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：	2.7.6 個々の試験のまとめ
文書作成日：	10 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
臨床試験一覧表 16
1. 生物薬剤学試験 25
1.1 海外第 I 相試験（1305-0020 試験［参考資料：CTD 5.3.1.1-01］） 25
1.1.1 計画 25
1.1.1.1 治験名 25
1.1.1.2 治験実施施設 25
1.1.1.3 公表文献 25
1.1.1.4 治験フェーズ 25
1.1.1.5 目的 25
1.1.1.6 方法 25
1.1.1.7 被験者数 25
1.1.1.8 診断 25
1.1.1.9 主な組入れ基準 25
1.1.1.10 治験薬 26
1.1.1.11 投与期間 26
1.1.1.12 臨床薬理に関する評価基準 26
1.1.1.13 安全性に関する評価基準 26
1.1.1.14 解析方法 26
1.1.2 結果 27
1.1.2.1 治験対象及び治験実施計画書の遵守状況 27
1.1.2.2 臨床薬理 27
1.1.2.3 安全性 27
1.1.2.4 結論 28
1.2 海外第 I 相試験（1305-0028 試験［参考資料：CTD 5.3.1.1-02］） 29
1.2.1 計画 29
1.2.1.1 治験名 29
1.2.1.2 治験実施施設 29
1.2.1.3 公表文献 29
1.2.1.4 治験フェーズ 29
1.2.1.5 目的 29
1.2.1.6 方法 29
1.2.1.7 被験者数 29
1.2.1.8 診断 30
1.2.1.9 主な組入れ基準 30
1.2.1.10 治験薬 30
1.2.1.11 投与期間 30

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

1.2.1.12 臨床薬理に関する評価基準 30
1.2.1.13 安全性に関する評価基準 30
1.2.1.14 解析方法 30
1.2.2 結果 31
1.2.2.1 治験対象及び治験実施計画書の遵守状況 31
1.2.2.2 臨床薬理 31
1.2.2.3 安全性 34
1.2.2.4 結論 35
1.3 海外第 I 相試験（1305-0030 試験［参考資料：CTD 5.3.1.1-03，04］） 37
1.3.1 計画 37
1.3.1.1 治験名 37
1.3.1.2 治験実施施設 37
1.3.1.3 公表文献 37
1.3.1.4 治験フェーズ 37
1.3.1.5 目的 37
1.3.1.6 方法 37
1.3.1.7 被験者数 37
1.3.1.8 診断 37
1.3.1.9 主な組入れ基準 37
1.3.1.10 治験薬 38
1.3.1.11 投与期間 38
1.3.1.12 臨床薬理に関する評価基準 38
1.3.1.13 安全性に関する評価基準 38
1.3.1.14 解析方法 39
1.3.2 結果 39
1.3.2.1 治験対象及び治験実施計画書の遵守状況 39
1.3.2.2 臨床薬理 39
1.3.2.3 安全性 40
1.3.2.4 結論 40
1.4 海外第 I 相試験（1305-0039 試験［評価資料：CTD 5.3.1.1-05］） 41
1.4.1 計画 41
1.4.1.1 治験名 41
1.4.1.2 治験実施施設 41
1.4.1.3 公表文献 41
1.4.1.4 治験フェーズ 41
1.4.1.5 目的 41
1.4.1.6 方法 41
1.4.1.7 被験者数 41
1.4.1.8 診断 41
1.4.1.9 主な組入れ基準 42

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

1.4.1.10 治験薬 42
1.4.1.11 投与期間 42
1.4.1.12 臨床薬理に関する評価基準 42
1.4.1.13 安全性に関する評価基準 42
1.4.1.14 解析方法 42
1.4.2 結果 43
1.4.2.1 治験対象及び治験実施計画書の遵守状況 43
1.4.2.2 臨床薬理 43
1.4.2.3 安全性 44
1.4.2.4 結論 44
1.4.3 付録 45
1.5 海外第 I 相試験（1305-0051 試験［評価資料：CTD 5.3.1.2-01］） 47
1.5.1 計画 47
1.5.1.1 治験名 47
1.5.1.2 治験実施施設 47
1.5.1.3 公表文献 47
1.5.1.4 治験フェーズ 47
1.5.1.5 目的 47
1.5.1.6 方法 47
1.5.1.7 被験者数 47
1.5.1.8 診断 47
1.5.1.9 主な組入れ基準 48
1.5.1.10 治験薬 48
1.5.1.11 投与期間 48
1.5.1.12 臨床薬理に関する評価基準 48
1.5.1.13 安全性に関する評価基準 48
1.5.1.14 解析方法 48
1.5.2 結果 49
1.5.2.1 治験対象及び治験実施計画書の遵守状況 49
1.5.2.2 臨床薬理 49
1.5.2.3 安全性 50
1.5.2.4 結論 51
1.5.3 付録 51
1.6 海外第 I 相試験（1305-0037 試験［評価資料：CTD 5.3.1.2-02］） 53
1.6.1 計画 53
1.6.1.1 治験名 53
1.6.1.2 治験実施施設 53
1.6.1.3 公表文献 53
1.6.1.4 治験フェーズ 53
1.6.1.5 目的 53

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

1.6.1.6 方法 53
1.6.1.7 被験者数 53
1.6.1.8 診断 53
1.6.1.9 主な組入れ基準 54
1.6.1.10 治験薬 54
1.6.1.11 投与期間 54
1.6.1.12 臨床薬理に関する評価基準 54
1.6.1.13 安全性に関する評価基準 54
1.6.1.14 解析方法 54
1.6.2 結果 55
1.6.2.1 治験対象及び治験実施計画書の遵守状況 55
1.6.2.2 臨床薬理 55
1.6.2.3 安全性 56
1.6.2.4 結論 56
1.6.3 付録 57
2. 臨床薬物動態（PK）試験 58
2.1 海外第 I 相試験（1305-0001 試験［参考資料：CTD 5.3.3.1-01］） 58
2.1.1 計画 58
2.1.1.1 治験名 58
2.1.1.2 治験実施施設 58
2.1.1.3 公表文献 58
2.1.1.4 治験フェーズ 58
2.1.1.5 目的 58
2.1.1.6 方法 58
2.1.1.7 被験者数 58
2.1.1.8 診断 59
2.1.1.9 主な組入れ基準 59
2.1.1.10 治験薬 59
2.1.1.11 投与期間 59
2.1.1.12 臨床薬理に関する評価基準 59
2.1.1.13 安全性に関する評価基準 59
2.1.1.14 解析方法 59
2.1.2 結果 60
2.1.2.1 治験対象及び治験実施計画書の遵守状況 60
2.1.2.2 臨床薬理 60
2.1.2.3 安全性 60
2.1.2.4 結論 61
2.2 海外第 I 相試験（1305-0002 試験［参考資料：CTD 5.3.3.1-02］） 62
2.2.1 計画 62
2.2.1.1 治験名 62

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

2.2.1.2 治験実施施設 62
2.2.1.3 公表文献 62
2.2.1.4 治験フェーズ 62
2.2.1.5 目的 62
2.2.1.6 方法 62
2.2.1.7 被験者数 62
2.2.1.8 診断 62
2.2.1.9 主な組入れ基準 63
2.2.1.10 治験薬 63
2.2.1.11 投与期間 63
2.2.1.12 臨床薬理に関する評価基準 63
2.2.1.13 安全性に関する評価基準 63
2.2.1.14 解析方法 64
2.2.2 結果 64
2.2.2.1 治験対象及び治験実施計画書の遵守状況 64
2.2.2.2 臨床薬理 64
2.2.2.3 安全性 65
2.2.2.4 結論 65
2.3 海外第 I 相試験（1305-0011 試験［参考資料：CTD 5.3.3.1-03］） 67
2.3.1 計画 67
2.3.1.1 治験名 67
2.3.1.2 治験実施施設 67
2.3.1.3 公表文献 67
2.3.1.4 治験フェーズ 67
2.3.1.5 目的 67
2.3.1.6 方法 67
2.3.1.7 被験者数 67
2.3.1.8 診断 68
2.3.1.9 主な組入れ基準 68
2.3.1.10 治験薬 68
2.3.1.11 投与期間 68
2.3.1.12 臨床薬理に関する評価基準 68
2.3.1.13 安全性に関する評価基準 69
2.3.1.14 解析方法 69
2.3.2 結果 69
2.3.2.1 治験対象及び治験実施計画書の遵守状況 69
2.3.2.2 臨床薬理 69
2.3.2.3 安全性 70
2.3.2.4 結論 71
2.4 海外第 I 相試験（1305-0016 試験［参考資料：CTD 5.3.3.1-04］） 72

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

2.4.1 計画 72
2.4.1.1 治験名 72
2.4.1.2 治験実施施設 72
2.4.1.3 公表文献 72
2.4.1.4 治験フェーズ 72
2.4.1.5 目的 72
2.4.1.6 方法 72
2.4.1.7 被験者数 72
2.4.1.8 診断 72
2.4.1.9 主な組入れ基準 72
2.4.1.10 治験薬 73
2.4.1.11 投与期間 73
2.4.1.12 臨床薬理に関する評価基準 73
2.4.1.13 安全性に関する評価基準 73
2.4.1.14 解析方法 73
2.4.2 結果 73
2.4.2.1 治験対象及び治験実施計画書の遵守状況 73
2.4.2.2 臨床薬理 74
2.4.2.3 安全性 74
2.4.2.4 結論 75
2.5 海外第 I 相試験（1305-0012 試験［参考資料：CTD 5.3.3.2-01，02］） 76
2.5.1 計画 76
2.5.1.1 治験名 76
2.5.1.2 治験実施施設 76
2.5.1.3 公表文献 76
2.5.1.4 治験フェーズ 76
2.5.1.5 目的 76
2.5.1.6 方法 76
2.5.1.7 被験者数 76
2.5.1.8 診断 76
2.5.1.9 主な組入れ基準 77
2.5.1.10 治験薬 77
2.5.1.11 投与期間 77
2.5.1.12 安全性に関する評価基準 77
2.5.1.13 臨床薬理に関する評価基準 77
2.5.1.14 解析方法 77
2.5.2 結果 78
2.5.2.1 治験対象及び治験実施計画書の遵守状況 78
2.5.2.2 安全性 78
2.5.2.3 臨床薬理 80

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

2.5.2.4 結論 80
2.6 国内第 I 相試験（1305-0017 試験［参考資料：CTD 5.3.3.3-01］） 81
2.6.1 計画 81
2.6.1.1 治験名 81
2.6.1.2 治験実施施設 81
2.6.1.3 公表文献 81
2.6.1.4 治験フェーズ 81
2.6.1.5 目的 81
2.6.1.6 方法 81
2.6.1.7 被験者数 82
2.6.1.8 診断 82
2.6.1.9 主な組入れ基準 82
2.6.1.10 治験薬 82
2.6.1.11 投与期間 82
2.6.1.12 臨床薬理に関する評価基準 82
2.6.1.13 安全性に関する評価基準 82
2.6.1.14 解析方法 83
2.6.2 結果 83
2.6.2.1 治験対象及び治験実施計画書の遵守状況 83
2.6.2.2 臨床薬理 83
2.6.2.3 安全性 84
2.6.2.4 結論 84
2.7 海外第 I 相試験（1305-0024 試験［参考資料：CTD 5.3.3.3-02］） 85
2.7.1 計画 85
2.7.1.1 治験名 85
2.7.1.2 治験実施施設 85
2.7.1.3 公表文献 85
2.7.1.4 治験フェーズ 85
2.7.1.5 目的 85
2.7.1.6 方法 85
2.7.1.7 被験者数 85
2.7.1.8 診断 85
2.7.1.9 主な組入れ基準 86
2.7.1.10 治験薬 86
2.7.1.11 投与期間 86
2.7.1.12 臨床薬理に関する評価基準 86
2.7.1.13 安全性に関する評価基準 86
2.7.1.14 解析方法 86
2.7.2 結果 86
2.7.2.1 治験対象及び治験実施計画書の遵守状況 86

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

2.7.2.2 臨床薬理 87
2.7.2.3 安全性 87
2.7.2.4 結論 87
2.8 海外第 I 相試験（1305-0025 試験［評価資料：CTD 5.3.3.3-03］） 88
2.8.1 計画 88
2.8.1.1 治験名 88
2.8.1.2 治験実施施設 88
2.8.1.3 公表文献 88
2.8.1.4 治験フェーズ 88
2.8.1.5 目的 88
2.8.1.6 方法 88
2.8.1.7 被験者数 88
2.8.1.8 診断 89
2.8.1.9 主な組入れ基準 89
2.8.1.10 治験薬 89
2.8.1.11 投与期間 89
2.8.1.12 臨床薬理に関する評価基準 89
2.8.1.13 安全性に関する評価基準 90
2.8.1.14 解析方法 90
2.8.2 結果 90
2.8.2.1 治験対象及び治験実施計画書の遵守状況 90
2.8.2.2 臨床薬理 91
2.8.2.3 安全性 92
2.8.2.4 結論 93
2.8.3 付録 93
2.9 海外第 I 相試験（1305-0027 試験［評価資料：CTD 5.3.3.3-04］） 95
2.9.1 計画 95
2.9.1.1 治験名 95
2.9.1.2 治験実施施設 95
2.9.1.3 公表文献 95
2.9.1.4 治験フェーズ 95
2.9.1.5 目的 95
2.9.1.6 方法 95
2.9.1.7 被験者数 95
2.9.1.8 診断 96
2.9.1.9 主な組入れ基準 96
2.9.1.10 治験薬 96
2.9.1.11 投与期間 96
2.9.1.12 臨床薬理に関する評価基準 96
2.9.1.13 安全性に関する評価基準 96

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

2.9.1.14 解析方法 97
2.9.2 結果 97
2.9.2.1 治験対象及び治験実施計画書の遵守状況 97
2.9.2.2 臨床薬理 97
2.9.2.3 安全性 98
2.9.2.4 結論 99
2.9.3 付録 99
2.10 国内第 I 相試験（1305-0038 試験［評価資料：CTD 5.3.3.3-05］） 101
2.10.1 計画 101
2.10.1.1 治験名 101
2.10.1.2 治験実施施設 101
2.10.1.3 公表文献 101
2.10.1.4 治験フェーズ 101
2.10.1.5 目的 101
2.10.1.6 方法 101
2.10.1.7 被験者数 101
2.10.1.8 診断 101
2.10.1.9 主な組入れ基準 102
2.10.1.10 治験薬 102
2.10.1.11 投与期間 102
2.10.1.12 臨床薬理に関する評価基準 102
2.10.1.13 安全性に関する評価基準 102
2.10.1.14 解析方法 102
2.10.2 結果 102
2.10.2.1 治験対象及び治験実施計画書の遵守状況 102
2.10.2.2 臨床薬理 103
2.10.2.3 安全性 103
2.10.2.4 結論 103
2.10.3 付録 103
2.11 海外第 I 相試験（1305-0015 試験［評価資料：CTD 5.3.3.4-01］） 105
2.11.1 計画 105
2.11.1.1 治験名 105
2.11.1.2 治験実施施設 105
2.11.1.3 公表文献 105
2.11.1.4 治験フェーズ 105
2.11.1.5 目的 105
2.11.1.6 方法 105
2.11.1.7 被験者数 105
2.11.1.8 診断 105
2.11.1.9 主な組入れ基準 106

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

2.11.1.10 治験薬 106
2.11.1.11 投与期間 106
2.11.1.12 臨床薬理に関する評価基準 106
2.11.1.13 安全性に関する評価基準 106
2.11.1.14 解析方法 106
2.11.2 結果 107
2.11.2.1 治験対象及び治験実施計画書の遵守状況 107
2.11.2.2 臨床薬理 107
2.11.2.3 安全性 108
2.11.2.4 結論 108
2.11.3 付録 109
2.12 海外第 I 相試験（1305-0033 試験［評価資料：CTD 5.3.3.4-02］） 112
2.12.1 計画 112
2.12.1.1 治験名 112
2.12.1.2 治験実施施設 112
2.12.1.3 公表文献 112
2.12.1.4 治験フェーズ 112
2.12.1.5 目的 112
2.12.1.6 方法 112
2.12.1.7 被験者数 112
2.12.1.8 診断 112
2.12.1.9 主な組入れ基準 113
2.12.1.10 治験薬 113
2.12.1.11 投与期間 113
2.12.1.12 臨床薬理に関する評価基準 113
2.12.1.13 安全性に関する評価基準 113
2.12.1.14 解析方法 113
2.12.2 結果 114
2.12.2.1 治験対象及び治験実施計画書の遵守状況 114
2.12.2.2 臨床薬理 114
2.12.2.3 安全性 115
2.12.2.4 結論 115
2.12.3 付録 115
2.13 海外第 I 相試験（1305-0034 試験［評価資料：CTD 5.3.3.4-03］） 117
2.13.1 計画 117
2.13.1.1 治験名 117
2.13.1.2 治験実施施設 117
2.13.1.3 公表文献 117
2.13.1.4 治験フェーズ 117
2.13.1.5 目的 117

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

2.13.1.6 方法 117
2.13.1.7 被験者数 117
2.13.1.8 診断 117
2.13.1.9 主な組入れ基準 118
2.13.1.10 治験薬 118
2.13.1.11 投与期間 118
2.13.1.12 臨床薬理に関する評価基準 118
2.13.1.13 安全性に関する評価基準 118
2.13.1.14 解析方法 118
2.13.2 結果 119
2.13.2.1 治験対象及び治験実施計画書の遵守状況 119
2.13.2.2 臨床薬理 119
2.13.2.3 安全性 120
2.13.2.4 結論 121
2.13.3 付録 122
2.14 海外第 I 相試験（1305-0113 試験［評価資料：CTD 5.3.3.4-04］） 125
2.14.1 計画 125
2.14.1.1 治験名 125
2.14.1.2 治験実施施設 125
2.14.1.3 公表文献 125
2.14.1.4 治験フェーズ 125
2.14.1.5 目的 125
2.14.1.6 方法 125
2.14.1.7 被験者数 125
2.14.1.8 診断 125
2.14.1.9 主な組入れ基準 125
2.14.1.10 治験薬 126
2.14.1.11 投与期間 126
2.14.1.12 臨床薬理に関する評価基準 126
2.14.1.13 安全性に関する評価基準 126
2.14.1.14 解析方法 126
2.14.2 結果 127
2.14.2.1 治験対象及び治験実施計画書の遵守状況 127
2.14.2.2 臨床薬理 127
2.14.2.3 安全性 128
2.14.2.4 結論 130
2.14.3 付録 130
2.15 海外第 I 相試験（1305-0119 試験［評価資料：CTD 5.3.3.4-05］） 133
2.15.1 計画 133
2.15.1.1 治験名 133

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

2.15.1.2 治験実施施設 133
2.15.1.3 公表文献 133
2.15.1.4 治験フェーズ 133
2.15.1.5 目的 133
2.15.1.6 方法 133
2.15.1.7 被験者数 133
2.15.1.8 診断 133
2.15.1.9 主な組入れ基準 134
2.15.1.10 治験薬 134
2.15.1.11 投与期間 134
2.15.1.12 臨床薬理に関する評価基準 134
2.15.1.13 安全性に関する評価基準 134
2.15.1.14 解析方法 135
2.15.2 結果 135
2.15.2.1 治験対象及び治験実施計画書の遵守状況 135
2.15.2.2 臨床薬理 135
2.15.2.3 安全性 136
2.15.2.4 結論 137
2.15.3 付録 138
3. 臨床薬力学（PD）試験 140
3.1 海外第 I 相試験（1305-0026 試験［評価資料：CTD 5.3.4.1-01］） 140
3.1.1 計画 140
3.1.1.1 治験名 140
3.1.1.2 治験実施施設 140
3.1.1.3 公表文献 140
3.1.1.4 治験フェーズ 140
3.1.1.5 目的 140
3.1.1.6 方法 140
3.1.1.7 被験者数 141
3.1.1.8 診断 141
3.1.1.9 主な組入れ基準 141
3.1.1.10 治験薬 141
3.1.1.11 投与期間 142
3.1.1.12 臨床薬理に関する評価基準 142
3.1.1.13 安全性に関する評価基準 142
3.1.1.14 解析方法 142
3.1.2 結果 143
3.1.2.1 治験対象及び治験実施計画書の遵守状況 143
3.1.2.2 臨床薬理 143
3.1.2.3 安全性 143

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

3.1.2.4 結論 145
3.1.3 付録 145
4. 有効性及び安全性試験 153
4.1 国際共同第 II 相試験（1305-0013 試験［評価資料：CTD 5.3.5.1-01-01］） 153
4.1.1 計画 153
4.1.1.1 治験名 153
4.1.1.2 治験実施施設 153
4.1.1.3 公表文献 153
4.1.1.4 治験フェーズ 153
4.1.1.5 目的 153
4.1.1.6 方法 153
4.1.1.7 被験者数 153
4.1.1.8 診断 154
4.1.1.9 主な組入れ基準 154
4.1.1.10 治験薬 154
4.1.1.11 投与期間 154
4.1.1.12 有効性/臨床薬理に関する評価基準 155
4.1.1.13 安全性に関する評価基準 155
4.1.1.14 解析方法 155
4.1.2 結果 156
4.1.2.1 治験対象及び治験実施計画書の遵守状況 156
4.1.2.2 有効性/臨床薬理 157
4.1.2.3 安全性 161
4.1.2.4 結論 164
4.1.3 付録 164
4.1.3.1 日本人集団 164
4.1.3.2 帳票 168
4.2 国際共同第 III 相試験（1305-0014 試験［評価資料：CTD 5.3.5.1-02-01］） 187
4.2.1 計画 187
4.2.1.1 治験名 187
4.2.1.2 治験実施施設 187
4.2.1.3 公表文献 187
4.2.1.4 治験フェーズ 187
4.2.1.5 目的 187
4.2.1.6 方法 187
4.2.1.7 被験者数 187
4.2.1.8 診断 188
4.2.1.9 主な組入れ基準 188
4.2.1.10 治験薬 188
4.2.1.11 投与期間 188

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

4.2.1.12 有効性/臨床薬理に関する評価基準 189
4.2.1.13 安全性に関する評価基準 189
4.2.1.14 解析方法 190
4.2.2 結果 190
4.2.2.1 治験対象及び治験実施計画書の遵守状況 190
4.2.2.2 有効性/臨床薬理 193
4.2.2.3 安全性 201
4.2.2.4 結論 203
4.2.3 付録 204
4.3 国際共同第 III 相試験（1305-0023 試験［評価資料：CTD 5.3.5.1-03-01］） 346
4.3.1 計画 346
4.3.1.1 治験名 346
4.3.1.2 治験実施施設 346
4.3.1.3 公表文献 346
4.3.1.4 治験フェーズ 346
4.3.1.5 目的 346
4.3.1.6 方法 346
4.3.1.7 被験者数 346
4.3.1.8 診断 347
4.3.1.9 主な組入れ基準 347
4.3.1.10 治験薬 347
4.3.1.11 投与期間 347
4.3.1.12 有効性/臨床薬理に関する評価基準 348
4.3.1.13 安全性に関する評価基準 348
4.3.1.14 解析方法 349
4.3.2 結果 349
4.3.2.1 治験対象及び治験実施計画書の遵守状況 349
4.3.2.2 有効性/臨床薬理 351
4.3.2.3 安全性 358
4.3.2.4 結論 360
4.3.3 付録 361

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

臨床試験一覧表

表 1　　臨床試験一覧表

試験の種類	試験番号 資料番号	試験の目的	試験デザイン 及び対照の種類	被験薬 投与量 投与経路	被験者数	健康被験者 又は患者	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類	資料区分
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書									
BA（食事の影響）	1305-0020 CTD 5.3.1.1-01	ネランドミラスト（以下，本薬）錠剤を食後及び絶食後に経口投与したときの相対的 BA の評価	第 I 相 ランダム化，2 期 2 群クロスオーバー，非盲検	投与 T：本薬 24 mg を高脂肪の朝食後に単回投与 投与 R：本薬 24 mg を夜間（10 時間以上）絶食後に単回投与 経口投与	合計：12 名	健康男性被験者	単回投与	完了 総括報告書	参考
BA（及び食事の影響）	1305-0028 CTD 5.3.1.1-02	本薬の C1 製剤（第 III 相試験使用製剤）の相対的 BA を本薬の TF2 製剤と比較して評価する，及び C1 製剤の PK に対する食事の影響を評価する	第 I 相 ランダム化，3-way クロスオーバー，非盲検	投与 T1：本薬 C1 製剤 18 mg を絶食後に単回投与 投与 T2：本薬 C1 製剤 18 mg を食後に単回投与 投与 R：本薬 TF2 製剤 18 mg を絶食後に単回投与 経口投与	合計：24 名	健康被験者	単回投与	完了 総括報告書	参考

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

表 1　　臨床試験一覧表（続き）

試験の種類	試験番号 資料番号	試験の目的	試験デザイン 及び対照の種類	被験薬 投与量 投与経路	被験者数	健康被験者 又は患者	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類	資料区分
BA（絶対的）	1305-0030 CTD 5.3.1.1-03 Errata sheet CTD 5.3.1.1-04	本薬を経口投与したときの絶対的 BA の確認	第 I 相 固定順序（投与 T-投与 R），非盲検	投与 T：本薬 18 mg を単回経口投与 投与 R：[^{14}C]-本薬 100 µg を単回静脈内投与	合計：8 名	健康男性被験者	単回投与	完了 総括報告書	参考
BA（食事の影響）	1305-0039 CTD 5.3.1.1-05	本薬の C2 製剤（市販予定製剤）18 mg 錠の PK に対する食事の影響を評価	第 I 相 ランダム化，2 期 2 群クロスオーバー，非盲検	投与 T：本薬 C2 製剤 18 mg を高脂肪・高カロリーの朝食後に単回投与 投与 R：本薬 C2 製剤 18 mg を夜間（10 時間以上）絶食後に単回投与 経口投与	合計：18 名	健康被験者	単回投与	完了 総括報告書	評価
5.3.1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書									
BE	1305-0051 CTD 5.3.1.2-01	本薬の C2 製剤（市販予定製剤）及び C1 製剤（第 III 相試験使用製剤）9 mg 錠の BE を検討	第 I 相 ランダム化，2 期 2 群クロスオーバー，非盲検	投与 T：本薬 C2 製剤 9 mg 投与 R：本薬 C1 製剤 9 mg 経口投与	合計：64 名	健康被験者	単回投与	完了 総括報告書	評価
BE	1305-0037 CTD 5.3.1.2-02	本薬の C2 製剤（市販予定製剤）及び C1 製剤（第 III 相試験使用製剤）18 mg 錠の BE の検討	第 I 相 ランダム化，2 期 2 群クロスオーバー，非盲検	投与 T：本薬 C2 製剤 18 mg 投与 R：本薬 C1 製剤 18 mg 経口投与	合計：64 名	健康被験者	単回投与	完了 総括報告書	評価

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

表 1　　臨床試験一覧表（続き）

試験の種類	試験番号 資料番号	試験の目的	試験デザイン 及び対照の種類	被験薬 投与量 投与経路	被験者数	健康被験者 又は患者	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類	資料区分
5.3.3.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書									
PK（SRD）	1305-0001 CTD 5.3.3.1-01 代謝物プロファイリング報告書 CTD 4.2.2.4-06	本薬を単回漸増投与したときの安全性，忍容性，PK 及び PD の評価	第 I 相 用量群内：部分的ランダム化，プラセボ対照，単盲検	本薬：0.02，0.06，0.2，0.6，2，4，8，16 及び 24 mg を単回投与 プラセボ 経口投与	合計：70 名 本薬：54 名（各用量群 6 名） プラセボ：16 名	健康男性被験者	単回投与	完了 総括報告書	参考
PK（MRD）	1305-0002 CTD 5.3.3.1-02	本薬を反復漸増投与したときの安全性，忍容性及び PK の評価	第 I 相 各用量群内：ランダム化，プラセボ対照，二重盲検	本薬：1 mg 及び 6 mg bid プラセボ 経口投与	合計：24 名 本薬：18 名（各用量群 9 名） プラセボ：6 名	健康男性被験者	14 日間	完了 総括報告書	参考
PK（SRD/MRD）	1305-0011 CTD 5.3.3.1-03 代謝物プロファイリング報告書 CTD 4.2.2.4-07	本薬を単回漸増投与及び反復漸増投与したときの安全性，忍容性及び PK の検討	第 I 相 各用量群内：部分的ランダム化，プラセボ対照，単盲検（SRD パート）及び二重盲検（MRD パート）	本薬 SRD パート：36 mg 及び 48 mg を単回投与 MRD パート：6 mg 及び 12 mg bid プラセボ 経口投与	合計：42 名 本薬：28 名 SRD パート：12 名（各用量群 6 名） MRD パート：16 名（各用量群 8 名） プラセボ：14 名	健康男性被験者	SRD パート：単回投与 MRD パート：14 日間	完了 総括報告書	参考

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

表 1　　臨床試験一覧表（続き）

試験の種類	試験番号 資料番号	試験の目的	試験デザイン 及び対照の種類	被験薬 投与量 投与経路	被験者数	健康被験者 又は患者	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類	資料区分
PK（ADME）	1305-0016 CTD 5.3.3.1-04 代謝物プロファイリング報告書 CTD 4.2.2.4-05	本薬及びその代謝物 BI 764333（M480）の PK（マスバランス，排泄経路及び代謝を含む）の検討	第 I 相 非ランダム化，非対照，非盲検	[^{14}C]-本薬 18 mg を単回投与 経口投与	合計：6 名	健康男性被験者	単回投与	完了 総括報告書	参考
5.3.3.2 患者における PK 及び初期忍容性試験報告書									
PK 及び安全性	1305-0012 CTD 5.3.3.2-01 Errata sheet CTD 5.3.3.2-02	本薬の安全性，忍容性，及び PK の評価	第 Ic 相 ランダム化，プラセボ対照，二重盲検	本薬：18 mg bid プラセボ 経口投与	合計：15 名 本薬：10 名 プラセボ：5 名	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 IPF 患者	最長 12 週間	完了 総括報告書	参考
5.3.3.3 内因性要因を検討した PK 試験報告書									
PK（日本人）	1305-0017 CTD 5.3.3.3-01	日本人被験者に本薬を単回漸増投与したときの安全性，忍容性及び PK の検討	第 I 相 各用量群内：ランダム化，プラセボ対照，二重盲検	本薬：12 mg 及び 24 mg を単回投与 プラセボ 経口投与	合計：16 名 本薬：12 名（各用量群 6 名） プラセボ：4 名	日本人健康男性被験者	単回投与	完了 総括報告書	参考
PK（中国人）	1305-0024 CTD 5.3.3.3-02	中国人被験者に本薬を単回投与したときの PK，安全性及び忍容性の検討	第 I 相 非ランダム化，非対照，非盲検	本薬：9 mg 及び 18 mg を単回投与 経口投与	合計：24 名（各用量群 12 名）	中国人健康被験者	単回投与	完了 総括報告書	参考

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

表 1　　臨床試験一覧表（続き）

試験の種類	試験番号 資料番号	試験の目的	試験デザイン 及び対照の種類	被験薬 投与量 投与経路	被験者数	健康被験者 又は患者	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類	資料区分
PK（腎機能障害）	1305-0025 CTD 5.3.3.3-03	本薬の PK に対する重度及び中等度腎機能障害の影響を検討	第 I 相 非ランダム化，個別マッチング（individual-matching），非盲検	本薬：18 mg を単回投与 経口投与	合計：26 名 正常な腎機能を有する被験者：10 名 中等度の腎機能障害を有する被験者：8 名 重度の腎機能障害を有する被験者：8 名	腎機能障害を有する被験者又は正常な腎機能を有する被験者	単回投与	完了 総括報告書	評価
PK（肝機能障害）	1305-0027 CTD 5.3.3.3-04	軽度（Child-Pugh A）及び中等度（Child-Pugh B）の肝機能障害が本薬の PK，安全性及び忍容性に及ぼす影響を検討	第 I 相 非ランダム化，個別マッチング（individual-matching），非盲検	本薬：18 mg を単回投与 経口投与	合計：28 名 正常な肝機能を有する被験者：12 名 軽度の肝機能障害を有する被験者：8 名 中等度の肝機能障害を有する被験者：8 名	肝機能障害を有する被験者又は正常な肝機能を有する被験者	単回投与	完了 総括報告書	評価

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

表 1　　臨床試験一覧表（続き）

試験の種類	試験番号 資料番号	試験の目的	試験デザイン 及び対照の種類	被験薬 投与量 投与経路	被験者数	健康被験者 又は患者	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類	資料区分
PK（日本人）	1305-0038 CTD 5.3.3.3-05	日本人被験者を対象として，本薬を単回投与したときの本薬の R 体のエナンチオマー（R-BI 1015550）の PK を検討	第 I 相 非ランダム化，非対照，非盲検	本薬 9 mg 及び 18 mg を単回投与 経口投与	12 名（各用量群 6 名）	健康日本人男性被験者	単回投与	完了 総括報告書	評価
5.3.3.4 外因性要因を検討した PK 試験報告書									
PK（DDI）	1305-0015 CTD 5.3.3.4-01	イトラコナゾールの反復投与の併用が本薬の単回投与時の PK に与える影響を検討	第 I 相 固定順序（投与 R-投与 T），非盲検	投与 T：イトラコナゾール 200 mg qd 12 日間投与の投与 4 日目に本薬 6 mg を単回投与 投与 R：本薬 6 mg を単独単回投与 経口投与	合計：16 名	健康男性被験者	本薬：単回投与 イトラコナゾール：12 日間	完了 総括報告書	評価
PK（DDI）	1305-0033 CTD 5.3.3.4-02	本薬 18 mg がミダゾラムの PK に及ぼす誘導作用の検討	第 I 相 固定順序（投与 R-投与 T），非盲検	投与 T：13 日間の本薬 18 mg bid（Day −13～Day −1）の後，Day 1 の朝に本薬 18 mg qd 及びミダゾラム 2 mg を投与する 投与 R：ミタゾラム 2 mg を単独単回投与 経口投与	合計：15 名	健康男性被験者	本薬：14 日間 ミダゾラム：単回投与	完了 総括報告書	評価

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

表 1　　臨床試験一覧表（続き）

試験の種類	試験番号 資料番号	試験の目的	試験デザイン 及び対照の種類	被験薬 投与量 投与経路	被験者数	健康被験者 又は患者	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類	資料区分
PK （DDI）	1305-0034 CTD 5.3.3.4-03	本薬 18 mg の 1 日 2 回反復経口投与がニンテダニブ及びピルフェニドンの単回経口投与時の PK に及ぼす影響を検討	第 I 相 固定順序（投与 R-投与 T），非盲検	投与 T：本薬 18 mg bid を 10 日間（Day −6～Day 4）投与する。Day 1 にピルフェニドン 267 mg を単回投与及び Day 2 にニンテダニブ 100 mg を単回投与する。 投与 R：Day 1 にピルフェニドン 267 mg を単回投与及び Day 2 にニンテダニブ 100 mg を単回投与 経口投与	合計：14 名	健康男性被験者	本薬：10 日間 ニンテダニブ及びピルフェニドン：単回投与	完了 総括報告書	評価
PK （DDI）	1305-0113 CTD 5.3.3.4-04	ボセンタンの反復投与が本薬の単回投与時の PK に与える影響を検討	第 I 相 固定順序（投与 R-投与 T），非盲検	投与 T：Day −14 から Day 3 まで（17 日間）ボセンタン 125 mg bid を投与する。Day 1 の空腹時に本薬 18 mg を単回経口投与 投与 R：Day 1 に本薬 18 mg を単独単回投与 経口投与	合計：16 名	健康男性被験者	本薬：単回投与 ボセンタン：17 日間	完了 総括報告書	評価

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

表 1　　臨床試験一覧表（続き）

試験の種類	試験番号 資料番号	試験の目的	試験デザイン 及び対照の種類	被験薬 投与量 投与経路	被験者数	健康被験者 又は患者	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類	資料区分
PK（DDI）	1305-0119 CTD 5.3.3.4-05	カルバマゼピンの反復投与が本薬の単回投与時の PK に与える影響を検討	第 I 相 固定順序（投与 R-投与 T），非盲検	投与 T：Day −18～Day 6 の食後にカルバマゼピン（200 mg qd から開始し，400 mg qd, 600 mg qd へ段階的に漸増）を反復経口投与する。Day 1 の空腹時に本薬 18 mg を単回経口投与 投与 R：Day 1 に本薬 18 mg を単独単回投与 経口投与	合計：16 名	健康男性被験者	本薬：単回投与 カルバマゼピン：23 日間	完了 総括報告書	評価
5.3.4.1 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書									
PD（thorough QT）	1305-0026 CTD 5.3.4.1-01	QT/QTc 間隔及びその他の心電図パラメータに対する本薬の治療用量の単回投与及び治療用量を超える用量の単回投与の影響を評価	第 I 相 ランダム化，プラセボ対照，二重盲検（ポジティブコントロールのモキシフロキサシンは非盲検），5 期クロスオーバー	投与 L（治療用量）： 本薬 30 mg 投与 H（治療用量を超える用量）： 本薬 48 mg 投与 M（実薬対照）： モキシフロキサシン 400 mg 投与 P1 及び P2（2 期のプラセボ）： プラセボ 単回経口投与	合計：46 名	健康被験者	単回投与	完了 総括報告書	評価

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

表 1　　臨床試験一覧表（続き）

試験の種類	試験番号 資料番号	試験の目的	試験デザイン 及び対照の種類	被験薬 投与量 投与経路	被験者数	健康被験者 又は患者	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類	資料区分
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書									
有効性及び安全性	1305-0013 CTD 5.3.5.1-01	本薬の有効性，安全性，及び忍容性の検討	第 II 相 ランダム化，プラセボ対照，二重盲検	本薬 18 mg bid プラセボ 経口投与	合計：147 名 本薬：97 名 プラセボ：50 名	IPF 患者	12 週間	完了 総括報告書	評価
有効性及び安全性	1305-0014 （FIBRONEER™ –IPF） CTD 5.3.5.1-02-01	本薬の有効性，安全性，及び忍容性の検討	第 III 相 ランダム化，プラセボ対照，二重盲検	本薬 9 mg bid 及び 18 mg bid プラセボ 経口投与	合計：1177 名 本薬 9 mg bid：392 名 本薬 18 mg bid：392 名 プラセボ：393 名	IPF 患者	52 週間以上	完了 総括報告書 （DBL1：主要解析，DBL2：最終解析）	評価
有効性及び安全性	1305-0023 （FIBRONEER™ –ILD） CTD 5.3.5.1-03-01	本薬の有効性，安全性，及び忍容性の検討	第 III 相 ランダム化，プラセボ対照，二重盲検	本薬 9 mg bid 及び 18 mg bid プラセボ 経口投与	合計：1176 名 本薬 9 mg bid：393 名 本薬 18 mg bid：391 名 プラセボ：392 名	PPF 患者	52 週間以上	完了 総括報告書 （DBL1：主要解析）	評価

ADME：吸収，分布，代謝，排泄，AF：抗線維化薬，BA：バイオアベイラビリティ，BE：生物学的同等性，bid：1 日 2 回，C1：[redacted]のフィルムコート錠（第 III 相試験使用製剤），C2：[redacted]のフィルムコート錠（市販予定製剤），DBL：データベースロック，DDI：薬物相互作用，IPF：特発性肺線維症，MRD：反復漸増投与，PD：薬力学，PK：薬物動態，PPF：進行性肺線維症，qd：1 日 1 回，QT：心電図の Q 波開始から T 波終了までの時間，QTc：補正 QT 間隔，R：Reference，SRD：単回漸増投与，T：Test，TF：Trial formulation

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

1. 生物薬剤学試験

1.1 海外第 I 相試験（1305-0020 試験［参考資料：CTD 5.3.1.1-01］）

1.1.1 計画

1.1.1.1 治験名

Relative bioavailability of BI 1015550 following oral administration under fed and fasted conditions in healthy male subjects

1.1.1.2 治験実施施設

ドイツ 1 施設

1.1.1.3 公表文献

なし

1.1.1.4 治験フェーズ

第 I 相

1.1.1.5 目的

本治験の主要目的は，BI 1015550（ネランドミラスト［以下，本薬］）錠剤製剤を食後（T）及び絶食後（R）に経口投与したときの相対的バイオアベイラビリティを評価することであった。

1.1.1.6 方法

本治験は，非盲検，ランダム化，単回投与，2 期 2 群クロスオーバーデザイン試験であった。

1.1.1.7 被験者数

計画時：組入れ 12 名

解析時：組入れ 12 名

群 1（投与順：食後/絶食後［T/R］）：
組入れ 6 名，投与 6 名，解析（主要評価項目）6 名

群 2（投与順：絶食後/食後［R/T］）：
組入れ 6 名，投与 6 名，解析（主要評価項目）6 名

1.1.1.8 診断

該当なし

1.1.1.9 主な組入れ基準

年齢が 18 歳以上かつ 55 歳以下で，体格指数（BMI）が 18.5 kg/m^2 以上 29.9 kg/m^2 以下の健康男性被験者を組み入れた。

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

1.1.1.10　治験薬

BI 被験薬

本薬（錠剤：1 錠の含量は 6 mg）

用量：　24 mg（6 mg 錠を 4 錠）

投与方法：　高脂肪・高カロリーの朝食後（T）及び 10 時間以上の夜間絶食後（R）に，240 mL の水とともに経口投与した。

対照薬

なし

1.1.1.11　投与期間

各単回投与（食後［T］及び絶食後［R］）の間には 7 日間以上のウォッシュアウト期間を設定した。

1.1.1.12　臨床薬理に関する評価基準

主要評価項目

- $AUC_{0\text{-}tz}$
- C_{max}

副次評価項目

- $AUC_{0\text{-}\infty}$

なお，本治験では，生体試料中薬物濃度分析法に非キラル測定法を用いたため，非キラル体の結果を示した。

1.1.1.13　安全性に関する評価基準

安全性は，有害事象（臨床的に問題となる身体所見を含む），安全性に関する臨床検査（便潜血及び便中カルプロテクチン検査を含む），12 誘導心電図及びバイタルサイン（血圧，脈拍数）に基づいて評価した。

1.1.1.14　解析方法

すべての評価項目で記述統計量を算出した。

相対的バイオアベイラビリティは，主要評価項目（本薬の $AUC_{0\text{-}tz}$ 及び C_{max}）及び副次評価項目（本薬の $AUC_{0\text{-}\infty}$）の幾何平均（gMean）比（T/R）として評価した。さらに，比の両側 90%信頼区間（CI）も算出した。本解析は，2 つの片側 t 検定に対応しており，有意水準はそれぞれ 5%とした。検定ではなく推定に主眼を置いていたため，許容範囲は規定しなかった。対数変換した薬物動態（PK）パラメータについて，「順序」，「順序内の被験者」，「期間」及び「投与群」の効果を含む分散分析（ANOVA）モデルを使用した。CI は ANOVA からの残差に基づいて算出した。中間解析は実施しなかった。

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

1.1.2　結果

1.1.2.1　治験対象及び治験実施計画書の遵守状況

12 名が治験薬の投与を受け（食後/絶食後［T/R］が 6 名，絶食後/食後［R/T］が 6 名），11 名が治験実施計画書に従って治験を完了した。1 名（R/T）が，有害事象により治験薬の投与を中止した。重要な治験実施計画書からの逸脱は報告されなかった。被験者 12 名全員が白人で，ヒスパニック系又はラテン系の被験者はいなかった。被験者の平均年齢は 43.3 歳（標準偏差［SD］10.8），年齢の範囲は 21～53 歳であった。平均 BMI は 25.77 kg/m^2（SD 3.20 kg/m^2）であった。群 1 及び群 2 の人口統計学的特性及びベースライン特性に偏りは認められなかった。

1.1.2.2　臨床薬理

絶食後に本薬 24 mg を投与後，本薬の血漿中濃度が速やかに上昇し，約 1.25 時間で C_{max} に達し，その後少なくとも 2 相性の減衰を示した。食後に本薬 24 mg を投与後，本薬の血漿中濃度が投与後 3 時間まで徐々に上昇し，その後絶食時の消失と同様の挙動を示した。C_{max} 及び t_{max} を除き，すべての PK パラメータの gMean は，絶食後及び食後で同程度であった。

相対的バイオアベイラビリティについては，主要評価項目（本薬の AUC_{0-tz} 及び C_{max}）及び副次評価項目（本薬の $AUC_{0-\infty}$）の調整済み gMean（幾何標準誤差［gSE］），調整済み gMean 比（T/R）及び gMean 比の両側 90% CI を表 1.1.2.2: 1 に要約する。

表 1.1.2.2: 1　本薬の相対的バイオアベイラビリティ（調整済み幾何学平均値）

Parameter	Adjusted gMean (gSE)		Adjusted gMean ratio (T/R)	2-sided 90% CI		Intra-individ. gCV
	T (N=11)	R (N=12)	[%]	Lower [%]	Upper [%]	[%]
Primary endpoints						
AUC_{0-tz} [nmol·h/L]	4164.32 (1.06)	4057.42 (1.06)	102.63	98.31	107.15	5.5
C_{max} [nmol/L]	404.34 (1.06)	511.29 (1.06)	79.08	69.96	89.40	16.0
Secondary endpoint						
$AUC_{0-\infty}$ [nmol·h/L]	4232.24 (1.06)	4131.48 (1.06)	102.44	97.80	107.30	5.9

引用元：CTD 5.3.1.1-01_1305-0020 試験_c20307414_Table 15.5.1: 1

調整済み gMean 比及び gMean 比の CI に基づいた相対的バイオアベイラビリティの統計学的評価では，食事により，C_{max} の調整済み gMean は 20.9%減少したが，AUC_{0-tz} 及び $AUC_{0-\infty}$の調整済み gMean はそれぞれ 2.6%及び 2.4%上昇した。AUC_{0-tz} 及び $AUC_{0-\infty}$の gMean 比の両側 90% CI は，生物学的同等性の範囲内であった。

1.1.2.3　安全性

本薬を投与された 12 名中 6 名（50.0%）の被験者に 1 件以上の有害事象が認められた。有害事象は，主に本薬 24 mg を絶食後に投与した後に認められた（絶食後投与 5/12 名［41.7%］，食後投与 1/11 名［9.1%］）。

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

よくみられる有害事象の MedDRA 器官別大分類は，「神経系障害」（3/12 名［25.0%］）及び「感染症および寄生虫症」（2/12 名［16.7%］）であった。最もよくみられる有害事象の MedDRA 基本語は，頭痛（3/12 名［25.0%］）であった（絶食後投与 2/12 名［16.7%］，食後投与 1/11 名［9.1%］）。

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，12 名中 2 名（16.7%）の被験者に認められ，2 名とも本薬 24 mg を絶食後に投与した後に認められた。治験薬と因果関係ありと判断された有害事象の MedDRA 基本語は，軽度の下痢及び軽度の頭痛であった（それぞれ 1/12 名［8.3%］）。

治験薬の投与中止に至った有害事象は，1 件認められた（絶食後投与群の被験者で認められた上咽頭炎［中等度］）。重症度が中等度の有害事象は 2 件認められたが，その他のすべての有害事象は軽度であった。死亡，重篤な有害事象，治験実施計画書で規定した特に注目すべき有害事象，及び医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドライン E3 に基づくその他の重要な有害事象は認められなかった。すべての有害事象は，治験終了までに回復した。安全性に関する臨床検査の各項目，12 誘導心電図及びバイタルサインでは，臨床的に問題となる所見は認められなかった。

1.1.2.4　　結論

本薬 24 mg 単回経口投与において，絶食後に比べて高脂肪・高カロリー食摂取後では C_{max} は 21.0%減少したが，本薬の総曝露量に大きな差は認められなかった。

本治験の健康男性被験者では，本薬 24 mg を絶食後及び食後に投与したときの忍容性は良好であった。このことから，本薬投与前の食事の有無は，本薬の安全性に影響を与えないと考えられる。

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

1.2　海外第 I 相試験（1305-0028 試験［参考資料：CTD 5.3.1.1-02］）

1.2.1　計画

1.2.1.1　治験名

Relative bioavailability comparison of BI 1015550 as the intended commercial formulation (iCF) versus trial formulation 2 and iCF with and without food following oral administration in healthy subjects (an open-label, randomised, single-dose, three-way crossover trial)

1.2.1.2　治験実施施設

ドイツ 1 施設

1.2.1.3　公表文献

なし

1.2.1.4　治験フェーズ

第 I 相

1.2.1.5　目的

本治験の主要目的は，健康被験者を対象に，BI 1015550（ネランドミラスト［以下，本薬］）の iCF 製剤（以下，C1 製剤）を単回経口投与したときの相対的バイオアベイラビリティを本薬の Trial Formulation 2 製剤（以下, TF2 製剤）と比較して評価すること, 及び C1 製剤の薬物動態（PK）に対する食事の影響を評価することであった。

1.2.1.6　方法

本治験は，ランダム化，非盲検，単回投与，3-way クロスオーバーデザインであった。各被験者は各投与期に単回投与を受ける 3 つの投与期に参加し，各単回投与の間には 7 日間以上のウォッシュアウト期間を設けた。被験者を 3 つの投与順序（投与期の参加順序）のうちの 1 つにランダム割付けした。

1.2.1.7　被験者数

計画時：組入れ 24 名

解析時：組入れ 24 名

	投与	解析（主要評価項目）
全体	24 名	24 名
C1 製剤（18 mg 錠）絶食後投与（投与：T1）	23 名	23 名
C1 製剤（18 mg 錠）食後投与（投与：T2）	23 名	23 名
TF2 製剤（18 mg 錠）絶食後投与（投与：R）	24 名	24 名

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

1.2.1.8　診断

該当なし

1.2.1.9　主な組入れ基準

年齢が 18 歳以上かつ 55 歳以下で，体格指数（BMI）が 18.5 kg/m^2 以上 29.9 kg/m^2 以下の健康被験者を組み入れた。

1.2.1.10　治験薬

BI 被験薬　本薬（C1 製剤，18 mg フィルムコート錠［T］）
用量：18 mg（18 mg 錠を 1 錠）
投与方法：10 時間以上の夜間絶食後に 240 mL の水とともに経口投与（T1），
及び高カロリーの朝食後に 240 mL の水とともに経口投与（T2）

対照薬　本薬（TF2 製剤，6 mg フィルムコート錠［R］）
用量：18 mg（6 mg 錠を 3 錠）
投与方法：10 時間以上の夜間絶食後に 240 mL の水とともに経口投与（R）

1.2.1.11　投与期間

3 つの投与期でそれぞれ T1，T2 及び R を単回投与した。各単回投与の間には 7 日間以上のウォッシュアウト期間を設けた。

1.2.1.12　臨床薬理に関する評価基準

主要評価項目は BI 1015550 の $AUC_{0\text{-}tz}$ 及び C_{max}，副次評価項目は BI 1015550 の $AUC_{0\text{-}\infty}$とした。

本薬を投与すると，ヒトでは，本薬の薬理学的活性のある R 体のエナンチオマー（以下，R-BI 1015550）から S 体のエナンチオマーへのキラル反転が一部で生じることが分かっている。そのため，本治験で採取した PK 測定用検体は，キラル測定法を用いて，R-BI 1015550 の血漿中濃度も測定し，再解析した。BI 1015550 及び R-BI 1015550 の両方で，主要及び副次評価項目を示すために，治験総括報告書を改訂した。

1.2.1.13　安全性に関する評価基準

安全性は，有害事象（臨床的に問題となる身体所見を含む），安全性に関する臨床検査，12 誘導心電図，バイタルサイン（血圧及び脈拍数），及び体重に基づいて評価した。

1.2.1.14　解析方法

TF2 製剤に対する C1 製剤の相対的バイオアベイラビリティは，主要評価項目（$AUC_{0\text{-}tz}$ 及び C_{max}）及び副次評価項目（$AUC_{0\text{-}\infty}$）の幾何平均（gMean）比（T1/R）として評価した。C1 製剤に対する食事の影響は，主要及び副次評価項目の gMean 比（T2/T1）として評価した。さらに，gMean 比の両側 90%信頼区間（CI）も算出した。本解析は，2 つの片側 t 検定に対応しており，有意水準は

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

それぞれ 5%である。本試験は検定ではなく推定に主眼を置いたため，正式な仮説検定を実施せず，許容範囲も規定しなかった。対数変換した PK パラメータについて，「順序」，「順序内の被験者」，「期間」，及び「投与群」の効果を含む分散分析（ANOVA）モデルを使用した。90% CI は ANOVA からの残差に基づいて算出した。すべての評価項目で記述統計量を算出した。

PK の解析には，薬物動態解析対象集団（PKS）を用い，安全性解析には，治験薬を 1 回以上投与したすべての被験者を含めた treated set を用いた。正式な中間解析は計画又は実施しなかった。

1.2.2 結果

1.2.2.1 治験対象及び治験実施計画書の遵守状況

24 名が本治験に組み入れられ，治験薬を投与された。1 名の被験者で，投与順序 1（R/T1/T2）の最初の治験薬投与後に有害事象が認められたため，当該被験者はすべての投与期を完了できなかった。しかし，当該被験者は，治験薬投与終了時来院に参加したため，本治験を完了したものとみなした。その他のすべての被験者は，治験実施計画書に従い投与を完了した。被験者の内訳は投与順序間で大きな差はなかった（各投与順序に 8 名を割り付けた）。すべての被験者が計画された観察期間を治験実施計画書に従い完了した。重大な治験実施計画書からの逸脱は報告されなかった。本治験に組み入れられた 24 名の健康被験者のうち，男性は 15 名（62.5%），女性は 9 名（37.5%）であった。すべての被験者の人種は白人であり，そのうちヒスパニック系又はラテン系民族は 1 名（4.2%）であった。被験者の平均年齢は，39.4 歳（標準偏差［SD］：11.9，範囲：22～54 歳）であった。平均 BMI は，24.6 kg/m^2（SD：2.6，範囲：21～30 kg/m^2）であった。

1.2.2.2 臨床薬理

BI 1015550 の PK パラメータ

本治験の主要及び副次評価項目の BI 1015550 の各 PK パラメータを投与別に表 1.2.2.2: 1 に要約する。投与間で，$AUC_{0\text{-}tz}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$，及び C_{max} の gMean は，それぞれ 2290～3000 nmol•h/L，2780～3050 nmol•h/L，及び 313～364 nmol/L の範囲であった。

表 1.2.2.2: 1　BI 1015550 の薬物動態パラメータの要約（主解析）– PKS

	TF2-fast (R)			C1-fast (T1)			C1-fed (T2)		
Parameter	N	gMean	gCV (%)	N	gMean	gCV (%)	N	gMean	gCV (%)
$AUC_{0\text{-}tz}$ (nmol•h/L)	24	2290	194	23	2740	34.7	23	3000	31.2
$AUC_{0\text{–}\infty}$ (nmol•h/L)	23	2970	30.0	23	2780	35.1	23	3050	31.7
C_{max} (nmol/L)	24	313	165	23	364	36.6	23	323	22.7

引用元：CTD 5.3.1.1-02_1305-0028 試験_c40013550_Table 15.6.2: 1

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

BI 1015550 の TF2 製剤絶食後投与に対する C1 製剤絶食後投与の相対的バイオアベイラビリティ

BI 1015550 の TF2 製剤絶食後投与に対する C1 製剤絶食後投与の C_{max}，AUC_{0-tz}，及び $AUC_{0-\infty}$ の調整済み gMean 比（幾何標準誤差［gSE］）は，それぞれ 118.00%（1.21），121.12%（1.22），及び 93.79%（1.02）であった（表 1.2.2.2: 2）。AUC_{0-tz} 及び C_{max} の 90% CI の上限は 125%を超えた。TF2 製剤を絶食後投与したときの血漿中濃度プロファイルが，1 名の被験者で予想外に低い値を示した。製剤の影響を検討するために，当該プロファイルを除いて感度分析を行った結果，AUC_{0-tz} 及び C_{max} の調整済み gMean 比は異なる値となり（それぞれ 93.63%及び 94.36%），いずれの 90% CI も 80%～125%の範囲内となった。

表 1.2.2.2: 2　BI 1015550 の TF2 製剤絶食後投与（R）に対する C1 製剤絶食後投与（T1）の調整済み幾何平均及び相対的バイオアベイラビリティ（被験者をランダム効果とした主解析）– PKS

	C1-fast (T1)		TF2-fast (R)		gMean ratio (T1/R; %)	gSE	90% CI		Intra-individual gCV (%)
	n[1]	gMean	n[1]	gMean			Lower limit (%)	Upper limit (%)	
Primary endpoints									
C_{max} (nmol/L)	23	369.61	24	313.23	118.00	1.21	85.82	162.25	72.2
AUC_{0-tz} (nmol•h/L)	23	2774.77	24	2290.99	121.12	1.22	86.14	170.30	78.5
Secondary endpoint									
$AUC_{0-\infty}$ (nmol•h/L)	23	2766.37	23	2949.42	93.79	1.02	90.49	97.21	7.1

1　各投与の解析に含めた被験者数
引用元：CTD 5.3.1.1-02_1305-0028 試験_c40013550_Table 15.5.1.1: 1

BI 1015550 の C1 製剤絶食後投与に対する C1 製剤食後投与の相対的バイオアベイラビリティ

BI 1015550 の C1 製剤絶食後投与に対する C1 製剤食後投与の C_{max}，AUC_{0-tz}，及び $AUC_{0-\infty}$の調整済み gMean 比（gSE）は，それぞれ 87.94%（1.21），108.13%（1.23），及び 109.51%（1.02）であった（表 1.2.2.2: 3）。AUC_{0-tz} 及び C_{max} の 90% CI の下限は 80%を下回り，AUC_{0-tz} の 90% CI の上限は 125%を超えた。TF2 製剤を絶食後投与したときの血漿中濃度プロファイルが，1 名の被験者で予想外に低い値を示した。C1 製剤に対する食事の影響を検討するために，当該プロファイルを除いて感度分析を行った結果，AUC_{0-tz} 及び C_{max} の調整済み gMean 比はわずかに異なる値となり（それぞれ 109.31%及び 88.82%），いずれの 90% CI も 80%～125%の範囲内となった。

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

表 1.2.2.2: 3　BI 1015550 の C1 製剤絶食後投与（T1）に対する C1 製剤食後投与（T2）の調整済み幾何平均及び相対的バイオアベイラビリティ（被験者をランダム効果とした主解析）– PKS

	C1-fed (T2)		C1-fast (T1)		gMean ratio (T2/T1; %)	gSE	90% CI		Intra-individual gCV (%)
	n[1]	gMean	n[1]	gMean			Lower limit (%)	Upper limit (%)	
Primary endpoints									
C_{max} (nmol/L)	23	325.05	23	369.61	87.94	1.21	63.77	121.28	72.2
AUC_{0-tz} (nmol•h/L)	23	3000.36	23	2774.77	108.13	1.23	76.68	152.48	78.5
Secondary endpoint									
$AUC_{0-\infty}$ (nmol•h/L)	23	3029.45	23	2766.37	109.51	1.02	105.72	113.44	7.1

1　各投与の解析に含めた被験者数
引用元：CTD 5.3.1.1-02_1305-0028 試験_c40013550_Table 15.5.1.2: 1

R-BI 1015550 の薬物動態パラメータ

本治験の主要及び副次評価項目の各 PK パラメータを，R-BI 1015550 の値として投与別に表 1.2.2.2: 4 に要約する。投与間で，AUC_{0-tz}，$AUC_{0-\infty}$，及び C_{max} の gMean は，それぞれ 1900～2500 nmol•h/L，2340～2530 nmol•h/L，及び 307～352 nmol/L の範囲であった。

表 1.2.2.2: 4　R-BI 1015550 の薬物動態パラメータの要約（事後解析）– PKS

	TF2-fast (R)			C1-fast (T1)			C1-fed (T2)		
Parameter	N	gMean	gCV (%)	N	gMean	gCV (%)	N	gMean	gCV (%)
AUC_{0-tz} (nmol•h/L)	24	1900	197	23	2310	29.6	23	2500	26.9
$AUC_{0-\infty}$ (nmol•h/L)	23	2460	27.0	23	2340	30.0	23	2530	27.2
C_{max} (nmol/L)	24	307	166	23	352	35.4	23	319	23.8

引用元：CTD 5.3.1.1-02_1305-0028 試験_c40013550_Table 15.6.2: 2

R-BI 1015550 の TF2 製剤絶食後投与に対する C1 製剤絶食後投与の相対的バイオアベイラビリティ

R-BI 1015550 の TF2 製剤絶食後投与に対する C1 製剤絶食後投与の統計学的比較では，投与群には C1 製剤絶食後投与と TF2 製剤絶食後投与のみを含め，BI 1015550 の解析と同様の ANOVA モデルを用いた。TF2 製剤絶食後投与に対する C1 製剤絶食後投与の C_{max}，AUC_{0-tz}，及び $AUC_{0-\infty}$ の調整済み gMean 比（gSE）は，それぞれ 115.63%（1.26），122.01%（1.29），及び 95.01%（1.02）であった（表 1.2.2.2: 5）。$AUC_{0-\infty}$の 90% CI は 80%～125%の範囲内であったが，AUC_{0-tz} 及び C_{max} の 90% CI は 80%～125%の範囲外であった。絶食後に TF2 製剤を投与したときの血漿中濃度プロファイルが，1 名の被験者で予想外に低い値を示した。製剤の影響を検討するために，当該プロファイルを除いて感度分析を行った結果，AUC_{0-tz} 及び C_{max} の調整済み gMean 比は異なる値となり（それぞれ 94.47%及び 92.85%），いずれの 90% CI も 80%～125%の範囲内となった。

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

表 1.2.2.2: 5　R-BI 1015550 の TF2 製剤絶食後投与（R）に対する C1 製剤絶食後投与（T1）の調整済み幾何平均及び相対的バイオアベイラビリティ（被験者をランダム効果とした事後解析）– PKS

	C1-fast (T1)		TF2-fast (R)		gMean ratio (T1/R; %)	gSE	90% CI		Intra-individual gCV (%)
	n[1]	gMean	n[1]	gMean			Lower limit (%)	Upper limit (%)	
Primary endpoints									
C_{max} (nmol/L)	23	354.92	24	306.94	115.63	1.26	77.64	172.22	93.3
AUC_{0-tz} (nmol•h/L)	23	2316.47	24	1898.63	122.01	1.29	79.25	187.84	104.0
Secondary endpoint									
$AUC_{0-\infty}$ (nmol•h/L)	23	2321.41	23	2443.30	95.01	1.02	91.39	98.77	7.5

1　各投与の解析に含めた被験者数
引用元：CTD 5.3.1.1-02_1305-0028 試験_c40013550_Table 15.5.5.1: 1

R-BI 1015550 の C1 製剤絶食後投与に対する C1 製剤食後投与の相対的バイオアベイラビリティ

R-BI 1015550 の C1 製剤絶食後投与に対する C1 製剤食後投与の統計学的比較では，投与群には C1 製剤絶食後投与と C1 製剤食後投与のみを含め，BI 1015550 の解析と同様の ANOVA モデルを用いた。C1 製剤絶食後投与に対する C1 製剤食後投与の C_{max}, AUC_{0-tz} 及び $AUC_{0-\infty}$ の調整済み gMean 比（gSE）は，それぞれ 90.74%（1.07），108.56%（1.02），及び 108.30%（1.02）であった（表 1.2.2.2: 6）。90% CI はすべて 80%～125%の範囲内であった。

表 1.2.2.2: 6　R-BI 1015550 の C1 製剤絶食後投与（T1）に対する C1 製剤食後投与（T2）の調整済み幾何平均及び相対的バイオアベイラビリティ（被験者をランダム効果とした事後解析）– PKS

	C1-fed (T2)		C1-fast (T1)		gMean ratio (T2/T1; %)	gSE	90% CI		Intra-individual gCV (%)
	n[1]	gMean	n[1]	gMean			Lower limit (%)	Upper limit (%)	
Primary endpoints									
C_{max} (nmol/L)	23	321.96	23	354.81	90.74	1.07	80.82	101.87	23.0
AUC_{0-tz} (nmol•h/L)	23	2519.96	23	2321.17	108.56	1.02	104.33	112.97	7.8
Secondary endpoint									
$AUC_{0-\infty}$ (nmol•h/L)	23	2551.27	23	2355.74	108.30	1.02	103.90	112.89	8.2

1　各投与の解析に含めた被験者数
引用元：CTD 5.3.1.1-02_1305-0028 試験_c40013550_Table 15.5.5.2: 1

1.2.2.3　安全性

本薬を投与された 24 名中 15 名（62.5%）の被験者に有害事象が認められた（C1 製剤絶食後投与 : 9/23 名［39.1%］, TF2 製剤絶食後投与 : 7/24 名［29.2%］, C1 製剤食後投与 : 6/23 名［26.1%］）。よくみられる有害事象の MedDRA 器官別大分類は，「神経系障害」（7/24 名，29.2%），「胃腸障害」（3/24 名，12.5%），「筋骨格系および結合組織障害」（2/24 名，8.3%），及び「皮膚および皮下組織障害」（2/24 名，8.3%）であった。最もよくみられる有害事象の MedDRA 基本語は，頭痛（7/24 名，29.2%）であった（C1 製剤絶食後投与 : 3/23 名［13.0%］，TF2 製剤絶食後投与 :

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

5/24 名［20.8%］，C1 製剤食後投与：2/23 名［8.7%］）。その他のすべての MedDRA 基本語は，各 1 名の被験者にのみ認められた。

投与順序 1（R/T1/T2）に割付けされた 1 名の被験者は，投与順序の最初の単回投与（TF2 製剤絶食後投与）を受けた後の残存効果期間の終了時に有害事象（徐脈）が認められたため，治験実施計画書で計画されていた C1 製剤絶食後投与及び C1 製剤食後投与を受けなかった。本事象は，重症度が軽度で，治療介入することなく同日に消失し，治験担当医師に治験薬と因果関係なしと判断された。当該被験者は，割付けされた投与順序の 2 回目以降の治験薬投与（C1 製剤絶食後投与及び C1 製剤食後投与）を受けなかったが，治験薬投与終了時来院に参加したため，本治験を完了したものとみなした。

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は，24 名中 11 名（45.8%）の被験者に認められた（C1 製剤絶食後投与：6/23 名［26.1%］，TF2 製剤絶食後投与：5/24［20.8%］，C1 製剤食後投与：4/23 名［17.4%］）。最もよくみられる治験薬と因果関係ありと判断された有害事象は頭痛（7/24 名，29.2%）であった（C1 製剤絶食後投与：3/23 名［13.0%］，TF2 製剤絶食後投与：5/24［20.8%］，C1 製剤食後投与：2/23 名［8.7%］）。頭痛の重症度は，2 件が中等度であったが，その他はいずれも軽度であった。すべての頭痛は，治療介入の有無を問わず同日又は翌日に消失した。その他の治験薬と因果関係ありと判断された有害事象（上腹部痛，鼓腸，悪心，疲労，頻尿，及び勃起不全）は，各 1 名の被験者に認められ，いずれも軽度で，治験終了時までに消失した。

臨床検査値（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）に臨床的に問題となる所見が 1 名の被験者に 1 件認められ，当該被験者のクレアチンキナーゼ値が追加で測定されることとなった。その結果，臨床的に問題があると判断され，有害事象（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）として報告された。

当該有害事象は，当初，治験担当医師に治験薬と因果関係ありと判断されたが，当該被験者の臨床経過（治験薬投与 2 日後に激しい肉体労働をしたときに生じた「腕の筋肉の疲労感」を除き臨床症状がなかったこと，及び後続の治験薬投与後にも問題となるような臨床検査の異常値が認められなかったこと）から，治験担当医師は，当該有害事象と本薬との因果関係は低いと判断した。当該有害事象は，重症度が軽度で，治験終了時までに消失した。その他の臨床検査値に臨床的に問題となる変化は認められなかった。

死亡，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象，治験実施計画書で規定した特に注目すべき有害事象，又は医薬品規制調和国際会議ガイドライン E3 に基づくその他の重要な有害事象は報告されなかった。上述の徐脈 1 件を除き，バイタルサイン又は 12 誘導心電図に臨床的に問題となる変化は認められなかった。

1.2.2.4　　結論

C1 製剤と TF2 製剤との間で絶食後投与したときの曝露量に大きな差はなかった。また，C1 製剤を絶食後と食後に投与したときの曝露量にも，臨床的に問題となる影響はみられなかった。

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

本治験の健康被験者では，本薬の 2 つの異なる製剤（C1 製剤及び TF2 製剤）を投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

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

1.3　海外第 I 相試験（1305-0030 試験［参考資料：CTD 5.3.1.1-03，04］）

1.3.1　計画

1.3.1.1　治験名

Investigation of pharmacokinetics and absolute oral bioavailability of BI 1015550 administered as an oral dose with an intravenous microtracer dose of [^{14}C]-BI 1015550 in healthy male volunteers

1.3.1.2　治験実施施設

オランダ 1 施設

1.3.1.3　公表文献

なし

1.3.1.4　治験フェーズ

第 I 相

1.3.1.5　目的

BI 1015550（ネランドミラスト［以下，本薬］）を経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティを確認すること

1.3.1.6　方法

本治験は，非ランダム化，非盲検，1 期，単群試験であった。

1.3.1.7　被験者数

計画時：組入れ 8 名
解析時：組入れ 8 名，投与 8 名，解析（主要評価項目）8 名

1.3.1.8　診断

該当なし

1.3.1.9　主な組入れ基準

年齢が 18 歳以上かつ 65 歳以下で，体格指数（BMI）が 18.5 kg/m^2 以上 29.9 kg/m^2 以下の健康男性被験者を組み入れた。

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

1.3.1.10　治験薬

被験薬　本薬（フィルムコート錠，投与 T）

用量：18 mg

投与方法：10 時間以上夜間絶食後，240 mL の水とともに経口投与した。

対照薬　非標識の本薬と ^{14}C 標識本薬の混合物（以下，[^{14}C]-本薬）（静注用溶液，投与 R）

用量：[^{14}C]-本薬 100 μg

[^{14}C]-本薬 100 μg は，非標識の本薬 90 μg 及び ^{14}C 標識本薬 10 μg の混合物であり，[^{14}C]-本薬 10 μg/mL の静注用溶液として 10 mL 投与した（約 40 kBq 相当）。

投与方法：10 時間以上夜間絶食後，本薬 18 mg を経口投与して 1.5 時間後（t_{max} に相当）に，15 分かけて静脈内投与した。

1.3.1.11　投与期間

経口投与（投与 T）：Day 1（本薬の投与 1 日目）に本薬を単回経口投与

静脈内投与（投与 R）：Day 1 に本薬を経口投与して 1.5 時間後に[^{14}C]-本薬を 15 分かけて単回静脈内投与

1.3.1.12　臨床薬理に関する評価基準

主要評価項目は以下の薬物動態（PK）パラメータとした。

- [^{14}C]-本薬を静脈内投与したときの ^{14}C 標識放射能の $AUC_{0-\infty}$
- 本薬を経口投与したときの $AUC_{0-\infty}$

副次評価項目は，本薬を経口投与したときの C_{max} とした。

なお，本治験では，生体試料中薬物濃度分析法にキラル測定法を用いたため，キラル体の結果を示した。

主要及び副次評価項目は, 本薬の薬理学的活性のある R 体のエナンチオマー（以下, R-BI 1015550）に基づき解析した。

1.3.1.13　安全性に関する評価基準

本薬の安全性及び忍容性の評価は，有害事象（臨床的に問題となる身体所見を含む）のモニタリング，安全性に関する臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査及び尿検査）及び心電図の実施，バイタルサイン（血圧及び脈拍数）の記録，並びに静脈内投与後の注射部位の局所忍容性の評価に基づいて実施した。

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

1.3.1.14　解析方法

安全性解析には，治験薬を 1 回以上投与したすべての被験者を含めた treated set を用いた。PK パラメータの解析には，薬物動態解析対象集団（PKS）を用いた。PKS には，treated set のうち，PK 評価に影響を及ぼすような治験実施計画書からの逸脱又は PK 評価不能により除外されることなく，主要又は副次評価項目のうち 1 つ以上の PK パラメータについてデータが得られたすべての被験者を含めた。

絶対的バイオアベイラビリティは，用量補正した主要評価項目（$AUC_{0-\infty}$）の調整済み幾何平均（gMean）比（投与 T/投与 R）として評価した。さらに，gMean 比の両側 90%信頼区間も算出した。本解析は，2 つの片側 t 検定に対応しており，有意水準はそれぞれ 5%とした。検定ではなく推定に主眼を置いていたため，許容範囲を規定しなかった。対数変換した PK パラメータについて，「製剤」を固定効果，「被験者」を変量効果として含む分散分析（ANOVA）モデルを使用した。副次評価項目は，主要評価項目と同様の解析方法で統計学的に評価した。[^{14}C]-本薬を静脈内投与したときの ^{14}C 標識放射能の C_{max} に対する，本薬を経口投与したときの本薬の C_{max}（副次評価項目）の gMean 比を算出した（C_{max} はともに用量補正した）。モデルを用いた統計解析は，R-BI 1015550 についてのみ行った。すべての評価項目で記述統計量を算出した。

中間解析は計画及び実施しなかった。

1.3.2　結果

1.3.2.1　治験対象及び治験実施計画書の遵守状況

8 名の被験者を本治験に組み入れ，治験薬を投与した。8 名（100%）すべての被験者が治験実施計画書に従って本治験を完了した。本治験では重大な治験実施計画書からの逸脱は報告されなかった。

本治験で治験薬を投与した 8 名の健康男性被験者のうち，白人が 6 名（75%），アジア人及びマルチレイシャルが各 1 名（13%）であった。ヒスパニック/ラテン系民族はいなかった。被験者の平均年齢（標準偏差［SD］）は 28.9（13.9）歳で，平均 BMI（SD）は 22.6（1.9）kg/m^2 であった。

1.3.2.2　臨床薬理

主要及び副次評価項目は PKS を用いて解析した。本薬は R 体のエナンチオマーである R-BI 1015550 として投与されたが，ヒトでは，S 体のエナンチオマー（R-BI 1015550 の代謝物で，薬理学的に不活性な化合物）へのキラル反転が一部で生じる。^{14}C 標識本薬 10 µg を含む[^{14}C]-本薬 100 µg の静脈内投与に対する本薬 18 mg の単回経口投与の R-BI 1015550 の絶対的バイオアベイラビリティは 73.15%であった。また，経口投与したときの C_{max} は，静脈内投与したときの C_{max} の 33.58%であった（C_{max} はともに用量補正した，表 1.3.2.2: 1）。

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

表 1.3.2.2: 1 経口投与の絶対的バイオアベイラビリティ及びC_{max}（R-BI 1015550に基づく）（1305-0030 試験）– PKS

		R-BI 1015550 18 mg tablet (T)		^{14}C-R-BI 1015550 10 µg i.v. (R)		Comparison of oral and i.v. administration			
							90% confidence interval		Intra-individual gCV [%]
	n	Adjusted		Adjusted		Ratio	Lower	Upper	
		gMean	gSE	gMean	gSE	T/R [%]	limit [%]	limit [%]	
$AUC_{0-\infty,norm}$ [mmol·h/L/kg]	8	118.27	1.07	161.69	1.07	73.15	67.32	79.48	8.8
$C_{max, norm}$ [pmol/L/µg]	8	24.53	1.13	73.05	1.13	33.58	29.40	38.36	14.1

R-BI 1015550 及び ^{14}C-R-BI 1015550 は本薬の薬理学的活性のある R 体のエナンチオマーを指す。
引用元：CTD 5.3.1.1-03_1305-0030 試験_c41643191_Table 15.5.1: 1

1.3.2.3 安全性

本治験では，いずれの被験者でも治験薬投与中の有害事象は認められず，死亡又は重篤な有害事象も認められなかった。安全性に関する臨床検査，バイタルサイン及び心電図の評価では，臨床的に問題となる所見は認められなかった。本治験の健康男性被験者では，本薬の安全性及び忍容性は良好であった。

1.3.2.4 結論

本薬 18 mg の錠剤として経口投与したときの R-BI 1015550 の絶対的バイオアベイラビリティは，73.15%（90%信頼区間：67.32%，79.48%）であった。本治験の健康男性被験者では，本薬の安全性及び忍容性は良好であった。

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

1.4　海外第 I 相試験（1305-0039 試験［評価資料：CTD 5.3.1.1-05］）

1.4.1　計画

1.4.1.1　治験名

The effect of food on the pharmacokinetics of BI 1015550 (Formulation C2) following single oral dose administration in healthy subjects (an open-label, randomised, single-dose, two-period, two-sequence crossover design)

1.4.1.2　治験実施施設

ドイツ 1 施設

1.4.1.3　公表文献

なし

1.4.1.4　治験フェーズ

第 I 相

1.4.1.5　目的

本治験の主要目的は，BI 1015550（ネランドミラスト［以下，本薬］）の C2 製剤（市販予定製剤）18 mg 錠の薬物動態（PK）に対する食事の影響を評価することであった。

1.4.1.6　方法

本治験は，非盲検，単回投与，2 期，2 群クロスオーバーデザインであった。空腹時（R，Reference 投与）又は食後（T，Test 投与）に本薬を単回経口投与し，各単回投与の間には 10 日間以上のウォッシュアウト期間を設けた。すべての被験者を 2 つの投与順序（T-R 又は R-T）のいずれかにランダム割付けした。

1.4.1.7　被験者数

計画時：組入れ 18 名
解析時：組入れ 18 名

投与被験者数及び主要評価項目の解析対象被験者数：

	投与	解析
本薬 C2 製剤（18 mg 錠）空腹時投与（R）	18 名	18 名
本薬 C2 製剤（18 mg 錠）食後投与（T）	18 名	18 名

1.4.1.8　診断

該当せず

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

1.4.1.9　主な組入れ基準

年齢が 18 歳以上かつ 50 歳以下で，体格指数（BMI）が 18.5 kg/m^2 以上 29.9 kg/m^2 以下の健康被験者（男性及び女性各 6 名以上）を組み入れた。

1.4.1.10　治験薬

BI 被験薬

本薬 C2 製剤，フィルムコート錠

用量：　18 mg 単回投与

投与方法：　10 時間以上の夜間絶食後（R）又は高脂肪・高カロリーの朝食後（T）に，240 mL の水とともに経口投与した。

1.4.1.11　投与期間

空腹時（投与 R）及び食後（投与 T）の各単回投与の間には，10 日間以上のウォッシュアウト期間を設定した。

1.4.1.12　臨床薬理に関する評価基準

主要評価項目は R-BI 1015550（R 体のエナンチオマー）の $AUC_{0\text{-}tz}$ 及び C_{max}，副次評価項目は $AUC_{0\text{-}\infty}$とした。

本治験では，生体試料中薬物濃度分析法にキラル測定法を用い，R-BI 1015550 を測定した。

1.4.1.13　安全性に関する評価基準

本治験のその他の評価項目として，有害事象（臨床的に問題となる身体所見を含む），安全性に関する臨床検査，12 誘導心電図，バイタルサイン（血圧及び脈拍数）及び体重に基づき，本薬の安全性及び忍容性を評価した。

1.4.1.14　解析方法

すべての評価項目で記述統計量を算出した。

主要評価項目及び副次評価項目では，本薬に対する食事の影響を幾何平均（gMean）比（T/R）として評価した。さらに，比の両側 90%信頼区間（CI）も算出した。本解析は，2 つの片側 t 検定に対応しており，有意水準はそれぞれ 5%とした。検定ではなく推定に主眼を置いていたため，正式な仮説検定を実施せず，許容範囲も規定しなかった。対数変換した PK パラメータについて，「順序」，「順序内の被験者」，「期間」及び「投与群」の効果を含む分散分析（ANOVA）モデルを使用した。

CI は ANOVA からの残差に基づいて算出した。

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

PK の解析には，薬物動態解析対象集団（PKS）を用い，安全性解析には，治験薬を 1 回以上投与したすべての被験者を含めた Treated set を用いた。中間解析は計画及び実施しなかった。

1.4.2 結果

1.4.2.1 治験対象及び治験実施計画書の遵守状況

18 名が本治験に組み入れられ，治験薬を投与された。18 名のすべての被験者は，治験実施計画書に従い空腹時（R）及び食後（T）に本薬の単回投与を受けた。治験実施計画書からの重要な逸脱は報告されなかった。本治験に組み入れられた 18 名の健康被験者のうち，男性は 10 名（56%），女性は 8 名（44%）であった。18 名（100.0%）のすべての被験者の人種は白人であり，そのうちヒスパニック系又はラテン系民族は 1 名（6%）であった。被験者の平均年齢は，39.5 歳（標準偏差［SD］：6.8，範囲：26～49 歳）であった。平均 BMI は，25.32 kg/m^2（SD：2.66，範囲：20.2～29.5 kg/m^2）であった。現喫煙者は 3 名（17%），喫煙歴のある被験者は 4 名（22%），非喫煙者は 11 名（61%）であった。VAPE 製品/機器又は電子煙草の使用歴がある被験者は，1 名（6%）であった。

1.4.2.2 臨床薬理

PK の解析には PKS を用い，合計で 18 名の被験者が含まれた。

本薬に対する食事の影響は，対数変換した主要評価項目及び副次評価項目の PK パラメータ（C_{max}，$AUC_{0\text{-}tz}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$）に基づき，ANOVA モデルを用いて評価した（表 1.4.2.2: 1）。

R-BI 1015550 の C_{max} は，食後投与（T）の方が空腹時投与（R）よりも 14%低かった。これは，臨床的に問題となる差ではないと考える。

全身曝露量（$AUC_{0\text{-}tz}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$）は空腹時投与（R）と食後投与（T）との間で同程度であり，調整済み gMean 比の 90% CI は生物学的同等性の許容範囲内であった。

以上の結果より，C2 製剤投与後の R-BI 1015550 の PK に対する食事の影響は，臨床的に問題とならないことが示された。

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

表 1.4.2.2: 1　本薬（C2 製剤）18 mg を空腹時（R）及び食後（T）に単回経口投与したときの R-BI 1015550 の調整済み gMean 及び相対的バイオアベイラビリティ－PKS

PK parameter	Nerandomilast in fasted state (R) N = 18 Adjusted gMean (gSE)	Nerandomilast in fed state (T) N = 18 Adjusted gMean (gSE)	Test (T) vs. Reference (R) Ratio T/R (%)	gSE	90% CI of ratio T/R (%)	Intra-indiv gCV(%)
Primary endpoints						
C_{max} [nmol/L]	412.88 (1.10)	354.35 (1.10)	85.82	1.14	68.80-107.06	39.4
AUC_{0-tz} [nmol·h/L]	2225.20 (1.07)	2563.65 (1.07)	115.21	1.05	106.55-124.58	13.5
Secondary endpoint						
$AUC_{0-\infty}$ [nmol·h /L]	2240.58 (1.07)	2578.16 (1.07)	115.07	1.05	106.38-124.46	13.5

gCV：変動係数（幾何），gSE：幾何標準誤差
引用元：CTD 5.3.1.1-05_1305-0039 試験_c44423303_Table 9.5.1: 1

1.4.2.3　安全性

安全性の解析には TS を用い，合計で 18 名の患者が含まれた。

全体で 1 件以上の有害事象が認められた被験者は，18 名中 13 名（72%）であった（空腹時投与［R］：8/18 名［44%］，食後投与［T］：7/18 名［39%］）。両投与期で最もよくみられる有害事象の MedDRA 基本語は，頭痛（空腹時投与［R］: 4/18 名［22%］，食後投与［T］: 5/18 名［28%］）であった。その他のすべての MedDRA 基本語は，各 1 名（6%）の被験者で認められた。

本治験中，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，18 名中 6 名（33%）の被験者で認められた（空腹時投与［R］：3/18 名［17%］，食後投与［T］：4/18 名［22%］）。両投与期で最もよくみられる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の MedDRA 基本語は，頭痛（空腹時投与［R］：2/18 名［11%］，食後投与［T］：4/18 名［22%］）であった。その他のすべての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の MedDRA 基本語は，各 1 名（6%）の被験者で認められた。

重度の有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象，治験実施計画書で規定した特に注目すべき有害事象，重篤な有害事象，死亡，及び医薬品規制調和国際会議ガイドライン E3 に基づくその他の重要な有害事象は報告されなかった。すべての有害事象の重症度は軽度又は中等度であり，すべて治験終了までに回復した。

安全性に関する臨床検査の各項目で臨床的に問題となる変化は認められなかった。バイタルサイン及び 12 誘導心電図では，臨床的に問題となる所見は認められなかった。

1.4.2.4　結論

本薬（C2 製剤）18 mg の単回経口投与において，食後投与は空腹時投与と比べて R-BI1015550 の全身曝露量（AUC_{0-tz} 及び $AUC_{0-\infty}$）がわずかに（15%）増加し，一方，C_{max} がわずかに（14%）

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

減少した。食後投与と空腹時投与との間の PK パラメータの変化は，いずれも臨床的に問題とならないと考えられた。

本治験の健康被験者では，本薬を空腹時及び食後に投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

したがって，本薬（C2 製剤）は食事に関する制限なく投与することができる。

1.4.3　　付録

本治験で認められたすべての有害事象及び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 1.4.3: 1 に示す。

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

表 1.4.3: 1　すべての有害事象及び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－ Treated set

System organ class/ Preferred term	Nerandomilast 18 mg fasted (R)		Nerandomilast 18 mg fed (T)		Total	
	All-cause	Drug-related	All-cause	Drug-related	All-cause	Drug-related
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Number of subjects	18 (100)	18 (100)	18 (100)	18 (100)	18 (100)	18 (100)
Total with adverse events	8 (44)	3 (17)	7 (39)	4 (22)	13 (72)	6 (33)
Nervous system disorders（神経系障害）	5 (28)	2 (11)	5 (28)	4 (22)	8 (44)	5 (28)
Headache（頭痛）	4 (22)	2 (11)	5 (28)	4 (22)	7 (39)	5 (28)
Dizziness（浮動性めまい）	1 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (6)	0 (0)
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	1 (6)	0 (0)	1 (6)	0 (0)	2 (11)	0 (0)
Nasopharyngitis（上咽頭炎）	1 (6)	0 (0)	1 (6)	0 (0)	2 (11)	0 (0)
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	1 (6)	1 (6)	0 (0)	0 (0)	1 (6)	1 (6)
Flatulence（鼓腸）	1 (6)	1 (6)	0 (0)	0 (0)	1 (6)	1 (6)
General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）	1 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (6)	0 (0)
Catheter site pain（カテーテル留置部位疼痛）	1 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (6)	0 (0)
Metabolism and nutrition disorder（代謝および栄養障害）	0 (0)	0 (0)	1 (6)	1 (6)	1 (6)	1 (6)
Decreased appetite（食欲減退）	0 (0)	0 (0)	1 (6)	1 (6)	1 (6)	1 (6)
Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害）	0 (0)	0 (0)	1 (6)	0 (0)	1 (6)	0 (0)
Pain in extremity（四肢痛）	0 (0)	0 (0)	1 (6)	0 (0)	1 (6)	0 (0)
Reproductive system and breast disorders（生殖系および乳房障害）	1 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (6)	0 (0)
Dysmenorrhoea（月経困難症）	1 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (6)	0 (0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害）	1 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (6)	0 (0)
Oropharyngeal pain（口腔咽頭痛）	1 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (6)	0 (0)

Drug-related：治験担当医師に因果関係ありと判断された有害事象
Percentages are calculated using total number of subjects per treatment as the denominator.
MedDRA version: 27.0
All adverse events occurring up to 168 hours (7 days) after administration of study drug were assigned to treatment.
引用元：CTD 5.3.1.1-05_1305-0039 試験_c44423303_Table 9.3.1: 2～3

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

1.5　海外第 I 相試験（1305-0051 試験［評価資料：CTD 5.3.1.2-01］）

1.5.1　計画

1.5.1.1　治験名

Bioequivalence of the BI 1015550 low dose Formulation C2 and the BI 1015550 low dose Formulation C1 (Phase 3 formulation) following oral administration in healthy subjects (an open-label, randomised, single-dose, two-way crossover trial)

1.5.1.2　治験実施施設

ドイツ 1 施設

1.5.1.3　公表文献

なし

1.5.1.4　治験フェーズ

第 I 相

1.5.1.5　目的

本治験の主要目的は，BI 1015550（ネランドミラスト［以下，本薬］）の C2 製剤（市販予定製剤）及び C1 製剤（第 III 相試験用製剤）9 mg 錠の生物学的同等性を検討することであった。

1.5.1.6　方法

本治験は，ランダム化，非盲検，単回投与，2 剤，2 期，2 群クロスオーバーデザインであった。

1.5.1.7　被験者数

計画時：組入れ 64 名

解析時：組入れ 64 名

投与被験者数及び主要評価項目の解析対象被験者数：

	投与	解析対象
被験薬（Test［T］）：本薬 C2 製剤（9 mg 錠）	61 名	61 名
対照薬（Reference［R］）：本薬 C1 製剤（9 mg 錠）	64 名	64 名

1.5.1.8　診断

該当せず

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

1.5.1.9　主な組入れ基準

年齢が 18 歳以上かつ 50 歳以下で，体格指数（BMI）が 18.5 kg/m^2 以上 29.9 kg/m^2 以下の健康被験者（男性及び女性各 10 名以上）を組み入れた。

1.5.1.10　治験薬

被験薬（T）

本薬 C2 製剤：9 mg フィルムコート錠（[redacted]）

用量：　9 mg

投与方法：　10 時間以上の夜間絶食後，240 mL の水とともに経口投与した。

対照薬（R）

本薬 C1 製剤：9 mg フィルムコート錠（[redacted]）

用量：　9 mg

投与方法：　10 時間以上の夜間絶食後，240 mL の水とともに経口投与した。

1.5.1.11　投与期間

C1 製剤（投与 R）及び C2 製剤（投与 T）の各単回投与の間には，10 日間以上のウォッシュアウト期間を設定した。

1.5.1.12　臨床薬理に関する評価基準

主要評価項目は R-BI 1015550（R 体のエナンチオマー）の $AUC_{0\text{-}tz}$ 及び C_{max}，副次評価項目は R-BI 1015550 の $AUC_{0\text{-}\infty}$とした。

本治験では，生体試料中薬物濃度分析法にキラル測定法を用い，R-BI 1015550 を測定した。

1.5.1.13　安全性に関する評価基準

安全性及び忍容性は，有害事象，安全性に関する臨床検査，12 誘導心電図，バイタルサイン（血圧，脈拍数）及び体重に基づき評価した。

1.5.1.14　解析方法

生物学的同等性は，主要評価項目の幾何平均（gMean）比（投与 T/投与 R）の両側 90%信頼区間（CI）を算出し，80.00%～125.00%の許容範囲で判定した。本解析は，2 つの片側 t 検定に対応しており，有意水準はそれぞれ 5%とした。統計モデルは，対数変換したパラメータについて，「順序内の被験者」をランダム効果，「順序」，「期間」及び「投与群」を固定効果として含む分散分析（ANOVA）モデルを使用した。CI は ANOVA からの残差と t 分布からの分位数に基づいて算出した。

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

副次評価項目は，主要評価項目と同様の方法で統計学的に評価した。主要評価項目及び副次評価項目の薬物動態パラメータは，ノンコンパートメント解析を用いて算出した。すべての評価項目で記述統計量を算出した。記述統計量及びモデルに基づいた解析には，薬物動態解析対象集団（PKS）を用いた。安全性解析には，治験薬を 1 回以上投与したすべての被験者を含めた Treated set を用いた。中間解析は計画及び実施しなかった。

1.5.2　結果

1.5.2.1　治験対象及び治験実施計画書の遵守状況

本治験では 64 名の被験者が組み入れられ，2 つの投与順序（T-R 又は R-T）のいずれかに割り付けられた。各単回投与の間には，10 日間以上のウォッシュアウト期間を設定した。64 名のすべての被験者が本薬 C1 製剤（R）の単回投与，61 名（95%）が本薬 C2 製剤（T）の単回投与を受けた。3 名（5%）の被験者が，第 2 期の本薬 C2 製剤（T）の単回投与を受けなかった。理由は，第 1 期の追跡期間中に認められた有害事象（2 名［3%］）又は被験者が Visit を実施しなかったため（1 名［2%］）であったが，これら 3 名の被験者全員が，治験実施計画書に従い，治験薬投与終了（EoT）Visit を実施し，治験を完了した。62 名（97%）の被験者が治験実施計画書に従って治験を完了した。一方，2 名（3%）の被験者が計画していた観察期間を完了せず，「その他：個人的な理由」又は「その他：被験者による中止」のため，治験を中止した。これら 2 名の被験者は EoT Visit を実施していないが，両製剤の投与を受け，第 1 期，第 2 期ともに薬物動態（PK）評価に利用可能なデータが得られている。治験実施計画書からの重要な逸脱は報告されなかった。

被験者の性別は，男性が 43 名（67%），女性が 21 名（33%）であった。白人は 60 名（94%），アジア人は 2 名（3%），マルチレイシャルは 2 名（3%）であった。ヒスパニック系又はラテン系の被験者は，2 名（3%）であった。被験者の平均年齢は 34.6 歳（標準偏差［SD］：8.5，範囲：20～50 歳）であった。平均 BMI は 25.24 kg/m^2（SD：2.58，範囲：20.5～29.8 kg/m^2）であった。

1.5.2.2　臨床薬理

本薬 9 mg 錠投与後の血漿中濃度-時間プロファイルは，C1 製剤（R）と C2 製剤（T）で同様であった。PK の曝露量パラメータである C_{max} 及び AUC も，両製剤間で同程度であった。

主要評価項目及び副次評価項目の要約を表 1.5.2.2: 1 に示す。C_{max}, $AUC_{0\text{-}tz}$, 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$の gMean 比（90% CI）はそれぞれ 105.32%（100.83%～110.01%），103.88%（101.08%～106.75%），及び 103.76%（100.95%～106.65%）であり，90% CI はすべて生物学的同等性の許容範囲（80.00%～125.00%）内に含まれたことから，本薬 9 mg 錠投与において C1 製剤と C2 製剤とは生物学的に同等であった。

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

表 1.5.2.2: 1 本薬 9 mg 錠 C1 製剤（R）及び C2 製剤（T）の単回経口投与後の R-BI 1015550 の調整済み gMean 及び相対的バイオアベイラビリティ－ PKS

	Formulation C1 (R)		Formulation C2 (T)		Formulation C2 (T) vs. Formulation C1 (R)			
	n	Adjusted gMean (gSE)	n	Adjusted gMean (gSE)	gMean Ratio (%)	gSE	90% CI	Intra-ind gCV (%)
Primary endpoints								
C_{max} [nmol/L]	64	218.84 (1.04)	61	230.48 (1.04)	105.32	1.03	100.83, 110.01	14.5
$AUC_{0\text{-}tz}$ [nmol·h /L]	64	1270.92 (1.04)	61	1320.24 (1.04)	103.88	1.02	101.08, 106.75	9.0
Secondary endpoint								
$AUC_{0\text{-}\infty}$ [nmol·h /L]	64	1284.94 (1.04)	61	1333.23 (1.04)	103.76	1.02	100.95, 106.65	9.1

gCV：変動係数（幾何），gMean：幾何平均，gSE：幾何標準誤差
引用元：CTD 5.3.1.2-01_1305-0051 試験_c44389313_Table 9.5.1: 1

1.5.2.3 安全性

治験薬投与中に認められた有害事象の要約を表 1.5.2.3: 1 に示す。全体で 1 件以上の有害事象が認められた被験者は，64 名中 34 名（53%）であった（C1 製剤［R］：21/64 名［33%］，C2 製剤［T］: 17/61 名［28%］）。最もよくみられる有害事象の MedDRA 基本語は，頭痛（20/64 名［31%］）であった。

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は，64 名中 25 名（39%）の被験者で認められた（C1 製剤［R］：16/64 名［25%］，C2 製剤［T］：12/61 名［20%］）。最もよくみられる治験薬と因果関係ありと判断された有害事象は，頭痛（16/64 名［25%］）であった。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の錯感覚（1 件）は，被験者の手首からの採血後に記録されたため，治験担当医師により，医療行為に関連した有害事象と考えられた。

治験薬投与期間中，治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。第 1 期で C1 製剤（R）の投与を受けた 2 名（3%）の被験者が，追跡期間中に治験を中止した。これは，追跡期間中（残存効果期間後）に認められた有害事象によるものであった。内訳は，歯膿瘍が 1 名及び COVID-19 が 1 名であった。これらの有害事象は，治験担当医師に治験薬と因果関係なしと判断された。

死亡，重篤な有害事象，又は治験実施計画書で規定した特に注目すべき有害事象は認められなかった。すべての有害事象の重症度は，軽度又は中等度であった。C2 製剤（T）を投与後，1 名で 1 件の錯感覚（治験担当医師による報告：間欠的な左手親指の錯感覚，治験担当医師の所見：手首からの採血後）が認められ，治験終了時点で未回復であった。その他のすべての有害事象は，治験終了までに回復した。

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

表 1.5.2.3: 1　　有害事象の要約− TS

Category of AE	Formulation C1 (R)	Formulation C2 (T)	Total
	N (%)	N (%)	N (%)
Number of subjects	64 (100)	61 (100)	64 (100)
Subjects with any AE	21 (33)	17 (28)	34 (53)
Subjects with investigator-defined drug-related AEs	16 (25)	12 (20)	25 (39)
Subjects with AEs leading to discontinuation of trial medication	0	0	0
Subjects with AESIs	0	0	0
Subjects with SAEs	0	0	0
Subjects with other significant AEs (according to ICH E3)	0	0	0

AE：有害事象，AESI：特に注目すべき有害事象，ICH：医薬品規制調和国際会議，SAE：重篤な有害事象
治験薬投与後 168 時間（7 日間）までに認められたすべての有害事象を示す。
引用元：CTD 5.3.1.2-01_1305-0051 試験_c44389313_Table 9.3.1: 1

安全性に関する臨床検査，バイタルサイン及び 12 誘導心電図では，臨床的に問題となる所見は認められなかった。

1.5.2.4　　結論

本薬 9 mg 錠単回経口投与において，C1 製剤（R）と C2 製剤（T）との比較で，R-BI 1055550 の主要評価項目（$AUC_{0\text{-}tz}$ 及び C_{max}）及び副次評価項目（$AUC_{0\text{-}\infty}$）の gMean 比の 90% CI は生物学的同等性の許容範囲（80.00%～125.00%）内であったことから，生物学的に同等であることを確認した。

以上のことから，本治験の健康男女被験者に対して C1 製剤（R）又は C2 製剤（T）として投与したときの本薬の安全性及び忍容性は，良好であると考えられた。

1.5.3　　付録

本治験で認められたすべての有害事象及び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 1.5.3: 1 に示す。

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

表 1.5.3: 1　すべての有害事象及び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ー Treated set

System organ class/ Preferred term	Nerandomilast 9 mg C1 (R)		Nerandomilast 9 mg C2 (T)		Total	
	All-cause	Drug-related	All-cause	Drug-related	All-cause	Drug-related
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Number of participants	64 (100)	64 (100)	61 (100)	61 (100)	64 (100)	64 (100)
Number of subjects with at least one on-treatment adverse events	21 (33)	16 (25)	17 (28)	12 (20)	34 (53)	25 (39)
Nervous system disorders（神経系障害）	13 (20)	10 (16)	14 (23)	10 (16)	25 (39)	19 (30)
Headache（頭痛）	12 (19)	10 (16)	10 (16)	7 (11)	20 (31)	16 (25)
Dizziness（浮動性めまい）	1 (2)	1 (2)	3 (5)	2 (3)	4 (6)	3 (5)
Migraine（片頭痛）	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)
Paraesthesia（錯感覚）	0 (0)	0 (0)	1 (2)	1 (2)	1 (2)	1 (2)
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	4 (6)	4 (6)	2 (3)	1 (2)	6 (9)	5 (8)
Diarrhoea（下痢）	3 (5)	3 (5)	0 (0)	0 (0)	3 (5)	3 (5)
Abdominal pain upper（上腹部痛）	1 (2)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	1 (2)
Nausea（悪心）	0 (0)	0 (0)	1 (2)	1 (2)	1 (2)	1 (2)
Toothache（歯痛）	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	1 (2)	0 (0)
General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）	5 (8)	4 (6)	0 (0)	0 (0)	5 (8)	4 (6)
Fatigue（疲労）	4 (6)	4 (6)	0 (0)	0 (0)	4 (6)	4 (6)
Pyrexia（発熱）	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	2 (3)	0 (0)	2 (3)	0 (0)	4 (6)	0 (0)
Nasopharyngitis（上咽頭炎）	2 (3)	0 (0)	2 (3)	0 (0)	4 (6)	0 (0)
Renal and urinary disorders（腎および尿路障害）	2 (3)	2 (3)	1 (2)	1 (2)	2 (3)	2 (3)
Pollakiuria（頻尿）	2 (3)	2 (3)	1 (2)	1 (2)	2 (3)	2 (3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害）	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	1 (2)	0 (0)
Muscle spasms（筋痙縮）	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	1 (2)	0 (0)
Skin and subcutaneous tissue disorders（皮膚および皮下組織障害）	0 (0)	0 (0)	1 (2)	1 (2)	1 (2)	1 (2)
Acne（ざ瘡）	0 (0)	0 (0)	1 (2)	1 (2)	1 (2)	1 (2)

C1=Formulation C1, C2= Formulation C2, R=Reference product, T=Test product
Drug-related：治験担当医師に因果関係ありと判断された有害事象
Percentages are calculated using total number of subjects per treatment as the denominator.
MedDRA version: 27.0
All adverse events occurring up to 168 hours (7 days) after administration of study drug were assigned to treatment.
引用元：CTD 5.3.1.2-01_1305-0051 試験_c44389313_Table 9.3.1: 2～3

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

1.6　海外第 I 相試験（1305-0037 試験［評価資料：CTD 5.3.1.2-02］）

1.6.1　計画

1.6.1.1　治験名

Bioequivalence of the BI 1015550 high dose Formulation C2 and the BI 1015550 high dose Formulation C1 (Phase 3 formulation) following oral administration in healthy subjects (an open-label, randomised, single-dose, two-way crossover trial)

1.6.1.2　治験実施施設

ドイツ 1 施設

1.6.1.3　公表文献

なし

1.6.1.4　治験フェーズ

第 I 相

1.6.1.5　目的

本治験の主要目的は，BI 1015550（ネランドミラスト［以下，本薬］）の C2 製剤（市販予定製剤）及び C1 製剤（第 III 相試験用製剤）18 mg 錠の生物学的同等性を検討することであった。

1.6.1.6　方法

本治験は，ランダム化，非盲検，単回投与，2 剤，2 期，2 群クロスオーバーデザインであった。

1.6.1.7　被験者数

計画時：組入れ 64 名

解析時：組入れ 64 名

投与被験者数及び主要評価項目の解析対象被験者数：

	投与	解析対象
被験薬（Test［T］）：本薬 C2 製剤（18 mg 錠）	63 名	63 名
対照薬（Reference［R］）：本薬 C1 製剤（18 mg 錠）	59 名	58 名

1.6.1.8　診断

該当せず

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

1.6.1.9　主な組入れ基準

年齢が 18 歳以上かつ 50 歳以下で，体格指数（BMI）が 18.5 kg/m^2 以上 29.9 kg/m^2 以下の健康被験者（男性及び女性各 14 名以上）を組み入れた。

1.6.1.10　治験薬

被験薬（T）　本薬 C2 製剤：フィルムコート錠 18 mg（[redacted]）
用量：18 mg
投与方法：10 時間以上の夜間絶食後，240 mL の水とともに経口投与

対照薬（R）　本薬 C1 製剤：フィルムコート錠 18 mg（[redacted]）
用量：18 mg
投与方法：10 時間以上の夜間絶食後，240 mL の水とともに経口投与

1.6.1.11　投与期間

C1 製剤（R）及び C2 製剤（T）の各単回投与の間には，10 日間以上のウォッシュアウト期間を設定した。

1.6.1.12　臨床薬理に関する評価基準

主要評価項目は R-BI 1015550（R 体のエナンチオマー）の $AUC_{0\text{-}tz}$ 及び C_{max}，副次評価項目は R-BI 1015550 の $AUC_{0\text{-}\infty}$ とした。

本治験では，生体試料中薬物濃度分析法にキラル測定法を用い，R-BI 1015550 を測定した。

1.6.1.13　安全性に関する評価基準

安全性及び忍容性は，有害事象，安全性に関する臨床検査，12 誘導心電図，バイタルサイン（血圧，脈拍数）及び体重に基づいて評価した。

1.6.1.14　解析方法

生物学的同等性は，主要評価項目の幾何平均（gMean）比（T/R）の両側 90%信頼区間（CI）を算出し，80.00%～125.00%の許容範囲で判定した。本解析は，2 つの片側 t 検定に対応しており，有意水準はそれぞれ 5%とした。統計モデルは，対数変換したパラメータについて，「順序内の被験者」をランダム効果，「順序」，「期間」及び「投与群」を固定効果として含む分散分析（ANOVA）モデルを使用した。CI は，ANOVA からの残差及び t 分布の定量値に基づいて算出した。

副次評価項目は，主要評価項目と同様の方法で統計学的に評価した。主要評価項目及び副次評価項目の薬物動態パラメータは，ノンコンパートメント解析を用いて算出した。すべての評価項目で記述統計量を算出した。薬物動態（PK）パラメータの記述的及びモデルに基づいた解析は，薬物動態解析対象集団（PKS）を用いた。安全性解析には，治験薬を 1 回以上投与したすべての被験者を含めた Treated set を用いた。中間解析は計画及び実施しなかった。

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

1.6.2 結果

1.6.2.1 治験対象及び治験実施計画書の遵守状況

本治験では 64 名の被験者が組み入れられ，2 つの投与順序（T-R 又は R-T）のいずれかに割り付けられた。各単回投与の間には，10 日間以上のウォッシュアウト期間を設定した。合計 63 名（98%）が C2 製剤（T）の単回投与，59 名（92%）が C1 製剤（R）の単回投与を受けた。治験実施計画書からの重要な逸脱が 6 名（9%）で認められ，このうち 4 名（6%）では割り付けられた順序が遵守されなかったため，正しい割付けの投与期（投与期 2）のデータのみを統計解析に用いた。ピーク濃度付近のサンプルが未採取又は評価不能であった 2 名（3%）では，主要及び副次評価項目を評価しなかった。

本治験に組み入れられた 64 名の健康被験者のうち，男性は 33 名（52%），女性は 31 名（48%）であった。白人が 60 名（94%），アメリカ先住民又はアラスカ先住民，アジア人，黒人/アフリカ系アメリカ人及びマルチレイシャルが各 1 名（2%）であった。ヒスパニック系/ラテン系民族の被験者は 3 名（5%）であった。被験者の平均年齢は 35.5 歳（標準偏差［SD］：8.3，範囲：18～50 歳）であった。平均 BMI は 24.27 kg/m^2（SD：2.76，範囲：18.9～29.9 kg/m^2）であった。

1.6.2.2 臨床薬理

本薬 18 mg 錠投与後の R-BI 1015550 の血漿中濃度データ及び PK パラメータは，C1 製剤（R）と C2 製剤（T）との間で同程度であった。

主要及び副次評価項目の要約を表 1.6.2.2: 1 に示す。R-BI 1015550 の C_{max} は C1 製剤（R）と C2 製剤（T）との間で同程度であり，gMean 比は 113.32%，90% CI は 102.70～125.05%であった。R-BI 1015550 の $AUC_{0\text{-}tz}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$の gMean 比（T/R）はそれぞれ 105.03%（99.07%～111.36%）及び 104.95%（99.10%～111.14%）であり，どちらの 90% CI も生物学的同等性の許容範囲内（80.00%～125.00%）に含まれた。

表 1.6.2.2: 1　本薬 18 mg 錠 C1 製剤（R）及び C2 製剤（T）の単回経口投与後の R-BI 1015550 の調整済み gMean 及び相対的バイオアベイラビリティ – PKS

	Formulation C1 (R)		Formulation C2 (T)		Formulation C2 (T) vs. Formulation C1 (R)			
	n	Adjusted gMean (gSE)	n	Adjusted gMean (gSE)	gMean Ratio [%]	gSE	90% CI	Intra-ind gCV [%]
Primary endpoints								
C_{max} [nmol/L]	58	368.38 (1.06)	63	417.47 (1.05)	113.32	1.06	102.70 to 125.05	32.8
$AUC_{0\text{-}tz}$ [nmol·h/L]	57	2166.70 (1.05)	63	2275.77 (1.04)	105.03	1.04	99.07 to 111.36	18.8
Secondary endpoint								
$AUC_{0\text{-}\infty}$ [nmol·h/L]	57	2189.77 (1.04)	63	2298.06 (1.04)	104.95	1.03	99.10 to 111.14	18.5

gCV：変動係数（幾何），gMean：幾何平均，gSE：幾何標準誤差
引用元：CTD 5.3.1.2-02_1305-0037 試験_c44398811_Table 9.5.1: 1

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

1.6.2.3　安全性

Treated set を安全性の解析対象集団とし，合計 64 名が含まれた。

有害事象の要約を表 1.6.2.3: 1 に示す。

全体で 1 件以上の有害事象が認められた被験者は，64 名中 12 名（19%）であった。C1 製剤（R）を投与された被験者 59 名中 9 名（15%）及び C2 製剤（T）を投与された被験者 63 名中 8 名（13%）に有害事象が認められた。最もよくみられる有害事象は，頭痛（7 名［11%］）であった。その他の有害事象はいずれも各 1 名（2%）又は 2 名（3%）のみに認められた。

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は，64 名中 3 名（5%）の被験者に認められた。C1 製剤（R）を投与された被験者各 1 名（2%）に疲労及び血栓性静脈炎，C2 製剤（T）を投与された被験者 1 名（2%）に悪心が認められた。血栓性静脈炎の有害事象は，被験者の腕から血液を採取した後に発現したため，処置に関連した有害事象と報告された。

死亡，重篤な有害事象，治験実施計画書で規定した特に注目すべき有害事象，重度の有害事象，及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。いずれの有害事象も重症度は軽度又は中等度であった。追跡不能となった血栓性静脈炎の有害事象 1 件を除き，すべての有害事象は治験終了までに回復した。

表 1.6.2.3: 1　有害事象の要約－ Treated set

Category of AE	Nerandomilast 18 mg C1 (R)	Nerandomilast 18 mg C2 (T)	Total
	N (%)	N (%)	N (%)
Number of subjects	59 (100)	63 (100)	64 (100)
Subjects with any AE	9 (15)	8 (13)	12 (19)
Subjects with severe AEs	0	0	0
Subjects with investigator-defined drug-related AEs	2 (3)	1 (2)	3 (5)
Subjects with AEs leading to discontinuation of trial medication	0	0	0
Subjects with AESIs	0	0	0
Subjects with SAEs	0	0	0
Subjects with other significant AEs (according to ICH E3)	0	0	0

AE：有害事象，AESI：特に注目すべき有害事象，ICH：医薬品規制調和国際会議，SAE：重篤な有害事象
治験薬投与後 168 時間（7 日間）までに認められたすべての有害事象を示す。
引用元：CTD 5.3.1.2-02_1305-0037 試験_c44398811_Table 9.3.1: 1

安全性に関する臨床検査，バイタルサイン及び 12 誘導心電図の評価では，臨床的に問題となる所見は認められなかった。

1.6.2.4　結論

本薬 18 mg を C1 製剤（R）及び C2 製剤（T）として単回経口投与後の R-BI 1015550 の血漿中曝露量が同程度であったことから，本薬 18 mg 単回経口投与後のバイオアベイラビリティが同程

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

度であることが示された。本治験の健康男性及び女性被験者では，C2 製剤（T）及び C1 製剤（R）として投与したときの本薬の安全性及び忍容性は良好であった。

1.6.3　付録

本治験で認められたすべての有害事象及び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 1.6.3: 1 に示す。

表 1.6.3: 1　すべての有害事象及び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－ Treated set

System organ class/ Preferred term	Nerandomilast 18 mg C1 (R)		Nerandomilast 18 mg C2 (T)		Total	
	All-cause	Drug-related	All-cause	Drug-related	All-cause	Drug-related
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Number of subjects	59 (100)	59 (100)	63 (100)	63 (100)	64 (100)	64 (100)
Total with adverse events	9 (15)	2 (3)	8 (13)	1 (2)	12 (19)	3 (5)
Nervous system disorders（神経系障害）	6 (10)	0 (0)	3 (5)	0 (0)	9 (14)	0 (0)
Headache（頭痛）	5 (8)	0 (0)	2 (3)	0 (0)	7 (11)	0 (0)
Syncope（失神）	1 (2)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	2 (3)	0 (0)
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	1 (2)	0 (0)	3 (5)	1 (2)	4 (6)	1 (2)
Nausea（悪心)	0 (0)	0 (0)	2 (3)	1 (2)	2 (3)	1 (2)
Abdominal pain（腹痛）	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	1 (2)	0 (0)
Diarrhoea（下痢）	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)
Vomiting（嘔吐）	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	1 (2)	0 (0)
Skin and subcutaneous tissue disorders（皮膚および皮下組織障害）	0 (0)	0 (0)	2 (3)	0 (0)	2 (3)	0 (0)
Rash（発疹）	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	1 (2)	0 (0)
Skin irritation（皮膚刺激）	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	1 (2)	0 (0)
General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）	1 (2)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	1 (2)
Fatigue（疲労）	1 (2)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	1 (2)
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)
Tonsillitis（扁桃炎）	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)
Reproductive system and breast disorders（生殖系および乳房障害）	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	1 (2)	0 (0)
Menstruation irregular（不規則月経）	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	1 (2)	0 (0)
Vascular disorders（血管障害）	1 (2)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	1 (2)
Thrombophlebitis（血栓性静脈炎）	1 (2)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	1 (2)

C1：Formulation C1，C2：Formulation C2，R：Reference product，T：Test product
Drug-related：治験担当医師に因果関係ありと判断された有害事象
Percentages are calculated using total number of subjects per treatment as the denominator.
MedDRA version: 27.0
All adverse events occurring up to 168 hours (7 days) after administration of study drug were assigned to treatment.
引用元：CTD 5.3.1.2-02_1305-0037 試験_c44398811_Table 9.3.1: 2～3

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

2. 臨床薬物動態（PK）試験

2.1 海外第 I 相試験（1305-0001 試験［参考資料：CTD 5.3.3.1-01］）

2.1.1 計画

2.1.1.1 治験名

Safety, tolerability and pharmacokinetics of single rising oral doses of BI 1015550 in healthy male volunteers (a partially randomised, single-blinded, placebo-controlled Phase I study)

2.1.1.2 治験実施施設

ドイツ 1 施設

2.1.1.3 公表文献

なし

2.1.1.4 治験フェーズ

第 I 相

2.1.1.5 目的

本治験の主要目的は，健康男性被験者を対象として，BI 1015550（ネランドミラスト［以下，本薬］）0.02 mg，0.06 mg，0.2 mg，0.6 mg，2 mg，4 mg，8 mg，16 mg，24 mg を単回漸増投与したときの安全性及び忍容性を評価することであった（計画時点では最高用量を 26 mg としていたが，16 mg 群の薬物動態［PK］の中間解析結果を受けて 24 mg に減量した）。本治験の副次目的は，本薬を単回投与したときの PK を評価することであった。PK と薬力学の関係を調べるため，治験薬を投与した被験者の全血サンプルを用いて，探索的なバイオマーカー（腫瘍壊死因子 α［TNF-α］及びロイコトリエン B4［LTB4］）を *ex-vivo* アッセイにより解析した。

2.1.1.6 方法

本治験は，単施設，部分的ランダム化，用量群内プラセボ対照，単盲検，単回漸増投与試験であった。用量群は 9 群で，各用量群は 2 つのコホート（1 及び 2）で構成した。各コホートにそれぞれ 4 名の被験者を割り付けた（本薬投与 3 名，プラセボ投与 1 名）。なお，コホート 1 ではランダム割付けを行わず，投薬日が早い順に，固定順序（本薬-プラセボ-本薬-本薬）で割り付けた。

2.1.1.7 被験者数

計画時：組入れ 72 名（各用量群 8 名［本薬 6 名，プラセボ 2 名］）

解析時：組入れ 70 名

本薬： 組入れ 54 名，投与 54 名，解析（主要評価項目）54 名

プラセボ： 組入れ 16 名，投与 16 名，解析（主要評価項目）16 名

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

2.1.1.8　　診断

該当なし

2.1.1.9　　主な組入れ基準

年齢が 18 歳以上かつ 45 歳以下で，体格指数（BMI）が 18.5 kg/m^2 以上 29.9 kg/m^2 以下の健康男性被験者を組み入れた。

2.1.1.10　　治験薬

被験薬：

本薬粉末剤を溶媒で溶解した経口用溶液

用量：　　0.02 mg，0.06 mg，0.2 mg，0.6 mg，2 mg，4 mg，8 mg，16 mg，24 mg

投与方法：　10 時間以上夜間絶食後，240 mL の水とともに経口投与した。

対照薬：

被験薬と同じ容量のプラセボ経口用溶液（被験薬の溶媒）

用量：　　該当せず

投与方法：　10 時間以上夜間絶食後，240 mL の水とともに経口投与した。

2.1.1.11　　投与期間

単回投与

2.1.1.12　　臨床薬理に関する評価基準

本治験の副次評価項目は本薬の PK の評価であった。

主な副次評価項目

- 本薬の $AUC_{0-\infty}$
- 本薬の C_{max}

なお，本治験では，生体試料中薬物濃度分析法に非キラル測定法を用いたため，非キラル体の結果を示した。

2.1.1.13　　安全性に関する評価基準

安全性及び忍容性を主要評価項目とした。有害事象，臨床検査値（血液検査，ヘモカルト®検査，臨床化学検査，尿検査），バイタルサイン（血圧，脈拍数，呼吸数，舌下体温，起立［血圧］試験），12 誘導心電図，身体所見及び治験担当医師の評価による忍容性を評価した。

2.1.1.14　　解析方法

安全性及び PK の評価項目で記述統計量を算出した。本薬の用量比例性は，線形回帰モデルを用いて評価した。切片及び傾きの両側 95%信頼区間を算出した。

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

2.1.2 結果

2.1.2.1 治験対象及び治験実施計画書の遵守状況

本治験では，70 名の健康男性被験者が 9 用量群に組み入れられた。70 名全員が白人であり，平均年齢は 35.3 歳であった。各用量群の 6 名に本薬を投与し，各用量群の最大 2 名（合計 16 名）にプラセボを投与した。被験者全員が治験を完了した。

PK の中間解析結果（16 mg 用量群の C_{max} データ）を受け，本薬の最高用量を当初計画していた 26 mg から 24 mg へ減量した。26 mg 投与時の外挿した血漿中遊離型濃度の C_{max}（110.6 nmol/L）は，ラットの無毒性量（NOAEL）の C_{max}（103 nmol/L）を超えていたため，最高用量を 24 mg へ減量した。24 mg 投与時の外挿した血漿中遊離型濃度の C_{max}（102 nmol/L）はラットの NOAEL の C_{max} を下回った。

2.1.2.2 臨床薬理

薬物動態

本薬は，単回経口投与後，速やかに吸収され，t_{max} の中央値の範囲は 0.517～1.25 時間であった。C_{max} に到達後，血漿中濃度は二相性の減衰を示した（すなわち，速やかな分布相と緩やかな消失相）。最も低い用量群であった本薬 0.02 mg では，血漿中濃度は検出下限未満であったため解析から除外した。消失半減期（$t_{1/2}$）の 2～24 mg 用量群における幾何平均（gMean）の範囲は，19.6～29.2 時間であった。本薬の曝露量（$AUC_{0-\infty}$及び C_{max}）は，用量（0.06～24 mg）に比例して増加した。C_{max} の gMean の範囲は，1.42 nmol/L（0.06 mg 用量群）～542 nmol/L（24 mg 用量群）であった。$AUC_{0-\infty}$の gMean の範囲は，7.44 nmol•h/L（0.06 mg 用量群）～3650 nmol•h/L（24 mg 用量群）であった。経口クリアランスの 2～24 mg 用量群における gMean の範囲は，219～273 mL/min であり，中程度であった。終末相の見かけの分布容積（V_z/F）の 2～24 mg 用量群における gMean の範囲は，415～552 L であった。本薬投与後 24 時間の未変化体の尿中排泄率は，9.94%～14.3%であった。腎クリアランスの gMean の範囲は，33.5～50.2 mL/min であった。

薬力学

TNF-α 放出の阻害効果は，4 mg 以上のすべての用量群で認められ，本薬の投与量とともに高まり，本薬 24 mg 投与 2 時間後に最大（阻害率の中央値 60%）に達した。本薬は LTB4 放出に影響しなかった。TNF-α 及び LTB4 放出の解析により，個体間及び技術的なばらつきが大きいことが示された。

2.1.2.3 安全性

本治験では，重篤な有害事象，治験実施計画書で規定した重要な有害事象又はその他の重要な有害事象（医薬品規制調和国際会議［ICH］ガイドライン E3 に基づく）は認められなかった。本治験で認められた有害事象の重症度は，ほとんどが軽度であった。有害事象が認められた被験者数は，70 名中 27 名であった。本治験で最もよくみられる有害事象は，頭痛（9/70 名）であった

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

（本薬群：8/54 名，プラセボ群：1/16 名）。頭痛は高用量の本薬群（16 mg 及び 24 mg）では認められなかった。下痢は 70 名中 3 名に認められた（本薬群：2/54 名，プラセボ群：1/16 名）。適用部位刺激感（心電図の電極部位の皮膚刺激）は 70 名中 3 名に認められ，いずれも本薬群の被験者であった。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は 70 名中 9 名（12.9%）に認められ，うち 8 名に各 1 件の軽度の有害事象が，1 名に 3 件の中等度の有害事象（悪心，嘔吐及び頭痛）が認められた。中等度の有害事象が認められた被験者は，頭痛及び悪心のためパラセタモール及び vertigo-vomex を服用した。すべての有害事象は，治験終了までに回復した。臨床検査値，バイタルサイン及び心電図の評価では，本薬投与による影響は認められなかった。治験担当医師の評価により，本治験に登録された被験者での本薬の忍容性は良好であることが示された。安全性及び忍容性において，用量群間で顕著な差は認められなかった。本治験の健康被験者を対象とした 24 mg までの本薬の単回投与の安全性は良好であることが示された。

2.1.2.4　　結論

本薬は経口投与後，速やかに吸収され，二相性の減衰を示した。曝露量は，用量（0.06～24 mg）にほぼ比例して増加した。終末相消失半減期の範囲は，0.517～1.25 時間であった。経口クリアランスは，中程度であった（219～273 mL/min）。本薬の未変化体の尿中排泄率は，9.94%～14.3%であり，尿中排泄は本薬の主要な排出経路ではないことが示された。*Ex-vivo* での TNF-α の解析により，本薬の薬力学的効果（本薬 24 mg 投与 2 時間後に TNF-α 放出阻害率の中央値が 60%）が示され，ホスホジエステラーゼ 4（PDE4）の標的活性を調べる今後の研究に利用可能と考える。24 mg までの本薬の単回投与の忍容性は良好で，本薬の開発を妨げるような安全性の問題は本治験で発生しなかった。

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

2.2　海外第 I 相試験（1305-0002 試験［参考資料：CTD 5.3.3.1-02］）

2.2.1　計画

2.2.1.1　治験名

Safety, tolerability and pharmacokinetics of multiple rising oral doses of BI 1015550 powder for oral solution in healthy male volunteers q.d. or b.i.d. for 14 days (a randomised, double-blind, placebo-controlled within dose groups Phase I trial)

2.2.1.2　治験実施施設

ドイツ 1 施設

2.2.1.3　公表文献

なし

2.2.1.4　治験フェーズ

第 I 相

2.2.1.5　目的

本治験の目的は，健康男性被験者を対象として，BI 1015550（ネランドミラスト［以下，本薬］）を反復経口投与したときの安全性，忍容性及び薬物動態（PK）を評価することであった。

2.2.1.6　方法

本治験は，ランダム化，二重盲検，用量群内プラセボ対照，14 日間の反復投与試験であった。

2.2.1.7　被験者数

計画時：組入れ 48 名
　　本薬：36 名（各用量群 9 名）
　　プラセボ：12 名（各用量群 3 名）

解析時：

治験薬	用量	組入れ	投与	解析（主要評価項目 [1]）
合計	－	24 名	24 名	24 名
本薬	1 mg 1 日 2 回	9 名	9 名	9 名
本薬	6 mg 1 日 2 回	9 名	9 名	9 名
プラセボ（全用量群）	－	6 名	6 名	6 名

用量漸増は，本薬 1 mg 1 日 2 回，6 mg 1 日 2 回，12 mg 1 日 2 回及び 18 mg 1 日 1 回投与の 4 用量を計画していたが，6 mg 1 日 2 回までで中止した。
1　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

2.2.1.8　診断

該当なし

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

2.2.1.9　主な組入れ基準

年齢が 18 歳以上かつ 50 歳以下で，体格指数（BMI）が 18.5 kg/m^2 以上 29.9 kg/m^2 以下の健康男性被験者を組み入れた。

2.2.1.10　治験薬

被験薬

本薬の粉末剤を溶媒で溶解した経口用溶液（0.5 mg/mL）

用量　：1 mg 1 日 2 回，6 mg 1 日 2 回

投与方法　：経口

対照薬

被験薬と同じ容量のプラセボの経口用溶液（被験薬の溶媒）

用量　：―

投与方法　：経口

2.2.1.11　投与期間

14 日間

2.2.1.12　臨床薬理に関する評価基準

本治験では，安全性を主要評価項目とした。

以下に示す本薬の PK パラメータを副次評価項目とした。

- C_{max}，$AUC_{\tau,1}$，$AUC_{0-\infty}$（初回投与後）
- $C_{max,ss}$，$AUC_{\tau,ss}$（最終投与後）

なお，本治験では，生体試料中薬物濃度分析法に非キラル測定法を用いたため，非キラル体の結果を示した。

その他の評価項目には，探索的薬力学バイオマーカーである腫瘍壊死因子（TNF）-α を含む。

2.2.1.13　安全性に関する評価基準

本治験の主要評価項目は，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の発現割合であった。主要評価項目に対して統計学的な検定は行わなかった。その他の安全性評価項目は，有害事象，臨床検査値（血液検査，血液生化学検査，尿検査），バイタルサイン（血圧，脈拍数，呼吸数，体温，体重，起立［血圧］試験），便中カルプロテクチン及び便潜血検査，心電図，身体所見，及び忍容性の評価であった。本薬の無毒性量（NOAEL）を超える用量の投与を避けるため，PK の中間解析を行った。

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

2.2.1.14　解析方法

安全性，PK 及び薬力学の評価項目で記述統計量を算出した。本薬の血漿中の用量比例性は，パワーモデルを用いて傾きの 95%信頼区間（CI）を算出し，評価した。反復投与における $AUC_{0-\infty}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ の線形性は，対数線形モデルを用いて両側 95% CI を算出し，評価した。「被験者」を変量効果，「時間」を反復効果とした線形混合モデルを用いて本薬のトラフ濃度を算出し，定常状態を評価した。

2.2.2　結果

2.2.2.1　治験対象及び治験実施計画書の遵守状況

本治験では 48 名の健康男性被験者を本薬の 4 用量のいずれか又はプラセボ投与にランダム割付けする計画であった。PK の中間解析により 12 mg 1 日 2 回群では NOAEL を超えることが予想されたため，6 mg 1 日 2 回群終了後に治験実施計画書に従い用量漸増を中止した。このため，本治験では 24 名の被験者がランダム割付けされた。本治験に組み入れられ治験薬の投与を受けた 24 名の被験者のうち，22 名（91.7%）が予定した観察期間を終了し，2 名の被験者が治験薬の投与を中止した（有害事象及び個人的理由が各 1 名）。その他のすべての被験者は，予定されていたすべての治験薬の投与を受けた。

治験薬投与を 1 回以上受けた被験者（Treated set）のうち，23 名（95.8%）が白人，1 名（4.2%）が黒人/アフリカ系アメリカ人であった。被験者の平均年齢は 42.0 歳（標準偏差［SD］8.8），平均 BMI は 25.4 kg/m^2（SD 2.4）であった。人口統計学的特性及びベースライン特性に投与群間で意義のある差は認められなかった。

2.2.2.2　臨床薬理

薬物動態

血漿中濃度-時間プロファイルの幾何平均（gMean）の推移は，1 mg 1 日 2 回群及び 6 mg 1 日 2 回群，並びに単回投与及び反復投与との間で同様であった。本薬の血漿中濃度は約 1 時間で C_{max} に達し，その後速やかな 2 相性の消失を示した。単回投与後及び定常状態での副次評価項目の結果を表 2.2.2.2: 1 に要約する。

表 2.2.2.2: 1　本薬の単回経口投与後及び定常状態の PK パラメータ

Parameter	Single dose		Steady state	
(gMean)	1 mg (N=9)	6 mg (N=9)	1 mg (N=8)	6 mg (N=8)
$AUC_{0-\infty}$ [nmol·h/L]	131	958	-	-
$AUC_{\tau,1(,ss)}$ [nmol·h/L]	94.9	622	148	1090
C_{max} [nmol/L]	24.0	133	28.6	199

引用元：CTD 5.3.3.1-02_1305-0002 試験_c02191718_Table 15.6.3: 1

本薬の血漿中濃度は，Day 9 までに定常状態に到達した。AUC 及び C_{max} は，単回投与後に比べて定常状態で最大 1.69 倍高く，定常状態で本薬の累積が認められた（1 mg 1 日 2 回群及び 6 mg 1 日 2 回群の $R_{A,AUC}$ の gMean：1.60 及び 1.69，$R_{A,Cmax}$ の gMean：1.19 及び 1.45）。定常状態での消

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

失半減期の gMean は，投与群間で同様であった（24.3 時間及び 25.2 時間）。本薬を反復投与後，経口クリアランス及び見かけの分布容積は，6 mg 1 日 2 回群で 1 mg 1 日 2 回群よりも低かった（$CL/F_{,ss}$ の gMean［mL/min］：204 vs. 251，$V_z/F_{,ss}$ の gMean［L］：444 vs. 528）。本薬 1 mg 1 日 2 回及び 6 mg 1 日 2 回での定常状態における曝露量は，おおむね用量に比例した。$C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ の 95% CI の上限はそれぞれ 1.17 及び 1.21 であり，$AUC_{\tau,ss}$ の傾きの 95% CI には 1 が含まれなかったことから用量比例性を超えるわずかな増加傾向が示唆された。

薬力学

本薬 6 mg 1 日 2 回の投与では TNF-α 放出阻害が認められ，投与前と比較した阻害率の平均値は Day 1 の単回投与で最大 35%，Day 12 の定常状態で最大 56%であった。本薬 6 mg 1 日 2 回群では，投与間隔中のほとんどの期間でプラセボとの明確な差が認められた。本薬 1 mg 1 日 2 回群では，TNF-α 放出の阻害効果は認められなかった。本治験では，データが限定的であること，及びバイオマーカーのデータセットでばらつきが大きかったことから，本薬の血漿中濃度と阻害効果の関係は確立されなかった。

2.2.2.3　安全性

本薬 1 mg 1 日 2 回，6 mg 1 日 2 回又はプラセボの投与を受けた 24 名の健康男性被験者のうち 6 名（25.0%）の被験者で有害事象が認められた。有害事象の発現割合は，1 mg 1 日 2 回群で最も高く（4 名，44.4%），続いてプラセボ群（1 名，16.7%）及び 6 mg 1 日 2 回群（1 名，11.1%）であった。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が認められた被験者数は，投与群間で同程度であった。最もよくみられる有害事象は，頭痛及び腹痛であった（それぞれ 2/24 名［8.3%］）。1 名の被験者で「その他の重要な有害事象（医薬品規制調和国際会議［ICH］E3 に基づく）」が認められた。当該事象（Ｃ－反応性蛋白増加）は，治験担当医師により治験薬と因果関係ありと判断され，治験薬の投与中止に至った。すべての有害事象は，治験終了までに回復した。重度の有害事象又は重要な有害事象（事前に定義した事象）は認められなかった。死亡又は重篤な有害事象は認められなかった。

本薬投与群の被験者で認められたＣ－反応性蛋白増加（1 名）及び便潜血陽性（2 名）を除き，臨床検査値，12 誘導心電図，又はバイタルサインで臨床的に問題となる所見は認められなかった。本薬投与群の被験者での一時的な便中カルプロテクチンの上昇は，7 名の被験者で認められた。

2.2.2.4　結論

本薬の曝露量が予想より高かったため，当初予定していた 4 用量のうち 2 用量を投与後，治験実施計画書に従い本治験を早期に終了した。本治験で投与した 2 用量（本薬 1 mg 及び 6 mg）では線形な薬物動態が認められ，血漿中の曝露量はおおむね用量に比例して増加したが，1 日 2 回の反復投与後，$AUC_{\tau,ss}$ では用量比例性を超えるわずかな増加傾向が示唆された。定常状態は Day 9 までに到達し，1 日 2 回の反復投与後わずかな累積が認められた。探索的な標的バイオマーカー

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

である TNF-α の放出阻害は，本薬 6 mg 1 日 2 回群で認められた。本薬 1 mg 及び 6 mg 1 日 2 回の反復経口投与の安全性及び忍容性は良好であった。

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

2.3　海外第 I 相試験（1305-0011 試験［参考資料：CTD 5.3.3.1-03］）

2.3.1　計画

2.3.1.1　治験名

Safety, tolerability, and pharmacokinetics of single (Part 1) and multiple rising oral doses (Part 2) of BI 1015550 in healthy male subjects

2.3.1.2　治験実施施設

ドイツ 1 施設

2.3.1.3　公表文献

Toby M. M, Christina S, Doreen L, et al. Phase I studies of BI 1015550, a preferential phosphodiesterase 4B inhibitor, in healthy males and patients with idiopathic pulmonary fibrosis. ERJ Open Res. 2022 Oct; 8(4): 00240-2022.

2.3.1.4　治験フェーズ

第 I 相

2.3.1.5　目的

本治験の主要目的は，健康男性被験者を対象に BI 1015550（ネランドミラスト［以下，本薬］）を単回漸増投与（パート 1：SRD パート）及び反復漸増投与（パート 2：MRD パート）により経口投与したときの本薬の安全性及び忍容性を検討することであった。単回投与は 36 mg 及び 48 mg，反復投与は 6 mg 及び 12 mg を 14 日間投与（Day 1 は 1 日 1 回投与，その後 Day 3～13 の 11 日間が 1 日 2 回投与，Day 14 は 1 日 1 回投与）であった。副次目的は，本薬の単回投与又は反復投与後の薬物動態（PK）を探索することであった。

2.3.1.6　方法

SRD パート：用量群内部分的ランダム化，プラセボ対照，単盲検，並行群間デザイン
MRD パート：用量群内部分的ランダム化，プラセボ対照，二重盲検，並行群間デザイン

2.3.1.7　被験者数

計画時：組入れ 42 名
解析時：組入れ 42 名

SRD パート	本薬 36 mg：	組入れ 6 名，投与 6 名，解析（主要評価項目）6 名
	本薬 48 mg：	組入れ 6 名，投与 6 名，解析（主要評価項目）6 名
	プラセボ SRD：	組入れ 6 名，投与 6 名，解析（主要評価項目）6 名
MRD パート	本薬 6 mg 1 日 2 回：	組入れ 8 名，投与 8 名，解析（主要評価項目）8 名
	本薬 12 mg 1 日 2 回：	組入れ 8 名，投与 8 名，解析（主要評価項目）8 名

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

プラセボ MRD：　　組入れ 8 名，投与 8 名，解析（主要評価項目）8 名

2.3.1.8　診断

該当なし

2.3.1.9　主な組入れ基準

年齢が 18 歳以上かつ 45 歳以下で，体格指数（BMI）が 18.5 kg/m^2 以上かつ 29.9 kg/m^2 以下の健康男性被験者を組み入れた。

2.3.1.10　治験薬

BI 被験薬：本薬（錠剤）

用量　SRD パート：　36 mg（6 mg 錠 6 錠）の単回投与
　　48 mg（6 mg 錠 8 錠）の単回投与
　MRD パート：　6 mg（6 mg 錠 1 錠）の 1 日 2 回投与
　　12 mg（6 mg 錠 2 錠）の 1 日 2 回投与

投与方法　SRD パート：　10 時間以上の夜間絶食後，240 mL の水とともに経口投与した。
　MRD パート：　中程度の脂肪食摂取後，240 mL の水とともに経口投与した。

対照薬：対応するプラセボ（錠剤）

用量　該当なし

投与方法　SRD パート：　10 時間以上の夜間絶食後，240 mL の水とともに経口投与した。
　MRD パート：　中程度の脂肪食摂取後，240 mL の水とともに経口投与した。

2.3.1.11　投与期間

SRD パート：単回投与

MRD パート：本薬 6 mg，12 mg 又は対応するプラセボを 14 日間投与した。Day 1 は朝に 1 回投与，その後 11 日間（Day 3～13）は 1 日 2 回投与，Day 14 は朝に 1 回投与した。

2.3.1.12　臨床薬理に関する評価基準

本治験の主要評価項目は，安全性評価項目であり，安全性の項に記載する。

副次評価項目として，本薬の以下の PK パラメータを解析した。

SRD パート：　$AUC_{0-\infty}$及び C_{max}

MRD パート：　初回投与後：$AUC_{\tau,1}$ 及び C_{max}
　最終投与後：$AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$
　累積係数：$R_{A,AUC}$ 及び $R_{A,Cmax}$

なお，本治験では，生体試料中薬物濃度分析法に非キラル測定法を用いたため，非キラル体の結果を示した。

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

2.3.1.13　　安全性に関する評価基準

本薬の安全性及び忍容性を評価する主要評価項目は，治験薬と因果関係ありと判断された有害事象を発現した被験者数（N［%］）であった。

また，安全性の評価は，有害事象（臨床的に問題となる身体所見を含む），安全性に関する臨床検査（便潜血及び便中カルプロテクチンの検査，血尿に関する尿検査を含む），12 誘導心電図（ECG），連続 ECG モニタリング（SRD パートのみ），バイタルサイン（血圧，脈拍数，呼吸数，耳体温），体重（MRD パートのみ）及び自殺に関する評価（MRD パートのみ）に基づいた。

2.3.1.14　　解析方法

すべての評価項目で記述統計量を算出した。正式な中間解析は計画又は実施しなかった。

2.3.2　　結果

2.3.2.1　　治験対象及び治験実施計画書の遵守状況

計 42 名の被験者が治験薬の投与を受けた。41 名（97.6%）の被験者が治験実施計画書に従って治験を完了し，1 名の被験者（本薬 48 mg 群）が有害事象により治験薬の投与を中止した（治験担当医師により因果関係なしと判断された）。

本治験で投与を受けた健康男性被験者 42 名のうち，白人が 39 名（92.9%），黒人又はアフリカ系アメリカ人が 2 名（4.8%，プラセボ MRD 群及び本薬 36 mg 群），及びアジア人が 1 名（2.4%，プラセボ MRD 群）であった。ヒスパニック系又はラテン系民族の被験者はいなかった。全体で被験者の平均年齢は 34.6 歳（標準偏差［SD］: 7.0, 範囲: 23～45 歳）であった。平均 BMI は 25.02 kg/m^2（SD：2.72，範囲：19.7～29.8 kg/m^2）であった。人口統計学的及びベースライン特性は，投与群間で大きな差はなかった。

2.3.2.2　　臨床薬理

本治験の主要評価項目は安全性評価項目であり，安全性の項に記載する。

本薬の血漿中濃度は速やかに上昇し，単回及び反復経口投与後の t_{max} の中央値は 1.25～1.52 時間であった。消失半減期は 16～27 時間であった。総曝露量は検討した用量範囲（SRD パート及び MRD パートを併合した 6～48 mg の単回投与，及び MRD パートの 6 mg 及び 12 mg 1 日 2 回の反復投与）では，用量依存的な増加が認められた。反復投与後の C_{max} に基づく累積係数の gMean は，6 mg 1 日 2 回で 1.60 及び 12 mg 1 日 2 回で 1.52 であった。反復投与後の $AUC_{\tau,1}$ に基づく累積係数の gMean は，6 mg 1 日 2 回で 1.85 及び 12 mg 1 日 2 回で 1.68 であった。本薬及びその代謝物の血漿中濃度は，1 日 2 回投与の Day 6 までに定常状態に達した。表 2.3.2.2: 1 及び表 2.3.2.2: 2 は，本治験の SRD パート及び MRD パートの副次評価項目を示す。

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

表 2.3.2.2: 1 SRD パートの副次評価項目の要約

		36 mg (fasted) N=6		48 mg (fasted) N=6	
Parameter	Unit	gMean	gCV (%)	gMean	gCV (%)
C_{max}	[nmol/L]	710	20.7	955	15.5
$AUC_{0-\infty}$	[nmol·h/L]	5910	21.2	8700 [a)]	17.2

a) N=5
引用元：CTD 5.3.3.1-03_1305-0011 試験_c22991937_Table 15.6.2.1.1: 1～2

表 2.3.2.2: 2 MRD パートの副次評価項目の要約

		6 mg b.i.d. (fed) N=8		12 mg b.i.d. (fed) N=8	
Parameter	Unit	gMean	gCV (%)	gMean	gCV (%)
C_{max}	[nmol/L]	103	28.2	229	29.9
$AUC_{\tau,1}$	[nmol·h/L]	564	24.8	1370	15.9
$C_{max,ss}$	[nmol/L]	164	21.3	348	14.1
$AUC_{\tau,ss}$	[nmol·h/L]	1050	25.7	2300	15.8
$R_{A,Cmax}$		1.60	35.0	1.52	23.6
$R_{A,\ AUC}$		1.85	9.91	1.68	14.8

引用元：CTD 5.3.3.1-03_1305-0011 試験_c22991937_Table 15.6.2.1.2: 1～2

2.3.2.3 安全性

本治験の SRD パートでは, 本薬群の 12 名中 8 名（66.7%）及びプラセボ群の 6 名中 1 名（16.7%）に 1 件以上の有害事象が認められた（表 2.3.2.3: 1）。よくみられる有害事象の MedDRA 器官別大分類は，「神経系障害」（頭痛及び浮動性めまい）（本薬群 5/12 名［41.7%］，プラセボ群 1/6 名［16.7%］）及び「胃腸障害」（腹部膨満，上腹部痛，便秘，下痢及び悪心）（本薬群 3/12 名［25.0%］，プラセボ群 1/6 名［16.7%］）であった。

本治験の SRD パートで治験担当医師に因果関係ありと判断された有害事象は，プラセボ群の 6 名中 1 名（16.7%），本薬 36 mg 単回投与群の 6 名中 2 名（33.3%），及び本薬 48 mg 単回投与群の 6 名中 4 名（66.7%）に認められた。最もよくみられる因果関係ありと判断された有害事象（MedDRA 基本語）は，頭痛（本薬群 3/12 名［25.0%］，プラセボ群 1/6 名［16.7%］）であった。因果関係ありと判断された「胃腸障害」（下痢，腹部膨満，上腹部痛，便秘及び悪心）は，本薬群の 12 名中 3 名（25.0%），プラセボ群の 6 名中 1 名（16.7%）に認められた。

本治験の MRD パートでは, 本薬群の 16 名中 7 名（43.8%）及びプラセボ群の 8 名中 3 名（37.5%）に 1 件以上の有害事象が認められた。よくみられる有害事象は，MedDRA 器官別大分類「神経系障害」（頭痛）（本薬群 5/16 名［31.3%］，プラセボ群 1/8 名［12.5%］）及び「胃腸障害」（腹部膨満，下痢，悪心及び口の感覚鈍麻）（本薬群 3/16 名［18.8%］，プラセボ群 1/8 名［12.5%］）であった。MedDRA 器官別大分類「臨床検査」（血中トリグリセリド増加及び便潜血陽性）が本薬群の 16 名中 2 名（12.5%）及びプラセボ群の 8 名中 1 名（12.5%）に認められた。

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

本治験の MRD パートで治験担当医師に因果関係ありと判断された有害事象は，プラセボ群の 8 名中 1 名（12.5%），本薬 6 mg 1 日 2 回群の 8 名中 2 名（25.0%），及び本薬 12 mg 1 日 2 回群の 8 名中 4 名（50.0%）に認められた。最もよくみられる因果関係ありと判断された有害事象は，頭痛（本薬群 5/16 名［31.3%］，プラセボ群 0 名）であった。

両パートにおいて，因果関係ありと判断された有害事象（特に頭痛）の発現割合は，本薬の用量の増加とともに増加した。

表 2.3.2.3: 1　　有害事象の概要

	Single rising dose part				Multiple rising dose part			
	Placebo	Nerandomilast			Placebo	Nerandomilast		
		36 mg	48 mg	Total		6 mg b.i.d.	12 mg b.i.d.	Total
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Number of subjects	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	12 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	16 (100.0)
Subjects with any AE	1 (16.7)	4 (66.7)	4 (66.7)	8 (66.7)	3 (37.5)	2 (25.0)	5 (62.5)	7 (43.8)
Subjects with investigator defined drug-related AEs	1 (16.7)	2 (33.3)	4 (66.7)	6 (50.0)	1 (12.5)	2 (25.0)	4 (50.0)	6 (37.5)

引用元：CTD 5.3.3.1-03_1305-0011 試験_c22991937_Table 15.3.1: 1

いずれの有害事象も重症度は軽度又は中等度であり，治験終了時までに消失した。本治験で，死亡，重篤な有害事象，治験実施計画書に規定した特に注目すべき有害事象，又はその他の重要な有害事象（医薬品規制調和国際会議［ICH］ E3 による）は認められなかった。臨床検査の結果に基づき，計 4 件の有害事象が認められた。このうち治験担当医師に因果関係ありと判断された事象は，本薬 12 mg 1 日 2 回群の血中トリグリセリド増加 1 件のみであった。トリグリセリド又はその他の臨床検査パラメータのベースラインからの変化量には，本薬群及びプラセボ群で大きな差はなかった。安全性に関する臨床検査パラメータ，ECG 又はバイタルサインにおいて，その他の臨床的に問題となる所見は認められなかった。自殺念慮又は自殺行動は認められなかった。

2.3.2.4　　結論

本治験の健康男性被験者に対する本薬の安全性及び忍容性は良好であった。有害事象の発現割合は，本薬群でプラセボ群より高く，治験担当医師に因果関係ありと判断された有害事象（特に頭痛）の発現割合は，用量依存的な増加が認められた。

検討した用量範囲（本薬 6～48 mg の単回投与，及び 6～12 mg の 1 日 2 回投与）において，AUC は用量依存的に増加し，線形性が認められた。本薬を 1 日 2 回反復投与したとき，血漿中濃度は Day 6 までに定常状態に達し，わずかな累積が認められた。

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

2.4 海外第 I 相試験（1305-0016 試験［参考資料：CTD 5.3.3.1-04］）

2.4.1 計画

2.4.1.1 治験名

A phase I, open-label, non-randomized, single-dose, single-arm, single-period study to investigate the metabolism and pharmacokinetics of [C-14]-labelled BI 1015550 after oral administration in healthy male subjects

2.4.1.2 治験実施施設

オランダ 1 施設

2.4.1.3 公表文献

なし

2.4.1.4 治験フェーズ

第 I 相

2.4.1.5 目的

本治験の主な目的は，非標識の BI 1015550（ネランドミラスト［以下，本薬］）と ^{14}C 標識本薬との混合物（以下，[^{14}C]-本薬）18 mg を健康男性被験者に単回経口投与したときの本薬及びその代謝物（BI 764333）の薬物動態（PK）及び ^{14}C 標識放射能の PK，並びにマスバランス，排泄経路及び代謝を検討することであった。

2.4.1.6 方法

本治験は，非ランダム化，非盲検，単回投与，1 群，1 期の試験であった。各被験者の治験実施医療機関への入院から治験終了時の検査実施までの，想定される治験期間は 12～32 日間（スクリーニング期間を除く）であった。

2.4.1.7 被験者数

計画時：組入れ 6 名

解析時：組入れ 6 名，投与 6 名，解析（主要評価項目）6 名

2.4.1.8 診断

該当なし

2.4.1.9 主な組入れ基準

年齢が 18 歳以上かつ 65 歳以下で，体格指数（BMI）が 18.5 kg/m^2 以上 29.9 kg/m^2 以下の健康男性被験者を組み入れた。

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

2.4.1.10　　治験薬

BI 被験薬　　[^{14}C]-本薬（0.5 mg/mL 経口用溶液）

用量：[^{14}C]-本薬 18 mg

[^{14}C]-本薬 18 mg は，非標識の本薬 17.16 mg 及び ^{14}C 標識本薬 0.84 mg の混合物であり，0.5 mg/mL 経口用溶液として 36 mL 投与した（3.7 MBq［100 μCi］，0.2864 mSv 相当）。

投与方法：10 時間以上夜間絶食後，240 mL の水とともに経口投与した。

対照薬　　該当なし

2.4.1.11　　投与期間

単回投与

2.4.1.12　　臨床薬理に関する評価基準

薬物動態に関する主要評価項目は，[^{14}C]-本薬投与後の ^{14}C 標識放射能のマスバランス及び回収率であり，[^{14}C]-本薬の単回経口投与量に対する尿及び糞（該当する場合は嘔吐物を含む）中に排泄された ^{14}C 標識放射能の割合を評価した。薬物動態に関する副次評価項目は，^{14}C 標識放射能，本薬及び本薬の代謝物（BI 764333）の $AUC_{0\text{-}tz}$ 及び C_{max} であった。

なお，本治験では，生体試料中薬物濃度分析法に非キラル測定法を用いたため，非キラル体の結果を示した。

2.4.1.13　　安全性に関する評価基準

安全性に関する副次評価項目は，投与期間中に有害事象が認められた被験者の割合であった。本薬の安全性及び忍容性は，全治験期間の有害事象（臨床的に問題となる身体所見を含む），安全性に関する臨床検査，12 誘導心電図，バイタルサイン（血圧，脈拍数及び体重）及び自殺に関する評価（コロンビア自殺評価スケールに基づく）に基づいて詳細に評価した。

2.4.1.14　　解析方法

記述統計量をすべての評価項目で算出した。統計的な比較は実施しなかった。薬物動態に関するパラメータの記述統計解析は薬物動態解析対象集団（PKS）を，安全性解析は治験薬を投与した集団（treated set）を用いた。正式な中間解析は計画及び実施しなかった。

2.4.2　　結果

2.4.2.1　　治験対象及び治験実施計画書の遵守状況

6 名の被験者が本治験に組み入れられ，[^{14}C]-本薬 18 mg を単回投与された。6 名すべての被験者が，治験実施計画書に従って本治験を完了した。重大な治験実施計画書からの逸脱は報告されなかった。4 名（66.7%）が白人で，2 名（33.3%）がアジア人であった。被験者の平均年齢（標準

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

偏差［SD］）は，44.3（17.7）歳（範囲：21～63 歳）で，平均 BMI（SD）は，24.53（2.90）kg/m^2（範囲：21.0～27.6 kg/m^2）であった。

2.4.2.2　　臨床薬理

尿及び糞中の ^{14}C 標識放射能の回収率の幾何平均（gMean）値は 95.0%で，範囲は 89.9%～98.0%であった。投与量に対する尿中排泄率の gMean 値は 36.4%，糞中排泄率の gMean 値は 58.0%であった（表 2.4.2.2: 1）。嘔吐は認められなかった。

表 2.4.2.2: 1　　^{14}C 標識放射能の尿及び糞中排泄率– PKS

	$fe_{0\text{-}tz}$ (%)	
	gMean	gCV (%)
Urine	36.4	11.8
Faeces	58.0	12.7
Total in urine and faeces	95.0	2.99

引用元：CTD 5.3.3.1-04_1305-0016 試験_c36151567_Table 15.6.2: 6，Table 15.6.3: 2

血漿中の ^{14}C 標識放射能，本薬及び代謝物（BI 764333）の薬物動態に関する副次評価項目を表 2.4.2.2: 2 に要約する。^{14}C 標識放射能の $AUC_{0\text{-}tz}$ は本薬と比較して 3.7 倍高かったが，C_{max} では同程度であった。親化合物である本薬の結果と比較して，代謝物（BI 764333）の $AUC_{0\text{-}tz}$ 及び C_{max} に基づく曝露量はごくわずかであった。^{14}C 標識放射能の $AUC_{0\text{-}tz}$ のすべては，本治験で検出された本薬及び代謝物（BI 764333）の $AUC_{0\text{-}tz}$ の結果のみでは説明できなかった。詳細に評価した結果は，別途代謝物に関する報告書に示す。

表 2.4.2.2: 2　　血漿中の ^{14}C 標識放射能，本薬及び代謝物（BI 764333）の薬物動態に関する副次評価項目– PKS

	$AUC_{0\text{-}tz}$ [nmol·h/L]		C_{max} [nmol/L]	
	gMean	gCV (%)	gMean	gCV (%)
[^{14}C] Nerandomilast EQ	10 600	25.6	606	12.4
Nerandomilast	2850	19.5	544	11.8
BI 764333	672	32.9	13.0	29.2

EQ：equivalent
引用元：CTD 5.3.3.1-04_1305-0016 試験_c36151567_Table 15.6.3: 1

2.4.2.3　　安全性

有害事象は[^{14}C]-本薬を投与された 6 名中 4 名（66.7%）で認められた。最もよくみられる有害事象の器官別大分類は，胃腸障害（2 名［33.3%］）及び神経系障害（2 名［33.3%］）であり，基本語は，頭痛（2 名［33.3%］）であった。その他の基本語（腹部不快感，下痢及び鼻出血）はすべて，各 1 名（16.7%）で認められた。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

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

象は，[^{14}C]-本薬を投与された 6 名中 2 名（33.3%）で認められた。最もよくみられる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頭痛［2 名（33.3%）］であった。その他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は，腹部不快感［1 名（16.7%）］であった。いずれの有害事象も重症度は軽度であり，治験終了時までに回復した。死亡，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象，治験実施計画書で規定した特に注目すべき有害事象及び医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドライン E3 に基づくその他の重要な有害事象は認められなかった。臨床検査値，バイタルサイン及び 12 誘導心電図では，臨床的に問題となる変化は認められなかった。治験期間中，自殺念慮及び自殺行動は認められなかった。

2.4.2.4　　結論

[^{14}C]-本薬 18 mg を単回経口投与後，^{14}C 標識放射能の回収率は投与量の 89.9%～98.0%の範囲であった。^{14}C 標識放射能は尿及び糞中から回収され，尿中排泄率の gMean 値は 36.4%，糞中排泄率の gMean 値は 58.0%であった。

^{14}C 標識放射能の $AUC_{0\text{-}tz}$ は本薬と比較して 3.7 倍高かったが，C_{max} では同程度であった。想定されたとおり，代謝物（BI 764333）は，親化合物である本薬の結果と比較して，$AUC_{0\text{-}tz}$ 及び C_{max} に基づく曝露量はごくわずかであった。

本治験の健康男性被験者では, [^{14}C]-本薬 18 mg の単回投与の安全性及び忍容性は良好であった。

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

2.5　海外第 I 相試験（1305-0012 試験［参考資料：CTD 5.3.3.2-01，02］）

2.5.1　計画

2.5.1.1　治験名

Safety, tolerability, and pharmacokinetics of multiple rising oral doses of BI 1015550 in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) on no background antifibrotic therapy

2.5.1.2　治験実施施設

欧州 7 カ国（デンマーク，フィンランド，ドイツ，イタリア，オランダ，スペイン，英国）11 施設

2.5.1.3　公表文献

Toby M. M, Christina S, Doreen L, et al. Phase I studies of BI 1015550, a preferential phosphodiesterase 4B inhibitor, in healthy males and patients with idiopathic pulmonary fibrosis. ERJ Open Res. 2022 Oct; 8(4): 00240-2022.

2.5.1.4　治験フェーズ

第 Ic 相

2.5.1.5　目的

本治験の主要目的は，特発性肺線維症（IPF）患者を対象とした BI 1015550（ネランドミラスト［以下，本薬］）の安全性及び忍容性を評価することであった。副次目的は，IPF 患者を対象とした本薬の薬物動態（PK）を評価することであった。

2.5.1.6　方法

本治験は，ランダム化，二重盲検，反復漸増投与，用量群内プラセボ対照試験であった。本薬の 2 用量（18 mg 1 日 2 回及び 24 mg 1 日 2 回）を評価する計画であったが，事前に規定した用量漸増の中止基準の 1 つを満たした（24 mg 1 日 2 回群の予想曝露量が曝露基準を超えた）ため，治験実施計画書に従って 18 mg 1 日 2 回の投与完了後に用量漸増を中止した。

2.5.1.7　被験者数

計画時：ランダム割付け 24 名
解析時：スクリーニング 37 名，ランダム割付け 15 名
　　本薬 18 mg 1 日 2 回　：ランダム割付け 10 名，投与 10 名，解析（主要評価項目）10 名
　　プラセボ　　：ランダム割付け 5 名，投与 5 名，解析（主要評価項目）5 名

2.5.1.8　診断

IPF 患者

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

2.5.1.9　主な組入れ基準

Visit 1 前の 30 日以内にニンテダニブ又はピルフェニドン投与を受けておらず，かつ治験期間中にニンテダニブ又はピルフェニドンの投与を受ける予定がない，40 歳以上の IPF 患者を組み入れた。

2.5.1.10　治験薬

BI 被験薬

本薬錠剤（TF1：本薬 6 mg）
用量　：18 mg 1 日 2 回
投与方法　：経口投与

対照薬

本薬錠剤に対応するプラセボ
用量　：該当せず
投与方法　：経口投与

2.5.1.11　投与期間

投与期間は，治験実施計画書改訂 3 版の承認前に組み入れられた被験者で最長 12 週間，治験実施計画書改訂 3 版の承認後に組み入れられた被験者で最長 4 週間であった。

2.5.1.12　安全性に関する評価基準

本薬の安全性及び忍容性を評価する主要評価項目は，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が認められた被験者数及び発現割合であった。

その他の安全性の評価項目は，有害事象（臨床的に問題となる身体所見を含む），安全性に関する臨床検査（便潜血検査及び便中カルプロテクチン，並びに尿潜血検査を含む），12 誘導心電図，バイタルサイン（血圧，脈拍数，呼吸数，舌下体温及び体重），及び自殺に関する評価に基づいた。

2.5.1.13　臨床薬理に関する評価基準

副次評価項目として，Day 1 の本薬の $AUC_{\tau,1}$ 及び C_{max}，並びに Day 14 の本薬の $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ を評価した。

なお，本治験では，生体試料中薬物濃度分析法に非キラル測定法を用いたため，非キラル体の結果を示した。

2.5.1.14　解析方法

すべての評価項目で記述統計量を算出した。正式な中間解析は行わなかった。

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

2.5.2 結果

2.5.2.1 治験対象及び治験実施計画書の遵守状況

スクリーニングを受けた 37 名のうち，15 名の被験者がランダム割付けされ，治験薬の投与を受けた（本薬群 10 名，プラセボ群 5 名）。治験薬の投与を受けた 15 名の被験者のうち 11 名（本薬群 7 名，プラセボ群 4 名）が，治験実施計画書改訂 3 版の承認前に組み入れられ，投与期間は最長 12 週間であった。4 名の被験者（本薬群 3 名，プラセボ群 1 名）は，治験実施計画書改訂 3 版の承認後に組み入れられ，投与期間は最長 4 週間であった。15 名のすべての被験者が治験実施計画書に規定された観察期間を終了したが，本薬 18 mg 1 日 2 回の投与を受けた 2 名の被験者が Day 14 に治験薬の投与を中止した。中止理由の内訳は，1 名が有害事象，1 名がその他であった。

治験薬の投与を受けた 15 名の被験者のうち，13 名が男性，2 名が女性であった。被験者全員が白人であり，ヒスパニック系及びラテン系の被験者はいなかった。被験者の平均年齢は 69.7 歳（標準偏差［SD］8.3），平均体重は 82.5 kg（SD 11.1），平均体格指数（BMI）は 28.0 kg/m^2（SD 2.8）であった。被験者の人口統計学的特性は，投与群間でおおむね同様であったが，IPF の初回診断からの期間で投与群間に差異がみられた（IPF の初回診断からの期間の中央値［範囲］：本薬群 90.5 日［9～1060 日］，プラセボ群 886.0 日［475～1304 日］）。ベースラインの肺機能パラメータは，投与群間で同様であり，努力肺活量の予測値に対する割合（%FVC）の平均は本薬群が 92.0%（SD 15.3），プラセボ群が 91.1%（SD 17.1），ヘモグロビンで補正した一酸化炭素肺拡散能の予測値に対する割合（%DLCO）の平均は本薬群が 61.6%（SD 30.2），プラセボ群が 62.4%（SD 18.8）であった。

治験薬の曝露期間の中央値（範囲）は，本薬群 10 名の被験者で 53.5 日（14～86 日），プラセボ群 5 名の被験者で 84.0 日（27～86 日）であった。治験実施計画書に従い，すべての被験者がすべての visit で治験担当医師の評価を受けた。

治験実施計画書からの重要な逸脱が 4 名（26.7%）の被験者で認められ，内訳は 2 名が本薬群，2 名がプラセボ群であった。治験実施計画書からの重要な逸脱により安全性及び PK の解析から除外された患者はいなかった。

2.5.2.2 安全性

治験薬を 1 回以上投与された被験者（Treated set）15 名すべてに 1 件以上の有害事象が認められた。有害事象の概要を表 2.5.2.2: 1 に示す。

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

表 2.5.2.2: 1　有害事象の概要－Treated set

AE category	Placebo N (%)	Nerandomilast 18 mg bid N (%)	Total on treatment N (%)
Patients treated	5 (100.0)	10 (100.0)	15 (100.0)
Patients with any AE	5 (100.0)	10 (100.0)	15 (100.0)
Patients with severe AEs	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (6.7)
Patients with investigator-defined drug-related AEs	3 (60.0)	9 (90.0)	12 (80.0)
Patients with AEs leading to discontinuation of trial medication	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (6.7)
Patients with AEs of special interest	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Patients with other significant AEs (according to ICH E3)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (6.7)
Patients with serious adverse events (SAEs)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (6.7)
Requiring or prolonging hospitalisation	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (6.7)

引用元：CTD 5.3.3.2-01_1305-0012 試験_c25085412_Table 15.3.1: 1

MedDRA 器官別大分類でよくみられる有害事象は，「胃腸障害」（本薬群：8 名［80.0%］，プラセボ群：2 名［40.0%］），「感染症および寄生虫症」（本薬群：5 名［50.0%］，プラセボ群：2 名［40.0%］）及び「筋骨格系および結合組織障害」（本薬群：6 名［60.0%］，プラセボ群：0 名）であった。MedDRA 基本語でよくみられる有害事象（20%以上）は，下痢（本薬群：4 名［40.0%］，プラセボ群：2 名［40.0%］），鼓腸（本薬群：3 名［30.0%］，プラセボ群：1 名［20.0%］），上咽頭炎（本薬群：4 名［40.0%］，プラセボ群：0 名），便潜血陽性（本薬群：3 名［30.0%］，プラセボ群：1 名［20.0%］）及び疲労（本薬群：2 名［20.0%］，プラセボ群：1 名［20.0%］）であった。

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は，本薬群の 9 名（90.0%）及びプラセボ群の 3 名（60.0%）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（MedDRA 基本語）は，本薬群で下痢が 4 名（40.0%），鼓腸が 2 名（20.0%），便秘，軟便，排便回数増加，発疹，瘢痕，筋痙縮，不眠症が各 1 名（10.0%），プラセボ群で下痢，皮膚臭異常，頭痛が各 1 名（20.0%）に認められた。

本治験で認められた有害事象の重症度は，1 件を除きいずれも軽度又は中等度であった。本薬群の 1 名で 13 日間の重度の不眠症が認められ，治験薬の投与を中止した。この事象は，治験担当医師に治験薬と因果関係ありと判断された。当該事象（重度の不眠症）は，本治験で唯一の治験薬の投与中止に至った有害事象及びその他の重要な有害事象であった。本薬群の 1 名で 2 件の重篤な有害事象が認められた。当該被験者は痔瘻の病歴が長く，痔瘻及び二次性肛門失禁の外科治療を行う予定であった。痔瘻及び肛門失禁は入院のため重篤な有害事象に分類されたが，重症度は軽度で，治験薬との因果関係はないと判断された。本治験では，当該被験者以外に重篤な有害事象は認められず，死亡例はなかった。

安全性に関する臨床検査により本治験中に認められた本薬群の C 反応性蛋白のわずかな上昇を除き，臨床的に問題となる所見及び明らかな傾向は認められなかった。バイタルサイン，12 誘導心電図又は自殺に関する評価で臨床的に問題となる所見は認められなかった。

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

2.5.2.3　臨床薬理

本薬 18 mg 1 日 2 回の反復投与後（Day 14），本薬の C_{max} 及び AUC_{τ} の幾何平均（gMean）は，Day 1 の初回投与後よりも高かった。C_{max} 及び AUC_{τ} に基づく本薬の累積係数の gMean は，それぞれ 1.66 及び 1.87 であった。幾何変動係数（gCV）によって示される個体間変動は，単回投与後では軽度～中程度，反復投与後では中程度～高度であった。本薬 18 mg を約 5 回投与後の曝露量は，定常状態の 95%に達した。副次評価項目である薬物動態解析対象集団（PKS）の本薬 18 mg 1 日 2 回の PK パラメータを表 2.5.2.3: 1 に要約する。

表 2.5.2.3: 1　本薬の PK パラメーターPKS

Nerandomilast 18 mg bid	gMean (N=10)	gCV [%]
Day 1 (after the first dose)		
C_{max} [nmol/L]	277	23.1
$AUC_{\tau,1}$ [nmol·h/L]	1990	18.2
Day 14 (at steady state)		
$C_{max,ss}$ [nmol/L]	460	41.7
$AUC_{\tau,ss}$ [nmol·h/L]	3720	49.5

引用元：CTD 5.3.3.2-01_1305-0012 試験_c25085412_Table 15.6.2.1: 1

母集団 PK モデリングに基づく本薬 24 mg 1 日 2 回の予想曝露量の gMean が事前に規定した曝露基準を超えたため，治験実施計画書に従って本薬 18 mg 1 日 2 回の試験の後に用量漸増を中止した。

2.5.2.4　結論

抗線維化薬の投与を受けていない IPF 患者において，本薬 18 mg 1 日 2 回の忍容性は良好であった。MedDRA 器官別大分類で最もよくみられる有害事象は「胃腸障害」であり，本薬群でプラセボ群よりも多く認められた。胃腸障害の重症度は，2 件の下痢（中等度）を除き，いずれも軽度であった。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は，本薬群でプラセボ群よりも多く認められ，最もよくみられる治験薬と因果関係ありと判断された有害事象は「胃腸障害」であった。本薬群の被験者 1 名で，治験薬の投与中止に至った重度の不眠症が認められた。当該事象を除き，本治験で認められた有害事象の重症度は，いずれも軽度又は中等度であった。長期の痔瘻の病歴がある本薬群の 1 名の被験者は，痔瘻及び二次性肛門失禁の外科治療を行う予定であり，入院を伴うため両イベントとも重篤と評価された。

14 日間の本薬 18 mg 1 日 2 回反復経口投与後の本薬の C_{max} 及び AUC_{τ} の gMean は，本薬単回投与後よりも高かった。C_{max} 及び AUC_{τ} に基づく本薬の累積係数の gMean は，それぞれ 1.66 及び 1.87 であった。

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

2.6 国内第 I 相試験（1305-0017 試験［参考資料：CTD 5.3.3.3-01］）

2.6.1 計画

2.6.1.1 治験名

Safety, tolerability and pharmacokinetics of single rising oral doses of BI 1015550 in healthy Japanese male subjects (double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel group design)

本治験は，最終投与量（36 mg）の投与で予想される曝露量が治験実施計画書で事前に規定した上限を超えたため，早期に中止となった。

2.6.1.2 治験実施施設

日本 1 施設

2.6.1.3 公表文献

なし

2.6.1.4 治験フェーズ

第 I 相

2.6.1.5 目的

本治験の主要目的は，健康日本人男性被験者を対象とした，BI 1015550（ネランドミラスト［以下，本薬］）を経口で単回漸増投与（12 mg，24 mg 及び 36 mg）したときの安全性及び忍容性を検討することであった。副次目的は，本薬を単回漸増投与したときの，用量比例性を含めた薬物動態に関するパラメータを検討することであった。薬物動態に関する中間解析の結果，C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$が 36 mg の投与で事前に規定した安全域より高くなることが予想されたため，用量漸増は 24 mg で終了とした。したがって，36 mg の投与は実施せず，用量比例性は検討しなかった。

2.6.1.6 方法

本治験は，ランダム化，並行群間，プラセボ対照，各用量群内二重盲検試験であった。本薬の単回投与は，2 つの用量群（12 mg 及び 24 mg）で検討し，各用量群に 8 名（本薬投与 6 名，プラセボ投与 2 名）を割り付けた。本薬又はプラセボは単回投与され，被験者は治験薬投与後 2 日間治験実施医療機関に入院した。被験者は退院後 2 回外来で受診することとし，治験薬投与 7 日又は 8 日後に治験終了時の検査を実施した。

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

2.6.1.7 被験者数

計画時　ランダム化 24 名

解析時　ランダム化 16 名

本薬 12 mg

ランダム化 6 名，投与 6 名，解析（主要評価項目）6 名

本薬 24 mg

ランダム化 6 名，投与 6 名，解析（主要評価項目）6 名

プラセボ

ランダム化 4 名，投与 4 名，解析（主要評価項目）4 名

2.6.1.8 診断

該当なし

2.6.1.9 主な組入れ基準

年齢が 20 歳以上かつ 45 歳以下で，体格指数（BMI）が 18.5 kg/m^2 以上 25.0 kg/m^2 以下の健康日本人男性被験者を組み入れた。

2.6.1.10 治験薬

BI 被験薬　本薬（TF1：フィルムコート錠［6 mg］）

用量：12 mg 又は 24 mg を単回投与した。

投与方法：10 時間以上夜間絶食後，約 240 mL の水とともに経口投与した。

対照薬　プラセボ

用量：該当なし

投与方法：10 時間以上夜間絶食後，約 240 mL の水とともに経口投与した。

2.6.1.11 投与期間

単回投与

2.6.1.12 臨床薬理に関する評価基準

本治験の主要評価項目は，次項に示す安全性に関する評価項目であった。

副次評価項目は，本薬単回投与後の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} であった。

なお，本治験では，生体試料中薬物濃度分析法に非キラル測定法を用いたため，非キラル体の結果を示した。

2.6.1.13 安全性に関する評価基準

主要評価項目は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が認められた被験者数（N［%］）であった。安全性評価は，有害事象（臨床的に問題となる身体所見を含む），安

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

全性に関する臨床検査，12 誘導心電図，4 時間連続 3 誘導心電図モニタリングから認められた異常所見及びバイタルサイン（血圧，脈拍数，呼吸数及び体温）に基づき評価した。

2.6.1.14　　解析方法

すべての評価項目で記述統計量を算出した。薬物動態に関する中間解析を実施した。

2.6.2　　結果

2.6.2.1　　治験対象及び治験実施計画書の遵守状況

16 名の被験者が本治験にランダム割付けされ，治験薬を投与された（12 mg 群 8 名，24 mg 群 8 名）。すべての被験者が，計画どおり観察期間を完了した。各群 8 名のうち，本薬投与を受けた被験者は 6 名，プラセボ投与を受けた被験者は 2 名であった。重大な治験実施計画書からの逸脱は本治験では報告されなかった。

被験者の平均年齢（標準偏差［SD］）は，29.9（7.8）歳で，平均 BMI（SD）は，21.33（1.56）kg/m^2 であった。

2.6.2.2　　臨床薬理

薬物動態

副次評価項目の解析には，薬物動態解析対象集団（PKS）を用いた。投与量の増加に伴い，本薬の曝露量（$AUC_{0-\infty}$及び C_{max}）は増加した。本薬投与を受けた被験者において，本薬の血漿中濃度は速やかに増加し，単回経口投与後，0.625～0.750 時間で C_{max} に到達した。消失半減期は，12 mg 投与で 15.4 時間，24 mg 投与で 14.1 時間であった。投与後 72 時間までの未変化体の尿中排泄率は投与量の約 14%であった。

表 2.6.2.2: 1　　薬物動態に関する副次評価項目の要約（1305-0017 試験）– PKS

Pharmacokinetic parameter	Unit	N	12 mg		24 mg	
			gMean	gCV [%]	gMean	gCV [%]
$AUC_{0-\infty}$	[nmol•h/L]	6/6	2410	20.8	5760	21.6
C_{max}	[nmol/L]	6/6	449	19.1	944	43.5

引用元：CTD 5.3.3.3-01_1305-0017 試験_c28747743_Table 15.6.3: 1

薬力学的作用

本薬 12 mg 及び 24 mg の投与において，リポ多糖（LPS）刺激によるバイオマーカー反応（腫瘍壊死因子［TNF］-α 及びインターフェロン γ［IFN-γ］の放出）の抑制が認められた。プラセボ投与では，LPS 刺激によるバイオマーカー反応の被験者間変動が極めて大きかったため，結果の解釈に注意を要する。被験者数は限られており，測定値の被験者間変動も極めて大きかったため，薬力学的作用（LPS 刺激によるバイオマーカー反応）と薬物動態との関連性は結論付けられなかった。

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

2.6.2.3 安全性

安全性解析では，治験薬を投与した集団（treated set）を用いた。事前に規定した安全性の主要評価項目は，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が認められた被験者数であったが，すべての投与群（プラセボ，本薬 12 mg 及び 24 mg）で 0 名であった。治験薬投与期間中では，プラセボ投与の 1 名の被験者に，MedDRA 器官別大分類「臨床検査」の便潜血陽性が認められた。フォローアップ期間中では，4 名の被験者に有害事象が 1 件ずつ認められた（いずれも MedDRA 器官別大分類「臨床検査」に分類される有害事象であった）。その内訳は，プラセボ投与で便潜血陽性が 1 名，本薬 12 mg 投与で便潜血陽性及び便中カルプロテクチン増加が各 1 名，並びに 24 mg 投与で便中カルプロテクチン増加が 1 名であった。死亡，その他の重篤な有害事象，特に注目すべき有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象，重度の有害事象及び医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドライン E3 に基づくその他の重要な有害事象は認められなかった。安全性に関する臨床検査の解析では，臨床的に問題となるその他の所見は認められなかった。バイタルサイン及び心電図記録でも，事前に規定した注目すべき所見も含め，臨床的に問題となる異常は認められなかった。

2.6.2.4 結論

本治験の安全性の結果より，健康日本人男性被験者に対して，本薬 12 mg 及び 24 mg を単回経口投与したときの安全性及び忍容性は良好であることが示された。

本薬の曝露量（AUC 及び C_{max}）は，12 mg から 24 mg の投与で約 2 倍に増加した。本薬を投与した被験者において，LPS 刺激による TNF-α 及び IFN-γ の放出に対する抑制効果が認められた。

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

2.7　海外第 I 相試験（1305-0024 試験［参考資料：CTD 5.3.3.3-02］）

2.7.1　計画

2.7.1.1　治験名

Pharmacokinetics, safety and tolerability of doses of BI 1015550 in healthy Chinese male and female subjects (open-label, parallel group design)

2.7.1.2　治験実施施設

中国 1 施設

2.7.1.3　公表文献

なし

2.7.1.4　治験フェーズ

第 I 相

2.7.1.5　目的

主な目的は，健康な中国人男性及び女性被験者を対象として，BI 1015550（ネランドミラスト［以下，本薬］）を単回経口投与したときの薬物動態，安全性及び忍容性を検討することであった。

2.7.1.6　方法

本治験は，非ランダム化，非対照，非盲検，単回投与，並行群間比較試験であった。

被験者を本薬 9 mg 投与又は 18 mg 投与のいずれかに割り付けた（9 mg 群又は 18 mg 群）。

2.7.1.7　被験者数

計画時：　組入れ最大 32 名（治験薬投与中止例を補充するための 8 名［最大］を含む）

解析時：　組入れ 24 名

本薬（9 mg）

組入れ 12 名，投与 12 名，解析（主要評価項目）12 名

本薬（18 mg）

組入れ 12 名，投与 12 名，解析（主要評価項目）12 名

2.7.1.8　診断

該当なし

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

2.7.1.9　主な組入れ基準

年齢が 18 歳以上かつ 55 歳以下で，体格指数（BMI）が 18.5 kg/m^2 以上 28.0 kg/m^2 以下の健康な中国人男性及び女性被験者を組み入れた。

2.7.1.10　治験薬

BI 被験薬　本薬（フィルムコート錠［C1］）

用量：9 mg 又は 18 mg を単回投与する。

投与方法：10 時間以上夜間絶食後，240 mL の水とともに経口投与する。

対照薬　該当なし

2.7.1.11　投与期間

単回投与

2.7.1.12　臨床薬理に関する評価基準

主要評価項目は，BI 1015550 の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} とした。

なお，本治験では，非キラル測定法で BI 1015550 を測定した。

副次評価項目は，安全性に関する評価項目（有害事象の発現）とした。有害事象の発現は，治験薬投与期間中に当該事象が認められた被験者の割合として評価した。

2.7.1.13　安全性に関する評価基準

安全性は，重篤及び非重篤な有害事象の発現，身体的所見，バイタルサイン，安全性に関する臨床検査，並びに 12 誘導心電図に基づき評価した。

2.7.1.14　解析方法

すべての評価項目で記述統計量を算出した。本治験では中間解析を計画及び実施しなかった。

2.7.2　結果

2.7.2.1　治験対象及び治験実施計画書の遵守状況

24 名の被験者を 9 mg 群又は 18 mg 群（各群 12 名）のいずれかに割り付け，本薬を投与した。すべての被験者は治験実施計画書に従って，計画された観察項目を完了した。重大な治験実施計画書からの逸脱は報告されなかった。本治験に組み入れた 24 名の被験者のうち，13 名（54.2%）が男性で，11 名（45.8%）が女性であった。すべての被験者がアジア人（中国人）であった。被験者の平均年齢は 33.3 歳（標準偏差［SD］：5.0 歳，範囲：27～45 歳），平均 BMI は 23.42 kg/m^2（SD：2.04 kg/m^2，範囲：19.2～26.1 kg/m^2）であった。

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

2.7.2.2　臨床薬理

薬物動態解析対象集団（PKS）の主要評価項目（$AUC_{0-\infty}$及び C_{max}）の用量別の要約を表 2.7.2.2: 1 に示す。

表 2.7.2.2: 1　本薬を単回経口投与したときの BI 1015550 の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max}− PKS

	Nerandomilast 9 mg			Nerandomilast 18 mg		
	N	gMean	gCV (%)	N	gMean	gCV (%)
$AUC_{0-\infty}$ (nmol•h/L)	12	1780	19.1	12	3680	32.6
C_{max} (nmol/L)	12	325	30.3	12	591	39.0

引用元：CTD 5.3.3.3-02_1305-0024 試験_c41893590_Table 15.6.3: 1

本薬投与後，本薬の血漿中濃度は速やかに増加した。血漿中濃度は C_{max} に到達後，二相性の減衰を示した。本薬の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は，用量とともに増加し，用量補正した値ではいずれも 2 つの用量群間で同程度であった。

2.7.2.3　安全性

有害事象は本薬を投与した被験者 8 名（33.3%）で認められた（9 mg 群 : 2 名，18 mg 群 : 6 名）。これらすべての有害事象は，治験担当医師に治験薬と因果関係ありと判断された。

本治験で認められたすべての有害事象は，臨床検査の各項目に基づく事象であった。最もよくみられる MedDRA 基本語は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び尿中白血球陽性（18 mg 群のみで各 2 名［8.3%］）であった。MedDRA 器官別大分類では，「臨床検査」（8 名［33.3%］）及び「代謝および栄養障害」（1 名［4.2%］）に限られた。治験薬に誘導された作用であることを示すような，有害事象の明らかなパターンは認められなかった。すべての有害事象の重症度は軽度であった。死亡，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象，治験実施計画書で規定した特に注目すべき有害事象，及び医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドライン E3 に基づくその他の重要な有害事象は認められなかった。バイタルサイン及び 12 誘導心電図でも，問題となる変化は認められなかった。

2.7.2.4　結論

本薬 9 mg 又は 18 mg を単回投与したときの，BI 1015550 の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は用量とともに増加し，用量補正した値では，$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は 2 つの用量群間で同程度であった。

本治験の健康中国人被験者に対して，本薬 9 mg 及び 18 mg を単回投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

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

2.8　海外第 I 相試験（1305-0025 試験［評価資料：CTD 5.3.3.3-03］）

2.8.1　計画

2.8.1.1　治験名

Pharmacokinetics, safety and tolerability of BI 1015550 following oral administration in male and female participants with different degrees of renal impairment (severe and moderate) as compared with individually matched male and female participants with normal renal function (an open-label, non-randomised, single dose, parallel, individual-matched design trial)

2.8.1.2　治験実施施設

ドイツ 1 施設

2.8.1.3　公表文献

なし

2.8.1.4　治験フェーズ

第 I 相

2.8.1.5　目的

本治験では，BI 1015550（ネランドミラスト［以下，本薬］）の薬物動態（PK）に対する重度及び中等度腎機能障害の影響を検討した。

2.8.1.6　方法

本治験は，非盲検，非ランダム化，単施設，並行群間，個別マッチング（individual-matching）試験であった。腎機能障害被験者の年齢（±10 歳），性別，体重（±15%），及び人種にマッチさせた腎機能正常被験者を対照とした。各被験者に，本薬 18 mg を単回経口投与し，本薬投与後 7 日間フォローアップした。

2.8.1.7　被験者数

計画時：組入れ 24～32 名（腎機能障害被験者 16 名，腎機能正常被験者 8～16 名）

注：1 名の腎機能正常被験者が重度及び中等度腎機能障害被験者（各 1 名）に対してマッチする場合，当該腎機能正常被験者をこの 2 名の腎機能障害被験者の対照として扱うことを可とした。

解析時：組入れ 26 名（腎機能障害被験者 16 名，腎機能正常被験者 10 名）

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

		組入れ	投与	解析（主要評価項目）
グループ1:	重度腎機能障害被験者	8 名	8 名	8 名
グループ2:	グループ 1 にマッチさせた腎機能正常被験者	8 名	8 名	8 名
グループ3:	中等度腎機能障害被験者	8 名	8 名	8 名
グループ4:	グループ 3 にマッチさせた腎機能正常被験者	8 名	8 名	8 名

2.8.1.8　診断

重度及び中等度腎機能障害被験者，並びに腎機能正常被験者（腎機能障害被験者にマッチさせた対照被験者）

2.8.1.9　主な組入れ基準

腎機能障害を有する被験者及び腎機能正常被験者を本治験に組み入れた。腎機能障害は，推算糸球体濾過量（eGFR）に基づき評価し，透析を要する被験者を除いた。

- 重度（eGFR：15～29 mL/min/1.73m^2）又は中等度（eGFR：30～59 mL/min/1.73m^2）の腎機能障害被験者：いずれの腎機能障害被験者の群でも男性及び女性をそれぞれ 25%以上含めることとし，年齢が 18 歳以上かつ 79 歳以下，体格指数（BMI）が 18.5 kg/m^2 以上 35.0 kg/m^2 以下とした。
- 腎機能正常被験者（eGFR：90 mL/min/1.73m^2 以上）：年齢が 18 歳以上かつ 79 歳以下，BMI が 18.5 kg/m^2 以上 35.0 kg/m^2 以下とした。腎機能正常被験者は，腎機能障害被験者の年齢（±10 歳），性別，体重（±15%），及び人種にマッチさせた。

2.8.1.10　治験薬

BI 被験薬　本薬（C1，錠剤）

用量：18 mg

投与方法：10 時間以上夜間絶食後，240 mL の水とともに経口投与した。

2.8.1.11　投与期間

単回投与

2.8.1.12　臨床薬理に関する評価基準

本治験で投与した本薬は，スルホキシド基内にキラル硫黄を含む，R-BI 1015550（純度 99.5%以上のキラル化合物で，薬理学的活性のある R 体のエナンチオマー）である。ヒトでは，投与した R-BI 1015550 が薬理学的に不活性な S 体のエナンチオマーへキラル反転する頻度は低かった（約 11%）。

R-BI 1015550 と S-BI 1015550 の区別を可能にする新規のキラル測定法が治験実施計画書の最終版が発行された後に確立されたため，PK に関するすべての評価項目は，R-BI 1015550（キラル測

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

定法で測定）及び BI 1015550（非キラル測定法で測定：R 体及び S 体のエナンチオマーを含む）を測定した。

- 主要評価項目：R-BI 1015550（及び本薬）の $AUC_{0\text{-}tz}$ 及び C_{max}
- 副次評価項目：R-BI 1015550（及び本薬）の $AUC_{0\text{-}\infty}$

2.8.1.13　安全性に関する評価基準

安全性及び忍容性は，有害事象（臨床的に問題となる身体所見を含む），安全性に関する臨床検査，12 誘導心電図，及びバイタルサイン（血圧及び脈拍数）に基づき評価した。さらに，コロンビア自殺評価スケールを用いて，自殺念慮を評価した。

2.8.1.14　解析方法

R-BI 1015550（及び BI 1015550）の PK に関する主要及び副次評価項目に対する腎機能障害の影響を評価するため，腎機能正常被験者に対する重度腎機能障害被験者，及び腎機能正常被験者に対する中等度腎機能障害被験者の相対的バイオアベイラビリティを幾何平均（gMean）比として算出した。さらに，gMean 比の両側 90%信頼区間も算出した。本解析は，2 つの片側 t 検定に対応しており，有意水準はそれぞれ 5%とした。検定ではなく推定に主眼を置いたため，上述のどちらの組合せでの比較でも正式な仮説検定を実施せず，許容範囲も規定しなかった。対数変換した PK パラメータについて，「腎機能障害の程度」を固定効果，「マッチさせた組合せ」をランダム効果として含む分散分析（ANOVA）モデルを使用した。

すべての評価項目で記述統計量を算出した。正式な中間解析は計画及び実施しなかった。探索的な予備解析（モデルを用いた PK 解析を含む）を別試験の実施可否を決定するために実施した。

2.8.2　結果

2.8.2.1　治験対象及び治験実施計画書の遵守状況

本治験に組み入れられた 26 名（男性 15 名，女性 11 名）の被験者はすべて白人であった。平均年齢は，63.8 歳（標準偏差［SD］：11.6，範囲：36～79 歳）で，平均 BMI は，25.6 kg/m^2（SD：3.6，範囲：19～35 kg/m^2）であった。重度及び中等度腎機能障害被験者は各 8 名，腎機能正常被験者（対照）は 10 名であった。6 名の腎機能正常被験者は，重度及び中等度いずれの腎機能障害被験者にもマッチした。年齢及び BMI の分布はすべての群で同様であった。

腎機能正常被験者で，問題となる病歴及びベースライン時の所見は認められなかった。すべての腎機能障害被験者が 1 つ以上の併発疾患（腎障害，排尿障害，高血圧，高脂血症，及び腎性貧血を含む）を有していた。すべての被験者は選択基準を満たしており，除外基準に抵触していなかった。重大な治験実施計画書からの逸脱は報告されなかった。すべての被験者が本治験を完了した。

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

2.8.2.2　臨床薬理

本治験では，本薬を非キラル測定法で，R-BI 1015550 を新規に開発されたキラル測定法で測定した。BI 1015550 の PK を測定する従来の非キラル測定法と比較して，新規のキラル測定法で得られた R-BI 1015550 の PK データは今後の開発により有益であると考えられることから，R-BI 1015550 の PK 評価に主眼を置いた。

薬物動態解析対象集団（PKS）における R-BI 1015550（キラル測定法に基づく解析）及び BI 1015550（非キラル測定法に基づく補助的な解析）の $AUC_{0\text{-}tz}$，C_{max}（主要評価項目）及び $AUC_{0\text{-}\infty}$（副次評価項目）をそれぞれ表 2.8.2.2: 1 及び表 2.8.2.2: 2 に示す。

R-BI 1015550 の全体の曝露量（AUC の gMean 値）は，腎機能正常被験者と比較して腎機能障害被験者で約 29%～37%高かった（重度腎機能障害被験者では $AUC_{0\text{-}tz}$：29.2%，$AUC_{0\text{-}\infty}$：28.6%，中等度腎機能障害被験者では $AUC_{0\text{-}tz}$：37.4%，$AUC_{0\text{-}\infty}$：36.2%）。これに対し，C_{max} の gMean 値は，腎機能正常被験者と比較して腎機能障害被験者でわずかに低かった（重度腎機能障害被験者：-13.9%，中等度腎機能障害被験者：-3.4%）（表 2.8.2.2: 1）。

表 2.8.2.2: 1　R-BI 1015550 の PK に関する主要及び副次評価項目の概要－ PKS

PK Parameter	Renal impairment		Matched controls		Adj. gMean ratio Impaired/Normal [%] (gSE)	90% CI [%]	
	N	Adj gMean (gSE)	N	Adj gMean (gSE)		Lower	Upper
Participants with severe renal impairment versus matched participants with normal renal function							
C_{max} [nmol/L]	8	399.46 (1.12)	8	464.19 (1.12)	86.06 (1.16)	64.88	114.15
$AUC_{0\text{-}tz}$ [nmol•h/L]	8	3347.73 (1.18)	8	2590.32 (1.18)	129.24 (1.20)	91.62	182.31
$AUC_{0\text{-}\infty}$ [nmol•h/L]	7	3391.98 (1.20)	8	2638.63 (1.18)	128.55 (1.23)	87.42	189.02
Participants with moderate renal impairment versus matched participants with normal renal function							
C_{max} [nmol/L]	8	367.36 (1.24)	8	380.43 (1.24)	96.57 (1.35)	56.80	164.16
$AUC_{0\text{-}tz}$ [nmol•h/L]	8	3141.86 (1.19)	8	2285.92 (1.19)	137.44 (1.28)	89.06	212.12
$AUC_{0\text{-}\infty}$ [nmol•h/L]	8	3177.31 (1.19)	8	2333.59 (1.19)	136.16 (1.28)	88.41	209.69

引用元：CTD 5.3.3.3-03_1305-0025 試験_c43226517_Table 15.5.1: 1，Table 15.5.1: 3

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

BI 1015550 の解析結果は，R-BI 1015550 の解析結果と大きな差はなかった（表 2.8.2.2: 2）。

表 2.8.2.2: 2 BI 1015550 の PK に関する主要及び副次評価項目の概要－ PKS

PK Parameter	Renal impairment		Matched controls		Adj. gMean ratio	90% CI [%]	
	N	Adj gMean (gSE)	N	Adj gMean (gSE)	Impaired/Normal [%] (gSE)	Lower	Upper
Participants with severe renal impairment versus matched participants with normal renal function							
C_{max} [nmol/L]	8	404.41 (1.13)	8	486.36 (1.13)	83.15 (1.18)	60.91	113.51
AUC_{0-tz} [nmol•h/L]	8	4367.05 (1.17)	8	3312.70 (1.17)	131.83 (1.20)	93.32	186.22
$AUC_{0-\infty}$ [nmol•h/L]	7	4280.84 (1.19)	8	3423.14 (1.18)	125.06 (1.22)	85.27	183.40
Participants with moderate renal impairment versus matched participants with normal renal function							
C_{max} [nmol/L]	8	359.75 (1.25)	8	397.56 (1.25)	90.49 (1.36)	52.40	156.26
AUC_{0-tz} [nmol•h/L]	8	3841.47 (1.16)	8	3014.58 (1.16)	127.43 (1.23)	85.92	188.99
$AUC_{0-\infty}$ [nmol•h/L]	8	3941.06 (1.16)	8	3112.82 (1.16)	126.61 (1.23)	85.30	187.92

引用元：CTD 5.3.3.3-03_1305-0025 試験_c43226517_Table 15.5.2: 1，Table 15.5.2: 3

2.8.2.3 安全性

有害事象

治験薬投与中に有害事象が 1 件以上認められた被験者は 26 名中 9 名（35%）であった（腎機能障害被験者 6/16 名［38%］，腎機能正常被験者 3/10 名［30%］）。

26 名すべての被験者のうち，2 名以上の被験者に認められた有害事象は，MedDRA 基本語で，頭痛（3 名），高血圧（2 名），及びリパーゼ増加（2 名）であった。

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は，高血圧（重度腎機能障害被験者 2/8 名［25%］），浮動性めまい（重度腎機能障害被験者 1/8 名［13%］），頭痛（重度及び中等度腎機能障害被験者の各 1/8 名［13%］，並びに腎機能正常被験者 1/10 名［10%］）であった。

有害事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であった。重度の有害事象は認められなかった。すべての有害事象は，観察期間終了時までに回復した。

死亡，重篤な有害事象，及び特に注目すべき有害事象は認められなかった。有害事象発現後に本治験を中止した被験者はいなかった。

臨床検査値

記述統計量及びシフトテーブル（ベースライン時点と比較した治験薬投与期間中の最終測定時点の基準範囲）から，治験薬投与に関連した傾向は認められなかった。治験薬投与中の有害事象として，リパーゼ増加が腎機能正常被験者及び中等度腎機能障害被験者の各 1 名に認められた（いずれの事象も重症度は軽度で，治験担当医師に治験薬と因果関係なしと判断され，観察期間終了時までに回復した）。

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

バイタルサイン

本薬投与前後のバイタルサインの時間プロファイルでは，多少の日内変動が認められたが，治験薬投与に起因することが明らかな変化ではなかった。バイタルサインに関連した臨床的に問題となる所見は，有害事象として治験担当医師が報告することとした。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として，高血圧が重度腎機能障害被験者 2 名に認められたが，いずれの事象も重症度は軽度で，観察期間終了時までに回復した。

12 誘導心電図，身体所見，及び自殺に関する評価

12 誘導心電図及び身体所見に関して，治験薬投与中の有害事象として治験担当医師に報告された臨床的に問題となる所見は認められなかった。治験期間中，コロンビア自殺評価スケールに基づく自殺念慮は報告されなかった。

2.8.2.4　結論

本治験に組み入れられた腎機能正常被験者 10 名及び腎機能障害被験者 16 名では，本薬 18 mg の単回経口投与の忍容性は良好であった。

R-BI 1015550 の全体の曝露量（$AUC_{0\text{-}tz}$ の gMean 値）は，腎機能正常被験者と比較して腎機能障害被験者でより高かった（重度腎機能障害被験者：29.2%，中等度腎機能障害被験者：37.4%）。C_{max} の gMean 値は，腎機能正常被験者と比較して腎機能障害被験者でわずかに低かった（重度腎機能障害被験者：-13.9%，中等度腎機能障害被験者：-3.4%）。BI 1015550 の解析結果は，薬理学的活性のある R 体のエナンチオマーである R-BI 1015550 の解析結果と大きな差はなかった。

2.8.3　付録

本治験で認められたすべての有害事象及び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 2.8.3: 1 に示す。

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

表 2.8.3: 1　すべての有害事象及び治験担当医師に因果関係ありと判断された有害事象− Treated set

	Matched Controls for moderate renal impairment		Moderate renal impairment		Matched controls for severe renal impairment		Severe renal impairment		Total controls		Total renal impairment		Overall total	
System organ class/ Preferred term	All-cause N (%)	Drug-related N (%)	All-cause N (%)	Drug-related N (%)	All-cause N (%)	Drug-related N (%)	All-cause N (%)	Drug-related N (%)	All-cause N (%)	Drug-related N (%)	All-cause N (%)	Drug-related N (%)	All-cause N (%)	Drug-related N (%)
Number of participants	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	10 (100)	10 (100)	16 (100)	16 (100)	26 (100)	26 (100)
Total with on-treatment adverse events	3 (38)	1 (13)	2 (25)	1 (13)	3 (38)	1 (13)	4 (50)	3 (38)	3 (30)	1 (10)	6 (38)	4 (25)	9 (35)	5 (19)
Vascular disorders（血管障害）	1 (13)	0	0	0	1 (13)	0	2 (25)	2 (25)	1 (10)	0	2 (13)	2 (13)	3 (12)	2 (8)
Hypertension（高血圧）	0	0	0	0	0	0	2 (25)	2 (25)	0	0	2 (13)	2 (13)	2 (8)	2 (8)
Haematoma（血腫）	1 (13)	0	0	0	1 (13)	0	0	0	1 (10)	0	0	0	1 (4)	0
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	0 0	0	1 (13)	0	0	0	0	0	0	0	1 (6)	0	1 (4)	0
Diarrhoea（下痢）	0 0	0	1 (13)	0	0	0	0	0	0	0	1 (6)	0	1 (4)	0
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	0 0	0	0	0	0	0	1 (13)	0	0	0	1 (6)	0	1 (4)	0
COVID-19（ＣＯＶＩＤ－１９）	0 0	0	0	0	0	0	1 (13)	0	0	0	1 (6)	0	1 (4)	0
Nasopharyngitis（上咽頭炎）	0 0	0	0	0	0	0	1 (13)	0	0	0	1 (6)	0	1 (4)	0
Injury, poisoning and procedural complications（傷害、中毒および処置合併症）	0 0	0	1 (13)	0	0	0	0	0	0	0	1 (6)	0	1 (4)	0
Contusion（挫傷）	0 0	0	1 (13)	0	0	0	0	0	0	0	1 (6)	0	1 (4)	0
Investigations（臨床検査）	1 (13)	0	1 (13)	0	1 (13)	0	0	0	1 (10)	0	1 (6)	0	2 (8)	0
Lipase increased（リパーゼ増加）	1 (13)	0	1 (13)	0	1 (13)	0	0	0	1 (10)	0	1 (6)	0	2 (8)	0
Nervous system disorders（神経系障害）	1 (13)	1 (13)	1 (13)	1 (13)	1 (13)	1 (13)	1 (13)	1 (13)	1 (10)	1 (10)	2 (13)	2 (13)	3 (12)	3 (12)
Dizziness（浮動性めまい）	0	0	0	0	0	0	1 (13)	1 (13)	0	0	1 (6)	1 (6)	1 (4)	1 (4)
Headache（頭痛）	1 (13)	1 (13)	1 (13)	1 (13)	1 (13)	1 (13)	1 (13)	1 (13)	1 (10)	1 (10)	2 (13)	2 (13)	3 (12)	3 (12)

Drug-related：治験担当医師に因果関係ありと判断された有害事象
Percentages are calculated using total number of participants per impairment group as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 26.0
Each participant with normal function may be matched to multiple participants with impairment across groups but can be matched to only one participant within one impaired group. Therefore, the total is not necessarily the sum over groups.
The treated set includes all participants who were treated with at least one dose of trial drug.
引用元：CTD 5.3.3.3-03_1305-0025 試験_c43226517_Table 15.3.1: 2～3

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

2.9　海外第 I 相試験（1305-0027 試験［評価資料：CTD 5.3.3.3-04］）

2.9.1　計画

2.9.1.1　治験名

Pharmacokinetics, safety and tolerability of BI 1015550 following oral administration in male and female participants with different degrees of hepatic impairment (Child-Pugh classification A and B) compared with matched male and female participants with normal hepatic function (an open-label, non-randomised, single-dose, parallel, individual-matched design trial)

2.9.1.2　治験実施施設

ドイツ 1 施設

2.9.1.3　公表文献

なし

2.9.1.4　治験フェーズ

第 I 相

2.9.1.5　目的

本治験の主要目的は，軽度（Child-Pugh A）から中等度（Child-Pugh B）の肝機能障害が BI 1015550（ネランドミラスト［以下，本薬］）の薬物動態（PK），安全性及び忍容性に及ぼす影響を検討することであった。

2.9.1.6　方法

本治験は非ランダム化，非盲検，並行群間，個別マッチング（individual-matching）試験であった。以下の 4 つの被験者群を設定した：軽度肝機能障害（Child-Pugh A）を有する被験者を含む C-P A 群，中等度肝機能障害（Child-Pugh B）を有する被験者を含む C-P B 群，C-P A 群の被験者に個別にマッチさせた肝機能正常被験者を含む C-P A 対照群，及び C-P B 群の被験者に個別にマッチさせた肝機能正常被験者を含む C-P B 対照群。マッチさせる基準は，年齢（±10 歳），性別及び体重（±15%）であった。すべての被験者は本薬の単回経口投与を受けた。

2.9.1.7　被験者数

計画時：組入れ 24～32 名（1 名の肝機能正常被験者を，肝機能障害被験者群のいずれか 1 名又は両群の各 1 名の被験者にマッチさせることを可能とした。）

解析時：組入れ 28 名（組入れ，治験薬の投与を受け，主要評価項目の解析対象となった被験者）

	組入れ被験者数	投与被験者数	解析対象被験者数
本薬	28 名	28 名	28 名

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

2.9.1.8　診断

肝機能障害（Child-Pugh A 又は B）被験者，及び肝機能正常被験者（肝機能障害被験者にマッチさせた対照被験者）

2.9.1.9　主な組入れ基準

年齢が 18 歳以上かつ 79 歳以下で，体格指数（BMI）が 18.5 kg/m^2 以上 35 kg/m^2 以下の男女被験者。さらに，肝機能障害被験者は以下の基準を満たすこととした。

- Child-Pugh A（スコア 5～6 ポイント）又は Child-Pugh B（スコア 7～9 ポイント）に該当する肝機能障害を有する
- 治験担当医師の判断により，被験者の肝機能障害と一致する所見以外の臨床的に意義のある異常がない
- スクリーニング前の少なくとも 4 週間は投与レジメンが安定しており（すなわち，用量変更がない），治験終了まで投与レジメンを変更しない

2.9.1.10　治験薬

被験薬　本薬（R 体［R-BI 1015550］，光学純度 99.5%超）
用量：18 mg
投与方法：10 時間以上夜間絶食後，240 mL の水とともに経口投与した。

2.9.1.11　投与期間

単回投与

2.9.1.12　臨床薬理に関する評価基準

本治験の主要 PK 評価項目は，薬理学的活性を有するエナンチオマーである R-BI 1015550 の $AUC_{0\text{-}tz}$ 及び C_{max} であった。副次 PK 評価項目は，R-BI 1015550 の $AUC_{0\text{-}\infty}$であった。
なお，本治験では，生体試料中薬物濃度分析法にキラル測定法を用いたため，キラル体の結果を示した。

2.9.1.13　安全性に関する評価基準

安全性及び忍容性は，有害事象（臨床的に問題となる身体所見を含む），自殺に関する評価（コロンビア自殺評価スケール），安全性に関する臨床検査，12 誘導心電図，バイタルサイン（血圧及び脈拍数）及び体重に基づいて評価した。

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

2.9.1.14　解析方法

R-BI 1015550 の PK に及ぼす肝機能障害の影響を評価するため，主要評価項目及び副次評価項目のペアワイズ比較（肝機能障害の各群［C-P A 群及び C-P B 群］ vs. それぞれの対照群）の幾何平均比により，相対的バイオアベイラビリティを推定した。さらに，両側 90%信頼区間（CI）を算出した。本解析は，2 つの片側 t 検定手順に対応し，有意水準はそれぞれ 5%とした。検定ではなく推定に主眼を置いているため，正式な仮説検定及び関連する許容範囲は規定しなかった。統計モデルは，「肝機能障害の程度」を固定効果，「マッチさせたペア」をランダム効果とした対数スケールの分散分析（ANOVA）モデルであった。CI は，ANOVA の残差に基づいた。すべての評価項目で記述統計量を算出した。正式な中間解析は計画及び実施しなかった。

2.9.2　結果

2.9.2.1　治験対象及び治験実施計画書の遵守状況

合計 28 名の被験者が本治験に組み入れられ，治験薬の投与を受けた。各群（C-P A 群，C-P B 群，C-P A 対照群及び C-P B 対照群）8 名を割り付けた。対照群（肝機能正常被験者）のうち 4 名は，C-P A 群及び C-P B 群の両群各 1 名の被験者とマッチした。すべての被験者は，本薬 18 mg の単回投与を受けた。28 名のすべての被験者が，治験実施計画書に従って，計画された観察期間を完了した。28 名のうち 14 名（50%）が女性であり，群間で均等に分布していた。すべての被験者（100%）が白人であった。全体で，被験者の平均年齢は 64.0 歳（標準偏差［SD］：7.7，範囲：48～74 歳）であった。平均 BMI は 27.29 kg/m^2（SD：4.16，範囲：20.4～34.7 kg/m^2）であった。病歴又はベースラインの併存疾患が認められた被験者は，C-P A 群の 8 名（100%），C-P B 群の 8 名（100%），C-P A 対照群の 1 名（13%）及び C-P B 対照群の 2 名（25%）であり，C-P A 群及び C-P B 群で比較的よくみられた MedDRA 器官別大分類は，「肝胆道系障害」，「胃腸障害」及び「代謝および栄養障害」であった。人口統計学的及びベースライン特性は，肝機能障害群間で同様であった。

2.9.2.2　臨床薬理

主要及び副次 PK 評価項目の要約を表 2.9.2.2: 1 及び表 2.9.2.2: 2 に示す。

表 2.9.2.2: 1　C-P A 群及び C-P A 対照群における R-BI 1015550 の調整済み幾何平均及び幾何平均比 – PKS[1]

PK Parameter	N	C-P A Adj gMean (gSE)	Control C-P A Adj gMean (gSE)	Adj. gMean ratio C-P A/ control C-P A (gSE) [%]	90% CI [%]
C_{max} [nmol/L]	8	409.35 (1.15)	491.48 (1.15)	83.29 (1.18)	60.47, 114.71
$AUC_{0\text{-}tz}$ [nmol•h/L]	8	2913.55 (1.09)	2786.43 (1.09)	104.56 (1.07)	91.89, 118.98
$AUC_{0\text{-}\infty}$ [nmol•h/L]	8	2964.46 (1.09)	2811.48 (1.09)	105.44 (1.07)	92.36, 120.38

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

gSE：幾何標準誤差
1　薬物動態解析対象集団（PKS）には，少なくとも 1 つの主要又は副次 PK 評価項目のデータがあり，PK 評価に関連する治験実施計画書の逸脱又は PK 評価不能により除外されなかったすべての投与被験者を含めた。
引用元：CTD 5.3.3.3-04_1305-0027 試験_c42811255_Table 15.5.1: 1

表 2.9.2.2: 2　C-P B 群及び C-P B 対照群における R-BI 1015550 の調整済み幾何平均及び幾何平均比 – PKS

PK Parameter	N	C-P B Adj gMean (gSE)	Control C-P B Adj gMean (gSE)	Adj. gMean ratio C-P B/ control C-P B (gSE) [%]	90% CI [%]
C_{max} [nmol/L]	8	277.67 (1.19)	404.46 (1.19)	68.65 (1.23)	46.48, 101.41
$AUC_{0\text{-}tz}$ [nmol•h/L]	8	2837.74 (1.16)	2168.11 (1.16)	130.89 (1.22)	89.34, 191.75
$AUC_{0\text{-}\infty}$ [nmol•h/L]	8	2866.58 (1.16)	2186.53 (1.16)	131.10 (1.22)	89.96, 191.05

gSE：幾何標準誤差
マッチさせたペアをランダム効果とした。
引用元：CTD 5.3.3.3-04_1305-0027 試験_c42811255_Table 15.5.1: 3

2.9.2.3　安全性

全体で，28 名中 6 名（21%）で本薬投与下の有害事象が認められ，その内訳は C-P A 対照群，C-P A 群及び C-P B 群の各 8 名中各 2 名（25%），並びに C-P B 対照群の 8 名中 1 名（13%）（当該被験者は C-P A 群及び C-P B 群の被験者にマッチさせたため，有害事象を発現した被験者数は合計 6 名）であった。

死亡，重度の有害事象，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象，又は治験実施計画書で規定した特に注目すべき有害事象は認められなかった。1 名に認められた皮下血腫を除き，有害事象はすべて軽度であった。すべての有害事象は治験終了時までに消失した。

全体で 2 名以上に認められた有害事象（MedDRA 基本語）は頭痛（器官別大分類「神経系障害」）であり，C-P A 対照群の 2 名（25%）（1 名は C-P B 対照群にも含まれる），C-P B 群の 1 名（13%）及び C-P B 対照群の 1 名（13%）（C-P A 対照群にも含まれる）に認められた。その他の有害事象はいずれも 1 名に認められ，対照群の被験者では頭痛以外の有害事象は認められなかった。C-P A 群で，カテーテル留置部位炎症（器官別大分類「一般・全身障害および投与部位の状態」）及び皮下血腫（器官別大分類「傷害，中毒および処置合併症」）がそれぞれ 1 名（13%）に認められた。C-P B 群で，頭痛に加えて上腹部痛（器官別大分類「胃腸障害」）及びリパーゼ増加（器官別大分類「臨床検査」）がそれぞれ 1 名（13%）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は頭痛（全体で 28 名中 2 名［7%］）であり，その内訳は C-P A 対照群の 8 名中 2 名（25%）（1 名は C-P B 対照群にも含まれる）及び C-P B 対照群の 8 名中 1 名（13%）（C-P A 対照群にも含まれる）であった。すべての治験薬と因果関係ありと判断された有害事象の程度は軽度であり，治験終了時までに治療あり又は治療なしで消失した。

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

臨床的に問題となる臨床検査所見は，C-P B 群の 1 名で認められたリパーゼ増加の有害事象のみであった。バイタルサイン，体重又は自殺傾向の評価において，治験期間中に臨床的に意義のある変化（減少又は増加）はみられなかった。

2.9.2.4　結論

軽度肝機能障害被験者は，マッチさせた肝機能正常被験者と比較して，R-BI 1015550 の曝露量は同様であったが（$AUC_{0\text{-}tz}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ で 5%増加；$AUC_{0\text{-}tz}$ の 90% CI：91.89，118.98；$AUC_{0\text{-}\infty}$ の 90% CI：92.36，120.38），C_{max} は 17%低下した（90% CI：60.47，114.71）。中等度肝機能障害被験者は，マッチさせた肝機能正常被験者と比較して，R-BI 1015550 の曝露量は 31%上昇したが（$AUC_{0\text{-}tz}$ の 90% CI : 89.34，191.75 ; $AUC_{0\text{-}\infty}$ の 90% CI : 89.96，191.05），C_{max} は 31%低下した（90% CI：46.48，101.41）。

全体的に，本治験で肝機能正常被験者及び軽度又は中等度肝機能障害被験者を対象に本薬を投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

2.9.3　付録

本治験で認められたすべての有害事象及び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 2.9.3: 1 に示す。

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

表 2.9.3: 1　すべての有害事象及び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– Treated set

System organ class/ Preferred term	Control C-P A		C-P A		Control C-P B		C-P B		Total control		Total impaired	
	All-cause	Drug-related	All-cause	Drug-related	All-cause	Drug-related	All-cause	Drug-related	All-cause	Drug-related	All-cause	Drug-related
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Number of participants	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	12[1] (100)	12[1] (100)	16 (100)	16 (100)
Total with on-treatment AEs	2 (25)	2 (25)	2 (25)	0	1 (13)	1 (13)	2 (25)	0	2 (17)	2 (17)	4 (25)	0
Nervous system disorders（神経系障害）	2 (25)	2 (25)	0	0	1 (13)	1 (13)	1 (13)	0	2 (17)	2 (17)	1 (6)	0
Headache（頭痛）	2 (25)	2 (25)	0	0	1 (13)	1 (13)	1 (13)	0	2 (17)	2 (17)	1 (6)	0
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	0	0	0	0	0	0	1 (13)	0	0	0	1 (6)	0
Abdominal pain upper（上腹部痛）	0	0	0	0	0	0	1 (13)	0	0	0	1 (6)	0
General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）	0	0	1 (13)	0	0	0	0	0	0	0	1 (6)	0
Catheter site inflammation（カテーテル留置部位炎症）	0	0	1 (13)	0	0	0	0	0	0	0	1 (6)	0
Injury, poisoning and procedural complications（傷害，中毒および処置合併症）	0	0	1 (13)	0	0	0	0	0	0	0	1 (6)	0
Subcutaneous haematoma（皮下血腫）	0	0	1 (13)	0	0	0	0	0	0	0	1 (6)	0
Investigations（臨床検査）	0	0	0	0	0	0	1 (13)	0	0	0	1 (6)	0
Lipase increased（リパーゼ増加）	0	0	0	0	0	0	1 (13)	0	0	0	1 (6)	0

1　対照群（肝機能正常被験者）のうち 4 名は，C-P A 群及び C-P B 群の両群各 1 名の被験者とマッチした。

Drug-related：治験担当医師に因果関連ありと判断された有害事象

Percentages are calculated using total number of participants per hepatic impairment group as the denominator.

MedDRA version used for reporting: 26.0.

Each participant with normal function may be matched to multiple participants with impairment across groups but can be matched to only one participant within one impaired group. Therefore, the total is not necessarily the sum over groups.

引用元：CTD 5.3.3.3-04_1305-0017 試験_c42811255_Table 15.3.1: 2～3

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

2.10 国内第 I 相試験（1305-0038 試験［評価資料：CTD 5.3.3.3-05］）

2.10.1 計画

2.10.1.1 治験名

Pharmacokinetics of R-BI 1015550 after single oral doses of BI 1015550 in Japanese healthy male subjects (open-label, non-randomised, and parallel group design)

2.10.1.2 治験実施施設

日本 1 施設

2.10.1.3 公表文献

なし

2.10.1.4 治験フェーズ

第 I 相

2.10.1.5 目的

本治験の主要目的は，健康日本人男性被験者を対象として，BI 1015550（ネランドミラスト［以下，本薬］）を単回経口投与（9 mg 又は 18 mg）したときの，本薬の薬理学的活性のある R 体のエナンチオマー（以下，R-BI 1015550）の薬物動態（PK）を検討することであった。

2.10.1.6 方法

本治験は，非ランダム化，非盲検，単回投与，並行群間比較試験であった。

被験者を本薬 9 mg 単回投与又は 18 mg 単回投与のいずれかに割り付けた（9 mg 群又は 18 mg 群）。

2.10.1.7 被験者数

計画時： 組入れ 12 名

解析時： 本薬 9 mg

組入れ 6 名，投与 6 名，解析（主要評価項目）6 名

本薬 18 mg

組入れ 6 名，投与 6 名，解析（主要評価項目）6 名

2.10.1.8 診断

該当なし

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

2.10.1.9 主な組入れ基準

年齢が 18 歳以上かつ 45 歳以下で，体格指数（BMI）が 18.5 kg/m^2 以上 25.0 kg/m^2 以下の健康日本人男性被験者を組み入れた。

2.10.1.10 治験薬

BI 被験薬　本薬（フィルムコート錠［C1］）

用量：9 mg 1 錠又は 18 mg 1 錠

投与方法：10 時間以上夜間絶食後，約 240 mL の水とともに経口投与した。

対照薬　該当なし

2.10.1.11 投与期間

単回投与

2.10.1.12 臨床薬理に関する評価基準

本治験の主要評価項目は，R-BI 1015550 の以下の PK パラメータであった。

- $AUC_{0-\infty}$
- C_{max}

なお，本治験で採取した PK 測定用検体は，キラル測定法を用いて R-BI 1015550 の血漿中濃度を測定した。

2.10.1.13 安全性に関する評価基準

安全性及び忍容性の評価は，有害事象，臨床検査，バイタルサイン（血圧，脈拍数，呼吸数），12 誘導心電図，及び身体所見に基づき評価した。

2.10.1.14 解析方法

本治験では，統計的仮説検定を行わなかった。主要評価項目の解析は，薬物動態解析対象集団（PKS）を対象として，記述的に行った。安全性及び忍容性は，治験薬を投与した集団（treated set）を対象として，記述的に解析した。

本治験では中間解析を計画及び実施しなかった。

2.10.2 結果

2.10.2.1 治験対象及び治験実施計画書の遵守状況

計 12 名の被験者が本治験に参加し，本治験を完了した。被験者を 2 用量群に均等に割り付けた（9 mg 群 6 名，18 mg 群 6 名）。すべての被験者がアジア人（日本人）の男性であった。年齢の中央値は 25.0 歳で，範囲は 18～45 歳であった。BMI の中央値は 21.4 kg/m^2 で，範囲は 18.9～24.5 kg/m^2 であった。

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

すべての被験者は治験実施計画書の計画に従って，治験薬の投与を受けた。治験薬の投与は，治験責任医師又はその指名する者の管理の下，実施医療機関で行った。重大な治験実施計画書からの逸脱は報告されなかった。

2.10.2.2 臨床薬理

R-BI 1015550 の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} を表 2.10.2.2: 1 に示す。

表 2.10.2.2: 1 本薬を単回経口投与したときの R-BI 1015550 の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max}（1305-0038 試験）– PKS

	Nerandomilast 9 mg			Nerandomilast 18 mg		
	N	gMean	gCV (%)	N	gMean	gCV (%)
$AUC_{0-\infty}$ [nmol·h/L]	6	2070	13.8	6	3740	52.8
C_{max} [nmol/L]	6	455	10.6	6	628	138

引用元：CTD 5.3.3.3-05_1305-0038 試験_c43837553_Table 15.6.3: 1

R-BI 1015550 の曝露量は，用量とともに増加した。血漿中濃度は C_{max} に到達後，二相性の減衰を示した。極端な低値を示した 18 mg 群の 1 名の被験者を除けば，用量補正した PK パラメータ値の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は両用量群間で同程度であった。

2.10.2.3 安全性

本薬 9 mg 群の 1 名の被験者に 1 件の有害事象（上咽頭炎）が認められた。本有害事象の重症度は軽度であり，治験担当医師に治験薬と因果関係なしと判断された。特に注目すべき有害事象，死亡を含む重篤な有害事象，及びその他の重要な有害事象は，いずれの用量群でも認められなかった。臨床検査値，バイタルサイン及び 12 誘導心電図でも，臨床的に問題となる変化は認められなかった。

2.10.2.4 結論

本薬 9 mg 又は 18 mg を単回投与したときの，R-BI 1015550 の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は用量とともに増加した。用量補正した値では，$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は両用量群間で同程度の範囲であった。

本治験の健康日本人男性被験者に対して，本薬 9 mg 及び 18 mg を単回投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

2.10.3 付録

本治験で認められたすべての有害事象を表 2.10.3: 1 に示す。本治験では，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なかった。

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

表 2.10.3: 1 すべての有害事象− Treated set

System organ class/ Preferred term	Nerandomilast 9 mg	Nerandomilast 18 mg	Total
	N (%)	N (%)	N (%)
Number of subjects	6 (100)	6 (100)	12 (100)
Total with adverse events	1 (17)	0 (0)	1 (8)
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	1 (17)	0 (0)	1 (8)
Nasopharyngitis（上咽頭炎）	1 (17)	0 (0)	1 (8)

Percentages are calculated using total number of subjects per treatment as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 26.1.
All adverse events occuring up to 7 days (168h) after administration of study drug were assigned to treatment.
引用元：CTD 5.3.3.3-05_1305-0038 試験_c43837553_Table 15.3.1: 2

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

2.11　海外第 I 相試験（1305-0015 試験［評価資料：CTD 5.3.3.4-01］）

2.11.1　計画

2.11.1.1　治験名

Relative bioavailability of a single oral dose of BI 1015550 when administered alone or in combination with multiple oral doses of itraconazole in healthy male subjects

2.11.1.2　治験実施施設

ドイツ 1 施設

2.11.1.3　公表文献

なし

2.11.1.4　治験フェーズ

第 I 相

2.11.1.5　目的

本治験の主要目的は，イトラコナゾールの反復投与の併用が BI 1015550（ネランドミラスト［以下，本薬］）の単回投与時の PK に影響を与えるか，及び影響を与える場合はその程度を検討することであった。すなわち，健康男性被験者を対象として，本薬 6 mg の単独単回投与（投与 R）と，イトラコナゾール 12 日間投与の投与 4 日目に本薬 6 mg を単回投与（投与 T）したときの本薬の相対的バイオアベイラビリティを比較することであった。

さらに，本薬の安全性及び忍容性も評価した。

2.11.1.6　方法

本治験は，非盲検，fixed-sequence（投与 R/投与 T）試験であった。組み入れられた被験者は，投与 R の後，投与 T を実施した。

2.11.1.7　被験者数

計画時　組入れ 16 名

解析時　組入れ 16 名

投与 R（本薬単独単回投与）

組入れ 16 名，投与 16 名，解析（主要評価項目）16 名

投与 T（イトラコナゾール+本薬の併用投与）

組入れ 16 名，投与 16 名，解析（主要評価項目）16 名

2.11.1.8　診断

該当せず

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

2.11.1.9　主な組入れ基準

年齢が 18 歳以上かつ 55 歳以下で，体格指数（BMI）が 18.5 kg/m^2 以上 29.9 kg/m^2 以下の健康男性被験者を組み入れた。

2.11.1.10　治験薬

治験薬 1（BI 被験薬）　本薬（錠剤）
用量：6 mg
投与方法：10 時間以上夜間絶食後，240 mL の水とともに経口投与する。

治験薬 2　イトラコナゾール（経口用溶液，Sempera® Liquid［10 mg/mL］）
用量：200 mg
投与方法：9 時間以上夜間絶食後，240 mL の水とともに経口投与する。

2.11.1.11　投与期間

投与 R（本薬単独単回投与）：Day 1 に本薬 6 mg を単回投与する。

投与 T（イトラコナゾール+本薬の併用投与）：イトラコナゾール（200 mg）1 日 1 回 12 日間投与の投与 4 日目（Day 1）に本薬 6 mg を単回投与する（本薬はイトラコナゾール投与の 1 時間後に投与する）。

投与 R の本薬単回投与と投与 T の本薬単回投与の間には，10 日以上のウォッシュアウト期間を設定した。

2.11.1.12　臨床薬理に関する評価基準

主要評価項目は，本薬の $AUC_{0\text{-}119}$ 及び C_{max} であった。

副次評価項目は，本薬の $AUC_{0\text{-}\infty}$ であった。

なお，本治験では，生体試料中薬物濃度分析法に非キラル測定法を用いたため，非キラル体の結果を示した。

2.11.1.13　安全性に関する評価基準

安全性及び忍容性は，有害事象（身体的所見から認められた臨床的に問題となる所見を含む），安全性に関する臨床検査（便潜血及び便中カルプロテクチン検査を含む），12 誘導心電図及びバイタルサイン（血圧及び脈拍数）に基づいて評価した。

2.11.1.14　解析方法

主要評価項目（本薬の $AUC_{0\text{-}119}$ 及び C_{max}）及び PK に関する副次評価項目（本薬の $AUC_{0\text{-}\infty}$）の幾何平均（gMean）比（投与 T/投与 R），並びに gMean 比に対応する両側 90%信頼区間（CI）を

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

算出し，本薬の単独投与時又はイトラコナゾール反復経口投与との併用時の本薬の相対的バイオアベイラビリティを評価した。解析は，2 つの片側 t 検定に対応しており，有意水準はそれぞれ 5%とした。検定ではなく推定に主眼を置いているため，許容範囲を規定しなかった。統計モデルは対数変換した薬物動態に関するパラメータについて，「被験者」及び「投与（R 及び T）」を効果として含む分散分析（ANOVA）モデルを使用した。信頼区間は，ANOVA の残差に基づいた。

すべての評価項目で記述統計量を算出した。中間解析は計画及び実施しなかった。

2.11.2 結果

2.11.2.1 治験対象及び治験実施計画書の遵守状況

16 名の健康男性被験者が本治験に組み入れられ，治験薬を投与された。16 名すべての被験者が，治験実施計画書に従って本治験を完了した。重大な治験実施計画書からの逸脱は報告されなかった。参加した 16 名すべての健康男性被験者が白人であった。被験者の平均年齢は 42.3 歳（標準偏差［SD］：10.2 歳，範囲：22～56 歳）で，平均 BMI は 25.71 kg/m^2（SD：2.80 kg/m^2，範囲：20.4～29.7 kg/m^2）であった。

2.11.2.2 臨床薬理

投与 R（本薬単独単回投与）では，本薬の血漿中濃度は，本薬 6 mg を経口投与後 1 時間でピークに到達した。投与 T（イトラコナゾール+本薬の併用投与）では，本薬の血漿中濃度は約 1 時間遅れてピークに到達し，ピーク到達時の未調整の gMean 濃度は約 1.2 倍高くなった。終末相では，血漿中濃度は両投与で同様に減衰した。

主要評価項目である本薬の $AUC_{0\text{-}119}$ 及び C_{max} の調整済み gMean 値は，投与 T では投与 R の値のそれぞれ約 2.2 倍及び約 1.3 倍に増加した。同様に，副次評価項目である本薬の $AUC_{0\text{-}\infty}$は，投与 T では投与 R の値の約 2.3 倍に増加した。薬物動態解析対象集団（PKS）の本薬の相対的バイオアベイラビリティを表 2.11.2.2: 1 に示す。

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

表 2.11.2.2: 1　本薬の相対的バイオアベイラビリティ（調整済み幾何平均値）－ PKS

Nerandomilast PK parameters	N	Nerandomilast + Itraconazole (T)		Nerandomilast (R)		Ratio of T to R (%)	90% CI of gMean ratio		Intra-individual gCV (%)
		Adjusted gMean	gSE	Adjusted gMean	gSE		Lower Limit (%)	Upper Limit (%)	
Primary endpoints									
AUC_{0-119} (nmol•h/L)	16	2073.40	1.07	933.44	1.07	222.13	203.47	242.49	14.2
C_{max} (nmol/L)	16	162.39	1.06	126.91	1.06	127.96	117.65	139.17	13.6
Secondary endpoint									
$AUC_{0-\infty}$ (nmol•h/L)	16	2183.22	1.08	952.27	1.08	229.26	207.82	252.93	15.9

引用元：CTD 5.3.3.4-01_1305-0015 試験_c24902949_Table 15.5.1: 1

2.11.2.3　安全性

全体（16 名）のうち，11 名（68.8%）に 1 件以上の有害事象が認められた。比較的よくみられる有害事象の MedDRA 器官別大分類は，「胃腸障害」，「感染症および寄生虫症」及び「神経系障害」であった。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は，投与 R の本薬単独単回投与後に 16 名中 2 名（12.5%），投与 T のイトラコナゾール投与開始後かつ本薬単回投与前に 16 名中 3 名（18.8%），投与 T の本薬単回投与後（本薬+イトラコナゾールの併用）に 16 名中 5 名（31.3%）の被験者で認められた。比較的よくみられる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下痢で，投与 R の本薬単独単回投与後に 2 名（12.5%），投与 T のイトラコナゾール投与開始後かつ本薬単回投与前に 1 名（6.3%），投与 T の本薬単回投与後（本薬+イトラコナゾールの併用）に 4 名（25.0%）の被験者で認められた。その他に，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として，悪心が投与 T のイトラコナゾール投与開始後かつ本薬単回投与前に 2 名（12.5%），頭痛が投与 T の本薬単回投与後（本薬+及びイトラコナゾールの併用）に 1 名（6.3%）の被験者で認められた。

臨床検査の各項目，バイタルサイン及び 12 誘導心電図では，臨床的に問題となる所見は認められなかった。すべての有害事象は軽度又は中等度であり，治験終了までに回復した。治験の中止に至った有害事象，重度の有害事象，治験実施計画書で規定した特に注目すべき有害事象，重篤な有害事象及び医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドライン E3 に基づくその他の重要な有害事象は認められなかった。

2.11.2.4　結論

本薬をイトラコナゾール 200 mg と併用投与したとき，主要評価項目である AUC_{0-119} 及び C_{max} の調整済み gMean 値は，本薬単独単回投与後の値のそれぞれ約 2.2 倍及び約 1.3 倍に増加した。

本治験の健康男性被験者では，本薬を単独単回投与したとき及びイトラコナゾールの反復投与と併用したときの本薬の単回投与の安全性及び忍容性は良好であった。

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

2.11.3　付録

本治験で認められたすべての有害事象及び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 2.11.3: 1 に示す。

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

表 2.11.3: 1　すべての有害事象及び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– Treated set

System organ class/ Preferred term	Nerandomilast		ITZ		Nerandomilast + ITZ		Total on treatment Nerandomilast		Total on treatment	
	All-cause	Drug-related	All-cause	Drug-related	All-cause	Drug-related	All-cause	Drug-related	All-cause	Drug-related
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Number of subjects	16 (100.0)	16 (100.0)	16 (100.0)	16 (100.0)	16 (100.0)	16 (100.0)	16 (100.0)	16 (100.0)	16 (100.0)	16 (100.0)
Total with adverse events	5 (31.3)	2 (12.5)	5 (31.3)	3 (18.8)	9 (56.3)	5 (31.3)	11 (68.8)	7 (43.8)	11 (68.8)	10 (62.5)
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	2 (12.5)	2 (12.5)	3 (18.8)	3 (18.8)	5 (31.3)	4 (25.0)	6 (37.5)	6 (37.5)	9 (56.3)	9 (56.3)
Diarrhoea（下痢）	2 (12.5)	2 (12.5)	1 (6.3)	1 (6.3)	5 (31.3)	4 (25.0)	6 (37.5)	6 (37.5)	7 (43.8)	7 (43.8)
Nausea（悪心）	0	0	2 (12.5)	2 (12.5)	0	0	0	0	2 (12.5)	2 (12.5)
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	1 (6.3)	0	2 (12.5)	0	2 (12.5)	0	2 (12.5)	0	4 (25.0)	0
Nasopharyngitis（上咽頭炎）	0	0	0	0	2 (12.5)	0	2 (12.5)	0	2 (12.5)	0
Conjunctivitis（結膜炎）	1 (6.3)	0	0	0	0	0	1 (6.3)	0	1 (6.3)	0
Pulpitis dental（歯髄炎）	0	0	1 (6.3)	0	0	0	0	0	1 (6.3)	0
Rhinitis（鼻炎）	0	0	1 (6.3)	0	0	0	0	0	1 (6.3)	0
Nervous system disorders（神経系障害）	2 (12.5)	0	0	0	2 (12.5)	1 (6.3)	4 (25.0)	1 (6.3)	4 (25.0)	1 (6.3)
Headache（頭痛）	2 (12.5)	0	0	0	2 (12.5)	1 (6.3)	4 (25.0)	1 (6.3)	4 (25.0)	1 (6.3)
General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）	1 (6.3)	0	0	0	0	0	1 (6.3)	0	1 (6.3)	0
Thirst（口渇）	1 (6.3)	0	0	0	0	0	1 (6.3)	0	1 (6.3)	0
Psychiatric disorders（精神障害）	1 (6.3)	0	0	0	0	0	1 (6.3)	0	1 (6.3)	0
Sleep disorder（睡眠障害）	1 (6.3)	0	0	0	0	0	1 (6.3)	0	1 (6.3)	0

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

ITZ：itraconazole
Drug-related：治験担当医師に因果関係ありと判断された有害事象
Percentages are calculated using total number of subjects per treatment as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 21.0.
AEs occurring up to 168h after BI administration / 216h after ITZ administration were assigned to treatment.
Treated set includes all subjects who were dispensed study medication and were documented to have taken at least one dose of investigational treatment.
引用元：CTD 5.3.3.4-01_1305-0015 試験_c24902949_Table 15.3.1: 2，Table 15.3.1: 3

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

2.12　海外第 I 相試験（1305-0033 試験［評価資料：CTD 5.3.3.4-02］）

2.12.1　計画

2.12.1.1　治験名

The effect of multiple oral doses of BI 1015550 on metabolism of midazolam administered orally in healthy male subjects (open-label, two-period fixed sequence design trial)

2.12.1.2　治験実施施設

ドイツ 1 施設

2.12.1.3　公表文献

なし

2.12.1.4　治験フェーズ

第 I 相

2.12.1.5　目的

本治験の主要目的は，BI 1015550（ネランドミラスト［以下，本薬］）18 mg の 1 日 2 回反復経口投与がミダゾラムの単回経口投与時の薬物動態（PK）に及ぼす誘導作用を検討することであった。

2.12.1.6　方法

本治験は非ランダム化，非盲検，クロスオーバー，2 期，fixed sequence デザイン試験であった。本治験は 1 群であり，fixed sequence で各被験者に対し対照薬投与（投与 R［ミダゾラム］）の後に被験薬投与（投与 T［本薬+ミダゾラム］）を実施した。投与 R と，投与 T の本薬初回投与の間には 24 時間以上のウォッシュアウト期間を設定した。

2.12.1.7　被験者数

計画時：組入れ 15 名

解析時：組入れ 15 名

投与被験者数及び主要評価項目の解析対象被験者数：

投与期	投与	解析対象
投与 R（ミダゾラム）	15 名	15 名
投与 T（本薬+ミダゾラム）	15 名	15 名

2.12.1.8　診断

該当せず

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

2.12.1.9　主な組入れ基準

年齢が 18 歳以上かつ 55 歳以下で，体格指数（BMI）が 18.5 kg/m^2 以上 29.9 kg/m^2 以下の健康男性被験者を組み入れた。

2.12.1.10　治験薬

BI 被験薬　本薬（18 mg フィルムコート錠）
用量：18 mg 1 日 2 回（本薬 1 錠×2 回）
投与方法：240 mL の水とともに経口投与した。

対照薬　Midazolam-ratiopharm® 2 mg/mL oral solution
用量：2 mg 単回投与（ミダゾラム 1 mL×1 回）
投与方法：240 mL の水とともに経口投与した。

2.12.1.11　投与期間

対照薬投与（投与 R）

対照薬投与期の Day 1：ミダゾラム 2 mg を単回投与

被験薬投与（投与 T）

被験薬投与期の Day -13～Day -1：本薬 18 mg を 1 日 2 回 13 日間投与

被験薬投与期の Day 1（朝）：本薬 18 mg の単回投与とミダゾラム 2 mg の単回投与の併用

2.12.1.12　臨床薬理に関する評価基準

主要 PK 評価項目は，対照薬投与期の Day 1 にミダゾラム 2 mg を単回投与したときと，被験薬投与期に本薬を 1 日 2 回 13 日間投与した後に本薬及びミダゾラム 2 mg を 1 日 1 回併用投与したときの，チトクローム P450（CYP）3A4 基質ミダゾラムの $AUC_{0\text{-}tz}$ 及び C_{max} であった。また，副次 PK 評価項目は，ミダゾラムの $AUC_{0\text{-}\infty}$であった。

2.12.1.13　安全性に関する評価基準

本薬の安全性及び忍容性は，有害事象（臨床的に問題となる身体所見及び血管炎の評価所見を含む），自殺に関する評価（コロンビア自殺評価スケール），不安及び抑うつの評価（Hospital Anxiety and Depression Scale），安全性に関する臨床検査，12 誘導心電図及びバイタルサイン（血圧，脈拍数及び体重）に基づき評価した。

2.12.1.14　解析方法

主要評価項目（ミダゾラムの $AUC_{0\text{-}tz}$ 及び C_{max}）及び副次評価項目（ミダゾラムの $AUC_{0\text{-}\infty}$）の幾何平均（gMean）比（投与 T/投与 R），並びに gMean 比に対応する両側 90%信頼区間（CI）を算出し，定常状態の本薬がミダゾラムの代謝に及ぼす影響を評価した。解析は，2 つの片側 t 検定に対応しており，有意水準はそれぞれ 5%とした。検定ではなく推定に主眼を置いているため，正式な仮説検定及び関連する許容範囲は規定しなかった。

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

統計モデルは，対数変換した薬物動態パラメータについて，「被験者」を変量効果，「投与（R又はT）」を固定効果として含む分散分析（ANOVA）モデルを使用した。CIは，ANOVAの残差に基づいた。すべての評価項目で記述統計量を算出した。正式な中間解析は計画及び実施しなかった。

2.12.2　結果

2.12.2.1　治験対象及び治験実施計画書の遵守状況

15名の被験者が本治験に組み入れられ，対照薬投与期及び被験薬投与期に治験薬の投与を受けた。すべての被験者に対し，ミダゾラムを単回投与（投与R）し，24時間以上のウォッシュアウト期間を空けてから，本薬を1日2回13日間投与後にミダゾラムの単回投与と併用して本薬を朝に単回投与した（投与T）。15名すべての被験者が，計画された観察期間を完了した。重要な治験実施計画書からの逸脱は報告されなかった。本治験に組み入れられた15名の健康男性被験者のうち，13名（86.7%）が白人，1名（6.7%）がアメリカ先住民又はアラスカ先住民，1名（6.7%）が黒人/アフリカ系アメリカ人であった。ヒスパニック系/ラテン系民族の被験者はいなかった。被験者の平均年齢は37.6歳（標準偏差［SD］：11.4，範囲：22～55歳）であった。平均BMIは26.12 kg/m^2（SD：2.90，範囲：21.2～29.6 kg/m^2）であった。

2.12.2.2　臨床薬理

ミダゾラムの平均曝露量は，ミダゾラム単独投与（投与R）と比較して，本薬の定常状態下（投与T）でわずかに低下する傾向が認められた。薬物動態解析対象集団（PKS）の$AUC_{0\text{-}tz}$及び$AUC_{0\text{-}\infty}$の調整済みgMean比はそれぞれ92.3%及び89.8%であり，それぞれの90% CI下限値は80%に近く，90% CI上限値は125%未満であったことから，ミダゾラムの総曝露量に対する影響はごくわずかである可能性が示唆された（表 2.12.2.2: 1）。C_{max}の調整済みgMean比は78.0%であり，90% CI下限値は70%に近く，90% CI上限値は100%未満であった（表 2.12.2.2: 1）。本薬併用投与時（投与T）のミダゾラムの全身曝露量及びC_{max}のわずかな低下には，臨床的意義はないと考えられた。

表 2.12.2.2: 1　ミダゾラム 2 mgを単独投与（投与R）したとき又は本薬18 mgの1日2回投与の定常状態（投与T）と併用投与したときの，投与別のミダゾラム曝露量の調整済み幾何平均及び相対的バイオアベイラビリティ－PKS

	Reference (N=15)	Test (N=15)	Test vs Reference			
	Adjusted gMean (gSE)		Ratio (%)	gSE	90% CI	gCV (%)
Primary endpoints						
$AUC_{0\text{-}tz}$ (nmol•h/L)	75.1 (1.108)	69.3 (1.108)	92.3	1.090	79.3, 107.4	23.9
C_{max} (nmol/L)	28.0 (1.082)	21.8 (1.082)	78.0	1.073	68.9, 88.2	19.4
Secondary endpoint						
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (nmol•h /L)	80.8 (1.115)	72.6 (1.115)	89.8	1.092	76.9, 104.9	24.4

引用元：CTD 5.3.3.4-02_1305-0033 試験_c40607236_Table 15.5.1: 1

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

2.12.2.3　安全性

治験薬を 1 回以上投与した被験者（Treated set）を安全性の解析対象集団とした。被験薬投与期（投与 T）に本薬を投与した被験者 15 名中 9 名（60.0%）に有害事象が認められ，対照薬投与期（投与 R）にミダゾラムを投与した被験者 15 名中 1 名（6.7%）に有害事象が認められた。投与 T の本薬+ミダゾラムの併用投与後に有害事象が認められた被験者はいなかった。投与 T の本薬投与後に最もよくみられる有害事象は，筋肉痛（3 名，20%）であった。下痢，鼓腸及び頭痛が各 2 名（13.3%）の被験者に認められた。便秘，知覚過敏，坐骨神経痛及び上咽頭炎が各 1 名の被験者に認められた。投与 R のミダゾラム投与後に下痢が 1 名（6.7%）の被験者に認められた。

治験担当医師に治験薬と因果関係ありと判断された，投与 T の本薬投与後に認められた有害事象は，筋肉痛（3 名，20.0%），下痢（2 名，13.3%），頭痛（2 名，13.3%），鼓腸（2 名，13.3%），及び知覚過敏（1 名，6.7%）であった。筋肉痛 2 件は治験終了時までに治療により消失し，その他の事象はいずれも治験終了時までに治療介入することなく消失した。治験担当医師に因果関係ありと判断された投与 R のミダゾラム投与後に認められた有害事象は，下痢（1 名，6.7%）であった。治験薬と因果関係ありと判断された有害事象はいずれも軽度であった。死亡，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象，治験実施計画書で規定した特に注目すべき有害事象，医薬品規制調和国際会議ガイドライン E3 に基づくその他の重要な有害事象は報告されなかった。因果関係なしと判断された中等度の上咽頭炎 1 件を除き，すべての有害事象は軽度であった。すべての有害事象は治験終了時までに消失した。

2.12.2.4　結論

本薬 18 mg を 1 日 2 回投与したとき，ミダゾラムの $AUC_{0\text{-}tz}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$はそれぞれ約 8%及び 10%低下した。本薬が CYP3A4 の高感度基質であるミダゾラムの AUC に及ぼす影響は 20%未満であったことから，本薬は CYP3A4 を誘導しないと考えられる。また，CYP2C を誘導する可能性も低いと考えられる。

健康被験者を対象に本薬を 13 日間単独投与及び 1 日間ミダゾラムと併用投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

2.12.3　付録

本治験で認められたすべての有害事象及び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 2.12.3: 1 に示す。

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

表 2.12.3: 1 すべての有害事象及び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– Treated set

System organ class/	Midazolam		Nerandomilast		Nerandomilast + Midazolam		Total on treatment	
Preferred term	All-cause	Drug-related	All-cause	Drug-related	All-cause	Drug-related	All-cause	Drug-related
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Number of subjects	15 (100.0)	15 (100.0)	15 (100.0)	15 (100.0)	15 (100.0)	15 (100.0)	15 (100.0)	15 (100.0)
Total with on treatment AEs	1 (6.7)	1 (6.7)	9 (60.0)	9 (60.0)	0	0	10 (66.7)	10 (66.7)
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	1 (6.7)	1 (6.7)	4 (26.7)	3 (20.0)	0	0	5 (33.3)	4 (26.7)
Diarrhoea（下痢）	1 (6.7)	1 (6.7)	2 (13.3)	2 (13.3)	0	0	3 (20.0)	3 (20.0)
Flatulence（鼓腸）	0	0	2 (13.3)	2 (13.3)	0	0	2 (13.3)	2 (13.3)
Constipation（便秘）	0	0	1 (6.7)	0	0	0	1 (6.7)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害）	0	0	3 (20.0)	3 (20.0)	0	0	3 (20.0)	3 (20.0)
Myalgia（筋肉痛）	0	0	3 (20.0)	3 (20.0)	0	0	3 (20.0)	3 (20.0)
Nervous system disorders（神経系障害）	0	0	3 (20.0)	3 (20.0)	0	0	3 (20.0)	3 (20.0)
Headache（頭痛）	0	0	2 (13.3)	2 (13.3)	0	0	2 (13.3)	2 (13.3)
Hyperaesthesia（知覚過敏）	0	0	1 (6.7)	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)	1 (6.7)
Sciatica（坐骨神経痛）	0	0	1 (6.7)	0	0	0	1 (6.7)	0
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	0	0	1 (6.7)	0	0	0	1 (6.7)	0
Nasopharyngitis（上咽頭炎）	0	0	1 (6.7)	0	0	0	1 (6.7)	0

Drug-related：治験担当医師に因果関連ありと判断された有害事象
Percentages are calculated using total number of subjects per treatment as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 25.1.
引用元：CTD 5.3.3.4-02_1305-0033 試験_c40607236_Table 15.3.1: 2～3

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

2.13　海外第 I 相試験（1305-0034 試験［評価資料：CTD 5.3.3.4-03］）

2.13.1　計画

2.13.1.1　治験名

The effect of multiple oral doses of BI 1015550 on the pharmacokinetics of nintedanib and pirfenidone administered single dose to healthy male subjects (open-label, two-period, fixed-sequence crossover trial)

2.13.1.2　治験実施施設

ドイツ 1 施設

2.13.1.3　公表文献

なし

2.13.1.4　治験フェーズ

第 I 相

2.13.1.5　目的

本治験の主要目的は，BI 1015550（ネランドミラスト［以下，本薬］）18 mg の 1 日 2 回反復経口投与がニンテダニブ及びピルフェニドンの単回経口投与時の薬物動態（PK）に及ぼす影響を検討することであった。

2.13.1.6　方法

本治験は非盲検，クロスオーバー，2 期，fixed-sequence デザイン試験であり，ピルフェニドン及びニンテダニブを単独投与する対照投与期（投与 R）の後に本薬とピルフェニドン及びニンテダニブを併用投与する被験投与期（投与 T）を実施した。投与 R と，投与 T の本薬初回投与の間には 72 時間以上のウォッシュアウト期間を設定した。

2.13.1.7　被験者数

計画時：組入れ 14 名

解析時：組入れ 14 名

- 対照投与期（投与 R）：投与 14 名
- 被験投与期（投与 T）：投与 13 名

2.13.1.8　診断

該当せず

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

2.13.1.9　主な組入れ基準

年齢が 18 歳以上かつ 55 歳以下で，体格指数（BMI）が 18.5 kg/m^2 以上 29.9 kg/m^2 以下の健康男性被験者を組み入れた。

2.13.1.10　治験薬

BI 被験薬　本薬（18 mg フィルムコート錠）
用量：18 mg 1 日 2 回
投与方法：240 mL の水とともに経口投与した。

対照薬 1　ニンテダニブ（ソフトカプセル）
用量：100 mg 単回投与
投与方法：標準的な朝食後，240 mL の水とともに経口投与した。

対照薬 2　ピルフェニドン（フィルムコート錠）
用量：267 mg 単回投与
投与方法：標準的な朝食後，240 mL の水とともに経口投与した。

2.13.1.11　投与期間

対照投与期の Day 1 にピルフェニドン 267 mg を単回投与，Day 2 にニンテダニブ 100 mg を単回投与した。対照投与期の観察は Day 5 まで継続した。対照投与期の最後の投与（対照投与期の Day 1）から，被験投与期の本薬の最初の投与（被験投与期の Day -6）の間には，72 時間以上のウォッシュアウト期間を設定した。被験投与期では，本薬 18 mg を 1 日 2 回 10 日間（Day -6～Day 4）経口投与した。被験投与期の Day 1 にピルフェニドン 267 mg を単回投与，Day 2 にニンテダニブ 100 mg を単回投与した。

2.13.1.12　臨床薬理に関する評価基準

主要評価項目は，対照投与期及び被験投与期にニンテダニブ及びピルフェニドンを投与後のニンテダニブ及びピルフェニドンの $AUC_{0\text{-}tz}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} であった。

2.13.1.13　安全性に関する評価基準

本薬の安全性及び忍容性は，有害事象（臨床的に問題となる身体所見を含む），自殺に関する評価（コロンビア自殺評価スケール），安全性に関する臨床検査，12 誘導心電図及びバイタルサイン（血圧及び脈拍数）に基づき評価した。

2.13.1.14　解析方法

定常状態の本薬がニンテダニブ及びピルフェニドンの PK に及ぼす影響を評価した。「被験者」を変量効果，「投与」を固定効果とする対数スケールでの分散分析（ANOVA）により，対照投与期及び被験投与期にニンテダニブ及びピルフェニドンを投与したときのニンテダニブ及びピルフェニドンの曝露量（$AUC_{0\text{-}tz}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max}）を評価した。ニンテダニブ及びピルフェニドンの

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

$AUC_{0\text{-}tz}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} の幾何平均（gMean）比（投与 T/投与 R）を算出し，定常状態の本薬がニンテダニブ及びピルフェニドンの PK に及ぼす影響を推定した。また，ANOVA の残差に基づき，gMean 比に対応する両側 90%信頼区間（CI）を算出した。解析は，2 つの片側 t 検定に対応しており，有意水準はそれぞれ 5%とした。検定ではなく推定に主眼を置いたため，正式な仮説検定及び関連する許容範囲は規定しなかった。すべての評価項目で記述統計量を算出した。PK 解析には薬物動態解析対象集団（PKS）を，安全性解析には治験薬を投与された集団（Treated set）を用いた。中間解析は計画及び実施しなかった。

2.13.2 結果

2.13.2.1 治験対象及び治験実施計画書の遵守状況

14 名の被験者が本治験に組み入れられ，全 14 名が対照投与期（投与 R）に治験薬投与を受けた。1 名が対照投与期の終了後に試験を中止し，13 名が被験投与期（投与 T）に治験薬の投与を受けた。試験を中止した 1 名の中止理由は，治験担当医師の判断（心電図の異常所見）であった。当該被験者で認められた心電図の異常所見は，対照投与期のニンテダニブ及びピルフェニドンの効果残存期間後に認められた事象であり，治験薬投与下で認められた有害事象ではなかった。被験投与期に治験薬投与を受けた 13 名のうち，1 名が有害事象により試験を中止した（2.13.2.3 項）。

重要な治験実施計画書からの逸脱が 1 件認められた（1 名の被験者が個人都合のため試験実施施設から数時間早く退出し，計画した時点で PK サンプルが採取できなかったため，ニンテダニブの主要評価項目の一部が評価できなかった）。

本治験に組み入れられた 14 名の健康男性被験者は，すべて白人であり，ヒスパニック系/ラテン系民族の被験者はいなかった。被験者の平均年齢は 36.3 歳（標準偏差［SD］10.9，範囲：18～54 歳）であった。平均 BMI は 26.08 kg/m^2（SD 2.29，範囲：20.9～29.6 kg/m^2）であった。治験薬はすべて治験実施施設スタッフの管理下で投与された。

2.13.2.2 臨床薬理

本薬の併用投与は，ピルフェニドンの曝露量に影響を与えなかった。ピルフェニドンの相対的バイオアベイラビリティをピルフェニドンの単独単回投与（投与 R）と本薬とピルフェニドンとを併用投与したとき（投与 T）とで比較した結果，両投与期において C_{max} 及び AUC は同程度の値を示した（表 2.13.2.2: 1）。

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

表 2.13.2.2: 1　ピルフェニドン 267 mg を単独投与したとき（投与 R）及び本薬 18 mg の 1 日 2 回投与の定常状態で併用投与したとき（投与 T）の，ピルフェニドンの曝露量の調整済み幾何平均及び相対的バイオアベイラビリティ

PK parameter	N	Adjusted gMean	gSE	Ratio test/reference (%)	gSE	90% CI (%)	Intra-indiv. gCV (%)
$AUC_{0\text{-}tz}$ [h·ng/mL]							12.3
Test	13	9786.78	1.10	101.97	1.05	93.59, 111.10	
Reference	14	9597.74	1.10				
$AUC_{0\text{-}\infty}$ [h·ng/mL]							11.4
Test	13	10279.17	1.10	101.31	1.05	93.60, 109.65	
Reference	14	10146.47	1.09				
C_{max} [ng/mL]							21.4
Test	13	2479.00	1.08	101.11	1.09	87.36, 117.02	
Reference	14	2451.85	1.08				

Test = pirfenidone + nerandomilast, reference = pirfenidone alone, CI = confidence interval, gCV = geometric coefficient of variation, gMean = geometric mean, gSE = geometric standard error, N = number of subjects
引用元：CTD 5.3.3.4-03_1305-0034 試験_c43361037_Table 15.5.1: 1

ニンテダニブの相対的バイオアベイラビリティを統計解析し，ニンテダニブの単独単回投与（投与 R）時とニンテダニブと本薬の併用投与（投与 T）時で比較した結果，AUC にわずかな差が認められた（表 2.13.2.2: 2）。C_{max} の T/R 比は，87.24%であった。

表 2.13.2.2: 2　ニンテダニブ 100 mg を単独投与したとき（投与 R）及び本薬 18 mg の 1 日 2 回投与の定常状態で併用投与したとき（投与 T）の，ニンテダニブ曝露量の調整済み幾何平均及び相対的バイオアベイラビリティ

PK parameter	N	Adjusted gMean	gSE	Ratio test/reference (%)	gSE	90% CI (%)	Intra-indiv. gCV (%)
$AUC_{0\text{-}tz}$ [h·ng/mL]							7.5
Test	12	149.43	1.11	108.37	1.03	102.58, 114.49	
Reference	14	137.88	1.11				
$AUC_{0\text{-}\infty}$ [h·ng/mL]							7.7
Test	11	157.82	1.11	108.82	1.03	102.54, 115.49	
Reference	14	145.03	1.11				
C_{max} [ng/mL]							20.5
Test	12	14.12	1.13	87.24	1.09	75.27, 101.11	
Reference	14	16.18	1.12				

Test = pirfenidone + nerandomilast, reference = pirfenidone alone, CI = confidence interval, gCV = geometric coefficient of variation, gMean = geometric mean, gSE = geometric standard error, N = number of subjects
引用元：CTD 5.3.3.4-03_1305-0034 試験_c43361037_Table 15.5.2: 1

2.13.2.3　安全性

治験薬投与を受けた 14 名の被験者では，有害事象が 9 名（64%）に，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が 8 名（57%）に認められた（表 2.13.2.3: 1）。死亡，重篤な有害事象，重度の有害事象，特に注目すべき有害事象は認められなかった。

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

1 名の被験者で治験担当医師に治験薬と因果関係ありと判断された腹部不快感（軽度），下痢（軽度），頭痛（中等度）及び浮動性めまい（中等度）が被験投与期に認められ，当該被験者は投与を中止した。

表 2.13.2.3: 1　　有害事象の概要

	Pir	Nin	Ner	Ner+pir	Ner+nin	Total pir	Total nin	Total ner	Total on-trt
Subjects, N (%)	14 (100)	14 (100)	13 (100)	13 (100)	13 (100)	14 (100)	14 (100)	13 (100)	14 (100)
With any AE, N (%)	1 (7)	4 (29)	3 (23)	1 (8)	7 (54)	2 (14)	7 (50)	9 (69)	9 (64)
With drug-related[1] AE, N (%)	0	4 (29)	2 (15)	1 (8)	6 (46)	1 (7)	6 (43)	8 (62)	8 (57)
With AE leading to discontinuation, N (%)	0	0	1 (8)	0	1 (8)	0	1 (7)	1 (8)	1 (7)

N = number of subjects, pir = pirfenidone, nin = nintedanib, ner = nerandomilast, on-trt = on-treatment
引用元：CTD 5.3.3.4-03_1305-0034 試験_c43361037_Table 15.3.1: 1

本治験では患者数が少なく，投与期間が短いものの，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の評価から治験薬間の差が示唆された。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，ピルフェニドン単独投与及び本薬とピルフェニドンの併用投与で低く，ニンテダニブ単独投与及び本薬とニンテダニブの併用投与で高かった。最も多く認められた因果関係ありと判断された有害事象は MedDRA 器官別大分類「胃腸障害」であり，このうち MedDRA 基本語では下痢及び悪心が多く認められた（表 2.13.3: 2）。次いで MedDRA 器官別大分類「神経系障害」（浮動性めまい及び頭痛）が多く認められた。「胃腸障害」及び「神経系障害」の有害事象は，いずれもニンテダニブ単独投与又は本薬とニンテダニブの併用投与で高頻度に認められた。

安全性に関連する臨床検査項目，バイタルサイン及び 12 誘導心電図で，臨床的に問題となる所見は認められなかった。自殺念慮又は自殺行動は認められなかった。

2.13.2.4　　結論

本薬の 18 mg 1 日 2 回投与は，ピルフェニドン及びニンテダニブの曝露量に対し臨床的に意義のある影響を与えないことが示された。

本薬の単独投与及び本薬とピルフェニドンの併用投与を比較して，ニンテダニブ単独投与及び本薬とニンテダニブの併用投与で，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がより高い頻度で認められたが，本治験では被験者数及び投与期間が限られていることから，明確に結論付けることは困難である。

1 名の被験者は，本薬及びニンテダニブと因果関係ありと判断された有害事象により試験中止を選択した。本治験で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は，いずれも治験

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

終了時までに回復した。以上のことから，健康被験者に対して治験薬を投与したときの安全性及び忍容性は良好であると考えられた。

2.13.3　　付録

本治験で認められたすべての有害事象を表 2.13.3: 1 に，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 2.13.3: 2 に示す。

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

表 2.13.3: 1　　すべての有害事象– Treated set

System organ class/ Preferred term	Pir	Nin	Ner	Ner + pir	Ner + nin	Total pir	Total nin	Total ner	Total on-trt
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Number of subjects	14 (100)	14 (100)	13 (100)	13 (100)	13 (100)	14 (100)	14 (100)	13 (100)	14 (100)
Total with on-treatment AEs	1 (7)	4 (29)	3 (23)	1 (8)	7 (54)	2 (14)	7 (50)	9 (69)	9 (64)
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	0	3 (21)	2 (15)	1 (8)	5 (38)	1 (7)	6 (43)	7 (54)	8 (57)
Diarrhoea（下痢）	0	2 (14)	0	0	2 (15)	0	4 (29)	2 (15)	4 (29)
Nausea（悪心）	0	0	1 (8)	0	2 (15)	0	2 (14)	3 (23)	3 (21)
Abdominal discomfort（腹部不快感）	0	1 (7)	1 (8)	0	1 (8)	0	2 (14)	2 (15)	2 (14)
Abdominal pain（腹痛）	0	1 (7)	0	0	1 (8)	0	2 (14)	1 (8)	2 (14)
Dyspepsia（消化不良）	0	0	0	1 (8)	0	1 (7)	0	1 (8)	1 (7)
Flatulence（鼓腸）	0	0	0	0	1 (8)	0	1 (7)	1 (8)	1 (7)
Gastrointestinal pain（消化器痛）	0	0	0	0	1 (8)	0	1 (7)	1 (8)	1 (7)
Nervous system disorders（神経系障害）	0	2 (14)	1 (8)	0	4 (31)	0	4 (29)	4 (31)	4 (29)
Dizziness（浮動性めまい）	0	1 (7)	1 (8)	0	3 (23)	0	3 (21)	3 (23)	3 (21)
Headache（頭痛）	0	2 (14)	1 (8)	0	3 (23)	0	3 (21)	3 (23)	3 (21)
Injury, poisoning, procedural complications（傷害、中毒および処置合併症）	1 (7)	0	1 (8)	0	0	1 (7)	0	1 (8)	2 (14)
Limb injury（四肢損傷）	1 (7)	0	1 (8)	0	0	1 (7)	0	1 (8)	2 (14)
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	0	0	0	0	1 (8)	0	1 (7)	1 (8)	1 (7)
Nasopharyngitis（上咽頭炎）	0	0	0	0	1 (8)	0	1 (7)	1 (8)	1 (7)
Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害）	0	0	0	0	1 (8)	0	1 (7)	1 (8)	1 (7)
Decreased appetite（食欲減退）	0	0	0	0	1 (8)	0	1 (7)	1 (8)	1 (7)

pir=pirfenidone, nin=nintedanib, ner=nerandomilast, on-trt = on-treatment
MedDRA version used for reporting: 26.1.
引用元：CTD 5.3.3.4-03_1305-0034 試験_c43361037_Table 15.3.1: 2

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

表 2.13.3: 2　治験薬と因果関係ありと判断された有害事象− Treated set

System organ class/ Preferred term	Pir	Nin	Ner	Ner + pir	Ner + nin	Total pir	Total nin	Total ner	Total on- trt
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Number of subjects	14 (100)	14 (100)	13 (100)	13 (100)	13 (100)	14 (100)	14 (100)	13 (100)	14 (100)
Total with on-treatment drug-related AEs	0	4 (29)	2 (15)	1 (8)	6 (46)	1 (7)	6 (43)	8 (62)	8 (57)
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	0	3 (21)	2 (15)	1 (8)	5 (38)	1 (7)	6 (43)	7 (54)	8 (57)
Diarrhoea（下痢）	0	2 (14)	0	0	2 (15)	0	4 (29)	2 (15)	4 (29)
Nausea（悪心）	0	0	1 (8)	0	2 (15)	0	2 (14)	3 (23)	3 (21)
Abdominal discomfort（腹部不快感）	0	1 (7)	1 (8)	0	1 (8)	0	2 (14)	2 (15)	2 (14)
Abdominal pain（腹痛）	0	1 (7)	0	0	1 (8)	0	2 (14)	1 (8)	2 (14)
Dyspepsia（消化不良）	0	0	0	1 (8)	0	1 (7)	0	1 (8)	1 (7)
Flatulence（鼓腸）	0	0	0	0	1 (8)	0	1 (7)	1 (8)	1 (7)
Gastrointestinal pain（消化器痛）	0	0	0	0	1 (8)	0	1 (7)	1 (8)	1 (7)
Nervous system disorders（神経系障害）	0	2 (14)	1 (8)	0	4 (31)	0	4 (29)	4 (31)	4 (29)
Dizziness（浮動性めまい）	0	1 (7)	1 (8)	0	3 (23)	0	3 (21)	3 (23)	3 (21)
Headache（頭痛）	0	2 (14)	1 (8)	0	3 (23)	0	3 (21)	3 (23)	3 (21)
Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害）	0	0	0	0	1 (8)	0	1 (7)	1 (8)	1 (7)
Decreased appetite（食欲減退）	0	0	0	0	1 (8)	0	1 (7)	1 (8)	1 (7)

pir=pirfenidone, nin=nintedanib, ner=nerandomilast, on-trt = on-treatment
Drug-related：治験担当医師に因果関連ありと判断された有害事象
MedDRA version used for reporting: 26.1.
引用元：CTD 5.3.3.4-03_1305-0034 試験_c43361037_Table 15.3.1: 3

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

2.14　海外第 I 相試験（1305-0113 試験［評価資料：CTD 5.3.3.4-04］）

2.14.1　計画

2.14.1.1　治験名

The effect of multiple oral doses of bosentan on the single oral dose pharmacokinetics of nerandomilast in healthy male subjects (an open-label, two-treatment, two-period fixed sequence trial)

2.14.1.2　治験実施施設

ドイツ 1 施設

2.14.1.3　公表文献

なし

2.14.1.4　治験フェーズ

第 I 相

2.14.1.5　目的

本治験の主要目的は，中程度のチトクローム P450 3A（CYP3A）誘導薬であるボセンタンの反復経口投与が，ネランドミラスト（以下，本薬）の単回投与時の血漿中の薬物動態（PK）に及ぼす影響を検討することであった。

2.14.1.6　方法

本治験は，非盲検，2 剤，2 期，fixed-sequence 試験であった。

2.14.1.7　被験者数

計画：組入れ 16 名

結果：

組入れ被験者数，投与被験者数及び主要評価項目の解析対象被験者数：

	組入れ	投与	解析
第 1 期（Reference 投与［投与 R］）	16 名	16 名	16 名
第 2 期（Test 投与［投与 T］）	16 名	16 名	13 名

2.14.1.8　診断

該当せず

2.14.1.9　主な組入れ基準

年齢が 18 歳以上かつ 55 歳以下で，体格指数（BMI）が 18.5 kg/m^2 以上 29.9 kg/m^2 以下の健康男性被験者を組み入れた。

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

2.14.1.10　治験薬

被験薬 1　本薬 C1 製剤：18 mg フィルムコート錠
用量：18 mg
投与方法：第 1 期及び第 2 期の Day 1 に 10 時間以上の夜間絶食後，240 mL の水とともに単回経口投与

被験薬 2　Tracleer®：125 mg フィルムコート錠（ボセンタン 125 mg 含有）
用量：1 回 125 mg を 1 日 2 回 17 日間投与する（1 日投与量 250 mg）。
投与方法：水とともに経口投与（第 2 期の Day 1 の朝以外は絶食不要）

2.14.1.11　投与期間

投与 R（第 1 期）：Day 1 に本薬 18 mg を単回投与する。

投与 T（第 2 期）：Day −14 から Day 3 まで（17 日間）ボセンタン 125 mg を 1 日 2 回投与する。また，Day 1（ボセンタン投与 15 日目）の朝（ボセンタン投与 1 時間前）に本薬 18 mg を単回投与する。

投与 R の本薬の投与と投与 T のボセンタンの初回投与との間には，5 日間以上のウォッシュアウト期間を設定した。

2.14.1.12　臨床薬理に関する評価基準

主要評価項目

- R-BI 1015550（R 体のエナンチオマー）の $AUC_{0\text{-}tz}$ 及び C_{max}

副次評価項目

- R-BI 1015550（R 体のエナンチオマー）の $AUC_{0\text{-}\infty}$

本治験では，生体試料中薬物濃度分析法にキラル測定法を用い，R-BI 1015550 を測定した。

2.14.1.13　安全性に関する評価基準

本薬及びボセンタンの併用投与の安全性及び忍容性は，以下に基づいて評価した。

- 有害事象（臨床的に問題となる身体所見を含む）
- 安全性臨床検査
- 12 誘導心電図
- バイタルサイン（血圧及び脈拍数）

2.14.1.14　解析方法

ボセンタンの反復投与の本薬のバイオアベイラビリティへの影響は，主要評価項目及び副次評価項目の幾何平均（gMean）の比（投与 T/投与 R）により推定した。また，gMean 比に対応する両

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

側 90%信頼区間（CI）も算出した。本解析方法は，2 つの片側 t 検定に対応しており，有意水準はそれぞれ 5%とする。なお，検定ではなく推定を主な目的としていたため，正式な仮説検定及び許容範囲は規定しなかった。統計モデルは，対数変換したパラメータについて，「被験者」及び「投与群」を固定効果として含む分散分析（ANOVA）モデルを使用した。CI は ANOVA の残差に基づいて算出した。

すべての評価項目について記述統計量を算出した。統計解析は 2 つの解析対象集団に基づいて行った。治験薬を投与された集団（treated set［TS］）には，治験薬の投与を少なくとも 1 回受けたすべての被験者が含まれた。安全性解析は TS を対象に実施した。PK 解析対象集団（PKS）には，TS のうち PK 評価において治験実施計画書からの逸脱が認められた，又は，PK 評価が不能であったために除外された被験者を除き，PK 評価項目のデータが 1 つ以上得られたすべての被験者が含まれた。PK パラメータの記述的及びモデルに基づく解析は，PKS を対象に実施した。中間解析は計画及び実施しなかった。

2.14.2　結果

2.14.2.1　治験対象及び治験実施計画書の遵守状況

本治験には 16 名の被験者が組み入れられ，2 つの投与期（第 1 期［投与 R］及び第 2 期［投与 T］）で治験薬の投与を受けた。16 名全員（100%）が第 1 期を完了し，13 名（81%）が第 2 期の投与 T を完了した。3 名（19%）は，第 2 期のボセンタン単独投与後に投与 T を早期に中止し，本薬の 2 回目の投与を受けなかった。これらの 3 名の治験薬の投与中止の理由は，有害事象（2 名，13%）及びその他の理由（1 名，6%）によるものであった。その他の理由は肝機能検査値の上昇であり，治験担当医師により臨床的に意義があると判断されなかったが，安全性を考慮して治験薬投与中止の判断がされた。16 名全員の被験者が治験終了来院を実施し，治験を完了したと判断された。

重大な治験実施計画書からの逸脱（重篤な有害事象の報告フォームの提出遅延）が 1 名（6%）に報告された。この 1 名では，特に注目すべき有害事象（AESI）/drug-induced liver injury（DILI）が認められた。その他の重大な治験実施計画書からの逸脱は認められなかった。

16 名（100%）の被験者全員が男性であった。被験者は白人（15 名，94%），黒人若しくはアフリカ系アメリカ人（1 名，6%）であった。ヒスパニック又はラテン系の被験者はいなかった。被験者の平均年齢は 37.4 歳（標準偏差［SD］: 6.5 歳），年齢の範囲は 28～51 歳であった。平均 BMI は 24.72 kg/m^2（SD：2.94 kg/m^2），BMI の範囲は 18.8～29.8 kg/m^2 であった。

2.14.2.2　臨床薬理

ボセンタンと併用して本薬を投与したとき（T）と本薬を単独投与したとき（R）の本薬 18 mg の調整済み gMean 及び曝露比を表 2.14.2.2: 1 に示す。

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

表 2.14.2.2: 1　ボセンタンの反復投与と併用して本薬 18 mg を単回投与したとき（T）と本薬 18 mg を単独で単回投与したとき（R）の本薬の調整済み gMean 及び曝露比（被験者：固定効果）－ PKS

PK parameter/Treatment	n[1]	Adjusted		Comparison vs. Nerandomilast 18 mg (R)				gCV[2] (%)
		gMean	gSE	Ratio T/R (%)	gSE	90% CI (%)		
						Lower	Upper	
Primary endpoints								
C_{max} [nmol/L]								15.0
Nerandomilast + bosentan (T)	13	323.49	1.04	84.79	1.06	76.42	94.09	
Nerandomilast (R)	13	381.50	1.04					
$AUC_{0\text{-}tz}$ [h·nmol/L]								14.2
Nerandomilast + bosentan (T)	13	1405.38	1.04	58.61	1.06	53.11	64.67	
Nerandomilast (R)	13	2397.87	1.04					
Secondary endpoint								
$AUC_{0\text{-}\infty}$ [h·nmol/L]								14.2
Nerandomilast + bosentan (T)	13	1415.35	1.04	58.65	1.06	53.15	64.73	
Nerandomilast (R)	13	2413.03	1.04					

gCV：幾何変動係数，gMean：幾何平均，gSE：幾何標準誤差，n：各投与群の解析に含まれた被験者数
1　投与 T 及び投与 R 両方の評価可能な評価項目を有する被験者を解析に含めた（被験者を固定効果として含めた）。
2　個体内 gCV

引用元：CTD 5.3.3.4-04_1305-0113 試験_206893_11593288_Table 9.5.1: 1

ボセンタンの反復投与と併用して本薬を投与したときの本薬の C_{max} の調整済み gMean 値は，本薬を単独投与したときと比較して約 15%低下した（T/R 比：84.8%，90% CI：76.4，94.1）。ボセンタンを併用投与したときの本薬の曝露量は，本薬を単独投与したときと比較して低いことが示された。

2.14.2.3　安全性

治験期間中，16 名中 9 名（56%）で本薬投与中に 1 件以上の有害事象が認められた（表 2.14.2.3: 1）。有害事象は本薬の単独投与で 16 名中 4 名（25%），ボセンタンの単独投与で 16 名中 14 名（88%），本薬及びボセンタンの併用投与で 13 名中 6 名（46%）に認められた。

最もよくみられた有害事象は頭痛であり，本薬の投与の合計で 5 名（31%），本薬の単独投与で 1 名（6%），ボセンタンの単独投与で 6 名（38%），本薬及びボセンタンの併用投与で 4 名（31%）に認められた。その他のよくみられた有害事象は，下痢，熱感及び鼻閉がボセンタンの単独投与で 2 名（13%），本薬及びボセンタンの併用投与で 1 名（8%），消化不良及び悪心がボセンタンの単独投与で 2 名（13%）に認められた。ボセンタンの単独投与で 3 名（19%）に認められた中等

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

度の有害事象を除き，すべての有害事象は軽度であった。すべての有害事象は治験終了までに回復した。

治験担当医師により治験薬と因果関係ありと判断された有害事象は，本薬の単独投与で 2 名（13%），ボセンタンの単独投与で 13 名（81%），本薬及びボセンタンの併用投与で 5 名（38%）に認められた。最もよくみられた副作用は頭痛であり，本薬の投与の合計で 4 名（25%），本薬の単独投与で 1 名（6%），ボセンタンの単独投与で 6 名（38%），本薬及びボセンタンの併用投与で 3 名（23%）に認められた。

治験薬の投与中止に至った有害事象は，ボセンタンの単独投与で 2 名（13%）に認められた。このうち 1 名（6%）に，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陰嚢不快感及び多汗症の軽度の有害事象が認められ，治験薬の投与中止に至った。いずれの事象も無治療で回復した。

ボセンタンの単独投与でもう 1 名（6%）に，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び好酸球数増加の中等度の有害事象が認められ，治験実施計画書で規定された AESI（「potential severe DILI」）と報告された。いずれも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が，無治療で回復した。また，治験薬の投与中止に至った有害事象は，医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドライン E3 に基づくその他の重要な有害事象に分類された。

その他に治験薬の投与中止に至った有害事象及び治験実施計画書で規定された AESI は認められなかった。

死亡及び重篤な有害事象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 2.14.2.3: 1　　有害事象の要約－ Treated set

	Nera		Bose		Nera+Bose		Nera total on trt	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Number of participants	16	100	16	100	13	100	16	100
Participants with any AE	4	25	14	88	6	46	9	56
Participants with severe AEs	0	0	0	0	0	0	0	0
Participants with investigator-defined drug-related AEs	2	13	13	81	5	38	7	44
Participants with AEs leading to discontinuation of trial drug	0	0	2	13	0	0	0	0
Participants with AESIs[1]	0	0	1	6	0	0	0	0
Participants with SAEs	0	0	0	0	0	0	0	0
Participants with other significant AEs (according to ICH E3)[2]	0	0	2	13	0	0	0	0

Bose：ボセンタン，Nera：ネランドミラスト，trt：投与
1　治験実施計画書に規定された AESI は，「potential severe drug-induced liver injury (DILI)」，「vasculitis events」及び「serious infections, opportunistic or *mycobacterium tuberculosis* infections」であった。
2　非重篤な有害事象のうち，治験薬の減量又は投与中止に至った有害事象は，ICH E3 に基づくその他の重要な有害事象として分類された。

引用元：CTD 5.3.3.4-04_1305-0113 試験_206893_11593288_Table 9.3.1: 1

ボセンタンの単独投与で 1 名に認められたアラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び好酸球数増加の AESI を除き，安全性臨床検査に臨床的に問題となる所見は認められなかった。ボセンタンの投与後に 1 名（6%）に，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軽度の体重減少の有害事象が認められたが，治験終了までに回復した。体重，バイタルサイン及び 12 誘導心電図では，臨床的に問題となる所見は認められなかった。

2.14.2.4　結論

中程度の CYP3A 誘導薬であるボセンタンを併用投与したときの本薬の曝露量は，本薬を単独投与したときと比較して AUC で約 41%，C_{max} で約 15%減少した。

本治験の健康男性被験者において，本薬の単回投与及び本薬の単回投与とボセンタンの 1 日 2 回反復投与との併用での安全性及び忍容性は良好であると考える。

2.14.3　付録

本治験で認められたすべての有害事象及び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 2.14.3: 1 に示す。

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

表 2.14.3: 1　すべての有害事象及び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– Treated set

	Nera		Bose		Nera+Bose		Nera total on trt	
SOC/ PT	All-cause N (%)	Drug-related N (%)	All-cause N (%)	Drug-related N (%)	All-cause N (%)	Drug-related N (%)	All-cause N (%)	Drug-related N (%)
Number of participants	16 (100.0)	16 (100.0)	16 (100.0)	16 (100.0)	13 (100.0)	13 (100.0)	16 (100.0)	16 (100.0)
Participants with at least 1 AE	4 (25.0)	2 (13.0)	14 (88.0)	13 (81.0)	6 (46.0)	5 (38.0)	9 (56.0)	7 (44.0)
Eye disorders（眼障害）	1 (6.0)	0 (0.0)	3 (19.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.0)	0 (0.0)
Asthenopia（眼精疲労）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Eyelid oedema（眼瞼浮腫）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ocular hyperaemia（眼充血）	1 (6.0)	0 (0.0)	1 (6.0)	1 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.0)	0 (0.0)
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	1 (6.0)	1 (6.0)	4 (25.0)	4 (25.0)	1 (8.0)	1 (8.0)	2 (13.0)	2 (13.0)
Diarrhoea（下痢）	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (13.0)	2 (13.0)	1 (8.0)	1 (8.0)	1 (6.0)	1 (6.0)
Dyspepsia（消化不良）	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (13.0)	1 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nausea（悪心）	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (13.0)	2 (13.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Abdominal distension（腹部膨満）	1 (6.0)	1 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.0)	1 (6.0)
Mouth ulceration（口腔内潰瘍形成）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.0)	1 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vomiting（嘔吐）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.0)	1 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	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）	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (19.0)	3 (19.0)	1 (8.0)	1 (8.0)	1 (6.0)	1 (6.0)
Feeling hot（熱感）	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (13.0)	2 (13.0)	1 (8.0)	1 (8.0)	1 (6.0)	1 (6.0)
Feeling abnormal（異常感）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.0)	1 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nasopharyngitis（上咽頭炎）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Injury, poisoning and procedural complications（傷害、中毒および処置合併症）	1 (6.0)	0 (0.0)	2 (13.0)	1 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.0)	0 (0.0)
Skin abrasion（皮膚擦過傷）	1 (6.0)	0 (0.0)	1 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.0)	0 (0.0)
Sunburn（サンバーン）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.0)	1 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Investigations（臨床検査）	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (13.0)	2 (13.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Alanine aminotransferase increased（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.0)	1 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Aspartate aminotransferase increased（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.0)	1 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Eosinophil count increased（好酸球数増加）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.0)	1 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Weight decreased（体重減少）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.0)	1 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.0)	1 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Decreased appetite（食欲減退）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.0)	1 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nervous system disorder（神経系障害）	1 (6.0)	1 (6.0)	8 (50.0)	8 (50.0)	4 (31.0)	3 (23.0)	5 (31.0)	4 (25.0)

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

Headache（頭痛）	1 (6.0)	1 (6.0)	6 (38.0)	6 (38.0)	4 (31.0)	3 (23.0)	5 (31.0)	4 (25.0)
Somnolence（傾眠）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.0)	1 (8.0)	1 (6.0)	1 (6.0)
Dizziness（浮動性めまい）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.0)	1 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dizziness postural（体位性めまい）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.0)	1 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Head discomfort（頭部不快感）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.0)	1 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lethargy（嗜眠）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.0)	1 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Psychiatric disorders（精神障害）	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (13.0)	2 (13.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Apathy（無感情）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.0)	1 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Sleep disorder（睡眠障害）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.0)	1 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Renal and urinary disorders（腎および尿路障害）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.0)	1 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pollakiuria（頻尿）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.0)	1 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Reproductive system and breast disorders（生殖系および乳房障害）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.0)	1 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Scrotal discomfort（陰嚢不快感）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.0)	1 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害）	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (25.0)	2 (13.0)	1 (8.0)	1 (8.0)	1 (6.0)	1 (6.0)
Nasal congestion（鼻閉）	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (13.0)	2 (13.0)	1 (8.0)	1 (8.0)	1 (6.0)	1 (6.0)
Oropharyngeal pain（口腔咽頭痛）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Rhinorrhoea（鼻漏）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders（皮膚および皮下組織障害）	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (13.0)	2 (13.0)	1 (8.0)	1 (8.0)	1 (6.0)	1 (6.0)
Pruritus（そう痒症）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.0)	1 (8.0)	1 (6.0)	1 (6.0)
Hyperhidrosis（多汗症）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.0)	1 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Photosensitivity reaction（光線過敏性反応）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.0)	1 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vascular disorders（血管障害）	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (13.0)	1 (6.0)	1 (8.0)	0 (0.0)	1 (6.0)	0 (0.0)
Haematoma（血腫）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.0)	0 (0.0)	1 (8.0)	0 (0.0)	1 (6.0)	0 (0.0)
Hot flush（ほてり）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.0)	1 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Bose：ボセンタン，Nera：ネランドミラスト，trt：投与
Drug-related：治験担当医師に因果関係ありと判断された有害事象
Percentages are calculated using total number of participants per treatment as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 28.0
All AEs occurring up to 5 days (120h) after administration of nerandomilast or occurring up to 1 day (24h) after administration of bosentan were assigned to treatment.

引用元：CTD 5.3.3.4-04_1305-0113 試験_206893_11593288_Table 9.3.1: 2～3

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

2.15　海外第 I 相試験（1305-0119 試験［評価資料：CTD 5.3.3.4-05］）

2.15.1　計画

2.15.1.1　治験名

The effect of multiple oral doses of carbamazepine on the single-oral-dose pharmacokinetics of nerandomilast in healthy male trial participants (an open-label, two-treatment, two-period fixed sequence trial)

2.15.1.2　治験実施施設

ドイツ 1 施設

2.15.1.3　公表文献

なし

2.15.1.4　治験フェーズ

第 I 相

2.15.1.5　目的

本治験の主要目的は，強力なチトクローム P450 3A（CYP3A）誘導薬であるカルバマゼピンの反復経口投与が，ネランドミラスト（以下，本薬）の単回経口投与時の血漿中の薬物動態（PK）に及ぼす影響を検討することであった。

2.15.1.6　方法

本治験は，非盲検，2 剤，2 期，fixed-sequence 試験であった。

2.15.1.7　被験者数

計画：組入れ 16 名

結果：

組入れ被験者数，投与被験者数及び主要評価項目の解析対象被験者数：

	組入れ	投与	解析
第 1 期（Reference 投与［投与 R］）	16 名	16 名	16 名
第 2 期（Test 投与［投与 T］）	16 名	16 名	15 名

2.15.1.8　診断

該当せず

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

2.15.1.9　主な組入れ基準

年齢が 18 歳以上かつ 55 歳以下で，体格指数（BMI）が 18.5 kg/m^2 以上 29.9 kg/m^2 以下の健康男性被験者を組み入れた。

2.15.1.10　治験薬

被験薬 1　本薬 C1 製剤：18 mg フィルムコート錠
用量：18 mg
投与方法：第 1 期及び第 2 期の Day 1 に 10 時間以上の夜間絶食後，240 mL の水とともに経口投与

被験薬 2　Carbamazepin-ratiopharm®：200 mg 徐放錠
用量：200 mg（Carbamazepin-ratiopharm®200 mg 錠 1 錠）を 1 日 1 回 4 日間投与後，400 mg（2 錠）を 1 日 1 回 7 日間投与し，さらに 600 mg（3 錠）を 1 日 1 回 12 日間投与する。
投与方法：夕食後，水とともに経口投与

2.15.1.11　投与期間

投与 R（第 1 期）：Day 1 に本薬 18 mg を単回投与する。

投与 T（第 2 期）：Day −18 から Day −15 まで（4 日間）カルバマゼピン 200 mg を 1 日 1 回投与，Day −14 から Day −8 まで（7 日間）カルバマゼピン 400 mg を 1 日 1 回投与，Day −7 から Day 5 まで（12 日間）カルバマゼピン 600 mg を 1 日 1 回投与する（合計 23 日間）。また，Day 1 に本薬 18 mg を単回投与する。

投与 R の本薬の投与と投与 T のカルバマゼピンの初回投与との間には，5 日間以上のウォッシュアウト期間を設定した。

2.15.1.12　臨床薬理に関する評価基準

主要評価項目

- R-BI 1015550（R 体のエナンチオマー）の $AUC_{0\text{-}tz}$ 及び C_{max}

副次評価項目

- R-BI 1015550（R 体のエナンチオマー）の $AUC_{0\text{-}\infty}$

本治験では，生体試料中薬物濃度分析法にキラル測定法を用い，R-BI 1015550 を測定した。

2.15.1.13　安全性に関する評価基準

本薬及びカルバマゼピンの安全性及び忍容性は，以下に基づいて評価した。

- 有害事象（臨床的に問題となる身体所見を含む）
- 自殺傾向の評価（コロンビア自殺重症度評価スケール［C-SSRS］）

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

- 安全性臨床検査
- 12 誘導心電図
- バイタルサイン（血圧及び脈拍数）
- 神経学的検査
- 皮膚検査

2.15.1.14　解析方法

カルバマゼピンの反復投与の本薬のバイオアベイラビリティへの影響は，主要評価項目及び副次評価項目の幾何平均（gMean）の比（投与 T/投与 R）により推定した。また，gMean 比に対応する両側 90%信頼区間（CI）も算出した。本解析方法は，2 つの片側 t 検定に対応しており，有意水準はそれぞれ 5%とする。なお，検定ではなく推定を主な目的としていたため，正式な仮説検定及び許容範囲は規定しなかった。統計モデルは，対数変換したパラメータについて，「被験者」及び「投与群」を固定効果として含む分散分析（ANOVA）モデルを使用した。CI は ANOVA の残差に基づいて算出した。

すべての評価項目について記述統計量を算出した。PK パラメータの記述的及びモデルに基づく解析は，PK 解析対象集団（PKS）を対象に実施した。安全性解析は，治験薬を投与された集団（treated set［TS］）を対象に実施した。中間解析は計画及び実施しなかった。

2.15.2　結果

2.15.2.1　治験対象及び治験実施計画書の遵守状況

本治験には 16 名の被験者が組み入れられた。すべての被験者が治験終了来院を実施し，治験実施計画書に従って治験を完了したと判断された。16 名全員（100%）が第 1 期に投与 R を受け，15 名（94%）が第 2 期に投与 T を受けた。1 名（6%）は，カルバマゼピンのみの投与下で発現した有害事象により，試験を早期に中止した（2.15.2.3 項）。重大な治験実施計画書からの逸脱は報告されなかった。16 名（100%）の被験者全員が白人男性であった。アジア人及びヒスパニック又はラテン系の被験者はいなかった。被験者の平均年齢は 37.3 歳（標準偏差［SD］：8.0 歳），中央値は 39.5 歳（範囲：25～52 歳）であった。平均 BMI は 24.21 kg/m^2（SD：2.76 kg/m^2），中央値は 24.40 kg/m^2（範囲：19.3～29.1 kg/m^2）であった。

2.15.2.2　臨床薬理

ANOVA を用いた主要評価項目及び副次評価項目の結果を表 2.15.2.2: 1 に示す。

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

表 2.15.2.2: 1　カルバマゼピンの反復投与と併用して本薬 18 mg を単回経口投与したとき（T）と本薬 18 mg を単独で単回経口投与したとき（R）の本薬の調整済み gMean 及び曝露比（被験者：固定効果）－ PKS

PK parameter/Treatment	n[1]	Adjusted		Comparison vs. Nerandomilast 18 mg (R)				gCV[2] (%)
		gMean	gSE	Ratio T/R (%)	gSE	90% CI (%) Lower	90% CI (%) Upper	
Primary endpoints								
C_{max} [nmol/L]								22.4
Nerandomilast + carbamazepine (T)	15	292.47	1.06	68.75	1.08	59.64	79.26	
Nerandomilast (R)	15	425.39	1.06					
AUC_{0-tz} [h·nmol/L]								13.0
Nerandomilast + carbamazepine (T)	15	1206.00	1.03	48.76	1.05	44.87	52.99	
Nerandomilast (R)	15	2473.17	1.03					
Secondary endpoint								
$AUC_{0-\infty}$ [h·nmol/L]								12.9
Nerandomilast + carbamazepine (T)	15	1213.11	1.03	48.78	1.05	44.90	52.99	
Nerandomilast (R)	15	2487.12	1.03					

gCV：幾何変動係数，gMean：幾何平均，gSE：幾何標準誤差，n：各投与群の解析に含まれた被験者数
1　投与 T 及び投与 R 両方の評価可能な評価項目を有する被験者を解析に含めた。
2　個体内 gCV

引用元：CTD 5.3.3.4-05_1305-0119 試験_206893_11586552_Table 9.5.1: 1

カルバマゼピンの反復投与と併用して本薬を投与したときの本薬の C_{max} の調整済み gMean 値は，本薬を単独投与したときと比較して約 31%低下し（T/R 比：68.75%），AUC_{0-tz} 及び $AUC_{0-\infty}$の調整済み gMean 値は，ともに約 51%低下した（T/R 比：それぞれ 48.76%及び 48.78%）。

2.15.2.3　安全性

治験期間中，16 名中 4 名（25%）で本薬投与中に 1 件以上の有害事象が認められた（表 2.15.2.3: 1）。有害事象は本薬の単独投与で 1 名（6%），カルバマゼピンの単独投与で 9 名（56%），本薬及びカルバマゼピンの併用投与で 3 名（20%）に認められた。

カルバマゼピンの単独投与でよくみられた有害事象は，頭痛（3 名，19%）及び疲労（2 名，13%）であった。いずれの投与でも，その他のすべての有害事象は各 1 名のみに認められた。

治験担当医師により治験薬と因果関係ありと判断された有害事象は，本薬の単独投与で 1 名（6%），カルバマゼピンの単独投与で 7 名（44%），本薬及びカルバマゼピンの併用投与で 2 名（13%）に認められた。カルバマゼピンの単独投与で 1 名（6%）に，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（運動失調及び失語症）及び非重篤な有害事象（夜

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

間頻尿）が認められ，治験薬の投与中止に至った。運動失調及び失語症の重篤な有害事象は翌日に回復し，治療は不要であった。

死亡及び治験実施計画書に規定された特に注目すべき有害事象（AESI）（「potential drug-induced liver injury (DILI)」，「vasculitis events」，「serious infections, opportunistic or *mycobacterium tuberculosis* infections」及び「haematologic toxicities」）は認められなかった。カルバマゼピンの単独投与で 1 名に認められた運動失調及び失語症の重度の重篤な有害事象を除き，すべての有害事象は軽度又は中等度であった。すべての有害事象は治験終了までに回復した。

表 2.15.2.3: 1　　有害事象の要約－ Treated set

	Nerandomilast	Carbamazepine	Nerandomilast + Carbamazepine	Nerandomilast Total on Treatment
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Number of participants	16 (100)	16 (100)	15 (100)	16 (100)
Participants with any AE	1 (6)	9 (56)	3 (20)	4 (25)
Participants with severe AEs	0	1 (6)	0	0
Participants with investigator defined drug-related AEs	1 (6)	7 (44)	2 (13)	3 (19)
Participants with AEs leading to discontinuation of trial drug	0	1 (6)	0	0
Participants with SAEs	0	1 (6)	0	0
Requires or Prolongs Hospitalisation	0	1 (6)	0	0
Other Medically Important Serious Event	0	1 (6)	0	0
Participants with other significant AEs (according to ICH E3)	0	1 (6)	0	0

AE：有害事象，ICH：医薬品規制調和国際会議，SAE：重篤な有害事象

引用元：CTD 5.3.3.4-05_1305-0119 試験_206893_11586552_Table 9.3.1: 1

安全性臨床検査，バイタルサイン及び体重の評価，自殺傾向の評価及び 12 誘導心電図では，臨床的に問題となる所見は認められなかった。

2.15.2.4　　結論

強力な CYP3A 誘導薬であるカルバマゼピンを併用投与したときの本薬の曝露量は，本薬を単独投与したときと比較して AUC で約 51%，C_{max} で約 31%減少した。

本治験の健康男性被験者において，本薬の単回投与及び本薬の単回投与とカルバマゼピンの反復投与との併用での安全性及び忍容性は良好であると考える。

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

2.15.3　付録

本治験で認められたすべての有害事象及び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 2.15.3: 1 に示す。

表 2.15.3: 1　すべての有害事象及び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– Treated set

	Nerandomilast		Carbamazepine		Nerandomilast + Carbamazepine		Nerandomilast Total on Treatment	
System organ class/ Preferred term	All-cause N (%)	Drug-related N (%)	All-cause N (%)	Drug-related N (%)	All-cause N (%)	Drug-related N (%)	All-cause N (%)	Drug-related N (%)
Number of participants	16 (100)	16 (100)	16 (100)	16 (100)	15 (100)	15 (100)	16 (100)	16 (100)
Number of participants with at least one on-treatment adverse event	1 (6)	1 (6)	9 (56)	7 (44)	3 (20)	2 (13)	4 (25)	3 (19)
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	0	0	1 (6)	0	0	0	0	0
Diarrhoea（下痢）	0	0	1 (6)	0	0	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）	0	0	3 (19)	3 (19)	0	0	0	0
Fatigue（疲労）	0	0	2 (13)	2 (13)	0	0	0	0
Gait disturbance（歩行障害）	0	0	1 (6)	1 (6)	0	0	0	0
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	0	0	1 (6)	0	1 (7)	0	1 (6)	0
Nasopharyngitis（上咽頭炎）	0	0	0	0	1 (7)	0	1 (6)	0
Rhinitis（鼻炎）	0	0	1 (6)	0	0	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications（傷害、中毒および処置合併症）	0	0	1 (6)	0	0	0	0	0
Arthropod sting（節足動物刺傷）	0	0	1 (6)	0	0	0	0	0
Nervous system disorders（神経系障害）	0	0	5 (31)	5 (31)	1 (7)	1 (7)	1 (6)	1 (6)
Headache（頭痛）	0	0	3 (19)	3 (19)	0	0	0	0
Disturbance in attention（注意力障害）	0	0	0	0	1 (7)	1 (7)	1 (6)	1 (6)
Aphasia（失語症）	0	0	1 (6)	1 (6)	0	0	0	0
Ataxia（運動失調）	0	0	1 (6)	1 (6)	0	0	0	0
Bradykinesia（運動緩慢）	0	0	1 (6)	1 (6)	0	0	0	0
Dizziness（浮動性めまい）	0	0	1 (6)	1 (6)	0	0	0	0
Psychiatric disorders（精神障害）	1 (6)	1 (6)	0	0	0	0	1 (6)	1 (6)
Sleep disorder（睡眠障害）	1 (6)	1 (6)	0	0	0	0	1 (6)	1 (6)
Renal and urinary disorders（腎および尿路障害）	0	0	1 (6)	1 (6)	0	0	0	0
Nocturia（夜間頻尿）	0	0	1 (6)	1 (6)	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders（皮膚および皮下組織障害）	0	0	0	0	1 (7)	1 (7)	1 (6)	1 (6)
Erythema（紅斑）	0	0	0	0	1 (7)	1 (7)	1 (6)	1 (6)

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

CBZ：カルバマゼピン，Nera：ネランドミラスト
Drug-related：治験担当医師に因果関係ありと判断された有害事象
Percentages are calculated using total number of participants per treatment as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 28.0
All AEs occurring up to 5 days (120h) after administration of nerandomilast were assigned to treatment Nera or Nera+CBZ.
All other AEs occurring up to 4 days (96h) after last administration of CBZ were assigned to CBZ.

引用元：CTD 5.3.3.4-05_1305-0119 試験_206893_11586552_Table 9.3.1: 2～3

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

3. 臨床薬力学（PD）試験

3.1 海外第 I 相試験（1305-0026 試験［評価資料：CTD 5.3.4.1-01］）

3.1.1 計画

3.1.1.1 治験名

Thorough QT study to evaluate the effects of BI 1015550 as single doses following oral administration on cardiac safety parameters (double-blind, randomized, placebo-controlled, five-period crossover, with open-label moxifloxacin as positive control) in healthy male and female subjects

3.1.1.2 治験実施施設

英国 1 施設

3.1.1.3 公表文献

なし

3.1.1.4 治験フェーズ

第 I 相

3.1.1.5 目的

本治験の主要目的は，心電図の QRS 波開始から T 波終了までの時間（QT）/補正 QT（QTc）間隔及びその他の心電図パラメータに対する BI 1015550（ネランドミラスト［以下，本薬］）の治療用量の単回投与及び治療用量を超える用量（supra-therapeutic dose）の単回投与の影響を評価することであった。

3.1.1.6 方法

本治験は，ランダム化，プラセボ対照，二重盲検（モキシフロキサシンは非盲検），5 期クロスオーバーデザインであった。治験薬は，本薬 30 mg（投与 L：治療用量），本薬 48 mg（投与 H：治療用量を超える用量），モキシフロキサシン 400 mg（実薬対照［投与 M］），及び 2 期のプラセボ（投与 P1 及び投与 P2）であり，各投与の間には 7 日間以上のウォッシュアウト期間を設定した。

心臓に対する安全性評価は，治験薬投与後 24 時間（h）のホルター記録から選択されたタイムポイントで抽出した 3 回の 10 秒心電図に基づき，各投与期にて実施した。ベースラインの心電図は，治験薬投与前のホルター記録から事前に定義したタイムポイントで抽出した（各投与期で 3 回の 10 秒心電図を 3 セット）。

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

3.1.1.7　被験者数

計画時：組入れ 45 名（男性及び女性各 10 名以上）

解析時：組入れ 46 名（男性 25 名，女性 21 名）

組入れ被験者数，投与被験者数，並びに主要評価項目及び副次評価項目の解析対象被験者数：

	組入れ	投与	解析
本薬 30 mg	45 名	45 名	45 名
本薬 48 mg	45 名	45 名	45 名
プラセボ 1	45 名	45 名	45 名
プラセボ 2	46 名	46 名	46 名
モキシフロキサシン	45 名	45 名	45 名
主要評価項目			
本薬 30 mg vs.プラセボ	-	-	46 名
本薬 48 mg vs.プラセボ	-	-	46 名
副次評価項目			
モキシフロキサシン vs.プラセボ	-	-	46 名

3.1.1.8　診断

該当なし

3.1.1.9　主な組入れ基準

年齢が 18 歳以上かつ 50 歳以下で，体格指数（BMI）が 18.5 kg/m^2 以上 32 kg/m^2 以下の健康な男性及び女性被験者を組み入れた。

3.1.1.10　治験薬

BI 被験薬

本薬 18 mg 及び 6 mg のフィルムコート錠

用量：　投与期 L：本薬 30 mg（18 mg 錠 1 錠及び 6 mg 錠 2 錠）

投与期 H：本薬 48 mg（18 mg 錠 2 錠及び 6 mg 錠 2 錠）

投与方法：　10 時間以上の夜間絶食後，240 mL の水とともに経口投与した。

プラセボ

本薬 18 mg 錠及び 6 mg 錠にマッチさせたプラセボ錠

用量：　投与期 P1 及び P2：本薬 18 mg 錠にマッチさせたプラセボ錠 2 錠及び本薬 6 mg 錠にマッチさせたプラセボ錠 2 錠

また，本薬 18 mg 錠にマッチさせたプラセボ錠 1 錠をマスキングプラセボとして投与期 L に投与した。

投与方法：　10 時間以上の夜間絶食後，240 mL の水とともに経口投与した。

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

実薬対照

モキシフロキサシン（アベロックス®，バイエル薬品）フィルムコート錠（400 mg）

用量：　投与期 M：モキシフロキサシン 400 mg

投与方法：　10 時間以上の夜間絶食後，240 mL の水とともに経口投与した。

3.1.1.11　投与期間

各投与期に単回投与（プラセボは 2 投与期で投与した）

3.1.1.12　臨床薬理に関する評価基準

本治験では，すべての薬物動態評価項目をその他の評価項目とした。本治験の主要評価項目及び副次評価項目は安全性評価項目であり，3.1.1.13 項に示す。

3.1.1.13　安全性に関する評価基準

本治験の主要評価項目は，本薬 30 mg 又は 48 mg の単回投与とプラセボ単回投与を比較した，投与 20 分後から 24 時間後までの Fridericia 補正法による補正 QT 間隔（QTcF）のベースラインからの変化量の最大平均差とした。本治験の副次評価項目は，モキシフロキサシンとプラセボを比較した，投与 20 分後から 24 時間後までの QTcF のベースラインからの変化量の最大平均差とした（分析感度の検定は，事前に選択されたタイムポイントである投与 2，3 及び 4 時間後の結果に基づく）。

特に，安全性及び心臓に対する安全性については，単回及び連続的（ホルター）心電図検査並びに身体検査を実施し，有害事象のモニタリング，臨床検査（血液学的検査，臨床化学的検査，尿検査）の評価の実施，及びバイタルサインの記録によりさらに評価した。

3.1.1.14　解析方法

投与 20 分後から 24 時間後までの各タイムポイントにおける QTcF のベースラインからの変化量（ΔQTcF）の解析には，反復測定のための線形混合効果モデル（MMRM モデル）を使用した。本薬の各用量とプラセボとの比較（主要評価項目の解析）はペアワイズで実施した。モデルには，共変量として「期間ベースライン」及び「被験者ベースライン」（各期間ベースラインの算術平均と定義），固定カテゴリカル効果として「投与」，「期間」及び「時間」，相互作用項として「期間ベースライン-時間」，「被験者ベースライン-時間」，「投与-時間」，及び「期間-時間」が含まれる。本薬とプラセボの比較では，タイムポイント別の ΔQTcF の平均差及び対応する点推定量の両側 90%信頼区間（CI）を算出した。

分析感度の評価（副次評価項目の解析）では，主要評価項目の解析に用いたのと同じモデルを使用し，投与 20 分後から 24 時間後までの全タイムポイントを含めて，モキシフロキサシンとプラセボとの間で QTcF のベースラインからの変化量を比較した。分析感度の検定は，多重検定の調整のため Hochberg により提唱されている方法を用いて α=5%として，事前に選択されたタイムポイントである投与 2，3 及び 4 時間後の p 値に基づくこととした。

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

安全性の評価項目で記述統計量を算出した。

中間解析は計画及び実施しなかった。

3.1.2　結果

3.1.2.1　治験対象及び治験実施計画書の遵守状況

組み入れられた 46 名の被験者は，いずれも治験実施計画書に従って計画された観察時間を完了した。本治験に組み入れられて投与を受けた 46 名の健康被験者のうち，25 名（54%）が男性，21 名（46%）が女性であった。また，44 名（96%）が白人，1 名（2%）がアジア人，1 名（2%）が黒人又はアフリカ系アメリカ人，3 名（7%）がヒスパニック/ラテン系民族であった。被験者の平均年齢は 36.9 歳（標準偏差［SD］：8.8 歳，範囲：19～50 歳）であった。被験者の平均 BMI は 25.38 kg/m^2（SD：3.20 kg/m^2，範囲：19.5～31.2 kg/m^2）であった。

重要な既往歴を有する被験者又は治験への参加を妨げる重要な基礎疾患と診断された被験者はいなかった。

スクリーニング時及びスクリーニング後に併用薬を使用していた被験者は 19 名（41%）であり，このうち最も多かったもの（5%を超える被験者が使用）は，鎮痛薬（パラセタモール）9 名（20%）及び避妊薬（エチニルエストラジオール/レボノルゲストレル）5 名（11%）であった。また，子宮内避妊具の挿入を 1 名（2%）が受けていた。その他の被験者は，併用療法/非薬物療法を受けていなかった。

治験実施計画書からの重要な逸脱については，治験中に使用禁止された薬物を 1 名（2%）が使用していた。P2/L/M/P1/H に割り付けられた 1 名の被験者は，除外のための薬物スクリーニングに関する検査の陽性判定後に Visit 3（期間 2，本薬 30 mg 投与）を完了せず，Visits 4 から Visit 6 に来院しなかった。この被験者は Visit 7（治験終了時点）に来院し，治験を完了した。また，H/M/P2/L/P1 に割り付けられた 1 名の被験者は，悪心のため cyclizine（心電図の測定に影響を与える可能性がある）の投与を受けていた。このため，cyclizine 初回投与後の心電図データはすべて，主要解析及び曝露反応解析から除外した。したがって，この被験者の最初の 3 つの投与期（H/M/P2）は解析に含め，期間 4（投与期 L）は解析に部分的に含め（最初の 12 時間），期間 5（投与期 P1）は完全に除外した。

3.1.2.2　臨床薬理

本治験の主要評価項目及び副次評価項目は安全性評価項目であり，3.1.2.3 項に示す。

3.1.2.3　安全性

<u>心臓に対する安全性</u>

主要心電図評価項目（心電図解析対象集団）

QTcF のベースラインからの変化量における本薬とプラセボの差の調整平均値及び両側 90% CI の上限値は，本薬の治療用量及び治療用量を超える用量の投与後の事前に選択されたタイムポイントのすべてで閾値（10 msec）を下回った。QTcF を解析するために，期間-時間及び被験者ベー

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

スライン-時間の相互作用を含まない，主要モデルに基づく修正された MMRM モデルを使用した感度分析は，主要解析の結果と一致した。

副次心電図評価項目（心電図解析対象集団）

分析感度，すなわち，モキシフロキサシン 400 mg の単回経口投与後に観察された意味のある QTc 間隔延長は，片側 t 検定が 1 つ以上のタイムポイントにおいて割り当てられた α レベルで有意であった場合に示されると考えられる。治験薬投与 2，3 及び 4 時間後のタイムポイントで実施した片側 t 検定（多重検定を調整するために Hochberg 法を使用した）は，3 回の検定ともすべて，それぞれに割り当てられた α レベルにおいて有意であり，分析感度が証明された。

QTcF のベースラインからの変化量について，本薬及びモキシフロキサシンとプラセボの間の最大調整平均差に関する反復測定解析の結果を表 3.1.2.3: 1 に要約した。

表 3.1.2.3: 1　反復測定解析：投与 20 分後から 24 時間後までの QTcF のベースラインからの変化量における本薬（30 mg/48 mg）及びモキシフロキサシンとプラセボとの間の最大調整平均差−心電図解析対象集団

	Time point [h:mm]	N obs.	QTcF change from baseline [msec]		Maximum difference vs. placebo [msec]	
			Adjusted mean (SE)	90% CI	Adjusted mean (SE)	90% CI
Primary endpoint						
Nerandomilast 30 mg	12:00	43	2.5 (1.2)	0.5, 4.4	3.0 (1.4)	0.7, 5.4
Nerandomilast 48 mg	4:30	45	2.7 (1.0)	1.1, 4.4	3.2 (1.2)	1.2, 5.2
Secondary endpoint						
Moxifloxacin 400 mg	3:30	44	13.8 (1.0)	12.2, 15.4	14.2 (1.1)	12.4, 16.1

SE：標準誤差
本モデルは，離散固定効果である投与，期間，時間，連続固定効果である期間-ベースライン及び被験者-ベースライン，固定効果-時間の項，ランダム効果としての被験者，並びに被験者あたりの反復効果としての期間内時間について調整した。反復効果時間の共分散構造は構造化されていない。
引用元：CTD5.3.4.1-01_1305-0026 試験_c44446230_Table 9.3.3.1.1.1: 1, Table 9.3.3.1.1.1: 2, Table 9.3.3.1.2.1: 1

有害事象

有害事象が認められた被験者数は，本薬 30 mg 投与期に 8 名（18%），本薬 48 mg 投与期に 7 名（16%），モキシフロキサシン投与期に 9 名（20%），プラセボ投与期（投与期 P1 及び P2 の合計）に 11 名（24%）であった。よくみられる有害事象（いずれかの投与期で 5%を超える被験者）の MedDRA 基本語は，頭痛（本薬 30 mg 投与期：4 名［9%］，本薬 48 mg 投与期：3 名［7%］，モキシフロキサシン投与期：3 名［7%］，プラセボ投与期：4 名［9%］）及び悪心（本薬 30 mg 投与期：1 名［2%］，本薬 48 mg 投与期：1 名［2%］，モキシフロキサシン投与期：2 名［4%］，プラセボ投与期：3 名［7%］）であった。すべての有害事象の重症度は軽度又は中等度であり，治験終了までに回復した。

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

本治験において，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，悪心（本薬 30 mg 投与期：1 名［2%］，本薬 48 mg 投与期：1 名［2%］，モキシフロキサシン投与期：2 名［4%］，プラセボ投与期：1 名［2%］），頭痛（本薬 30 mg 投与期：2 名［4%］，モキシフロキサシン投与期：2 名［4%］，プラセボ投与期：1 名［2%］），腹痛（モキシフロキサシン投与期：1 名［2%］），上腹部痛（モキシフロキサシン投与期：1 名［2%］），嘔吐（本薬 48 mg 投与期：1 名［2%］）及び失神寸前の状態（モキシフロキサシン投与期：1 名［2%］）であった。

死亡，重篤な有害事象，治験実施計画書で規定した特に注目すべき有害事象，重度の有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象は報告されなかった。

中等度のクレアチンキナーゼ増加（「筋酵素上昇」）の有害事象がモキシフロキサシン 400 mg 投与期に 1 名（2%）に認められた。臨床検査パラメータについて，その他の臨床的に問題となるベースラインからの変化はなかった。バイタルサイン及び体重では，臨床的に問題となるベースラインからの変化はなかった。

3.1.2.4　結論

健康な男女被験者 46 名を対象としたこの Thorough QT 試験では，本薬は QTcF 間隔に対して問題となる延長作用を示さなかった。本薬とプラセボの間での QTcF のベースラインからの変化量の最大調整平均差は，本薬 30 mg の単回経口投与後（すなわち，臨床治療用量での定常状態での予想曝露量）で 3.0 msec（90% CI：0.7～5.4)，及び治療用量を超える用量 48 mg 単回投与後では 3.2 msec（90% CI：1.2～5.2)であり，両投与群において，対応する両側 90% CI の上限値は閾値 10 msec を十分に下回っていた。

本薬 30 mg 及び 48 mg の単回経口投与は，本治験に含まれる健康な男女被験者に投与した場合，安全かつ忍容性が良好であった。治療薬投与下で認められた有害事象は一過性，かつ軽度又は中等度であった。

3.1.3　付録

本治験で認められたすべての有害事象を Table 40.1.1 に，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 Table 40.1.2 に示す。

Table 40.1.1 Frequency [N (%)] of subjects with treatment-emergent adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term (original and Japanese terms) - treated set - 1305-0026

System organ class/ Preferred term	Placebo 1		Placebo 2		BI 30 mg		BI 48 mg		Moxi 400 mg	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Number of subjects	45	100	46	100	45	100	45	100	45	100
Number of subjects with at least one on-treatment adverse event	3	7	8	17	8	18	7	16	9	20
Nervous system disorders (神経系障害)	0	0	4	9	5	11	3	7	4	9
Headache (頭痛)	0	0	4	9	4	9	3	7	3	7
Presyncope (失神寸前の状態)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
Syncope (失神)	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	1	2	2	4	1	2	3	7	5	11
Nausea (悪心)	1	2	2	4	1	2	1	2	2	4
Vomiting (嘔吐)	0	0	1	2	0	0	1	2	0	0
Abdominal pain (腹痛)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
Abdominal pain upper (上腹部痛)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
Constipation (便秘)	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
Diarrhoea (下痢)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
Haematochezia (血便排泄)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	1	2	2	4	2	4	0	0	0	0
Contusion (挫傷)	1	2	1	2	0	0	0	0	0	0
Skin abrasion (皮膚擦過傷)	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
Skin laceration (皮膚裂傷)	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
Sunburn (サンバーン)	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
Tooth fracture (歯牙破折)	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	0	0	1	2	2	4	0	0	0	0
Nasopharyngitis (上咽頭炎)	0	0	1	2	2	4	0	0	0	0
Folliculitis (毛包炎)	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	1	2	0	0	0	0	1	2	0	0
Arthralgia (関節痛)	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
Myalgia (筋肉痛)	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
Pain in extremity (四肢痛)	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
Eye disorders (眼障害)	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
Lacrimation increased (流涙増加)	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
Investigations (臨床検査)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
Muscle enzyme increased (筋酵素上昇)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
Reproductive system and breast disorders (生殖系および乳房障害)	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0

Percentages are calculated using total number of subjects per treatment as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 27.0

Table 40.1.1 Frequency [N (%)] of subjects with treatment-emergent adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term (original and Japanese terms) - treated set - 1305-0026

System organ class/ Preferred term	Placebo 1		Placebo 2		BI 30 mg		BI 48 mg		Moxi 400 mg	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Number of subjects	45	100	46	100	45	100	45	100	45	100
Number of subjects with at least one on-treatment adverse event	3	7	8	17	8	18	7	16	9	20
Nervous system disorders (神経系障害)	0	0	4	9	5	11	3	7	4	9
Headache (頭痛)	0	0	4	9	4	9	3	7	3	7
Presyncope (失神寸前の状態)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
Syncope (失神)	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	1	2	2	4	1	2	3	7	5	11
Nausea (悪心)	1	2	2	4	1	2	1	2	2	4
Vomiting (嘔吐)	0	0	1	2	0	0	1	2	0	0
Abdominal pain (腹痛)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
Abdominal pain upper (上腹部痛)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
Constipation (便秘)	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
Diarrhoea (下痢)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
Haematochezia (血便排泄)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	1	2	2	4	2	4	0	0	0	0
Contusion (挫傷)	1	2	1	2	0	0	0	0	0	0
Skin abrasion (皮膚擦過傷)	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
Skin laceration (皮膚裂傷)	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
Sunburn (サンバーン)	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
Tooth fracture (歯牙破折)	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	0	0	1	2	2	4	0	0	0	0
Nasopharyngitis (上咽頭炎)	0	0	1	2	2	4	0	0	0	0
Folliculitis (毛包炎)	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	1	2	0	0	0	0	1	2	0	0
Arthralgia (関節痛)	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
Myalgia (筋肉痛)	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
Pain in extremity (四肢痛)	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
Eye disorders (眼障害)	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
Lacrimation increased (流涙増加)	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
Investigations (臨床検査)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
Muscle enzyme increased (筋酵素上昇)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
Reproductive system and breast disorders (生殖系および乳房障害)	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0

Percentages are calculated using total number of subjects per treatment as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 27.0

Table 40.1.1 Frequency [N (%)] of subjects with treatment-emergent adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term (original and Japanese terms) - treated set - 1305-0026

System organ class/ Preferred term	Total Pbo N	Total Pbo %	Total BI N	Total BI %	Total N	Total %
Number of subjects	46	100	45	100	46	100
Number of subjects with at least one on-treatment adverse event	11	24	13	29	22	48
Nervous system disorders (神経系障害)	4	9	8	18	12	26
Headache (頭痛)	4	9	7	16	11	24
Presyncope (失神寸前の状態)	0	0	0	0	1	2
Syncope (失神)	0	0	1	2	1	2
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	3	7	4	9	11	24
Nausea (悪心)	3	7	2	4	6	13
Vomiting (嘔吐)	1	2	1	2	2	4
Abdominal pain (腹痛)	0	0	0	0	1	2
Abdominal pain upper (上腹部痛)	0	0	0	0	1	2
Constipation (便秘)	0	0	1	2	1	2
Diarrhoea (下痢)	0	0	0	0	1	2
Haematochezia (血便排泄)	0	0	0	0	1	2
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	3	7	2	4	5	11
Contusion (挫傷)	2	4	0	0	2	4
Skin abrasion (皮膚擦過傷)	1	2	0	0	1	2
Skin laceration (皮膚裂傷)	1	2	0	0	1	2
Sunburn (サンバーン)	0	0	1	2	1	2
Tooth fracture (歯牙破折)	0	0	1	2	1	2
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	1	2	2	4	3	7
Nasopharyngitis (上咽頭炎)	1	2	2	4	3	7
Folliculitis (毛包炎)	0	0	1	2	1	2
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	1	2	1	2	2	4
Arthralgia (関節痛)	1	2	0	0	1	2
Myalgia (筋肉痛)	0	0	1	2	1	2
Pain in extremity (四肢痛)	1	2	0	0	1	2
Eye disorders (眼障害)	1	2	0	0	1	2
Lacrimation increased (流涙増加)	1	2	0	0	1	2
Investigations (臨床検査)	0	0	0	0	1	2
Muscle enzyme increased (筋酵素上昇)	0	0	0	0	1	2
Reproductive system and breast disorders (生殖系および乳房障害)	1	2	0	0	1	2

Percentages are calculated using total number of subjects per treatment as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 27.0

Table 40.1.1 Frequency [N (%)] of subjects with treatment-emergent adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term (original and Japanese terms) - treated set - 1305-0026

System organ class/ Preferred term	Total Pbo N	Total Pbo %	Total BI N	Total BI %	Total N	Total %
Number of subjects	46	100	45	100	46	100
Number of subjects with at least one on-treatment adverse event	11	24	13	29	22	48
Nervous system disorders (神経系障害)	4	9	8	18	12	26
Headache (頭痛)	4	9	7	16	11	24
Presyncope (失神寸前の状態)	0	0	0	0	1	2
Syncope (失神)	0	0	1	2	1	2
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	3	7	4	9	11	24
Nausea (悪心)	3	7	2	4	6	13
Vomiting (嘔吐)	1	2	1	2	2	4
Abdominal pain (腹痛)	0	0	0	0	1	2
Abdominal pain upper (上腹部痛)	0	0	0	0	1	2
Constipation (便秘)	0	0	1	2	1	2
Diarrhoea (下痢)	0	0	0	0	1	2
Haematochezia (血便排泄)	0	0	0	0	1	2
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	3	7	2	4	5	11
Contusion (挫傷)	2	4	0	0	2	4
Skin abrasion (皮膚擦過傷)	1	2	0	0	1	2
Skin laceration (皮膚裂傷)	1	2	0	0	1	2
Sunburn (サンバーン)	0	0	1	2	1	2
Tooth fracture (歯牙破折)	0	0	1	2	1	2
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	1	2	2	4	3	7
Nasopharyngitis (上咽頭炎)	1	2	2	4	3	7
Folliculitis (毛包炎)	0	0	1	2	1	2
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	1	2	1	2	2	4
Arthralgia (関節痛)	1	2	0	0	1	2
Myalgia (筋肉痛)	0	0	1	2	1	2
Pain in extremity (四肢痛)	1	2	0	0	1	2
Eye disorders (眼障害)	1	2	0	0	1	2
Lacrimation increased (流涙増加)	1	2	0	0	1	2
Investigations (臨床検査)	0	0	0	0	1	2
Muscle enzyme increased (筋酵素上昇)	0	0	0	0	1	2
Reproductive system and breast disorders (生殖系および乳房障害)	1	2	0	0	1	2

Percentages are calculated using total number of subjects per treatment as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 27.0

Table 40.1.1 Frequency [N (%)] of subjects with treatment-emergent adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term (original and Japanese terms) - treated set - 1305-0026

System organ class/ Preferred term	Placebo 1 N	%	Placebo 2 N	%	BI 30 mg N	%	BI 48 mg N	%	Moxi 400 mg N	%
Dysmenorrhoea (月経困難症)	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0

Percentages are calculated using total number of subjects per treatment as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 27.0

Table 40.1.1 Frequency [N (%)] of subjects with treatment-emergent adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term (original and Japanese terms) - treated set - 1305-0026

System organ class/ Preferred term	Total Pbo N	Total Pbo %	Total BI N	Total BI %	Total N	Total %
Dysmenorrhoea (月経困難症)	1	2	0	0	1	2

Percentages are calculated using total number of subjects per treatment as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 27.0

Table 40.1.2 Frequency [N (%)] of subjects with drug-related adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term (original and Japanese terms) - treated set - 1305-0026

System organ class/ Preferred term	Placebo 1		Placebo 2		BI 30 mg		BI 48 mg		Moxi 400 mg	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Number of subjects	45	100	46	100	45	100	45	100	45	100
Number of subjects with at least one related on-treatment adverse event	0	0	1	2	2	4	2	4	5	11
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	0	0	1	2	1	2	2	4	3	7
Nausea (悪心)	0	0	1	2	1	2	1	2	2	4
Abdominal pain (腹痛)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
Abdominal pain upper (上腹部痛)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
Vomiting (嘔吐)	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
Nervous system disorders (神経系障害)	0	0	1	2	2	4	0	0	3	7
Headache (頭痛)	0	0	1	2	2	4	0	0	2	4
Presyncope (失神寸前の状態)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2

Percentages are calculated using total number of subjects per treatment as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 27.0

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

4. 有効性及び安全性試験

4.1 国際共同第 II 相試験（1305-0013 試験［評価資料：CTD 5.3.5.1-01-01］）

4.1.1 計画

4.1.1.1 治験名

A randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group study in IPF patients over 12 weeks evaluating efficacy, safety and tolerability of BI 1015550 taken orally

4.1.1.2 治験実施施設

北米，南米，欧州，アジア及びオセアニアの 22 カ国，75 施設

4.1.1.3 公表文献

Richeldi L, Azuma A, Cottin V, et al. Trial of a Preferential Phosphodiesterase 4B Inhibitor for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. N Engl J Med. 2022 Jun 9. 386(23):2178-2187

4.1.1.4 治験フェーズ

第 II 相

4.1.1.5 目的

本治験の目的は，特発性肺線維症（IPF）患者を対象として，BI 1015550（ネランドミラスト［以下，本薬］）の有効性を努力肺活量（FVC）のベースラインからの変化量に基づきプラセボと比較検討すること，並びに本薬の安全性及び忍容性を評価することであった。

4.1.1.6 方法

本治験は，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，第 II 相試験で，IPF 患者を対象とした Proof-of-concept 試験であり，本薬 18 mg 又はプラセボを 1 日 2 回，12 週間投与した。ベースラインは，Visit 2（ランダム割付け）の治験薬初回投与前に観察された値と定義した。

ベースライン時の AF の使用の有無（非 AF 層：ベースライン時に AF 使用なし，AF 層：ベースライン時に AF 使用あり）を層別因子として，本薬 18 mg 1 日 2 回経口投与（本薬群）又はプラセボ 1 日 2 回経口投与（プラセボ群）に 2:1 の比で割り付けた。1305-0013 試験は，最長 44 日間のスクリーニング期，12 週間の投与期及び 1 週間の追跡調査期で構成した。

4.1.1.7 被験者数

計画時：各層少なくとも 60 名，最大 150 名を組み入れる。

解析時：233 名をスクリーニングし，147 名をランダム化し，治験薬を投与した。投与及び解析した被験者数を層別及び投与群別に表 4.1.1.7: 1 に示す。

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

表 4.1.1.7: 1　ランダム化，投与及び解析した被験者数

AF の使用有無による層別	投与群	ランダム化 N	投与 N	解析[1] N
AF 層	本薬群	49 名	49 名	48 名
	プラセボ群	25 名	25 名	25 名
	合計	74 名	74 名	73 名
非 AF 層	本薬群	48 名	48 名	47 名
	プラセボ群	25 名	25 名	25 名
	合計	73 名	73 名	72 名

1　主要評価項目の解析対象集団に含めた被験者数
引用元：CTD 5.3.5.1-01-01_1305-0013 試験_c37065416_Table 15.1.2: 1

4.1.1.8　診断

米国胸部医学会/欧州呼吸器学会/日本呼吸器学会/ラテンアメリカ胸部医学会（ATS/ERS/JRS/ALAT）による 2018 年発刊の IPF 診断ガイドラインに基づき診断された IPF 患者

4.1.1.9　主な組入れ基準

40 歳以上で IPF と診断され，高分解能コンピュータ断層撮影（HRCT）で通常型間質性肺炎（UIP）又は probable UIP のパターンで IPF の臨床診断と合致している患者とした。Visit 1（スクリーニング）での努力肺活量（FVC）の予測値に対する割合（%FVC）が 45%以上で，ヘモグロビン（Hb）で補正した一酸化炭素肺拡散能（DLCO）の予測値に対する割合（%DLCO）が 25%以上かつ 80%未満であることとした。また，次のいずれかに該当することとした：(1) Visit 1（スクリーニング）前の 8 週間以上にわたり抗線維化薬（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[1]を受けており，ランダム割付け後も当該治療を継続する予定である，(2) Visit 1 前の 8 週間以上にわたり AF による治療を受けていない。男性患者，及び閉経後又は外科的に不妊手術を受けた女性患者のみを治験に組み入れた。

4.1.1.10　治験薬

BI 被験薬　本薬：6 mg 及び 12 mg フィルムコート錠
用量：18 mg 1 日 2 回（1 日 36 mg）
投与方法：経口投与

対照薬　プラセボ：フィルムコート錠（サイズ，重量，色及び形状が本薬に対応）
用量：対応するプラセボを 1 日 2 回
投与方法：経口投与

4.1.1.11　投与期間

12 週間

[1] 安定した治療は，ニンテダニブ又はピルフェニドンの投与に対し忍容性があることと定義した。

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

4.1.1.12　有効性/臨床薬理に関する評価基準

本治験の主要評価項目は，12 週時の FVC のベースラインからの変化量（mL）であった。

副次評価項目は安全性の評価項目であり，安全性の項に記載する。

その他の有効性評価項目には，12 週時の FVC（mL）のベースラインからの相対変化量及び%FVC の相対及び絶対変化量，患者報告アウトカム質問票（Living with Pulmonary Fibrosis［L-PF］質問票，Leicester Cough Questionnaire［LCQ］，並びに咳嗽重症度，咳嗽衝動及び息切れの視覚アナログスケール［VAS］），並びに%DLCO（Hb 補正）が含まれた。

その他の評価項目として，本薬の定常状態での投与前の血漿中濃度（$C_{pre,ss,N}$）を評価した。

4.1.1.13　安全性に関する評価基準

副次評価項目は有害事象の発現割合（%）であった。安全性は，有害事象及び特に注目すべき有害事象（AESI），並びに特記すべき安全性に関する項目に基づき，記述的に評価した。AESI（肝障害［「Potential DILI」］及び血管炎［「Vasculitis」］）は治験実施計画書［CTD 5.3.5.1-01-01_1305-0013 試験_c37065416_Appendix 16.1.1］で，特記すべき安全性に関する項目は統計解析計画書（TSAP）［CTD 5.3.5.1-01-01_1305-0013 試験_c37065416_Appendix 16.1.9_10.9 項］で定義した。自殺リスクはコロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）を用いて評価し，IPF の急性増悪は治験実施計画書で事前に規定した定義を用いて評価した。身体所見，臨床検査，心電図及びバイタルサイン（体重を含む）の臨床的に問題となる所見又は変化は，有害事象として報告することとした。心電図，バイタルサイン，体重及び安全性に関する臨床検査データは記述的に評価した。

4.1.1.14　解析方法

主要評価項目（12 週時の FVC のベースラインからの変化量）は，AF 層・非 AF 層で別々に評価し，治療下で収集されたすべてのデータを含めた。主要解析は，AF 層及び非 AF 層でプラセボ群に対してヒストリカルデータを組み込むため，Bayesian borrowing アプローチに基づいて実施し，事前データの競合に対して頑健化された meta-analytic predictive prior（MAP prior）を用いた。本薬群には vague prior を用いた。主要評価項目の解析は 2 段階の手法で実施した。

第 1 段階では，混合効果反復測定モデル（MMRM）を用いて制限付き最尤法（REML）により 1305-0013 試験データを解析した。解析には，各 Visit 時における治療（カテゴリー変数）の効果及び各 Visit 時におけるベースライン FVC（連続変数）の効果を固定効果として含めた。Visit は反復測定とし，被験者内誤差のモデリングには無構造の共分散構造を用いた。このモデルに基づき，各層の本薬群及びプラセボ群について，12 週時の FVC のベースラインからの調整済み平均変化量（及び関連する標準誤差［SE］）を算出した。12 週時の群間差を SE 及び両側 95%信頼区間（CI）とともに示した。

第 2 段階では，プラセボ群の調整済み平均値は，IPF 患者を対象としたニンテダニブの臨床開発プログラムの治験に基づき算出した MAP prior と統合した。各層の治療効果を評価するため，主要評価項目に対して本薬とプラセボの群間差の事後分布を用いた。主要解析として群間差（及び

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

95% 信用区間）の事後分布の中央値を算出し，群間差が差の境界よりも高いことを示す事後確率を報告した。

主要評価項目の主要解析は，「治療下（while on treatment）」ストラテジーを用いて中間事象を扱い，最大の解析対象集団（FAS）に対して実施した。主要評価項目の探索的感度分析は，AF 層及び非 AF 層の併合解析により実施した。主要解析の欠測データ（連続量の評価項目）は補完しなかった。MMRM 解析では，「missing at random」の仮定により，欠測データを処理した。その他の感度分析は，中間事象の取扱いとして「治療方針（treatment policy）」ストラテジー（主要解析及び併合解析を実施する際に 12 週時までのすべてのデータを含める）を用いること，及び治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）を用いて主要解析を実施することにより，欠測データの影響を探索した。

副次評価項目 : 有害事象の発現割合（%）は，治験薬を 1 回以上投与したすべての被験者（treated set）について解析した。

その他の有効性評価項目 : 12 週間の L-PF，LCQ 及び VAS スコア並びに DLCO のベースラインからの変化量に関する記述統計量が計画された。主要評価項目について規定した MMRM と同じモデルに基づき，解析を実施した（事後解析として，DLCO の解析も含まれた）。

その他の PK 評価項目：本薬の血漿中濃度の記述統計量を算出した。

中間解析は計画しなかった。すべての入手可能な安全性データ及び選択した有効性データを継続的に評価するため，独立データモニタリング委員会（DMC）を設置した。

4.1.2　結果

4.1.2.1　治験対象及び治験実施計画書の遵守状況

被験者の内訳

全体で 147 名の被験者がランダム割付けされ，このうち 97 名が本薬の投与を，50 名がプラセボの投与を受けた。非 AF 層で治験薬の投与を受けた被験者数は 73 名（本薬群 48 名，プラセボ群 25 名），AF 層で治験薬の投与を受けた被験者数は 74 名（本薬群 49 名，プラセボ群 25 名）であった。

全体で，ほとんどの被験者（89.8%）が計画した 12 週間の投与期を完了し，ベースライン時の AF の有無別では非 AF 層が 93.2%及び AF 層が 86.5%であった。147 名中 15 名（10.2%）の被験者が治験薬の投与を早期に中止し，すべて本薬群の被験者であった。治験薬の投与を早期に中止した主な理由は有害事象（AE）であった（147 名中 13 名［8.8%］）。治験薬投与の早期中止は，AF 層が 10 名（20.4%，いずれも AE による中止），非 AF 層が 5 名（10.4%，うち 3 名が AE による中止）であり，AF 層で多かった。

ランダム割付けされた 147 名のうち，136 名（92.5%）が計画どおりに観察期間を完了した。治験を完了しなかった被験者は 11 名（7.5%）で，いずれも本薬群であり，中止理由の内訳は 5 名が同意撤回，2 名が死亡，及び 4 名がその他であった。

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

人口統計学的及びベースライン特性

治験薬の投与を受けた被験者（Treated set）全体の平均年齢は 69.6 歳（標準偏差［SD］：8.4）であった。被験者の 76.9%は男性であった。被験者の 78.2%は白人で，その他はアジア人であった。被験者の約半数（48.3%）が過体重（体格指数［BMI］25 kg/m^2 以上かつ 30 kg/m^2 未満）で，21.1%が肥満（BMI 30 kg/m^2 以上）であった。被験者の 63.9%が元喫煙者であった。

ベースライン時の AF の有無別では，人口統計学的データに若干の差がみられた。非 AF 層と比較して，AF 層では平均年齢が低く（AF 層 68.7 歳，非 AF 層 70.5 歳），男性被験者の割合が高く（AF 層 83.8% ，非 AF 層 69.9%），肥満の割合が低い（AF 層 13.5%，非 AF 層 28.8%）傾向がみられた。初回診断からの平均期間は，AF 層 4.33 年（SD : 3.54）の方が非 AF 層 2.54 年（SD : 2.42）より長かった。各層内の投与群間で人口統計学的データに若干の差（AF 層で，プラセボ群と比較して本薬群の男性被験者の割合が高く，平均体重が低かった）が認められたが，これらの差は軽微であると考えられた。

AF 層（74 名）で，ニンテダニブを使用した被験者（58.1%）の方がピルフェニドンを使用した被験者（41.9%）より多かった。

AF 層では初回の IPF 診断からの期間が長かったことと一致して，ベースライン時の FVC の予測値に対する割合（%FVC）の平均値は，AF 層（74.4%）の方が非 AF 層（81.0%）より低かった。AF 層では，%FVC の平均値は本薬群の方がプラセボ群より高かったが（本薬群 75.8%，プラセボ群 71.7%），非 AF 層では両投与群で同程度であった（本薬群 80.4%，プラセボ群 82.1%）。ベースライン時の%DLCO（Hb 補正）は，AF 層では本薬群 49.0%及びプラセボ群 47.2%，非 AF 層では本薬群 52.0%及びプラセボ群 48.3%であり，両層において本薬群の方が高い傾向がみられた。

投与期間

平均投与期間は，AF 層では本薬群 74.6 日，プラセボ群 84.7 日，非 AF 層では本薬群 81.4 日，プラセボ群 85.6 日であり，AF 層の方が非 AF 層より若干短く，本薬群の方がプラセボ群より短かった。投与期間の中央値は，両層及び各層の両投与群で同じであった（85.0 日）。

投与期間全体における服薬遵守状況の中央値は，ベースライン時の AF の使用有無にかかわらず，本薬群及びプラセボ群の両投与群で 100%であった。

4.1.2.2　有効性/臨床薬理

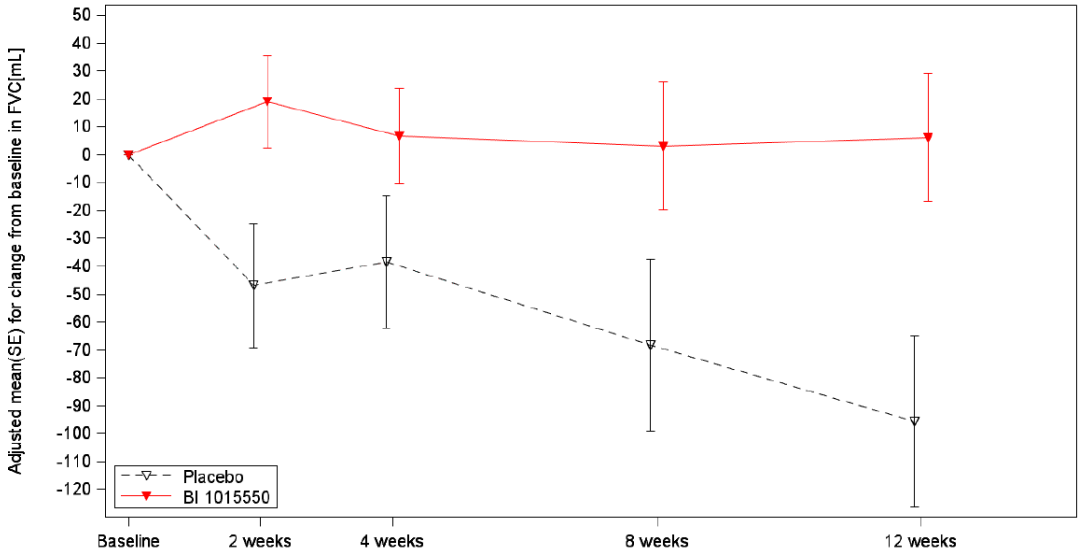
有効性主要評価項目

本治験の主要評価項目は達成され，12 週時の FVC のベースラインからの変化量について，本薬群で優れた治療効果が認められた。FVC の顕著な低下がみられたプラセボ群とは対照的に，本薬群では，ベースライン時の AF の使用有無にかかわらず，FVC の安定化が認められた。投与群間差は，Bayesian borrowing アプローチ及び MMRM 解析の両方により支持された。

非 AF 層では，MMRM 解析に基づく 12 週時の FVC のベースラインからの調整済み平均変化量は，本薬群で+6.10 mL（SE：22.90）及びプラセボ群で−95.62 mL（SE：30.75）であり，本薬群におけるプラセボ群との調整済み平均値の差は 101.72 mL（95%CI：25.02～178.41）であった（図

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

4.1.2.2: 1）。Bayesian borrowing アプローチを用い，ヒストリカルデータを考慮に入れた主要解析では，事後の投与群間差の中央値は 88.4 mL（95%信用区間：29.5～154.2）であり，本薬群で優れた結果が認められ，プラセボ群に対する本薬群の優越性の確率は 99.8%であった。



Number of patients

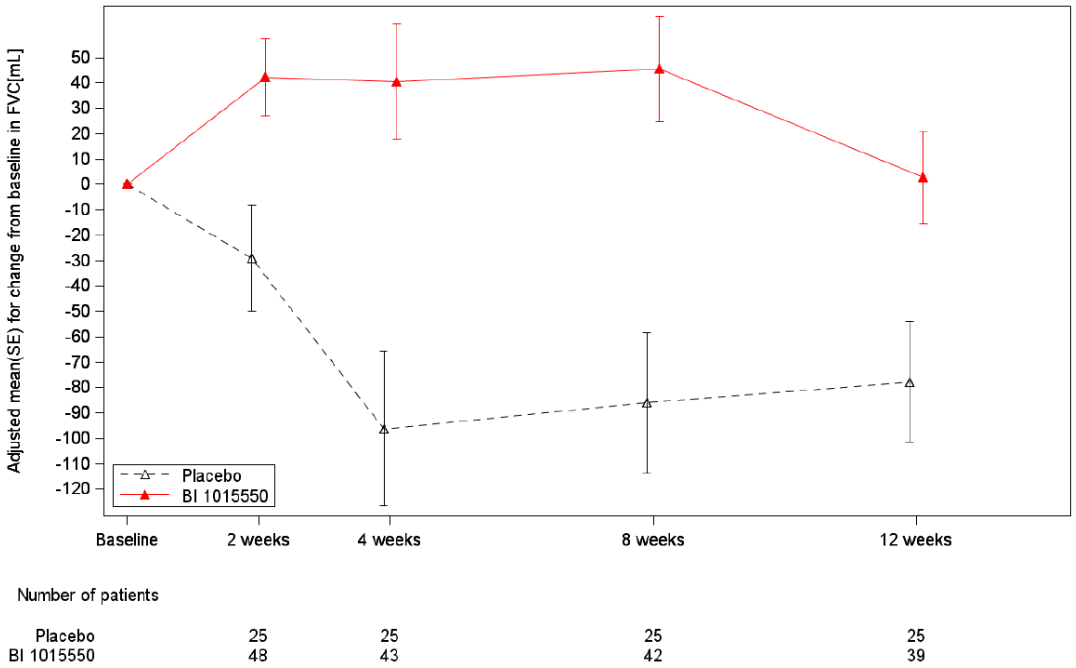
Placebo	24	25	25	24
BI 1015550	42	46	45	42

AF：抗線維化薬，FAS：最大の解析対象集団，FVC：努力肺活量，MMRM：混合効果反復測定モデル，SE：標準誤差
調整済み平均値（SE）は，ベースライン時の FVC，Visit，治療 × Visit の交互作用，ベースライン × Visit の交互作用を固定効果とし，被験者をランダム効果とした MMRM に基づく。被験者内誤差のモデリングには無構造の分散・共分散構造を用いた。
引用元：CTD 5.3.5.1-01-01_1305-0013 試験_c37065416_Figure 15.2.1.1.2: 1

図 4.1.2.2: 1　12 週間の FVC（mL）のベースラインからの調整済み平均変化量（SE）（MMRM）－FAS（治療下）－非 AF 層（1305-0013 試験）

AF 層では，MMRM 解析に基づく 12 週時の FVC のベースラインからの調整済み平均変化量は，本薬群で+2.72 mL（SE：18.13）及びプラセボ群で−77.70 mL（SE：23.60）であり，本薬群におけるプラセボ群との調整済み平均値の差は 80.42 mL（95%CI：20.85～139.99）であった（図 4.1.2.2: 2）。Bayesian borrowing アプローチにより，事後の投与群間差の中央値は 62.4 mL（95%信用区間：6.3～125.5）であり，本薬群で優れた結果が認められ，プラセボ群に対する本薬群の優越性の確率は 98.6%であった。

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



Number of patients

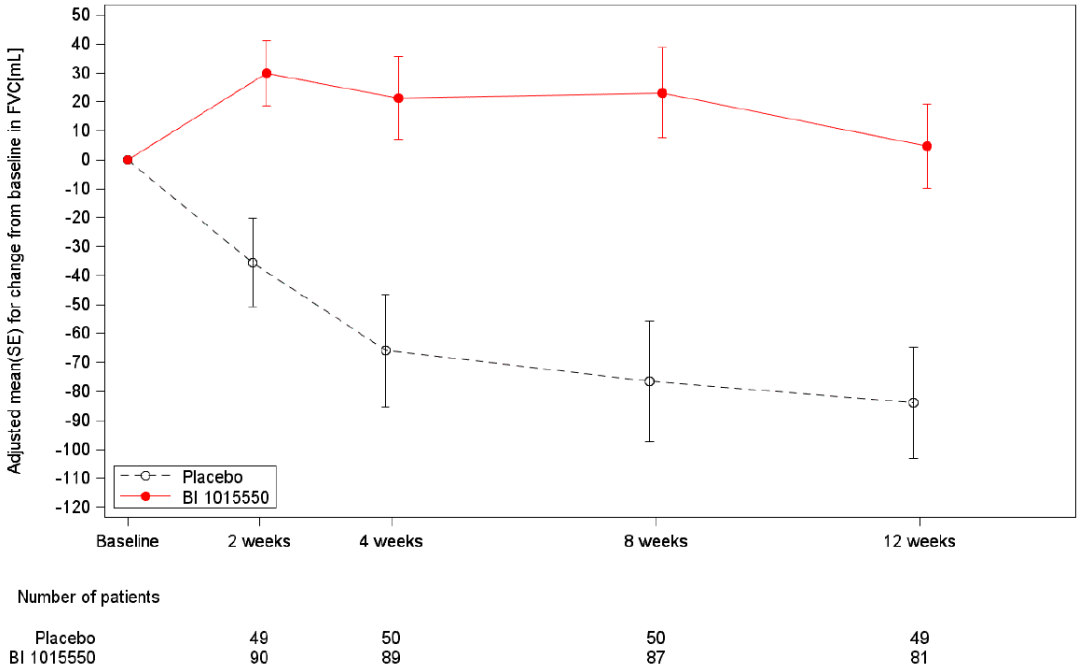
Placebo	25	25	25	25
BI 1015550	48	43	42	39

AF：抗線維化薬，FAS：最大の解析対象集団，FVC：努力肺活量，MMRM：混合効果反復測定モデル，SE：標準誤差
調整済み平均値（SE）は，ベースライン時の FVC，Visit，治療 × Visit の交互作用，ベースライン × Visit の交互作用を固定効果とし，被験者をランダム効果とした MMRM に基づく。被験者内誤差のモデリングには無構造の分散・共分散構造を用いた。
引用元：CTD 5.3.5.1-01-01_1305-0013 試験_c37065416_Figure 15.2.1.1.1: 1

図 4.1.2.2: 2　12 週間の FVC（mL）のベースラインからの調整済み平均変化量（SE）（MMRM）－FAS（治療下）－AF 層（1305-0013 試験）

非 AF 層及び AF 層の併合解析においても，同様の結果が認められた。MMRM 解析に基づき，12 週時の FVC のベースラインからの調整済み平均変化量は，本薬群で+4.59 mL（SE：14.53）及びプラセボ群で−83.79 mL（SE：19.20）であり，本薬群におけるプラセボ群との調整済み平均値の差は 88.38 mL（95%CI：40.74～136.02）であった（図 4.1.2.2: 3）。

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



AF：抗線維化薬，FAS：最大の解析対象集団，FVC：努力肺活量，MMRM：混合効果反復測定モデル，SE：標準誤差
調整済み平均値（SE）は，ベースライン時の FVC，Visit，治療 × Visit の交互作用，ベースライン × Visit の交互作用を固定効果とし，被験者をランダム効果とした MMRM に基づく。被験者内誤差のモデリングには無構造の分散・共分散構造を用いた。
引用元：CTD 5.3.5.1-01-01_1305-0013 試験_c37065416_Figure 15.2.1.1.3: 1

図 4.1.2.2: 3　12 週間の FVC（mL）のベースラインからの調整済み平均変化量（SE）（MMRM）－FAS（治療下）－非 AF 層及び AF 層の併合（1305-0013 試験）

感度分析（FAS の欠測データの影響を考慮に入れる治療方針［treatment policy］アプローチ及び PPS の治療下［while on treatment］アプローチに基づく）の結果は，主要解析の結果と同様であった。

その他の有効性評価項目

FVC が相対的に 3%超低下した被験者の割合は，非 AF 層ではプラセボ群と比較して本薬群で少なく（本薬群 29.8%，プラセボ群 48.0%），AF 層では投与群間で差異は認められなかった（本薬群 31.3%，プラセボ群 36.0%）。%DLCO（Hb 補正）の事後 MMRM 解析では，本薬群が優れている傾向が認められた。L-PF，LCQ 及び VAS 質問票の結果から，症状及び生活の質における改善は認められなかった。

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

薬物動態

全体で，本薬投与後（朝投与後 2～4 時間に採取した検体）の血漿中濃度は，投与前（朝投与前 2 時間以内に採取した検体）と比較して高かった。4 週時及び 12 週時の曝露量は同程度であり，本薬の反復投与後 1 回目の採血時（投与開始後 29 日）に既に定常状態に達していることが示唆された。12 週間にわたる 18 mg の 1 日 2 回投与の終了時に，本薬の投与前及び投与後の血漿中濃度の幾何平均（gMean）はそれぞれ 165 nmol/L 及び 446 nmol/L であった。本薬の血漿中濃度の被験者間変動は，PK の定常状態下では概して中程度から高度であった。

本薬の曝露量は，ベースライン時にニンテダニブの投与を受けている被験者と，ベースライン時に AF の投与を受けていない被験者で同程度であった。一方，ベースライン時にピルフェニドンの投与を受けている被験者では，曝露量が 35%～50%低下した。この傾向は，投与後よりも投与前の濃度で若干大きく認められた。

内因性要因の探索的解析により，本薬の血漿中濃度の gMean が腎機能障害を有する患者（正常な腎機能を有する患者との比較）及びアジア人患者（白人患者との比較）で若干高いことが示された。しかしながら，各被験者の投与前及び投与後での本薬の血漿中濃度の範囲には，異なる腎機能群間，及び異なる人種及び民族群間で重なりがみられた。

4.1.2.3 安全性

有害事象名は，国際医薬用語集（MedDRA）Version 24.1 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。

Treated set 全体の有害事象の要約

有害事象は，本薬群でプラセボ群と比較して高い発現割合で認められた（表 4.1.2.3: 1）。

有害事象の重症度は，ほとんどが軽度から中等度であった。重度の有害事象は両投与群で同程度の発現割合で認められた。

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は，本薬群でプラセボ群と比較して高い発現割合で認められた。

治験薬の投与中止に至った有害事象及びその他の重要な有害事象（ICH E3）は本薬群でのみ認められ（表 4.1.2.3: 1 参照），治験薬の投与中止に至った有害事象で最もよくみられる有害事象は，下痢であった（3 名［いずれも AF 層］，3.1%）。

最もよくみられる有害事象は MedDRA 器官別大分類（SOC）の「胃腸障害」であり，本薬群（32.0%）でプラセボ群（24.0%）と比較して高い発現割合で認められた。この発現割合の差は，両投与群で最もよくみられた MedDRA 基本語（PT）の下痢に起因し，下痢は本薬群でプラセボ群と比較して高い発現割合で認められた（本薬群 23.7% vs. プラセボ群 12.0%）。

重篤な有害事象

重篤な有害事象は，本薬群と比較してプラセボ群で数値的に高い発現割合で認められ（表 4.1.2.3: 1 参照），これは非 AF 層のプラセボ群でその他の部分集団と比較して重篤な有害事象の発現割合

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

が高いことに起因した。本薬群の 2 名の被験者が死亡に至った重篤な有害事象を発現し，両被験者は有害転帰のリスク因子を有していた。

死亡に至った有害事象

以下，本薬群の 2 名の被験者が死亡に至った有害事象を発現した。

本薬群 AF 層：血管炎及び状態悪化

- 本被験者は，6[redacted] 歳男性であった。治験組入れ前にニンテダニブに続いてピルフェニドンの投与を受けていたが，呼吸困難が悪化していた。ランダム割付け時，被験者は状態不良であり，緩和医療期にあると考えられた。治験薬投与開始から 30 日目（Day 30）に被験者は疲労/体重減少/微熱/呼吸困難などの症状を呈し，IPF の状態の悪化の疑い及び血管炎の疑いが報告されたが，血管炎の症状及び臨床検査所見は認められなかった。抗好中球細胞質抗体を含む免疫学的スクリーニングは陰性であり，追加の血管炎診断のための検査（画像検査，生検，血液検査，喀痰培養等）は行われなかった。治験薬投与を中止し，抗生物質とステロイドによる外来治療を開始した。Day 33 に被験者は呼吸困難，疲労及び呼吸不全の悪化により入院し，同日夕方に死亡した。死因は，I 型呼吸不全を伴う IPF 及び心停止とされた。治験担当医師は，死亡に至った有害事象と治験薬との因果関係について，状態悪化を因果関係なし，血管炎の疑いを因果関係ありと判断した。治験依頼者及び独立 DMC は，血管炎の疑いについて，血管炎の確定診断には至らなかったと判断した。

本薬群非 AF 層：COVID-19 肺炎

- 本被験者は，7[redacted] 歳男性であった。Day 69 に重度の COVID-19 肺炎（重篤な有害事象）が発現し，Day 73 に治験薬投与が中止された。本被験者は Day 78 に死亡した。COVID-19 重症化の危険因子として高齢であったこと，高 BMI であったこと，慢性呼吸器疾患であったことが考えられた。治験担当医師によって，COVID-19 肺炎は治験薬との因果関係なしと判断された。

AF に関する層別の有害事象の要約

ベースライン時の AF の使用有無について被験者を層別化したとき，両投与群における有害事象の発現割合は，非 AF 層と比較して AF 層で高かった（表 4.1.2.3: 1 参照）。

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

表 4.1.2.3: 1　　投与中の有害事象の概要－ Treated set

	AF stratum		Non-AF stratum		Overall population	
	Placebo N (%)	BI 1015550 N (%)	Placebo N (%)	BI 1015550 N (%)	Placebo N (%)	BI 1015550 N (%)
Number of patients	25 (100.0)	49 (100.0)	25 (100.0)	48 (100.0)	50 (100.0)	97 (100.0)
Patients with any AE	17 (68.0)	36 (73.5)	13 (52.0)	31 (64.6)	30 (60.0)	67 (69.1)
Patients with severe AEs	1 (4.0)	2 (4.1)	1 (4.0)	2 (4.2)	2 (4.0)	4 (4.1)
Patients with investigator-defined drug-related AEs	5 (20.0)	18 (36.7)	5 (20.0)	9 (18.8)	10 (20.0)	27 (27.8)
Patients with AEs leading to discontinuation of trial drug	0 (0.0)	10 (20.4)	0 (0.0)	3 (6.3)	0 (0.0)	13 (13.4)
Patients with prespecified AESIs	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
Patients with SAEs	0 (0.0)	3 (6.1)	5 (20.0)	3 (6.3)	5 (10.0)	6 (6.2)
Resulted in death	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	2 (2.1)
Immediately life threatening	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Persistent or significant disability/incapacity	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Required or prolonged hospitalisation	0 (0.0)	3 (6.1)	3 (12.0)	2 (4.2)	3 (6.0)	5 (5.2)
Congenital anomaly/birth defect	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other comparable medical criteria	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.0)	1 (2.1)	2 (4.0)	1 (1.0)
Patients with other significant AEs (according to ICH E3)	0 (0.0)	8 (16.3)	0 (0.0)	2 (4.2)	0 (0.0)	10 (10.3)

引用元：CTD 5.3.5.1-01-01_1305-0013 試験_c37065416_Table 15.3.1.1: 1

AF 層では，因果関係ありと判断された有害事象は本薬群で高い発現割合で認められ（本薬群 36.7% vs. プラセボ群 20.0%），これは SOC の「胃腸障害」（本薬群 26.5% vs. プラセボ群 12.0%）及び PT の下痢（本薬群 24.5% vs. プラセボ群 8.0%）に起因した。非 AF 層では，因果関係ありと判断されたすべての有害事象（本薬群 18.8% vs. プラセボ群 20.0%），SOC の「胃腸障害」（本薬群 8.3% vs. プラセボ群 8.0%）及び PT の下痢（本薬群 4.2% vs. プラセボ群 4.0%）の発現割合は，両投与群間で同程度であった。

有害事象による治験薬の投与中止は本薬群でのみ認められ，非 AF 層と比較して AF 層で高い発現割合で認められた。

MedDRA 器官別大分類の「胃腸障害」及び MedDRA 基本語の下痢は両層で最もよくみられた有害事象であり，AF 層で非 AF 層と比較して高い発現割合で認められ，MedDRA 基本語の下痢は，AF 層の本薬群で最もよくみられた（30.6%）。

重篤な有害事象は非 AF 層のプラセボ群で最もよくみられたが，AF 層のプラセボ群では重篤な有害事象は認められなかった。一方，本薬群における重篤な有害事象の発現割合は，非 AF 層と AF 層で同程度であった（表 4.1.2.3: 1）。

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

AESI 及び特記すべき安全性に関する項目

治験期間中に，AESI 及び死亡に至った重篤な有害事象として，「Vasculitis」の疑いが本薬群の 1 名の被験者に 1 件認められた（1.0%，AF 層）。本事象は疑いとして報告され，治験依頼者及び独立 DMC の評価により，血管炎の診断及び本薬との因果関係を確認することはできなかった。AESI の「Potential DILI」は認められなかった。

特記すべき安全性に関する項目の胃腸症状の事象（「Gastrointestinal symptoms」；下痢，腹痛「Abdominal pain」，悪心及び嘔吐を含む）は，本薬群（28.9%）でプラセボ群（20.0%）と比較して高い発現割合で認められ，また AF 層で高い発現割合で認められた（本薬群：AF 層で 34.7% vs. 非 AF 層で 22.9%，プラセボ群：AF 層で 24.0% vs. 非 AF 層で 16.0%）。発現割合の差は下痢（本薬群 23.7% vs. プラセボ群 12.0%）のみに起因した。「Abdominal pain」（本薬群 4.1% vs. プラセボ群 4.0%），悪心（本薬群 3.1% vs.プラセボ群 4.0%）及び嘔吐（本薬群 3.1% vs. プラセボ群 4.0%）は投与群間で同程度であった。ほとんどの被験者が下痢を 1 件発現し，ほとんどが軽度又は中等度の重症度であった。本薬群の被験者に発現した下痢の平均期間は，AF 層で 32.5 日（SD：29.3）及び非 AF 層で 34.9 日（SD：33.1）であった。治験期間中に自殺念慮又は自殺行動（「Suicidal ideation and behaviour」）の有害事象は認められなかった。投与期間中に C-SSRS の変化又は関連する所見（type 4 若しくは 5 の自殺念慮，又は自殺行動を含めて）が認められた被験者はいなかった。

臨床検査，バイタルサイン（体重の変化を含む）及び心電図

本治験では，安全性に関する臨床検査パラメータ，バイタルサイン（体重を含む）及び心電図パラメータ（補正 QT 間隔を含む）について，臨床的に問題となる変化及び臨床的に意味のある投与群間差は認められなかった。

4.1.2.4　結論

本 proof-of-concept 試験では，IPF 患者を対象に単独投与又は既承認の AF の標準治療（ニンテダニブ又はピルフェニドン）との併用投与として本薬 18 mg を 1 日 2 回，12 週間投与したとき，IPF 患者の肺機能が維持された。治験対象集団全体及びベースライン時の AF 使用あり又はなしの部分集団において，本薬の安全性及び忍容性は許容可能であった。

FVC で認められた本薬の有益な効果，並びに安全性及び忍容性プロファイルにより，本薬の肺線維症の治療薬としてのさらなる臨床開発が支持されたと考える。

4.1.3　付録

4.1.3.1　日本人集団

日本人集団の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性，有効性，並びに安全性の結果は，［CTD 5.3.5.1-01-02］に示す。

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

全体で 16 名の日本人被験者がランダム割付けされ，このうち 12 名が本薬の投与を，4 名がプラセボの投与を受けた。非 AF 層で治験薬の投与を受けた被験者数は 6 名（本薬群 5 名，プラセボ群 1 名），AF 層で治験薬の投与を受けた被験者数は 10 名（本薬群 7 名，プラセボ群 3 名）であった。

治験薬の投与を受けた被験者（Treated set）全体の平均年齢は 71.2 歳（SD：6.3）であった。被験者の 56.3%（9/16 名）は男性であった。すべての被験者がアジア人であった。被験者の 50.0%（8/16 名）が過体重（BMI 25 kg/m^2 以上かつ 30 kg/m^2 未満）で，43.8%（7/16 名）が正常体重（BMI 18.5 kg/m^2 以上かつ 25 kg/m^2 未満），6.3%（1/16 名）が低体重（BMI 18.5 kg/m^2 未満）であり，肥満（BMI 30 kg/m^2 以上）は含まれていなかった。被験者の 68.8%（11/16 名）が元喫煙者であった。

ベースライン時の AF の使用有無別では，人口統計学的データに若干の差がみられた。非 AF 層と比較して，AF 層では平均年齢が高く（AF 層 72.1 歳，非 AF 層 69.7 歳），過体重の割合が低い（AF 層 40.0%［4/10 名］，非 AF 層 66.7%［4/6 名］）傾向がみられた。初回診断からの平均期間は，AF 層 5.69 年（SD：3.10）の方が非 AF 層 2.29 年（SD：2.59）より長かった。AF 層（本薬群 7 名，プラセボ群 3 名）では投与群間で人口統計学的データに若干の差（男性被験者の割合がプラセボ群 33.3%［1/3 名］と比較して本薬群 71.4%［5/7 名］で高く，平均体重がプラセボ群 56.70 kg と比較して本薬群 63.96 kg で高かった）が認められた。非 AF 層では本薬群 5 名（平均値 60.00 kg）に対してプラセボ群 1 名（64.90 kg）のみのため，投与群間で意味のある比較は困難であった。

AF 層（10 名）で，ニンテダニブを使用した被験者は 9 名（90.0%，本薬群 6 名，プラセボ群 3 名）であり，ピルフェニドンを使用した被験者は 1 名（10.0%，本薬群 1 名）であった。

日本人集団でも全体集団と同様に，AF 層では初回診断からの期間が長かったことと一致して，ベースライン時の%FVC の平均値は，AF 層 78.3%の方が非 AF 層 85.4%より低かった。AF 層では全体集団と同様に，%FVC の平均値は本薬群の方がプラセボ群より高かったが（本薬群 79.8%，プラセボ群 74.9%），非 AF 層では本薬群 5 名（平均値 86.1%）に対してプラセボ群 1 名（82.1%）のみのため，投与群間で意味のある比較は困難であった。ベースライン時の%DLCO（Hb 補正）の平均値は，AF 層では本薬群 66.6%及びプラセボ群 53.8%であり，全体集団と同様に本薬群の方が高い傾向がみられたが，非 AF 層では本薬群 5 名（平均値 63.2%）に対してプラセボ群 1 名（66.2%）のみのため，投与群間で意味のある比較は困難であった。

4.1.3.1.1　有効性

日本人集団の FAS 16 名（本薬群 12 名，プラセボ群 4 名）を用いて有効性を解析した。

以下の評価項目について，全体集団と同様の方法で日本人の部分集団解析を実施した（解析方法の詳細は 4.1.1.14 項を参照のこと）。日本人集団を対象とした解析では統計学的な検証は行わず，結果を記述的に示した。

- 12 週時の FVC（mL）のベースラインからの変化量（主要評価項目）：AF 層，非 AF 層
  - 両層の併合解析－探索的感度分析

非 AF 層では，MMRM 解析でモデルが収束しなかった。

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

AF 層では, MMRM 解析に基づく 12 週時の FVC のベースラインからの調整済み平均変化量は, 本薬群で+61.26 mL（SE：56.64）及びプラセボ群で−25.66 mL（SE：84.23）であり，本薬群におけるプラセボ群との調整済み平均値の差は 86.92 mL（95%CI：−162.32～336.16）であった。

非 AF 層及び AF 層の併合解析では，MMRM 解析に基づく 12 週時の FVC のベースラインからの調整済み平均変化量は, 本薬群で+19.06 mL（SE：35.93）及びプラセボ群で−40.92 mL（SE：62.48）であり, 本薬群におけるプラセボ群との調整済み平均値の差は 59.98 mL（95%CI：−100.28～220.24）であった。

4.1.3.1.2　安全性

日本人集団の Treated set 16 名（本薬群 12 名，プラセボ群 4 名）を用いて安全性を解析した。有害事象の概要を表 4.1.3.1.2: 1 に示す。

Treated set 全体の有害事象の要約

日本人集団では，有害事象の発現割合は，両投与群とも 75.0%（本薬群で 9/12 名，プラセボ群で 3/4 名）であった。

重度の有害事象は認められなかった。

治験担当医師に因果関係ありと判断された有害事象の発現割合は，本薬群で低く，本薬群 16.7%（2/12 名），プラセボ群 50.0%（2/4 名）であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象及びその他の重要な有害事象（ICH E3）は本薬群でのみ認められ，発現した被験者は各 2 名（16.7%）であった。

Treated set 全体で最もよくみられた有害事象は，MedDRA SOC の「胃腸障害」であり，発現割合は本薬群で低く，本薬群 41.7%（5/12 名），プラセボ群 75.0%（3/4 名）であった。両投与群で最もよくみられた PT は下痢であり，発現割合は本薬群 33.3%（4/12 名），プラセボ群 50.0%（2/4 名）であった。下痢のほかに各投与群の 2 名以上に認められた有害事象は，本薬群では，体重減少（3 名［25.0%］），食欲減退，咳嗽（以上，各 2 名［16.7%］）であり，プラセボ群では認められなかった。

重篤な有害事象

日本人集団で重篤な有害事象を発現した被験者は，本薬群の 1 名のみであった。

本被験者は，本薬群 AF 層の 7[redacted] 歳男性であった。有害事象（下痢）の悪化のために治験薬投与が中止され，治験薬の最終投与日は治験薬投与開始から 57 日目（Day 57）であった。その後，Day 64（治験薬の最終投与から 7 日以内）に入院を必要とする中等度の状態悪化（重篤な有害事象）が発現し，Day 124 に回復した。治験担当医師は，状態悪化について治験薬との因果関係なしと判断した。

死亡に至った有害事象

日本人集団で死亡に至った有害事象は認められなかった。

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

AF に関する層別の有害事象の要約

日本人集団で有害事象を発現した被験者は，AF 層では本薬群の 5 名（71.4%）及びプラセボ群の 3 名（100.0%），非 AF 層では本薬群の 4 名（80.0%）であった。プラセボ群では，AF 層（3 名）のすべての被験者に有害事象が認められたのに対し，非 AF 層（1 名）の被験者には認められなかった。本薬群では，両層の有害事象の発現割合は同程度であった。

表 4.1.3.1.2: 1　投与中の有害事象の概要－Treated set（1305-0013 試験，日本人集団）

	AF stratum		Non-AF stratum		Overall population	
	Placebo N (%)	BI 1015550 N (%)	Placebo N (%)	BI 1015550 N (%)	Placebo N (%)	BI 1015550 N (%)
Number of patients	3 (100.0)	7 (100.0)	1 (100.0)	5 (100.0)	4 (100.0)	12 (100.0)
Patients with any AE	3 (100.0)	5 (71.4)	0 (0.0)	4 (80.0)	3 (75.0)	9 (75.0)
Patients with severe AEs	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Patients with investigator-defined drug-related AEs	2 (66.7)	2 (28.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	2 (16.7)
Patients with AEs leading to discontinuation of trial drug	0 (0.0)	2 (28.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)
Patients with prespecified AESIs	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Patients with SAEs	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
Resulted in death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Immediately life threatening	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Persistent or significant disability/incapacity	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Required or prolonged hospitalisation	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
Congenital anomaly/birth defect	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other comparable medical criteria	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Patients with other significant AEs (according to ICH E3)	0 (0.0)	2 (28.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)

AE：有害事象，AESI：特に注目すべき有害事象，AF：抗線維化薬（ニンテダニブ又はピルフェニドン），
BI 1015550：ネランドミラスト，ICH：医薬品規制調和国際会議，N：number，SAE：重篤な有害事象
引用元：CTD 5.3.5.1-01-02_1305-0013 試験 J_206893_11189368_Table 15.3.1.1: 1 J

治験担当医師に因果関係ありと判断された有害事象は，非 AF 層では認められず，AF 層のみで認められた。AF 層で因果関係ありと判断された有害事象が発現した被験者は，両投与群とも 2 名（本薬群 28.6% vs プラセボ群 66.7%）であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は, 非 AF 層では認められず, AF 層の本薬群の 2 名（28.6%）のみに認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象は，2 名とも下痢であった。1 名（7[redacted] 歳男性）では，Day 15 に発現した中等度の下痢のために治験薬投与が中止され，治験薬の最終投与日は Day 57 で，下痢の転帰は未回復であった。本被験者の下痢は，治験担当医師によって治験薬との因果関係なしと判断された。別の 1 名（7[redacted] 歳男性）では，Day 44 に発現した軽度の下痢のため

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

に治験薬投与が中止され，治験薬の最終投与日は Day 56 で，Day 71 に回復が確認された。本被験者の下痢は，治験担当医師によって治験薬との因果関係ありと判断された。

Treated set 全体で最もよくみられた有害事象である SOC の「胃腸障害」及び PT の下痢は，AF 層のプラセボ群及び本薬群でも最もよくみられた有害事象であったが，非 AF 層の本薬群で最もよくみられた有害事象は SOC の「臨床検査」及び PT の体重減少であり，非 AF 層のプラセボ群では有害事象の発現がなかった。下痢は，AF 層ではプラセボ群 2 名（66.7%）及び本薬群 4 名（57.1%）に認められたが，非 AF 層では両投与群ともに認められなかった。体重減少は，AF 層の本薬群 1 名（14.3%）及び非 AF 層の本薬群 2 名（40.0%）に認められたが，プラセボ群では両層ともに認められなかった。

重篤な有害事象は，非 AF 層では認められず，AF 層の本薬群でのみ認められ，発現した被験者は 1 名のみであった。

特に注目すべき有害事象

日本人集団で AESI は認められなかった。

4.1.3.2　帳票

本治験の全体集団で認められたすべての有害事象を Table 15.3.1.1: 2 に，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 Table 15.3.1.1: 3 に示す。重篤な有害事象の被験者一覧を Listing 15.4.2: 1 に，死亡に至った有害事象の被験者一覧を Listing 15.4.2: 5 に示す。

Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N (%)] of patients with on-treatment adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term (original and Japanese terms) - Treated set

Primary System Organ Class/ Dictionary-Derived Term	AF						non-AF						Total					
	Placebo		BI 1015550		Total		Placebo		BI 1015550		Total		Placebo		BI 1015550		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Number of patients	25	100.0	49	100.0	74	100.0	25	100.0	48	100.0	73	100.0	50	100.0	97	100.0	147	100.0
Number of patients with at least one on-treatment adverse event	17	68.0	36	73.5	53	71.6	13	52.0	31	64.6	44	60.3	30	60.0	67	69.1	97	66.0
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	8	32.0	18	36.7	26	35.1	4	16.0	13	27.1	17	23.3	12	24.0	31	32.0	43	29.3
Diarrhoea (下痢)	4	16.0	15	30.6	19	25.7	2	8.0	8	16.7	10	13.7	6	12.0	23	23.7	29	19.7
Flatulence (鼓腸)	1	4.0	2	4.1	3	4.1	1	4.0	3	6.3	4	5.5	2	4.0	5	5.2	7	4.8
Dyspepsia (消化不良)	1	4.0	2	4.1	3	4.1	0	0.0	3	6.3	3	4.1	1	2.0	5	5.2	6	4.1
Nausea (悪心)	0	0.0	1	2.0	1	1.4	2	8.0	2	4.2	4	5.5	2	4.0	3	3.1	5	3.4
Vomiting (嘔吐)	1	4.0	2	4.1	3	4.1	1	4.0	1	2.1	2	2.7	2	4.0	3	3.1	5	3.4
Constipation (便秘)	2	8.0	1	2.0	3	4.1	0	0.0	1	2.1	1	1.4	2	4.0	2	2.1	4	2.7
Abdominal pain (腹痛)	1	4.0	1	2.0	2	2.7	0	0.0	1	2.1	1	1.4	1	2.0	2	2.1	3	2.0
Abdominal pain upper (上腹部痛)	1	4.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	1	2.1	1	1.4	1	2.0	1	1.0	2	1.4
Eructation (おくび)	1	4.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.0	0	0.0	1	0.7
Gastrointestinal motility disorder (消化管運動障害)	0	0.0	1	2.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	1	0.7
Gastrointestinal pain (消化器痛)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.1	1	1.4	0	0.0	1	1.0	1	0.7
Haematochezia (血便排泄)	1	4.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.0	0	0.0	1	0.7
Rectal haemorrhage (直腸出血)	1	4.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.0	0	0.0	1	0.7
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	4	16.0	7	14.3	11	14.9	4	16.0	9	18.8	13	17.8	8	16.0	16	16.5	24	16.3
Fatigue (疲労)	3	12.0	1	2.0	4	5.4	1	4.0	2	4.2	3	4.1	4	8.0	3	3.1	7	4.8
Asthenia (無力症)	0	0.0	1	2.0	1	1.4	0	0.0	3	6.3	3	4.1	0	0.0	4	4.1	4	2.7
Oedema peripheral (末梢性浮腫)	1	4.0	1	2.0	2	2.7	1	4.0	1	2.1	2	2.7	2	4.0	2	2.1	4	2.7

Percentages are calculated within each antifibrotic stratum using total number of patients per treatment as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 24.1

Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N (%)] of patients with on-treatment adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term (original and Japanese terms) - Treated set

Primary System Organ Class/ Dictionary-Derived Term	AF						non-AF						Total					
	Placebo		BI 1015550		Total		Placebo		BI 1015550		Total		Placebo		BI 1015550		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Condition aggravated (状態悪化)	0	0.0	2	4.1	2	2.7	1	4.0	0	0.0	1	1.4	1	2.0	2	2.1	3	2.0
Chest pain (胸痛)	0	0.0	1	2.0	1	1.4	1	4.0	0	0.0	1	1.4	1	2.0	1	1.0	2	1.4
Pyrexia (発熱)	0	0.0	1	2.0	1	1.4	0	0.0	1	2.1	1	1.4	0	0.0	2	2.1	2	1.4
Axillary pain (腋窩痛)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.1	1	1.4	0	0.0	1	1.0	1	0.7
Chills (悪寒)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.1	1	1.4	0	0.0	1	1.0	1	0.7
Disease progression (疾患進行)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.1	1	1.4	0	0.0	1	1.0	1	0.7
General physical health deterioration (全身健康状態悪化)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.1	1	1.4	0	0.0	1	1.0	1	0.7
Influenza like illness (インフルエンザ様疾患)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.1	1	1.4	0	0.0	1	1.0	1	0.7
Malaise (倦怠感)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.1	1	1.4	0	0.0	1	1.0	1	0.7
Non-cardiac chest pain (非心臓性胸痛)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	1	1.4	1	2.0	0	0.0	1	0.7
Pain (疼痛)	0	0.0	1	2.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	1	0.7
Investigations (臨床検査)	5	20.0	10	20.4	15	20.3	2	8.0	5	10.4	7	9.6	7	14.0	15	15.5	22	15.0
Weight decreased (体重減少)	0	0.0	1	2.0	1	1.4	0	0.0	2	4.2	2	2.7	0	0.0	3	3.1	3	2.0
Brain natriuretic peptide increased (脳性ナトリウム利尿ペプチド増加)	1	4.0	1	2.0	2	2.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.0	1	1.0	2	1.4
Gamma-glutamyltransferase increased (γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加)	0	0.0	2	4.1	2	2.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.1	2	1.4
Lipase increased (リパーゼ増加)	0	0.0	1	2.0	1	1.4	0	0.0	1	2.1	1	1.4	0	0.0	2	2.1	2	1.4
Platelet count increased (血小板数増加)	0	0.0	1	2.0	1	1.4	1	4.0	0	0.0	1	1.4	1	2.0	1	1.0	2	1.4
Alanine aminotransferase increased (アラニンアミノトランスフェラーゼ増加)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	1	1.4	1	2.0	0	0.0	1	0.7

Percentages are calculated within each antifibrotic stratum using total number of patients per treatment as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 24.1

Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N (%)] of patients with on-treatment adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term (original and Japanese terms) - Treated set

Primary System Organ Class/ Dictionary-Derived Term	AF						non-AF						Total					
	Placebo		BI 1015550		Total		Placebo		BI 1015550		Total		Placebo		BI 1015550		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Amylase increased (アミラーゼ増加)	0	0.0	1	2.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	1	0.7
Aspartate aminotransferase increased (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加)	0	0.0	1	2.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	1	0.7
Blood bilirubin increased (血中ビリルビン増加)	0	0.0	1	2.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	1	0.7
Blood creatine phosphokinase increased (血中クレアチンホスホキナーゼ増加)	0	0.0	1	2.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	1	0.7
Blood glucose increased (血中ブドウ糖増加)	1	4.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.0	0	0.0	1	0.7
Blood lactate dehydrogenase increased (血中乳酸脱水素酵素増加)	1	4.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.0	0	0.0	1	0.7
Blood phosphorus decreased (血中リン減少)	1	4.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.0	0	0.0	1	0.7
Blood pressure increased (血圧上昇)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.1	1	1.4	0	0.0	1	1.0	1	0.7
Blood thyroid stimulating hormone decreased (血中甲状腺刺激ホルモン減少)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.1	1	1.4	0	0.0	1	1.0	1	0.7
Blood triglycerides increased (血中トリグリセリド増加)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	1	1.4	1	2.0	0	0.0	1	0.7
Body temperature increased (体温上昇)	0	0.0	1	2.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	1	0.7
C-reactive protein increased (Ｃ－反応性蛋白増加)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	1	1.4	1	2.0	0	0.0	1	0.7
Cardiac murmur (心雑音)	0	0.0	1	2.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	1	0.7

Percentages are calculated within each antifibrotic stratum using total number of patients per treatment as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 24.1

Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N (%)] of patients with on-treatment adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term (original and Japanese terms) - Treated set

Primary System Organ Class/ Dictionary-Derived Term	AF						non-AF						Total					
	Placebo		BI 1015550		Total		Placebo		BI 1015550		Total		Placebo		BI 1015550		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Haemoglobin decreased (ヘモグロビン減少)	1	4.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.0	0	0.0	1	0.7
Liver function test increased (肝機能検査値上昇)	1	4.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.0	0	0.0	1	0.7
Protein urine present (尿中蛋白陽性)	1	4.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.0	0	0.0	1	0.7
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	4	16.0	6	12.2	10	13.5	2	8.0	8	16.7	10	13.7	6	12.0	14	14.4	20	13.6
Cough (咳嗽)	2	8.0	4	8.2	6	8.1	1	4.0	3	6.3	4	5.5	3	6.0	7	7.2	10	6.8
Dyspnoea (呼吸困難)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	6.3	3	4.1	0	0.0	3	3.1	3	2.0
Rhinorrhoea (鼻漏)	1	4.0	1	2.0	2	2.7	0	0.0	1	2.1	1	1.4	1	2.0	2	2.1	3	2.0
Allergic cough (アレルギー性咳嗽)	1	4.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.0	0	0.0	1	0.7
Aspiration (誤嚥)	0	0.0	1	2.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	1	0.7
Asthma (喘息)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	1	1.4	1	2.0	0	0.0	1	0.7
Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.1	1	1.4	0	0.0	1	1.0	1	0.7
Dysphonia (発声障害)	1	4.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.0	0	0.0	1	0.7
Dyspnoea exertional (労作性呼吸困難)	1	4.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.0	0	0.0	1	0.7
Epistaxis (鼻出血)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.1	1	1.4	0	0.0	1	1.0	1	0.7
Hypoxia (低酸素症)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.1	1	1.4	0	0.0	1	1.0	1	0.7
Rhonchi (低音性連続性ラ音)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.1	1	1.4	0	0.0	1	1.0	1	0.7
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	2	8.0	7	14.3	9	12.2	3	12.0	6	12.5	9	12.3	5	10.0	13	13.4	18	12.2
Nasopharyngitis (上咽頭炎)	0	0.0	4	8.2	4	5.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	4	4.1	4	2.7
Bronchitis (気管支炎)	0	0.0	1	2.0	1	1.4	1	4.0	1	2.1	2	2.7	1	2.0	2	2.1	3	2.0

Percentages are calculated within each antifibrotic stratum using total number of patients per treatment as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 24.1

Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N (%)] of patients with on-treatment adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term (original and Japanese terms) - Treated set

Primary System Organ Class/ Dictionary-Derived Term	AF						non-AF						Total					
	Placebo		BI 1015550		Total		Placebo		BI 1015550		Total		Placebo		BI 1015550		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
COVID-19 (ＣＯＶＩＤ－１９)	0	0.0	1	2.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	1	0.7
COVID-19 pneumonia (ＣＯＶＩＤ－１９肺炎)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.1	1	1.4	0	0.0	1	1.0	1	0.7
Candida infection (カンジダ感染)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.1	1	1.4	0	0.0	1	1.0	1	0.7
Cellulitis (蜂巣炎)	1	4.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.0	0	0.0	1	0.7
Ear infection (耳感染)	0	0.0	1	2.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	1	0.7
Herpes virus infection (ヘルペスウイルス感染)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.1	1	1.4	0	0.0	1	1.0	1	0.7
Lower respiratory tract infection (下気道感染)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.1	1	1.4	0	0.0	1	1.0	1	0.7
Oral herpes (口腔ヘルペス)	1	4.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.0	0	0.0	1	0.7
Oropharyngeal candidiasis (中咽頭カンジダ症)	0	0.0	1	2.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	1	0.7
Pneumonia (肺炎)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.1	1	1.4	0	0.0	1	1.0	1	0.7
Urinary tract infection (尿路感染)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.1	1	1.4	0	0.0	1	1.0	1	0.7
Urosepsis (尿路性敗血症)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	1	1.4	1	2.0	0	0.0	1	0.7
Wound infection (創傷感染)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	1	1.4	1	2.0	0	0.0	1	0.7
Nervous system disorders (神経系障害)	3	12.0	9	18.4	12	16.2	2	8.0	4	8.3	6	8.2	5	10.0	13	13.4	18	12.2
Headache (頭痛)	1	4.0	3	6.1	4	5.4	0	0.0	3	6.3	3	4.1	1	2.0	6	6.2	7	4.8
Dizziness (浮動性めまい)	1	4.0	1	2.0	2	2.7	1	4.0	1	2.1	2	2.7	2	4.0	2	2.1	4	2.7
Disturbance in attention (注意力障害)	0	0.0	1	2.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	1	0.7
Dysgeusia (味覚不全)	0	0.0	1	2.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	1	0.7
Migraine (片頭痛)	0	0.0	1	2.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	1	0.7
Neuropathy peripheral (末梢性ニューロパチー)	1	4.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.0	0	0.0	1	0.7
Paraesthesia (錯感覚)	0	0.0	1	2.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	1	0.7

Percentages are calculated within each antifibrotic stratum using total number of patients per treatment as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 24.1

Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N (%)] of patients with on-treatment adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term (original and Japanese terms) - Treated set

Primary System Organ Class/ Dictionary-Derived Term	AF						non-AF						Total					
	Placebo		BI 1015550		Total		Placebo		BI 1015550		Total		Placebo		BI 1015550		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Peripheral nerve paresis (末梢神経不全麻痺)	0	0.0	1	2.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	1	0.7
Transient ischaemic attack (一過性脳虚血発作)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	1	1.4	1	2.0	0	0.0	1	0.7
Tremor (振戦)	0	0.0	1	2.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	1	0.7
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	2	8.0	3	6.1	5	6.8	4	16.0	2	4.2	6	8.2	6	12.0	5	5.2	11	7.5
Arthralgia (関節痛)	1	4.0	2	4.1	3	4.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.0	2	2.1	3	2.0
Muscle spasms (筋痙縮)	1	4.0	0	0.0	1	1.4	1	4.0	0	0.0	1	1.4	2	4.0	0	0.0	2	1.4
Back pain (背部痛)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	1	1.4	1	2.0	0	0.0	1	0.7
Musculoskeletal chest pain (筋骨格系胸痛)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	1	1.4	1	2.0	0	0.0	1	0.7
Musculoskeletal pain (筋骨格痛)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.1	1	1.4	0	0.0	1	1.0	1	0.7
Musculoskeletal stiffness (筋骨格硬直)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	1	1.4	1	2.0	0	0.0	1	0.7
Myalgia (筋肉痛)	0	0.0	1	2.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	1	0.7
Neck pain (頚部痛)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.1	1	1.4	0	0.0	1	1.0	1	0.7
Pain in extremity (四肢痛)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	1	1.4	1	2.0	0	0.0	1	0.7
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	6	24.0	0	0.0	6	8.1	2	8.0	0	0.0	2	2.7	8	16.0	0	0.0	8	5.4
Pruritus (そう痒症)	1	4.0	0	0.0	1	1.4	1	4.0	0	0.0	1	1.4	2	4.0	0	0.0	2	1.4
Rash (発疹)	2	8.0	0	0.0	2	2.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	4.0	0	0.0	2	1.4
Acne (ざ瘡)	1	4.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.0	0	0.0	1	0.7
Dermatitis exfoliative (剥脱性皮膚炎)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	1	1.4	1	2.0	0	0.0	1	0.7
Dry skin (皮膚乾燥)	1	4.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.0	0	0.0	1	0.7
Erythema (紅斑)	1	4.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.0	0	0.0	1	0.7
Rash macular (斑状皮疹)	1	4.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.0	0	0.0	1	0.7

Percentages are calculated within each antifibrotic stratum using total number of patients per treatment as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 24.1

Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N (%)] of patients with on-treatment adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term (original and Japanese terms) - Treated set

Primary System Organ Class/ Dictionary-Derived Term	AF						non-AF						Total					
	Placebo		BI 1015550		Total		Placebo		BI 1015550		Total		Placebo		BI 1015550		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	1	4.0	0	0.0	1	1.4	2	8.0	3	6.3	5	6.8	3	6.0	3	3.1	6	4.1
Fall (転倒)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.0	2	4.2	3	4.1	1	2.0	2	2.1	3	2.0
Animal bite (動物咬傷)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.1	1	1.4	0	0.0	1	1.0	1	0.7
Bone contusion (骨挫傷)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	1	1.4	1	2.0	0	0.0	1	0.7
Radiation proctitis (放射線性直腸炎)	1	4.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.0	0	0.0	1	0.7
Skin laceration (皮膚裂傷)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	1	1.4	1	2.0	0	0.0	1	0.7
Soft tissue injury (軟部組織損傷)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	1	1.4	1	2.0	0	0.0	1	0.7
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	0	0.0	3	6.1	3	4.1	2	8.0	1	2.1	3	4.1	2	4.0	4	4.1	6	4.1
Decreased appetite (食欲減退)	0	0.0	2	4.1	2	2.7	0	0.0	1	2.1	1	1.4	0	0.0	3	3.1	3	2.0
Abnormal loss of weight (異常体重減少)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	1	1.4	1	2.0	0	0.0	1	0.7
Diabetic metabolic decompensation (糖尿病性代謝代償不全)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	1	1.4	1	2.0	0	0.0	1	0.7
Hyperglycaemia (高血糖)	0	0.0	1	2.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	1	0.7
Cardiac disorders (心臓障害)	1	4.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	4	8.3	4	5.5	1	2.0	4	4.1	5	3.4
Palpitations (動悸)	1	4.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	1	2.1	1	1.4	1	2.0	1	1.0	2	1.4
Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.1	1	1.4	0	0.0	1	1.0	1	0.7
Tricuspid valve incompetence (三尖弁閉鎖不全症)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.1	1	1.4	0	0.0	1	1.0	1	0.7

Percentages are calculated within each antifibrotic stratum using total number of patients per treatment as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 24.1

Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N (%)] of patients with on-treatment adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term (original and Japanese terms) - Treated set

Primary System Organ Class/ Dictionary-Derived Term	AF						non-AF						Total					
	Placebo		BI 1015550		Total		Placebo		BI 1015550		Total		Placebo		BI 1015550		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Ventricular extrasystoles (心室性期外収縮)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.1	1	1.4	0	0.0	1	1.0	1	0.7
Vascular disorders (血管障害)	1	4.0	2	4.1	3	4.1	1	4.0	1	2.1	2	2.7	2	4.0	3	3.1	5	3.4
Flushing (潮紅)	0	0.0	1	2.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	1	0.7
Hot flush (ほてり)	1	4.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.0	0	0.0	1	0.7
Hypotension (低血圧)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.1	1	1.4	0	0.0	1	1.0	1	0.7
Peripheral coldness (末梢冷感)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	1	1.4	1	2.0	0	0.0	1	0.7
Vasculitis (血管炎)	0	0.0	1	2.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	1	0.7
Psychiatric disorders (精神障害)	1	4.0	1	2.0	2	2.7	1	4.0	1	2.1	2	2.7	2	4.0	2	2.1	4	2.7
Insomnia (不眠症)	1	4.0	0	0.0	1	1.4	1	4.0	0	0.0	1	1.4	2	4.0	0	0.0	2	1.4
Anxiety (不安)	1	4.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.0	0	0.0	1	0.7
Hallucination, auditory (幻聴)	0	0.0	1	2.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	1	0.7
Sleep disorder (睡眠障害)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.1	1	1.4	0	0.0	1	1.0	1	0.7
Ear and labyrinth disorders (耳および迷路障害)	0	0.0	2	4.1	2	2.7	1	4.0	0	0.0	1	1.4	1	2.0	2	2.1	3	2.0
Vertigo (回転性めまい)	0	0.0	2	4.1	2	2.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.1	2	1.4
Tinnitus (耳鳴)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	1	1.4	1	2.0	0	0.0	1	0.7
Endocrine disorders (内分泌障害)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	1	1.4	1	2.0	0	0.0	1	0.7
Hypothyroidism (甲状腺機能低下症)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	1	1.4	1	2.0	0	0.0	1	0.7
Eye disorders (眼障害)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	1	1.4	1	2.0	0	0.0	1	0.7
Ocular hyperaemia (眼充血)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	1	1.4	1	2.0	0	0.0	1	0.7

Percentages are calculated within each antifibrotic stratum using total number of patients per treatment as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 24.1

Table 15.3.1.1: 2 Frequency [N (%)] of patients with on-treatment adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term (original and Japanese terms) - Treated set

Primary System Organ Class/ Dictionary-Derived Term	AF						non-AF						Total					
	Placebo		BI 1015550		Total		Placebo		BI 1015550		Total		Placebo		BI 1015550		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
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	0	0.0	0	0.0	1	2.1	1	1.4	0	0.0	1	1.0	1	0.7
Lung neoplasm (肺新生物)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.1	1	1.4	0	0.0	1	1.0	1	0.7
Reproductive system and breast disorders (生殖系および乳房障害)	0	0.0	1	2.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	1	0.7
Pelvic pain (骨盤痛)	0	0.0	1	2.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	1	0.7

Percentages are calculated within each antifibrotic stratum using total number of patients per treatment as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 24.1

Table 15.3.1.1: 3 Frequency [N (%)] of patients with investigator-defined drug-related on-treatment adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term (original and Japanese terms) - Treated set

Primary System Organ Class/ Dictionary-Derived Term	AF						non-AF						Total					
	Placebo		BI 1015550		Total		Placebo		BI 1015550		Total		Placebo		BI 1015550		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Number of patients	25	100.0	49	100.0	74	100.0	25	100.0	48	100.0	73	100.0	50	100.0	97	100.0	147	100.0
Number of patients with at least one on-treatment related adverse event	5	20.0	18	36.7	23	31.1	5	20.0	9	18.8	14	19.2	10	20.0	27	27.8	37	25.2
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	3	12.0	13	26.5	16	21.6	2	8.0	4	8.3	6	8.2	5	10.0	17	17.5	22	15.0
Diarrhoea (下痢)	2	8.0	12	24.5	14	18.9	1	4.0	2	4.2	3	4.1	3	6.0	14	14.4	17	11.6
Nausea (悪心)	0	0.0	1	2.0	1	1.4	1	4.0	2	4.2	3	4.1	1	2.0	3	3.1	4	2.7
Vomiting (嘔吐)	1	4.0	2	4.1	3	4.1	0	0.0	1	2.1	1	1.4	1	2.0	3	3.1	4	2.7
Flatulence (鼓腸)	1	4.0	1	2.0	2	2.7	0	0.0	1	2.1	1	1.4	1	2.0	2	2.1	3	2.0
Abdominal pain (腹痛)	1	4.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.0	0	0.0	1	0.7
Dyspepsia (消化不良)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.1	1	1.4	0	0.0	1	1.0	1	0.7
Eructation (おくび)	1	4.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.0	0	0.0	1	0.7
Gastrointestinal motility disorder (消化管運動障害)	0	0.0	1	2.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	1	0.7
Gastrointestinal pain (消化器痛)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.1	1	1.4	0	0.0	1	1.0	1	0.7
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	2	8.0	4	8.2	6	8.1	0	0.0	1	2.1	1	1.4	2	4.0	5	5.2	7	4.8
Fatigue (疲労)	1	4.0	1	2.0	2	2.7	0	0.0	1	2.1	1	1.4	1	2.0	2	2.1	3	2.0
Oedema peripheral (末梢性浮腫)	1	4.0	1	2.0	2	2.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.0	1	1.0	2	1.4
Asthenia (無力症)	0	0.0	1	2.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	1	0.7
Chest pain (胸痛)	0	0.0	1	2.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	1	0.7
Pyrexia (発熱)	0	0.0	1	2.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	1	0.7
Investigations (臨床検査)	1	4.0	2	4.1	3	4.1	1	4.0	1	2.1	2	2.7	2	4.0	3	3.1	5	3.4
Platelet count increased (血小板数増加)	0	0.0	1	2.0	1	1.4	1	4.0	0	0.0	1	1.4	1	2.0	1	1.0	2	1.4

Percentages are calculated within each antifibrotic stratum using total number of patients per treatment as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 24.1

Table 15.3.1.1: 3 Frequency [N (%)] of patients with investigator-defined drug-related on-treatment adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term (original and Japanese terms) - Treated set

Primary System Organ Class/ Dictionary-Derived Term	AF						non-AF						Total					
	Placebo		BI 1015550		Total		Placebo		BI 1015550		Total		Placebo		BI 1015550		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Alanine aminotransferase increased (アラニンアミノトランスフェラーゼ増加)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	1	1.4	1	2.0	0	0.0	1	0.7
Aspartate aminotransferase increased (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加)	0	0.0	1	2.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	1	0.7
Blood phosphorus decreased (血中リン減少)	1	4.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.0	0	0.0	1	0.7
Blood triglycerides increased (血中トリグリセリド増加)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	1	1.4	1	2.0	0	0.0	1	0.7
Gamma-glutamyltransferase increased (γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加)	0	0.0	1	2.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	1	0.7
Lipase increased (リパーゼ増加)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.1	1	1.4	0	0.0	1	1.0	1	0.7
Protein urine present (尿中蛋白陽性)	1	4.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.0	0	0.0	1	0.7
Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	0	0.0	1	2.0	1	1.4	2	8.0	0	0.0	2	2.7	2	4.0	1	1.0	3	2.0
Muscle spasms (筋痙縮)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	1	1.4	1	2.0	0	0.0	1	0.7
Musculoskeletal chest pain (筋骨格系胸痛)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	1	1.4	1	2.0	0	0.0	1	0.7
Myalgia (筋肉痛)	0	0.0	1	2.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	1	0.7
Nervous system disorders (神経系障害)	0	0.0	3	6.1	3	4.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	3.1	3	2.0
Dizziness (浮動性めまい)	0	0.0	1	2.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	1	0.7
Dysgeusia (味覚不全)	0	0.0	1	2.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	1	0.7
Migraine (片頭痛)	0	0.0	1	2.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	1	0.7

Percentages are calculated within each antifibrotic stratum using total number of patients per treatment as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 24.1

Table 15.3.1.1: 3 Frequency [N (%)] of patients with investigator-defined drug-related on-treatment adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term (original and Japanese terms) - Treated set

Primary System Organ Class/ Dictionary-Derived Term	AF						non-AF						Total					
	Placebo		BI 1015550		Total		Placebo		BI 1015550		Total		Placebo		BI 1015550		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Tremor (振戦)	0	0.0	1	2.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	1	0.7
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	6.3	3	4.1	0	0.0	3	3.1	3	2.0
Cough (咳嗽)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	4.2	2	2.7	0	0.0	2	2.1	2	1.4
Dyspnoea (呼吸困難)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.1	1	1.4	0	0.0	1	1.0	1	0.7
Hypoxia (低酸素症)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.1	1	1.4	0	0.0	1	1.0	1	0.7
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	0	0.0	2	4.1	2	2.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.1	2	1.4
Decreased appetite (食欲減退)	0	0.0	2	4.1	2	2.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.1	2	1.4
Ear and labyrinth disorders (耳および迷路障害)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	1	1.4	1	2.0	0	0.0	1	0.7
Tinnitus (耳鳴)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	1	1.4	1	2.0	0	0.0	1	0.7
Psychiatric disorders (精神障害)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.1	1	1.4	0	0.0	1	1.0	1	0.7
Sleep disorder (睡眠障害)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.1	1	1.4	0	0.0	1	1.0	1	0.7
Reproductive system and breast disorders (生殖系および乳房障害)	0	0.0	1	2.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	1	0.7
Pelvic pain (骨盤痛)	0	0.0	1	2.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	1	0.7
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	1	1.4	1	2.0	0	0.0	1	0.7
Dermatitis exfoliative (剥脱性皮膚炎)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	4.0	0	0.0	1	1.4	1	2.0	0	0.0	1	0.7

Percentages are calculated within each antifibrotic stratum using total number of patients per treatment as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 24.1

Table 15.3.1.1: 3 Frequency [N (%)] of patients with investigator-defined drug-related on-treatment adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term (original and Japanese terms) - Treated set

Primary System Organ Class/ Dictionary-Derived Term	AF						non-AF						Total					
	Placebo		BI 1015550		Total		Placebo		BI 1015550		Total		Placebo		BI 1015550		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Vascular disorders (血管障害)	0	0.0	1	2.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	1	0.7
Vasculitis (血管炎)	0	0.0	1	2.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.0	1	0.7

Percentages are calculated within each antifibrotic stratum using total number of patients per treatment as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 24.1

Listing 15.4.2: 1 Patients with serious adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term (original and Japanese terms) - Treated set

Antifibrotic group: AF - Treatment: BI 1015550

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender /BMI	Start Day[1]	Stop Day[1]	Dura- tion	Inten- sity	Drug Rel.	Action Taken	The- rapy	Outcome	Other sign.	Serious
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)/ Condition aggravated (状態悪化)	BI 1015550 18 mg BID	[redacted]	6[redacted]/M/ 22.5	30	33	4	Mod	No	Withdr	Yes	Fatal	No	FATAL/REQ/ PROL HSP
	Residual effect	[redacted]	7[redacted]/M/ 23.7	64	124	61	Mod	No	NA	Yes	Rcver	No	REQ/PROL HSP
Nervous system disorders (神経系障害)/ Peripheral nerve paresis (末梢神経不全麻痺)	BI 1015550 18 mg BID	[redacted]	7[redacted]/M/ 29.1	82	94	13	Mod	No	Withdr	Yes	Rcver	No	REQ/PROL HSP
Vascular disorders (血管障害)/ Vasculitis (血管炎)	BI 1015550 18 mg BID	[redacted]	6[redacted]/M/ 22.5	30	33	4	Sev	Yes	NoChg	Yes	Fatal	No	FATAL/REQ/ PROL HSP

AE records may be intermittent, i.e. not always continuing from start to stop day.
[1] Related to start of treatment in the respective study.
[a] = Partial date or missing date/time imputed. Nrec=Not Recovered or Not Resolved, Rcver=Recovered or Resolved Seq=Recovered or Resolved with Sequelae, UNK=Unknown. LIFE THR=Is Life Threatening, DISABL=Persist or Signif Disability/Incapacity, REQ/PROL HSP=Requires or Prolongs Hospitalization, CONG AB=Congenital Anomaly or Birth Defect, NA=Not Applicable OTHER=Other Medically Important Serious Event. Incr=Dose Increased, NoChg=Dose Not Changed, Reduc=Dose Reduced, Withdr=Drug Withdrawn. MedDRA version used for reporting: 24.1

Listing 15.4.2: 1 Patients with serious adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term (original and Japanese terms) - Treated set

Antifibrotic group: non-AF - Treatment: Placebo

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender /BMI	Start Day[1]	Stop Day[1]	Dura-tion	Inten-sity	Drug Rel.	Action Taken	The-rapy	Outcome	Other sign.	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)/ Urosepsis (尿路性敗血症)	Placebo	[redacted]	5[redacted]/M/ 24.8	72	79	8	Sev	No	NoChg	Yes	Rcver	No	REQ/PROL HSP
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)/ Wound infection (創傷感染)	Residual effect	[redacted]	7[redacted]/M/ 23.3	87			Mod	No	NA	Yes	Nrec	No	REQ/PROL HSP
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)/ Diabetic metabolic decompensation (糖尿病性代謝代償不全)	Placebo	[redacted]	7[redacted]/F/ 22.1	14	22	9	Mod	No	NoChg	Yes	Rcver	No	OTHER
Nervous system disorders (神経系障害)/ Transient ischaemic attack (一過性脳虚血発作)	Placebo	[redacted]	8[redacted]/F/ 28.8	44	45	2	Mild	No	NoChg	Yes	Rcver	No	REQ/PROL HSP
Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)/ Dermatitis exfoliative (剥脱性皮膚炎)	Placebo	[redacted]	7[redacted]/M/ 29.6	50			Mild	Yes	NoChg	Yes	Nrec	No	OTHER

AE records may be intermittent, i.e. not always continuing from start to stop day.
[1] Related to start of treatment in the respective study.
[a] = Partial date or missing date/time imputed. Nrec=Not Recovered or Not Resolved, Rcver=Recovered or Resolved
Seq=Recovered or Resolved with Sequelae, UNK=Unknown. LIFE THR=Is Life Threatening, DISABL=Persist or Signif Disability/Incapacity,
REQ/PROL HSP=Requires or Prolongs Hospitalization, CONG AB=Congenital Anomaly or Birth Defect, NA=Not Applicable
OTHER=Other Medically Important Serious Event. Incr=Dose Increased, NoChg=Dose Not Changed, Reduc=Dose Reduced,
Withdr=Drug Withdrawn. MedDRA version used for reporting: 24.1

Listing 15.4.2: 1 Patients with serious adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term (original and Japanese terms) - Treated set

Antifibrotic group: non-AF - Treatment: BI 1015550

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender /BMI	Start Day[1]	Stop Day[1]	Dura-tion	Inten-sity	Drug Rel.	Action Taken	The-rapy	Outcome	Other sign.	Serious
Cardiac disorders (心臓障害)/ Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)	BI 1015550 18 mg BID	[redacted]	6[redacted]/F/ 45.8	37	45	9	Mod	No	NoChg	Yes	Rcver	No	REQ/PROL HSP
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)/ COVID-19 pneumonia (ＣＯＶＩＤ－１９肺炎)	BI 1015550 18 mg BID	[redacted]	7[redacted]/M/ 28.2	69	78	10	Sev	No	Withdr	Yes	Fatal	No	FATAL/REQ/ PROL HSP
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）)/ Lung neoplasm (肺新生物)	Residual effect	[redacted]	7[redacted]/M/ 22.5	94			Sev	No	NA	No	Nrec	No	OTHER
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)/ Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)	BI 1015550 18 mg BID	[redacted]	6[redacted]/F/ 45.8	37	45	9	Mod	No	NoChg	Yes	Rcver	No	REQ/PROL HSP
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)/ Dyspnoea (呼吸困難)	BI 1015550 18 mg BID	[redacted]	6[redacted]/F/ 45.8	8	13	6	Mod	No	NoChg	Yes	Rcver	No	REQ/PROL HSP

AE records may be intermittent, i.e. not always continuing from start to stop day.
[1] Related to start of treatment in the respective study.
[a] = Partial date or missing date/time imputed. Nrec=Not Recovered or Not Resolved, Rcver=Recovered or Resolved Seq=Recovered or Resolved with Sequelae, UNK=Unknown. LIFE THR=Is Life Threatening, DISABL=Persist or Signif Disability/Incapacity, REQ/PROL HSP=Requires or Prolongs Hospitalization, CONG AB=Congenital Anomaly or Birth Defect, NA=Not Applicable OTHER=Other Medically Important Serious Event. Incr=Dose Increased, NoChg=Dose Not Changed, Reduc=Dose Reduced, Withdr=Drug Withdrawn. MedDRA version used for reporting: 24.1

Listing 15.4.2: 5 Patients with fatal adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term (original and Japanese terms) - Treated set

Antifibrotic group: AF - Treatment: BI 1015550

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender /BMI	Start Day[1]	Stop Day[1]	Dura- tion	Inten- sity	Drug Rel.	Action Taken	The- rapy	Outcome	Other sign.	Serious
General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)/ Condition aggravated (状態悪化)	BI 1015550 18 mg BID	[redacted]	6[redacted]/M/ 22.5	30	33	4	Mod	No	Withdr	Yes	Fatal	No	FATAL/REQ/ PROL HSP
Vascular disorders (血管障害)/ Vasculitis (血管炎)	BI 1015550 18 mg BID	[redacted]	6[redacted]/M/ 22.5	30	33	4	Sev	Yes	NoChg	Yes	Fatal	No	FATAL/REQ/ PROL HSP

AE records may be intermittent, i.e. not always continuing from start to stop day.
[1] Related to start of treatment in the respective study.
[a] = Partial date or missing date/time imputed. Nrec=Not Recovered or Not Resolved, Rcver=Recovered or Resolved
Seq=Recovered or Resolved with Sequelae, UNK=Unknown. LIFE THR=Is Life Threatening, DISABL=Persist or Signif Disability/Incapacity,
REQ/PROL HSP=Requires or Prolongs Hospitalization, CONG AB=Congenital Anomaly or Birth Defect, NA=Not Applicable
OTHER=Other Medically Important Serious Event. Incr=Dose Increased, NoChg=Dose Not Changed, Reduc=Dose Reduced,
Withdr=Drug Withdrawn. MedDRA version used for reporting: 24.1

Listing 15.4.2: 5 Patients with fatal adverse events by treatment, primary system organ class and preferred term (original and Japanese terms) - Treated set

Antifibrotic group: non-AF - Treatment: BI 1015550

System organ class/ Preferred term	Actual TRT at onset of AE	Patient	Age/ Gender /BMI	Start Day[1]	Stop Day[1]	Dura- tion	Inten- sity	Drug Rel.	Action Taken	The- rapy	Outcome	Other sign.	Serious
Infections and infestations (感染症および寄生虫症)/ COVID-19 pneumonia (ＣＯＶＩＤ－１９肺炎)	BI 1015550 18 mg BID	[redacted]	7[redacted]/M/ 28.2	69	78	10	Sev	No	Withdr	Yes	Fatal	No	FATAL/REQ/ PROL HSP

AE records may be intermittent, i.e. not always continuing from start to stop day.
[1] Related to start of treatment in the respective study.
[a] = Partial date or missing date/time imputed. Nrec=Not Recovered or Not Resolved, Rcver=Recovered or Resolved Seq=Recovered or Resolved with Sequelae, UNK=Unknown. LIFE THR=Is Life Threatening, DISABL=Persist or Signif Disability/Incapacity, REQ/PROL HSP=Requires or Prolongs Hospitalization, CONG AB=Congenital Anomaly or Birth Defect, NA=Not Applicable OTHER=Other Medically Important Serious Event. Incr=Dose Increased, NoChg=Dose Not Changed, Reduc=Dose Reduced, Withdr=Drug Withdrawn. MedDRA version used for reporting: 24.1