanabe T, Osaka D, et al. Impairment of pulmonary function is an independent risk factor for atrial fibrillation: The Takahata study. Int J Med Sci. 2011;8:514-522（CTD 5.4-116）

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

R25-0720 Orrego CM, Cordero-Reyes AM, Estep JD, et al. Atrial arrhythmias after lung transplant: Underlying mechanisms, risk factors, and prognosis. J Heart Lung Transplant. 2014;33(7):734-740.（CTD 5.4-117）

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

## 8. 付録

発現時期別の有害事象を表 8: 1～表 8: 4 に示す。

- 表 8: 1 いずれかの群で全期間に 2%以上に認められた有害事象の発現時期別（90 日ごと）の要約（プラセボ群 vs. 本薬 9 mg 群）－Treated set（1305-0014 試験：DBL2）

- 表 8: 2 いずれかの群で全期間に 2%以上に認められた有害事象の発現時期別（90 日ごと）の要約（プラセボ群 vs. 本薬 18 mg 群）－Treated set（1305-0014 試験：DBL2）

- 表 8: 3 いずれかの群で全期間に 2%以上に認められた有害事象の発現時期別（90 日ごと）の要約（プラセボ群 vs. 本薬 9 mg 群）－Treated set（1305-0023 試験：DBL1）

- 表 8: 4 いずれかの群で全期間に 2%以上に認められた有害事象の発現時期別（90 日ごと）の要約（プラセボ群 vs. 本薬 18 mg 群）－Treated set（1305-0023 試験：DBL1）

その他，1305-0023 試験について，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］）及びベースライン時の免疫抑制剤使用有無別の部分集団（［CTD 5.3.5.1-03-07_csap103_206893_11203131］）の安全性に関する一部の結果を示す。

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

表 8: 1 いずれかの群で全期間に 2%以上に認められた有害事象の発現時期別（90 日ごと）の要約（プラセボ群 vs. 本薬 9 mg 群）－Treated set（1305-0014 試験：DBL2）

| SOC | Placebo | | | | | | | | | | | | Nerandomilast 9 mg bid | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | ≤90 days | | >90 to ≤180 days | | >180 to ≤270 days | | >270 to ≤360 days | | >360 days | | Total | | ≤90 days | | >90 to ≤180 days | | >180 to ≤270 days | | >270 to ≤360 days | | >360 days | | Total | |
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Number of patients | 393 | 100.0 | 372 | 100.0 | 357 | 100.0 | 331 | 100.0 | 320 | 100.0 | 393 | 100.0 | 392 | 100.0 | 368 | 100.0 | 355 | 100.0 | 339 | 100.0 | 322 | 100.0 | 392 | 100.0 |
| Patients with at least 1 AE | 268 | 68.2 | 209 | 56.2 | 196 | 54.9 | 178 | 53.8 | 206 | 64.4 | 386 | 98.2 | 272 | 69.4 | 200 | 54.3 | 198 | 55.8 | 200 | 59.0 | 198 | 61.5 | 371 | 94.6 |
| Infections and infestations（感染症および寄生虫症） | 78 | 19.8 | 70 | 18.8 | 41 | 11.5 | 25 | 7.6 | 40 | 12.5 | 254 | 64.6 | 86 | 21.9 | 67 | 18.2 | 37 | 10.4 | 36 | 10.6 | 28 | 8.7 | 254 | 64.8 |
| COVID-19（COVID-19） | 12 | 3.1 | 15 | 4.0 | 9 | 2.5 | 7 | 2.1 | 14 | 4.4 | 57 | 14.5 | 14 | 3.6 | 20 | 5.4 | 18 | 5.1 | 6 | 1.8 | 15 | 4.7 | 73 | 18.6 |
| Upper respiratory tract infection（上気道感染） | 13 | 3.3 | 10 | 2.7 | 9 | 2.5 | 7 | 2.1 | 5 | 1.6 | 44 | 11.2 | 10 | 2.6 | 8 | 2.2 | 8 | 2.3 | 13 | 3.8 | 7 | 2.2 | 46 | 11.7 |
| Nasopharyngitis（上咽頭炎） | 11 | 2.8 | 14 | 3.8 | 12 | 3.4 | 8 | 2.4 | 5 | 1.6 | 50 | 12.7 | 9 | 2.3 | 13 | 3.5 | 12 | 3.4 | 7 | 2.1 | 3 | 0.9 | 44 | 11.2 |
| Bronchitis（気管支炎） | 7 | 1.8 | 9 | 2.4 | 8 | 2.2 | 7 | 2.1 | 8 | 2.5 | 39 | 9.9 | 10 | 2.6 | 4 | 1.1 | 7 | 2.0 | 5 | 1.5 | 5 | 1.6 | 31 | 7.9 |
| Pneumonia（肺炎） | 7 | 1.8 | 5 | 1.3 | 5 | 1.4 | 6 | 1.8 | 9 | 2.8 | 32 | 8.1 | 10 | 2.6 | 4 | 1.1 | 5 | 1.4 | 4 | 1.2 | 10 | 3.1 | 33 | 8.4 |
| Respiratory tract infection（気道感染） | 4 | 1.0 | 2 | 0.5 | 2 | 0.6 | 3 | 0.9 | 2 | 0.6 | 13 | 3.3 | 3 | 0.8 | 4 | 1.1 | 3 | 0.8 | 1 | 0.3 | 4 | 1.2 | 15 | 3.8 |
| Influenza（インフルエンザ） | 1 | 0.3 | 4 | 1.1 | 7 | 2.0 | 2 | 0.6 | 2 | 0.6 | 16 | 4.1 | 2 | 0.5 | 2 | 0.5 | 2 | 0.6 | 3 | 0.9 | 2 | 0.6 | 11 | 2.8 |
| Urinary tract infection（尿路感染） | 8 | 2.0 | 2 | 0.5 | 2 | 0.6 | 3 | 0.9 | 5 | 1.6 | 20 | 5.1 | 3 | 0.8 | 3 | 0.8 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 4 | 1.2 | 12 | 3.1 |
| Sinusitis（副鼻腔炎） | 0 | 0.0 | 2 | 0.5 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 6 | 1.9 | 11 | 2.8 | 5 | 1.3 | 2 | 0.5 | 5 | 1.4 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 14 | 3.6 |
| Lower respiratory tract infection（下気道感染） | 0 | 0.0 | 2 | 0.5 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 3 | 0.9 | 8 | 2.0 | 5 | 1.3 | 4 | 1.1 | 2 | 0.6 | 2 | 0.6 | 6 | 1.9 | 19 | 4.8 |
| Rhinitis（鼻炎） | 0 | 0.0 | 5 | 1.3 | 4 | 1.1 | 3 | 0.9 | 0 | 0.0 | 12 | 3.1 | 2 | 0.5 | 0 | 0.0 | 3 | 0.8 | 1 | 0.3 | 3 | 0.9 | 9 | 2.3 |

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

表 8: 1 いずれかの群で全期間に 2%以上に認められた有害事象の発現時期別（90 日ごと）の要約（プラセボ群 vs. 本薬 9 mg 群）
－Treated set（1305-0014 試験：DBL2）（続き）

| SOC | Placebo | | | | | | | | | | | | Nerandomilast 9 mg bid | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | ≤90 days | | >90 to ≤180 days | | >180 to ≤270 days | | >270 to ≤360 days | | >360 days | | Total | | ≤90 days | | >90 to ≤180 days | | >180 to ≤270 days | | >270 to ≤360 days | | >360 days | | Total | |
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Herpes zoster（帯状疱疹） | 3 | 0.8 | 1 | 0.3 | 3 | 0.8 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 9 | 2.3 | 3 | 0.8 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 2 | 0.6 | 5 | 1.3 |
| Gastroenteritis（胃腸炎） | 2 | 0.5 | 1 | 0.3 | 4 | 1.1 | 2 | 0.6 | 1 | 0.3 | 10 | 2.5 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 2 | 0.5 |
| Latent tuberculosis（潜伏結核） | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 7 | 2.2 | 7 | 1.8 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 4 | 1.2 | 4 | 1.0 |
| Gastrointestinal disorders（胃腸障害） | 93 | 23.7 | 27 | 7.3 | 13 | 3.6 | 9 | 2.7 | 22 | 6.9 | 164 | 41.7 | 142 | 36.2 | 27 | 7.3 | 15 | 4.2 | 10 | 2.9 | 15 | 4.7 | 209 | 53.3 |
| Diarrhoea（下痢） | 47 | 12.0 | 12 | 3.2 | 3 | 0.8 | 1 | 0.3 | 9 | 2.8 | 72 | 18.3 | 94 | 24.0 | 13 | 3.5 | 8 | 2.3 | 6 | 1.8 | 5 | 1.6 | 126 | 32.1 |
| Nausea（悪心） | 18 | 4.6 | 5 | 1.3 | 3 | 0.8 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 28 | 7.1 | 23 | 5.9 | 8 | 2.2 | 1 | 0.3 | 4 | 1.2 | 0 | 0.0 | 36 | 9.2 |
| Vomiting（嘔吐） | 6 | 1.5 | 4 | 1.1 | 6 | 1.7 | 2 | 0.6 | 1 | 0.3 | 19 | 4.8 | 9 | 2.3 | 4 | 1.1 | 4 | 1.1 | 3 | 0.9 | 0 | 0.0 | 20 | 5.1 |
| Constipation（便秘） | 4 | 1.0 | 6 | 1.6 | 1 | 0.3 | 3 | 0.9 | 6 | 1.9 | 20 | 5.1 | 2 | 0.5 | 0 | 0.0 | 2 | 0.6 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 7 | 1.8 |
| Abdominal pain（腹痛） | 9 | 2.3 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 12 | 3.1 | 3 | 0.8 | 2 | 0.5 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 3 | 0.9 | 11 | 2.8 |
| Flatulence（鼓腸） | 9 | 2.3 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 12 | 3.1 | 7 | 1.8 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 10 | 2.6 |
| Frequent bowel movements（排便回数増加） | 3 | 0.8 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 7 | 1.8 | 7 | 1.8 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 2 | 0.6 | 11 | 2.8 |
| Gastrooesophageal reflux disease（胃食道逆流性疾患） | 5 | 1.3 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 3 | 0.9 | 10 | 2.5 | 6 | 1.5 | 2 | 0.5 | 2 | 0.6 | 3 | 0.9 | 5 | 1.6 | 18 | 4.6 |
| Abdominal pain upper（上腹部痛） | 2 | 0.5 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 6 | 1.5 | 9 | 2.3 | 2 | 0.5 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 2 | 0.6 | 14 | 3.6 |
| Dyspepsia（消化不良） | 3 | 0.8 | 3 | 0.8 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 8 | 2.0 | 6 | 1.5 | 3 | 0.8 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 12 | 3.1 |

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

表 8: 1 いずれかの群で全期間に 2%以上に認められた有害事象の発現時期別（90 日ごと）の要約（プラセボ群 vs. 本薬 9 mg 群）
－Treated set（1305-0014 試験：DBL2）（続き）

| SOC | Placebo | | | | | | | | | | | | Nerandomilast 9 mg bid | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | ≤90 days | | >90 to ≤180 days | | >180 to ≤270 days | | >270 to ≤360 days | | >360 days | | Total | | ≤90 days | | >90 to ≤180 days | | >180 to ≤270 days | | >270 to ≤360 days | | >360 days | | Total | |
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害） | 52 | 13.2 | 38 | 10.2 | 28 | 7.8 | 32 | 9.7 | 29 | 9.1 | 179 | 45.5 | 48 | 12.2 | 35 | 9.5 | 36 | 10.1 | 35 | 10.3 | 18 | 5.6 | 172 | 43.9 |
| Cough（咳嗽） | 31 | 7.9 | 13 | 3.5 | 13 | 3.6 | 10 | 3.0 | 7 | 2.2 | 74 | 18.8 | 20 | 5.1 | 18 | 4.9 | 13 | 3.7 | 15 | 4.4 | 6 | 1.9 | 72 | 18.4 |
| Dyspnoea（呼吸困難） | 13 | 3.3 | 15 | 4.0 | 10 | 2.8 | 12 | 3.6 | 13 | 4.1 | 63 | 16.0 | 11 | 2.8 | 7 | 1.9 | 8 | 2.3 | 15 | 4.4 | 10 | 3.1 | 51 | 13.0 |
| Productive cough（湿性咳嗽） | 3 | 0.8 | 2 | 0.5 | 3 | 0.8 | 2 | 0.6 | 1 | 0.3 | 11 | 2.8 | 3 | 0.8 | 3 | 0.8 | 3 | 0.8 | 1 | 0.3 | 4 | 1.2 | 14 | 3.6 |
| Pulmonary hypertension（肺高血圧症） | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 7 | 2.2 | 12 | 3.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 3 | 0.8 | 1 | 0.3 | 5 | 1.6 | 9 | 2.3 |
| Rhinorrhoea（鼻漏） | 2 | 0.5 | 0 | 0.0 | 3 | 0.8 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 8 | 2.0 | 5 | 1.3 | 4 | 1.1 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 11 | 2.8 |
| Idiopathic pulmonary fibrosis（特発性肺線維症） | 2 | 0.5 | 2 | 0.5 | 0 | 0.0 | 2 | 0.6 | 5 | 1.6 | 11 | 2.8 | 2 | 0.5 | 2 | 0.5 | 0 | 0.0 | 5 | 1.5 | 3 | 0.9 | 12 | 3.1 |
| Epistaxis（鼻出血） | 1 | 0.3 | 2 | 0.5 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 2 | 0.6 | 6 | 1.5 | 3 | 0.8 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 4 | 1.2 | 1 | 0.3 | 8 | 2.0 |
| Dyspnoea exertional（労作性呼吸困難） | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 4 | 1.0 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 1 | 0.3 | 5 | 1.6 | 10 | 2.6 |
| Oropharyngeal pain（口腔咽頭痛） | 2 | 0.5 | 1 | 0.3 | 3 | 0.8 | 2 | 0.6 | 1 | 0.3 | 9 | 2.3 | 2 | 0.5 | 2 | 0.5 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 5 | 1.3 |
| Respiratory failure（呼吸不全） | 0 | 0.0 | 4 | 1.1 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 1 | 0.3 | 8 | 2.0 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 3 | 0.9 | 4 | 1.0 |
| General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態） | 33 | 8.4 | 29 | 7.8 | 21 | 5.9 | 10 | 3.0 | 26 | 8.1 | 119 | 30.3 | 48 | 12.2 | 18 | 4.9 | 18 | 5.1 | 12 | 3.5 | 14 | 4.3 | 110 | 28.1 |

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

表 8: 1 いずれかの群で全期間に 2%以上に認められた有害事象の発現時期別（90 日ごと）の要約（プラセボ群 vs. 本薬 9 mg 群）－Treated set（1305-0014 試験：DBL2）（続き）

| SOC | Placebo | | | | | | | | | | | | Nerandomilast 9 mg bid | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | ≤90 days | | >90 to ≤180 days | | >180 to ≤270 days | | >270 to ≤360 days | | >360 days | | Total | | ≤90 days | | >90 to ≤180 days | | >180 to ≤270 days | | >270 to ≤360 days | | >360 days | | Total | |
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Condition aggravated（状態悪化） | 9 | 2.3 | 12 | 3.2 | 11 | 3.1 | 9 | 2.7 | 11 | 3.4 | 52 | 13.2 | 9 | 2.3 | 6 | 1.6 | 7 | 2.0 | 8 | 2.4 | 9 | 2.8 | 39 | 9.9 |
| Fatigue（疲労） | 12 | 3.1 | 6 | 1.6 | 2 | 0.6 | 2 | 0.6 | 1 | 0.3 | 23 | 5.9 | 20 | 5.1 | 4 | 1.1 | 4 | 1.1 | 0 | 0.0 | 4 | 1.2 | 32 | 8.2 |
| Asthenia（無力症） | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 2 | 0.6 | 3 | 0.9 | 4 | 1.3 | 10 | 2.5 | 9 | 2.3 | 5 | 1.4 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 15 | 3.8 |
| Chest pain（胸痛） | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 3 | 0.8 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 8 | 2.0 | 4 | 1.0 | 2 | 0.5 | 3 | 0.8 | 3 | 0.9 | 1 | 0.3 | 13 | 3.3 |
| Oedema peripheral（末梢性浮腫） | 4 | 1.0 | 0 | 0.0 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 4 | 1.3 | 10 | 2.5 | 5 | 1.3 | 2 | 0.5 | 2 | 0.6 | 3 | 0.9 | 0 | 0.0 | 12 | 3.1 |
| Pyrexia（発熱） | 1 | 0.3 | 4 | 1.1 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 8 | 2.0 | 3 | 0.8 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 6 | 1.5 |
| Investigations（臨床検査） | 27 | 6.9 | 11 | 3.0 | 15 | 4.2 | 13 | 3.9 | 16 | 5.0 | 82 | 20.9 | 28 | 7.1 | 16 | 4.3 | 20 | 5.6 | 10 | 2.9 | 28 | 8.7 | 102 | 26.0 |
| Weight decreased（体重減少） | 12 | 3.1 | 5 | 1.3 | 7 | 2.0 | 5 | 1.5 | 9 | 2.8 | 38 | 9.7 | 9 | 2.3 | 8 | 2.2 | 6 | 1.7 | 5 | 1.5 | 15 | 4.7 | 43 | 11.0 |
| C-reactive protein increased（C-反応性蛋白増加） | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 2 | 0.6 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 5 | 1.3 | 2 | 0.5 | 0 | 0.0 | 4 | 1.1 | 1 | 0.3 | 5 | 1.6 | 12 | 3.1 |
| Aspartate aminotransferase increased（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加） | 2 | 0.5 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 3 | 0.8 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 6 | 1.5 |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害） | 32 | 8.1 | 20 | 5.4 | 13 | 3.6 | 9 | 2.7 | 13 | 4.1 | 87 | 22.1 | 31 | 7.9 | 15 | 4.1 | 17 | 4.8 | 14 | 4.1 | 17 | 5.3 | 94 | 24.0 |
| Back pain（背部痛） | 6 | 1.5 | 3 | 0.8 | 3 | 0.8 | 0 | 0.0 | 4 | 1.3 | 16 | 4.1 | 7 | 1.8 | 1 | 0.3 | 3 | 0.8 | 7 | 2.1 | 6 | 1.9 | 24 | 6.1 |
| Arthralgia（関節痛） | 9 | 2.3 | 6 | 1.6 | 4 | 1.1 | 4 | 1.2 | 2 | 0.6 | 25 | 6.4 | 7 | 1.8 | 4 | 1.1 | 7 | 2.0 | 1 | 0.3 | 4 | 1.2 | 23 | 5.9 |
| Pain in extremity（四肢痛） | 4 | 1.0 | 2 | 0.5 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 7 | 1.8 | 3 | 0.8 | 2 | 0.5 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 1 | 0.3 | 9 | 2.3 |

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

表 8: 1 いずれかの群で全期間に 2%以上に認められた有害事象の発現時期別（90 日ごと）の要約（プラセボ群 vs. 本薬 9 mg 群）
－Treated set（1305-0014 試験：DBL2）（続き）

| SOC | Placebo | | | | | | | | | | | | Nerandomilast 9 mg bid | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | ≤90 days | | >90 to ≤180 days | | >180 to ≤270 days | | >270 to ≤360 days | | >360 days | | Total | | ≤90 days | | >90 to ≤180 days | | >180 to ≤270 days | | >270 to ≤360 days | | >360 days | | Total | |
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Myalgia（筋肉痛） | 3 | 0.8 | 2 | 0.5 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 6 | 1.5 | 2 | 0.5 | 2 | 0.5 | 0 | 0.0 | 3 | 0.9 | 2 | 0.6 | 9 | 2.3 |
| Neck pain（頚部痛） | 2 | 0.5 | 3 | 0.8 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 9 | 2.3 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 2 | 0.5 |
| Arthritis（関節炎） | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 |
| Nervous system disorders（神経系障害） | 36 | 9.2 | 16 | 4.3 | 11 | 3.1 | 14 | 4.2 | 8 | 2.5 | 85 | 21.6 | 37 | 9.4 | 10 | 2.7 | 10 | 2.8 | 14 | 4.1 | 11 | 3.4 | 82 | 20.9 |
| Headache（頭痛） | 13 | 3.3 | 1 | 0.3 | 4 | 1.1 | 3 | 0.9 | 2 | 0.6 | 23 | 5.9 | 16 | 4.1 | 2 | 0.5 | 3 | 0.8 | 2 | 0.6 | 2 | 0.6 | 25 | 6.4 |
| Dizziness（浮動性めまい） | 10 | 2.5 | 4 | 1.1 | 2 | 0.6 | 3 | 0.9 | 3 | 0.9 | 22 | 5.6 | 15 | 3.8 | 1 | 0.3 | 3 | 0.8 | 3 | 0.9 | 5 | 1.6 | 27 | 6.9 |
| Psychiatric disorders（精神障害） | 23 | 5.9 | 7 | 1.9 | 15 | 4.2 | 11 | 3.3 | 19 | 5.9 | 75 | 19.1 | 23 | 5.9 | 10 | 2.7 | 16 | 4.5 | 9 | 2.7 | 11 | 3.4 | 69 | 17.6 |
| Depression（うつ病） | 13 | 3.3 | 2 | 0.5 | 5 | 1.4 | 6 | 1.8 | 10 | 3.1 | 36 | 9.2 | 8 | 2.0 | 3 | 0.8 | 11 | 3.1 | 9 | 2.7 | 5 | 1.6 | 36 | 9.2 |
| Anxiety（不安） | 11 | 2.8 | 2 | 0.5 | 7 | 2.0 | 6 | 1.8 | 6 | 1.9 | 32 | 8.1 | 8 | 2.0 | 4 | 1.1 | 6 | 1.7 | 8 | 2.4 | 5 | 1.6 | 31 | 7.9 |
| Insomnia（不眠症） | 4 | 1.0 | 2 | 0.5 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 8 | 2.5 | 17 | 4.3 | 7 | 1.8 | 2 | 0.5 | 3 | 0.8 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 15 | 3.8 |
| Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害） | 19 | 4.8 | 12 | 3.2 | 8 | 2.2 | 13 | 3.9 | 14 | 4.4 | 66 | 16.8 | 27 | 6.9 | 14 | 3.8 | 8 | 2.3 | 8 | 2.4 | 12 | 3.7 | 69 | 17.6 |
| Decreased appetite（食欲減退） | 11 | 2.8 | 4 | 1.1 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 9 | 2.8 | 27 | 6.9 | 21 | 5.4 | 6 | 1.6 | 2 | 0.6 | 3 | 0.9 | 6 | 1.9 | 38 | 9.7 |
| Skin and subcutaneous tissue disorders（皮膚および皮下組織障害） | 20 | 5.1 | 6 | 1.6 | 11 | 3.1 | 7 | 2.1 | 8 | 2.5 | 52 | 13.2 | 25 | 6.4 | 14 | 3.8 | 10 | 2.8 | 5 | 1.5 | 14 | 4.3 | 68 | 17.3 |
| Rash（発疹） | 2 | 0.5 | 3 | 0.8 | 1 | 0.3 | 3 | 0.9 | 3 | 0.9 | 12 | 3.1 | 7 | 1.8 | 2 | 0.5 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 4 | 1.2 | 16 | 4.1 |
| Pruritus（そう痒症） | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 3 | 0.8 | 2 | 0.5 | 4 | 1.1 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 3 | 0.9 | 11 | 2.8 |
| Injury, poisoning and procedural complications（傷害、中毒および処置合併症） | 20 | 5.1 | 11 | 3.0 | 5 | 1.4 | 8 | 2.4 | 8 | 2.5 | 52 | 13.2 | 10 | 2.6 | 14 | 3.8 | 7 | 2.0 | 8 | 2.4 | 8 | 2.5 | 47 | 12.0 |
| Fall（転倒） | 0 | 0.0 | 2 | 0.5 | 2 | 0.6 | 2 | 0.6 | 2 | 0.6 | 8 | 2.0 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 3 | 0.8 | 2 | 0.6 | 3 | 0.9 | 9 | 2.3 |

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

表 8: 1 いずれかの群で全期間に 2%以上に認められた有害事象の発現時期別（90 日ごと）の要約（プラセボ群 vs. 本薬 9 mg 群）－Treated set（1305-0014 試験：DBL2）（続き）

| SOC | Placebo | | | | | | | | | | | | Nerandomilast 9 mg bid | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | ≤90 days | | >90 to ≤180 days | | >180 to ≤270 days | | >270 to ≤360 days | | >360 days | | Total | | ≤90 days | | >90 to ≤180 days | | >180 to ≤270 days | | >270 to ≤360 days | | >360 days | | Total | |
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Cardiac disorders（心臓障害） | 11 | 2.8 | 8 | 2.2 | 8 | 2.2 | 9 | 2.7 | 14 | 4.4 | 50 | 12.7 | 10 | 2.6 | 2 | 0.5 | 3 | 0.8 | 9 | 2.7 | 9 | 2.8 | 33 | 8.4 |
| Atrial fibrillation（心房細動） | 2 | 0.5 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 2 | 0.6 | 5 | 1.3 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 3 | 0.9 | 3 | 0.9 | 7 | 1.8 |
| Vascular disorders（血管障害） | 8 | 2.0 | 3 | 0.8 | 10 | 2.8 | 5 | 1.5 | 8 | 2.5 | 34 | 8.7 | 8 | 2.0 | 5 | 1.4 | 6 | 1.7 | 3 | 0.9 | 10 | 3.1 | 32 | 8.2 |
| Hypertension（高血圧） | 2 | 0.5 | 2 | 0.5 | 3 | 0.8 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 10 | 2.5 | 1 | 0.3 | 3 | 0.8 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 5 | 1.6 | 11 | 2.8 |
| Renal and urinary disorders（腎および尿路障害） | 4 | 1.0 | 2 | 0.5 | 6 | 1.7 | 4 | 1.2 | 8 | 2.5 | 24 | 6.1 | 6 | 1.5 | 5 | 1.4 | 6 | 1.7 | 0 | 0.0 | 7 | 2.2 | 24 | 6.1 |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)（良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）） | 6 | 1.5 | 5 | 1.3 | 6 | 1.7 | 3 | 0.9 | 11 | 3.4 | 31 | 7.9 | 3 | 0.8 | 5 | 1.4 | 5 | 1.4 | 7 | 2.1 | 7 | 2.2 | 27 | 6.9 |
| Eye disorders（眼障害） | 4 | 1.0 | 7 | 1.9 | 3 | 0.8 | 9 | 2.7 | 4 | 1.3 | 27 | 6.9 | 2 | 0.5 | 4 | 1.1 | 1 | 0.3 | 5 | 1.5 | 2 | 0.6 | 14 | 3.6 |
| Cataract（白内障） | 2 | 0.5 | 2 | 0.5 | 1 | 0.3 | 5 | 1.5 | 2 | 0.6 | 12 | 3.1 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 3 | 0.9 | 0 | 0.0 | 6 | 1.5 |
| Reproductive system and breast disorders（生殖系および乳房障害） | 4 | 1.0 | 5 | 1.3 | 3 | 0.8 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 15 | 3.8 | 3 | 0.8 | 4 | 1.1 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 4 | 1.2 | 13 | 3.3 |
| Benign prostatic hyperplasia（良性前立腺肥大症） | 1 | 0.3 | 2 | 0.5 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 2 | 0.6 | 7 | 1.8 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 3 | 0.8 |

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

表 8: 1 いずれかの群で全期間に 2%以上に認められた有害事象の発現時期別（90 日ごと）の要約（プラセボ群 vs. 本薬 9 mg 群）－Treated set（1305-0014 試験：DBL2）（続き）

| SOC | Placebo | | | | | | | | | | | | Nerandomilast 9 mg bid | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | ≤90 days | | >90 to ≤180 days | | >180 to ≤270 days | | >270 to ≤360 days | | >360 days | | Total | | ≤90 days | | >90 to ≤180 days | | >180 to ≤270 days | | >270 to ≤360 days | | >360 days | | Total | |
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Blood and lymphatic system disorders（血液およびリンパ系障害） | 2 | 0.5 | 4 | 1.1 | 7 | 2.0 | 1 | 0.3 | 6 | 1.9 | 20 | 5.1 | 3 | 0.8 | 2 | 0.5 | 1 | 0.3 | 3 | 0.9 | 5 | 1.6 | 14 | 3.6 |
| Hepatobiliary disorders（肝胆道系障害） | 3 | 0.8 | 3 | 0.8 | 6 | 1.7 | 3 | 0.9 | 6 | 1.9 | 21 | 5.3 | 2 | 0.5 | 2 | 0.5 | 4 | 1.1 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 9 | 2.3 |
| Ear and labyrinth disorders（耳および迷路障害） | 5 | 1.3 | 1 | 0.3 | 4 | 1.1 | 4 | 1.2 | 1 | 0.3 | 15 | 3.8 | 2 | 0.5 | 2 | 0.5 | 2 | 0.6 | 3 | 0.9 | 1 | 0.3 | 10 | 2.6 |
| Vertigo（回転性めまい） | 3 | 0.8 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 2 | 0.6 | 8 | 2.0 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 2 | 0.6 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 5 | 1.3 |
| Immune system disorders（免疫系障害） | 3 | 0.8 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 1 | 0.3 | 7 | 1.8 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 2 | 0.6 | 6 | 1.5 |

MedDRA version used for reporting: 27.1
AE：有害事象，bid：1 日 2 回（投与），DBL2：最終データベースロック，MedDRA：国際医薬用語集，N：number，PT：基本語，SOC：器官別大分類
有害事象の発現日に基づき，評価期間を治験薬投与開始から 90 日間ごとに区分した。
「Number of patients」は，各評価期間に評価対象（残存効果期間の終了まで）であった被験者数を示す。
「Patients with at least 1 AE」は，各評価期間でいずれかの有害事象が初めて観察された被験者数を示す。
引用元：CTD 5.3.5.1-02-05_1305-0014 試験 J-specific_206893_11189365_Appendix 16.1.13.1_Table 99: 1

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

表 8: 2 いずれかの群で全期間に 2%以上に認められた有害事象の発現時期別（90 日ごと）の要約（プラセボ群 vs. 本薬 18 mg 群）－Treated set（1305-0014 試験：DBL2）

| SOC | Placebo | | | | | | | | | | | | Nerandomilast 18 mg bid | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | ≤90 days | | >90 to ≤180 days | | >180 to ≤270 days | | >270 to ≤360 days | | >360 days | | Total | | ≤90 days | | >90 to ≤180 days | | >180 to ≤270 days | | >270 to ≤360 days | | >360 days | | Total | |
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Number of patients | 393 | 100.0 | 372 | 100.0 | 357 | 100.0 | 331 | 100.0 | 320 | 100.0 | 393 | 100.0 | 392 | 100.0 | 366 | 100.0 | 346 | 100.0 | 330 | 100.0 | 316 | 100.0 | 392 | 100.0 |
| Patients with at least 1 AE | 268 | 68.2 | 209 | 56.2 | 196 | 54.9 | 178 | 53.8 | 206 | 64.4 | 386 | 98.2 | 297 | 75.8 | 216 | 59.0 | 192 | 55.5 | 182 | 55.2 | 204 | 64.6 | 379 | 96.7 |
| Infections and infestations（感染症および寄生虫症） | 78 | 19.8 | 70 | 18.8 | 41 | 11.5 | 25 | 7.6 | 40 | 12.5 | 254 | 64.6 | 78 | 19.9 | 69 | 18.9 | 40 | 11.6 | 39 | 11.8 | 24 | 7.6 | 250 | 63.8 |
| COVID-19（COVID-19） | 12 | 3.1 | 15 | 4.0 | 9 | 2.5 | 7 | 2.1 | 14 | 4.4 | 57 | 14.5 | 16 | 4.1 | 17 | 4.6 | 14 | 4.0 | 3 | 0.9 | 7 | 2.2 | 57 | 14.5 |
| Upper respiratory tract infection（上気道感染） | 13 | 3.3 | 10 | 2.7 | 9 | 2.5 | 7 | 2.1 | 5 | 1.6 | 44 | 11.2 | 13 | 3.3 | 16 | 4.4 | 10 | 2.9 | 9 | 2.7 | 8 | 2.5 | 56 | 14.3 |
| Nasopharyngitis（上咽頭炎） | 11 | 2.8 | 14 | 3.8 | 12 | 3.4 | 8 | 2.4 | 5 | 1.6 | 50 | 12.7 | 9 | 2.3 | 16 | 4.4 | 6 | 1.7 | 3 | 0.9 | 11 | 3.5 | 45 | 11.5 |
| Bronchitis（気管支炎） | 7 | 1.8 | 9 | 2.4 | 8 | 2.2 | 7 | 2.1 | 8 | 2.5 | 39 | 9.9 | 9 | 2.3 | 8 | 2.2 | 5 | 1.4 | 9 | 2.7 | 4 | 1.3 | 35 | 8.9 |
| Pneumonia（肺炎） | 7 | 1.8 | 5 | 1.3 | 5 | 1.4 | 6 | 1.8 | 9 | 2.8 | 32 | 8.1 | 4 | 1.0 | 4 | 1.1 | 6 | 1.7 | 10 | 3.0 | 7 | 2.2 | 31 | 7.9 |
| Respiratory tract infection（気道感染） | 4 | 1.0 | 2 | 0.5 | 2 | 0.6 | 3 | 0.9 | 2 | 0.6 | 13 | 3.3 | 11 | 2.8 | 6 | 1.6 | 4 | 1.2 | 2 | 0.6 | 1 | 0.3 | 24 | 6.1 |
| Influenza（インフルエンザ） | 1 | 0.3 | 4 | 1.1 | 7 | 2.0 | 2 | 0.6 | 2 | 0.6 | 16 | 4.1 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 7 | 2.0 | 7 | 2.1 | 3 | 0.9 | 18 | 4.6 |
| Urinary tract infection（尿路感染） | 8 | 2.0 | 2 | 0.5 | 2 | 0.6 | 3 | 0.9 | 5 | 1.6 | 20 | 5.1 | 2 | 0.5 | 3 | 0.8 | 1 | 0.3 | 3 | 0.9 | 4 | 1.3 | 13 | 3.3 |
| Sinusitis（副鼻腔炎） | 0 | 0.0 | 2 | 0.5 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 6 | 1.9 | 11 | 2.8 | 4 | 1.0 | 4 | 1.1 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 3 | 0.9 | 13 | 3.3 |
| Lower respiratory tract infection（下気道感染） | 0 | 0.0 | 2 | 0.5 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 3 | 0.9 | 8 | 2.0 | 3 | 0.8 | 3 | 0.8 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 9 | 2.3 |
| Rhinitis（鼻炎） | 0 | 0.0 | 5 | 1.3 | 4 | 1.1 | 3 | 0.9 | 0 | 0.0 | 12 | 3.1 | 1 | 0.3 | 2 | 0.5 | 1 | 0.3 | 4 | 1.2 | 1 | 0.3 | 9 | 2.3 |

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

表 8: 2 いずれかの群で全期間に 2%以上に認められた有害事象の発現時期別（90 日ごと）の要約（プラセボ群 vs. 本薬 18 mg 群）－Treated set（1305-0014 試験：DBL2）（続き）

| SOC | Placebo | | | | | | | | | | | | Nerandomilast 18 mg bid | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | ≤90 days | | >90 to ≤180 days | | >180 to ≤270 days | | >270 to ≤360 days | | >360 days | | Total | | ≤90 days | | >90 to ≤180 days | | >180 to ≤270 days | | >270 to ≤360 days | | >360 days | | Total | |
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Herpes zoster（帯状疱疹） | 3 | 0.8 | 1 | 0.3 | 3 | 0.8 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 9 | 2.3 | 3 | 0.8 | 2 | 0.5 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 3 | 0.9 | 9 | 2.3 |
| Gastroenteritis（胃腸炎） | 2 | 0.5 | 1 | 0.3 | 4 | 1.1 | 2 | 0.6 | 1 | 0.3 | 10 | 2.5 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 3 | 0.9 | 4 | 1.3 | 8 | 2.0 |
| Latent tuberculosis（潜伏結核） | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 7 | 2.2 | 7 | 1.8 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 2 | 0.6 | 6 | 1.9 | 8 | 2.0 |
| Gastrointestinal disorders（胃腸障害） | 93 | 23.7 | 27 | 7.3 | 13 | 3.6 | 9 | 2.7 | 22 | 6.9 | 164 | 41.7 | 162 | 41.3 | 27 | 7.4 | 22 | 6.4 | 7 | 2.1 | 13 | 4.1 | 231 | 58.9 |
| Diarrhoea（下痢） | 47 | 12.0 | 12 | 3.2 | 3 | 0.8 | 1 | 0.3 | 9 | 2.8 | 72 | 18.3 | 125 | 31.9 | 19 | 5.2 | 15 | 4.3 | 4 | 1.2 | 3 | 0.9 | 166 | 42.3 |
| Nausea（悪心） | 18 | 4.6 | 5 | 1.3 | 3 | 0.8 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 28 | 7.1 | 23 | 5.9 | 3 | 0.8 | 0 | 0.0 | 3 | 0.9 | 5 | 1.6 | 34 | 8.7 |
| Vomiting（嘔吐） | 6 | 1.5 | 4 | 1.1 | 6 | 1.7 | 2 | 0.6 | 1 | 0.3 | 19 | 4.8 | 12 | 3.1 | 5 | 1.4 | 0 | 0.0 | 4 | 1.2 | 1 | 0.3 | 22 | 5.6 |
| Constipation（便秘） | 4 | 1.0 | 6 | 1.6 | 1 | 0.3 | 3 | 0.9 | 6 | 1.9 | 20 | 5.1 | 2 | 0.5 | 2 | 0.5 | 2 | 0.6 | 3 | 0.9 | 4 | 1.3 | 13 | 3.3 |
| Abdominal pain（腹痛） | 9 | 2.3 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 12 | 3.1 | 9 | 2.3 | 5 | 1.4 | 0 | 0.0 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 16 | 4.1 |
| Flatulence（鼓腸） | 9 | 2.3 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 12 | 3.1 | 7 | 1.8 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 10 | 2.6 |
| Frequent bowel movements（排便回数増加） | 3 | 0.8 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 7 | 1.8 | 9 | 2.3 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 13 | 3.3 |
| Gastrooesophageal reflux disease（胃食道逆流性疾患） | 5 | 1.3 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 3 | 0.9 | 10 | 2.5 | 0 | 0.0 | 2 | 0.5 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 2 | 0.5 |
| Abdominal pain upper（上腹部痛） | 2 | 0.5 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 6 | 1.5 | 1 | 0.3 | 2 | 0.5 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 2 | 0.6 | 8 | 2.0 |
| Dyspepsia（消化不良） | 3 | 0.8 | 3 | 0.8 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 8 | 2.0 | 4 | 1.0 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 8 | 2.0 |

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

表 8: 2 いずれかの群で全期間に 2%以上に認められた有害事象の発現時期別（90 日ごと）の要約（プラセボ群 vs. 本薬 18 mg 群）－Treated set（1305-0014 試験：DBL2）（続き）

| SOC | Placebo | | | | | | | | | | | | Nerandomilast 18 mg bid | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | ≤90 days | | >90 to ≤180 days | | >180 to ≤270 days | | >270 to ≤360 days | | >360 days | | Total | | ≤90 days | | >90 to ≤180 days | | >180 to ≤270 days | | >270 to ≤360 days | | >360 days | | Total | |
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害） | 52 | 13.2 | 38 | 10.2 | 28 | 7.8 | 32 | 9.7 | 29 | 9.1 | 179 | 45.5 | 60 | 15.3 | 35 | 9.6 | 19 | 5.5 | 15 | 4.5 | 19 | 6.0 | 148 | 37.8 |
| Cough（咳嗽） | 31 | 7.9 | 13 | 3.5 | 13 | 3.6 | 10 | 3.0 | 7 | 2.2 | 74 | 18.8 | 30 | 7.7 | 14 | 3.8 | 6 | 1.7 | 7 | 2.1 | 11 | 3.5 | 68 | 17.3 |
| Dyspnoea（呼吸困難） | 13 | 3.3 | 15 | 4.0 | 10 | 2.8 | 12 | 3.6 | 13 | 4.1 | 63 | 16.0 | 15 | 3.8 | 8 | 2.2 | 10 | 2.9 | 2 | 0.6 | 7 | 2.2 | 42 | 10.7 |
| Productive cough（湿性咳嗽） | 3 | 0.8 | 2 | 0.5 | 3 | 0.8 | 2 | 0.6 | 1 | 0.3 | 11 | 2.8 | 4 | 1.0 | 1 | 0.3 | 6 | 1.7 | 2 | 0.6 | 3 | 0.9 | 16 | 4.1 |
| Pulmonary hypertension（肺高血圧症） | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 7 | 2.2 | 12 | 3.1 | 0 | 0.0 | 3 | 0.8 | 5 | 1.4 | 1 | 0.3 | 3 | 0.9 | 12 | 3.1 |
| Rhinorrhoea（鼻漏） | 2 | 0.5 | 0 | 0.0 | 3 | 0.8 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 8 | 2.0 | 5 | 1.3 | 3 | 0.8 | 2 | 0.6 | 1 | 0.3 | 3 | 0.9 | 14 | 3.6 |
| Idiopathic pulmonary fibrosis（特発性肺線維症） | 2 | 0.5 | 2 | 0.5 | 0 | 0.0 | 2 | 0.6 | 5 | 1.6 | 11 | 2.8 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 3 | 0.9 | 2 | 0.6 | 3 | 0.9 | 9 | 2.3 |
| Epistaxis（鼻出血） | 1 | 0.3 | 2 | 0.5 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 2 | 0.6 | 6 | 1.5 | 1 | 0.3 | 4 | 1.1 | 3 | 0.9 | 0 | 0.0 | 3 | 0.9 | 11 | 2.8 |
| Dyspnoea exertional（労作性呼吸困難） | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 4 | 1.0 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 3 | 0.9 | 2 | 0.6 | 3 | 0.9 | 10 | 2.6 |
| Oropharyngeal pain（口腔咽頭痛） | 2 | 0.5 | 1 | 0.3 | 3 | 0.8 | 2 | 0.6 | 1 | 0.3 | 9 | 2.3 | 2 | 0.5 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 6 | 1.5 |
| Respiratory failure（呼吸不全） | 0 | 0.0 | 4 | 1.1 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 1 | 0.3 | 8 | 2.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 2 | 0.5 |
| General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態） | 33 | 8.4 | 29 | 7.8 | 21 | 5.9 | 10 | 3.0 | 26 | 8.1 | 119 | 30.3 | 49 | 12.5 | 24 | 6.6 | 16 | 4.6 | 15 | 4.5 | 18 | 5.7 | 122 | 31.1 |

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

表 8: 2 いずれかの群で全期間に 2%以上に認められた有害事象の発現時期別（90 日ごと）の要約（プラセボ群 vs. 本薬 18 mg 群）－Treated set（1305-0014 試験：DBL2）（続き）

| SOC | Placebo | | | | | | | | | | | | Nerandomilast 18 mg bid | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | ≤90 days | | >90 to ≤180 days | | >180 to ≤270 days | | >270 to ≤360 days | | >360 days | | Total | | ≤90 days | | >90 to ≤180 days | | >180 to ≤270 days | | >270 to ≤360 days | | >360 days | | Total | |
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Condition aggravated（状態悪化） | 9 | 2.3 | 12 | 3.2 | 11 | 3.1 | 9 | 2.7 | 11 | 3.4 | 52 | 13.2 | 12 | 3.1 | 8 | 2.2 | 12 | 3.5 | 8 | 2.4 | 5 | 1.6 | 45 | 11.5 |
| Fatigue（疲労） | 12 | 3.1 | 6 | 1.6 | 2 | 0.6 | 2 | 0.6 | 1 | 0.3 | 23 | 5.9 | 16 | 4.1 | 5 | 1.4 | 4 | 1.2 | 3 | 0.9 | 2 | 0.6 | 30 | 7.7 |
| Asthenia（無力症） | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 2 | 0.6 | 3 | 0.9 | 4 | 1.3 | 10 | 2.5 | 11 | 2.8 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 3 | 0.9 | 2 | 0.6 | 19 | 4.8 |
| Chest pain（胸痛） | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 3 | 0.8 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 8 | 2.0 | 2 | 0.5 | 6 | 1.6 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 3 | 0.9 | 13 | 3.3 |
| Oedema peripheral（末梢性浮腫） | 4 | 1.0 | 0 | 0.0 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 4 | 1.3 | 10 | 2.5 | 3 | 0.8 | 5 | 1.4 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 2 | 0.6 | 10 | 2.6 |
| Pyrexia（発熱） | 1 | 0.3 | 4 | 1.1 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 8 | 2.0 | 2 | 0.5 | 0 | 0.0 | 5 | 1.4 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 10 | 2.6 |
| Investigations（臨床検査） | 27 | 6.9 | 11 | 3.0 | 15 | 4.2 | 13 | 3.9 | 16 | 5.0 | 82 | 20.9 | 43 | 11.0 | 20 | 5.5 | 11 | 3.2 | 7 | 2.1 | 18 | 5.7 | 99 | 25.3 |
| Weight decreased（体重減少） | 12 | 3.1 | 5 | 1.3 | 7 | 2.0 | 5 | 1.5 | 9 | 2.8 | 38 | 9.7 | 22 | 5.6 | 11 | 3.0 | 4 | 1.2 | 1 | 0.3 | 10 | 3.2 | 48 | 12.2 |
| C-reactive protein increased（C-反応性蛋白増加） | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 2 | 0.6 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 5 | 1.3 | 0 | 0.0 | 2 | 0.5 | 3 | 0.9 | 2 | 0.6 | 2 | 0.6 | 9 | 2.3 |
| Aspartate aminotransferase increased（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加） | 2 | 0.5 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 3 | 0.8 | 3 | 0.8 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 3 | 0.9 | 2 | 0.6 | 10 | 2.6 |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害） | 32 | 8.1 | 20 | 5.4 | 13 | 3.6 | 9 | 2.7 | 13 | 4.1 | 87 | 22.1 | 35 | 8.9 | 16 | 4.4 | 15 | 4.3 | 18 | 5.5 | 14 | 4.4 | 98 | 25.0 |
| Back pain（背部痛） | 6 | 1.5 | 3 | 0.8 | 3 | 0.8 | 0 | 0.0 | 4 | 1.3 | 16 | 4.1 | 3 | 0.8 | 7 | 1.9 | 6 | 1.7 | 7 | 2.1 | 5 | 1.6 | 28 | 7.1 |
| Arthralgia（関節痛） | 9 | 2.3 | 6 | 1.6 | 4 | 1.1 | 4 | 1.2 | 2 | 0.6 | 25 | 6.4 | 8 | 2.0 | 3 | 0.8 | 3 | 0.9 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 15 | 3.8 |
| Pain in extremity（四肢痛） | 4 | 1.0 | 2 | 0.5 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 7 | 1.8 | 5 | 1.3 | 1 | 0.3 | 3 | 0.9 | 3 | 0.9 | 1 | 0.3 | 13 | 3.3 |

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

表 8: 2 いずれかの群で全期間に 2%以上に認められた有害事象の発現時期別（90 日ごと）の要約（プラセボ群 vs. 本薬 18 mg 群）－Treated set（1305-0014 試験：DBL2）（続き）

| SOC | Placebo | | | | | | | | | | | | Nerandomilast 18 mg bid | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | ≤90 days | | >90 to ≤180 days | | >180 to ≤270 days | | >270 to ≤360 days | | >360 days | | Total | | ≤90 days | | >90 to ≤180 days | | >180 to ≤270 days | | >270 to ≤360 days | | >360 days | | Total | |
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Myalgia（筋肉痛） | 3 | 0.8 | 2 | 0.5 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 6 | 1.5 | 3 | 0.8 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 6 | 1.5 |
| Neck pain（頚部痛） | 2 | 0.5 | 3 | 0.8 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 9 | 2.3 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 4 | 1.0 |
| Arthritis（関節炎） | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 3 | 0.8 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 3 | 0.9 | 8 | 2.0 |
| Nervous system disorders（神経系障害） | 36 | 9.2 | 16 | 4.3 | 11 | 3.1 | 14 | 4.2 | 8 | 2.5 | 85 | 21.6 | 39 | 9.9 | 10 | 2.7 | 8 | 2.3 | 13 | 3.9 | 13 | 4.1 | 83 | 21.2 |
| Headache（頭痛） | 13 | 3.3 | 1 | 0.3 | 4 | 1.1 | 3 | 0.9 | 2 | 0.6 | 23 | 5.9 | 21 | 5.4 | 1 | 0.3 | 3 | 0.9 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 28 | 7.1 |
| Dizziness（浮動性めまい） | 10 | 2.5 | 4 | 1.1 | 2 | 0.6 | 3 | 0.9 | 3 | 0.9 | 22 | 5.6 | 9 | 2.3 | 3 | 0.8 | 4 | 1.2 | 2 | 0.6 | 1 | 0.3 | 19 | 4.8 |
| Psychiatric disorders（精神障害） | 23 | 5.9 | 7 | 1.9 | 15 | 4.2 | 11 | 3.3 | 19 | 5.9 | 75 | 19.1 | 26 | 6.6 | 12 | 3.3 | 18 | 5.2 | 12 | 3.6 | 9 | 2.8 | 77 | 19.6 |
| Depression（うつ病） | 13 | 3.3 | 2 | 0.5 | 5 | 1.4 | 6 | 1.8 | 10 | 3.1 | 36 | 9.2 | 9 | 2.3 | 4 | 1.1 | 12 | 3.5 | 6 | 1.8 | 5 | 1.6 | 36 | 9.2 |
| Anxiety（不安） | 11 | 2.8 | 2 | 0.5 | 7 | 2.0 | 6 | 1.8 | 6 | 1.9 | 32 | 8.1 | 9 | 2.3 | 5 | 1.4 | 12 | 3.5 | 4 | 1.2 | 3 | 0.9 | 33 | 8.4 |
| Insomnia（不眠症） | 4 | 1.0 | 2 | 0.5 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 8 | 2.5 | 17 | 4.3 | 3 | 0.8 | 4 | 1.1 | 3 | 0.9 | 2 | 0.6 | 2 | 0.6 | 14 | 3.6 |
| Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害） | 19 | 4.8 | 12 | 3.2 | 8 | 2.2 | 13 | 3.9 | 14 | 4.4 | 66 | 16.8 | 32 | 8.2 | 12 | 3.3 | 9 | 2.6 | 2 | 0.6 | 9 | 2.8 | 64 | 16.3 |
| Decreased appetite（食欲減退） | 11 | 2.8 | 4 | 1.1 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 9 | 2.8 | 27 | 6.9 | 24 | 6.1 | 6 | 1.6 | 5 | 1.4 | 1 | 0.3 | 4 | 1.3 | 40 | 10.2 |
| Skin and subcutaneous tissue disorders（皮膚および皮下組織障害） | 20 | 5.1 | 6 | 1.6 | 11 | 3.1 | 7 | 2.1 | 8 | 2.5 | 52 | 13.2 | 30 | 7.7 | 11 | 3.0 | 8 | 2.3 | 7 | 2.1 | 11 | 3.5 | 67 | 17.1 |
| Rash（発疹） | 2 | 0.5 | 3 | 0.8 | 1 | 0.3 | 3 | 0.9 | 3 | 0.9 | 12 | 3.1 | 4 | 1.0 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 9 | 2.3 |
| Pruritus（そう痒症） | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 3 | 0.8 | 5 | 1.3 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 2 | 0.6 | 11 | 2.8 |
| Injury, poisoning and procedural complications（傷害、中毒および処置合併症） | 20 | 5.1 | 11 | 3.0 | 5 | 1.4 | 8 | 2.4 | 8 | 2.5 | 52 | 13.2 | 20 | 5.1 | 8 | 2.2 | 7 | 2.0 | 5 | 1.5 | 16 | 5.1 | 56 | 14.3 |
| Fall（転倒） | 0 | 0.0 | 2 | 0.5 | 2 | 0.6 | 2 | 0.6 | 2 | 0.6 | 8 | 2.0 | 2 | 0.5 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 3 | 0.9 | 7 | 1.8 |

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

表 8: 2 いずれかの群で全期間に 2%以上に認められた有害事象の発現時期別（90 日ごと）の要約（プラセボ群 vs. 本薬 18 mg 群）－Treated set（1305-0014 試験：DBL2）（続き）

| SOC | Placebo | | | | | | | | | | | | Nerandomilast 18 mg bid | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | ≤90 days | | >90 to ≤180 days | | >180 to ≤270 days | | >270 to ≤360 days | | >360 days | | Total | | ≤90 days | | >90 to ≤180 days | | >180 to ≤270 days | | >270 to ≤360 days | | >360 days | | Total | |
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Cardiac disorders（心臓障害） | 11 | 2.8 | 8 | 2.2 | 8 | 2.2 | 9 | 2.7 | 14 | 4.4 | 50 | 12.7 | 11 | 2.8 | 12 | 3.3 | 5 | 1.4 | 7 | 2.1 | 13 | 4.1 | 48 | 12.2 |
| Atrial fibrillation（心房細動） | 2 | 0.5 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 2 | 0.6 | 5 | 1.3 | 0 | 0.0 | 4 | 1.1 | 0 | 0.0 | 2 | 0.6 | 4 | 1.3 | 10 | 2.6 |
| Vascular disorders（血管障害） | 8 | 2.0 | 3 | 0.8 | 10 | 2.8 | 5 | 1.5 | 8 | 2.5 | 34 | 8.7 | 10 | 2.6 | 7 | 1.9 | 6 | 1.7 | 2 | 0.6 | 10 | 3.2 | 35 | 8.9 |
| Hypertension（高血圧） | 2 | 0.5 | 2 | 0.5 | 3 | 0.8 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 10 | 2.5 | 3 | 0.8 | 4 | 1.1 | 2 | 0.6 | 2 | 0.6 | 3 | 0.9 | 14 | 3.6 |
| Renal and urinary disorders（腎および尿路障害） | 4 | 1.0 | 2 | 0.5 | 6 | 1.7 | 4 | 1.2 | 8 | 2.5 | 24 | 6.1 | 13 | 3.3 | 4 | 1.1 | 5 | 1.4 | 6 | 1.8 | 9 | 2.8 | 37 | 9.4 |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)（良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）） | 6 | 1.5 | 5 | 1.3 | 6 | 1.7 | 3 | 0.9 | 11 | 3.4 | 31 | 7.9 | 2 | 0.5 | 2 | 0.5 | 1 | 0.3 | 7 | 2.1 | 8 | 2.5 | 20 | 5.1 |
| Eye disorders（眼障害） | 4 | 1.0 | 7 | 1.9 | 3 | 0.8 | 9 | 2.7 | 4 | 1.3 | 27 | 6.9 | 7 | 1.8 | 3 | 0.8 | 4 | 1.2 | 2 | 0.6 | 7 | 2.2 | 23 | 5.9 |
| Cataract（白内障） | 2 | 0.5 | 2 | 0.5 | 1 | 0.3 | 5 | 1.5 | 2 | 0.6 | 12 | 3.1 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 3 | 0.9 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 5 | 1.3 |
| Reproductive system and breast disorders（生殖系および乳房障害） | 4 | 1.0 | 5 | 1.3 | 3 | 0.8 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 15 | 3.8 | 5 | 1.3 | 7 | 1.9 | 4 | 1.2 | 2 | 0.6 | 6 | 1.9 | 24 | 6.1 |
| Benign prostatic hyperplasia（良性前立腺肥大症） | 1 | 0.3 | 2 | 0.5 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 2 | 0.6 | 7 | 1.8 | 0 | 0.0 | 2 | 0.5 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 4 | 1.3 | 9 | 2.3 |

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

表 8: 2 いずれかの群で全期間に 2%以上に認められた有害事象の発現時期別（90 日ごと）の要約（プラセボ群 vs. 本薬 18 mg 群）－Treated set（1305-0014 試験：DBL2）（続き）

| SOC | Placebo | | | | | | | | | | | | Nerandomilast 18 mg bid | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | ≤90 days | | >90 to ≤180 days | | >180 to ≤270 days | | >270 to ≤360 days | | >360 days | | Total | | ≤90 days | | >90 to ≤180 days | | >180 to ≤270 days | | >270 to ≤360 days | | >360 days | | Total | |
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Blood and lymphatic system disorders（血液およびリンパ系障害） | 2 | 0.5 | 4 | 1.1 | 7 | 2.0 | 1 | 0.3 | 6 | 1.9 | 20 | 5.1 | 4 | 1.0 | 1 | 0.3 | 3 | 0.9 | 0 | 0.0 | 4 | 1.3 | 12 | 3.1 |
| Hepatobiliary disorders（肝胆道系障害） | 3 | 0.8 | 3 | 0.8 | 6 | 1.7 | 3 | 0.9 | 6 | 1.9 | 21 | 5.3 | 2 | 0.5 | 3 | 0.8 | 2 | 0.6 | 3 | 0.9 | 3 | 0.9 | 13 | 3.3 |
| Ear and labyrinth disorders（耳および迷路障害） | 5 | 1.3 | 1 | 0.3 | 4 | 1.1 | 4 | 1.2 | 1 | 0.3 | 15 | 3.8 | 4 | 1.0 | 4 | 1.1 | 2 | 0.6 | 6 | 1.8 | 3 | 0.9 | 19 | 4.8 |
| Vertigo（回転性めまい） | 3 | 0.8 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 2 | 0.6 | 8 | 2.0 | 2 | 0.5 | 2 | 0.5 | 1 | 0.3 | 5 | 1.5 | 2 | 0.6 | 12 | 3.1 |
| Immune system disorders（免疫系障害） | 3 | 0.8 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 1 | 0.3 | 7 | 1.8 | 3 | 0.8 | 2 | 0.5 | 2 | 0.6 | 2 | 0.6 | 1 | 0.3 | 10 | 2.6 |

MedDRA version used for reporting: 27.1
AE：有害事象，bid：1 日 2 回（投与），DBL2：最終データベースロック，MedDRA：国際医薬用語集，N：number，PT：基本語，SOC：器官別大分類
有害事象の発現日に基づき，評価期間を治験薬投与開始から 90 日間ごとに区分した。
「Number of patients」は，各評価期間に評価対象（残存効果期間の終了まで）であった被験者数を示す。
「Patients with at least 1 AE」は，各評価期間でいずれかの有害事象が初めて観察された被験者数を示す。
引用元：CTD 5.3.5.1-02-05_1305-0014 試験 J-specific_206893_11189365_Appendix 16.1.13.1_Table 99: 1

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

表 8: 3 いずれかの群で全期間に 2%以上に認められた有害事象の発現時期別（90 日ごと）の要約（プラセボ群 vs. 本薬 9 mg 群）
－Treated set（1305-0023 試験：DBL1）

| SOC | Placebo | | | | | | | | | | | | Nerandomilast 9 mg bid | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | ≤90 days | | >90 to ≤180 days | | >180 to ≤270 days | | >270 to ≤360 days | | >360 days | | Total | | ≤90 days | | >90 to ≤180 days | | >180 to ≤270 days | | >270 to ≤360 days | | >360 days | | Total | |
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Number of patients | 392 | 100.0 | 374 | 100.0 | 354 | 100.0 | 336 | 100.0 | 319 | 100.0 | 392 | 100.0 | 393 | 100.0 | 367 | 100.0 | 348 | 100.0 | 336 | 100.0 | 322 | 100.0 | 393 | 100.0 |
| Patients with at least 1 AE | 280 | 71.4 | 213 | 57.0 | 201 | 56.8 | 155 | 46.1 | 156 | 48.9 | 369 | 94.1 | 279 | 71.0 | 201 | 54.8 | 187 | 53.7 | 165 | 49.1 | 159 | 49.4 | 369 | 93.9 |
| Infections and infestations（感染症および寄生虫症） | 116 | 29.6 | 67 | 17.9 | 41 | 11.6 | 23 | 6.8 | 16 | 5.0 | 263 | 67.1 | 115 | 29.3 | 53 | 14.4 | 36 | 10.3 | 13 | 3.9 | 22 | 6.8 | 239 | 60.8 |
| Upper respiratory tract infection（上気道感染） | 26 | 6.6 | 15 | 4.0 | 8 | 2.3 | 9 | 2.7 | 5 | 1.6 | 63 | 16.1 | 24 | 6.1 | 6 | 1.6 | 4 | 1.1 | 5 | 1.5 | 3 | 0.9 | 42 | 10.7 |
| COVID-19（COVID-19） | 20 | 5.1 | 12 | 3.2 | 14 | 4.0 | 11 | 3.3 | 6 | 1.9 | 63 | 16.1 | 17 | 4.3 | 9 | 2.5 | 10 | 2.9 | 5 | 1.5 | 3 | 0.9 | 44 | 11.2 |
| Nasopharyngitis（上咽頭炎） | 12 | 3.1 | 17 | 4.5 | 6 | 1.7 | 4 | 1.2 | 6 | 1.9 | 45 | 11.5 | 20 | 5.1 | 10 | 2.7 | 6 | 1.7 | 6 | 1.8 | 7 | 2.2 | 49 | 12.5 |
| Pneumonia（肺炎） | 8 | 2.0 | 12 | 3.2 | 8 | 2.3 | 5 | 1.5 | 7 | 2.2 | 40 | 10.2 | 8 | 2.0 | 8 | 2.2 | 11 | 3.2 | 7 | 2.1 | 7 | 2.2 | 41 | 10.4 |
| Bronchitis（気管支炎） | 10 | 2.6 | 2 | 0.5 | 5 | 1.4 | 5 | 1.5 | 5 | 1.6 | 27 | 6.9 | 13 | 3.3 | 4 | 1.1 | 6 | 1.7 | 4 | 1.2 | 4 | 1.2 | 31 | 7.9 |
| Urinary tract infection（尿路感染） | 11 | 2.8 | 8 | 2.1 | 3 | 0.8 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 24 | 6.1 | 9 | 2.3 | 3 | 0.8 | 7 | 2.0 | 4 | 1.2 | 1 | 0.3 | 24 | 6.1 |
| Respiratory tract infection（気道感染） | 4 | 1.0 | 4 | 1.1 | 7 | 2.0 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 17 | 4.3 | 4 | 1.0 | 5 | 1.4 | 5 | 1.4 | 3 | 0.9 | 8 | 2.5 | 25 | 6.4 |
| Influenza（インフルエンザ） | 8 | 2.0 | 4 | 1.1 | 5 | 1.4 | 5 | 1.5 | 0 | 0.0 | 22 | 5.6 | 4 | 1.0 | 5 | 1.4 | 6 | 1.7 | 3 | 0.9 | 0 | 0.0 | 18 | 4.6 |
| Lower respiratory tract infection （下気道感染） | 3 | 0.8 | 5 | 1.3 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 1 | 0.3 | 12 | 3.1 | 4 | 1.0 | 2 | 0.5 | 3 | 0.9 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 11 | 2.8 |
| Sinusitis （副鼻腔炎） | 3 | 0.8 | 2 | 0.5 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 8 | 2.0 | 1 | 0.3 | 3 | 0.8 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 2 | 0.6 | 7 | 1.8 |
| Rhinitis（鼻炎） | 3 | 0.8 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 8 | 2.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 4 | 1.2 | 4 | 1.0 |

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

表 8: 3 いずれかの群で全期間に 2%以上に認められた有害事象の発現時期別（90 日ごと）の要約（プラセボ群 vs. 本薬 9 mg 群）
－Treated set（1305-0023 試験：DBL1）（続き）

| SOC | Placebo | | | | | | | | | | | | Nerandomilast 9 mg bid | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | ≤90 days | | >90 to ≤180 days | | >180 to ≤270 days | | >270 to ≤360 days | | >360 days | | Total | | ≤90 days | | >90 to ≤180 days | | >180 to ≤270 days | | >270 to ≤360 days | | >360 days | | Total | |
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Gastroenteritis（胃腸炎） | 3 | 0.8 | 4 | 1.1 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 9 | 2.3 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 3 | 0.8 |
| Pneumonia bacterial（細菌性肺炎） | 3 | 0.8 | 3 | 0.8 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 8 | 2.0 | 1 | 0.3 | 3 | 0.8 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 5 | 1.3 |
| Cystitis（膀胱炎） | 4 | 1.0 | 2 | 0.5 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 8 | 2.0 | 2 | 0.5 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 3 | 0.8 |
| Latent tuberculosis（潜伏結核） | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 4 | 1.3 | 4 | 1.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 8 | 2.5 | 8 | 2.0 |
| Herpes zoster（帯状疱疹） | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 2 | 0.5 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 4 | 1.0 |
| Gastrointestinal disorders（胃腸障害） | 107 | 27.3 | 27 | 7.2 | 25 | 7.1 | 6 | 1.8 | 10 | 3.1 | 175 | 44.6 | 129 | 32.8 | 29 | 7.9 | 10 | 2.9 | 10 | 3.0 | 14 | 4.3 | 192 | 48.9 |
| Diarrhoea（下痢） | 57 | 14.5 | 15 | 4.0 | 15 | 4.2 | 9 | 2.7 | 2 | 0.6 | 98 | 25.0 | 85 | 21.6 | 16 | 4.4 | 11 | 3.2 | 3 | 0.9 | 6 | 1.9 | 121 | 30.8 |
| Nausea（悪心） | 12 | 3.1 | 6 | 1.6 | 4 | 1.1 | 4 | 1.2 | 2 | 0.6 | 28 | 7.1 | 18 | 4.6 | 5 | 1.4 | 2 | 0.6 | 3 | 0.9 | 7 | 2.2 | 35 | 8.9 |
| Vomiting（嘔吐） | 15 | 3.8 | 3 | 0.8 | 2 | 0.6 | 2 | 0.6 | 2 | 0.6 | 24 | 6.1 | 11 | 2.8 | 3 | 0.8 | 2 | 0.6 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 19 | 4.8 |
| Gastrooesophageal reflux disease（胃食道逆流性疾患） | 5 | 1.3 | 3 | 0.8 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 2 | 0.6 | 12 | 3.1 | 11 | 2.8 | 2 | 0.5 | 4 | 1.1 | 0 | 0.0 | 3 | 0.9 | 20 | 5.1 |
| Frequent bowel movements（排便回数増加） | 6 | 1.5 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 7 | 1.8 | 8 | 2.0 | 4 | 1.1 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 14 | 3.6 |
| Constipation（便秘） | 6 | 1.5 | 2 | 0.5 | 2 | 0.6 | 2 | 0.6 | 2 | 0.6 | 14 | 3.6 | 0 | 0.0 | 3 | 0.8 | 1 | 0.3 | 3 | 0.9 | 2 | 0.6 | 9 | 2.3 |
| Abdominal pain（腹痛） | 5 | 1.3 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 2 | 0.6 | 10 | 2.6 | 8 | 2.0 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 11 | 2.8 |
| Abdominal pain upper（上腹部痛） | 7 | 1.8 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 9 | 2.3 | 5 | 1.3 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 2 | 0.6 | 10 | 2.5 |
| Dyspepsia（消化不良） | 2 | 0.5 | 2 | 0.5 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 6 | 1.5 | 5 | 1.3 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 8 | 2.0 |
| Flatulence（鼓腸） | 3 | 0.8 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 5 | 1.3 | 4 | 1.0 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 6 | 1.5 |

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

表 8: 3 いずれかの群で全期間に 2%以上に認められた有害事象の発現時期別（90 日ごと）の要約（プラセボ群 vs. 本薬 9 mg 群）
－Treated set（1305-0023 試験：DBL1）（続き）

| SOC | Placebo | | | | | | | | | | | | Nerandomilast 9 mg bid | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | ≤90 days | | >90 to ≤180 days | | >180 to ≤270 days | | >270 to ≤360 days | | >360 days | | Total | | ≤90 days | | >90 to ≤180 days | | >180 to ≤270 days | | >270 to ≤360 days | | >360 days | | Total | |
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Dental caries（齲歯） | 3 | 0.8 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 6 | 1.5 | 2 | 0.5 | 2 | 0.5 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 1 | 0.3 | 8 | 2.0 |
| Abdominal distension（腹部膨満） | 4 | 1.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 4 | 1.0 | 8 | 2.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 8 | 2.0 |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害） | 65 | 16.6 | 34 | 9.1 | 29 | 8.2 | 12 | 3.6 | 15 | 4.7 | 155 | 39.5 | 47 | 12.0 | 36 | 9.8 | 23 | 6.6 | 12 | 3.6 | 21 | 6.5 | 139 | 35.4 |
| Cough（咳嗽） | 28 | 7.1 | 14 | 3.7 | 8 | 2.3 | 4 | 1.2 | 6 | 1.9 | 60 | 15.3 | 19 | 4.8 | 12 | 3.3 | 7 | 2.0 | 9 | 2.7 | 6 | 1.9 | 53 | 13.5 |
| Dyspnoea（呼吸困難） | 15 | 3.8 | 10 | 2.7 | 5 | 1.4 | 2 | 0.6 | 6 | 1.9 | 38 | 9.7 | 15 | 3.8 | 3 | 0.8 | 8 | 2.3 | 4 | 1.2 | 6 | 1.9 | 36 | 9.2 |
| Interstitial lung disease（間質性肺疾患） | 2 | 0.5 | 3 | 0.8 | 5 | 1.4 | 3 | 0.9 | 4 | 1.3 | 17 | 4.3 | 1 | 0.3 | 3 | 0.8 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 2 | 0.6 | 8 | 2.0 |
| Productive cough（湿性咳嗽） | 2 | 0.5 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 7 | 1.8 | 6 | 1.5 | 2 | 0.5 | 2 | 0.6 | 3 | 0.9 | 1 | 0.3 | 14 | 3.6 |
| Pulmonary hypertension（肺高血圧症） | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 4 | 1.1 | 2 | 0.6 | 3 | 0.9 | 10 | 2.6 | 0 | 0.0 | 3 | 0.8 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 2 | 0.6 | 7 | 1.8 |
| Pneumothorax（気胸） | 2 | 0.5 | 3 | 0.8 | 2 | 0.6 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 9 | 2.3 | 2 | 0.5 | 2 | 0.5 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 3 | 0.9 | 8 | 2.0 |
| Rhinorrhoea（鼻漏） | 2 | 0.5 | 2 | 0.5 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 7 | 1.8 | 3 | 0.8 | 4 | 1.1 | 3 | 0.9 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 10 | 2.5 |
| Respiratory failure（呼吸不全） | 0 | 0.0 | 4 | 1.1 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 8 | 2.0 | 2 | 0.5 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 4 | 1.0 |
| Rhinitis allergic（アレルギー性鼻炎） | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 3 | 0.8 | 0 | 0.0 | 2 | 0.5 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 3 | 0.9 | 5 | 1.3 |

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

表 8: 3 いずれかの群で全期間に 2%以上に認められた有害事象の発現時期別（90 日ごと）の要約（プラセボ群 vs. 本薬 9 mg 群）－Treated set（1305-0023 試験：DBL1）（続き）

| SOC | Placebo | | | | | | | | | | | | Nerandomilast 9 mg bid | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | ≤90 days | | >90 to ≤180 days | | >180 to ≤270 days | | >270 to ≤360 days | | >360 days | | Total | | ≤90 days | | >90 to ≤180 days | | >180 to ≤270 days | | >270 to ≤360 days | | >360 days | | Total | |
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態） | 61 | 15.6 | 32 | 8.6 | 24 | 6.8 | 14 | 4.2 | 13 | 4.1 | 144 | 36.7 | 54 | 13.7 | 26 | 7.1 | 15 | 4.3 | 13 | 3.9 | 15 | 4.7 | 123 | 31.3 |
| Condition aggravated（状態悪化） | 16 | 4.1 | 15 | 4.0 | 17 | 4.8 | 8 | 2.4 | 9 | 2.8 | 65 | 16.6 | 18 | 4.6 | 9 | 2.5 | 8 | 2.3 | 9 | 2.7 | 8 | 2.5 | 52 | 13.2 |
| Fatigue（疲労） | 12 | 3.1 | 5 | 1.3 | 6 | 1.7 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 24 | 6.1 | 13 | 3.3 | 8 | 2.2 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 24 | 6.1 |
| Pyrexia（発熱） | 11 | 2.8 | 5 | 1.3 | 3 | 0.8 | 1 | 0.3 | 3 | 0.9 | 23 | 5.9 | 5 | 1.3 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 3 | 0.9 | 1 | 0.3 | 11 | 2.8 |
| Oedema peripheral（末梢性浮腫） | 5 | 1.3 | 2 | 0.5 | 4 | 1.1 | 3 | 0.9 | 1 | 0.3 | 15 | 3.8 | 3 | 0.8 | 1 | 0.3 | 5 | 1.4 | 0 | 0.0 | 2 | 0.6 | 11 | 2.8 |
| Asthenia（無力症） | 5 | 1.3 | 2 | 0.5 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 3 | 0.9 | 10 | 2.6 | 5 | 1.3 | 3 | 0.8 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 11 | 2.8 |
| Chest pain（胸痛） | 3 | 0.8 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 6 | 1.5 | 3 | 0.8 | 2 | 0.5 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 7 | 1.8 |
| Disease progression（疾患進行） | 1 | 0.3 | 3 | 0.8 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 2 | 0.6 | 7 | 1.8 | 1 | 0.3 | 3 | 0.8 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 7 | 1.8 |
| Influenza like illness（インフルエンザ様疾患） | 3 | 0.8 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 5 | 1.3 | 2 | 0.5 | 5 | 1.4 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 8 | 2.0 |
| Peripheral swelling（末梢腫脹） | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 2 | 0.5 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 2 | 0.5 |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害） | 42 | 10.7 | 18 | 4.8 | 20 | 5.6 | 9 | 2.7 | 10 | 3.1 | 99 | 25.3 | 39 | 9.9 | 14 | 3.8 | 14 | 4.0 | 16 | 4.8 | 10 | 3.1 | 93 | 23.7 |
| Arthralgia（関節痛） | 6 | 1.5 | 8 | 2.1 | 3 | 0.8 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 20 | 5.1 | 9 | 2.3 | 6 | 1.6 | 3 | 0.9 | 5 | 1.5 | 5 | 1.6 | 28 | 7.1 |
| Back pain（背部痛） | 4 | 1.0 | 2 | 0.5 | 2 | 0.6 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 11 | 2.8 | 8 | 2.0 | 1 | 0.3 | 4 | 1.1 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 15 | 3.8 |
| Myalgia（筋肉痛） | 5 | 1.3 | 0 | 0.0 | 3 | 0.8 | 0 | 0.0 | 3 | 0.9 | 11 | 2.8 | 0 | 0.0 | 2 | 0.5 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 5 | 1.3 |

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

表 8: 3 いずれかの群で全期間に 2%以上に認められた有害事象の発現時期別（90 日ごと）の要約（プラセボ群 vs. 本薬 9 mg 群）－Treated set（1305-0023 試験：DBL1）（続き）

| SOC | Placebo | | | | | | | | | | | | Nerandomilast 9 mg bid | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | ≤90 days | | >90 to ≤180 days | | >180 to ≤270 days | | >270 to ≤360 days | | >360 days | | Total | | ≤90 days | | >90 to ≤180 days | | >180 to ≤270 days | | >270 to ≤360 days | | >360 days | | Total | |
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Muscle spasms（筋痙縮） | 3 | 0.8 | 2 | 0.5 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 6 | 1.5 | 7 | 1.8 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 8 | 2.0 |
| Pain in extremity（四肢痛） | 3 | 0.8 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 6 | 1.5 | 1 | 0.3 | 3 | 0.8 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 7 | 1.8 |
| Neck pain（頚部痛） | 5 | 1.3 | 2 | 0.5 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 8 | 2.0 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 2 | 0.6 | 2 | 0.6 | 5 | 1.3 |
| Rheumatoid arthritis（関節リウマチ） | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 3 | 0.8 | 3 | 0.8 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 2 | 0.6 | 9 | 2.3 |
| Arthritis（関節炎） | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 2 | 0.5 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 2 | 0.5 |
| Investigations（臨床検査） | 25 | 6.4 | 10 | 2.7 | 23 | 6.5 | 6 | 1.8 | 11 | 3.4 | 75 | 19.1 | 31 | 7.9 | 15 | 4.1 | 12 | 3.4 | 11 | 3.3 | 20 | 6.2 | 89 | 22.6 |
| Weight decreased（体重減少） | 4 | 1.0 | 3 | 0.8 | 15 | 4.2 | 1 | 0.3 | 3 | 0.9 | 26 | 6.6 | 7 | 1.8 | 10 | 2.7 | 3 | 0.9 | 7 | 2.1 | 9 | 2.8 | 36 | 9.2 |
| C-reactive protein increased（C-反応性蛋白増加） | 3 | 0.8 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 6 | 1.5 | 2 | 0.5 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 2 | 0.6 | 4 | 1.2 | 9 | 2.3 |
| Psychiatric disorders（精神障害） | 34 | 8.7 | 15 | 4.0 | 14 | 4.0 | 9 | 2.7 | 10 | 3.1 | 82 | 20.9 | 35 | 8.9 | 10 | 2.7 | 25 | 7.2 | 10 | 3.0 | 10 | 3.1 | 90 | 22.9 |
| Depression（うつ病） | 16 | 4.1 | 9 | 2.4 | 10 | 2.8 | 6 | 1.8 | 6 | 1.9 | 47 | 12.0 | 15 | 3.8 | 5 | 1.4 | 14 | 4.0 | 2 | 0.6 | 5 | 1.6 | 41 | 10.4 |
| Anxiety（不安） | 15 | 3.8 | 5 | 1.3 | 10 | 2.8 | 5 | 1.5 | 3 | 0.9 | 38 | 9.7 | 15 | 3.8 | 4 | 1.1 | 13 | 3.7 | 3 | 0.9 | 6 | 1.9 | 41 | 10.4 |
| Insomnia（不眠症） | 5 | 1.3 | 2 | 0.5 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 3 | 0.9 | 11 | 2.8 | 5 | 1.3 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 3 | 0.9 | 2 | 0.6 | 11 | 2.8 |
| Nervous system disorders（神経系障害） | 23 | 5.9 | 15 | 4.0 | 9 | 2.5 | 6 | 1.8 | 9 | 2.8 | 62 | 15.8 | 31 | 7.9 | 22 | 6.0 | 8 | 2.3 | 9 | 2.7 | 3 | 0.9 | 73 | 18.6 |
| Headache（頭痛） | 13 | 3.3 | 6 | 1.6 | 3 | 0.8 | 0 | 0.0 | 6 | 1.9 | 28 | 7.1 | 14 | 3.6 | 3 | 0.8 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 18 | 4.6 |
| Dizziness（浮動性めまい） | 4 | 1.0 | 3 | 0.8 | 2 | 0.6 | 3 | 0.9 | 0 | 0.0 | 12 | 3.1 | 9 | 2.3 | 6 | 1.6 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 17 | 4.3 |
| Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害） | 31 | 7.9 | 16 | 4.3 | 8 | 2.3 | 6 | 1.8 | 6 | 1.9 | 67 | 17.1 | 28 | 7.1 | 13 | 3.5 | 16 | 4.6 | 5 | 1.5 | 10 | 3.1 | 72 | 18.3 |

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

表 8: 3 いずれかの群で全期間に 2%以上に認められた有害事象の発現時期別（90 日ごと）の要約（プラセボ群 vs. 本薬 9 mg 群）
－Treated set（1305-0023 試験：DBL1）（続き）

| SOC | Placebo | | | | | | | | | | | | Nerandomilast 9 mg bid | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | ≤90 days | | >90 to ≤180 days | | >180 to ≤270 days | | >270 to ≤360 days | | >360 days | | Total | | ≤90 days | | >90 to ≤180 days | | >180 to ≤270 days | | >270 to ≤360 days | | >360 days | | Total | |
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Decreased appetite（食欲減退） | 16 | 4.1 | 6 | 1.6 | 3 | 0.8 | 3 | 0.9 | 2 | 0.6 | 30 | 7.7 | 15 | 3.8 | 8 | 2.2 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 2 | 0.6 | 26 | 6.6 |
| Hypokalaemia（低カリウム血症） | 1 | 0.3 | 2 | 0.5 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 6 | 1.5 | 2 | 0.5 | 0 | 0.0 | 4 | 1.1 | 2 | 0.6 | 2 | 0.6 | 10 | 2.5 |
| Skin and subcutaneous tissue disorders（皮膚および皮下組織障害） | 19 | 4.8 | 13 | 3.5 | 7 | 2.0 | 10 | 3.0 | 5 | 1.6 | 54 | 13.8 | 25 | 6.4 | 12 | 3.3 | 7 | 2.0 | 5 | 1.5 | 2 | 0.6 | 51 | 13.0 |
| Rash（発疹） | 4 | 1.0 | 4 | 1.1 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 10 | 2.6 | 2 | 0.5 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 4 | 1.0 |
| Eczema（湿疹） | 4 | 1.0 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 3 | 0.9 | 0 | 0.0 | 8 | 2.0 | 3 | 0.8 | 0 | 0.0 | 3 | 0.9 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 9 | 2.3 |
| Injury, poisoning and procedural complications（傷害、中毒および処置合併症） | 10 | 2.6 | 8 | 2.1 | 7 | 2.0 | 8 | 2.4 | 14 | 4.4 | 47 | 12.0 | 17 | 4.3 | 15 | 4.1 | 8 | 2.3 | 4 | 1.2 | 5 | 1.6 | 49 | 12.5 |
| Fall（転倒） | 1 | 0.3 | 3 | 0.8 | 2 | 0.6 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 9 | 2.3 | 3 | 0.8 | 3 | 0.8 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 8 | 2.0 |
| Contusion（挫傷） | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 4 | 1.0 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 2 | 0.6 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 4 | 1.0 |
| Cardiac disorders（心臓障害） | 9 | 2.3 | 5 | 1.3 | 3 | 0.8 | 4 | 1.2 | 6 | 1.9 | 27 | 6.9 | 15 | 3.8 | 8 | 2.2 | 6 | 1.7 | 7 | 2.1 | 4 | 1.2 | 40 | 10.2 |
| Atrial fibrillation（心房細動） | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 2 | 0.6 | 3 | 0.9 | 1 | 0.3 | 7 | 1.8 |
| Vascular disorders（血管障害） | 16 | 4.1 | 6 | 1.6 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 5 | 1.6 | 30 | 7.7 | 10 | 2.5 | 5 | 1.4 | 4 | 1.1 | 8 | 2.4 | 3 | 0.9 | 30 | 7.6 |
| Hypertension（高血圧） | 8 | 2.0 | 2 | 0.5 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 14 | 3.6 | 4 | 1.0 | 2 | 0.5 | 2 | 0.6 | 5 | 1.5 | 1 | 0.3 | 14 | 3.6 |
| Renal and urinary disorders（腎および尿路障害） | 10 | 2.6 | 3 | 0.8 | 6 | 1.7 | 4 | 1.2 | 3 | 0.9 | 26 | 6.6 | 5 | 1.3 | 2 | 0.5 | 5 | 1.4 | 3 | 0.9 | 4 | 1.2 | 19 | 4.8 |
| Eye disorders（眼障害） | 2 | 0.5 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 3 | 0.9 | 4 | 1.3 | 11 | 2.8 | 4 | 1.0 | 1 | 0.3 | 3 | 0.9 | 2 | 0.6 | 2 | 0.6 | 12 | 3.1 |

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

表 8: 3 いずれかの群で全期間に 2%以上に認められた有害事象の発現時期別（90 日ごと）の要約（プラセボ群 vs. 本薬 9 mg 群）－Treated set（1305-0023 試験：DBL1）（続き）

| SOC | Placebo | | | | | | | | | | | | Nerandomilast 9 mg bid | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | ≤90 days | | >90 to ≤180 days | | >180 to ≤270 days | | >270 to ≤360 days | | >360 days | | Total | | ≤90 days | | >90 to ≤180 days | | >180 to ≤270 days | | >270 to ≤360 days | | >360 days | | Total | |
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Hepatobiliary disorders（肝胆道系障害） | 5 | 1.3 | 3 | 0.8 | 2 | 0.6 | 2 | 0.6 | 3 | 0.9 | 15 | 3.8 | 4 | 1.0 | 2 | 0.5 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 8 | 2.0 |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)（良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）） | 2 | 0.5 | 4 | 1.1 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 3 | 0.9 | 10 | 2.6 | 3 | 0.8 | 5 | 1.4 | 2 | 0.6 | 4 | 1.2 | 3 | 0.9 | 17 | 4.3 |
| Ear and labyrinth disorders（耳および迷路障害） | 2 | 0.5 | 2 | 0.5 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 7 | 1.8 | 7 | 1.8 | 2 | 0.5 | 5 | 1.4 | 2 | 0.6 | 1 | 0.3 | 17 | 4.3 |
| Vertigo（回転性めまい） | 0 | 0.0 | 2 | 0.5 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 3 | 0.8 | 4 | 1.0 | 2 | 0.5 | 2 | 0.6 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 10 | 2.5 |
| Reproductive system and breast disorders（生殖系および乳房障害） | 4 | 1.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 5 | 1.6 | 11 | 2.8 | 3 | 0.8 | 2 | 0.5 | 2 | 0.6 | 5 | 1.5 | 1 | 0.3 | 13 | 3.3 |
| Blood and lymphatic system disorders（血液およびリンパ系障害） | 2 | 0.5 | 4 | 1.1 | 4 | 1.1 | 2 | 0.6 | 2 | 0.6 | 14 | 3.6 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 3 | 0.9 | 4 | 1.2 | 3 | 0.9 | 11 | 2.8 |
| Anaemia（貧血） | 0 | 0.0 | 3 | 0.8 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 6 | 1.5 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 2 | 0.6 | 6 | 1.5 |

MedDRA version used for reporting: 27.1
AE：有害事象，bid：1 日 2 回（投与），DBL1：初回データベースロック，MedDRA：国際医薬用語集，N：number，PT：基本語，SOC：器官別大分類
有害事象の発現日に基づき，評価期間を治験薬投与開始から 90 日間ごとに区分した。
「Number of patients」は，各評価期間に評価対象（残存効果期間の終了まで）であった被験者数を示す。
「Patients with at least 1 AE」は，各評価期間でいずれかの有害事象が初めて観察された被験者数を示す。
引用元：CTD 5.3.5.1-03-03_1305-0023 試験 J-specific_206893_11189367_Table 15.3.99: 1

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

表 8: 4 いずれかの群で全期間に 2%以上に認められた有害事象の発現時期別（90 日ごと）の要約（プラセボ群 vs. 本薬 18 mg 群）－Treated set（1305-0023 試験：DBL1）

| SOC | Placebo | | | | | | | | | | | | Nerandomilast 18 mg bid | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | ≤90 days | | >90 to ≤180 days | | >180 to ≤270 days | | >270 to ≤360 days | | >360 days | | Total | | ≤90 days | | >90 to ≤180 days | | >180 to ≤270 days | | >270 to ≤360 days | | >360 days | | Total | |
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Number of patients | 392 | 100.0 | 374 | 100.0 | 354 | 100.0 | 336 | 100.0 | 319 | 100.0 | 392 | 100.0 | 391 | 100.0 | 362 | 100.0 | 343 | 100.0 | 325 | 100.0 | 312 | 100.0 | 391 | 100.0 |
| Patients with at least 1 AE | 280 | 71.4 | 213 | 57.0 | 201 | 56.8 | 155 | 46.1 | 156 | 48.9 | 369 | 94.1 | 294 | 75.2 | 205 | 56.6 | 191 | 55.7 | 168 | 51.7 | 148 | 47.4 | 364 | 93.1 |
| Infections and infestations（感染症および寄生虫症） | 116 | 29.6 | 67 | 17.9 | 41 | 11.6 | 23 | 6.8 | 16 | 5.0 | 263 | 67.1 | 120 | 30.7 | 56 | 15.5 | 33 | 9.6 | 23 | 7.1 | 18 | 5.8 | 250 | 63.9 |
| Upper respiratory tract infection（上気道感染） | 26 | 6.6 | 15 | 4.0 | 8 | 2.3 | 9 | 2.7 | 5 | 1.6 | 63 | 16.1 | 19 | 4.9 | 13 | 3.6 | 5 | 1.5 | 8 | 2.5 | 6 | 1.9 | 51 | 13.0 |
| COVID-19（COVID-19） | 20 | 5.1 | 12 | 3.2 | 14 | 4.0 | 11 | 3.3 | 6 | 1.9 | 63 | 16.1 | 21 | 5.4 | 8 | 2.2 | 10 | 2.9 | 3 | 0.9 | 5 | 1.6 | 47 | 12.0 |
| Nasopharyngitis（上咽頭炎） | 12 | 3.1 | 17 | 4.5 | 6 | 1.7 | 4 | 1.2 | 6 | 1.9 | 45 | 11.5 | 19 | 4.9 | 5 | 1.4 | 4 | 1.2 | 6 | 1.8 | 9 | 2.9 | 43 | 11.0 |
| Pneumonia（肺炎） | 8 | 2.0 | 12 | 3.2 | 8 | 2.3 | 5 | 1.5 | 7 | 2.2 | 40 | 10.2 | 13 | 3.3 | 8 | 2.2 | 10 | 2.9 | 6 | 1.8 | 8 | 2.6 | 45 | 11.5 |
| Bronchitis（気管支炎） | 10 | 2.6 | 2 | 0.5 | 5 | 1.4 | 5 | 1.5 | 5 | 1.6 | 27 | 6.9 | 6 | 1.5 | 7 | 1.9 | 4 | 1.2 | 2 | 0.6 | 4 | 1.3 | 23 | 5.9 |
| Urinary tract infection（尿路感染） | 11 | 2.8 | 8 | 2.1 | 3 | 0.8 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 24 | 6.1 | 8 | 2.0 | 2 | 0.6 | 9 | 2.6 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 20 | 5.1 |
| Respiratory tract infection（気道感染） | 4 | 1.0 | 4 | 1.1 | 7 | 2.0 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 17 | 4.3 | 4 | 1.0 | 5 | 1.4 | 8 | 2.3 | 6 | 1.8 | 2 | 0.6 | 25 | 6.4 |
| Influenza（インフルエンザ） | 8 | 2.0 | 4 | 1.1 | 5 | 1.4 | 5 | 1.5 | 0 | 0.0 | 22 | 5.6 | 9 | 2.3 | 4 | 1.1 | 3 | 0.9 | 1 | 0.3 | 4 | 1.3 | 21 | 5.4 |
| Lower respiratory tract infection（下気道感染） | 3 | 0.8 | 5 | 1.3 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 1 | 0.3 | 12 | 3.1 | 6 | 1.5 | 5 | 1.4 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 3 | 1.0 | 16 | 4.1 |
| Sinusitis（副鼻腔炎） | 3 | 0.8 | 2 | 0.5 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 8 | 2.0 | 0 | 0.0 | 3 | 0.8 | 2 | 0.6 | 2 | 0.6 | 1 | 0.3 | 8 | 2.0 |
| Rhinitis（鼻炎） | 3 | 0.8 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 8 | 2.0 | 5 | 1.3 | 3 | 0.8 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 10 | 2.6 |

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

表 8: 4 いずれかの群で全期間に 2%以上に認められた有害事象の発現時期別（90 日ごと）の要約（プラセボ群 vs. 本薬 18 mg 群）－Treated set（1305-0023 試験：DBL1）（続き）

| SOC | Placebo | | | | | | | | | | | | Nerandomilast 18 mg bid | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | ≤90 days | | >90 to ≤180 days | | >180 to ≤270 days | | >270 to ≤360 days | | >360 days | | Total | | ≤90 days | | >90 to ≤180 days | | >180 to ≤270 days | | >270 to ≤360 days | | >360 days | | Total | |
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Gastroenteritis（胃腸炎） | 3 | 0.8 | 4 | 1.1 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 9 | 2.3 | 2 | 0.5 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 3 | 0.9 | 1 | 0.3 | 9 | 2.3 |
| Pneumonia bacterial（細菌性肺炎） | 3 | 0.8 | 3 | 0.8 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 8 | 2.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 2 | 0.6 | 4 | 1.0 |
| Cystitis（膀胱炎） | 4 | 1.0 | 2 | 0.5 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 8 | 2.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 4 | 1.0 |
| Latent tuberculosis（潜伏結核） | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 4 | 1.3 | 4 | 1.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 3 | 1.0 | 3 | 0.8 |
| Herpes zoster（帯状疱疹） | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 2 | 0.5 | 5 | 1.3 | 0 | 0.0 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 8 | 2.0 |
| Gastrointestinal disorders（胃腸障害） | 107 | 27.3 | 27 | 7.2 | 25 | 7.1 | 6 | 1.8 | 10 | 3.1 | 175 | 44.6 | 157 | 40.2 | 21 | 5.8 | 11 | 3.2 | 10 | 3.1 | 3 | 1.0 | 202 | 51.7 |
| Diarrhoea（下痢） | 57 | 14.5 | 15 | 4.0 | 15 | 4.2 | 9 | 2.7 | 2 | 0.6 | 98 | 25.0 | 118 | 30.2 | 18 | 5.0 | 3 | 0.9 | 4 | 1.2 | 0 | 0.0 | 143 | 36.6 |
| Nausea（悪心） | 12 | 3.1 | 6 | 1.6 | 4 | 1.1 | 4 | 1.2 | 2 | 0.6 | 28 | 7.1 | 32 | 8.2 | 5 | 1.4 | 2 | 0.6 | 1 | 0.3 | 3 | 1.0 | 43 | 11.0 |
| Vomiting（嘔吐） | 15 | 3.8 | 3 | 0.8 | 2 | 0.6 | 2 | 0.6 | 2 | 0.6 | 24 | 6.1 | 17 | 4.3 | 2 | 0.6 | 2 | 0.6 | 4 | 1.2 | 1 | 0.3 | 26 | 6.6 |
| Gastrooesophageal reflux disease（胃食道逆流性疾患） | 5 | 1.3 | 3 | 0.8 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 2 | 0.6 | 12 | 3.1 | 4 | 1.0 | 3 | 0.8 | 0 | 0.0 | 2 | 0.6 | 2 | 0.6 | 11 | 2.8 |
| Frequent bowel movements（排便回数増加） | 6 | 1.5 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 7 | 1.8 | 12 | 3.1 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 15 | 3.8 |
| Constipation（便秘） | 6 | 1.5 | 2 | 0.5 | 2 | 0.6 | 2 | 0.6 | 2 | 0.6 | 14 | 3.6 | 5 | 1.3 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 3 | 0.9 | 3 | 1.0 | 12 | 3.1 |
| Abdominal pain（腹痛） | 5 | 1.3 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 2 | 0.6 | 10 | 2.6 | 5 | 1.3 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 2 | 0.6 | 2 | 0.6 | 12 | 3.1 |
| Abdominal pain upper（上腹部痛） | 7 | 1.8 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 9 | 2.3 | 4 | 1.0 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 2 | 0.6 | 2 | 0.6 | 11 | 2.8 |
| Dyspepsia（消化不良） | 2 | 0.5 | 2 | 0.5 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 6 | 1.5 | 7 | 1.8 | 0 | 0.0 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 10 | 2.6 |
| Flatulence（鼓腸） | 3 | 0.8 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 5 | 1.3 | 9 | 2.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 9 | 2.3 |

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

表 8: 4 いずれかの群で全期間に 2%以上に認められた有害事象の発現時期別（90 日ごと）の要約（プラセボ群 vs. 本薬 18 mg 群）－Treated set（1305-0023 試験：DBL1）（続き）

| SOC | Placebo | | | | | | | | | | | | Nerandomilast 18 mg bid | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | ≤90 days | | >90 to ≤180 days | | >180 to ≤270 days | | >270 to ≤360 days | | >360 days | | Total | | ≤90 days | | >90 to ≤180 days | | >180 to ≤270 days | | >270 to ≤360 days | | >360 days | | Total | |
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Dental caries（齲歯） | 3 | 0.8 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 6 | 1.5 | 2 | 0.5 | 0 | 0.0 | 3 | 0.9 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 5 | 1.3 |
| Abdominal distension（腹部膨満） | 4 | 1.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 4 | 1.0 | 2 | 0.5 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 4 | 1.0 |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害） | 65 | 16.6 | 34 | 9.1 | 29 | 8.2 | 12 | 3.6 | 15 | 4.7 | 155 | 39.5 | 58 | 14.8 | 33 | 9.1 | 18 | 5.2 | 11 | 3.4 | 20 | 6.4 | 140 | 35.8 |
| Cough（咳嗽） | 28 | 7.1 | 14 | 3.7 | 8 | 2.3 | 4 | 1.2 | 6 | 1.9 | 60 | 15.3 | 26 | 6.6 | 14 | 3.9 | 12 | 3.5 | 4 | 1.2 | 5 | 1.6 | 61 | 15.6 |
| Dyspnoea（呼吸困難） | 15 | 3.8 | 10 | 2.7 | 5 | 1.4 | 2 | 0.6 | 6 | 1.9 | 38 | 9.7 | 13 | 3.3 | 13 | 3.6 | 3 | 0.9 | 2 | 0.6 | 6 | 1.9 | 37 | 9.5 |
| Interstitial lung disease（間質性肺疾患） | 2 | 0.5 | 3 | 0.8 | 5 | 1.4 | 3 | 0.9 | 4 | 1.3 | 17 | 4.3 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 3 | 1.0 | 6 | 1.5 |
| Productive cough（湿性咳嗽） | 2 | 0.5 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 7 | 1.8 | 4 | 1.0 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 2 | 0.6 | 8 | 2.0 |
| Pulmonary hypertension（肺高血圧症） | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 4 | 1.1 | 2 | 0.6 | 3 | 0.9 | 10 | 2.6 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 3 | 0.9 | 4 | 1.3 | 10 | 2.6 |
| Pneumothorax（気胸） | 2 | 0.5 | 3 | 0.8 | 2 | 0.6 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 9 | 2.3 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 5 | 1.3 |
| Rhinorrhoea（鼻漏） | 2 | 0.5 | 2 | 0.5 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 7 | 1.8 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 4 | 1.0 |
| Respiratory failure（呼吸不全） | 0 | 0.0 | 4 | 1.1 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 8 | 2.0 | 2 | 0.5 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 3 | 0.9 | 0 | 0.0 | 6 | 1.5 |
| Rhinitis allergic（アレルギー性鼻炎） | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 3 | 0.8 | 3 | 0.8 | 5 | 1.4 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 9 | 2.3 |

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

表 8: 4 いずれかの群で全期間に 2%以上に認められた有害事象の発現時期別（90 日ごと）の要約（プラセボ群 vs. 本薬 18 mg 群）－Treated set（1305-0023 試験：DBL1）（続き）

| SOC | Placebo | | | | | | | | | | | | Nerandomilast 18 mg bid | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | ≤90 days | | >90 to ≤180 days | | >180 to ≤270 days | | >270 to ≤360 days | | >360 days | | Total | | ≤90 days | | >90 to ≤180 days | | >180 to ≤270 days | | >270 to ≤360 days | | >360 days | | Total | |
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態） | 61 | 15.6 | 32 | 8.6 | 24 | 6.8 | 14 | 4.2 | 13 | 4.1 | 144 | 36.7 | 55 | 14.1 | 16 | 4.4 | 17 | 5.0 | 18 | 5.5 | 11 | 3.5 | 117 | 29.9 |
| Condition aggravated（状態悪化） | 16 | 4.1 | 15 | 4.0 | 17 | 4.8 | 8 | 2.4 | 9 | 2.8 | 65 | 16.6 | 10 | 2.6 | 8 | 2.2 | 5 | 1.5 | 5 | 1.5 | 10 | 3.2 | 38 | 9.7 |
| Fatigue（疲労） | 12 | 3.1 | 5 | 1.3 | 6 | 1.7 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 24 | 6.1 | 10 | 2.6 | 3 | 0.8 | 4 | 1.2 | 2 | 0.6 | 2 | 0.6 | 21 | 5.4 |
| Pyrexia（発熱） | 11 | 2.8 | 5 | 1.3 | 3 | 0.8 | 1 | 0.3 | 3 | 0.9 | 23 | 5.9 | 7 | 1.8 | 3 | 0.8 | 2 | 0.6 | 3 | 0.9 | 1 | 0.3 | 16 | 4.1 |
| Oedema peripheral（末梢性浮腫） | 5 | 1.3 | 2 | 0.5 | 4 | 1.1 | 3 | 0.9 | 1 | 0.3 | 15 | 3.8 | 5 | 1.3 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 2 | 0.6 | 3 | 1.0 | 11 | 2.8 |
| Asthenia（無力症） | 5 | 1.3 | 2 | 0.5 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 3 | 0.9 | 10 | 2.6 | 5 | 1.3 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 10 | 2.6 |
| Chest pain（胸痛） | 3 | 0.8 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 6 | 1.5 | 5 | 1.3 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 3 | 0.9 | 1 | 0.3 | 12 | 3.1 |
| Disease progression（疾患進行） | 1 | 0.3 | 3 | 0.8 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 2 | 0.6 | 7 | 1.8 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 6 | 1.7 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 8 | 2.0 |
| Influenza like illness（インフルエンザ様疾患） | 3 | 0.8 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 5 | 1.3 | 2 | 0.5 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 6 | 1.5 |
| Peripheral swelling（末梢腫脹） | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 2 | 0.5 | 6 | 1.5 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 9 | 2.3 |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害） | 42 | 10.7 | 18 | 4.8 | 20 | 5.6 | 9 | 2.7 | 10 | 3.1 | 99 | 25.3 | 47 | 12.0 | 17 | 4.7 | 12 | 3.5 | 12 | 3.7 | 7 | 2.2 | 95 | 24.3 |
| Arthralgia（関節痛） | 6 | 1.5 | 8 | 2.1 | 3 | 0.8 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 20 | 5.1 | 16 | 4.1 | 5 | 1.4 | 2 | 0.6 | 5 | 1.5 | 1 | 0.3 | 29 | 7.4 |
| Back pain（背部痛） | 4 | 1.0 | 2 | 0.5 | 2 | 0.6 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 11 | 2.8 | 12 | 3.1 | 3 | 0.8 | 4 | 1.2 | 1 | 0.3 | 5 | 1.6 | 25 | 6.4 |
| Myalgia（筋肉痛） | 5 | 1.3 | 0 | 0.0 | 3 | 0.8 | 0 | 0.0 | 3 | 0.9 | 11 | 2.8 | 1 | 0.3 | 3 | 0.8 | 0 | 0.0 | 2 | 0.6 | 2 | 0.6 | 8 | 2.0 |

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

表 8: 4 いずれかの群で全期間に 2%以上に認められた有害事象の発現時期別（90 日ごと）の要約（プラセボ群 vs. 本薬 18 mg 群）－Treated set（1305-0023 試験：DBL1）（続き）

| SOC | Placebo | | | | | | | | | | | | Nerandomilast 18 mg bid | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | ≤90 days | | >90 to ≤180 days | | >180 to ≤270 days | | >270 to ≤360 days | | >360 days | | Total | | ≤90 days | | >90 to ≤180 days | | >180 to ≤270 days | | >270 to ≤360 days | | >360 days | | Total | |
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Muscle spasms（筋痙縮） | 3 | 0.8 | 2 | 0.5 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 6 | 1.5 | 5 | 1.3 | 1 | 0.3 | 3 | 0.9 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 9 | 2.3 |
| Pain in extremity（四肢痛） | 3 | 0.8 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 6 | 1.5 | 6 | 1.5 | 0 | 0.0 | 2 | 0.6 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 9 | 2.3 |
| Neck pain（頚部痛） | 5 | 1.3 | 2 | 0.5 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 8 | 2.0 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 2 | 0.5 |
| Rheumatoid arthritis（関節リウマチ） | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 3 | 0.8 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 3 | 0.8 |
| Arthritis（関節炎） | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 2 | 0.5 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 2 | 0.6 | 3 | 0.9 | 2 | 0.6 | 8 | 2.0 |
| Investigations（臨床検査） | 25 | 6.4 | 10 | 2.7 | 23 | 6.5 | 6 | 1.8 | 11 | 3.4 | 75 | 19.1 | 39 | 10.0 | 12 | 3.3 | 20 | 5.8 | 13 | 4.0 | 16 | 5.1 | 100 | 25.6 |
| Weight decreased（体重減少） | 4 | 1.0 | 3 | 0.8 | 15 | 4.2 | 1 | 0.3 | 3 | 0.9 | 26 | 6.6 | 16 | 4.1 | 9 | 2.5 | 9 | 2.6 | 4 | 1.2 | 11 | 3.5 | 49 | 12.5 |
| C-reactive protein increased（C-反応性蛋白増加） | 3 | 0.8 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 6 | 1.5 | 3 | 0.8 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 4 | 1.2 | 2 | 0.6 | 11 | 2.8 |
| Psychiatric disorders（精神障害） | 34 | 8.7 | 15 | 4.0 | 14 | 4.0 | 9 | 2.7 | 10 | 3.1 | 82 | 20.9 | 32 | 8.2 | 11 | 3.0 | 22 | 6.4 | 9 | 2.8 | 14 | 4.5 | 88 | 22.5 |
| Depression（うつ病） | 16 | 4.1 | 9 | 2.4 | 10 | 2.8 | 6 | 1.8 | 6 | 1.9 | 47 | 12.0 | 14 | 3.6 | 5 | 1.4 | 12 | 3.5 | 6 | 1.8 | 6 | 1.9 | 43 | 11.0 |
| Anxiety（不安） | 15 | 3.8 | 5 | 1.3 | 10 | 2.8 | 5 | 1.5 | 3 | 0.9 | 38 | 9.7 | 13 | 3.3 | 2 | 0.6 | 15 | 4.4 | 3 | 0.9 | 10 | 3.2 | 43 | 11.0 |
| Insomnia（不眠症） | 5 | 1.3 | 2 | 0.5 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 3 | 0.9 | 11 | 2.8 | 5 | 1.3 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 2 | 0.6 | 9 | 2.3 |
| Nervous system disorders（神経系障害） | 23 | 5.9 | 15 | 4.0 | 9 | 2.5 | 6 | 1.8 | 9 | 2.8 | 62 | 15.8 | 41 | 10.5 | 14 | 3.9 | 13 | 3.8 | 7 | 2.2 | 4 | 1.3 | 79 | 20.2 |
| Headache（頭痛） | 13 | 3.3 | 6 | 1.6 | 3 | 0.8 | 0 | 0.0 | 6 | 1.9 | 28 | 7.1 | 19 | 4.9 | 5 | 1.4 | 2 | 0.6 | 2 | 0.6 | 1 | 0.3 | 29 | 7.4 |
| Dizziness（浮動性めまい） | 4 | 1.0 | 3 | 0.8 | 2 | 0.6 | 3 | 0.9 | 0 | 0.0 | 12 | 3.1 | 13 | 3.3 | 2 | 0.6 | 3 | 0.9 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 18 | 4.6 |
| Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害） | 31 | 7.9 | 16 | 4.3 | 8 | 2.3 | 6 | 1.8 | 6 | 1.9 | 67 | 17.1 | 25 | 6.4 | 15 | 4.1 | 10 | 2.9 | 4 | 1.2 | 7 | 2.2 | 61 | 15.6 |

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

表 8: 4 いずれかの群で全期間に 2%以上に認められた有害事象の発現時期別（90 日ごと）の要約（プラセボ群 vs. 本薬 18 mg 群）－Treated set（1305-0023 試験：DBL1）（続き）

| SOC | Placebo | | | | | | | | | | | | Nerandomilast 18 mg bid | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | ≤90 days | | >90 to ≤180 days | | >180 to ≤270 days | | >270 to ≤360 days | | >360 days | | Total | | ≤90 days | | >90 to ≤180 days | | >180 to ≤270 days | | >270 to ≤360 days | | >360 days | | Total | |
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Decreased appetite（食欲減退） | 16 | 4.1 | 6 | 1.6 | 3 | 0.8 | 3 | 0.9 | 2 | 0.6 | 30 | 7.7 | 16 | 4.1 | 10 | 2.8 | 4 | 1.2 | 1 | 0.3 | 3 | 1.0 | 34 | 8.7 |
| Hypokalaemia（低カリウム血症） | 1 | 0.3 | 2 | 0.5 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 6 | 1.5 | 2 | 0.5 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 4 | 1.0 |
| Skin and subcutaneous tissue disorders（皮膚および皮下組織障害） | 19 | 4.8 | 13 | 3.5 | 7 | 2.0 | 10 | 3.0 | 5 | 1.6 | 54 | 13.8 | 18 | 4.6 | 9 | 2.5 | 8 | 2.3 | 7 | 2.2 | 2 | 0.6 | 44 | 11.3 |
| Rash（発疹） | 4 | 1.0 | 4 | 1.1 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 10 | 2.6 | 3 | 0.8 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 3 | 0.9 | 0 | 0.0 | 7 | 1.8 |
| Eczema（湿疹） | 4 | 1.0 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 3 | 0.9 | 0 | 0.0 | 8 | 2.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 3 | 0.8 |
| Injury, poisoning and procedural complications（傷害、中毒および処置合併症） | 10 | 2.6 | 8 | 2.1 | 7 | 2.0 | 8 | 2.4 | 14 | 4.4 | 47 | 12.0 | 15 | 3.8 | 8 | 2.2 | 4 | 1.2 | 6 | 1.8 | 6 | 1.9 | 39 | 10.0 |
| Fall（転倒） | 1 | 0.3 | 3 | 0.8 | 2 | 0.6 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 9 | 2.3 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 3 | 0.8 |
| Contusion（挫傷） | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 4 | 1.0 | 5 | 1.3 | 2 | 0.6 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 9 | 2.3 |
| Cardiac disorders（心臓障害） | 9 | 2.3 | 5 | 1.3 | 3 | 0.8 | 4 | 1.2 | 6 | 1.9 | 27 | 6.9 | 10 | 2.6 | 9 | 2.5 | 8 | 2.3 | 12 | 3.7 | 8 | 2.6 | 47 | 12.0 |
| Atrial fibrillation（心房細動） | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 2 | 0.5 | 3 | 0.8 | 2 | 0.6 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 10 | 2.6 |
| Vascular disorders（血管障害） | 16 | 4.1 | 6 | 1.6 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 5 | 1.6 | 30 | 7.7 | 11 | 2.8 | 5 | 1.4 | 3 | 0.9 | 7 | 2.2 | 5 | 1.6 | 31 | 7.9 |
| Hypertension（高血圧） | 8 | 2.0 | 2 | 0.5 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 14 | 3.6 | 5 | 1.3 | 4 | 1.1 | 2 | 0.6 | 3 | 0.9 | 4 | 1.3 | 18 | 4.6 |
| Renal and urinary disorders（腎および尿路障害） | 10 | 2.6 | 3 | 0.8 | 6 | 1.7 | 4 | 1.2 | 3 | 0.9 | 26 | 6.6 | 7 | 1.8 | 6 | 1.7 | 4 | 1.2 | 3 | 0.9 | 1 | 0.3 | 21 | 5.4 |
| Eye disorders（眼障害） | 2 | 0.5 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 3 | 0.9 | 4 | 1.3 | 11 | 2.8 | 8 | 2.0 | 3 | 0.8 | 1 | 0.3 | 5 | 1.5 | 5 | 1.6 | 22 | 5.6 |

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

表 8: 4 いずれかの群で全期間に 2%以上に認められた有害事象の発現時期別（90 日ごと）の要約（プラセボ群 vs. 本薬 18 mg 群）－Treated set（1305-0023 試験：DBL1）（続き）

| SOC | Placebo | | | | | | | | | | | | Nerandomilast 18 mg bid | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | ≤90 days | | >90 to ≤180 days | | >180 to ≤270 days | | >270 to ≤360 days | | >360 days | | Total | | ≤90 days | | >90 to ≤180 days | | >180 to ≤270 days | | >270 to ≤360 days | | >360 days | | Total | |
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Hepatobiliary disorders（肝胆道系障害） | 5 | 1.3 | 3 | 0.8 | 2 | 0.6 | 2 | 0.6 | 3 | 0.9 | 15 | 3.8 | 6 | 1.5 | 0 | 0.0 | 4 | 1.2 | 5 | 1.5 | 1 | 0.3 | 16 | 4.1 |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)（良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）） | 2 | 0.5 | 4 | 1.1 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 3 | 0.9 | 10 | 2.6 | 2 | 0.5 | 1 | 0.3 | 7 | 2.0 | 4 | 1.2 | 2 | 0.6 | 16 | 4.1 |
| Ear and labyrinth disorders（耳および迷路障害） | 2 | 0.5 | 2 | 0.5 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 7 | 1.8 | 5 | 1.3 | 3 | 0.8 | 1 | 0.3 | 5 | 1.5 | 2 | 0.6 | 16 | 4.1 |
| Vertigo（回転性めまい） | 0 | 0.0 | 2 | 0.5 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 3 | 0.8 | 5 | 1.3 | 2 | 0.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 8 | 2.0 |
| Reproductive system and breast disorders（生殖系および乳房障害） | 4 | 1.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 5 | 1.6 | 11 | 2.8 | 1 | 0.3 | 6 | 1.7 | 5 | 1.5 | 1 | 0.3 | 0 | 0.0 | 13 | 3.3 |
| Blood and lymphatic system disorders（血液およびリンパ系障害） | 2 | 0.5 | 4 | 1.1 | 4 | 1.1 | 2 | 0.6 | 2 | 0.6 | 14 | 3.6 | 4 | 1.0 | 2 | 0.6 | 3 | 0.9 | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 12 | 3.1 |
| Anaemia（貧血） | 0 | 0.0 | 3 | 0.8 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 6 | 1.5 | 3 | 0.8 | 2 | 0.6 | 2 | 0.6 | 1 | 0.3 | 1 | 0.3 | 9 | 2.3 |

MedDRA version used for reporting: 27.1
AE：有害事象，bid：1 日 2 回（投与），DBL1：初回データベースロック，MedDRA：国際医薬用語集，N：number，PT：基本語，SOC：器官別大分類
有害事象の発現日に基づき，評価期間を治験薬投与開始から 90 日間ごとに区分した。
「Number of patients」は，各評価期間に評価対象（残存効果期間の終了まで）であった被験者数を示す。
「Patients with at least 1 AE」は，各評価期間でいずれかの有害事象が初めて観察された被験者数を示す。
引用元：CTD 5.3.5.1-03-03_1305-0023 試験 J-specific_206893_11189367_Table 15.3.99: 1