

Nerandomilast in Patients with Progressive Pulmonary Fibrosis

[N Engl J Med. 2025 May 19. doi: 10.1056/NEJMoa2503643.]

膠原病ジャーナルクラブ 2025.06.17

田口 宏和

間質性肺疾患における抗線維化薬の役割

※ Pirfenidoneは現在IPF以外のILDに適応なし.

ACR/CHEST

- SSc-ILDにおいては条件付きで第1選択薬としてNintedanibを推奨.
 - SJD, IIM, MCTDは条件付きで第1選択薬として非推奨. RAについては合意できず.
- 第1選択に対して進行性のILDに対して条件付きでNintedanibを推奨.
- 急速進行性間質性肺炎に条件付きでNintedanibを推奨.

[Arthritis Rheumatol. 2024;76:1182-1200.]

SJD: シェーグレン病, IIM: 炎症性筋疾患, MCTD: 混合性結合組織病, ILD: 間質性肺炎

ATS/ERS/JRS/ALAT

- IPF以外のILDに対して標準治療(ISなど)が奏効しないPPFに条件付きでNintedanibを推奨.
- Pirfenidoneは今後の研究が待たれる.

[Am J Respir Crit Care Med. 2022;205:e18-e47.]

PPF: 進行性肺線維症

EULAR(SSc)

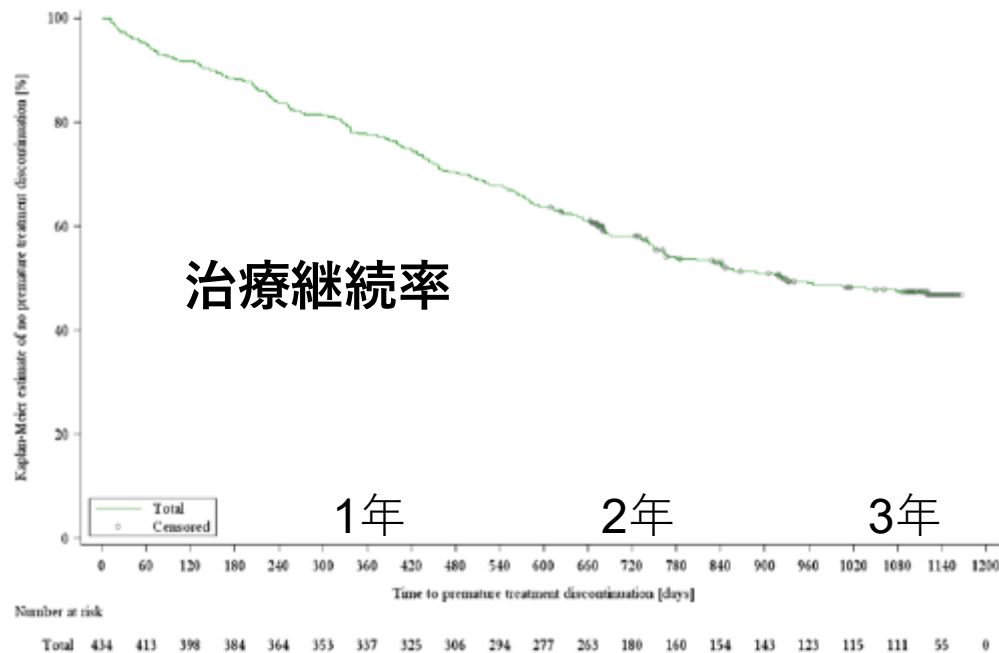
- ILDにおいて, 単独あるいはMMFと併用してNintedanibの使用を検討すべき.

[EULAR, Ann Rheum Dis. 2025;84:29-40.]

Nintedanibの弱み: 有害事象による継続率の低さ

■ INBUILD-ON (PPF)

- Nintedanibの使用期間中央値**22ヶ月**.
- 有害事象による中止 **16.7/100人/年**.
- 下痢は **90%**に生じる(うち**8%**が薬剤中止).

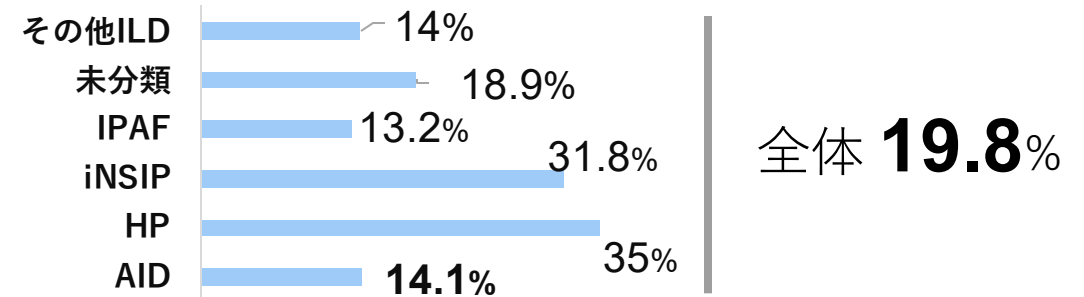


[Lung. 2025;203:25.]

■ 大規模臨床試験における投与中止率

- PPF(52週): 中止 **19.6%**, 減量 **33.1%**
[N Engl J Med. 2019;381:1718-27.]
- SSc (52週): 中止 **16%**.
 - MMF併用なし **11%**, MMF併用あり **21%**
[N Engl J Med. 2019;380:2518-28.]
[Lancet Respir Med. 2021;9:96-106.]

■ PPFにおけるNintedanib使用率は高くない



[BMC Pulm Med. 2024;24:468.]

継続率の高い抗線維化薬が求められた

Nerandomilast: PDE4B阻害薬

[Front Pharmacol. 2024;15:1407871., Front Pharmacol. 2022;13:838449.]

■ PDE4

- 広範な組織(内皮含む)や免疫細胞に分布.
- 単球/MΦの活性化, 好中球浸潤, 血管平滑筋増殖, 血管拡張などに関与.
- 4つのサブクラス(A-D): Bが最も発現頻度が高い.
 - PDE4Dが消化器系の副作用に重要

■ PDE4阻害薬

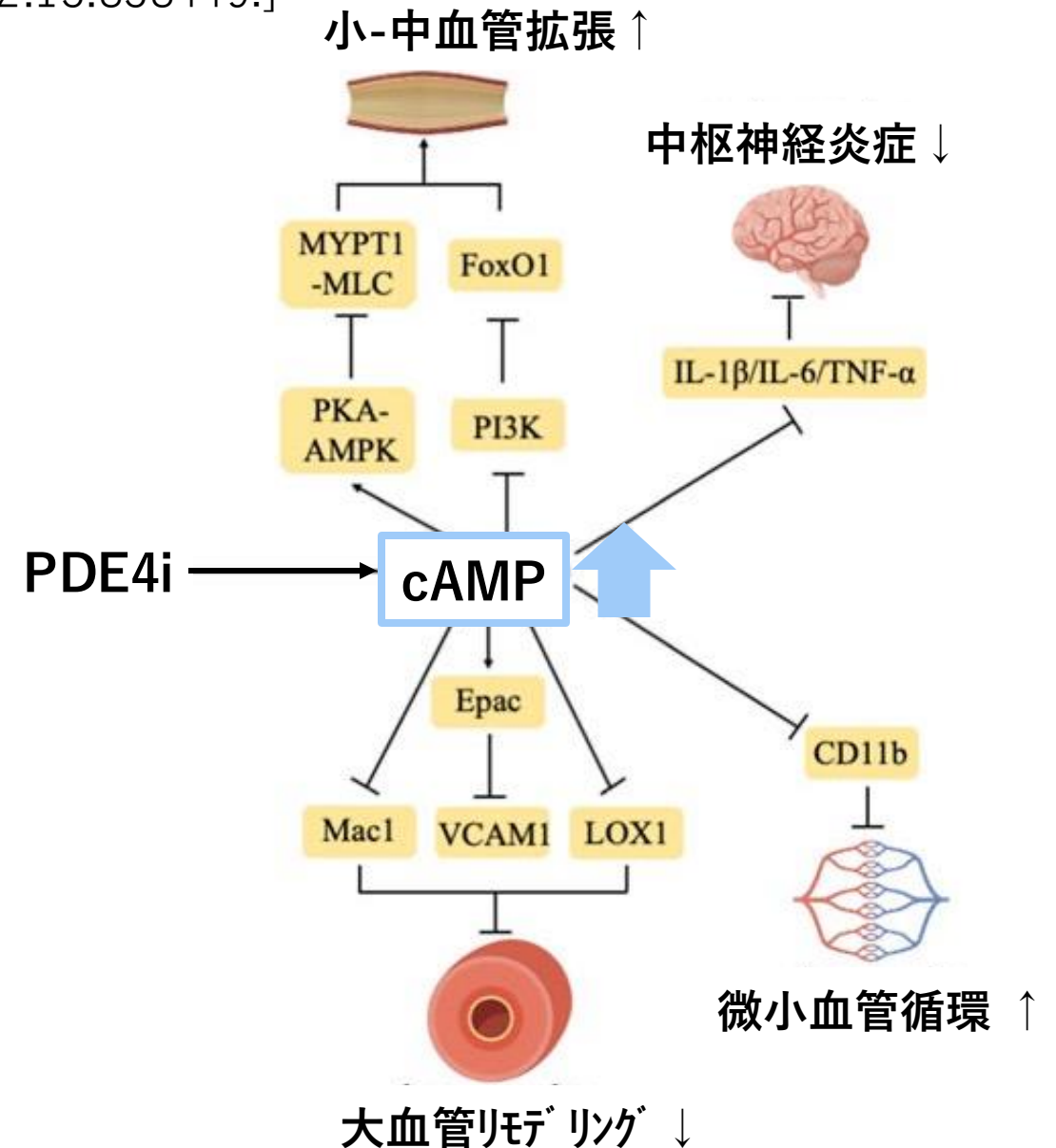
- 代表的なものがアプレミラスト(全クラス阻害).

抗炎症作用

サイトカイン ↓
TNFα, IL-2, IL-6,,,
内皮接着分子 ↓

血管への影響

大血管リモデリング ↓
小-中血管拡張 ↑
微小血管循環 ↑



Nerandomilast: IPFにおける有効性

■ Nerandomilastの作用機序

- 線維芽細胞の脱分化/分化抑制
TGFβ ↓, GPCR↓
ニンテダニブ併用による相乗効果あり
- 内皮細胞障害を抑制
血管透過性 ↓, 接着因子 ↓

[Am J Respir Cell Mol Biol. 2025 Online ahead of print.]

[Front Pharmacol. 2022;13:838449.]

■ 臨床試験(第2,3相試験)

- FVCの減少抑制効果を証明.
- 他の抗線維化薬の併用下でも有効性.
- 許容できる有害事象.

[N Engl J Med. 2025 Online ahead of print]

[N Engl J Med. 2022;386:2178-87.]

■ 臨床試験で報告された有害事象(52週)

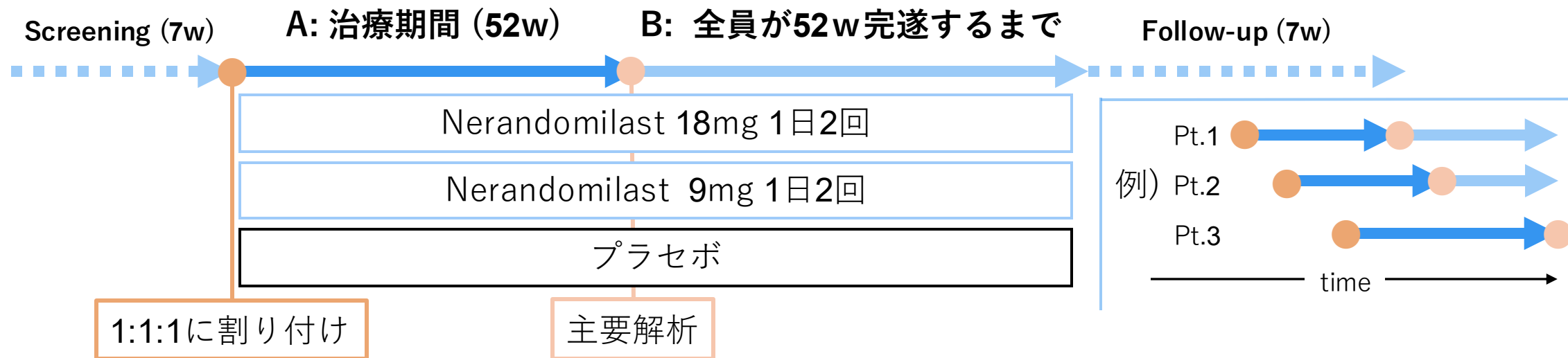
- 最多の有害事象: 下痢 (各18mg, 9mg)
 - 単剤: **26%, 17%**
 - Nintedanib併用: **62%, 49%**
- 下痢による中止(各18mg, 9mg)
 - 単剤: **1%, 0%**
 - Nintedanib併用: **13%, 2%**

単剤ではほぼ下痢による中止なし

[N Engl J Med. 2025 Online ahead of print]

今回の論文: FIBRONEER-ILD試験

■ 二重盲検, プラセボ対照, ランダム化比較試験(44カ国, 403施設). 2022.11-2024.12.



層別化

- Nintedanib併用: 有無
- HRCT: UIP/UIP様 or Not

指標の測定頻度

- HRCT: ベースのみ
- 呼吸機能検査: ベース, 毎Visit

- Visit: 0, 2, 6, 12, 18, 26, 36, 44, 52, 以後12週ごと.
- Nerandomilast/プラセボ中止後もvisitは完遂.
- 52wの試験を完遂した患者は非盲検延長試験への参加資格がある(NCT06238622).
- 盲検化: 最終患者が52週を完遂するまで全員. 以下例外
 - PK解析者: PKの情報に限りA期間中にアクセス可.
 - スポンサー: 延長試験の用量設定のため, A終了後非盲検化.

方法: 適格基準, 併用薬

■ 適格基準(除外基準は割愛します)

- IPF以外の間質性肺炎と診断された18歳以上で, 予測%FVC $\geq$ **45%**かつ%DLCO $\geq$ **25%**.
- 3ヶ月以内のILD急性増悪がなく, スクリーニング**12**ヶ月以内にCOVID-19によるILD発症がない.
- スクリーニング前**12**ヶ月以内にHRCTで肺線維化が**10%**以上ある.
- スクリーニング前**24**ヶ月以内に以下の一つ以上を満たす(PPFの基準).
 1. 予測%FVCの相対的低下 $\geq$ **10%**.
 2. **5%** $\leq$ 予測%FVCの相対的低下 $<$ **10%**, かつ呼吸器症状の悪化 and/or 画像での線維化の拡大.
 3. 呼吸器症状の悪化と画像での線維化の拡大の両方がある.

■ 併用薬

Nintedanib

- 試験開始前**12**週以上用量が安定している場合に併用可能.
- 試験開始から**12**週後にILD進行がある場合には併用を開始できる.

Pirfenidone

- 使用不可(FDAで適応なしのためと思われる).

免疫抑制薬

- 以下を除き, 試験**12**週以上用量が安定している場合に併用可能.
- PSL: 開始時**15**mg以上は不可だが, 急性増悪時には増量可能. 減量可能.
- CY, TCZ, MMF, RTX: 開始時には使用不可だが, 悪化時には限り試験開始**6**ヶ月以降は使用可能.

方法: 評価項目

■ 主要評価項目

52週目におけるFVCのベースラインからの絶対変化量.

■ キーとなる副次評価項目

ILDの最初の急性増悪, 呼吸器疾患による入院, 死亡: イベント発生までの時間分析により評価.

■ その他の副次評価項目

- 以下に至るまでの時間: ILDの急性増悪または死亡, 呼吸器疾患による入院または死亡, 死亡, 予測FVCの**10%以上の絶対的低下**または死亡, 予測%DLCOの**15%以上の低下**または死亡
- **52週時点での以下の項目:** 予測FVC%の変化量, 予測DLCO変化量, PRO

■ 安全性評価項目

- **52週における有害事象***の記録と臨床経過の確認.
- PDE4阻害剤に関連する有害事象(血管炎, うつ病, 自殺念慮など)の有無の確認.

方法: 統計解析

- Nerandomilastまたはプラセボを1回以上投与された患者を対象.
- サンプルサイズ: プラセボのFVCをNintedanibの試験から予測して算出*.
- 欠測データ: 52週完遂前に死亡した患者のFVCの変化を観察値の 10 percentileで置き換えたことを除き, ランダムに欠測していると仮定して特定のmodel*で処理.

■ 主要評価項目: 混合効果モデル(MMRM)で解析. 共変量は以下.

- 固定効果(カテゴリーカル) 各Visitでの治療, 各Visit時にNintedanibの併用(有無), HRCT(UIP or Not).
- 固定効果(連続): 各VisitのベースラインのFVC.

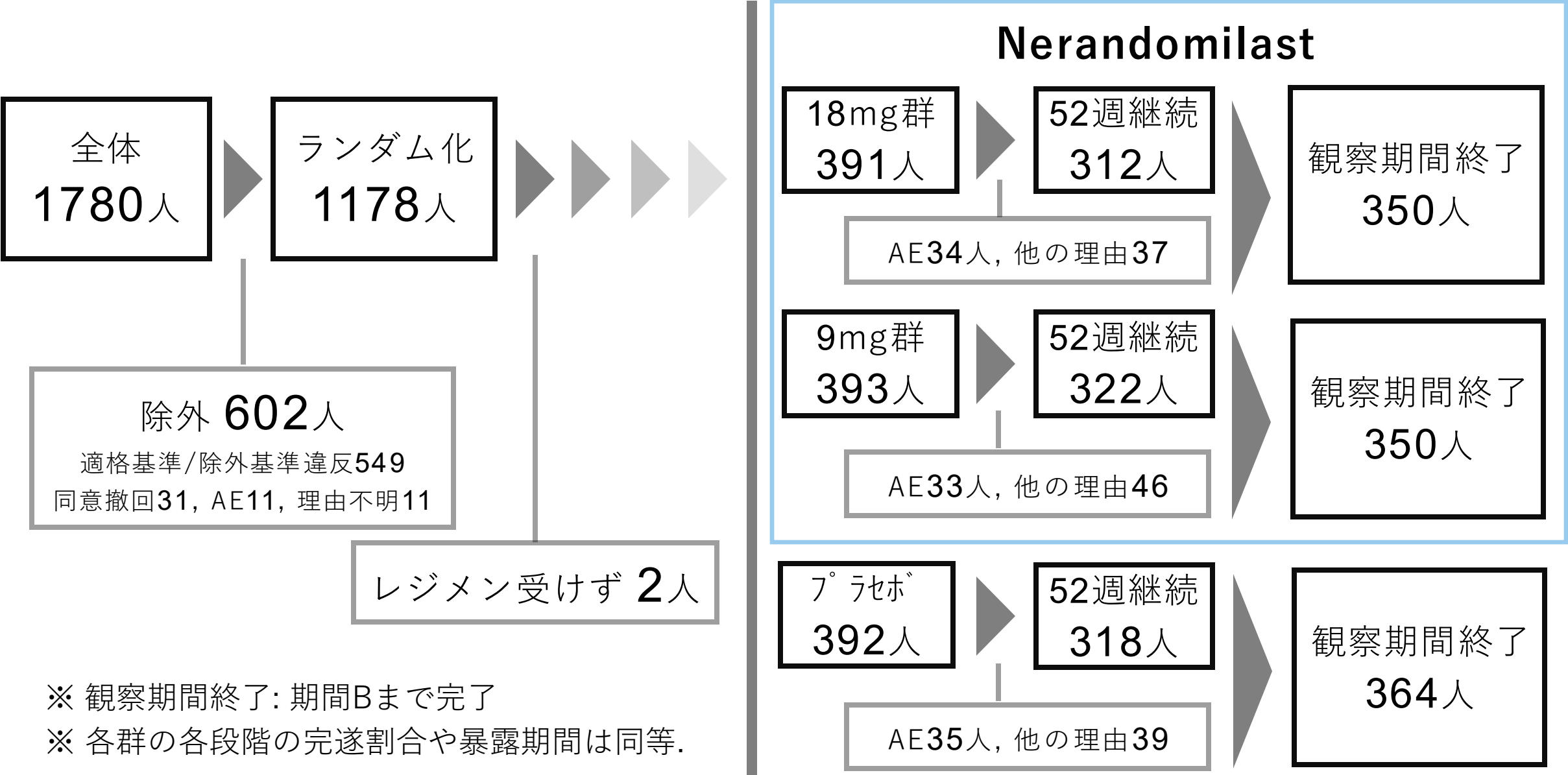
■ 多重性の補正

- 主要評価項目: Familywise type I error rateを5%に制御するため, Nerandomilastとプラセボの比較において graphical testing procedureを使用.
- その他の評価項目: 多重性の補正を行っていない.

[Stat Med. 2009;28:586-604.]

* サプリ内に長い文章あり.

結果: 試験の完遂



結果: 患者背景(人種 White 58%, Asian 38%)

	Nerandomilast 18mg	9mg	プラセボ
Male sex — no. (%)	220 (56.3)	203 (51.7)	231 (58.9)
Age — yr	66.0±9.8	66.5±9.8	66.6±10.3
Weight — kg	73.2±17.1	72.1±17.5	73.4±17.9
Smoking status — no. (%)			
Never smoked	191 (48.8)	200 (50.9)	186 (47.4)
Former smoker	189 (48.3)	186 (47.3)	200 (51.0)
Current smoker	11 (2.8)	7 (1.8)	6 (1.5)
Time since diagnosis of ILD — yr	4.6±4.8	4.1±4.3	3.9±3.6
FVC			
Mean value — ml	2381±723	2326±768	2354±766
Percentage of predicted value	70.4±15.5	70.3±15.7	69.7±16.2
Percentage of predicted DLco†	49.4±17.5	48.7±16.8	49.7±16.5
Background nintedanib therapy — no. (%)‡	171 (43.7)	173 (44.0)	170 (43.4)
UIP or UIP-like fibrotic pattern on high-resolution CT — no. (%)	275 (70.3)	290 (73.8)	275 (70.2)
ILD diagnosis			
Autoimmune ILD	113 (28.9)	112 (28.5)	100 (25.5)
Hypersensitivity pneumonitis	73 (18.7)	83 (21.1)	77 (19.6)
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	73 (18.7)	76 (19.3)	82 (20.9)
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia	82 (21.0)	73 (18.6)	73 (18.6)
Other ILD	50 (12.8)	49 (12.5)	60 (15.3)
Supplemental oxygen therapy — no. (%)§	117 (29.9)	97 (24.7)	110 (28.1)

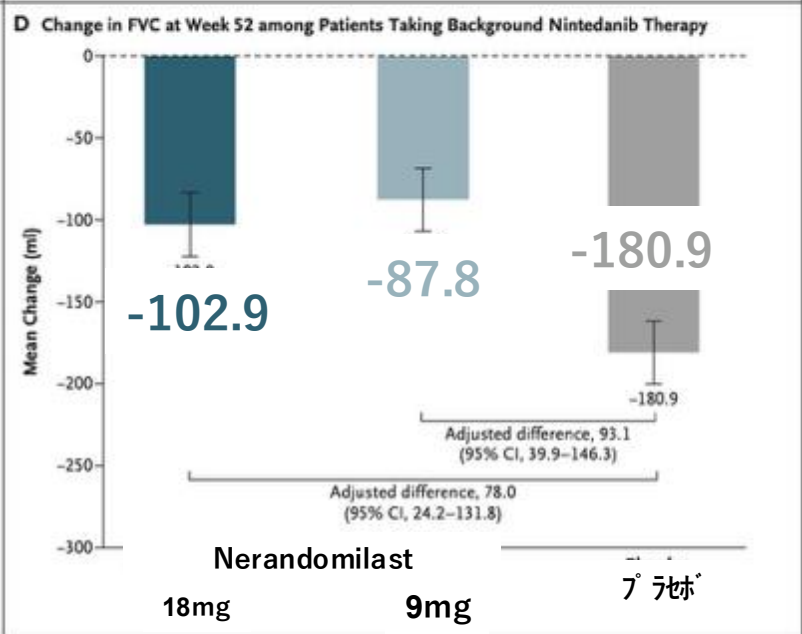
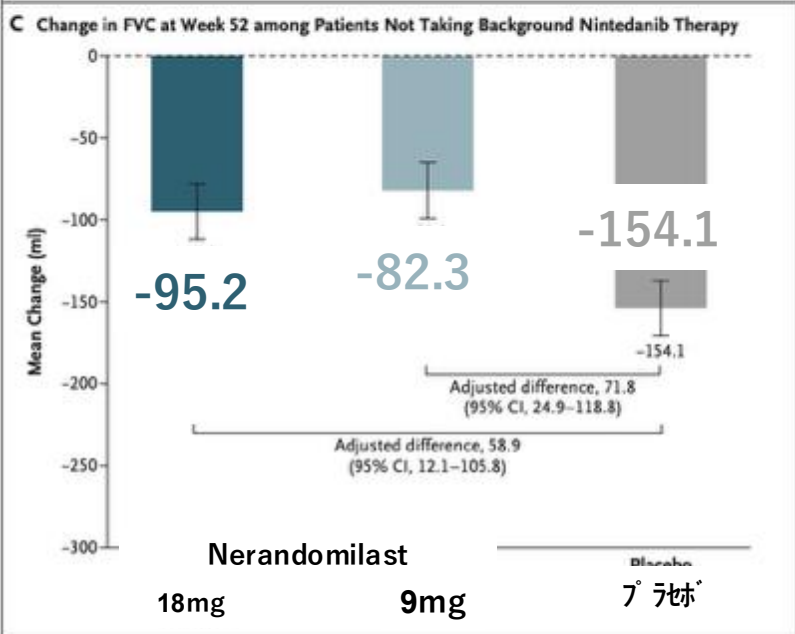
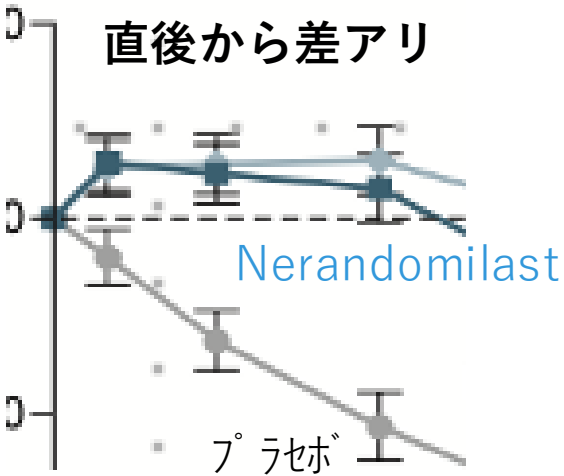
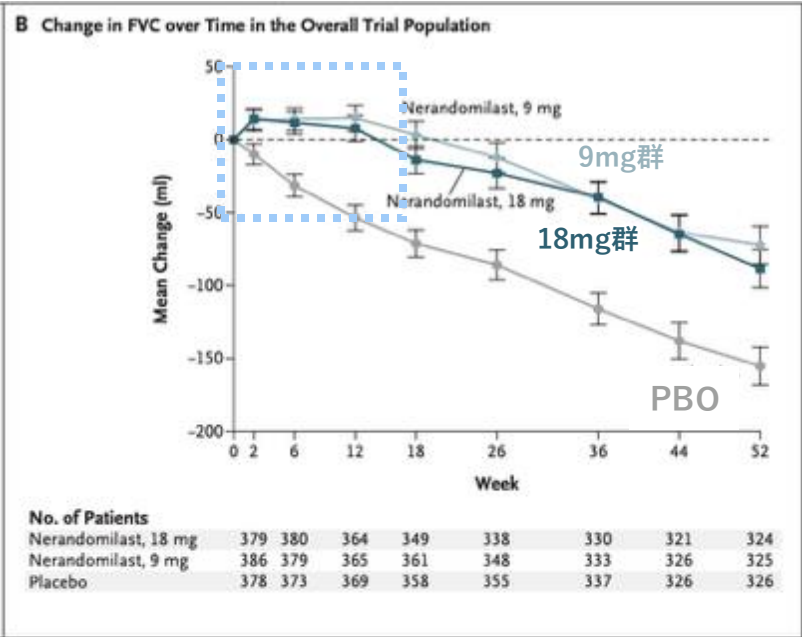
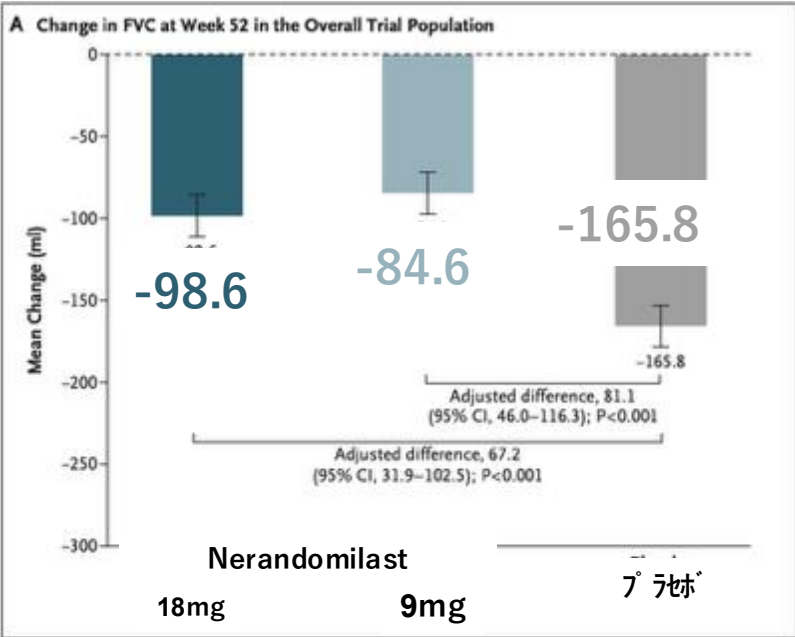
- %predicted DLco: **49.3**
- nintedanib併用: **43.5%**
(平均300mg, 投与中央12.8ヶ月)
- UIP(+like) HRCT: **70%強**
- 酸素の使用: **24.7-29.9%**

※nintedanib併用者のほうがDLCO/FVCは低く, 酸素使用者が多い.

自己免疫性疾患
25.5-28.9%
RA 118人
SSc 75人
MCTD 47人

※免疫抑制薬の使用はMTXやTacが数%.

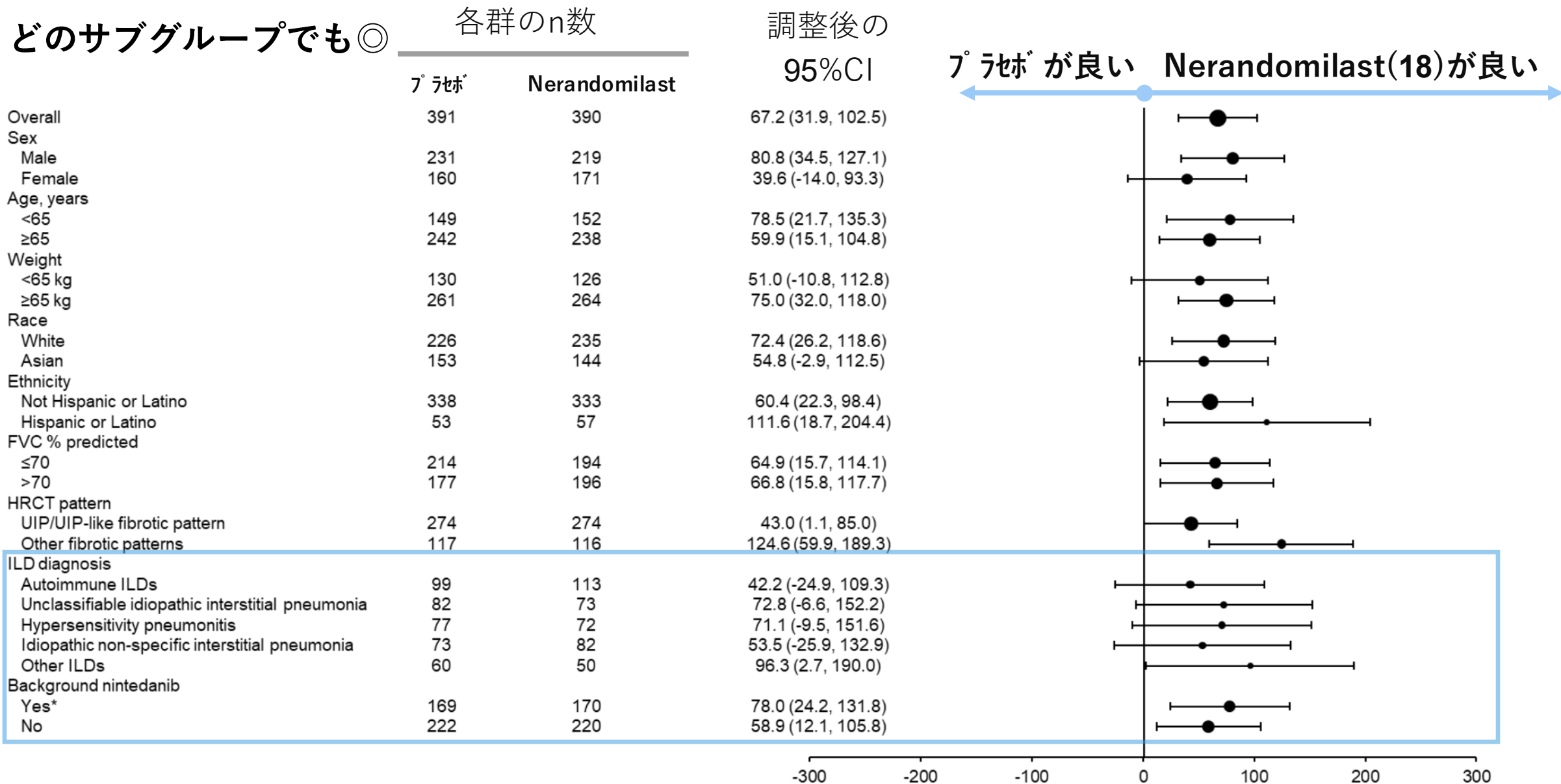
結果: 52週におけるFVCの変化でNerandomilastが優れる



全体*	全体
Nintedanib 併用なし	Nintedanib 併用あり

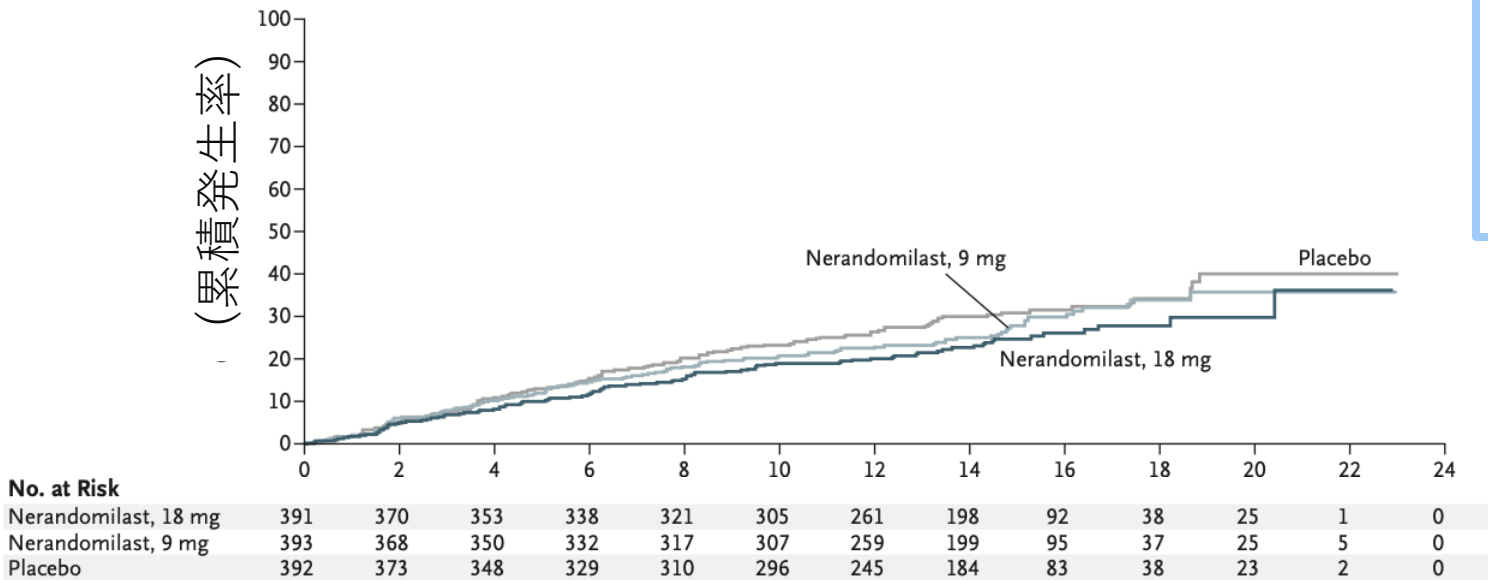
*主要評価項目

結果: 52週におけるFVCの変化(サブグループ解析)



結果: 副次評価項目

■ ILDの最初の急性増悪, 呼吸器疾患による入院, 死亡(キーとなる副次評価項目)



Hazard Ratio

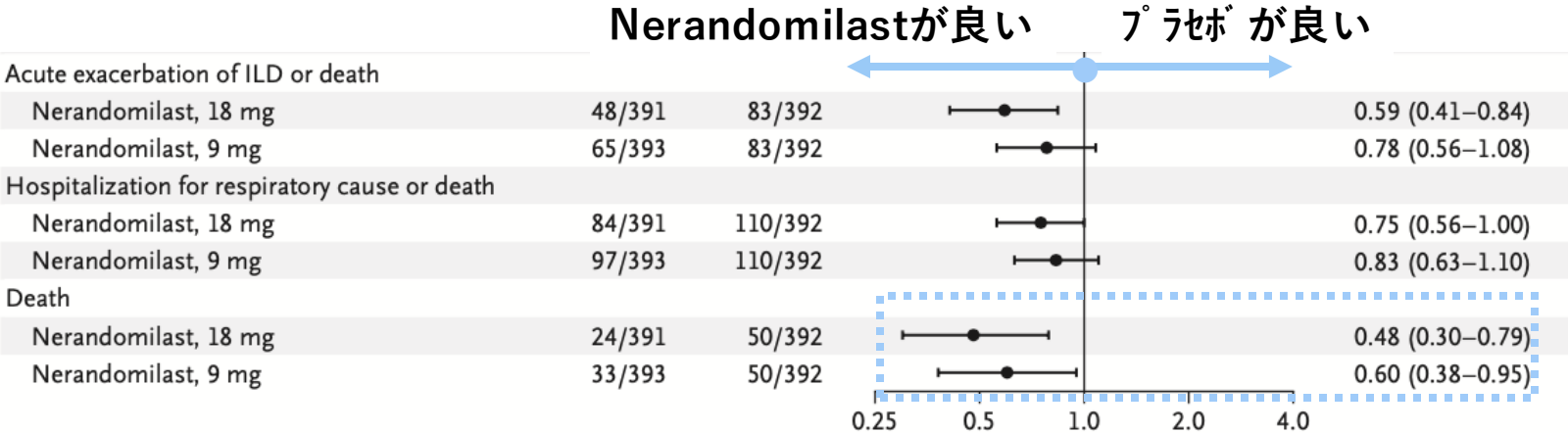
18mg群 0.77 (95%CI:0.59-1.01, p=0.06)

9mg群 0.88 (95%CI:0.68-1.14, p=0.34)

各群の頻度

- Nerandomilast(18) 24.3%
- Nerandomilast(9) 28.0%
- プラセボ 31.1%

■ その他の副次評価項目



死亡

- Nerandomilast(18) 6.1%
- Nerandomilast(9) 8.4%
- プラセボ 12.8%

結果: AE, 重篤なAEの発生率全体に差はない

	全患者			Nintedanib なし			Nintedanib あり		
	Nerandomilast 18mg	プラセボ 9mg	360 (91.8)	Nerandomilast 18mg	プラセボ 9mg	202 (91.0)	Nerandomilast 18mg	プラセボ 9mg	158 (92.9)
Any event	362 (92.6)	362 (92.1)	360 (91.8)	202 (91.8)	200 (90.9)	202 (91.0)	160 (93.6)	162 (93.6)	158 (92.9)
Most frequent events†									
下痢	143 (36.6)	116 (29.5)	97 (24.7)	59 (26.8)	33 (15.0)	35 (15.8)	84 (49.1)	83 (48.0)	62 (36.5)
Cough									
URT infection									
Covid-19									
Condition aggravated									
うつ	40 (10.2)	38 (9.7)	44 (11.2)	23 (10.5)	21 (9.5)	24 (10.8)	17 (9.9)	17 (9.8)	20 (11.8)
Nasopharyngitis									
Anxiety									
Nausea									
Weight decreased									
中止となった原因									
Any	39 (10.0)	32 (8.1)	40 (10.2)	19 (8.6)	16 (7.3)	23 (10.4)	20 (11.7)	16 (9.2)	17 (10.0)
Diarrhea	10 (2.6)	5 (1.3)	2 (0.5)	3 (1.4)	0	0	7 (4.1)	5 (2.9)	2 (1.2)
Event leading to interruption of trial regimen									
Serious events‡									
Any									
Fatal event	8 (2.0)	14 (3.6)	20 (5.1)	5 (2.3)	10 (4.5)	11 (5.0)	3 (1.8)	4 (2.3)	9 (5.3)

- 最多のAEだが, Nintedanibより下痢は少ない (PPF 66.9%, SSc 75.7%).
- Nintedanib併用で下痢増加.

- うつの発生にNerandomilastとプラセボで差なし.
- 血管炎の発生も3群で頻度は同様.

- 中止原因の最多(かつほとんど)はPPFの悪化.
- 下痢での中止は極めて少ない (nintedanib 8%/3年).

考察:

■ Nerandomilast (9/18mg 1日2回)による, PPFにおける肺線維化の進行抑制効果が示された

有効性

- 背景にNintedanibの併用があり, FVCの低下が多い層でも有効性を示した.
- サブグループ間での有効性に差はなく, 幅広い層に有効性が示唆される.
- 複合アウトカム(初回急性増悪, 呼吸器疾患による入院, 死亡)の発生率低下は結論付けられない.

有害事象

- 中止に至る有害事象の増加はない.
- 下痢は多かったが, 試験中止に至る頻度は低い.
- 血管炎やうつなどのPDE4阻害薬特有の有害事象の増加はなかった.

■ 試験の限界

- 試験の性質上, 主要評価項目以外に十分な検出力はない.
- 自己免疫性疾患で使用されている薬剤(MMFなど)はベースラインで使用できない.