日本標準商品分類番号	873999

医薬品リスク管理計画対象製品

市販直後調査
2026年7月～2027年1月

ジャスケイド適正使用ガイド

PDE4B阻害剤／抗線維化・免疫調整剤

劇薬 処方箋医薬品 注意-医師等の処方箋により使用すること 薬価基準収載

ジャスケイド®錠 9mg 18mg

新発売

ネランドミラスト製剤　JASCAYD® Tablets 9mg・18mg

本ガイドでは、ジャスケイドを適正に使用していただくため、投与対象患者の選択、投与方法、治療前から治療中に注意すべき事項や、発現する可能性のある副作用・有害事象とその対策について解説しています。熟読の上、ジャスケイドの適正使用の参考としてください。

1. 警告
本剤の使用は、本剤についての十分な知識と適応疾患の治療に十分な知識・経験をもつ医師のもとで行うこと。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

Boehringer Ingelheim

はじめに —適正使用に関するお願い

ジャスケイド（一般的名称：ネランドミラスト、以下「本剤」）は、特発性肺線維症（IPF）及び進行性肺線維症（PPF）を対象とした、ホスホジエステラーゼ（PDE）4Bに対する選択性の高い阻害剤です。

IPF患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（FIBRONEER™-IPF試験）及びPPF患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（FIBRONEER™-ILD試験）を実施し、IPF及びPPFに対する有効性及び安全性を検討しました。

日本では、2025年5月にIPF及びPPFに対する希少疾病用医薬品の指定を受け、2026年5月に「特発性肺線維症」及び「進行性肺線維症」を効能又は効果として、承認を取得しました。

本冊子では、本剤をより安全にご使用いただくために、適正使用のポイントについてまとめました。日常の診療や患者のご指導にお役立ていただければ幸いです。

監修：
桑名 正隆 先生：日本医科大学付属病院 リウマチ・膠原病内科 教授／強皮症・筋炎先進医療センター センター長
近藤 康博 先生：愛知医科大学医学部 内科学講座（呼吸器・アレルギー内科）特命教授
須田 隆文 先生：浜松医科大学 理事・副学長
田中 良哉 先生：産業医科大学医学部 分子標的治療内科学特別講座 特別教授

（50音順）

Contents

1 ジャスケイド投与開始にあたっての注意事項と、投与後の注意事項 …… 6

2 ジャスケイドの投与対象患者 …… 8

3 ジャスケイドの用法及び用量 …… 10

4 特定の背景を有する患者 …… 12

(1)腎機能障害患者 …… 12
(2)肝機能障害患者 …… 14
(3)生殖能を有する者、妊婦及び授乳婦 …… 15
(4)小児等 …… 15

5 相互作用 …… 16

(1)ピルフェニドン …… 16
(2)強い又は中程度のCYP3A誘導剤及びセイヨウオトギリソウ含有食品 …… 17
(3)強いCYP3A阻害剤 …… 19
(4)PDE阻害薬 …… 21
(5)免疫抑制剤 …… 22

6 治療開始後のモニタリング …… 25

7 主な副作用・有害事象に関する注意事項 …… 26

(1)下痢 …… 27
(2)悪心 …… 38
(3)体重減少 …… 41
(4)食欲減退 …… 51
(5)背部痛 …… 53
(6)心房細動 …… 54

8 その他の安全性に関する情報 …… 55

(1)特記すべき安全性に関する情報 …… 55
(2)日本人における主な副作用 …… 56
(3)高齢の患者への投与 …… 59
(4)試験期間中の死因 …… 64

9 Q&A …… 66

10〈参考情報〉臨床成績 …… 68

略語一覧

略語	英語	日本語
%DLco	percent predicted DLco	予測DLcoに対する割合
%FVC	percent predicted FVC	予測FVCに対する割合
ADR	adverse drug reaction	薬物有害反応
AESI	adverse event of special interest	特に注目すべき有害事象
ALAT	Latin American Thoracic Association	ラテンアメリカ胸部医学会
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical (Classification)	解剖治療化学(分類)
ATS	American Thoracic Society	米国胸部医学会
$AUC_{0\text{-}tz}$	area under the plasma concentration-time curve from timepoint 0h to the timepoint of last measurable plasma concentration tz	投与後0時間から最終定量可能時間(tz)までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}\infty}$	AUC from timepoint 0h to extrapolated to infinity	投与後0時間から無限大時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積
BIcMQ	Boehringer Ingelheim customized MedDRA queries	ベーリンガーインゲルハイムがカスタマイズしたMedDRA 検索式
BMI	body mass index	体格指数
CI	confidence interval	信頼区間
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
$C_{min,ss}$	minimum (trough) plasma concentration at steady state	定常状態における最低(トラフ)血漿中濃度
CT	computerized tomography	コンピュータ断層撮影
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CV	Cardiovascular cause	心血管系
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DBL1	database lock 1	初回データベースロック
DBL2	database lock 2	最終データベースロック
DILI	drug induced liver injury	薬物性肝障害
DLco	diffusion capacity of the lung for carbon monoxide	肺拡散能
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算GFR
ERS	European Respiratory Society	欧州呼吸器学会
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FVC	forced vital capacity	努力肺活量
HLT	high level term	高位語
HRCT	high-resolution computed tomography	高分解能CT
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IPF	idiopathic pulmonary fibrosis	特発性肺線維症
JRS	Japanese Respiratory Society	日本呼吸器学会
MACE	major adverse cardiovascular event	主要心血管イベント
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/J	国際医薬用語集/日本語版
MMRM	mixed effect models for repeated measures	混合効果反復測定モデル
PDE	phosphodiesterase	ホスホジエステラーゼ
PF-ILD	progressive fibrosing interstitial lung disease	進行性線維化を伴う間質性肺疾患
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
PK	pharmacokinetic	薬物動態
PPF	progressive pulmonary fibrosis	進行性肺線維症
PT	preferred term	基本語
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
SMQ	standardized MedDRA queries	MedDRA標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
UIP	usual interstitial pneumonia	通常型間質性肺炎

本冊子に掲載しているジャスケイドの有効性及び安全性

● 主に、本剤の国際共同第Ⅲ相試験であるFIBRONEER™-IPF（1305-0014）試験及びFIBRONEER™-ILD（1305-0023）試験、並びに両試験の併合解析の結果をもとに掲載しております。 ⇒p.68～71

FIBRONEER™-IPF（1305-0014試験）：国際共同第Ⅲ相試験	
対象	特発性肺線維症（IPF）患者1,177例（日本人135例含む）
方法	対象患者を、ベースライン時の抗線維化薬（ニンテダニブ又はピルフェニドン）使用の有無を層別因子として、本剤18mg群、本剤9mg群又はプラセボ群に1：1：1の比率でランダムに割り付け、治験薬を1日2回52週間以上経口投与し、有効性及び安全性を検討した。
FIBRONEER™-ILD（1305-0023試験）：国際共同第Ⅲ相試験	
対象	進行性肺線維症（PPF）患者1,176例（日本人146例含む）
方法	対象患者を、ベースライン時の抗線維化薬（ニンテダニブ）使用の有無及びHRCTパターン（UIP又はUIP様の線維化パターン、その他の線維化パターン）を層別因子として、本剤18mg群、本剤9mg群又はプラセボ群に1：1：1の比率でランダムに割り付け、治験薬を1日2回52週間以上経口投与し、有効性及び安全性を検討した。

● 安全性における定義は以下のとおりとしました。

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

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

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

・治験薬との因果関係（関連あり/関連なし）を治験担当医師が評価し、治験薬との因果関係ありを副作用とした。

・重篤な有害事象とは、以下の基準の1つ以上を満たす有害事象と定義した：

  ・死亡に至ったもの

  ・生命を脅かすもの

  ・治療のための入院又は入院期間の延長が必要となったもの

  ・永続的又は顕著な障害、機能不全に至ったもの

  ・先天異常を来すもの

  ・その他の理由で重篤とみなしたもの（上記の定義に該当しないものの、患者を危機にさらしたり、上記の定義に該当する結果に至らぬように、適切な医学的判断に基づき医学的又は外科的処置が必要となり得る医学的に重要な事象）

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

1 ジャスケイド投与開始にあたっての注意事項と、投与後の注意事項

本剤の投与開始にあたっては、治療の流れと警告及び禁忌を含む注意事項をご確認いただき、本剤の有効性及び安全性について患者に十分にご説明のうえ、投与開始をお願いします。

なお、本剤投与開始後の特定のモニタリング項目は規定されていませんが、下記の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、対処法を参考に適切な処置を速やかに行うとともに、本剤の減量・中断又は投与中止をご検討ください。

1. 警告
本剤の使用は、本剤についての十分な知識と適応疾患の治療に十分な知識・経験をもつ医師のもとで行うこと。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 重度の下痢（1.3%）

11.2 その他の副作用

- 10%以上：下痢（30.8%）
- 1%以上10%未満：悪心（5.6%）、体重減少（5.5%）、食欲減退（4.6%）
- 1%未満：背部痛（0.3%）、心房細動（0.1%）

治療の流れと注意事項

本剤の使用に際しては、治療上の必要性を
十分に検討の上、投与の可否を判断してください。

治療フロー

警告
本剤の使用は、本剤についての十分な知識と適応疾患の治療に十分な知識・経験をもつ医師のもとで行うこと。

いいえ → 他の治療法を検討してください ……p.6

はい

効能又は効果
- ☐ 特発性肺線維症
- ☐ 進行性肺線維症※1

いいえ → 他の治療法を検討してください ……p.8

はい

※1 製品電子添文「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、肺機能、呼吸器症状及び胸部画像所見の総合的な評価により進行性線維化が認められる間質性肺疾患患者に本剤を投与すること。

禁忌（次の患者には投与しないこと）
- ☐ 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

該当 → 他の治療法を検討してください ……p.6

特定の背景を有する患者

☐ 腎機能障害患者（末期腎不全）	該当	臨床試験は実施されていません	……p.12
☐ 肝機能障害患者（重度の肝機能障害）	該当	本剤による治療は推奨されません	……p.14
☐ 生殖能を有する者	該当	避妊の必要性を説明してください	……p.15
☐ 妊婦	該当	本剤の投与は望ましくありません	……p.15
☐ 授乳婦	該当	授乳の継続又は中止を検討してください	……p.15
☐ 小児等	該当	臨床試験は実施されていません	……p.15

該当しない

投与開始

用法及び用量
通常、成人にはネラントミラストとして1回18mgを1日2回経口投与する。
なお、患者の忍容性に応じて、1回9mg 1日2回に減量することができる。

……p.10

併用投与

☐ ピルフェニドン	該当	本剤の投与量を1回9mg 1日2回に減量しないでください	……p.16
☐ 強い又は中程度のCYP3A誘導剤及びセイヨウオトギリソウ含有食品	該当	本剤の投与量を1回9mg 1日2回に減量しないでください	……p.17
☐ 強いCYP3A阻害剤	該当	本剤の投与量を1回9mg 1日2回投与に減量してください	……p.19

該当しない

モニタリング ……p.25

重大な副作用
- ☐ 重度の下痢

発現 → 対処法を参考に本剤の投与を中止するなど適切な処置を行ってください ……p.26

その他の副作用・有害事象
- ☐ 下痢
- ☐ 悪心
- ☐ 体重減少
- ☐ 食欲減退
- ☐ 背部痛
- ☐ 心房細動

発現 → 対処法を参考に本剤の投与を減量、中断、中止するなど適切な処置を行ってください。 ……p.27

※ 7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 ピルフェニドン又は強い若しくは中程度のCYP3A誘導剤と併用する場合は、本剤の投与量を1回9mg 1日2回に減量しないこと。
7.2 強いCYP3A阻害剤と併用する場合は、本剤の投与量を1回9mg 1日2回投与に減量すること。

2 ジャスケイドの投与対象患者

(1)効能又は効果

4. 効能又は効果
〇特発性肺線維症
〇進行性肺線維症
5. 効能又は効果に関連する注意
〈進行性肺線維症〉
「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、肺機能、呼吸器症状及び胸部画像所見の総合的な評価により進行性線維化が認められる間質性肺疾患患者に本剤を投与すること。

(2)対象患者

本剤の投与対象患者であるIPF及びPPFは、IPF及びPPFの診断ガイドライン等の基準を参考に、本剤についての十分な知識と適応疾患の治療に十分な知識・経験をもつ医師のもとで、肺機能、呼吸器症状及び胸部画像所見の総合的な評価を行い、本剤の投与対象を判断することが重要です。
また、PPFについては、FIBRONEER™-ILDの臨床成績を熟知し、投与患者を判断してください。

解 説

- IPF：通常型間質性肺炎（UIP）の放射線学的及び組織学的特徴を伴う原因不明の慢性線維化性間質性肺炎です。主に高齢者に発症し、呼吸困難と肺機能の進行性の悪化を特徴とした、予後不良の疾患です。診断にあたっては、『特発性肺線維症の治療ガイドライン2023（改訂第2版）』[1]、『特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き2022（改訂第4版）』[2]、『ATS/ERS/JRS/ALAT診療ガイドライン（2022年）』[3]をご参照ください。
- PPF：進行性線維化の疾患挙動を示すILD患者集団（IPFを除く）を指します。これまでに進行性線維化の疾患挙動を示すILD集団に関して、類似かつ大きく重なりのある複数の基準が用いられてきましたが、「PPF」はこれらの複数の基準により特定された進行性線維化の疾患挙動を示すILD患者集団（IPFを除く）の総称です。PPFの基準として代表的なものに、『ATS/ERS/JRS/ALAT診療ガイドライン（2022年）』の基準及びニンテダニブの国際共同第Ⅲ相試験、INBUILD試験[4,5]で用いられたILDの進行性の基準があります。実臨床では本剤についての十分な知識と適応疾患の治療に十分な知識・経験をもつ医師のもとで、肺機能や胸部画像所見、呼吸器症状と併せた総合的な評価を行い、本剤の投与対象を判断することが重要です。
  - FIBRONEER™-ILDでは、INBUILD試験のILDの進行性の基準を基にIPF以外のILDを原疾患としたPPF患者を組み入れており、87.2%の対象患者が『ATS/ERS/JRS/ALAT診療ガイドライン（2022年）』の基準を満たしていました（本剤18mg群：87.0%、本剤9mg群：86.8%、プラセボ群：87.8%）。
- 各医療機関からの保険請求に係る審査は各地区の社保や国保において実施されており、審査の判断基準も各地区において異なることがあり得ます。詳細や最新の情報につきましては、地方厚生局や各地区の社保・国保の窓口にお問い合わせいただきますようお願いいたします。

1）日本呼吸器学会 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「びまん性肺疾患に関する調査研究」班 監.「特発性肺線維症の治療ガイドライン」作成委員会 編. 特発性肺線維症の治療ガイドライン2023（改訂第2版）. 南江堂, 2023
2）日本呼吸器学会 びまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会 編. 特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き2022（改訂第4版）. 南江堂, 2022
3）Raghu G, et al.: Am J Respir Crit Care Med 2022; 205(9): e18-e47.
4）Flaherty KR, et al.: N Engl J Med 2019; 381(18): 1718-1727. 本試験はベーリンガーインゲルハイム社の支援により行われました。
5）社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（1199.247試験）［承認時評価資料］

● PPFの疾患概念と個々の進行性基準との関連性[1)]



ATS/ERS/JRS/ALAT診療ガイドライン（2022年）の基準

12ヵ月以内に以下の2つ以上を満たす：呼吸症状の悪化、生理学的な疾患進行、画像検査に基づく疾患進行

INBUILD試験のILDの進行性の基準

標準治療を実施しているにもかかわらず、24ヵ月以内に%FVCの減少が10%以上（相対変化量）、又は、以下の2つ以上を満たす：%FVCの減少が5%以上10%未満（相対変化量）、呼吸器症状の悪化、胸部画像検査に基づく疾患進行

RELIEF試験の基準

標準治療を実施しているにもかかわらず、6～24ヵ月以内の3回以上の測定で%FVCの年間減少率が5%以上

uILD試験の基準

6ヵ月以内に、%FVCの絶対的減少が5%超、または、著しい症状の進行

- ジャスケイドのピボタル試験であるFIBRONEER™-ILDでは、ニンテダニブのINBUILD試験と同様の進行性線維化の基準に基づき患者が登録されました。
- 近年、『ATS/ERS/JRS/ALAT診療ガイドライン（2022年）』において、その疾患挙動が「PPF（進行性肺線維症）」と定義されました[1)]。
- これまでに進行性線維化の疾患挙動を示すILD集団に関して複数の基準（類似しており、かつ大きく重なりのある複数の基準）が用いられてきましたが、“PPF”はこれらの基準により特定された進行性線維化の疾患挙動を示すILD患者集団（IPFを除く）の総称です。
- 当該ガイドラインでは、「“PPF”の用語はシンプルで、広く一般に使用されており、現在、医療従事者と患者の双方によく知られている用語である」とし、「異なる基準を用いた試験であっても、疾患の進行パターンが類似している患者集団を同定できている」ことから、“PPF（進行性肺線維症）”という用語を用いることが推奨されています。
- 最新の論文報告及び本邦のガイドラインにも、最近ではPF-ILDをPPFに読み替えている報告が多く、将来的にはPPFに集約すべきと記載されています。

1)Kondoh Y, et al.: Adv Ther. 2025; 42(7): 2988-3001.

3 ジャスケイドの用法及び用量

(1)用法及び用量、用法及び用量に関連する注意

6. 用法及び用量
通常、成人にはネランドミラストとして1回18mgを1日2回経口投与する。
なお、患者の忍容性に応じて、1回9mg 1日2回に減量することができる。
7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 ピルフェニドン又は強い若しくは中程度のCYP3A誘導剤と併用する場合は、本剤の投与量を1回9mg 1日2回に減量しないこと。
7.2 強いCYP3A阻害剤と併用する場合は、本剤の投与量を1回9mg 1日2回投与に減量すること。

(2)用法及び用量の設定根拠

FIBRONEER™-IPF及びFIBRONEER™-ILDの結果から、肺機能低下抑制効果のみならず死亡リスク低下傾向を含めた有効性及び至適なベネフィット・リスクバランスを提供できる用量として、本剤1回18mg 1日2回投与が推奨用量として設定されました。

解 説

- 本剤の用法及び用量は、IPF患者を対象とした検証試験であるFIBRONEER™-IPF、及びPPF患者を対象とした検証試験であるFIBRONEER™-ILDの成績に基づき設定されています。

用量設定の根拠

- 本剤は、IPF及びPPFの疾患進行抑制効果を期待して使用される薬剤です。FIBRONEER™-IPF及びFIBRONEER™-ILDの結果を総合的に評価した結果、本剤18mg 1日2回投与が、9mg 1日2回投与よりも、肺機能低下抑制効果のみならず、死亡等の重要な臨床イベントのリスク低下傾向を含めた有効性及び至適なベネフィット・リスクバランスを提供すると考えられました。
  - FIBRONEER™-IPF：主要評価項目である52週時のFVCのベースラインからの絶対変化量における、本剤群とプラセボ群との群間差（95%CI）は、本剤18mg群では68.8mL（30.3，107.4）、本剤9mg群では44.9mL（6.4，83.3）であり、いずれの群においても統計学的有意差が認められ（それぞれp=0.0005、p=0.0222、MMRM）、本剤のプラセボに対する優越性が検証されました（検証的な解析結果）。
    重要な副次評価項目の治験期間中のIPFの初回急性増悪、呼吸器疾患による初回入院又は死亡のいずれかが最初に発生するまでの期間（複合評価項目）は、本剤群とプラセボ群で統計学的有意差は認められませんでした（検証的な解析結果）。重要な副次評価項目の3つの構成要素を個別の評価項目として解析したところ、本剤18mg群のプラセボ群に対するハザード比（95%CI）は、IPFの初回急性増悪又は死亡においては、DBL1で1.11（0.75，1.65）、DBL2で0.87（0.61，1.24）、呼吸器疾患による初回入院又は死亡においては、それぞれ1.13（0.82，1.56）、0.97（0.73，1.31）、死亡においては、それぞれ0.81（0.46，1.43）、0.66（0.41，1.08）でした。
  - FIBRONEER™-ILD：主要評価項目である52週時のFVCのベースラインからの絶対変化量における、本剤群とプラセボ群との群間差（95%CI）は、本剤18mg群では67.2mL（31.9，102.5）、本剤9mg群では81.1mL（46.0，116.3）であり、いずれの群においても統計学的有意差が認められ（それぞれp=0.0002、p<0.0001、MMRM）、本剤のプラセボに対する優越性が検証されました（検証的な解析結果）。
    重要な副次評価項目の治験期間中のILDの初回急性増悪、呼吸器疾患による初回入院又は死亡のいずれかが最初に発生するまでの期間（複合評価項目）は、本剤群とプラセボ群で統計学的有意差は認められませんでした（検証的な解析結果）。重要な副次評価項目の3つの構成要素を個別の評価項目として解析したところ、本剤18mg群のプラセボ群に対するハザード比（95%CI）は、ILDの初回急性増悪又は死亡においてはDBL1で0.59（0.41，0.84）、呼吸器疾患による初回入院又は死亡においては0.75（0.56，1.00）、死亡においては0.48（0.30，0.79）でした。
  - FIBRONEER™-IPF及びFIBRONEER™-ILD両試験の併合解析において、有害事象の発現割合は、本剤18mg群94.9%（743/783例）、本剤9mg群94.3%（740/785例）、プラセボ群96.2%（755/785例）、重篤な有害事象の発現割合は、それぞれ38.7%（303/783例）、38.1%（299/785例）、42.7%（335/785例）、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、それぞれ13.7%（107/783例）、11.7%（92/785例）、12.4%（97/785例）でした。

(3)ジャスケイドの減量を考慮すべきタイミング

対症療法を実施しても症状が改善しない有害事象を発現した患者に対しては、併用している抗線維化薬あるいは本剤の減量をご検討ください。なお、ピルフェニドンと併用する場合は、本剤の投与量を1回9mg 1日2回に減量しないでください。
FIBRONEER™-IPF及びFIBRONEER™-ILDにおける主な副作用であった下痢の発現は、ニンテダニブ使用あり群においてより多く報告されました。

解 説

- 最も多くみられた有害事象である下痢の発現割合、及び下痢による投与中止に至った有害事象の発現割合は抗線維化薬使用ありの本剤18mg群で最も高く、FIBRONEER™-IPFでは有害事象が305例中142例(46.6%)、投与中止に至った有害事象が305例中23例(7.5%)、FIBRONEER™-ILDではそれぞれ171例中84例(49.1%)、171例中7例(4.1%)でした。
- FIBRONEER™-IPF及びFIBRONEER™-ILDにおいて認められた下痢に対しては、食事療法や止瀉薬(主にロペラミド)投与、抗線維化薬の減量等が行われており、下痢の回復や症状改善がみられたエピソード数は以下のとおりでした。
  - ・食事療法により完全に回復したか、症状改善がみられた下痢エピソード数は以下のとおりでした(完全回復又は症状改善件数/食事療法実施件数);
    FIBRONEER™-IPFの本剤18mg群28/39件、本剤9mg群18/32件、プラセボ群11/13件。
    FIBRONEER™-ILDの本剤18mg群19/27件、本剤9mg群19/29件、プラセボ群14/17件。
  - ・止瀉薬投与により完全に回復したか、症状改善がみられた下痢エピソード数は以下のとおりでした(完全回復又は症状改善件数/止瀉薬投与件数);
    FIBRONEER™-IPFの本剤18mg群141/157件、本剤9mg群98/124件、プラセボ群59/65件。
    FIBRONEER™-ILDの本剤18mg群95/118件、本剤9mg群86/103件、プラセボ群60/75件。
- 抗線維化薬を併用している患者は、併用するニンテダニブ又はピルフェニドンの減量によって対処されました。なお、下痢以外のその他の有害事象(体重減少など)により、本剤の投与中止に至る場合もあります。
  - ・抗線維化薬(ニンテダニブ又はピルフェニドン)の減量により完全に回復したか、症状改善がみられた下痢エピソード数は以下のとおりでした(完全回復又は症状改善件数/抗線維化薬の減量実施件数);
    FIBRONEER™-IPFの本剤18mg群28/29件、本剤9mg群19/22件、プラセボ群9/10件。
    FIBRONEER™-ILDの本剤18mg群18/21件、本剤9mg群13/15件、プラセボ群8/8件。
- FIBRONEER™-IPF及びFIBRONEER™-ILDの併合解析における全体集団では、治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、PTレベルで発現割合が1%を超えた事象は下痢および状態悪化(これはプラセボ群で最も頻度が高かった)であり、その他の個別の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合はすべての治療群で1%未満でした。
- これらのことから、18mg 1日2回投与レジメンに忍容性がない患者(例:食事療法や止瀉薬で下痢が改善しない患者)に対して本剤1回9mg 1日2回投与への減量、あるいは併用する抗線維化薬の減量が検討されます。

6. 用法及び用量
通常、成人にはネランドミラストとして1回18mgを1日2回経口投与する。
なお、患者の忍容性に応じて、1回9mg 1日2回に減量することができる。
7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 ピルフェニドン又は強い若しくは中程度のCYP3A誘導剤と併用する場合は、本剤の投与量を1回9mg 1日2回に減量しないこと。
7.2 強いCYP3A阻害剤と併用する場合は、本剤の投与量を1回9mg 1日2回投与に減量すること。

4 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 末期腎不全(eGFR 15mL/min/1.73m²未満)の患者

これらの患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験並びに薬物動態試験は実施していない。

解 説

腎機能障害を有する患者における本剤の薬物動態

- 軽度の腎機能障害：FIBRONEER™-IPF及びFIBRONEER™-ILDにおいて、腎機能障害別の本剤の薬物動態パラメータを検討しました。その結果、定常状態でのトラフ血漿中濃度は、腎機能が正常※なIPF患者及びPPF患者と比較して同程度でした。
- 中等度の腎機能障害、高度の腎機能障害(透析非実施)：腎機能障害を有する成人被験者各8例及び腎機能正常成人被験者10例を対象とした1305-0025試験において、本剤18mgを単回経口投与したときの本剤の薬物動態パラメータを検討しました(外国人データ)。その結果、腎機能が正常※な被験者と比較して、C_{max}の低下及び$AUC_{0\text{-}tz}$の上昇が認められましたが、これは臨床的に意義のある差ではなく、軽度、中等度及び高度(透析非実施)の腎機能障害を有する患者に対する用量調整は不要と考えられます。
- 末期腎不全：臨床試験及び薬物動態試験における投与経験はありません。しかし、本剤は腎排泄型薬物ではなく、末期腎不全患者において本剤の曝露量が大きく変動する可能性は低いと考えられます。

※ 腎機能正常：eGFR：≧90mL/min/1.73m²

FIBRONEER™-IPF/FIBRONEER™-ILD 軽度の腎機能障害 eGFR：60～<90mL/min/1.73m²	定常状態でのトラフ血漿中濃度は、腎機能が正常(eGFR：≥90mL/min/1.73m²)な被験者と同程度でした。
1305-0025試験(外国人データ) 中等度の腎機能障害 eGFR：30～<60mL/min/1.73m²	腎機能が正常な被験者と比較してC_{max}で3%の低下、AUC_{0-tz}で37%の上昇が認められました。
1305-0025試験(外国人データ) 高度の腎機能障害 eGFR：15～<30mL/min/1.73m²	腎機能が正常な被験者と比較してC_{max}で14%の低下、AUC_{0-tz}で29%の上昇が認められました。
末期腎不全 eGFR：15mL/min/1.73m²未満	これらの患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験並びに薬物動態試験は実施していません。

解 説

腎機能障害の重症度別の安全性

FIBRONEER™-IPF/ILDの併合解析

- FIBRONEER™-IPF及びFIBRONEER™-ILDの併合解析における、軽度※1及び中等度※2の腎機能障害を有する患者と腎機能が正常な患者の安全性プロファイルは以下のとおりです。

※1：eGFR：60mL/min/1.73m²以上90mL/min/1.73m²未満
※2：eGFR：30mL/min/1.73m²以上60mL/min/1.73m²未満

■ベースライン時のeGFR別の有害事象の概要

eGFR	<60mL/min/1.73m²			60～<90mL/min/1.73m²			≧90mL/min/1.73m²		
有害事象	本剤18mg群	本剤9mg群	プラセボ群	本剤18mg群	本剤9mg群	プラセボ群	本剤18mg群	本剤9mg群	プラセボ群
患者数	97 (100.0)	82 (100.0)	78 (100.0)	458 (100.0)	473 (100.0)	485 (100.0)	228 (100.0)	230 (100.0)	222 (100.0)
いずれかの有害事象	93 (95.9)	79 (96.3)	75 (96.2)	435 (95.0)	440 (93.0)	452 (93.2)	208 (91.2)	207 (90.0)	207 (93.2)
重篤な有害事象	32 (33.0)	25 (30.5)	34 (43.6)	126 (27.5)	136 (28.8)	133 (27.4)	69 (30.3)	56 (24.4)	59 (26.6)
治験薬との関連ありの有害事象	44 (45.4)	31 (37.8)	28 (35.9)	232 (50.7)	202 (42.7)	165 (34.0)	100 (43.9)	91 (39.6)	73 (32.9)
治験薬の投与中止に至った有害事象	17 (17.5)	9 (11.0)	14 (18.0)	61 (13.3)	59 (12.5)	50 (10.3)	15 (6.6)	11 (4.8)	19 (8.6)
投与中断に至った有害事象	19 (19.6)	9 (11.0)	13 (16.7)	85 (18.6)	89 (18.8)	63 (13.0)	41 (18.0)	40 (17.4)	38 (17.1)
重度の有害事象（CTCAE Grade 3以上）	39 (40.2)	30 (36.6)	41 (52.6)	144 (31.4)	149 (31.5)	163 (33.6)	69 (30.3)	65 (28.3)	67 (30.2)
死亡に至った有害事象	4 (4.1)	1 (1.2)	11 (14.1)	8 (1.8)	20 (4.2)	20 (4.1)	2 (0.9)	7 (3.0)	7 (3.2)

MedDRA/J version 27.1
社内資料：国際共同第Ⅲ相試験併合解析（1305-0014試験及び1305-0023試験）［承認時評価資料］

- 高度の腎機能障害を有する患者※3はFIBRONEER™-IPF及びFIBRONEER™-ILDでは除外されていたため、これらの患者と腎機能が正常な患者との安全性プロファイルの直接比較は実施していません。

※3：eGFR：30mL/min/1.73m²未満

- なお、末期腎不全（eGFR 15mL/min/1.73m²未満）の患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験並びに薬物動態試験は実施していません。

9.2 腎機能障害患者
9.2.1 末期腎不全（eGFR 15mL/min/1.73m²未満）の患者
これらの患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験並びに薬物動態試験は実施していない。

(2)肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者
9.3.1 重度の肝機能障害(Child-Pugh C)のある患者
本剤による治療は推奨されない。これらの患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験並びに薬物動態試験は実施していない。重度の肝機能障害のある患者では本剤の曝露量が上昇する可能性がある。

解 説

肝機能障害を有する患者における本剤の薬物動態

- 軽度肝機能障害、中等度肝機能障害：軽度(Child-Pugh A)及び中等度(Child-Pugh B)の肝機能障害を有する成人被験者8例並びに肝機能正常成人被験者12例を対象とした1305-0027試験において、本剤18mgを単回経口投与したときの本剤の薬物動態パラメータを検討しました(外国人データ)。その結果、肝機能正常被験者と比較して、C_{max}の低下及び$AUC_{0\text{-}tz}$の上昇が認められました。
- 曝露—反応(ER)解析より、5つの注目すべき安全性評価項目(悪心、下痢、感染、5%超の体重減少及び10%超の体重減少)のうち、発現割合が本剤のAUCの増加に伴って増加すると予測されたのは、10%超の体重減少であり、この増加は統計学的に有意ではありませんでした。
- そのため、最大31%の$AUC_{0\text{-}tz}$の上昇は臨床的に意義のある差ではなく、軽度及び中等度の肝機能障害を有する患者での用量調整は不要と考えられます。

軽度肝機能障害 Child-Pugh A	肝機能正常被験者と比較して、C_{max}で17%の低下、$AUC_{0\text{-}tz}$で5%の上昇が認められました。
中等度肝機能障害 Child-Pugh B	肝機能正常被験者と比較して、C_{max}で31%の低下、$AUC_{0\text{-}tz}$で31%の上昇が認められました。
重度肝機能障害 Child-Pugh C	本剤による治療は推奨されません。これらの患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験並びに薬物動態試験は実施していません。

重度の肝機能障害を有する患者に対する投与

- 重度の肝機能障害を有する患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験並びに薬物動態試験は実施しておらず、これらの患者に対する本剤の投与経験はありません。本剤の曝露量が増加する可能性は否定できないため、重度の肝機能障害(Child-Pugh C)のある患者に対しては本剤による治療は推奨されません。

9.3 肝機能障害患者
9.3.1 重度の肝機能障害(Child-Pugh C)のある患者
本剤による治療は推奨されない。これらの患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験並びに薬物動態試験は実施していない。重度の肝機能障害のある患者では本剤の曝露量が上昇する可能性がある。

(3)生殖能を有する者、妊婦及び授乳婦

9.4 生殖能を有する者
妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後4日間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。動物試験(ラット)の結果に基づくと、本剤は流産を引き起こす可能性がある。なお、雌雄のラットにおいて、最大臨床曝露量の約4倍の曝露に相当する用量では受胎能への影響は確認されていない。
9.5 妊婦
妊婦及び妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。動物試験の結果から、本剤は流産を引き起こす可能性がある。ラットにおいて、最大臨床曝露量の約5倍の曝露に相当する用量で胚致死がみられた。これは最大臨床曝露量の約3倍では確認されていない。本剤投与中に妊娠又は妊娠が疑われる場合は、医師に知らせるように指導すること。妊婦及び妊娠している可能性のある女性には、流産の可能性があることを説明すること。
9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトにおける乳汁中への移行、哺乳中の児への影響及び母乳分泌への影響に関するデータはないが、動物試験(ラット)において乳汁中への移行が認められている。

(4)小児等

9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

解 説

- 小児等を対象とした臨床試験は実施していないことから、電子添文の特定の背景を有する患者に関する注意に設定されています。

5 相互作用

(1)ピルフェニドン

10. 相互作用

本剤はCYP3A及びP-糖蛋白(P-gp)の基質である(*in vitro*データ)。

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ピルフェニドン	本剤の作用が減弱するおそれがある。ピルフェニドンを併用する場合は、本剤の投与量を1回9mg 1日2回に減量しないこと。	本剤の主な代謝酵素であるCYP3Aが誘導され、本剤の曝露量が低下する可能性がある*in vitro*データ)。ピルフェニドンとの併用により、本剤の定常状態でのトラフ血漿中濃度が約50%低下した。

本剤の主な代謝酵素であるCYP3Aが誘導され、本剤の曝露量が低下する可能性があります。ピルフェニドンとの併用により本剤のトラフ血漿中濃度が約50%低下し、本剤の作用が減弱するおそれがあるため、ピルフェニドンを併用する場合は、本剤の投与量を1回18mg 1日2回とし、1回9mg 1日2回に減量しないでください。

解 説

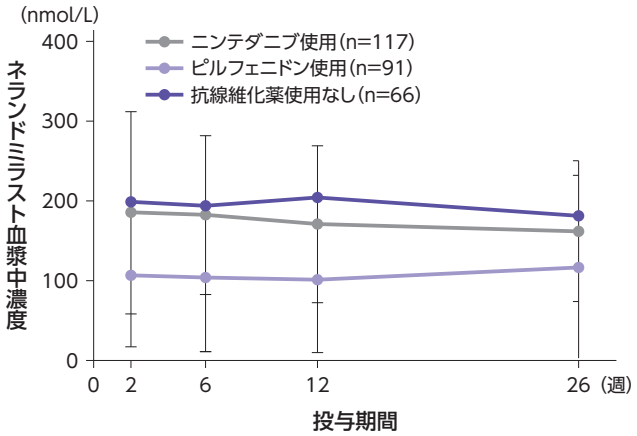
臨床薬理(ピルフェニドン投与中の患者における本剤の血漿中濃度)

FIBRONEER™-IPF

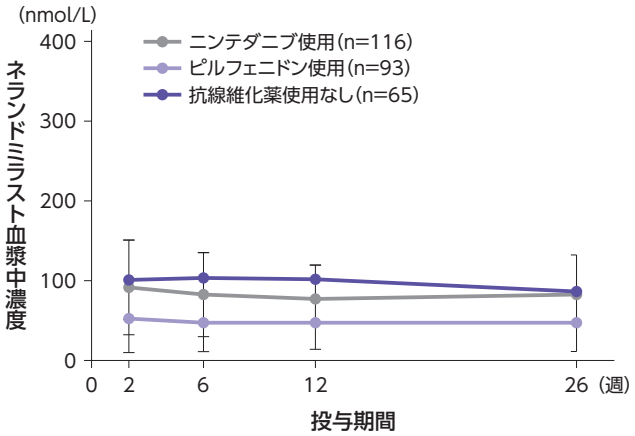
- 本剤のトラフ血漿中濃度は、ベースライン時に抗線維化薬(ニンテダニブ、ピルフェニドン)を使用していなかった被験者と比較して、ベースライン時にピルフェニドンを使用していた被験者では、本剤9mg群で55%、本剤18mg群で48%低下しました。

■抗線維化薬使用状況別の本剤の血漿中濃度

本剤18mg群



本剤9mg群



社内資料:国際共同第Ⅲ相試験(1305-0014試験)[承認時評価資料]

6. 用法及び用量
通常、成人にはネランドミラストとして1回18mgを1日2回経口投与する。
なお、患者の忍容性に応じて、1回9mg 1日2回に減量することができる。
7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)
7.1 ピルフェニドン又は強い若しくは中程度のCYP3A誘導剤と併用する場合は、本剤の投与量を1回9mg 1日2回に減量しないこと。

(2)強い又は中程度のCYP3A誘導剤及びセイヨウオトギリソウ含有食品

10. 相互作用

本剤はCYP3A及びP-糖蛋白(P-gp)の基質である(*in vitro*データ)。

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強い又は中程度のCYP3A誘導剤 リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン ボセンタン等 セイヨウオトギリソウ(St. John's wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品	本剤の作用が減弱するおそれがある。これらの薬剤と併用する場合は、本剤の投与量を1回9mg1日2回に減量しないこと。	本剤の主な代謝酵素であるCYP3Aが誘導され、本剤の曝露量が低下する可能性がある。 カルバマゼピン及びボセンタンとの併用により、本剤のAUCがそれぞれ51%及び41%、C_{max}が31%及び15%低下した。

本剤の主な代謝酵素であるCYP3Aが誘導され、本剤の曝露量が低下する可能性があります。本剤の作用が減弱するおそれがあるため、強い又は中程度のCYP3A誘導剤(リファンピシン、フェニトイン、カルバマゼピン、ボセンタン等)及びセイヨウオトギリソウ(St. John's wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品と併用する場合は、本剤の投与量を1回18mg 1日2回とし、1回9mg 1日2回に減量しないでください。

5 相互作用

解 説

- カルバマゼピン（強いCYP3A誘導剤）の反復投与が本剤のPKに及ぼす影響を検討した1305-0119試験において、健康成人男性15例にカルバマゼピン200mgを1日1回4日間、400mgを1日1回7日間、600mgを1日1回12日間食後反復経口投与し、600mg投与8日目に本剤18mgを空腹時単回経口投与したとき、本剤単独投与と比べて、本剤の$AUC_{0\text{-}tz}$が51%、C_{max}が31%低下しました。

■健康成人に本剤18mgを単回投与及びカルバマゼピンを反復投与したときの本剤単独並びにカルバマゼピン併用投与時の本剤の相対的バイオアベイラビリティ（外国人データ）

	本剤18mg+カルバマゼピン		本剤18mg単独		本剤18mg+カルバマゼピン/本剤18mg単独（%）		個体内幾何変動係数（%）
	n	調整済み幾何平均値	n	調整済み幾何平均値	幾何平均比（幾何SE）	90%CI	
C_{max}（nmol/L）	15	292.47	15	425.39	68.75（1.08）	59.64, 79.26	22.4
$AUC_{0\text{-}\infty}$（nmol·h/L）	15	1213.11	15	2487.12	48.78（1.05）	44.90, 52.99	12.9
$AUC_{0\text{-}tz}$（nmol·h/L）	15	1206.00	15	2473.17	48.76（1.05）	44.87, 52.99	13.0

社内資料：海外第I相試験（1305-0119試験）［承認時評価資料］

- ボセンタン（中程度のCYP3A誘導剤）の反復投与が本剤のPKに及ぼす影響を検討した1305-0113試験において、健康成人男性13例にボセンタン125mgを1日2回17日間反復経口投与し、投与15日目に本剤18mgを空腹時単回経口投与したとき、本剤単独投与と比べて、本剤の$AUC_{0\text{-}tz}$が41%、C_{max}が15%低下しました。

■健康成人に本剤18mgを単回投与及びカルバマゼピンを反復投与したときの本剤単独並びにカルバマゼピン併用投与時の本剤の相対的バイオアベイラビリティ（外国人データ）

	本剤18mg+ボセンタン		本剤18mg単独		本剤18mg+ボセンタン/本剤18mg単独（%）		個体内幾何変動係数（%）
	n	調整済み幾何平均値	n	調整済み幾何平均値	幾何平均比（幾何SE）	90%CI	
C_{max}（nmol/L）	13	323.49	13	381.50	84.79（1.06）	76.42, 94.09	15.0
$AUC_{0\text{-}\infty}$（nmol·h/L）	13	1415.35	13	2413.03	58.65（1.06）	53.15, 64.73	14.2
$AUC_{0\text{-}tz}$（nmol·h/L）	13	1405.38	13	2397.87	58.61（1.06）	53.11, 64.67	14.2

社内資料：海外第I相試験（1305-0113試験）［承認時評価資料］

電子添文においては、リファンピシン、フェニトイン、カルバマゼピン、ボセンタン等が「強い又は中程度のCYP3A誘導剤」として記載されています。
強い又は中程度のCYP3A誘導剤、及びセイヨウオトギリソウ（St. John's wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品と併用する場合は、本剤の血中濃度が低下する可能性があることから、本剤の投与量を1回9mg 1日2回に減量しないでください。

6. 用法及び用量
通常、成人にはネランドミラストとして1回18mgを1日2回経口投与する。
なお、患者の忍容性に応じて、1回9mg 1日2回に減量することができる。
7. 用法及び用量に関連する注意（抜粋）
7.1 ピルフェニドン又は強い若しくは中程度のCYP3A誘導剤と併用する場合は、本剤の投与量を1回9mg 1日2回に減量しないこと。

(3)強いCYP3A阻害剤

10. 相互作用

本剤はCYP3A及びP-糖蛋白(P-gp)の基質である(*in vitro*データ)。

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強いCYP3A阻害剤 クラリスロマイシン イトラコナゾール リトナビル等	本剤の曝露量が上昇するおそれがある。強いCYP3A阻害剤と併用する場合は、本剤の投与量を1回9mg 1日2回投与に減量すること。	本剤の主な代謝酵素であるCYP3Aが阻害され、本剤の曝露量が上昇する可能性がある。イトラコナゾールとの併用により本剤のAUCが2.2倍、C_{max}が1.3倍に上昇した。

本剤の主な代謝酵素であるCYP3Aが阻害され、本剤の曝露量が上昇する可能性があります。イトラコナゾールとの併用により本剤のAUCが2.2倍、C_{max}が1.3倍に上昇し、本剤の曝露量が上昇するおそれがあるため、強いCYP3A阻害剤(クラリスロマイシン、イトラコナゾール、リトナビル等)と併用する場合は、本剤の投与量を1回9mg 1日2回投与に減量してください。

解 説

- イトラコナゾール(CYP3A及びP-gpの強い阻害剤)の反復投与が本剤のPKに及ぼす影響を検討することを目的とした1305-0015試験において、健康成人男性16例にイトラコナゾール200mgを1日1回12日間反復経口投与し、投与4日目に本剤6mgを空腹時単回経口投与したとき、本剤単独投与と比べて、本剤の$AUC_{0\text{-}119}$が約2.2倍、C_{max}が約1.3倍に増加しました。
- イトラコナゾールによる本剤の曝露量の増加は、C_{max}と比較して、AUCに対する影響が顕著に認められたこと及び本剤経口投与後の絶対的バイオアベイラビリティが73%と比較的高かったことから、CYP3Aの阻害によるものであり、P-gpの阻害による寄与は大きくないと考えられました。

■健康成人に本剤6mgを単回投与及びイトラコナゾールを反復投与したときの本剤単独並びにイトラコナゾール併用投与時の本剤の相対的バイオアベイラビリティ(外国人データ)

	本剤6mg+イトラコナゾール		本剤6mg単独		本剤6mg+イトラコナゾール/本剤6mg単独(%)		個体内幾何変動係数(%)
	n	調整済み幾何平均値	n	調整済み幾何平均値	幾何平均比(幾何SE)	90%CI	
C_{max}(nmol/L)	16	162.39	16	126.91	127.96(1.05)	117.65, 139.17	13.6
$AUC_{0\text{-}119}$(nmol·h/L)	16	2073.40	16	933.44	222.13(1.05)	203.47, 242.49	14.2
$AUC_{0\text{-}\infty}$(nmol·h/L)	16	2183.22	16	952.27	229.26(1.06)	207.82, 252.93	15.9

社内資料:海外第I相試験(1305-0015試験)[承認時評価資料]

5 相互作用

電子添文においては、クラリスロマイシン、イトラコナゾール、リトナビル等が「強いCYP3A阻害剤」として記載されています。
強いCYP3A阻害剤と併用する場合は、本剤の血中濃度が上昇する可能性があることから、本剤の投与量を1回9mg 1日2回投与に減量してください。

解 説

- FIBRONEER™-IPF及びFIBRONEER™-ILDにおいて、併用制限薬として規定されていた「強力なCYP3A4阻害剤」及び「CYP3A4阻害剤の併用療法」は以下のとおりです。

強力なCYP3A4阻害剤

- boceprevir*
- セリチニブ
- クラリスロマイシン
- コビシスタット
- conivaptan*
- ジルチアゼム
- idelalisib*
- インジナビル†
- イトラコナゾール
- ケトコナゾールの経口投与*
- LCL161*
- ミフェプリストン*
- mibefradil*
- nefazodone*
- ネルフィナビル†
- ポサコナゾール
- ribociclib*
- リトナビル
- サキナビル†
- テラプレビル†
- テリスロマイシン†
- troleandomycin*
- VIEKIRA PAK2*
- ボリコナゾール

CYP3A4阻害剤の併用療法

- danoprevir*／リトナビル
- エルビテグラビル／リトナビル
- インジナビル†／リトナビル
- ロピナビル／リトナビル
- パリタプレビル†／リトナビル†／オムビタスビル†／dasbuvir*
- サキナビル†／リトナビル
- tipranavir*／リトナビル

*：国内未承認薬
†：国内販売中止

(4)PDE阻害薬

他のPDE阻害作用を持つ薬剤を投与した患者についての解析は実施しておりません。
本剤はPDE4Bに対する選択性の高い阻害薬であり、PDE4Bに対して、PDE4A、C及びDと比べて約9倍以上の阻害活性を有する薬剤です(*in vitro*)。実臨床における投与に関しては電子添文上の規定はございませんが、FIBRONEER™-IPF及びFIBRONEER™-ILDにおいては、スクリーニング前30日以内に以下のPDE阻害薬(PDE1、PDE3、PDE4、PDE10阻害剤及び非選択的PDE阻害剤)の投与を受けた患者は除外基準に該当しており、また、試験期間中も併用投与は禁止されていました。

■臨床試験で制限されたPDE阻害薬

薬剤名	適応症
非選択的	
テオフィリン(Theolair、スロービッド、Theo 24)	喘息及び気管支収縮
アミノフィリン(Phyllocontin)	喘息及び気管支収縮
Oxtriphylline(Choledyl)	喘息及び気管支収縮
Dyphylline(PDE3、4、7、アデノシン2受容体阻害)(Dilor、Lufyllin)	喘息及び気管支収縮
ペントキシフィリン(PDE4、5、アデノシン2受容体阻害)(Trental、Pentoxil)	間欠性跛行
イブジラスト(PDE10A、4、11、3に対する親和性が最も高い)(ケタス、Pinatos、Eyevinal)	喘息、及び脳梗塞に関連するめまい／アレルギー性結膜炎
トフィソパム(PDE4、10、3、2に対する親和性が最も高い)(Emandaxin、グランダキシン)	不安
ジピリダモール(PDE8、1、3、2、アデノシンデアミナーゼ及びENT1に対する親和性が最も高い)(ペルサンチン)	術後血栓塞栓症
PDE4	
ロフルミラスト(Daliresp、Daxas)	慢性閉塞性肺疾患
アプレミラスト(オテズラ)	乾癬及び乾癬性疾患
Crisaborole(Eucrisa)	中等度のアトピー性皮膚炎(2歳超の患者)
Drotaverine(L型電位依存性カルシウムチャネルも阻害)(No-Spa、Doverin)	機能性腸疾患、平滑筋攣縮による疼痛

<国内未承認薬を含む>

6. 用法及び用量
通常、成人にはネランドミラストとして1回18mgを1日2回経口投与する。
なお、患者の忍容性に応じて、1回9mg 1日2回に減量することができる。
7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)
7.2 強いCYP3A阻害剤と併用する場合は、本剤の投与量を1回9mg 1日2回投与に減量すること。

(5)免疫抑制剤

FIBRONEER™-ILDでは、原疾患の標準治療として用いられる一部の免疫抑制剤(ミコフェノール酸モフェチル等)の併用は制限されていました。一方、メトトレキサートやアザチオプリン、タクロリムスなどの使用は許容(ベースライン時に24%が併用)されており、これらを併用した部分集団においても特記すべき安全性に関する項目として評価した「重度、重篤及び日和見感染症(結核菌感染症を含む)」の増加は報告されませんでした。

FIBRONEER™-ILD

■免疫抑制剤の投与状況

- 原疾患に対する標準治療として用いられる一部の免疫抑制剤(シクロホスファミド、トシリズマブ、リツキシマブ、ミコフェノール酸モフェチル)の併用は制限されていましたが、その他の免疫抑制剤(例:メトトレキサート、アザチオプリン、タクロリムス)は安定用量での併用が許容されていました。
- ベースラインで免疫抑制剤を使用していた患者の割合は24.1%(283例)でした。また、ランダム化割り付け後6ヵ月以降は原疾患増悪を管理するために免疫抑制剤の変更が許容されており、DBL1までに新たに1つ以上の免疫抑制剤の使用を開始した患者は8.2%(97例)でした(ミコフェノール酸モフェチル1.6%、アザチオプリン1.1%、タクロリムス1.0%等)。
- 特記すべき安全性に関する項目の「重度、重篤及び日和見感染症(結核菌感染症を含む)」の発現割合(重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象を含む)は、全体集団において投与群間で同程度であり、ベースライン時に免疫抑制剤を使用していた部分集団でも投与群間での差は認められませんでした。
  - ・全体集団
    本剤18mg群:14.6%、本剤9mg群:15.5%、プラセボ群:16.8%
  - ・ベースライン時に免疫抑制剤の使用なし
    本剤18mg群:15.23%、本剤9mg群:15.88%、プラセボ群:16.61%
  - ・ベースライン時に免疫抑制剤の使用あり
    本剤18mg群:12.36%、本剤9mg群:14.43%、プラセボ群:17.53%
- ランダム化割り付け後6ヵ月以降においても、6ヵ月以前と比べて、SOC「感染症および寄生虫症」に分類される有害事象の発現割合が上昇することはなく、投与群間で同程度でした(ランダム化割り付け後6ヵ月以降は、医学的必要性に応じて、原疾患増悪を管理するために免疫抑制剤の変更が許容されていました)。
  - ・全体集団
    本剤18mg群:45.0%、本剤9mg群:42.7%、プラセボ群:46.7%
  - ・全体集団(ランダム化割り付け後6ヵ月以降)
    本剤18mg群:18.9%、本剤9mg群:18.1%、プラセボ群:20.4%

解 説

● FIBRONEER™-ILDにおいて制限されていた併用療法及び、免疫抑制剤の使用状況は以下のとおりでした。

FIBRONEER™-ILD

■併用療法の制限

・強力なCYP3A阻害剤
・肺線維症治療用の幹細胞療法の治療歴
・PDE4及び非選択的PDE阻害剤
・ピルフェニドン
・Prednisone 15mg/日超又は同等量
・シクロホスファミド、トシリズマブ、リツキシマブ、ミコフェノール酸

■免疫抑制剤の使用状況

ベースライン時に使用

ベースライン時の免疫抑制療法の使用	本剤18mg群(n=391)	本剤9mg群(n=393)	プラセボ群(n=392)
アザチオプリン	19(4.9)	35(8.9)	32(8.2)
メトトレキサート	25(6.4)	14(3.6)	14(3.6)
ヒドロキシクロロキン硫酸塩	10(2.6)	13(3.3)	20(5.1)
ヒドロキシクロロキン	11(2.8)	14(3.6)	8(2.0)
タクロリムス	8(2.0)	10(2.5)	10(2.6)
シクロスポリン	4(1.0)	10(2.5)	7(1.8)
レフルノミド	8(2.0)	6(1.5)	7(1.8)
アバタセプト	7(1.8)	4(1.0)	1(0.3)
コルヒチン	0	2(0.5)	4(1.0)
メトトレキサートナトリウム	4(1.0)	1(0.3)	1(0.3)
イグラチモド	2(0.5)	3(0.8)	0

データは患者数(%)を示す。
薬剤はWHO Drug Dictionaryの標準名称に基づいてコード化。プレドニゾン以外で、いずれかの投与群において患者の0.5%超が使用した薬剤を示す。

治療期間中(DBL1まで)に追加

治療中に追加された免疫抑制療法	本剤18mg群(n=391)	本剤9mg群(n=393)	プラセボ群(n=392)
ミコフェノール酸モフェチル	3(0.8)	8(2.0)	8(2.0)
アザチオプリン	3(0.8)	3(0.8)	7(1.8)
タクロリムス	2(0.5)	5(1.3)	5(1.3)
メトトレキサート	2(0.5)	3(0.8)	4(1.0)
シクロスポリン	2(0.5)	4(1.0)	2(0.5)
ヒドロキシクロロキン硫酸塩	2(0.5)	4(1.0)	2(0.5)
コルヒチン	3(0.8)	2(0.5)	1(0.3)
トシリズマブ	1(0.3)	5(1.3)	0
レフルノミド	0	1(0.3)	3(0.8)
シクロホスファミド	0	0	3(0.8)

データは、治験薬の初回投与から最終投与までの間に各薬剤の投与を開始した患者数(%)を示す。
薬剤はWHO Drug Dictionaryの標準名称に基づいてコード化。プレドニゾン以外で、いずれかの投与群において患者の0.5%超が使用した薬剤を示す。

5 相互作用

〈参考資料〉

FIBRONEER™-ILD

ベースライン時の免疫抑制剤の使用状況別の有害事象

特記すべき安全性に関する項目の「重度、重篤及び日和見感染症（結核菌感染症を含む）」の発現割合（重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象を含む）は以下のとおりでした。

■免疫抑制剤の使用状況別の患者集団における重度、重篤及び日和見感染症（結核菌感染症を含む）の発現割合（Treated set）[DBL1]

	本剤18mg群 (n=391)		本剤9mg群 (n=393)		プラセボ群 (n=392)	
	N(%)	発現率/100人・年	N(%)	発現率/100人・年	N(%)	発現率/100人・年
全体集団						
重度、重篤及び日和見感染症	57(14.6)	13.1	61(15.5)	13.7	66(16.8)	15.0
免疫抑制剤使用なし						
重度、重篤及び日和見感染症	46(15.2)	13.8	47(15.9)	14.4	49(16.6)	14.9
免疫抑制剤使用あり						
重度、重篤及び日和見感染症	11(12.4)	10.8	14(14.4)	11.8	17(17.5)	15.4

MedDRA/J version 27.1
社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（1305-0023試験）[承認時評価資料]

6 治療開始後のモニタリング

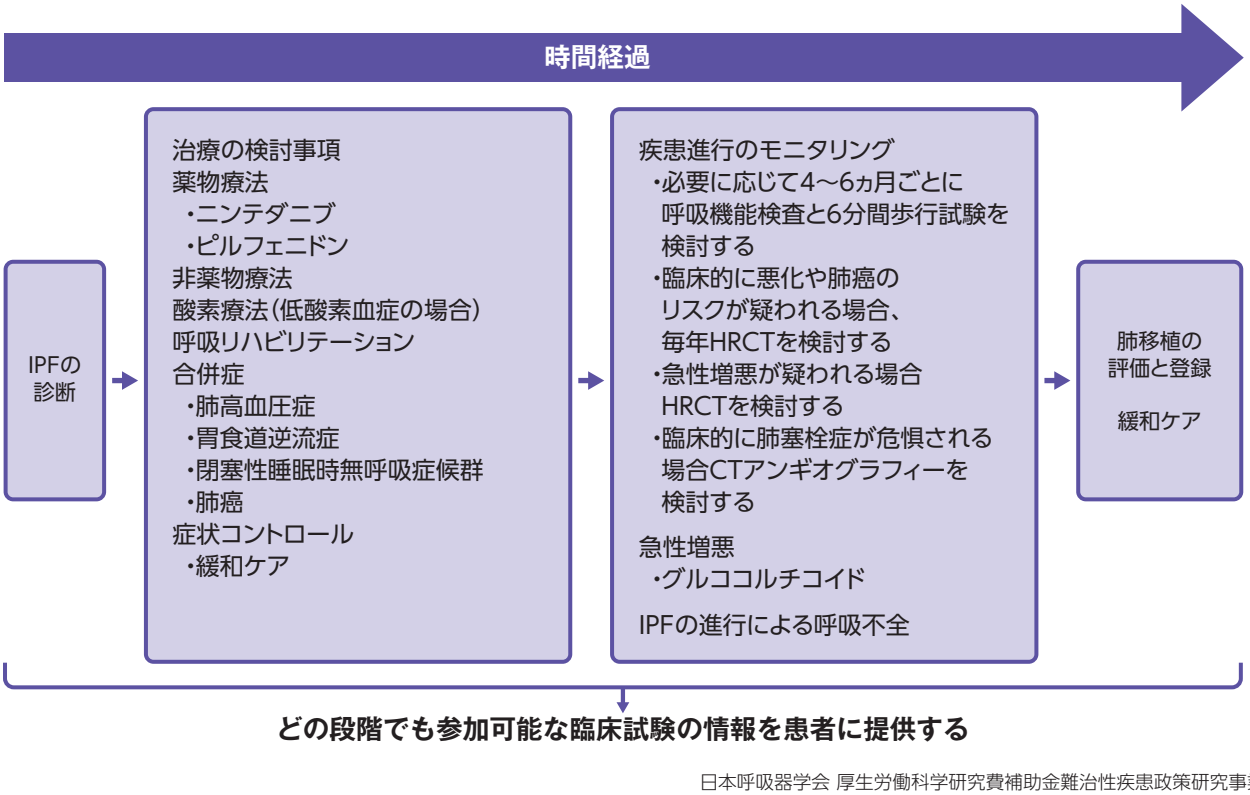
治療開始後のモニタリングについては、ATS/ERS/JRS/ALAT診療ガイドライン（2022年）のコンセンサスベースの推奨に基づき、モニタリング間隔や評価方法に加え、治療開始前の疾患挙動、併存疾患、忍容性などを考慮し、実臨床でのモニタリングを通じてご判断ください。

疾患進行のモニタリングに関するコンセンサスは、ATS/ERS/JRS/ALAT診療ガイドライン（2022年）でIPF患者を対象に示されています。一般に患者は、症状（呼吸困難）、肺機能（FVC及びDLco）、及び／又はHRCTの客観的評価に基づき、少なくとも4～6ヵ月ごとにモニタリング及び評価されるべきである旨が記載されています。

IPF及びPPFは難治性、かつ予後不良の疾患です。また、特に日本において既承認抗線維化薬の治療中止率が高い（年間約50%程度）ことが報告されており、治療継続率を向上させることはIPF/PPF治療において非常に重要な課題です。現在承認されている薬物治療で疾患の根治は望めませんが、疾患進行を遅らせられることは検証されています。そのため、本剤の投与において、忍容性の課題がある場合は対症療法を行い、併用薬を含めた減量、投与継続の可能性を模索したうえで、悪化がなければ治療を継続し、以降定期的に効果判定を行い、悪化、あるいは副作用が問題とならなければ治療継続を基本としてください。

〈参考資料〉

■IPF患者の時間経過に基づく臨床管理



日本呼吸器学会 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業
「びまん性肺疾患に関する調査研究」班 監.「特発性肺線維症の治療ガイドライン」作成委員会 編.
特発性肺線維症の治療ガイドライン2023（改訂第2版）, p.84, 南江堂, 2023
(Raghu G, et al.: Am J Respir Crit Care Med 2022; 205(9): e18-e47.を参考に作成)

7 主な副作用・有害事象に関する注意事項

本剤の副作用として、以下の事象が報告されています。
また、医薬品リスク管理計画書（RMP）では、以下の事象が安全性検討事項とされました。
副作用・有害事象に関する詳細は、製品電子添文及び本冊子の該当ページをご参照ください。

11.副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
11.1 重大な副作用
11.1.1 重度の下痢（1.3%）
11.2 その他の副作用

	10%以上	1%以上10%未満	1%未満
代謝及び栄養障害		食欲減退	
心臓障害			心房細動
胃腸障害	下痢（30.8%）	悪心	
筋骨格系及び結合組織障害			背部痛
臨床検査		体重減少	

医薬品リスク管理計画書（RMP）の安全性検討事項

重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク
重度の下痢	重篤な体重減少 血管炎 うつ病及び自殺関連事象 重篤な感染症 心血管系事象 悪性腫瘍

(1)下痢

① 発現状況

FIBRONEER™-IPF及びFIBRONEER™-ILDにおいて、PT(基本語)で最もよくみられた有害事象は下痢でした。副作用としての発現割合は以下のとおりでした。

FIBRONEER™-IPF

■ベースライン時の抗線維化薬使用状況別の患者集団における下痢の発現割合(Treated set)[DBL2]

副作用	ベースライン時の抗線維化薬使用状況	本剤18mg群(n=392)	本剤9mg群(n=392)	プラセボ群(n=393)
下痢	全体集団	34.2%(134/392例)	22.2%(87/392例)	9.9%(39/393例)
	抗線維化薬使用なし	24.1%(21/87例)	10.2%(9/88例)	3.5%(3/87例)
	ニンテダニブ使用	52.3%(93/178例)	37.0%(68/184例)	17.3%(30/173例)
	ピルフェニドン使用	16.5%(21/127例)	—a)	5.3%(7/133例)

発現例数/評価例数(発現割合%)　　MedDRA/J version 27.1
a)ピルフェニドンを併用している患者の用法及び用量は、18mg 1日2回投与であり、9mg1日2回に減量しないこと。

最もよくみられた投与中止に至った副作用は下痢であり、その発現割合はニンテダニブ/ピルフェニドン使用なしの患者集団で本剤18mg群1.2%(1/87例)、本剤9mg群0%(0/88例)、プラセボ群0%(0/87例)、ニンテダニブ使用ありの患者集団で本剤18mg群11.8%(21/178例)、本剤9mg群1.6%(3/184例)、プラセボ群1.2%(2/173例)、ピルフェニドン使用ありの患者集団で本剤18mg群0%(0/127例)、プラセボ群 0%(0/133例)でした。

社内資料:国際共同第Ⅲ相試験(1305-0014試験)[承認時評価資料]
Oldham JM. et al.: Am J Respir Crit Care Med 2026; 212(5): 972-980. 本試験はベーリンガーインゲルハイム社の支援により行われました。

7 主な副作用・有害事象に関する注意事項

FIBRONEER™-ILD

■ベースライン時のニンテダニブ使用状況別の患者集団における下痢の発現割合（Treated set）[DBL1]

副作用	ベースライン時のニンテダニブ使用状況	本剤18mg群（n=391）	本剤9mg群（n=393）	プラセボ群（n=392）
下痢	全体集団	27.1%（106/391例）	20.9%（82/393例）	13.0%（51/392例）
	ニンテダニブ使用なし	20.0%（44/220例）	10.9%（24/220例）	6.8%（15/222例）
	ニンテダニブ使用[a)]	36.3%（62/171例）	34.1%（59/173例）	21.8%（37/170例）

発現例数/評価例数（発現割合%）　MedDRA/J version 27.1
a）ベースライン時にピルフェニドンを使用していた被験者が2例含まれている。

最もよくみられた投与中止に至った副作用は下痢であり、その発現割合は、全体集団で本剤18mg群2.6%（10/391例）、本剤9mg群1.3%（5/393例）、プラセボ群0.5%（2/392例）、ニンテダニブ使用なしの患者集団で本剤18mg群1.4%（3/220例）、本剤9mg群0%（0/220例）、プラセボ群0%（0/222例）、ニンテダニブ使用ありの患者集団で本剤18mg群4.1%（7/171例）、本剤9mg群2.9%（5/173例）、プラセボ群1.2%（2/170例）でした。

社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（1305-0023試験）［承認時評価資料］

6. 用法及び用量
通常、成人にはネランドミラストとして1回18mgを1日2回経口投与する。
なお、患者の忍容性に応じて、1回9mg 1日2回に減量することができる。
7. 用法及び用量に関連する注意（抜粋）
7.1 ピルフェニドン又は強い若しくは中程度のCYP3A誘導剤と併用する場合は、本剤の投与量を1回9mg 1日2回に減量しないこと。

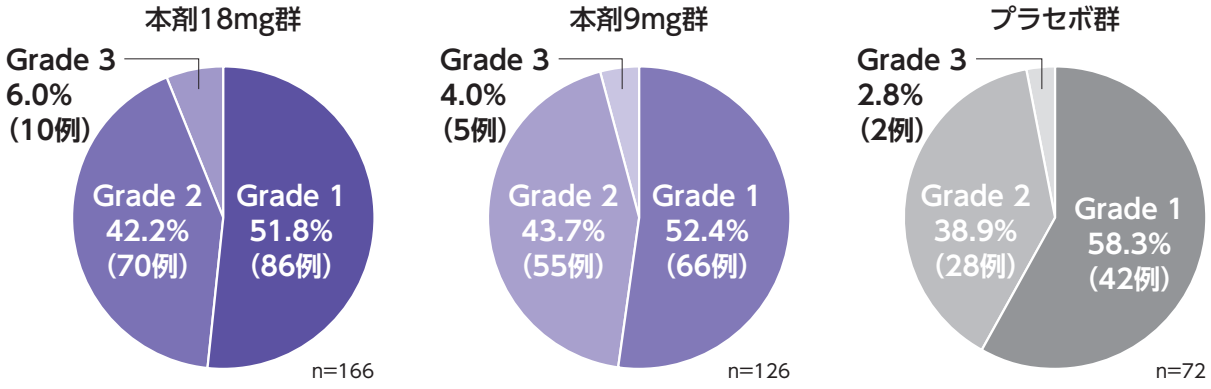
② 重症度(CTCAE Grade)及び重篤性

FIBRONEER™-IPF及びFIBRONEER™-ILDにおいて、有害事象として発現した下痢の重症度は、軽度(CTCAE Grade 1:ベースラインと比べて4回未満/日の排便回数増加)がおよそ半数(FIBRONEER™-IPFの本剤18mg群:51.8%、本剤9mg群:52.4%、FIBRONEER™-ILDの本剤18mg群52.4%、本剤9mg群47.9%)を占めていたことが報告されています。

重篤な有害事象として下痢が認められた患者は、FIBRONEER™-IPFで2例(本剤18mg群及びプラセボ群各1例、いずれもCTCAE Grade 3)、FIBRONEER™-ILDで1例(プラセボ群、CTCAE Grade 3)でした。

FIBRONEER™-IPF

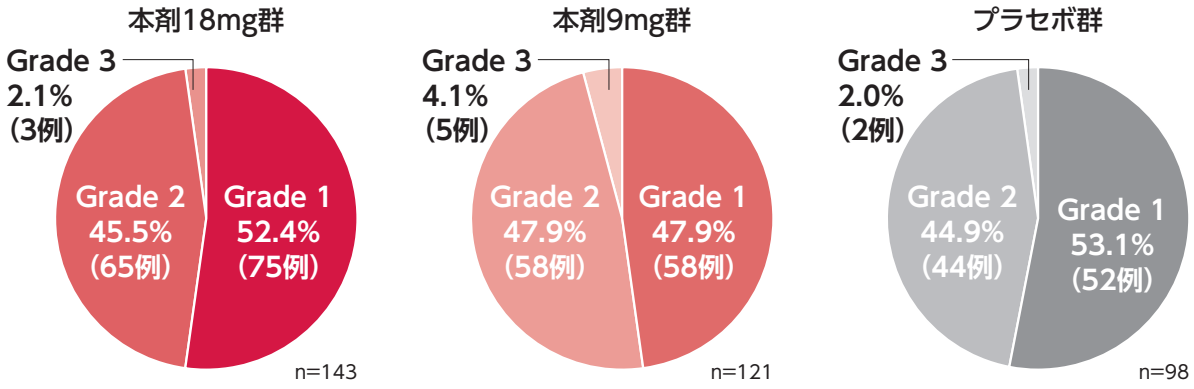
■下痢の重症度(Treated set) [DBL2]



MedDRA/J version 27.1
社内資料:国際共同第Ⅲ相試験(1305-0014試験)[承認時評価資料]
Oldham JM. et al.: Am J Respir Crit Care Med 2026; 212(5): 972-980. 本試験はベーリンガーインゲルハイム社の支援により行われました。

FIBRONEER™-ILD

■下痢の重症度(Treated set) [DBL1]



MedDRA/J version 27.1
社内資料:国際共同第Ⅲ相試験(1305-0023試験)[承認時評価資料]

軽度(Grade 1:ベースラインと比べて4回未満/日の排便回数増加)
中等度(Grade 2:ベースラインと比べて4~6回/日の排便回数増加)
重度(Grade 3:ベースラインと比べて7回以上/日の排便回数増加)

③ 患者背景

FIBRONEER™-IPF及びFIBRONEER™-ILDにおいて、有害事象として発現した下痢については、他の抗線維化薬使用なしの患者集団又はピルフェニドン使用ありの患者集団と比較して、ニンテダニブ使用ありの患者集団において中等度及び重度の割合が高かったことが報告されています。また、有害事象として重篤な下痢が認められた患者（FIBRONEER™-IPF 2例、FIBRONEER™-ILD 1例）はいずれもニンテダニブ使用ありの患者でした。

FIBRONEER™-IPF

- 有害事象として重篤な下痢が認められた2例（本剤18mg群及びプラセボ群各1例）は、いずれもニンテダニブ使用ありの被験者でした。
- 副作用としての下痢の発現割合は、ベースライン時の抗線維化薬使用なしの患者集団では本剤18mg群24.1%（21/87例）、本剤9mg群10.2%（9/88例）、プラセボ群3.5%（3/87例）、ニンテダニブ使用ありの患者集団では本剤18mg群52.3%（93/178例）、本剤9mg群37.0%（68/184例）、プラセボ群17.3%（30/173例）、ピルフェニドン使用ありの患者集団では本剤18mg群16.5%（21/127例）、プラセボ群5.3%（7/133例）でした。
- 下痢の有害事象により治験薬の投与中止に至った被験者（33/1,177例）のうち、その大半（23/33例）は、ニンテダニブ使用ありの患者集団の本剤18mg群の被験者でした。

FIBRONEER™-ILD

- 有害事象として重度（CTCAE Grade 4又は5の発現はなくCTCAE Grade 3のみ）の下痢は、ニンテダニブ使用なしの患者集団で2例（本剤9mg群）、ニンテダニブ使用ありの患者集団で8例（本剤18mg群及び本剤9mg群各3例、プラセボ群2例）に認められました。
- 有害事象として重篤な下痢が認められたプラセボ群1例はニンテダニブ使用ありの被験者でした。
- 副作用としての下痢の発現割合には、ベースライン時のニンテダニブの使用の有無で臨床的に意義のある差はみられませんでした。
- 副作用としての下痢の発現割合は、ベースライン時のニンテダニブ使用なしの患者集団では、本剤18mg群20.0%（44/220例）、本剤9mg群10.9%（24/220例）、プラセボ群6.8%（15/222例）、ニンテダニブ使用ありの患者集団では、本剤18mg群36.3%（62/171例）、本剤9mg群34.1%（59/173例）、プラセボ群21.8%（37/170例）でした。
- 下痢の有害事象により治験薬の投与中止に至った被験者は、ニンテダニブ使用なしの患者集団で3例（いずれも本剤18mg群）、ニンテダニブ使用ありの患者集団で15例（本剤18mg群7例、本剤9mg群6例、プラセボ群2例）でした 。

ベースライン時の抗線維化薬使用状況別の患者集団における下痢の概要

FIBRONEER™-IPF

■ベースライン時の抗線維化薬使用状況別の下痢の概要（Treated set）[DBL2]

有害事象	本剤18mg群 N(%)	本剤9mg群 N(%)	プラセボ群 N(%)
ベースライン時に抗線維化薬使用なし			
患者数	87	88	87
下痢の発現数	24(27.6)	15(17.0)	7(8.0)
CTCAE Grade			
Grade 1	19(21.8)	11(12.5)	4(4.6)
Grade 2	5(5.7)	4(4.5)	3(3.4)
Grade 3	0(0)	0(0)	0(0)
Grade 4又はGrade 5	0(0)	0(0)	0(0)
下痢（副作用）	21(24.1)	9(10.2)	3(3.4)
治験薬の投与中止に至った下痢	1(1.1)	0(0)	0(0)
重篤な下痢	0(0)	0(0)	0(0)
ベースライン時にニンテダニブ使用あり			
患者数	178	184	173
下痢の発現例	111(62.4)	93(50.5)	54(31.2)
CTCAE Grade			
Grade 1	48(27.0)	41(22.3)	29(16.8)
Grade 2	53(29.8)	49(26.6)	23(13.3)
Grade 3	10(5.6)	3(1.6)	2(1.2)
Grade 4又はGrade 5	0(0)	0(0)	0(0)
下痢（副作用）	93(52.2)	68(37.0)	30(17.3)
治験薬の投与中止に至った下痢	23(12.9)	4(2.2)	2(1.2)
重篤な下痢	1(0.6)	0(0)	1(0.6)

軽度（Grade 1：ベースラインと比べて4回未満/日の排便回数増加）
中等度（Grade 2：ベースラインと比べて4～6回/日の排便回数増加）
重度（Grade 3：ベースラインと比べて7回以上/日の排便回数増加）
生命を脅かす（Grade 4）
致死的（Grade 5）

MedDRA/J version 27.1

社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（1305-0014試験）[承認時評価資料]
Oldham JM. et al.: Am J Respir Crit Care Med 2026; 212(5): 972-980. 本試験はベーリンガーインゲルハイム社の支援により行われました。

6. 用法及び用量
通常、成人にはネランドミラストとして1回18mgを1日2回経口投与する。
なお、患者の忍容性に応じて、1回9mg 1日2回に減量することができる。
7. 用法及び用量に関連する注意（抜粋）
7.1 ピルフェニドン又は強い若しくは中程度のCYP3A誘導剤と併用する場合は、本剤の投与量を1回9mg 1日2回に減量しないこと。

FIBRONEER™-ILD

■ベースライン時のニンテダニブ使用状況別の下痢の概要（Treated set）[DBL1]

有害事象	本剤18mg群 N(%)	本剤9mg群 N(%)	プラセボ群 N(%)
ベースライン時にニンテダニブ使用なし			
患者数	220	220	222
下痢の発現数	59(26.8)	35(15.9)	35(15.8)
CTCAE Grade			
Grade 1	37(16.8)	24(10.9)	21(9.5)
Grade 2	22(10.0)	9(4.1)	14(6.3)
Grade 3	0(0)	2(0.9)	0(0)
Grade 4又はGrade 5	0(0)	0(0)	0(0)
下痢（副作用）	44(20.0)	24(10.9)	15(6.8)
治験薬の投与中止に至った下痢	3(1.4)	0(0)	0(0)
重篤な下痢	0(0)	0(0)	0(0)
ベースライン時にニンテダニブ使用あり			
患者数	171	173	170
下痢の発現数	84(49.1)	86(49.7)	63(37.1)
CTCAE Grade			
Grade 1	38(22.2)	34(19.7)	31(18.2)
Grade 2	43(25.1)	49(28.3)	30(17.6)
Grade 3	3(1.8)	3(1.7)	2(1.2)
Grade 4又はGrade 5	0(0)	0(0)	0(0)
下痢（副作用）	62(36.3)	59(34.1)	37(21.8)
治験薬の投与中止に至った下痢	7(4.1)	6(3.5)	2(1.2)
重篤な下痢	0(0)	0(0)	1(0.6)

軽度（Grade 1：ベースラインと比べて4回未満/日の排便回数増加）
中等度（Grade 2：ベースラインと比べて4～6回/日の排便回数増加）
重度（Grade 3：ベースラインと比べて7回以上/日の排便回数増加）
生命を脅かす（Grade 4）
致死的（Grade 5）

MedDRA/J version 27.1

社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（1305-0023試験）[承認時評価資料]

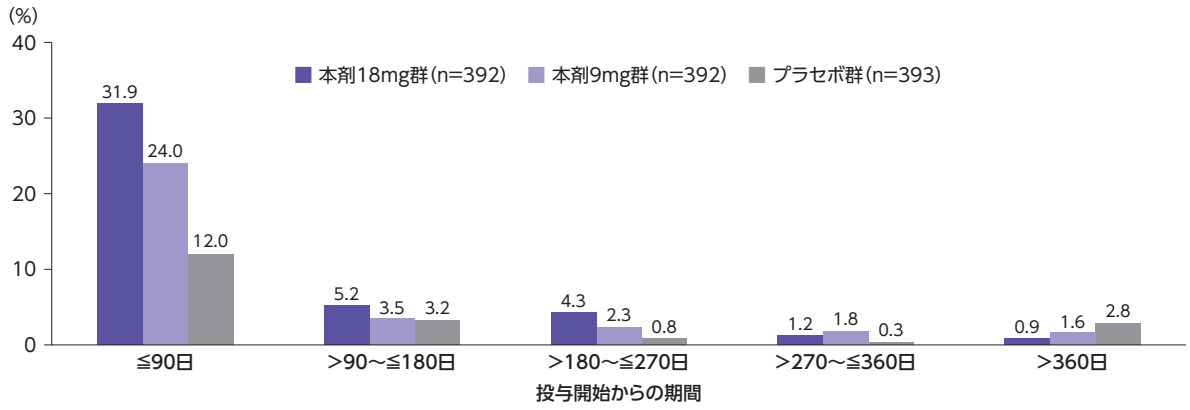
6. 用法及び用量
通常、成人にはネランドミラストとして1回18mgを1日2回経口投与する。
なお、患者の忍容性に応じて、1回9mg 1日2回に減量することができる。
7. 用法及び用量に関連する注意（抜粋）
7.1 ピルフェニドン又は強い若しくは中程度のCYP3A誘導剤と併用する場合は、本剤の投与量を1回9mg 1日2回に減量しないこと。

④ 発現時期

PTの「下痢」で報告された有害事象について、発現時期別の発現割合は以下のとおりでした。

FIBRONEER™-IPF

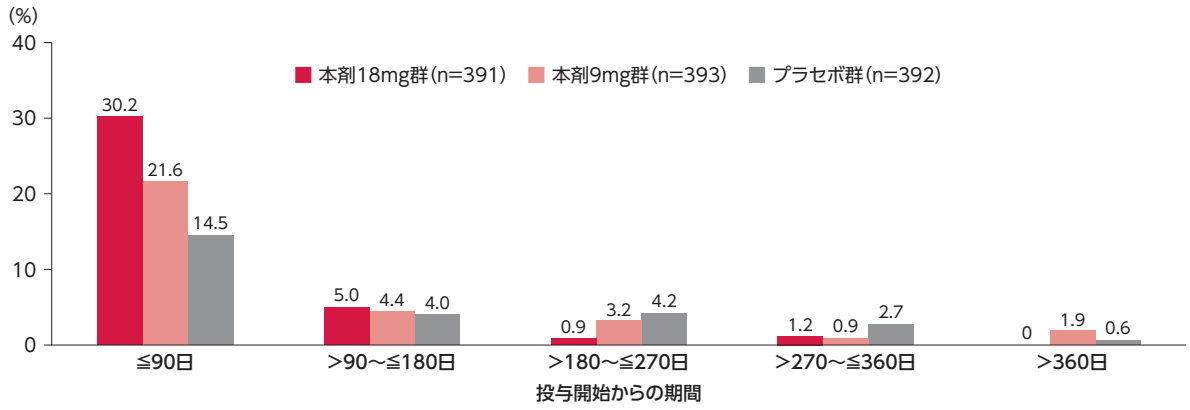
■発現時期別の下痢の発現割合（Treated set）[DBL2]



MedDRA/J version 27.1
社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（1305-0014試験）[承認時評価資料]
Oldham JM. et al.: Am J Respir Crit Care Med 2026; 212(5): 972-980. 本試験はベーリンガーインゲルハイム社の支援により行われました。

FIBRONEER™-ILD

■発現時期別の下痢の発現割合（Treated set）[DBL1]



MedDRA/J version 27.1
社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（1305-0023試験）[承認時評価資料]

⑤ 第Ⅲ相試験での対応

FIBRONEER™-IPF及びFIBRONEER™-ILDのプロトコルでは、下痢を管理するための介入方法（食事療法、治療薬投与、抗線維化薬の減量）を組み合わせて被験者の下痢を管理・治療することが許容・推奨されていました。

- 食事療法：有害事象として認められた下痢のうち、食事療法が行われた割合は、FIBRONEER™-IPFでは、本剤9mg群18.0%（32/178回）、FIBRONEER™-ILDでは、本剤9mg群17.1%（29/170回）において最も高値でした。
- 止瀉薬投与：止瀉薬投与が行われた割合は、FIBRONEER™-IPFでは、本剤9mg群69.7%（124/178回）、FIBRONEER™-ILDでは、本剤9mg群60.6%（103/170回）において最も高値でした。最もよく使用された止瀉薬はロペラミドでした。
- 抗線維化薬の減量：ベースラインから使用していた抗線維化薬の減量が行われた割合は、FIBRONEER™-IPFでは、本剤9mg群14.1%（22/156回）、FIBRONEER™-ILDでは、本剤18mg群17.8%（21/118回）で最も高値でした。

FIBRONEER™-IPF **FIBRONEER™-ILD**

■FIBRONEER™-IPF/ILDにおける下痢の管理ガイダンス

事象の重症度に応じて、以下の管理戦略が推奨される。

- 食事の変更の可能性を含む、患者のカウンセリング
- モニタリングと十分な水分補給の維持
- ロペラミド又はその他の止瀉薬による治療
- 抗線維化薬の投与を受けている患者では、各電子添文に記載されている管理戦略（例：減量及び/又は一時中断）に従うこと。

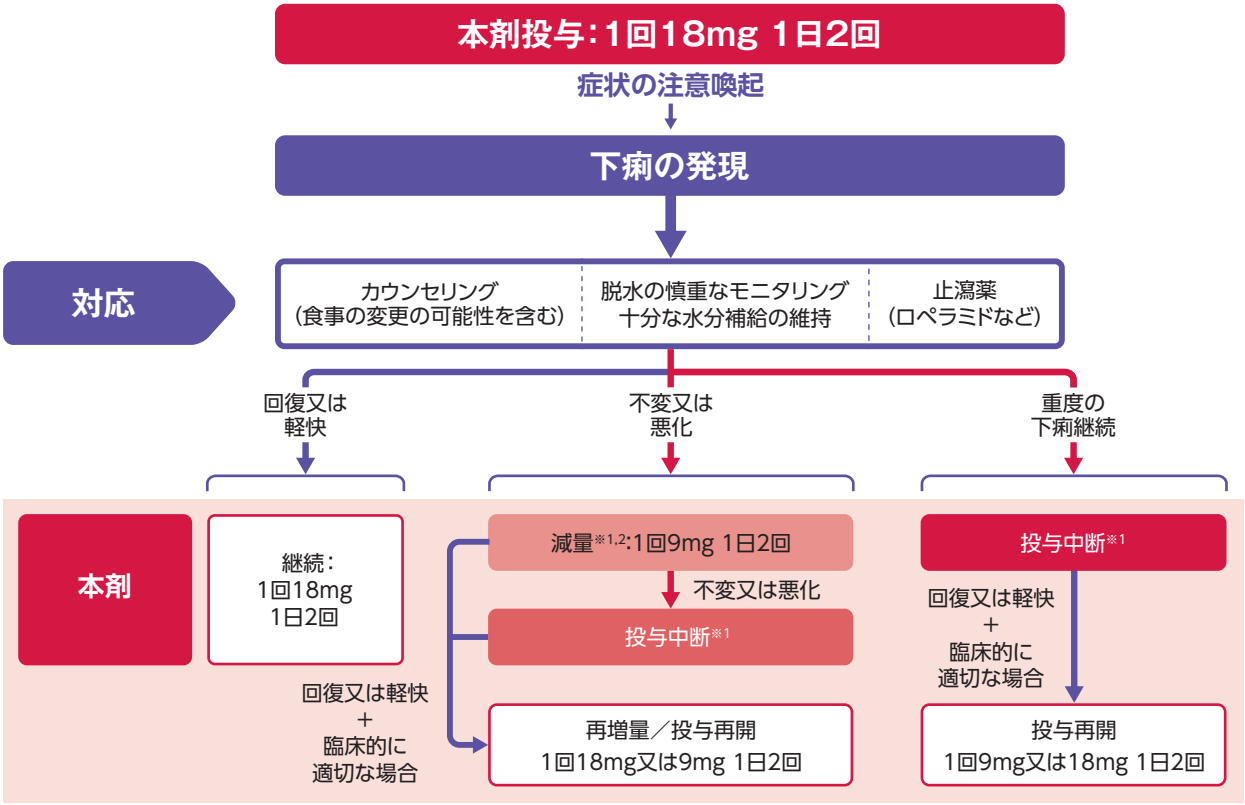
治験薬投与の一時的な中断を検討することができる。

治験担当医師の評価に基づき患者が回復した時点で、治験薬投与を再開してもよい。

⑥ 対処法

下痢に対する対処法の例

■本剤単剤投与の場合の用法及び用量の調整



※1 減量又は投与中断により回復又は軽快をみた場合、医師の判断により再増量又は投与再開を検討してください。
再増量又は投与再開の場合は慎重に投与し、投与後は患者の状態を十分に観察してください。
※2 ピルフェニドン又は強い若しくは中程度のCYP3A誘導剤と併用する場合は、本剤の投与量を1回9mg 1日2回に減量しないでください。

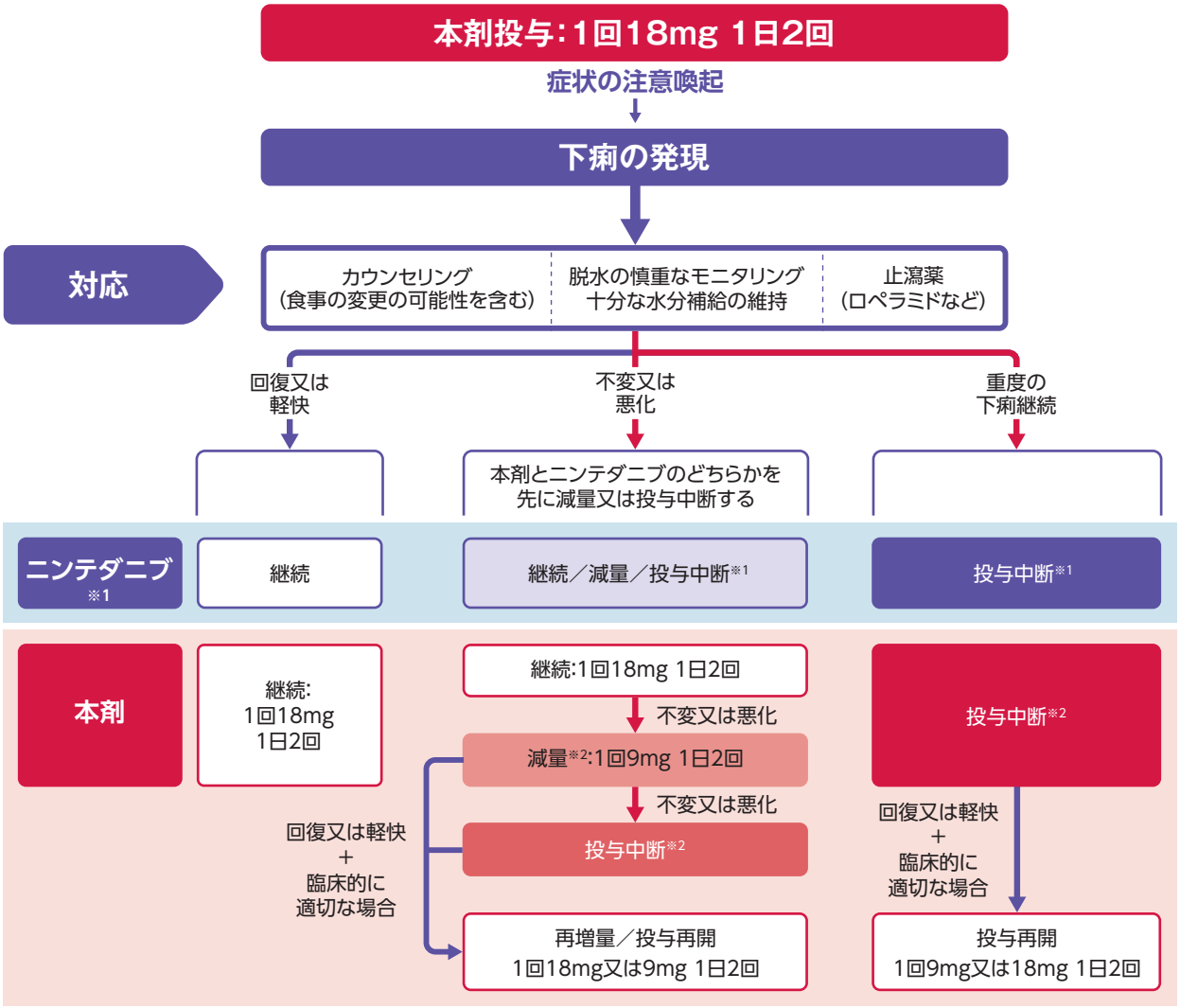
軽度（Grade 1：ベースラインと比べて4回未満/日の排便回数増加）
中等度（Grade 2：ベースラインと比べて4～6回/日の排便回数増加）
重度（Grade 3：ベースラインと比べて7回以上/日の排便回数増加）

6. 用法及び用量
通常、成人にはネランドミラストとして1回18mgを1日2回経口投与する。
なお、患者の忍容性に応じて、1回9mg 1日2回に減量することができる。
7. 用法及び用量に関連する注意（抜粋）
7.1 ピルフェニドン又は強い若しくは中程度のCYP3A誘導剤と併用する場合は、本剤の投与量を1回9mg 1日2回に減量しないこと。

7 主な副作用・有害事象に関する注意事項

■ニンテダニブ※1を併用投与した場合の本剤の用法及び用量の調整

本剤とニンテダニブを併用投与する場合の投与開始の順序や投与方法は、各薬剤の電子添文をご参照のうえ、医師の判断によりご検討ください。また、本剤とニンテダニブのどちらを先に減量又は投与中断するかは、投与開始の順序などを加味して臨床判断してください。



※1 ニンテダニブの投与については、ニンテダニブの電子化された添付文書に準拠したご対応をお願いします。
※2 減量又は投与中断により回復又は軽快をみた場合、医師の判断により再増量又は投与再開を検討してください。
再増量又は投与再開の場合は慎重に投与し、投与後は患者の状態を十分に観察してください。

軽度（Grade 1：ベースラインと比べて4回未満/日の排便回数増加）
中等度（Grade 2：ベースラインと比べて4～6回/日の排便回数増加）
重度（Grade 3：ベースラインと比べて7回以上/日の排便回数増加）

下痢に対する、標準的な対症療法(ロペラミドなどの止瀉薬の投与)を行ってください。適切な対症療法にもかかわらず、下痢が継続する場合には、本剤の減量・中断又は投与中止を考慮してください。
患者指導については、下記を参考に行ってください。

下痢に関する患者指導のポイント

- 本剤の投与前に、患者に下剤、便秘剤、下痢の原因となる薬剤やサプリメントなど、併用薬をご確認ください。
- 本剤の投与により下痢が発現した場合又は継続する場合は、医療機関を受診するように指導してください。
- 下記のような点を注意するように、食事の指導を行ってください。
  - ・脱水症状を防ぐため、十分な水分をとる。室温に戻してゆっくり飲む。
  - ・辛い食べ物や揚げ物などの脂っこい食べ物を避ける。
  - ・脂肪分、香辛料の強い食品、甘い物、カフェインを多く含む物、アルコール、炭酸飲料、牛乳、乳製品などを避ける。
  - ・一度にたくさん食べたり、過食を避ける。少量に分け、頻回に食べる。

Nutritionist Resource, Diarrhea
http://www.nutritionist-resource.org.uk/articles

(2) 悪心

① 発現状況

FIBRONEER™-IPF及びFIBRONEER™-ILDにおける有害事象又は副作用としての悪心の発現割合は以下のとおりでした。

FIBRONEER™-IPF

■悪心の発現割合(Treated set) [DBL2]

	本剤18mg群 (n=392)		本剤9mg群 (n=392)		プラセボ群 (n=393)	
	N(%)	発現率/100人・年	N(%)	発現率/100人・年	N(%)	発現率/100人・年
悪心(有害事象)	34(8.7)	7.4	36(9.2)	7.9	28(7.1)	6.1
悪心((副作用)	20(5.1)	4.3	21(5.4)	4.5	18(4.6)	3.8

MedDRA/J version 27.1
社内資料:国際共同第Ⅲ相試験(1305-0014試験)[承認時評価資料]
Oldham JM. et al.: Am J Respir Crit Care Med 2026; 212(5): 972-980. 本試験はベーリンガーインゲルハイム社の支援により行われました。

FIBRONEER™-ILD

■悪心の発現割合(Treated set) [DBL1]

	本剤18mg群 (n=391)		本剤9mg群 (n=393)		プラセボ群 (n=392)	
	N(%)	発現率/100人・年	N(%)	発現率/100人・年	N(%)	発現率/100人・年
悪心(有害事象)	43(11.0)	10.0	35(8.9)	7.8	28(7.1)	6.2
悪心(副作用)	25(6.4)	5.6	18(4.6)	3.9	12(3.1)	2.6

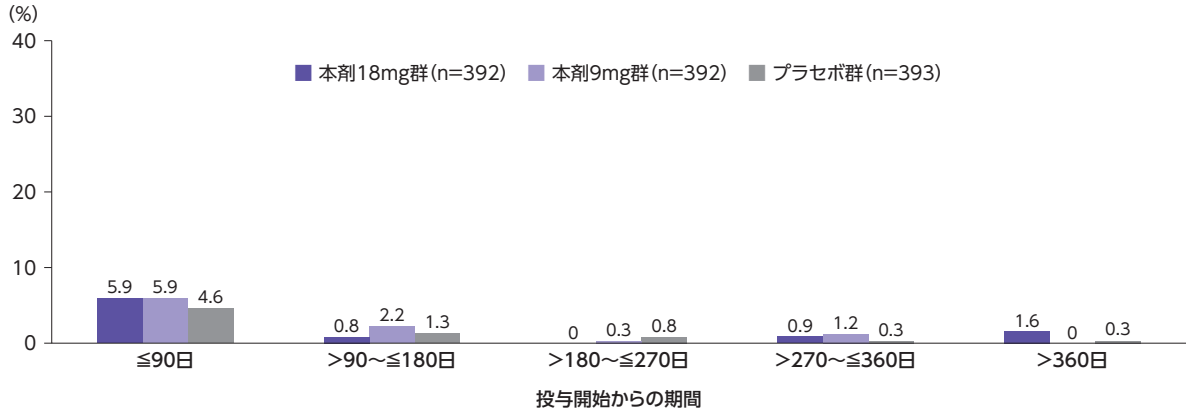
MedDRA/J version 27.1
社内資料:国際共同第Ⅲ相試験(1305-0023試験)[承認時評価資料]

② 発現時期

PTの「悪心」で報告された有害事象について、発現時期別の発現割合は以下のとおりでした。
悪心の初回発現は、いずれの投与群においても主に治験薬の投与開始日から90日以内に認められました。

FIBRONEER™-IPF

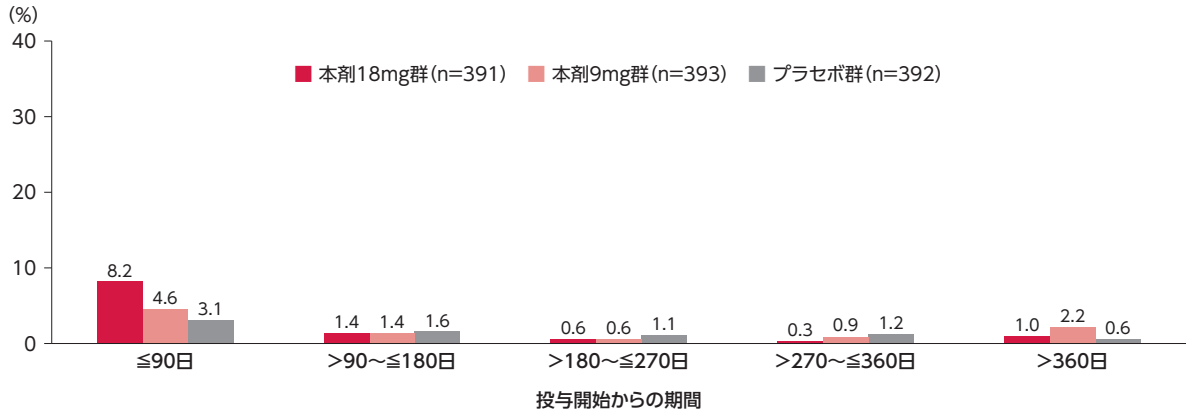
■発現時期別の悪心の発現割合（Treated set）[DBL2]



MedDRA/J version 27.1
社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（1305-0014試験）[承認時評価資料]
Oldham JM. et al.: Am J Respir Crit Care Med 2026; 212(5): 972-980. 本試験はベーリンガーインゲルハイム社の支援により行われました。

FIBRONEER™-ILD

■発現時期別の悪心の発現割合（Treated set）[DBL1]



MedDRA/J version 27.1
社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（1305-0023試験）[承認時評価資料]

③ 患者背景

FIBRONEER™-IPF/ILDの併合解析において、有害事象として発現した悪心については、年齢別の部分集団を除くすべての部分集団で、プラセボ群と比較して本剤群で発現割合が高かったことが報告されています。年齢別の部分集団も、65歳以上の集団では、プラセボ群と比較して本剤群で高かったことが報告されています。

FIBRONEER™-IPF/ILDの併合解析において、有害事象として発現した悪心については、抗線維化薬使用なしの患者集団と比較してニンテダニブ又はピルフェニドン使用ありの患者集団で発現割合が高かったことが報告されています。

④ 重症度(CTCAE Grade)及び重篤性

重篤な有害事象として悪心が認められた患者は、FIBRONEER™-IPFで1例(本剤18mg群392例中1例)であり、FIBRONEER™-ILDでは認められませんでした。治験薬の投与中止に至った有害事象として悪心が認められた患者は、FIBRONEER™-IPFで7例(本剤18mg群392例中4例、本剤9mg群392例中1例、プラセボ群393例中2例)、FIBRONEER™-ILDで3例(本剤18mg群391例中2例、本剤9mg群393例中1例)でした。

有害事象として重度(CTCAE Grade 3以上)の悪心は、FIBRONEER™-IPF/ILDの併合解析において、本剤18mg群で783例中1例に認められました。

軽度(Grade 1:摂食習慣に影響のない食欲低下を伴う悪心)
中等度(Grade 2:顕著な体重減少、脱水または栄養失調を伴わない経口摂取量の減少を伴う悪心)
重度(Grade 3:カロリーや水分の経口摂取が不十分な悪心;経管栄養/非経口栄養/入院を要する悪心)
生命を脅かす(Grade 4)
致死的(Grade 5)

⑤ 対処法

悪心に対する標準的な対症療法を行ってください。適切な対症療法にもかかわらず、症状が継続する場合には、本剤の減量・中断を考慮してください。

患者指導については、下記を参考に行ってください。

■ 悪心に関する患者指導のポイント

- 本剤の投与により悪心が発現した場合又は継続する場合は、医療機関を受診するように指導してください。
- 下記のような点を注意するように、食事や生活の指導を行ってください。
  - ・一度にたくさん食べたり、過食を避ける。少量に分け、頻回に食べる。
  - ・あっさりとした冷たい物(リンゴジュースなど)を飲む。
  - ・水分をとるときは、食事の前後少なくとも1時間あける。
  - ・ゆっくりと飲食し、消化しやすいように、よく噛む。
  - ・熱い物は冷ましてからのほうがにおいが気にならない。
  - ・氷などをなめる。
  - ・食後は椅子などに腰かけて安静にする(食後2時間は横にならない)。
  - ・揚げ物などの脂っこい物、刺激の強い食べ物、飲み物などの摂取や強いにおいのある物(香辛料、たばこ、香水など)を避ける。
  - ・しめつけの少ない洋服を着る。
  - ・吐気を催したときは、深呼吸する。
  - ・食欲が戻ったら、クラッカーやトーストなどの軽い食品から試す。
  - ・脱水症状を防ぐため十分な水分をとる。
  - ・脂肪分・香辛料の強い食品、甘いもの、牛乳、カフェイン、アルコールを避ける。

(3)体重減少

① 発現状況

FIBRONEER™-IPF及びFIBRONEER™-ILDにおける副作用としての体重減少の発現割合は以下のとおりでした。

FIBRONEER™-IPF

■ベースライン時の抗線維化薬使用状況別の患者集団における体重減少の発現割合（Treated set）[DBL2]

副作用	ベースライン時の抗線維化薬使用状況	本剤18mg群 (n=392)	本剤9mg群 (n=392)	プラセボ群 (n=393)
体重減少	全体集団	6.4% (25/392例)	3.8% (15/392例)	3.6% (14/393例)
	抗線維化薬使用なし	5.8% (5/87例)	0.0% (0/88例)	4.6% (4/87例)
	ニンテダニブ使用	10.1% (18/178例)	6.0% (11/184例)	4.6% (8/173例)
	ピルフェニドン使用	1.6% (2/127例)	—[a)]	1.5% (2/133例)

発現例数/評価例数（発現割合%）　MedDRA/J version 27.1
a)ピルフェニドンを併用している患者の用法及び用量は、18mg 1日2回投与であり、9mg 1日2回に減量しないこと。
社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（1305-0014試験）[承認時評価資料]
Oldham JM. et al.: Am J Respir Crit Care Med 2026; 212(5): 972-980. 本試験はベーリンガーインゲルハイム社の支援により行われました。

FIBRONEER™-ILD

■ベースライン時のニンテダニブ使用状況別の患者集団における体重減少の発現割合（Treated set）[DBL1]

副作用	ベースライン時のニンテダニブ使用状況	本剤18mg群 (n=391)	本剤9mg群 (n=393)	プラセボ群 (n=392)
体重減少	全体集団	4.4% (17/391例)	2.5% (10/393例)	1.8% (7/392例)
	ニンテダニブ使用なし	3.2% (7/220例)	1.8% (4/220例)	1.4% (3/222例)
	ニンテダニブ使用[a)]	5.9% (10/171例)	3.5% (6/173例)	2.4% (4/170例)

発現例数/評価例数（発現割合%）　MedDRA/J version 27.1
a)ベースライン時にピルフェニドンを使用していた被験者が2例含まれている。
社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（1305-0023試験）[承認時評価資料]

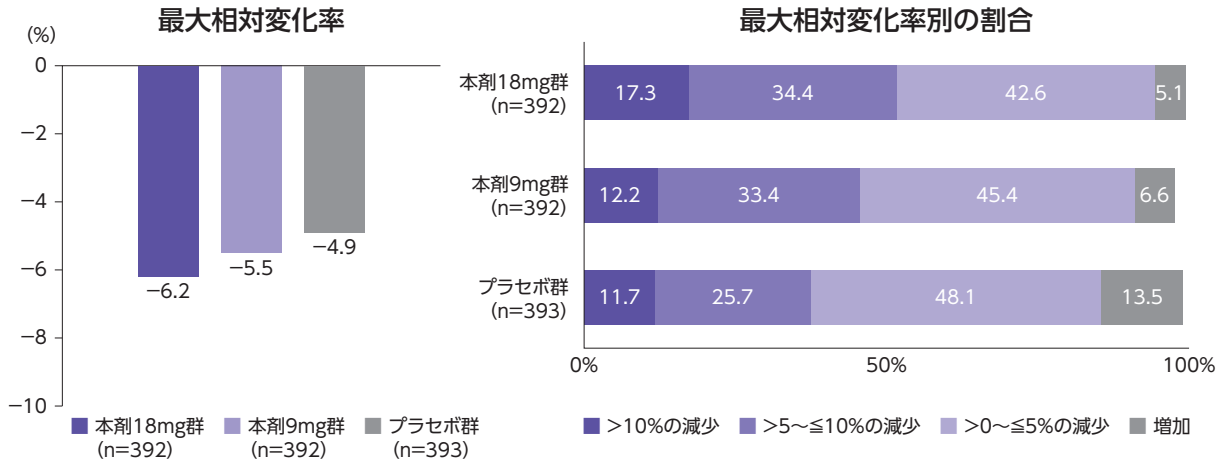
6. 用法及び用量
通常、成人にはネランドミラストとして1回18mgを1日2回経口投与する。
なお、患者の忍容性に応じて、1回9mg 1日2回に減量することができる。
7. 用法及び用量に関連する注意（抜粋）
7.1 ピルフェニドン又は強い若しくは中程度のCYP3A誘導剤と併用する場合は、本剤の投与量を1回9mg 1日2回に減量しないこと。

② 重症度及び重篤性

FIBRONEER™-IPF

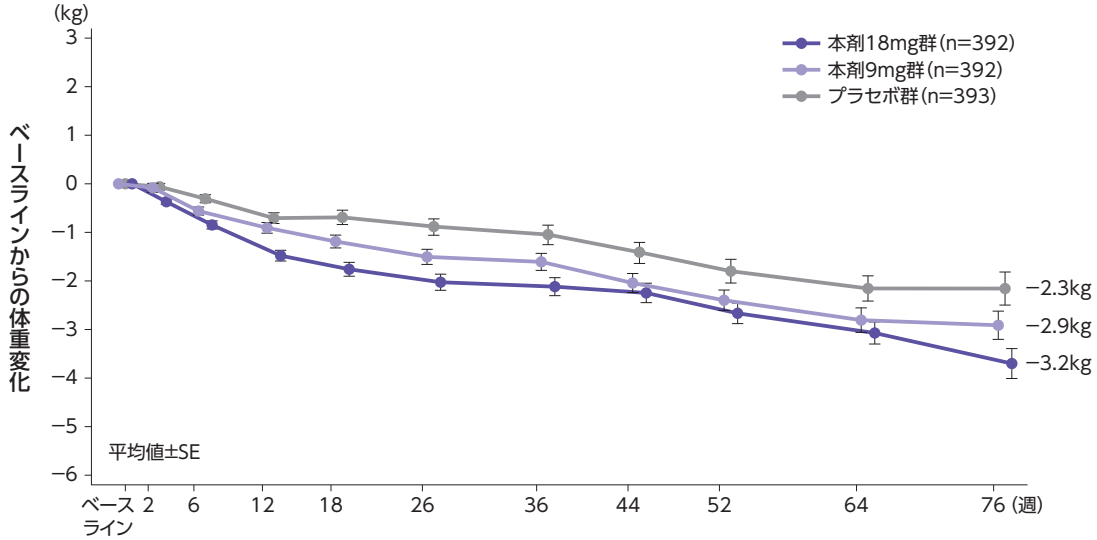
FIBRONEER™-IPFにおいて、重篤な有害事象としての体重減少は、本剤18mg群392例中1例、本剤9mg群392例中1例、治験薬の投与中止に至った有害事象としての体重減少は、本剤18mg群392例中3例、本剤9mg群392例中2例に認められました。

■体重のベースラインからの最大相対変化率（Treated set）[DBL2]



■体重のベースラインからの経時的変化

ベースラインからの体重の絶対変化量の平均値は以下のとおり推移し、治験薬投与下の最終値は、本剤18mg群−3.2kg、本剤9mg群−2.9kg、プラセボ群−2.3kgでした。



Number of patients

	ベースライン	2	6	12	18	26	36	44	52	64	76 (週)
本剤18mg群	392	383	375	366	355	344	330	317	312	302	217
本剤9mg群	392	380	376	367	362	353	340	329	317	297	213
プラセボ群	393	385	383	372	363	350	332	326	315	300	207

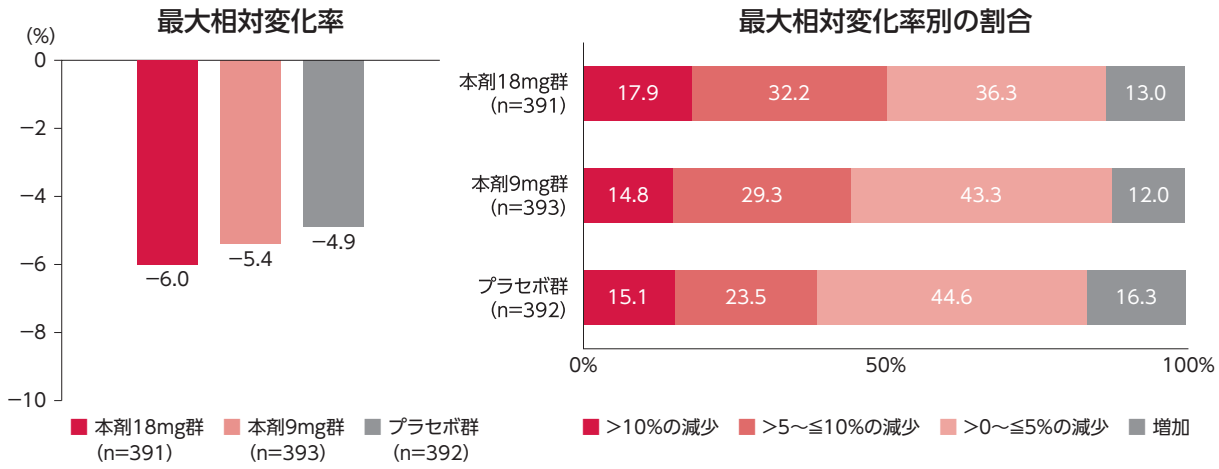
社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（1305-0014試験）[承認時評価資料]

Oldham JM. et al.: Am J Respir Crit Care Med 2026; 212(5): 972-980. 本試験はベーリンガーインゲルハイム社の支援により行われました。

FIBRONEER™-ILD

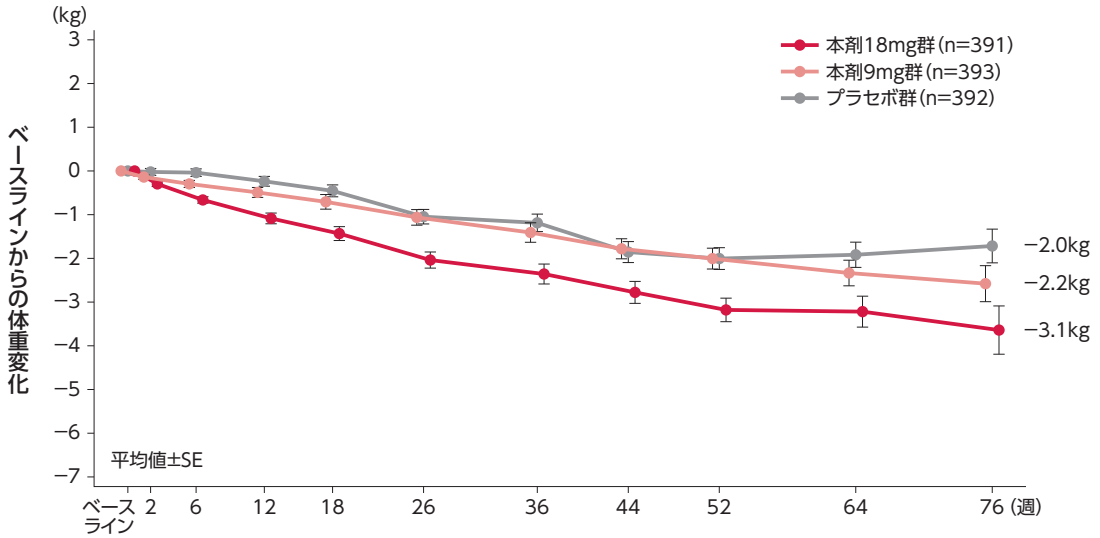
重篤な有害事象としての体重減少は、いずれの投与群でも認められず、治験薬の投与中止に至った有害事象としての体重減少は、本剤18mg群391例中2例、プラセボ群392例中1例に認められました。Grade 3以上の有害事象としての体重減少はニンテダニブ使用ありの患者集団でのみ認められ、治験薬の投与中止に至った有害事象としての体重減少は、ニンテダニブ使用なしの1例を除いてすべてニンテダニブ使用ありの患者集団で認められました。

■体重のベースラインからの最大相対変化率（Treated set）[DBL1]



■体重のベースラインからの経時的変化

ベースラインからの体重の絶対変化量の平均値は以下のとおり推移し、治験薬投与下の最終値は、本剤18mg群−3.1kg、本剤9mg群−2.2kg、プラセボ群−2.0kgでした。



Number of patients

	ベースライン	2	6	12	18	26	36	44	52	64	76（週）
本剤18mg群	391	380	379	364	351	337	322	311	308	208	96
本剤9mg群	393	386	379	362	354	343	333	325	315	222	100
プラセボ群	392	384	377	369	363	352	336	325	316	213	93

社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（1305-0023試験）[承認時評価資料]

③ 患者背景

- FIBRONEER™-IPFにおいて、有害事象としての体重減少の発現割合は、ベースライン時に抗線維化薬使用なしの患者集団又はピルフェニドン使用ありの患者集団と比較して、ニンテダニブ使用ありの患者集団で高かったことが報告されています。

6. 用法及び用量
通常、成人にはネランドミラストとして1回18mgを1日2回経口投与する。
なお、患者の忍容性に応じて、1回9mg 1日2回に減量することができる。
7. 用法及び用量に関連する注意（抜粋）
7.1 ピルフェニドン又は強い若しくは中程度のCYP3A誘導剤と併用する場合は、本剤の投与量を1回9mg 1日2回に減量しないこと。

部分集団における体重減少の発現状況

FIBRONEER™-IPF

■部分集団における体重減少の発現状況（Treated set）[DBL2]

部分集団	本剤18mg群			本剤9mg群			プラセボ群		
	N	n(%)	発現率/100人・年	N	n(%)	発現率/100人・年	N	n(%)	発現率/100人・年
全患者	392	49(12.5)	11.0	392	44(11.2)	9.5	393	38(9.7)	8.3
性別									
男性	323	43(13.3)	11.7	317	39(12.3)	10.5	337	33(9.8)	8.5
女性	69	6(8.7)	7.9	75	5(6.7)	5.6	56	5(8.9)	7.0
年齢									
65歳未満	83	5(6.0)	4.9	78	6(7.7)	6.0	86	6(7.0)	5.7
65歳以上	309	44(14.2)	12.9	314	38(12.1)	10.5	307	32(10.4)	9.1
人種									
白人	258	28(10.9)	9.7	266	32(12.0)	10.3	273	25(9.2)	7.8
アジア人	132	21(15.9)	13.7	123	11(8.9)	7.4	118	12(10.2)	8.9
黒人/アフリカ系アメリカ人	1	0(0)	0	3	1(33.3)	29.8	2	1(50.0)	63.2
民族									
非ヒスパニック系またはラテン系以外	349	46(13.2)	11.8	369	43(11.7)	9.8	365	35(9.6)	8.3
ヒスパニック系またはラテン系	43	3(7.0)	5.7	23	1(4.4)	4.1	28	3(10.7)	8.8
ベースライン時の%FVC									
70%以下	131	18(13.7)	13.3	124	16(12.9)	11.6	133	19(14.3)	13.7
70%超	261	31(11.9)	10.1	268	28(10.5)	8.7	260	19(7.3)	6.0
ベースライン時の抗線維化薬使用									
抗線維化薬使用なし	87	8(9.2)	7.4	88	2(2.3)	1.9	87	7(8.1)	6.9
ニンテダニブ	178	31(17.4)	17.8	184	26(14.1)	12.5	173	23(13.3)	11.7
ピルフェニドン[a)]	127	10(7.9)	6.2	120	16(13.3)	10.9	133	8(6.0)	5.0
ベースライン時の体重									
65kg未満	83	13(15.7)	14.2	100	14(14.0)	12.5	72	7(9.7)	8.9
65kg以上	309	36(11.7)	10.2	292	30(10.3)	8.6	321	31(9.7)	8.2

a)ピルフェニドンを併用している患者の用法及び用量は、18mg 1日2回投与であり、9mg 1日2回に減量しないこと。

MedDRA/J version 27.1

社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（1305-0014試験）[承認時評価資料]

Oldham JM. et al.: Am J Respir Crit Care Med 2026; 212(5): 972-980. 本試験はベーリンガーインゲルハイム社の支援により行われました。

6. 用法及び用量
通常、成人にはネランドミラストとして1回18mgを1日2回経口投与する。
なお、患者の忍容性に応じて、1回9mg 1日2回に減量することができる。
7. 用法及び用量に関連する注意（抜粋）
7.1 ピルフェニドン又は強い若しくは中程度のCYP3A誘導剤と併用する場合は、本剤の投与量を1回9mg 1日2回に減量しないこと。

FIBRONEER™-ILD

■部分集団における体重減少の発現状況（Treated set）[DBL1]

部分集団	本剤18mg群			本剤9mg群			プラセボ群		
	N	n(%)	発現率/100人・年	N	n(%)	発現率/100人・年	N	n(%)	発現率/100人・年
全患者	391	49(12.5)	11.5	393	36(9.2)	8.0	392	26(6.6)	5.7
性別									
男性	220	32(14.6)	14.1	203	14(6.9)	5.9	231	16(6.9)	6.1
女性	171	17(9.9)	8.5	190	22(11.6)	10.2	161	10(6.2)	5.2
年齢									
65歳未満	152	11(7.2)	6.1	142	10(7.0)	6.0	149	10(6.7)	5.5
65歳以上	239	38(15.9)	15.3	251	26(10.4)	9.1	243	16(6.6)	5.9
人種									
白人	235	24(10.2)	9.5	224	12(5.4)	4.8	226	10(4.4)	3.9
アジア人	145	25(17.2)	15.4	161	24(14.9)	12.5	154	15(9.7)	8.2
黒人/アフリカ系アメリカ人	6	0(0.0)	0.0	3	0(0.0)	0.0	7	1(14.3)	12.3
民族									
非ヒスパニック系またはラテン系以外	334	48(14.4)	13.4	333	34(10.2)	8.9	339	25(7.4)	6.3
ヒスパニック系またはラテン系	57	1(1.8)	1.5	60	2(3.3)	2.8	53	1(1.9)	1.7
ベースライン時の%FVC									
70%以下	194	26(13.4)	12.3	202	23(11.4)	10.3	214	22(10.3)	9.3
70%超	197	23(11.7)	10.7	191	13(6.8)	5.7	178	4(2.3)	1.8
ベースライン時の抗線維化薬使用									
抗線維化薬使用なし	220	28(12.7)	11.3	220	18(8.2)	6.9	222	11(5.0)	4.3
ニンテダニブ[a)]	171	21(12.3)	11.7	173	18(10.4)	9.4	170	15(8.8)	7.6
ベースライン時の体重									
65kg未満	127	18(14.2)	13.2	150	22(14.7)	13.0	131	11(8.4)	7.2
65kg以上	264	31(11.7)	10.6	243	14(5.8)	5.0	261	15(5.8)	5.0
ベースライン時のHRCTパターン									
UIP/UIP様線維化パターン	275	38(13.8)	12.7	290	29(10.0)	8.6	275	19(6.9)	6.0
その他の線維化パターン	116	11(9.5)	8.6	103	7(6.8)	6.1	117	7(6.0)	5.0
ILDの臨床診断の分類									
特発性非特異的間質性肺炎	82	4(4.9)	4.4	73	3(4.1)	3.6	73	3(4.1)	3.3
分類不能型特発性間質性肺炎	73	10(13.7)	13.0	76	10(13.2)	12.0	82	10(12.2)	11.2
過敏性肺炎	73	6(8.2)	7.7	83	6(7.2)	6.7	77	3(3.9)	3.4
自己免疫性ILD	113	16(14.2)	12.6	112	11(9.8)	8.0	100	4(4.0)	3.4
その他のILD	50	13(26.0)	24.2	49	6(12.2)	10.6	60	6(10.0)	9.1

a)ベースライン時にピルフェニドンを使用していた被験者が2例含まれている。

MedDRA/J version 27.1

社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（1305-0023試験）[承認時評価資料]

BMIカテゴリー別の体重の変化

BMIカテゴリー別の部分集団における体重変化は以下のとおりでした。

FIBRONEER™-IPF

ベースライン時のBMIカテゴリー別のすべての部分集団で、ベースラインからDBL2までに体重の減少がみられ、ベースラインからの最大相対変化率の平均値は−2.62%～−7.05%でした。

■BMIカテゴリー別の体重のベースラインからの最大相対変化率※1 (Treated set) [DBL2]

	本剤18mg群 N(%)	本剤9mg群 N(%)	プラセボ群 N(%)
全体集団			
>10%の減少	68(17.4)	48(12.5)	46(11.8)
>5～≦10%の減少	135(34.6)	131(34.2)	101(26.0)
>0～≦5%の減少	167(42.8)	178(46.5)	189(48.6)
増加	20(5.1)	26(6.8)	53(13.6)
BMI<18.5			
>10%の減少	0	1(16.7)	0
>5～≦10%の減少	4(80.0)	1(16.7)	1(33.3)
>0～≦5%の減少	1(20.0)	3(50.0)	1(33.3)
増加	0	1(16.7)	1(33.3)
BMI 18.5～<25			
>10%の減少	18(13.4)	19(13.4)	10(7.0)
>5～≦10%の減少	52(38.8)	47(33.1)	36(25.2)
>0～≦5%の減少	56(41.8)	64(45.1)	69(48.3)
増加	8(6.0)	12(8.5)	28(19.6)
BMI 25～<30			
>10%の減少	32(17.6)	15(8.6)	25(13.8)
>5～≦10%の減少	59(32.4)	62(35.6)	55(30.4)
>0～≦5%の減少	82(45.1)	86(49.4)	85(47.0)
増加	9(4.9)	11(6.3)	16(8.8)
BMI≧30			
>10%の減少	18(26.1)	13(21.3)	11(17.7)
>5～≦10%の減少	20(29.0)	21(34.4)	9(14.5)
>0～≦5%の減少	28(40.6)	25(41.0)	34(54.8)
増加	3(4.3)	2(3.3)	8(12.9)

※1 本剤18mg群390例、本剤9mg群383例、プラセボ群389例のデータから、体重のベースラインからの最大相対減少率のカテゴリー別の患者割合を算出した。

社内資料：国際共同第Ⅲ相試験(1305-0014試験)[承認時評価資料]

Oldham JM. et al.: Am J Respir Crit Care Med 2026; 212(5): 972-980. 本試験はベーリンガーインゲルハイム社の支援により行われました。

FIBRONEER™-ILD

ベースライン時のBMIカテゴリー別のすべての部分集団で、試験全体を通して体重の減少がみられ、ベースラインからの最大相対減少率の平均値は−3.4%〜−7.4%でした。

■BMIカテゴリー別の体重のベースラインからの最大相対変化率※1（Treated set）[DBL1]

	本剤18mg群 N(%)	本剤9mg群 N(%)	プラセボ群 N(%)
全体集団			
>10%の減少	70(18.0)	58(14.9)	59(15.1)
>5〜≦10%の減少	126(32.4)	115(29.5)	92(23.6)
>0〜≦5%の減少	142(36.5)	170(43.6)	175(44.9)
増加	51(13.1)	47(12.1)	64(16.4)
BMI<18.5			
>10%の減少	1(6.3)	1(10.0)	0
>5〜≦10%の減少	7(43.8)	4(40.0)	6(46.2)
>0〜≦5%の減少	5(31.3)	4(40.0)	4(30.8)
増加	3(18.8)	1(10.0)	3(23.1)
BMI 18.5〜<25			
>10%の減少	21(14.8)	27(17.9)	18(12.1)
>5〜≦10%の減少	51(35.9)	43(28.5)	29(19.5)
>0〜≦5%の減少	46(32.4)	69(45.7)	75(50.3)
増加	24(16.9)	12(7.9)	27(18.1)
BMI 25〜<30			
>10%の減少	23(16.3)	17(11.6)	27(21.4)
>5〜≦10%の減少	41(29.1)	42(28.8)	24(19.0)
>0〜≦5%の減少	61(43.3)	62(42.5)	57(45.2)
増加	16(11.3)	25(17.1)	18(14.3)
BMI≧30			
>10%の減少	25(27.8)	13(15.7)	14(13.7)
>5〜≦10%の減少	27(30.0)	26(31.3)	33(32.4)
>0〜≦5%の減少	30(33.3)	35(42.2)	39(38.2)
増加	8(8.9)	9(10.8)	16(15.7)

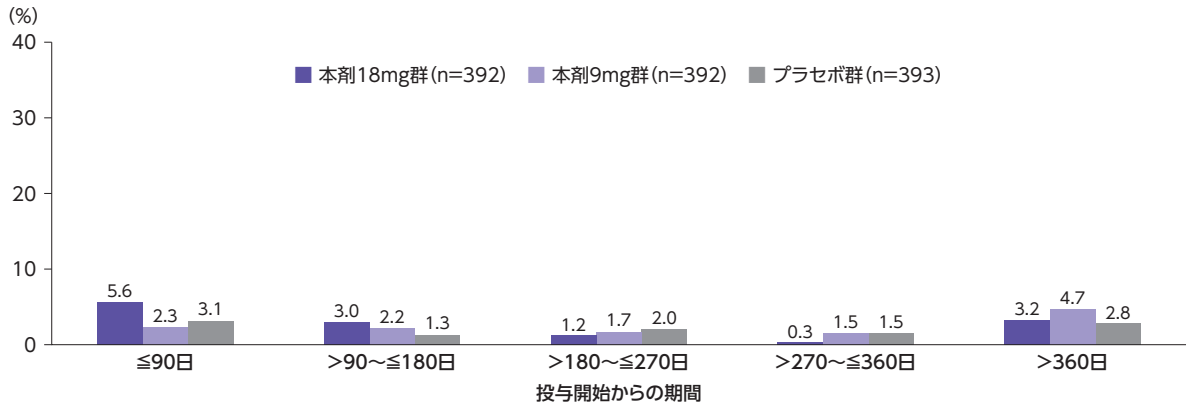
※1 本剤18mg群389例、本剤9mg群390例、プラセボ群390例のデータから、体重のベースラインからの最大相対減少率のカテゴリー別の患者割合を算出した。
社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（1305-0023試験）[承認時評価資料]

④ 発現時期

PTの「体重減少」で報告された有害事象について、発現時期別の発現割合は以下のとおりでした。

FIBRONEER™-IPF

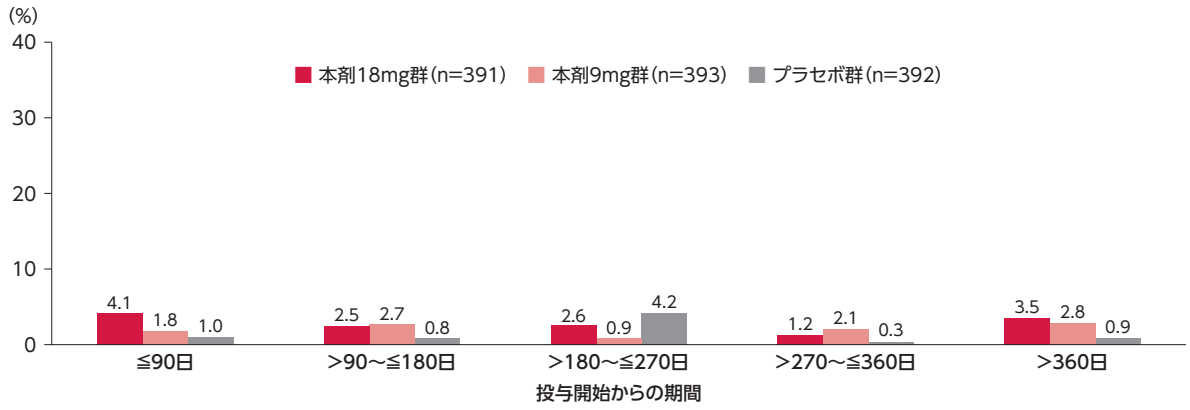
■発現時期別の体重減少の発現割合（Treated set）[DBL2]



MedDRA/J version 27.1
社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（1305-0014試験）[承認時評価資料]
Oldham JM. et al.: Am J Respir Crit Care Med 2026; 212(5): 972-980. 本試験はベーリンガーインゲルハイム社の支援により行われました。

FIBRONEER™-ILD

■発現時期別の体重減少の発現割合（Treated set）[DBL1]



MedDRA/J version 27.1
社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（1305-0023試験）[承認時評価資料]

⑤ 第Ⅲ相試験での対応

治験薬投与下の体重の最終値について、ベースラインからの平均値の減少はすべての投与群で認められ、その変化量は、プラセボ群と比べて本剤群で大きかったことが報告されています。体重の最大相対減少率が10%超であった被験者の割合は、プラセボ群及び本剤9mg群と比べて本剤18mg群で高値でした。

体重減少の有害事象により治験薬の投与中止に至った被験者は、FIBRONEER™-IPFでは、本剤18mg群392例中3例、本剤9mg群392例中2例、FIBRONEER™-ILDでは、本剤18mg群391例中2例、プラセボ群392例中1例でした。

⑥ 対処法

体重減少や食欲減退に対する、標準的な対症療法を行ってください。適切な対症療法にもかかわらず、症状が継続する場合には、本剤の減量・中断を考慮してください。
患者指導については、下記を参考に行ってください。

■ 体重減少や食欲減退に関する患者指導のポイント

- 食欲減退を伴わない体重減少も報告されています。
- 本剤の投与により体重減少や食欲減退が発現した場合又は継続する場合は、医療機関を受診するように指導してください。
- 下記のような点を注意するように、食事や生活の指導を行ってください[1)]。
  - ・1回の食事量を減らし、食事回数を増やす。
  - ・食事だけではなく、嗜好品などの補食を、食べられそうなときに食べる。
  - ・食べたいと思ったときにすぐに食べられるように、普段から好きなものなどを常備しておく。
  - ・少量の食事を小さな食器に盛る。
  - ・食事を楽しめる雰囲気を作る。
  - ・体重を定期的に測定し、体重減少に注意する。
  - ・食事だけでなく、水分もあまりとれなくなった場合には、医師に相談する。
  - ・栄養士による栄養指導を参考にする。

1)がん患者さんのための栄養治療ガイドライン2025年版：日本栄養治療学会：金原出版

(4)食欲減退

① 発現状況

FIBRONEER™-IPF及びFIBRONEER™-ILDにおける有害事象又は副作用としての食欲減退の発現割合は以下のとおりでした。

FIBRONEER™-IPF

■食欲減退の発現割合(Treated set)[DBL2]

	本剤18mg群 (n=392)		本剤9mg群 (n=392)		プラセボ群 (n=393)	
	N(%)	発現率/100人・年	N(%)	発現率/100人・年	N(%)	発現率/100人・年
食欲減退(有害事象)	40(10.2)	8.9	38(9.7)	8.2	27(6.9)	5.8
食欲減退(副作用)	19(4.9)	4.1	22(5.6)	4.7	10(2.5)	2.1

MedDRA/J version 27.1
社内資料:国際共同第Ⅲ相試験(1305-0014試験)[承認時評価資料]
Oldham JM. et al.: Am J Respir Crit Care Med 2026; 212(5): 972-980. 本試験はベーリンガーインゲルハイム社の支援により行われました。

FIBRONEER™-ILD

■食欲減退の発現割合(Treated set)[DBL1]

	本剤18mg群 (n=391)		本剤9mg群 (n=393)		プラセボ群 (n=392)	
	N(%)	発現率/100人・年	N(%)	発現率/100人・年	N(%)	発現率/100人・年
食欲減退(有害事象)	34(8.7)	7.7	26(6.6)	5.7	30(7.7)	6.7
食欲減退(副作用)	16(4.1)	3.5	15(3.8)	3.2	15(3.8)	3.3

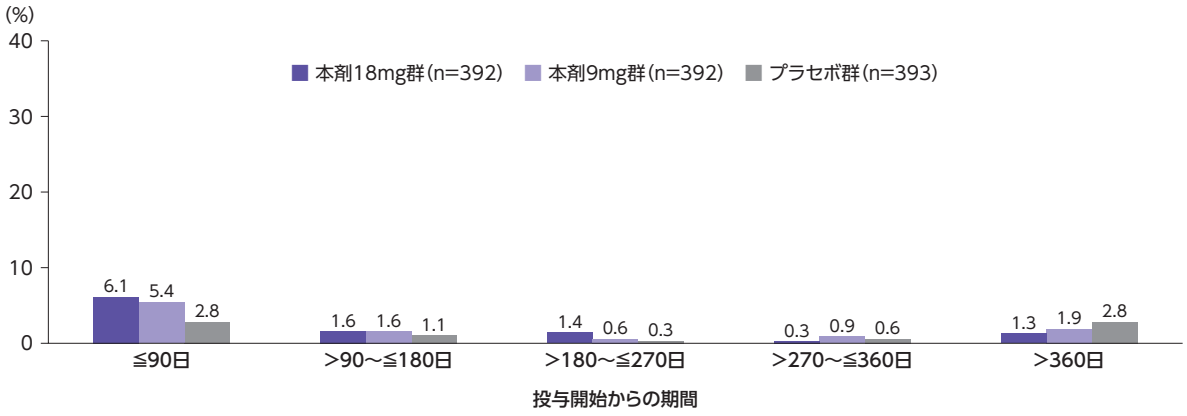
MedDRA/J version 27.1
社内資料:国際共同第Ⅲ相試験(1305-0023試験)[承認時評価資料]

② 発現時期

PTの「食欲減退」で報告された有害事象について、発現時期別の発現割合は以下のとおりでした。

FIBRONEER™-IPF

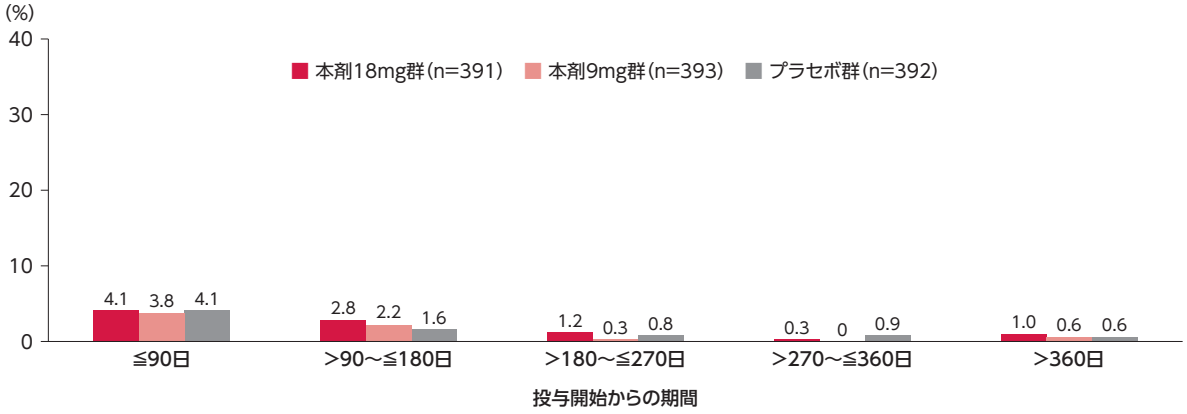
■発現時期別の食欲減退の発現割合（Treated set）[DBL2]



MedDRA/J version 27.1
社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（1305-0014試験）[承認時評価資料]
Oldham JM. et al.: Am J Respir Crit Care Med 2026; 212(5): 972-980. 本試験はベーリンガーインゲルハイム社の支援により行われました。

FIBRONEER™-ILD

■発現時期別の食欲減退の発現割合（Treated set）[DBL1]



MedDRA/J version 27.1
社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（1305-0023試験）[承認時評価資料]

③ 対処法

食欲減退への対処法は、本冊子の「(2)体重減少⑥対処法」の項をご参照ください。[⇒P.51]

(5)背部痛

① 発現状況

FIBRONEER™-IPF、FIBRONEER™-ILD及び併合解析における有害事象としての背部痛の発現割合は以下のとおりでした。

FIBRONEER™-IPF **FIBRONEER™-ILD**

FIBRONEER™-IPF/ILDの併合解析

■背部痛の発現割合

Trial / Safety topic	本剤18mg群	本剤9mg群	プラセボ群
FIBRONEER™-IPF 患者数 発現割合、n(%) リスク比(95%CI)	392 28(7.1) 1.75(0.96, 3.19)	392 24(6.1) 1.50(0.81, 2.79)	393 16(4.1) –
FIBRONEER™-ILD 患者数 発現割合、n(%) リスク比(95%CI)	391 25(6.4) 2.28(1.14, 4.57)	393 15(3.8) 1.36(0.63, 2.92)	392 11(2.8) –
併合解析 患者数 発現割合、n(%) リスク比(95%CI)	783 53(6.8) 1.97(1.25, 3.09)	785 39(5.0) 1.45(0.89, 2.34)	785 27(3.4) –

社内資料:国際共同第Ⅲ相試験(1305-0014試験)[承認時評価資料]
社内資料:国際共同第Ⅲ相試験(1305-0023試験)[承認時評価資料]
社内資料:国際共同第Ⅲ相試験併合解析(1305-0014試験及び1305-0023試験)[承認時評価資料]

- 副作用としての背部痛は、FIBRONEER™-IPFでは本剤9mg群1例、FIBRONEER™-ILDでは本剤9mg群1例に認められました。
- 背部痛は、IPF患者及びPPF患者に本剤を投与したときのAdverse Drug Reaction(ADR)として特定されたPTの1つです。
- IPF患者及びPPF患者における本剤の潜在的なADRを特定するために、サンプルサイズが最も大きく曝露期間が最も長いピボタル試験としてFIBRONEER™-IPF及びFIBRONEER™-ILDに焦点を当て、両試験の安全性データを用いて本剤群とプラセボ群の差について系統的に解析しました。各PTに対して数値基準を設定したスクリーニングアルゴリズムを用いて評価した結果、下痢、体重減少、食欲減退、悪心及び背部痛が特定されました。

② 対処法

観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤を減量又は投与を中止するなど適切な処置を行ってください。

(6) 心房細動

① 発現状況

FIBRONEER™-IPF、FIBRONEER™-ILD及び併合解析における有害事象としての心房細動の発現割合は以下のとおりでした。

FIBRONEER™-IPF **FIBRONEER™-ILD**

FIBRONEER™-IPF/ILDの併合解析

■心房細動の発現割合

Trial / Safety topic	本剤18mg群		本剤9mg群		プラセボ群	
	N(%)	発現率/100人・年	N(%)	発現率/100人・年	N(%)	発現率/100人・年
FIBRONEER™-IPF 患者数 PT心房細動	392(100) 10(2.6)	2.1	392(100) 7(1.8)	1.4	393(100) 5(1.3)	1.0
FIBRONEER™-ILD 患者数 PT心房細動	391(100) 10(2.6)	2.2	393(100) 7(1.8)	1.5	392(100) 1(0.3)	0.2
併合解析 患者数 PT心房細動	783(100) 20(2.6)	2.1	785(100) 14(1.8)	1.5	785(100) 6(0.8)	0.6

社内資料：国際共同第Ⅲ相試験(1305-0014試験)［承認時評価資料］
社内資料：国際共同第Ⅲ相試験(1305-0023試験)［承認時評価資料］
社内資料：国際共同第Ⅲ相試験併合解析(1305-0014試験及び1305-0023試験)［承認時評価資料］

- 副作用としての心房細動は、FIBRONEER™-IPFでは本剤9mg群1例に認められ、FIBRONEER™-ILDでは報告はありませんでした。
- 本剤の非臨床試験(ミニブタ、サル)では、心電図検査で計測した心血管系パラメータに本剤投与に関連した有害作用の報告はありませんでした。また、ヒト臨床曝露量の約7～10倍に相当する曝露量で、本剤投与による不整脈誘発の報告はありませんでした。

② 対処法

本剤の投与前に、心房細動の既知のリスク因子(高血圧性心疾患、冠動脈疾患、心不全及び弁膜症等の心疾患)や、心房細動に関連するリスク因子(肺高血圧症、閉塞性睡眠時無呼吸症候群、甲状腺機能亢進症、慢性腎臓病、糖尿病及びメタボリックシンドローム等)について、患者にご確認ください。
観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤を減量又は投与を中止するなど適切な処置を行ってください。

8 その他の安全性に関する情報

(1)特記すべき安全性に関する情報

FIBRONEER™-IPF及びFIBRONEER™-ILDでは、非臨床試験でみられた毒性所見、他のPDE4阻害薬の潜在的リスク又は特定されたリスク、本剤の作用機序による潜在的リスクに基づき、本剤の特記すべき安全性に関する項目として、血管炎、うつ病及び自殺関連事象、体重減少、消化器症状、悪性腫瘍、重篤な感染症、心血管系事象、DILI等について、試験期間中、前向きに検討しました。
本剤の投与にあたっては、これらの潜在的リスクにご注意ください。

FIBRONEER™-IPF/ILDの併合解析における、特記すべき安全性に関する項目の有害事象は以下のとおりです。

FIBRONEER™-IPF/ILDの併合解析

■特記すべき安全性に関する項目(Treated set)

安全性評価項目/PTまたはHLT	本剤18mg群 N(%)	本剤9mg群 N(%)	プラセボ群 N(%)
患者数	783(100.0)	785(100.0)	785(100.0)
血管炎(SMQ狭義)	6(0.8)	7(0.9)	4(0.5)
AESI 血管炎(SMQ広義)	6(0.8)	7(0.9)	6(0.8)
血管炎の確定例(判定委員会判定)	5(0.6)	3(0.4)	2(0.3)
自殺念慮および自殺行動(SMQ狭義)	6(0.8)	5(0.6)	4(0.5)
うつ病(sub-SMQ狭義)	98(12.5)	92(11.7)	94(12.0)
AESI 新規発症の重度のうつ病	9(1.2)	13(1.7)	11(1.4)
神経過敏および不安(HLGT)	81(10.3)	76(9.7)	78(9.9)
AESI 新規発症の重度の不安	6(0.8)	8(1.0)	9(1.2)
不眠症(HLT)	23(2.9)	31(4.0)	28(3.6)
体重減少(BIcMQ狭義)	98(12.5)	80(10.2)	64(8.2)
消化管症状(MedDRA query)	361(46.1)	308(39.2)	233(29.7)
下痢(PT)	309(39.5)	247(31.5)	170(21.7)
悪心(PT)	77(9.8)	71(9.0)	56(7.1)
嘔吐(PT)	48(6.1)	39(5.0)	43(5.5)
腹痛(HLT)	49(6.3)	48(6.1)	42(5.4)
悪性腫瘍(sub-SMQ狭義)	27(3.5)	31(4.0)	33(4.2)
重度・重篤・日和見感染症(結核感染症を含む)(SOC、SMQ狭義)	101(12.9)	102(13.0)	113(14.4)
AESI 重度・重篤・日和見感染症、または結核感染症	96(12.3)	91(11.6)	98(12.5)
MACE(BIcMQ狭義)	15(1.9)	20(2.6)	15(1.9)
MACE確定例(判定委員会判定、致死的・非致死的)	14(1.8)	18(2.3)	14(1.8)
頻脈性不整脈(SMQ狭義)	34(4.3)	26(3.3)	20(2.6)
QT延長(SMQ狭義)	2(0.3)	3(0.4)	2(0.3)
潜在的なDILI(sub-SMQ狭義)	38(4.9)	42(5.4)	51(6.5)
AESI 潜在的重度DILI	6(0.8)	2(0.3)	6(0.8)

AESI:特に注目すべき有害事象、BIcMQ:ベーリンガーインゲルハイムがカスタマイズしたMedDRA検索式、DILI:薬物性肝障害、HLGT:高位グループ語、HLT:高位語、MACE:主要心血管イベント、SMQ:MedDRA標準検索式、SOC:器官別大分類

MedDRA/J version 27.1

社内資料:国際共同第Ⅲ相試験併合解析(1305-0014試験及び1305-0023試験)[承認時評価資料]

(2)日本人における主な有害事象

全体集団のうち、FIBRONEER™-IPFでは11.5%(135/1,177例)、FIBRONEER™-ILDでは12.4%(146/1,176例)が日本人でした。

日本人集団における有害事象の概要

FIBRONEER™-IPF及びFIBRONEER™-ILDにおける有害事象の概要は以下のとおりでした。

FIBRONEER™-IPF

- 有害事象の発現割合は、本剤18mg群98.15%(53/54例)、本剤9mg群97.73%(43/44例)、プラセボ群97.30%(36/37例)でした。
- 重篤な有害事象の発現割合はプラセボ群と比較して本剤18mg群で低く、重度の有害事象の発現割合もプラセボ群と比較して本剤18mg群で低いことが報告されました。
- 本試験では、日本人集団のいずれの投与群でも死亡に至った有害事象は報告されませんでした。
- 副作用及び治験薬の投与中断に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群と比較して本剤18mg群及び本剤9mg群で高いことが報告されました。

■有害事象の概要(Treated set) [DBL2]

有害事象	本剤18mg群		本剤9mg群		プラセボ群	
	N(%)	発現率/100人・年	N(%)	発現率/100人・年	N(%)	発現率/100人・年
患者数	54(100.00)		44(100.00)		37(100.00)	
有害事象の発現例	53(98.15)	575.11	43(97.73)	423.45	36(97.30)	252.04
重度の有害事象(CTCAE Grade 3以上)	14(25.93)	25.06	17(38.64)	34.45	15(40.54)	37.87
副作用	33(61.11)	96.36	24(54.55)	71.41	12(32.43)	34.82
治験薬の投与中止に至った有害事象	9(16.67)	13.21	9(20.45)	16.09	10(27.03)	22.33
投与中断に至った有害事象	13(24.07)	22.87	9(20.45)	18.80	7(18.92)	18.20
重篤な有害事象	16(29.63)	28.44	17(38.64)	35.89	17(45.95)	44.26
死亡に至った有害事象	0(0.00)	0.00	0(0.00)	0.00	0(0.00)	0.00
生命を脅かす有害事象	0(0.00)	0.00	0(0.00)	0.00	0(0.00)	0.00
永続的な障害又は機能不全	0(0.00)	0.00	0(0.00)	0.00	0(0.00)	0.00
入院又は入院期間延長を要した有害事象	14(25.93)	24.00	15(34.09)	30.50	13(35.14)	33.33
先天異常又は出生異常	0(0.00)	0.00	0(0.00)	0.00	0(0.00)	0.00
その他の医学的に重要な重篤事象	8(14.81)	12.94	7(15.91)	13.27	9(24.32)	21.08

MedDRA/J version 27.1
社内資料:国際共同第Ⅲ相試験(1305-0014試験)[承認時評価資料]
Oldham JM. et al.: Am J Respir Crit Care Med 2026; 212(5): 972-980. 本試験はベーリンガーインゲルハイム社の支援により行われました。

FIBRONEER™-ILD

- 有害事象の発現割合は、本剤18mg群94.12%（48/51例）、本剤9mg群97.96%（48/49例）、プラセボ群95.65%（44/46例）でした。
- 死亡に至った有害事象は、本剤9mg群1例、プラセボ群4例に認められました。
- 副作用及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群と比較して本剤18mg群及び本剤9mg群で高いことが報告されました。

■有害事象の概要（Treated set）[DBL1]

有害事象	本剤18mg群		本剤9mg群		プラセボ群	
	N(%)	発現率/100人・年	N(%)	発現率/100人・年	N(%)	発現率/100人・年
患者数	51(100.00)		49(100.00)		46(100.00)	
有害事象の発現例	48(94.12)	375.82	48(97.96)	383.72	44(95.65)	337.84
重度の有害事象（CTCAE Grade 3以上）	20(39.22)	33.88	21(42.86)	38.62	21(45.65)	40.09
副作用	24(47.06)	56.65	23(46.94)	54.99	18(39.13)	39.02
治験薬の投与中止に至った有害事象	8(15.69)	11.67	7(14.29)	10.33	5(10.87)	7.96
投与中断に至った有害事象	5(9.80)	7.63	8(16.33)	12.73	10(21.74)	17.47
注目すべき有害事象	8(15.69)	11.99	5(10.20)	7.50	9(19.57)	15.50
重篤な有害事象	23(45.10)	40.78	22(44.90)	41.60	28(60.87)	63.51
死亡に至った有害事象	0(0.00)	0.00	1(2.04)	1.46	4(8.70)	6.24
生命を脅かす有害事象	1(1.96)	1.45	3(6.12)	4.45	2(4.35)	3.12
永続的な障害又は機能不全	0(0.00)	0.00	0(0.00)	0.00	0(0.00)	0.00
入院又は入院期間延長を要した有害事象	21(41.18)	36.35	16(32.65)	27.14	22(47.83)	44.56
先天異常又は出生異常	0(0.00)	0.00	0(0.00)	0.00	0(0.00)	0.00
その他の医学的に重要な重篤事象	12(23.53)	18.56	13(26.53)	22.11	12(26.09)	21.65

MedDRA/J version 27.1
社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（1305-0023試験）[承認時評価資料]

8 その他の安全性に関する情報

日本人集団における抗線維化薬使用状況別の下痢の発現状況

FIBRONEER™-IPF

- 有害事象としての下痢の発現割合は、投与群にかかわらず、ベースライン時に抗線維化薬使用なしの患者集団又はピルフェニドン使用ありの患者集団と比較して、ニンテダニブ使用ありの患者集団で高かったことが報告されています。

■ベースライン時の抗線維化薬使用状況別の患者集団における下痢の発現割合（Treated set）[DBL2]

ベースライン時	抗線維化薬使用なし			ニンテダニブ使用あり			ピルフェニドン使用あり		
有害事象	本剤18mg群（n=23）	本剤9mg群（n=18）	プラセボ群（n=16）	本剤18mg群（n=25）	本剤9mg群（n=22）	プラセボ群（n=18）	本剤18mg群（n=6）	本剤9mg群（n=4）	プラセボ群（n=3）
下痢	39.1%（9/23例）	22.2%（4/18例）	6.3%（1/16例）	56.0%（14/25例）	59.1%（13/22例）	11.1%（2/18例）	33.3%（2/6例）	—[a)]	0.0%（0/3例）

発現例数/評価例数（発現割合%）　　MedDRA/J version 27.1

a）ピルフェニドンを併用している患者の用法及び用量は、18mg 1日2回投与であり、9mg 1日2回に減量しないこと。

社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（1305-0014試験）［承認時評価資料］

Oldham JM. et al.: Am J Respir Crit Care Med 2026; 212(5): 972-980. 本試験はベーリンガーインゲルハイム社の支援により行われました。

FIBRONEER™-ILD

- 有害事象としての下痢の発現割合は、投与群にかかわらず、ベースライン時にニンテダニブ使用なしの患者集団と比較して、ニンテダニブ使用ありの患者集団で高かったことが報告されています。

■ベースライン時のニンテダニブ使用状況別の患者集団における下痢の発現割合（Treated set）[DBL1]

ベースライン時	ニンテダニブ使用なし			ニンテダニブ使用あり		
有害事象	本剤18mg群（n=32）	本剤9mg群（n=30）	プラセボ群（n=22）	本剤18mg群（n=19）	本剤9mg群（n=19）	プラセボ群（n=24）
下痢	21.9%（7/32例）	30.0%（9/30例）	22.7%（5/22例）	42.1%（8/19例）	42.1%（8/19例）	33.3%（8/24例）

発現例数/評価例数（発現割合%）　　MedDRA/J version 27.1

社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（1305-0023試験）［承認時評価資料］

6. 用法及び用量
通常、成人にはネランドミラストとして1回18mgを1日2回経口投与する。
なお、患者の忍容性に応じて、1回9mg 1日2回に減量することができる。
7. 用法及び用量に関連する注意（抜粋）
7.1 ピルフェニドン又は強い若しくは中程度のCYP3A誘導剤と併用する場合は、本剤の投与量を1回9mg 1日2回に減量しないこと。

(3)高齢の患者への投与

FIBRONEER™-IPF及びFIBRONEER™-ILDにおける対象患者の平均年齢はそれぞれ70.2歳及び66.4歳であり、65歳以上の患者はそれぞれ79.0%及び62.3%含まれていました。

有効性:両試験において、65歳未満又は65歳以上の部分集団解析を行い、主要評価項目の結果を全体集団での結果とあわせて検討しました。

安全性:両試験において、65歳未満又は65歳以上の部分集団解析を行い、安全性プロファイルを全体集団での結果とあわせて検討しました。

解説

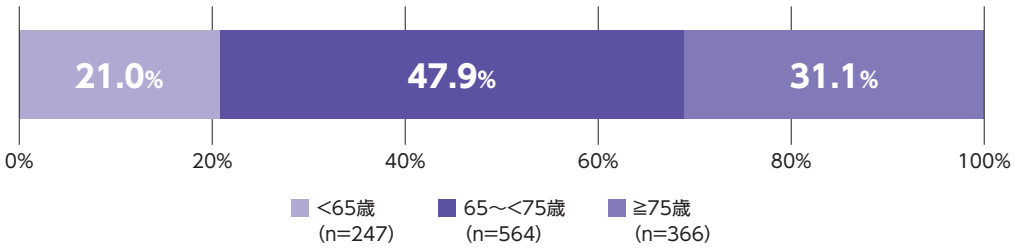
ベースラインの年齢カテゴリー

- 対象患者の年齢別の内訳は以下のとおりでした。

■年齢カテゴリー別の患者割合

FIBRONEER™-IPF

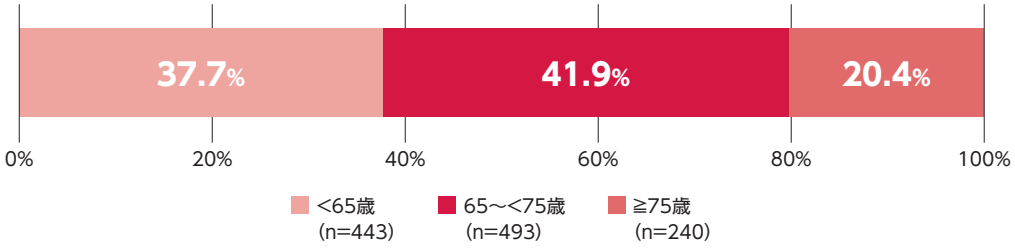
平均年齢(SD):70.2(7.7)歳



社内資料:国際共同第Ⅲ相試験(1305-0014試験)[承認時評価資料]

FIBRONEER™-ILD

平均年齢(SD):66.4(10.0)歳



社内資料:国際共同第Ⅲ相試験(1305-0023試験)[承認時評価資料]

8 その他の安全性に関する情報

年齢カテゴリー別の有効性

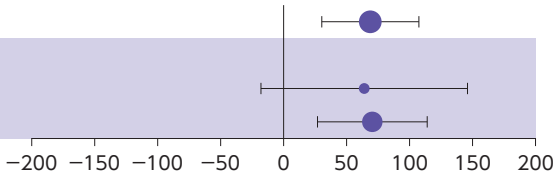
FIBRONEER™-IPF

主要評価項目の事前に規定された年齢カテゴリー別の部分集団解析の結果は、以下のとおりでした。
部分集団における本剤18mg群及び本剤9mg群のプラセボ群との群間差の点推定値は、本剤9mg群の65歳未満の集団を除いて、全体集団の点推定値の95%CIの範囲内に含まれていました。
なお、本剤9mg群の65歳未満の集団のピルフェニドンを併用していた患者1例に外れ値（52週時のFVCのベースラインからの減少量：2099mL）がみられました。

■年齢カテゴリー別の52週時のFVCのベースラインからの絶対変化量：主要評価項目の部分集団解析（FAS）［DBL1］

本剤18mg群

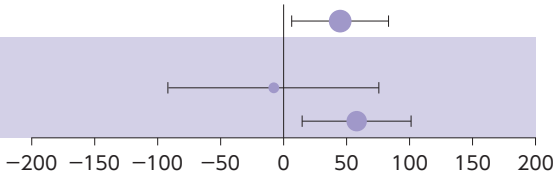
	解析対象例数		
	プラセボ群	本剤18mg群	両群の差（95%CI）
全体集団	391	392	68.8（30.3, 107.4）
年齢、歳			
<65	86	83	64.0（−18.0, 146.0）
≧65	305	309	70.4（26.9, 114.0）



投与52週時におけるFVCの調整平均変化量の群間差（mL）及び95%CI

本剤9mg群

	解析対象例数		
	プラセボ群	本剤9mg群	両群の差（95%CI）
全体集団	391	390	44.9（6.4, 83.3）
年齢、歳			
<65	86	78	−7.8（−91.1, 75.6）
≧65	305	312	58.0（14.7, 101.2）



投与52週時におけるFVCの調整平均変化量の群間差（mL）及び95%CI

社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（1305-0014試験）［承認時評価資料］

年齢カテゴリー別の安全性

FIBRONEER™-IPF

年齢カテゴリー別の部分集団の全般的な安全性プロファイルは以下のとおりでした。
重篤な有害事象、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の発現割合は、すべての投与群で、65歳未満の集団と比較して65歳以上の集団で高いことが示されました。

■年齢カテゴリー別の有害事象の概要（Treated set）[DBL2]

有害事象	本剤18mg群 (n=392)		本剤9mg群 (n=392)		プラセボ群 (n=393)	
	N(%)	発現率/100人・年	N(%)	発現率/100人・年	N(%)	発現率/100人・年
年齢<65歳	83(100.0)	-	78(100.0)	-	86(100.0)	-
いずれかの有害事象	80(96.4)	416.6	72(92.3)	302.7	83(96.5)	387.1
重度の有害事象 (CTCAE Grade 3以上)	24(28.9)	25.8	22(28.2)	23.5	25(29.1)	25.2
副作用	42(50.6)	65.5	34(43.6)	50.1	31(36.1)	39.9
治験薬の投与中止に至った有害事象	10(12.1)	9.5	3(3.9)	2.9	7(8.1)	6.3
投与中断に至った有害事象	10(12.1)	10.1	20(25.6)	23.1	12(14.0)	11.6
重篤な有害事象	25(30.1)	26.6	26(33.3)	28.0	27(31.4)	27.9
死亡に至った有害事象	2(2.4)	1.9	3(3.9)	2.9	3(3.5)	2.7
年齢≧65歳	309(100.0)	-	314(100.0)	-	307(100.0)	-
いずれかの有害事象	299(96.8)	494.7	299(95.2)	395.4	303(98.7)	390.7
重度の有害事象 (CTCAE Grade 3以上)	102(33.0)	33.0	110(35.0)	32.7	110(35.8)	34.0
副作用	166(53.7)	78.2	145(46.2)	61.1	119(38.8)	43.7
治験薬の投与中止に至った有害事象	53(17.2)	14.3	50(15.9)	13.1	44(14.3)	11.8
投与中断に至った有害事象	78(25.2)	24.6	63(20.1)	18.6	56(18.2)	16.6
重篤な有害事象	124(40.1)	41.8	123(39.2)	38.2	140(45.6)	45.4
死亡に至った有害事象	9(2.9)	2.4	18(5.7)	4.7	23(7.5)	6.1

MedDRA/J version 27.1
社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（1305-0014試験）[承認時評価資料]
Oldham JM. et al.: Am J Respir Crit Care Med 2026; 212(5): 972-980. 本試験はベーリンガーインゲルハイム社の支援により行われました。

年齢カテゴリー別の有効性

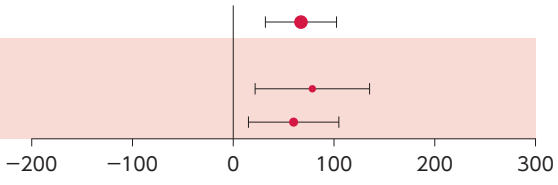
FIBRONEER™-ILD

主要評価項目の事前に規定された年齢カテゴリー別の部分集団解析の結果は、以下のとおりでした。
部分集団における本剤18mg群及び本剤9mg群のプラセボ群との群間差の点推定値は、全体集団の点推定値の95%CIの範囲内に含まれていました。

■年齢カテゴリー別の52週時のFVCのベースラインからの絶対変化量：主要評価項目の部分集団解析（FAS）[DBL1]

本剤18mg群

	解析対象例数 プラセボ群	本剤18mg群	両群の差（95%CI）
全体集団	391	390	67.2 (31.9, 102.5)
年齢、歳			
<65	149	152	78.5 (21.7, 135.3)
≧65	242	238	59.9 (15.1, 104.8)

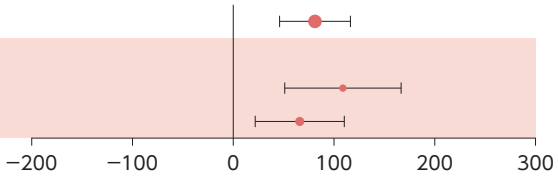


プラセボ群優位　本剤18mg群優位

投与52週時におけるFVCの調整平均変化量の群間差（mL）及び95%CI

本剤9mg群

	解析対象例数 プラセボ群	本剤9mg群	両群の差（95%CI）
全体集団	391	390	81.1 (46.0, 116.3)
年齢、歳			
<65	149	142	108.8 (51.1, 166.6)
≧65	242	248	66.0 (21.8, 110.2)



プラセボ群優位　本剤9mg群優位

投与52週時におけるFVCの調整平均変化量の群間差（mL）及び95%CI

社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（1305-0023試験）［承認時評価資料］

年齢カテゴリー別の安全性

FIBRONEER™-ILD

年齢カテゴリー別の部分集団の全般的な安全性プロファイルは以下のとおりでした。
重篤な有害事象、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の発現割合は、すべての投与群で、65歳未満の集団と比較して65歳以上の集団で高いことが示されました。

■年齢カテゴリー別の有害事象の概要（Treated set）[DBL1]

有害事象	本剤18mg群 (n=391)		本剤9mg群 (n=393)		プラセボ群 (n=392)	
	N(%)	発現率/100人・年	N(%)	発現率/100人・年	N(%)	発現率/100人・年
年齢<65歳	152(100.0)	-	142(100.0)	-	149(100.0)	-
いずれかの有害事象	133(87.5)	334.5	130(91.6)	359.4	139(93.3)	328.3
重度の有害事象 (CTCAE Grade 3以上)	48(31.6)	30.3	41(28.9)	27.0	46(30.9)	27.5
副作用	57(37.5)	45.3	53(37.3)	44.4	42(28.2)	28.9
治験薬の投与中止に至った有害事象	12(7.9)	6.5	12(8.5)	6.9	13(8.7)	6.9
投与中断に至った有害事象	26(17.1)	15.8	27(19.0)	17.6	27(18.1)	16.0
重篤な有害事象	49(32.2)	30.6	43(30.3)	28.8	56(37.6)	35.5
死亡に至った有害事象	3(2.0)	1.6	5(3.5)	2.9	5(3.4)	2.6
年齢≧65歳	239(100.0)	-	251(100.0)	-	243(100.0)	-
いずれかの有害事象	231(96.7)	564.3	239(95.2)	399.6	230(94.7)	368.1
重度の有害事象 (CTCAE Grade 3以上)	97(40.6)	43.4	98(39.0)	39.5	100(41.2)	41.6
副作用	121(50.6)	73.9	104(41.4)	53.3	86(35.4)	41.5
治験薬の投与中止に至った有害事象	32(13.4)	11.6	27(10.8)	9.0	33(13.6)	11.7
投与中断に至った有害事象	53(22.2)	21.9	51(20.3)	19.1	40(16.5)	15.4
重篤な有害事象	105(43.9)	48.9	107(42.6)	43.9	112(46.1)	49.2
死亡に至った有害事象	5(2.1)	1.8	13(5.2)	4.3	24(9.9)	8.5

MedDRA/J version 27.1
社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（1305-0023試験）[承認時評価資料]

(4)試験期間中の死因

FIBRONEER™-IPF及びFIBRONEER™-ILDでは、試験期間中に報告されたすべての死亡例について独立判定委員会が盲検下で調査し、主な死因(呼吸器系、心血管系、又はそれ以外)を判定しました。

死因判定の要約

FIBRONEER™-IPF

- すべての投与群で呼吸器系が主な死因と判定された割合が高く(62%、64/103件)、呼吸器系の死因のうち最もよくみられた死因は、原疾患の間質性肺疾患でした。

■死因判定の要約(FAS)[DBL2]

死因判定	本剤18mg群 N(%)	本剤9mg群 N(%)	プラセボ群 N(%)
患者数	392(100.0)	392(100.0)	393(100.0)
全死亡	26(6.6)	36(9.2)	42(10.7)
判定による死亡	25(6.4)	36(9.2)	42(10.7)
呼吸器系	16(4.1)	23(5.9)	25(6.4)
基礎疾患である間質性肺疾患	13(3.3)	17(4.3)	18(4.6)
肺炎	3(0.8)	6(1.5)	5(1.3)
その他	0(0.0)	0(0.0)	2(0.5)
心血管系(CV)(致死的MACE)	3(0.8)	6(1.5)	6(1.5)
心臓突然死	3(0.8)	4(1.0)	6(1.5)
急性心筋梗塞	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)
出血性脳卒中	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)
非心血管系・非呼吸器系	3(0.8)	2(0.5)	6(1.5)
悪性腫瘍(新規または悪化)	2(0.5)	1(0.3)	5(1.3)
感染症(敗血症を含む)	1(0.3)	0(0.0)	1(0.3)
自殺	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)
原因不明	3(0.8)	5(1.3)	5(1.3)

MedDRA/J version 27.1
社内資料:国際共同第Ⅲ相試験(1305-0014試験)[承認時評価資料]
Oldham JM. et al.: Am J Respir Crit Care Med 2026; 212(5): 972-980. 本試験はベーリンガーインゲルハイム社の支援により行われました。

FIBRONEER™-ILD

- すべての投与群で呼吸器系が主な死因と判定された割合が高く（66%、64/97件）、呼吸器系の死因のうち最もよくみられた死因は、原疾患の間質性肺疾患でした。

■死因判定の要約（FAS）[DBL1]

死因判定	本剤18mg群 N（%）	本剤9mg群 N（%）	プラセボ群 N（%）
患者数	391（100.0）	393（100.0）	392（100.0）
全死亡	24（6.1）	33（8.4）	50（12.8）
判定による死亡	23（5.9）	30（7.6）	44（11.2）
呼吸器系	14（3.6）	17（4.3）	33（8.4）
基礎疾患である間質性肺疾患	7（1.8）	9（2.3）	22（5.6）
肺炎	5（1.3）	8（2.0）	10（2.6）
その他	2（0.5）	0	1（0.3）
心血管系（CV）（致死的MACE）	3（0.8）	5（1.3）	2（0.5）
心臓突然死	2（0.5）	3（0.8）	2（0.5）
心血管手技	1（0.3）	1（0.3）	0（0.0）
その他	0（0.0）	1（0.3）	0（0.0）
非心血管系・非呼吸器系	1（0.3）	5（1.3）	2（0.5）
悪性腫瘍（新規または悪化）	0（0.0）	3（0.8）	0（0.0）
感染症（敗血症を含む）	0（0.0）	1（0.3）	1（0.3）
消化管系	0（0.0）	1（0.3）	0（0.0）
その他	0（0.0）	0（0.0）	1（0.3）
心的外傷	1（0.3）	0（0.0）	0（0.0）
原因不明	5（1.3）	3（0.8）	7（1.8）

MedDRA/J version 27.1
社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（1305-0023試験）[承認時評価資料]

9 Q&A

Q1. 一包化又は分包できますか?

A

本剤は光に対して不安定なため、服用直前にPTPシートから取り出すようにしてください。

Q2. 飲み忘れた場合の対処法について教えてください。

A

本剤を飲み忘れた場合は、決して2回分を一度に飲まないでください。飲み忘れに気付いた場合は次の服用時間に1回分の用量を飲んでください。

解 説

- 本剤の半減期（約10~17時間）及び1日2回投与での長期使用を考慮すると、一次的な飲み忘れがあっても血漿中濃度への影響は限定的と考えられます。このことから、飲み忘れた場合であっても、次回投与時に追加の服用はせず、通常用量を服用するようにご指導ください。

Q3. 他の抗線維化薬からジャスケイドに切り替える場合に注意すべきことはありますか?

A

他の抗線維化薬から本剤への切り替えに関する直接的な臨床データは現時点ではございません。ただし、FIBRONEER™-IPF及びFIBRONEER™-ILDには、過去に既承認の抗線維化薬による治療を受けたことがある患者が含まれており、これらの患者において全体として臨床的に意義のある安全性パターンは報告されておりません。

既承認の抗線維化薬による治療歴にかかわらず、本剤切り替え時には患者の状態を十分に考慮してください。

Q4. すでに抗線維化薬を投与中の患者にジャスケイドを追加投与する場合に注意すべきことはありますか?

A

FIBRONEER™-IPFの約80%及びFIBRONEER™-ILDの約40%は、すでに抗線維化薬を使用している患者が含まれていました。これらの抗線維化薬を併用している患者において、本剤を追加しなかったプラセボ群のFVCは、FIBRONEER™-IPFでは−193.7mL、FIBRONEER™-ILDでは−180.9mLでした。

現在、抗線維化薬を投与中で、本剤の適応症を有する患者に対して、本剤の追加投与を検討されている場合は、FIBRONEER™-IPF及びFIBRONEER™-ILDの有効性及び安全性の結果を参考に、患者の状態を十分に確認しながら、本剤18mgを1日2回投与してください。なお、ピルフェニドンを投与中の患者に対しては、本剤の投与量を1回9mg 1日2回に減量しないでください。

FIBRONEER™-IPF及びFIBRONEER™-ILDにおいて、ベースライン時にニンテダニブ及びピルフェニドン使用ありの部分集団において、プラセボ群と比較して本剤群で下痢や体重減少の発現割合が高かったことが報告されています。そのため、すでに抗線維化薬を投与中の患者に本剤を追加投与する場合は、下痢や体重減少に注意してください。

ベースライン時の抗線維化薬使用状況別の患者集団における下痢の概要[⇒p.27,28]

6. 用法及び用量
通常、成人にはネランドミラストとして1回18mgを1日2回経口投与する。
なお、患者の忍容性に応じて、1回9mg 1日2回に減量することができる。
7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)
7.1 ピルフェニドン又は強い若しくは中程度のCYP3A誘導剤と併用する場合は、本剤の投与量を1回9mg 1日2回に減量しないこと。

10 〈参考情報〉臨床成績

- 本剤の国際共同第Ⅲ相試験であるFIBRONEER™-IPF及びFIBRONEER™-ILDの臨床成績は以下のとおりです。
  - FIBRONEER™-IPF及びFIBRONEER™-ILDでは、DBL1（初回データベースロック）時に、すべての事前に規定された有効性及び安全性の解析を実施し、統計的仮説を検定しました。また、すべての被験者が治験薬投与終了及び治験終了したDBL2（最終データベースロック）時に、すべての事前に規定された有効性及び安全性の解析を最終解析として実施しました。
  - 本剤の承認申請時点において、FIBRONEER™-IPFではDBL1（主要解析時点）及びDBL2（最終解析時点）のデータ、FIBRONEER™-ILDではDBL1（主要解析時点）のデータが得られました。
  - 有効性は、FIBRONEER™-IPFではDBL1及びDBL2のデータ、FIBRONEER™-ILDではDBL1のデータに基づき評価しました。
  - 安全性は、FIBRONEER™-IPFではDBL2のデータ、FIBRONEER™-ILDではDBL1のデータに基づき評価しました。
- FIBRONEER™-IPF及びFIBRONEER™-ILDの併合解析では、FIBRONEER™-IPF（DBL2）及びFIBRONEER™-ILD（DBL1）の併合データを解析し、IPF及びPPFに対する本剤の有効性及び安全性を評価しました。
  - 併合解析における解析対象集団全体は、少なくとも1回の治験薬投与を受けたすべての患者（本剤18mg群、本剤9mg群及びプラセボ群）の併合データとしました。

FIBRONEER™-IPF（1305-0014試験）：国際共同第Ⅲ相試験	
対象	特発性肺線維症（IPF）患者1,177例（日本人135例含む） 有効性解析対象（FAS）：1,177例（本剤18mg群：392例、本剤9mg群：392例、プラセボ群：393例） 安全性解析対象（Treated set）：1,177例（本剤18mg群：392例、本剤9mg群：392例、プラセボ群：393例）
方法	多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照比較試験。対象患者を、ベースライン時の抗線維化薬（ニンテダニブ又はピルフェニドン）使用の有無を層別因子として、本剤18mg群、本剤9mg群又はプラセボ群に1：1：1の比率でランダムに割り付け、治験薬を1日2回52週間以上経口投与し、有効性及び安全性を検討した。
DBL	初回データベースロック（DBL1：主要解析時点）はランダム化割り付けされた最後の患者が52週の評価を完了した時点）、最終データベースロック（DBL2：最終解析時点）はすべての患者が治験薬投与終了及び治験完了した後（最終データベースロック）に実施した。
評価項目	主要評価項目（検証的な解析項目）：52週時のFVCのベースラインからの絶対変化量 重要な副次評価項目（検証的な解析項目）：治験期間中のIPFの初回急性増悪、呼吸器疾患による初回入院又は死亡のいずれかが最初に発生するまでの期間（複合評価項目） 安全性評価項目：有害事象 など
Limitation	**部分集団では本剤を評価する検出力がなかった。急性増悪及び呼吸器疾患による入院は、独立判定委員会による判定がされていない。追跡期間が限られており、本剤の長期死亡率への影響を評価することができなかった。ニンテダニブ及びピルフェニドンの投与中止、開始、用量変更が本剤群とプラセボ群の群間差に影響を与えた可能性がある。**
有効性の結果	対象患者にはベースライン時にニンテダニブ又はピルフェニドンの投与を受けている患者（それぞれ46%、32%）及び受けていない患者（22%）が含まれた。主要評価項目である52週時のベースラインからのFVCの絶対変化量（mL）は表1のとおりであった。プラセボ群との比較において、本剤18mg群及び9mg群で、統計学的に有意な差が認められ（それぞれp=0.0005、p=0.0222、MMRM）、本剤のプラセボに対する優越性が検証された。（検証的な解析結果）

有効性の結果

表1 主要評価項目：52週時のベースラインからのFVCの絶対変化量（mL）[DBL1]

FVC	本剤18mg群	本剤9mg群	プラセボ群
例数	392	390	391
ベースライン[a)]	2827.3±758.0	2837.2±781.4	2863.9±804.6
52週時の絶対変化量 [95%信頼区間][b)]	-114.7 [-141.8, -87.5]	-138.6 [-165.6, -111.6]	-183.5 [-210.9, -156.1]
プラセボ群との差 [95%信頼区間][b)] p値[c)]	68.8 [30.3, 107.4] p=0.0005	44.9 [6.4, 83.3] p=0.0222	

a) 平均値±標準偏差
b) 投与群、ベースライン時の抗線維化薬投与、ベースライン時のFVC（mL）を固定効果、患者個別の切片及び時間を変量効果とした混合効果反復測定モデル（MMRM）
c) グラフィカルアプローチによる閉検定手順を適用して仮説検定の多重性を調整

また、重要な副次評価項目に設定した臨床イベント[注2)]が最初に発生するまでの期間の結果は表2のとおりであった。プラセボ群との比較において、本剤18mg群及び9mg群で、統計学的に有意な差が認められず、優越性は示されなかった（それぞれp=0.3102、p=0.8568、Wald検定）。（検証的な解析結果）
観察期間の中央値は、14.6ヵ月であった。
注2）IPFの初回急性増悪、呼吸器疾患による初回入院、又は死亡

表2 重要な副次評価項目の臨床イベント[a)]が最初に発生するまでの期間に関するハザード比[DBL1]

	本剤18mg群	本剤9mg群	プラセボ群
例数	392	392	391
イベントの発生リスク期間（人・年）	393.0	405.9	396.9
イベント発生例数（%）[b)]	85(21.7%)	79(20.2%)	80(20.4%)
IPFの初回急性増悪	36(9.2%)	28(7.1%)	27(6.9%)
呼吸器疾患による初回入院	42(10.7%)	40(10.2%)	41(10.4%)
死亡	7(1.8%)	11(2.8%)	12(3.1%)
プラセボ群に対するハザード比 [95%信頼区間][c)] p値[d)]	1.17 [0.86, 1.59] p=0.3102	1.03 [0.75, 1.41] p=0.8568	

a) 重要な副次評価項目：IPFの初回急性増悪、呼吸器疾患による初回入院、又は死亡のいずれかが発生するまでの期間
b) 各イベント発生例数は、重要な副次評価項目に該当する初回臨床イベントのみを集計した
c) 治療、ベースライン時の抗線維化薬投与、年齢、ベースライン時の%FVC、ベースライン時の%DLco（ヘモグロビン補正値）を共変量として含めたCox比例ハザードモデル
d) Wald検定。グラフィカルアプローチによる検定手順に基づく有意水準はα=0.05（両側）

安全性の結果

本試験の52週時点における副作用の発現割合は、本剤18mg群50.5%（198/392例）、本剤9mg群44.6%（175/392例）、プラセボ群35.6%（140/393例）であった。主な副作用は下痢、体重減少、悪心、食欲減退であった。その発現割合は本剤18mg群、本剤9mg群、プラセボ群で、下痢はそれぞれ34.2%、22.2%、9.9%、体重減少はそれぞれ6.4%、3.8%、3.6%、悪心はそれぞれ5.1%、5.4%、4.6%、食欲減退はそれぞれ4.9%、5.6%、2.5%であった。投与中止に至った下痢の発現割合は、本剤18mg群5.6%（22/392例）、本剤9mg群1.5%（6/392例）、プラセボ群0.5%（2/393例）であった。
なお、有害事象の概要は以下のとおりであった。

表3 有害事象の概要[DBL2]

	本剤18mg群 (n=392)	本剤9mg群 (n=392)	プラセボ群 (n=393)
有害事象の発現例	379(96.7)	371(94.6)	386(98.2)
治験薬の投与中止に至った有害事象	63(16.1)	53(13.5)	51(13.0)
重篤な有害事象	149(38.0)	149(38.0)	167(42.5)
死亡に至った有害事象	11(2.8)	21(5.4)	26(6.6)

発現例数（発現割合%）　　MedDRA/J version 27.1

10 〈参考情報〉臨床成績

FIBRONEER™-ILD（1305-0023試験）：国際共同第Ⅲ相試験	
対象	進行性肺線維症（PPF）患者1,176例（日本人146例含む） 有効性解析対象（FAS）：1,176例（本剤18mg群：393例、本剤9mg群：392例、プラセボ群：391例） 安全性解析対象（Treated set）：1,176例（本剤18mg群：391例、本剤9mg群：393例、プラセボ群：392例）
方法	多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照比較試験。対象患者を、ベースライン時の抗線維化薬（ニンテダニブ）使用の有無及びHRCTパターン（UIP又はUIP様の線維化パターン、その他の線維化パターン）を層別因子として、本剤18mg群、本剤9mg群又はプラセボ群に1：1：1の比率でランダムに割り付け、治験薬を1日2回52週間以上経口投与し、有効性及び安全性を検討した。
DBL	初回データベースロック（DBL1：主要解析時点）はランダム化割り付けされた最後の患者が52週の評価を完了した時点）に実施した。
評価項目	主要評価項目（検証的な解析項目）：52週時のFVCのベースラインからの絶対変化量 重要な副次評価項目（検証的な解析項目）：治験期間中のILDの初回急性増悪、呼吸器疾患による初回入院又は死亡のいずれかが最初に発生するまでの期間（複合評価項目） 安全性評価項目：有害事象 など
Limitation	**部分集団では本剤を評価する検出力がなかった。急性増悪及び呼吸器疾患による入院は、独立判定委員会による判定がされていない。追跡期間が限られており、本剤の長期死亡率への影響を評価することができなかった。自己免疫疾患の治療に一般的に使用されるミコフェノール酸など一部の薬剤を使用している患者は除外されていたことから、これらの薬剤を使用している患者に対する効果は評価されなかった。**
有効性の結果	対象患者にはベースライン時にニンテダニブ投与を受けている患者（44%[注4)]）及び受けていない患者（56%）が含まれた。主要評価項目である52週時のベースラインからのFVCの絶対変化量（mL）は表3のとおりであった。プラセボ群との比較において、本剤18mg群及び9mg群で、統計学的に有意な差が認められ（それぞれp=0.0002、p<0.0001、MMRM）、本剤のプラセボに対する優越性が検証された。（検証的な解析結果） 注3）試験対象のPPF患者は，特発性肺線維症以外の間質性肺疾患と診断され、胸部HRCTでの線維化の広がりが肺全野の10%超で確認され、スクリーニング前の24カ月以内において次のi）～iv）のいずれかの間質性肺疾患の進行性の基準を満たす患者を選択とした。 i）%FVCの10%以上の減少（相対変化量）がみられる ii）%FVCの5%以上、10%未満の減少（相対変化量）がみられ、かつ、呼吸器症状の悪化がある iii）%FVCの5%以上、10%未満の減少（相対変化量）がみられ、かつ、胸部画像上での線維化範囲の増加がみられる iv）呼吸器症状の悪化及び胸部画像上での線維化範囲の増加がみられる 注4）ベースライン時にピルフェニドンを使用していた被験者が2例含まれている **表1 主要評価項目：52週時のベースラインからのFVCの絶対変化量（mL）[DBL1]**

FVC	本剤18mg群	本剤9mg群	プラセボ群
例数	390	390	391
ベースライン[a)]	2381.4±722.8	2381.4±722.8	2381.4±722.8
52週時の絶対変化量 [95%信頼区間][b)]	-98.6 [-123.7, -73.4]	-84.6 [-109.6, -59.7]	-165.8 [-190.5, -141.0]
プラセボ群との差 [95%信頼区間][b)] p値[c)]	67.2 [31.9, 102.5] p=0.0002	81.1 [46.0, 116.3] p<0.0001	

a）平均値±標準偏差
b）投与群、ベースライン時の抗線維化薬投与、ベースライン時のHRCTパターン、ベースライン時のFVC（mL）を固定効果、患者個別の切片及び時間を変量効果とした混合効果反復測定モデル（MMRM）
c）グラフィカルアプローチによる閉検定手順を適用して仮説検定の多重性を調整

また、重要な副次評価項目に設定した臨床イベント[注5)]が最初に発生するまでの期間の結果は表4のとおりであった。プラセボ群との比較において、本剤18mg群及び9mg群で、統計学的に有意な差が認められず、優越性は示されなかった（それぞれp=0.0602、p=0.3398、Wald検定）。（検証的な解析結果）
観察期間の中央値は、15.4ヵ月であった。
注5）ILDの初回急性増悪、呼吸器疾患による初回入院、又は死亡

有効性の結果

表2 重要な副次評価項目の臨床イベント[a]が最初に発生するまでの期間に関するハザード比[DBL1]

	本剤18mg群	本剤9mg群	プラセボ群
例数	391	393	392
イベントの発生リスク期間（人・年）	415.2	415.6	405.6
イベント発生例数（%）[b]	95(24.3%)	110(28.0%)	122(31.1%)
ILDの初回急性増悪	26(6.6%)	32(8.1%)	40(10.2%)
呼吸器疾患による初回入院	64(16.4%)	67(17.0%)	68(17.3%)
死亡	5(1.3%)	11(2.8%)	14(3.6%)
プラセボ群に対するハザード比[95%信頼区間][c] p値[d]	0.77 [0.59, 1.01] p=0.0602	0.88 [0.68, 1.14] p=0.3398	

a) 重要な副次評価項目：ILDの初回急性増悪、呼吸器疾患による初回入院、又は死亡のいずれかが最初に発生するまでの期間
b) 各イベント発生例数は、重要な副次評価項目に該当する初回臨床イベントのみを集計した
c) 治療、ベースライン時の抗線維化薬投与、ベースライン時のHRCTパターン、年齢、ベースライン時の%FVC、ベースライン時の%DLco（ヘモグロビン補正値）を共変量として含めたCox比例ハザードモデル。ベースライン時の%DLcoが欠測であった8例の被験者が解析から除外された
d) Wald検定。グラフィカルアプローチによる検定手順に基づく有意水準はα=0.05（両側）

安全性の結果

本試験の52週時点における副作用発現割合は、本剤18mg群44.5%（174/391例）、本剤9mg群38.7%（152/393例）、プラセボ群32.1%（126/392例）であった。主な副作用は下痢、体重減少、悪心、食欲減退であった。その発現割合は本剤18mg群、本剤9mg群、プラセボ群で、下痢はそれぞれ27.1%、20.9%、13.0、体重減少はそれぞれ4.4%、2.5%、1.8%、悪心はそれぞれ6.4%、4.6%、3.1%、食欲減退はそれぞれ4.1%、3.8%、3.8%であった。投与中止に至った下痢の発現割合は、本剤18mg群2.6%（10/391例）、本剤9mg群1.3%（5/393例）、プラセボ群0.5%（2/392例）であった。
なお、有害事象の概要は以下のとおりであった。

表3 有害事象の概要[DBL1]

	本剤18mg群（n=391）	本剤9mg群（n=393）	プラセボ群（n=392）
有害事象の発現例	364(93.1)	369(93.9)	369(94.1)
治験薬の投与中止に至った有害事象	44(11.3)	39(9.9)	46(11.7)
重篤な有害事象	154(39.4)	150(38.2)	168(42.9)
死亡に至った有害事象	8(2.1)	18(4.6)	29(7.4)

発現例数（発現割合%）　MedDRA/J version 27.1

MEMO

PDE4B阻害剤／抗線維化・免疫調整剤

劇薬 処方箋医薬品 注意-医師等の処方箋により使用すること

ジャスケイド® 9mg錠 18mg

ネランドミラスト製剤　JASCAYD® Tablets 9mg・18mg

Boehringer Ingelheim

貯法	室温保存		ジャスケイド錠 9mg	ジャスケイド錠 18mg
		承認番号	30800AMX00131000	30800AMX00132000
有効期間	2年	薬価収載	2026年7月	
		販売開始	2026年7月	
日本標準商品分類番号	873999	国際誕生	2025年10月	

1. 警告

本剤の使用は、本剤についての十分な知識と適応疾患の治療に十分な知識・経験をもつ医師のもとで行うこと。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ジャスケイド錠9mg	ジャスケイド錠18mg
有効成分	1錠中: ネランドミラスト9mg	1錠中: ネランドミラスト18mg
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、D-マンニトール、マクロゴール6000、タルク、黄色三二酸化鉄	乳糖水和物、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、D-マンニトール、マクロゴール6000、タルク、三二酸化鉄、黒酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名	ジャスケイド錠9mg	ジャスケイド錠18mg
剤形	淡黄色のフィルムコート錠	淡赤色のフィルムコート錠
外形		
長径	約9.5mm	約12mm
短径	約4.6mm	約5.9mm
厚さ	約3.4mm	約4.2mm
重さ	約134.5mg	約267mg
識別コード	F9	F18

4. 効能又は効果

○特発性肺線維症
○進行性肺線維症

5. 効能又は効果に関連する注意

〈進行性肺線維症〉
「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、肺機能、呼吸器症状及び胸部画像所見の総合的な評価により進行性線維化が認められる間質性肺疾患患者に本剤を投与すること。

6. 用法及び用量

通常、成人にはネランドミラストとして1回18mgを1日2回経口投与する。
なお、患者の忍容性に応じて、1回9mg 1日2回に減量することができる。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 ピルフェニドン又は強い若しくは中程度のCYP3A誘導剤と併用する場合は、本剤の投与量を1回9mg 1日2回に減量しないこと。[10.2、16.7.1参照]
7.2 強いCYP3A阻害剤と併用する場合は、本剤の投与量を1回9mg 1日2回投与に減量すること。[10.2、16.7.1参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.2 腎機能障害患者
9.2.1 末期腎不全（eGFR 15mL/min/1.73m²未満）の患者
これらの患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験並びに薬物動態試験は実施していない。
9.3 肝機能障害患者
9.3.1 重度の肝機能障害（Child-Pugh C）のある患者
本剤による治療は推奨されない。これらの患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験並びに薬物動態試験は実施していない。重度の肝機能障害のある患者では本剤の曝露量が上昇する可能性がある。
9.4 生殖能を有する者
妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後4日間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。動物試験（ラット）の結果に基づくと、本剤は流産を引き起こす可能性がある。なお、雌雄のラットにおいて、最大臨床曝露量の約4倍の曝露に相当する用量では受胎能への影響は確認されていない。[9.5参照]
9.5 妊婦
妊婦及び妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。動物試験の結果から、本剤は流産を引き起こす可能性がある。ラットにおいて、最大臨床曝露量の約5倍の曝露に相当する用量で胚致死がみられた。これは最大臨床曝露量の約3倍では確認されていない。本剤投与中に妊娠又は妊娠が疑われる場合は、医師に知らせるように指導すること。妊婦及び妊娠している可能性のある女性には、流産の可能性があることを説明すること。[9.4参照]
9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトにおける乳汁中への移行、哺乳中の児への影響及び母乳分泌への影響に関するデータはないが、動物試験（ラット）において乳汁中への移行が認められている。[16.5.2参照]
9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

本剤はCYP3A及びP-糖蛋白（P-gp）の基質である（*in vitro*データ）。
10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ピルフェニドン [7.1、16.7.1参照]	本剤の作用が減弱するおそれがある。ピルフェニドンを併用する場合は、本剤の投与量を1回9mg 1日2回に減量しないこと。	本剤の主な代謝酵素であるCYP3Aが誘導され、本剤の曝露量が低下する可能性がある（*in vitro*データ）。 ピルフェニドンとの併用により、本剤の定常状態でのトラフ血漿中濃度が約50%低下した。
強い又は中程度のCYP3A誘導剤 リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン ボセンタン等 セイヨウオトギリソウ（St. John's wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 [7.1、16.7.1参照]	本剤の作用が減弱するおそれがある。これらの薬剤と併用する場合は、本剤の投与量を1回9mg 1日2回に減量しないこと。	本剤の主な代謝酵素であるCYP3Aが誘導され、本剤の曝露量が低下する可能性がある。 カルバマゼピン及びボセンタンとの併用により、本剤のAUCがそれぞれ51%及び41%、C_{max}が31%及び15%低下した。
強いCYP3A阻害剤 クラリスロマイシン イトラコナゾール リトナビル等 [7.2、16.7.1参照]	本剤の曝露量が上昇するおそれがある。強いCYP3A阻害剤と併用する場合は、本剤の投与量を1回9mg 1日2回投与に減量すること。	本剤の主な代謝酵素であるCYP3Aが阻害され、本剤の曝露量が上昇する可能性がある。 イトラコナゾールとの併用により本剤のAUCが2.2倍、C_{max}が1.3倍に上昇した。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
11.1 重大な副作用
11.1.1 重度の下痢（1.3%）
11.2 その他の副作用

	10%以上	1%以上10%未満	1%未満
代謝及び栄養障害		食欲減退	
心臓障害			心房細動
胃腸障害	下痢（30.8%）	悪心	
筋骨格系及び結合組織障害			背部痛
臨床検査		体重減少	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意
14.1.1 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。
14.1.2 本剤は光に対して不安定なため、服用直前にPTPシートから取り出すよう指導すること。
14.2 薬剤投与時の注意
14.2.1 本剤は食事の有無にかかわらず服用できる。[16.2参照]
14.2.2 本剤は噛まずにコップ一杯の水とともに服用すること。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈ジャスケイド錠18mg〉
28錠［14錠（PTP）×2］
〈ジャスケイド錠9mg〉
28錠［14錠（PTP）×2］

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社　DIセンター
〒141-6017 東京都品川区大崎2丁目1番1号　ThinkPark Tower
0120-189-779
（受付時間）9:00～18:00（土・日・祝日・弊社休業日を除く）

* 25. 保険給付上の注意

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）に基づき、2027年7月末日までは、投薬は1回14日分を限度とされている。

●「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等の改訂に十分ご留意ください。
●その他の詳細は製品電子添文をご参照ください。

＊2026年7月改訂（第2版）

製造販売元
日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
東京都品川区大崎2丁目1番1号

本剤の最新の電子添文等は、専用アプリ「添文ナビ」より
GS1バーコードを読み取りの上、ご参照下さい。

ジャスケイド® 錠 9mg

(01)14987413070512

ジャスケイド® 錠 18mg

(01)14987413070628

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

015896-B 2026年7月作成