第 2 部 CTD の概要

JAN あるいは販売名：	ゾンゲルチニブ
剤形・含量：	フィルムコート錠・60 mg
文書名：	2.4 非臨床試験の概括評価
文書作成日：	29 January 2025

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

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

目　次

目　次 2
略号一覧表 3
1. 非臨床試験計画概略 5
2. 薬理試験 6
2.1 効力を裏付ける試験 6
2.1.1 *In vitro* 試験 6
2.1.2 *In vivo* 試験 6
2.2 副次的薬理試験 8
2.2.1 受容体パネル試験 8
2.3 安全性薬理試験 9
3. 薬物動態試験 10
3.1 分析法 10
3.2 吸収 10
3.3 分布 11
3.4 代謝 12
3.5 排泄 12
3.6 薬物動態学的薬物相互作用 13
4. 毒性試験 15
4.1 単回投与毒性試験 15
4.2 反復投与毒性試験 15
4.3 遺伝毒性試験 16
4.4 がん原性試験 17
4.5 生殖発生毒性試験 17
4.6 局所刺激性試験 17
4.7 その他の毒性試験 17
4.8 代謝物 17
4.9 不純物 18
4.10 曝露量比 18
5. 総括及び結論 20
6. 参考文献 22

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

略号一覧表

ADME	absorption, distribution, metabolism, excretion	吸収，分布，代謝及び排泄
AUC	area under the concentration-time curve in plasma	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-24}	area under the concentration-time curve in plasma over the time interval from 0 to 24 hour	投与後時間 0 から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	area under the concentration-time curve in plasma over the time interval from 0 extrapolated to infinity	投与後時間 0 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
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BSA	bovine serum albumin	ウシ血清アルブミン
CDK	cyclin-dependent kinase	サイクリンキナーゼ
CDX	cell line-derived xenograft	細胞株由来異種移植
C_{max}	maximum concentration in plasma	最高血漿中濃度
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DRF	dose-range finding	用量設定
DUSP6	dual-specificity phosphatase 6	二重特異性ホスファターゼ-6
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
EFD	embryo-fetal development	胚・胎児発生
EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮成長因子受容体
ERBB	erythroblastic leukaemia oncogene B	-
ERK	extracellular signal-regulated kinase	細胞外シグナル調節キナーゼ
HED	human equivalent dose	ヒト等価用量
HEK	human embryonic kidney	ヒト胎児腎
HER2	human epidermal growth factor receptor 2	ヒト上皮成長因子受容体 2
hERG	human ether-a-go-go related gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
IC_{50}	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
LC-MS/MS	liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析法
MATE	multidrug and toxic compound extrusion	多剤排出輸送体
n.a.	not applicable	該当なし
NOAEL	no observed adverse effect level	無毒性量
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
OAT	organic anion transporter	有機アニオン輸送体
OATP	organic anion transporter polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオン輸送体
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development	経済協力開発機構
P_{app}	apparent permeability	見かけの透過係数
PD	pharmacodynamic	薬力学
PDX	patient-derived xenograft	患者由来異種移植
P-gp	p-glycoprotein	P-糖タンパク質
TGI	tumor growth inhibition	腫瘍増殖抑制
UGT	uridine diphosphate glucuronosyltransferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素

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

WT	wild type	野生型

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

1. 非臨床試験計画概略

ゾンゲルチニブ（Boehringer Ingelheim コード番号：BI 1810631）は，上皮成長因子受容体（erythroblastic leukaemia oncogene B［ERBB］1/EGFR）野生型（WT）を阻害しない，経口投与可能な新規の共有結合性選択的ヒト上皮成長因子受容体 2（ERBB2/HER2）チロシンキナーゼ阻害剤（TKI）であり，HER2 WT 及びエクソン 20 挿入変異を含むすべての主要な変異型 HER2 に対する強力な阻害活性を有する。

HER2 は，EGFR を含む ERBB 受容体チロシンキナーゼファミリーに属する受容体であり，活性化されると下流シグナルにより細胞の増殖が促進され，生存も維持される［CTD 4.3-1_R20-1872，CTD 4.3-2_R09-6185，CTD 4.3-3_R20-1990］。HER2 が変異することにより，下流シグナルの過剰な活性化が引き起こされ，その結果，過剰な細胞増殖，アポトーシスの抑制，並びに腫瘍の増殖，浸潤及び転移が亢進される。HER2 変異は種々のがん種で認められている。非小細胞肺癌（NSCLC）では，患者の 2%～4%に HER2 変異が認められ，特に HER2 エクソン 20 挿入変異が多いことが報告されている［CTD 4.3-4_P13-05288，CTD 4.3-5_P19-09678］。

本薬の製造販売承認申請のために，一連の非臨床試験（薬理，薬物動態及び毒性試験）を実施した。

ゾンゲルチニブによる薬力学（PD）バイオマーカーの変化及び腫瘍増殖抑制作用を評価するため，様々な HER2 変異を有する細胞株を用いた *in vitro* 試験及び HER2 依存性のがんモデルマウスを用いた *in vivo* 試験をそれぞれ実施した。

ゾンゲルチニブの非臨床薬物動態を評価するために，血漿中薬物動態，血漿タンパク結合，組織分布，代謝及び排泄に関する試験，並びに薬物代謝酵素及び薬物トランスポーターとの相互作用に関する *in vitro* 試験を実施した。

ゾンゲルチニブの毒性（一般毒性，遺伝毒性，生殖発生毒性，光毒性，局所刺激性，溶血性及び免疫毒性を含む）は，医薬品規制調和国際会議（ICH）S9「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン」（薬食審査発 0604 第 1 号　平成 22 年 6 月 4 日）及び ICH M3(R2)「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」（薬食審査発 0219 第 4 号　平成 22 年 2 月 19 日）に従った非臨床安全性試験プログラムにより評価した。

一般毒性試験では，ラット及びイヌを用いた最長 13 週間の反復強制経口投与毒性試験を実施した。ゾンゲルチニブの遺伝毒性を，細菌を用いる *in vitro* 試験（細菌を用いる復帰突然変異試験［Ames 試験］）及び哺乳類を用いた *in vivo* 試験（ラットを用いたコメット/末梢血小核複合試験）で評価した。生殖発生毒性試験では，妊娠ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験を実施した。ICH S9 ガイドラインに従い，ゾンゲルチニブの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験，出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験，並びにがん原性試験は実施しなかった。

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

2. 薬理試験

2.1 効力を裏付ける試験

2.1.1 *In vitro* 試験

397 種類のキナーゼからなるパネルを用いた SelectScreen®キナーゼプロファイリングサービス（Thermo Fisher Scientific）を用いてゾンゲルチニブのキナーゼ阻害作用を評価した。ゾンゲルチニブの濃度 1 μmol/L で 55%を上回る阻害が認められたのは HER2，ヒト上皮成長因子受容体 4（ERBB4/HER4），bone marrow kinase on chromosome X（BMX），receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 3（RIPK3），サイクリン依存性キナーゼ（CDK）8，CDK11，及び EGFR の 7 種類のキナーゼのみであった。これらの分子アッセイの条件下において，HER2 に対する 50%阻害濃度（IC_{50}）値（8 nmol/L）は，EGFR に対する IC_{50} 値（410 nmol/L）の約 1/50 倍であった［CTD 2.6.2_2.1.1 項］。

ゾンゲルチニブの阻害プロファイルの詳細を明らかにするために，Catalogue of Somatic Mutations in Cancer（COSMIC）データベースから選択した臨床的に腫瘍形成との関連が報告されている HER2 バリアントを発現させた細胞株を用い，HER2 の変異が細胞に与える影響を評価した。また，腫瘍形成能を有することが示された HER2 バリアントを発現させた細胞株を用いて，ゾンゲルチニブの細胞増殖抑制作用を評価した。ゾンゲルチニブは評価したすべての腫瘍形成能を有する HER2 バリアントを発現させた細胞株に対して増殖抑制作用を示した［CTD 2.6.2_2.1.2 項］。

EGFR WT と HER2 WT の増幅を有するがん細胞，並びに HER2 の変異を有するがん細胞株を，様々な濃度のゾンゲルチニブの存在下又は非存在下で 3 日間培養し，細胞の増殖を CellTiter-Glo®（Promega）により測定した。EGFR WT の増幅を有する細胞に対する IC_{50} 値は HER2 を有する細胞に対する IC_{50} 値より 100 倍高く，ゾンゲルチニブは EGFR WT を阻害しないことが示された［CTD 2.6.2_2.1.3 項］。

HER2 エクソン 20 挿入変異である HER2 A775_G776insYVMA を強制発現させた PC-9 細胞株（PC-9_YVMA 細胞）を様々な濃度のゾンゲルチニブの存在下又は非存在下で短時間培養し，PD バイオマーカーの変化を評価した。PC-9_YVMA 細胞をゾンゲルチニブで 2 時間処理したところ，HER2 のリン酸化，細胞外シグナル調節キナーゼ（ERK）のリン酸化及び二重特異性ホスファターゼ-6（DUSP6）が用量依存的に減少した［CTD 2.6.2_2.1.4 項］。

2.1.2 *In vivo* 試験

PC-9_YVMA 肺がん細胞株由来異種移植（CDX）モデルにゾンゲルチニブを投与したときの PD バイオマーカーの変化を評価した。PC-9_YVMA 細胞を皮下に移植した NMRI-Foxn1^{nu} マウスに，1 日 1 回，又は 1 日 2 回で様々な用量のゾンゲルチニブを強制経口投与し，その 2，6 及び 24 時間後に，腫瘍サンプル中の ERK 及び DUSP6 の変化を測定した。ゾンゲルチニブ投与後 2 及び 6 時間の時点で，溶媒対照と比較して，ERK のリン酸化は減少傾向にあり，DUSP6 の発現量は有意に減少した［CTD 2.6.2_2.2.1 項］。

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

PC-9_YVMA 肺がん CDX モデルマウスに, ゾンゲルチニブの 10 mg/kg を 1 日 2 回及び 20 mg/kg を 1 日 1 回強制経口投与したときの腫瘍増殖抑制作用は同程度であり，ゾンゲルチニブの 1 日あたりの総投与量が同じ場合には，これら 2 種類の投与スケジュールにおいて，同程度の効果を示すことが明らかとなった。HER2 増幅を有する NCI-N87 胃がん CDX モデルマウスでも同様の試験を行い，ゾンゲルチニブの 1 日あたりの投与量が同じ場合には同程度の抗腫瘍作用が認められた［CTD 2.6.2_2.2.2 項］。

さらに，患者由来異種移植（PDX）モデルを用いてゾンゲルチニブの抗腫瘍活性を評価した。HER2 エクソン 20 YVMA 変異を有する患者由来の肺がん細胞である ST3107 細胞を皮下に移植した Foxn1^{nu} ヌードマウスに，ゾンゲルチニブを 0，7.5，30，及び 100 mg/kg の用量で 1 日 2 回強制経口投与したとき，良好な腫瘍増殖抑制（TGI）が認められた［CTD 2.6.2_2.2.3 項］。

HER2 エクソン 20 YVMA 変異を有する患者由来の肺がん細胞である CTG-2543 を用いた PDX モデルでも同様の試験を行った。CDX 及び PDX モデルにおけるゾンゲルチニブの有効性を表 2.1.2: 1 に要約する。ゾンゲルチニブを投与した CDX 及び PDX モデルマウスにおいて，すべての用量で良好な忍容性が認められ, 対照群と比較して, 体重増加に統計学的な差はみられなかった。

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

表 2.1.2: 1　　HER2 依存的ながん細胞株由来異種移植モデル，及び肺がん患者由来異種移植モデルにおけるゾンゲルチニブの *in vivo* 有効性の概要

Xenograft model (solid tumors)	Type	Tumor type	Tumor inoculation	Exon20 YVMA	Oral dose [mg/kg]	Schedule	TGI [%][1]	Number of tumor regressions/ group[2]	Document number
PC-9_YVMA	CDX	Lung cancer	s.c.	Yes	10	BID	113	n.a.	CTD 4.2.1.1-06_n0027989 6
					5	BID	104	n.a.	
					3	BID	48	n.a.	
					1	BID	42	n.a.	
					10	QD	98	n.a.	
PC-9_YVMA	CDX	Lung cancer	s.c.	Yes	10	BID	139	8/8	CTD 4.2.1.1-05_n0029411 8
					5	BID	66	2/8	
					2.5	BID	21	1/8	
					20	QD	142	6/8	
					10	QD	63	3/8	
					5	QD	64	2/8	
ST3107	PDX	Lung cancer	s.c.	Yes	100	BID	130	10/10	CTD 4.2.1.1-08_n0028305 0
					30	BID	119	10/10	
					7.5	BID	92	2/10	
CTG-2543	PDX	NSCLC	s.c.	Yes	100	BID	148	10/10	CTD 4.2.1.1-09_n0028176 4
					30	BID	134	3/10	
					5	BID	81	0/10	
NCI-N87	CDX	Gastric cancer	s.c.	No (HER2-amp)	10	BID	121	8/8	CTD 4.2.1.1-07_n0029411 9
					5	BID	115	8/8	
					2.5	BID	56	0/8	
					20	QD	121	8/8	
					10	QD	114	8/8	
					5	QD	76	0/8	

1　TGI=100×{1−[(treated final day − treated day 1)/(control final day −control day 1)]}
2　According to the numbers stated in the report.
amp: amplification, BID: bis in die (twice daily), CDX: cell line-derived xenograft, HER2: human epidermal growth factor receptor 2, n.a.: not annotated, NSCLC: non-small cell lung cancer, PDX: patient-derived xenograft, QD: quaque die (once daily), s.c.: subcutaneous, TGI: tumor growth inhibition

2.2　副次的薬理試験

2.2.1　受容体パネル試験

38 種類の G タンパク質共役受容体（GPCR），核内ホルモン受容体，トランスポーター又はイオンチャネル及び 6 種類の酵素とのオフターゲット相互作用を評価するため，受容体リガンド結合アッセイ及び酵素アッセイ（Eurofins Cerep）をゾンゲルチニブの濃度 10 µmol/L で評価した。

評価した 44 種類の標的のうち，ゾンゲルチニブが 50%以上の阻害活性を示した標的は κ オピオイド受容体，5-ヒドロキシトリプタミン 3 受容体（5-HT3），グルココルチコイド受容体（GR），ナトリウムチャネル，ホスホジエステラーゼ 4D2（PDE4D2）の 5 種類のみであった［CTD 2.6.2_3.1 項］。

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

2.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験（ICH S7A「安全性薬理試験ガイドライン」［医薬審発第 902 号　平成 13 年 6 月 21 日］及び ICH S7B「ヒト用医薬品の心室再分極遅延（QT 間隔延長）の潜在的可能性に関する非臨床的評価」［薬食審査発 1023 第 4 号　平成 21 年 10 月 23 日］に準拠した医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準［GLP］コアバッテリー）を，ラット及びイヌを用いて実施した［CTD 2.6.2_4 項］。すべての試験で，ゾンゲルチニブを単回経口投与した。

ヒト胎児腎（HEK）293 細胞におけるヒト ether-a-go-go 関連遺伝子（hERG）チャネル評価では，IC_{50} は 11.41 μmol/L［CTD 2.6.2_4.2.1 項］であった。したがって，ゾンゲルチニブによる催不整脈作用の可能性は低いと判断した。

In vitro 試験，並びにラット及びイヌを用いて実施された安全性薬理試験において，中枢神経系機能［CTD 2.6.2_4.1 項］，心血管系機能［CTD 2.6.2_4.2 項］，呼吸系機能［CTD 2.6.2_4.3 項］，並びに胃腸管，腎/泌尿器及び肝臓の機能［CTD 2.6.2_4.4 項］に対して，ゾンゲルチニブの投与に関連する影響は認められなかった。

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

3. 薬物動態試験

ゾンゲルチニブの非臨床動物種における体内動態を明らかにするために，マウス，ラット，イヌ，ミニブタを用いて吸収，分布，代謝及び排泄（ADME）を評価した。反復投与後の薬物動態は，ラット，イヌ及びウサギを用いたトキシコキネティクスにおいて検討した。分布，代謝及び薬物動態学的薬物相互作用に関する *in vitro* 試験は，マウス，ラット，ウサギ，イヌ，ミニブタ及びヒト由来試料，並びにヒト薬物トランスポーター発現細胞及びヒト組換え代謝酵素を用いて実施した。被験物質にはゾンゲルチニブ及び[^{14}C]ゾンゲルチニブを用いた。

3.1 分析法

GLP 適用の毒性試験における血漿中ゾンゲルチニブの定量のために，液体クロマトグラフィータンデム質量分析法（LC-MS/MS）を用いた特異的で高感度な定量法を開発し，バリデートした。GLP 非適用の試験には，適格性を確認した LC-MS/MS による定量法を用いた。*In vitro* 試験の試料，並びに血漿，尿及び胆汁中の放射能は液体シンチレーションカウンターで測定した。放射能の組織分布は定量的全身オートラジオグラフィーで評価した［CTD 2.6.4_2 項］。

3.2 吸収

マウス，ラット，イヌ及びミニブタに経口投与後のゾンゲルチニブの全身クリアランスは低く（2.02～8.19 mL/min/kg），分布容積は低い又は中程度（0.33～1.34 L/kg）であった。ゾンゲルチニブは消化管からよく吸収され，絶対的バイオアベイラビリティは中程度（31%～60%）であった［CTD 2.6.4_3.2.1 項］。

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

表 3.2: 1　　マウス，ラット，イヌ及びミニブタにゾンゲルチニブを単回静脈内又は単回経口投与したときの血漿中薬物動態パラメータ

Route	PK Parameter [a]	Mouse (n=3F/route)	Rat (n=3M/route)	Dog (n=3M/route)	Minipig (n=3M/3F [b])
Intravenous	Dose (mg/kg)	1	1	0.5	0.5
	$AUC_{0-\infty}$ (nmol•h/L)	3800	17300	2680	2860
	CL (mL/min/kg)	8.19	2.02	5.97	5.50
	V_{ss} (L/kg)	0.45	0.33	1.34	1.08
	$t_{1/2}$ (h)	1.03	2.55	3.38	4.25
	MRT_{disp} (h)	0.91	2.82	3.77	3.28
Oral	Dose (mg/kg)	3	3	10	3
	C_{max} (nmol/L)	1200	2480	2670	82.4
	t_{max} (h) [a]	2	2	4	8
	$AUC_{0-\infty}$ (nmol•h/L)	4680	16100	32200	5200
	MRT_{tot} (h)	3.2	4.27	14.6	7.75
	F_{po}	0.42	0.31	0.60	0.31

a　PK parameters are presented as arithmetic mean values, except t_{max} values which are presented as median values.
b　Two males and one female for the IV route; three females for the PO route.
$AUC_{0-\infty}$: area under the concentration-time curve in plasma over the time interval from 0 extrapolated to infinity, CL: total clearance, C_{max}: maximum concentration in plasma, F: female, F_{po}: oral bioavailability, h: hour, M: male, MRT_{disp}, MRT_{tot}: mean residence time after intravenous administration or oral administration, PK: pharmacokinetics, $t_{1/2}$: terminal half-life, t_{max}: time from dosing to the maximum concentration in plasma, V_{ss}: apparent volume of distribution at steady state

トキシコキネティクスにおいて，雌雄ラット，雌ウサギ及び雌雄イヌに経口投与後のゾンゲルチニブの血漿中曝露量は，全体として反復投与によって大きく変化しなかった。ラット及びイヌにおいて，ゾンゲルチニブの血漿中曝露量に明らかな性差は認められなかった［CTD 2.6.4_3.2.4 項］。

3.3　　分布

ゾンゲルチニブの血漿タンパク結合率は高く，マウス，ラット，ウサギ，イヌ及びヒトの血漿でいずれも 99%以上であった。このときの非結合型分率は，ラットで 0.074%，ヒトで 0.46%，マウスで 0.73%～1.0%，並びにウサギ及びイヌでそれぞれ 1.0%であった［CTD 2.6.4_4.1 項］。ゾンゲルチニブの血球移行率は，ラット，イヌ及びヒトのいずれにおいても低かった［CTD 2.6.4_4.2 項］。

有色ラットに[^{14}C]ゾンゲルチニブを経口投与後，身体質量を構成する主要な組織（筋肉，白色及び褐色脂肪，肺，並びに皮膚）への放射能の分布は低い又は中程度であった。また，放射能は眼球全体，眼内のメラニン含有組織，有色皮膚に長時間存在した。中枢神経系組織への放射能の分布の程度は非常に低かった［CTD 2.6.4_4.3 項］。中枢神経系に腫瘍がある場合，その成長に伴い血液脳関門の完全性が損なわるため，P-糖タンパク質（P-gp）又は乳癌耐性タンパク質（BCRP）の基質であるゾンゲルチニブも，中枢神経内腫瘍へ十分に分布する可能性が考えられる［CTD 4.3-7_R23-1147，CTD 4.3-8_R23-2883］。

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

3.4 代謝

非臨床動物種及びヒトの肝細胞を用いた *in vitro*，並びに経口投与後のラット及びヒトの *in vivo* において，ゾンゲルチニブは複数の経路を介して代謝され，その代謝物プロファイルは非臨床動物種とヒトで質的に類似していた。主な代謝経路は，①酸化，ヒトでは主にチトクローム P450（CYP）3A によるもの，②グルクロン酸抱合，ヒトではウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素（UGT）1A4，UGT1A1，UGT1A3 及び UGT2B17 によるもの，③グルタチオン抱合，主にその分解物であるシステイン抱合体 M656(1)の検出により示されたもの，であった。ヒト肝細胞を用いた *in vitro* での検討により，ゾンゲルチニブの肝代謝の 48%～62%に CYP3A4/5 が寄与することが推定された。このことは，臨床薬物相互作用試験において，ゾンゲルチニブのクリアランスに対する CYP3A の中程度の寄与が認められた結果と一致する（3.6 項）。これらの経路以外に，ヒトではゾンゲルチニブの一部が胆汁を介して排泄される可能性がある。また，ゾンゲルチニブ又はその代謝物は血漿タンパク質と共有結合することが考えられた［CTD 2.6.4_5.1 項，CTD 2.6.4_5.2 項，CTD 2.6.4_5.3 項］。

ゾンゲルチニブの第 I 相臨床試験（1479-0001 試験）において，ゾンゲルチニブを反復経口投与して定常状態となったがん患者の血漿中に 11 種類の代謝物が検出された。血漿中の総薬物関連物質量の大部分（83%～88%）は未変化体であった。検出された代謝物はいずれも曝露量が薬物関連物質の総曝露量の 10%未満であったことから，非臨床試験でこれら代謝物のさらなる特徴づけは行わなかった［CTD 2.6.4_5.2.2 項］。

ヒト ADME 試験（1479-0006 試験）において，[^{14}C]ゾンゲルチニブ 60 mg を経口投与後の健康男性被験者の血漿，尿及び糞中に 14 種類の代謝物が検出された。血漿中総放射能量の 75%は未変化体であった。血漿中に最も多く存在した代謝物は M551(1)（一酸素付加体）及び M656(1)（システイン抱合体）であり，血漿中総放射能量のそれぞれ 5.7%及び 2.5%に相当した。このヒト ADME 試験の結果から，第 I 相臨床試験においてヒト血漿中には曝露量が薬物関連物質の総曝露量の 10%を超える代謝物は存在しないことが確認された。また，意味のある薬物相互作用を引き起こす可能性のあるヒト代謝物は存在しなかった。ヒトの糞及び尿中には，投与した放射能量のそれぞれ 31%及び 0.2%が未変化体として検出された。糞中で最も多かった 4 種類の代謝物は M656(1)，M537(1)，M551(1)及び M569(1)であり，それぞれ投与した放射能量の 8.9%，7.6%，6.9%及び 4.9%に相当した。糞中のその他の代謝物はいずれも投与量の 2.5%以下であった［CTD 2.6.4_5.2.3 項］。

[^{14}C]ゾンゲルチニブを経口投与したラットの血漿，尿，糞及び胆汁中に 13 種類の代謝物が検出された。未変化体は，血漿試料から抽出可能な放射能の大部分（86%）を占め，また，糞中では投与した放射能量の 52%～60%に相当した［CTD 2.6.4_5.2.1 項］。

3.5 排泄

ラット及びヒトに[^{14}C]ゾンゲルチニブを単回経口投与後，尿中には投与した放射能量の 1.0%（ラット）及び 1.3%（ヒト），糞中には投与した放射能量の 88.8%（ラット）及び 92.5%（ヒト）が排泄され，主な排泄経路は糞中であった。胆管カニューレ挿入ラットに[^{14}C]ゾンゲルチニブを

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

十二指腸内投与したとき，投与後 6 時間までに投与した放射能量の約 14%が胆汁中に排泄された［CTD 2.6.4_6 項］。

3.6 薬物動態学的薬物相互作用

ゾンゲルチニブのグルクロン酸抱合代謝は複数の UGT 分子種（UGT1A1，UGT1A3，UGT1A4 及び UGT2B17）を介するが，各 UGT 分子種の寄与率は小さかったことから，UGT 活性を変化させる薬剤を併用しても，ゾンゲルチニブの血漿中曝露量に臨床的に意味のある変化は生じないと考えられた［CTD 2.6.4_5.4.2 項］。一方，CYP3A はゾンゲルチニブの肝代謝の 48%～62%に寄与し，ゾンゲルチニブの消失全体の 25%を超えて寄与する可能性が考えられたことから，CYP3A の強力な阻害剤又は誘導剤との併用により，ゾンゲルチニブの血漿中曝露量は軽度又は中程度に変化する可能性が考えられた。このことは，臨床薬物相互作用試験において，強力な CYP3A 阻害剤及び中程度の P-gp 阻害剤であるイトラコナゾールとの併用によってゾンゲルチニブの C_{max} が 27%，$AUC_{0-\infty}$ が 41%増加したこと（1479-0004 試験），また，強力な CYP3A 誘導剤及び中程度の P-gp 誘導剤であるカルバマゼピンとの併用によってゾンゲルチニブの C_{max} が 43%，$AUC_{0-\infty}$ が 63%減少したこと（1479-0011 試験）と一致する［CTD 2.6.4_9 項］。

ヒト結腸癌由来細胞株単層膜におけるゾンゲルチニブの見かけの透過係数（P_{app}）値は，2%ウシ血清アルブミン（BSA）存在下で 6.9～8.9×10^{-6} cm/sec であり，efflux ratio は 2.1 であった。また，BSA 非存在下での P_{app} 値は 16～20×10^{-6} cm/sec であり，efflux ratio は 1.3 であった。P-gp 阻害剤 zosuquidar 又は BCRP 阻害剤 fumitremorgin C の存在下で efflux ratio が低下したことから，ゾンゲルチニブは P-gp 及び BCRP の基質であると考えられた。ゾンゲルチニブは中程度又は高い膜透過性を示したことから，ゾンゲルチニブの消化管からの吸収は P-gp 又は BCRP によって影響を受ける可能性は低いと推察された。経口投与時のゾンゲルチニブの絶対的バイオアベイラビリティがヒトで 76%と高く，第 I 相臨床試験においてゾンゲルチニブの血漿中曝露量が 15～360 mg の用量にほぼ比例して増加した。これらのことから，P-gp 又は BCRP の阻害剤を併用しても，ゾンゲルチニブの血漿中曝露量に臨床的に意味のある変化が生じる可能性は低いと考えられた［CTD 2.6.4_7.1 項］。

有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1 及び OATP1B3 を発現させた HEK293 細胞を用いた検討により，ゾンゲルチニブは OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではないことが示されたことから，OATP1B1 又は OATP1B3 の阻害剤と併用によってゾンゲルチニブの曝露量が影響を受ける可能性は低いと考えられた［CTD 2.6.4_7.1 項］。

In vitro で検討したゾンゲルチニブの代謝酵素及び薬物トランスポーターに対する阻害又は誘導作用，並びに第 I 相臨床試験での血漿中曝露量を用いて，ゾンゲルチニブの相互作用薬としての薬物相互作用が生じる可能性を，厚生労働省，米国食品医薬品局，欧州医薬品庁，及び ICH の薬物相互作用に関するガイドラインに示された方法により評価した。結果として，現在予定されている治療用量である 120 mg のゾンゲルチニブを 1 日 1 回経口投与した場合，このときの定常状態における C_{max}（3.18 μmol/L）では，臨床的に意味のある CYP3A4 及び CYP2C8 の誘導，CYP3A4 の不活性化，UGT2B17 の阻害，並びに P-gp，BCRP，多剤排出輸送体（MATE）1，MATE2-K，

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

OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害が生じる可能性が考えられた。また，欧州医薬品庁のガイドラインに基づくと，ゾンゲルチニブによる有機アニオン輸送体（OAT）1，OAT3 及び有機カチオン輸送体（OCT）2 の阻害の可能性を除外できなかった［CTD 2.6.4_5.5 項，CTD 2.6.4_7.2 項］。

ゾンゲルチニブ 120 mg の 1 日 1 回投与により CYP2C8，CYP2C19 及び CYP3A4 の酵素活性が変化する可能性を検討するため，典型基質としてレパグリニド，オメプラゾール及びミダゾラムを用いた臨床薬物相互作用試験（1479-0014 試験）を現在実施中である。また，ゾンゲルチニブ 120 mg の 1 日 1 回投与によるトランスポーター阻害の可能性を検討するため，典型基質としてダビガトラン（対 P-gp），ロスバスタチン（対 OATP1B1，OATP1B3 及び BCRP），メトホルミン（対 MATE1，MATE2-K 及び OCT2），及びフロセミド（対 OAT1 及び OAT3）を用いた臨床薬物相互作用試験（1479-0015 試験）を現在実施中である。

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

4. 毒性試験

ゾンゲルチニブの毒性（一般毒性，遺伝毒性，生殖発生毒性，局所刺激性，免疫毒性，光毒性及び溶血性）を，ICH S9 ガイドラインに準拠して，広範な非臨床安全性試験プログラムで評価した。ゾンゲルチニブのヒト代謝物には，非臨床試験による特徴づけが必要となる主要代謝物は存在しなかったが，ヒト検体中に微量に検出された代謝物及び生成され得る代謝物について，Ames 試験を実施した。また，ゾンゲルチニブの個別規格設定不純物の安全性確認を実施した。すべての主要な試験は，GLP に従い，経済協力開発機構（OECD）加盟国において実施した。

HER2 はすべての動物種を通して相同性が高く，ゾンゲルチニブの主要な結合相互作用に関連する残基は，すべての非臨床試験動物種で保存されている。肝細胞を用いた *in vitro* データに基づくと，ラット及びイヌで推定されるゾンゲルチニブの代謝物プロファイルを組み合わせることにより，ヒトにおける推定代謝物プロファイルが網羅される。また，ラット及びイヌでゾンゲルチニブの経口投与により，十分なゾンゲルチニブの全身曝露が認められた。これらのことから，ゾンゲルチニブの一般毒性試験で用いる適切な動物種として，げっ歯類はラットを，非げっ歯類はイヌを選択した。また，生殖発生毒性試験で用いる動物種として，ヒトにおける潜在的な胚・胎児毒性及び形態異常誘発リスクの評価に一般的に受け入れられているラット及びウサギを選択した。これらの毒性試験は，臨床投与経路と同じ経口投与で実施した。

4 週間までの毒性試験ではいずれも，ゾンゲルチニブの非分散体を 0.5%ヒドロキシエチルセルロース水溶液に懸濁して投与した。ラット及びイヌを用いた 13 週間反復投与毒性試験，並びにラット及びウサギを用いた胚・胎児発生（EFD）に関する試験（用量設定［DRF］試験を含む）では，ゾンゲルチニブの固体分散体を 0.5%メチルセルロースに懸濁して投与した。

非結合型分率（血漿中の遊離ゾンゲルチニブの割合は，ラットで 0.074%，ヒトで 0.46%，ウサギ及びイヌで 1.0%）に基づくラットにおける曝露量比は，この動物種の総曝露量に基づく曝露量比の 6 分の 1 として算出した。

4.1 単回投与毒性試験

ゾンゲルチニブの単回投与毒性試験は実施しなかったが，ラットの *in vivo* 遺伝毒性試験，並びにラット及びイヌの反復投与毒性試験の初回投与時の結果から急性毒性を評価したところ，ラット及びイヌのいずれにおいても最高用量（それぞれ 2000 及び 1000 mg/kg/日）までゾンゲルチニブに起因する死亡は認められず，忍容性は良好であった。

4.2 反復投与毒性試験

ラット及びイヌを用いた最長 13 週間の反復強制経口投与毒性試験を実施し，ゾンゲルチニブの反復投与毒性を評価した。また，投与するゾンゲルチニブの非分散体から固体分散体への変更のため，イヌを用いたゾンゲルチニブ固体分散体のブリッジング試験を実施した。

ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験の無毒性量（NOAEL）における曝露量は，ヒト推定曝露量をわずかに上回るか（ラット）又はヒト推定曝露量に近かった（イヌ）（4.10 項，［CTD 2.6.6_8.6 項］）。

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

ラット及びイヌの反復投与試験のいずれにおいても，予期せぬ死亡は認められなかった。

ゾンゲルチニブによる毒性が，口腔粘膜，副腎及び雌性生殖器官に認められたが，これらの毒性所見はいずれも回復性があると考えられた。

イヌでは，口腔粘膜の病変に伴って，摂餌量及び体重の減少が認められた［CTD 2.6.6_3.2.1 項，CTD 2.6.6_3.2.2 項，CTD 2.6.6_3.2.3 項］。病理組織学的変化として，口腔粘膜に混合細胞浸潤を伴うびらん/潰瘍が認められ，臨床検査では炎症性変化がみられた。中等度から重度の不快感（摂餌量減少及び体重減少）の徴候を伴う一連の口腔内変化は，≥20 mg/kg/日（AUC : 21100 nmol•h/L）（イヌ 4 週間試験）の雌雄で毒性と判断され，これは 120 mg の 1 日 1 回投与におけるヒト曝露量の約 0.7 倍に相当した。

ラット 4 週間試験の副腎では，器官重量の増加及び束状帯/網状帯の肥大，空胞化及び単細胞壊死の影響がみられ［CTD 2.6.6_3.1.2 項］，このときの曝露量（AUC）は 1190000 nmol•h/L で，120 mg の 1 日 1 回投与におけるヒト曝露量の 6.3 倍に相当した。副腎でみられたこれらの所見は毒性と判断し，ヒトに関連する可能性があると考えられた。ラット 13 週間試験の雌性生殖器では，子宮の軽微なびまん性萎縮（器官重量減少を伴う），並びに子宮頸部及び膣の軽微又は軽度の過形成/過角化がみられ［CTD 2.6.6_3.1.3 項］，このときの曝露量（AUC）は 561000 nmol•h/L で，120 mg の 1 日 1 回投与でのヒト曝露量の 3 倍に相当した。他の HER2 阻害薬［CTD 4.3-15_R23-1043］においても，雌性生殖器で類似した所見が報告されている。これらの変化のラット受胎能又はヒトへの影響は明らかでない。

被毛黄色化が，ラット及びイヌでそれぞれ投与 15 及び 28 日目に，120 mg の 1 日 1 回投与におけるヒト曝露量と同程度の曝露量で認められた［CTD 2.6.6_3 項］。自家蛍光顕微鏡検査及びラマンイメージングにより，毛包内にゾンゲルチニブが検出された。病理組織学的検査では，皮膚及び付属器の変化は認められなかった。したがって，これらの変化は毒性ではないは判断された。現時点で，ヒトでは体毛の変色は報告されていない。

ラットを用いた 4 及び 13 週間反復投与毒性試験の NOAEL は，それぞれ 90 及び 30 mg/kg/日と判断された。また，イヌを用いた 4 及び 13 週間反復投与毒性試験の NOAEL は，それぞれ 10 及び 6 mg/kg/日と判断された。

ラットではゾンゲルチニブの非分散体と固体分散体による曝露量の大きな違いは認められなかった。イヌを用いたブリッジング試験では，ゾンゲルチニブ固体分散体を 10 mg/kg/日の用量で投与したときの C_{max} 及び投与後時間 0 から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-24}）が，非分散体を 10 mg/kg/日投与したときと比較して，約 7.6 及び 6.6 倍であった。

4.3 遺伝毒性試験

ゾンゲルチニブの遺伝毒性を，細菌を用いる復帰突然変異試験（Ames 試験）及び哺乳類を用いた *in vivo* 試験（ラットを用いたコメット/末梢血小核複合試験）で評価した［CTD 2.6.6_4 項］。

ゾンゲルチニブは，Ames 試験，*in vivo* コメット（肝臓及び十二指腸）試験及び *in vivo* 末梢血小核試験において陰性であった。したがって，ゾンゲルチニブには遺伝毒性の可能性はないと結論した。

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

4.4 がん原性試験

ICH S9 ガイドラインに従い，ゾンゲルチニブのがん原性を評価する試験は実施しなかった。

4.5 生殖発生毒性試験

ゾンゲルチニブの胚・胎児発生毒性について，妊娠ラット及びウサギを用いて評価した［CTD 2.6.6_6.1 項］。

妊娠ラット及びウサギを用いたゾンゲルチニブの胚・胎児発生に関する試験を実施した。ラットでは，ヒトにゾンゲルチニブの 120 mg を 1 日 1 回投与したときの $AUC_{0\text{-}24}$ と比較して 5.2 倍の $AUC_{0\text{-}24}$ で，胚・胎児致死が誘発された。しかし，ヒトにゾンゲルチニブの 120 mg を 1 日 1 回投与したときの $AUC_{0\text{-}24}$ と比較して，ラットでは 3.3 倍まで，母体毒性及び形態異常誘発性はみられず，胎児体重減少，骨化度低下及び尿路系遅延に示される発育遅延が認められたのみであった。

ウサギでは，ゾンゲルチニブのすべての用量で軽度かつ用量依存的な母体毒性がみられたが，ヒトに 120 mg を 1 日 1 回投与したときの $AUC_{0\text{-}24}$ と比較して 1.3 倍の $AUC_{0\text{-}24}$ で，胚・胎児毒性は認められなかった。

以上，ラットにおいて，ヒトにゾンゲルチニブ 120 mg を 1 日 1 回投与したときの $AUC_{0\text{-}24}$ と比較して 5.2 倍の $AUC_{0\text{-}24}$ で胚・胎児致死が認められた。したがって，ゾンゲルチニブを妊婦に投与した場合，胚・胎児への影響が生じる可能性がある。

4.6 局所刺激性試験

ウサギにゾンゲルチニブを単回静脈内，動脈内，静脈周囲，皮下又は筋肉内投与したときの局所刺激性を評価した［CTD 2.6.6_7 項］。その結果，いずれの投与経路においても忍容性は良好であった。

4.7 その他の毒性試験

ラットを用いた免疫学的検査の結果，免疫系の毒性は認められなかった［CTD 2.6.6_8.1.1 項］。ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験におけるリンパ組織の病理組織学的検査では，ラット及びイヌにおいてリンパ細網系の一貫した変化は認められなかった［CTD 2.6.6_8.1.2 項］。

OECD ガイドライン No. 432 に準拠した 3T3 ニュートラルレッド取込み光毒性試験により，ゾンゲルチニブの光毒性に関するエビデンスは認められなかった［CTD 2.6.6_8.2 項］。

In vitro 溶血性試験では，溶血，赤血球凝集及び血漿沈殿は認められなかった［CTD 2.6.6_8.3 項］。

4.8 代謝物

ゾンゲルチニブのヒト代謝物はいずれも，血漿中曝露量が薬物関連物質の総曝露量の 10%未満であった。したがって，非臨床試験による特徴づけが必要となる主要代謝物は存在しなかった。ヒト検体中に微量に検出された代謝物である CD 40413（M553）及び CD 40203（M656），並びに理論上，代謝物として生成し得る CD 40204 は，変異原性に関する構造アラートのトリガーとなっ

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

たが，Ames 試験で不溶の濃度まで評価したところ，いずれの試験も陰性であった［CTD 2.6.6_8.4 項］。

4.9 不純物

原薬中不純物である 不純物F*，不純物C*，不純物B* 及び 不純物G* 並びに製剤中の分解産物である 不純物A* 及び 不純物E* は，ラットを用いた 13 週間毒性試験において安全性が確認されている［CTD 2.6.6_8.5 項，CTD 3.2_S.3.2 項］。

不純物D* は原薬製造工程不純物であり，ゾンゲルチニブの分解生成物としては認められない。不純物D* の構造はゾンゲルチニブに極めて類似している。不純物D* は，共有結合性反応基に H_2O が付加された生成物であることから，反応性反応基による共有結合は不可能である。したがって，本分子はゾンゲルチニブの低活性（非活性かつ非反応性）アナログと考えられる。Ames 試験で不純物D* を不溶性濃度まで評価したところ，陰性であった。したがって，ICH Q3B ガイドラインに記載された安全性確認の必要な閾値（1 日最大投与量が 100 mg から 2 g の場合は 0.2%）を適用するのが毒性学的見地から正当であると考えられる。規格限界は 0.24%に設定したが，ICH S9 ガイドラインの記載に基づくと，この値は許容されると考えられる。

4.10 曝露量比

主要な毒性試験の NOAEL における C_{max} 及び AUC とヒトに 120 mg を 1 日 1 回投与したときの曝露量を比較した（表 4.10: 1）。ゾンゲルチニブをヒトに反復投与したときの定常状態の曝露量は，$C_{max,ss}$ が 2730 nmol/L，$AUC_{0\text{-}24,ss}$ が 30500 nmol•h/L である［CTD 5.3.3.5-01_c44247865］。ヒト等価用量（HED）の算出及び比較においては，動物試験の NOAEL を体表面積補正に基づいて HED に変換し（ラット，イヌ及びウサギで，用量をそれぞれ 6.2，1.8 及び 3.1 で除し），ヒトの体重を 60 kg と仮定した。ラットにおける曝露量比は非結合型分率を考慮し，この動物種での総曝露量に基づく値の約 6 分の 1 である。

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

表 4.10: 1　　主要な毒性試験の NOAEL とヒト予定臨床用量における C_{max} 及び AUC の比較

Species, treatment duration [Reference]	NOAEL of animal study [mg/kg]	HED at NOAEL [mg/day] (60 kg human)	Mean C_{max} at NOAEL [nmol/L] (M/F)	Mean AUC_{0-24} at NOAEL [nmol•h/L] (M/F)	Animal to human exposure multiple		
					Based on HED (120 mg/day basis)	Based on multiples of C_{max} (M/F) total or unbound (rat only)	Based on multiples of AUC_{0-24} (M/F) total or unbound (rat only)
Rats 4 weeks [CTD 4.2.3.2-02 _n00282481]	90	871	53400/ 56600	576000/ 677000	~7.3X	3.1X/ 3.3X	3.0X/ 3.6X
Rat 13 weeks [CTD 4.2.3.2-03 _n00301352]	30	290	34300/47900	280000/ 302000	~2.4X	2.0X/ 2.8X	1.5X/ 1.6X
Dog 4 weeks [CTD 4.2.3.2-06 _n00278943]	10	333	621/ 968	7010/ 11500	~2.8X	0.2X/ 0.4X	0.2X/ 0.4X
Dog 13 weeks [CTD 4.2.3.2-07 _n00301353]	6	200	2120/ 3230	19200/ 32400	~1.7X	0.8X/ 1.2X	0.6X/ 1.1X
Rat EFD [CTD 4.2.3.5.2-02 _n00298815]	60	581	n.a./ 47900	n.a./ 625000	~4.8X	2.8X	3.3X
Rabbit EFD [CTD 4.2.3.5.2-04 _n00301151]	For embryo-fetal toxicity = 120	2323	n.a./ 7940 [a]	n.a./ 40800 [a]	~19.4X	2.9X	1.3X

AUC_{0-24}: area under the concentration-time curve in plasma over the time interval from 0 to 24 hour, C_{max}: maximum concentration in plasma, F: females; HED: human equivalent dose (conversion based on body surface area), M: males, n.a.: not applicable, NOAEL: no observed adverse effect level, EFD: embryo-fetal development
a: data shown at Gestation day 6

反復投与毒性試験の NOAEL（表 4.10: 1）におけるラット及びイヌの曝露量は，ヒト推定曝露量をわずかに上回るか（ラット），又はヒト推定曝露量付近（イヌ）であった。進行がんの適応を考慮すると，ゾンゲルチニブの一般毒性プロファイルは，反復投与毒性試験で認められた有害所見が重度ではなく，可逆的であったことから許容可能と考えられる。

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

5. 総括及び結論

ゾンゲルチニブは，EGFR WT を阻害しない，経口投与可能な新規の共有結合性選択的 HER2 阻害剤であり，HER2 エクソン 20 挿入変異を含む主要な変異型 HER2 に対する強力な阻害活性を有する。

EGFR WT 又は HER2 WT の増幅を有する細胞株，並びに HER2 変異を有する細胞株を用いた試験により，ゾンゲルチニブは EGFR WT 依存的な増殖は抑制せず，HER2 WT の増幅及びエクソン 20 挿入変異などの分子標的薬の標準治療が存在しない TKD 変異を含む HER2 変異を有する腫瘍の増殖を抑制することが示された。

In vivo 試験において，ゾンゲルチニブは HER2 依存性の，PC-9_YVMA 肺がん CDX モデル，NCI-N87 胃がん CDX モデル及び肺がん PDX（ST 3107 及び CTG-2543）モデルマウスにおいて良好な忍容性を示し，腫瘍退縮を含めて強い腫瘍増殖抑制を示した。

副次的薬理試験において，評価した 44 種類の標的のうち，ゾンゲルチニブが 50%以上の阻害活性を示した標的は 5 種類であった。

ゾンゲルチニブの安全性薬理試験として，*in vitro* 試験，並びにラット及びイヌを用いた *in vivo* 試験を実施した。その結果，中枢神経系機能，心血管系機能，呼吸系機能，並びに胃腸管，腎/泌尿器及び肝臓の機能に対して，ゾンゲルチニブ投与に関連する影響は認められなかった。

非臨床動物種に経口投与後のゾンゲルチニブの全身クリアランスは低く，分布容積は低い又は中程度，絶対的バイオアベイラビリティは中等度であった。ゾンゲルチニブの血漿タンパク結合率は高く，マウス，ラット，ウサギ，イヌ及びヒトの血漿でいずれも 99%以上であった。ラットに[^{14}C]ゾンゲルチニブを単回経口投与後，糞中には投与した放射能量の 88.8%が排泄され，主な排泄経路は糞中であった。尿中への排泄はわずかであり，投与した放射能量の 1.0%が排泄された。ゾンゲルチニブは P-gp 及び BCRP の基質であり，OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではないと考えられた。

ヒト肝細胞を用いた *in vitro* において，ゾンゲルチニブは主に CYP3A による酸化，UGT1A4，UGT1A1，UGT1A3 及び UGT2B17 によるグルクロン酸抱合，並びにグルタチオン抱合により代謝された。*In vitro* での検討から，ゾンゲルチニブの肝代謝の 48%～62%に CYP3A が寄与することが推定された。したがって，CYP3A 活性を変化させる薬剤の併用により，ゾンゲルチニブの血漿中曝露量に臨床的に意味のある変化が生じる可能性がある。ヒト ADME 試験及びヒト反復投与試験の血漿中に検出された代謝物それぞれの曝露量は，薬物関連物質の総曝露量の 10%未満であった。したがって，ゾンゲルチニブのいずれの代謝物についても非臨床試験での特徴づけが必要ではなく，また，意味のある薬物相互作用を引き起こす可能性はないと考えられた。

In vitro での検討結果から，ゾンゲルチニブを 120 mg の用量で 1 日 1 回経口投与した場合，定常状態における C_{max}（3.18 μmol/L）では，臨床的に意味のある CYP3A4 及び CYP2C8 の誘導，CYP3A4 の不活性化，UGT2B17 の阻害，並びに P-gp，BCRP，MATE1，MATE2-K，OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害が生じる可能性が考えられた。

ゾンゲルチニブについて一連の非臨床安全性試験を実施し，その毒性プロファイルを評価した。ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験の NOAEL における曝露量は，ヒトにゾンゲルチニブ

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

120 mg を 1 日 1 回経口投与したときの推定曝露量をわずかに上回るか（ラット），又は同程度（イヌ）であった。毒性所見が口腔粘膜，副腎及び雌性生殖器官に認められたが，いずれの変化も重症度が低く，回復性がみられた。ゲフィチニブ［CTD 4.3-11_R09-6554］，エルロチニブ［CTD 4.3-9_R09-6552］及びラパチニブ［CTD 4.3-10_R09-6553］などの非選択的 EGFR 阻害薬で典型的な毒性である皮膚（上皮萎縮，毛包変性及び/又は炎症など），消化管（上皮萎縮など），肝臓（壊死など），又は腎臓（乳頭壊死など）は認められなかったことから，ゾンゲルチニブの HER2 に対する選択性が示された。ゾンゲルチニブは遺伝毒性評価において陰性であった。また，ゾンゲルチニブは胚・胎児致死（ラット）及び母体毒性（ウサギ）を示すが，ヒトにゾンゲルチニブ 120 mg を 1 日 1 回経口投与したときの推定曝露量と同程度の曝露量において，形態異常誘発性を示さなかった。

したがって，予定している進行がんの適応を考慮すると，ゾンゲルチニブの毒性学的プロファイルは許容可能と考えられる。

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

6. 参考文献

P13-05288 Mazieres J, Peters S, Lepage B, Cortot AB, Barlesi F, Beau-Faller M, et al. Lung cancer that harbors an *HER2* mutation: epidemiologic characteristics and therapeutic perspectives. J Clin Oncol 2013;31:1997-2003. (CTD 4.3-4)

P19-09678 Robichaux JP, Elamin YY, Vijayan RSK, Nilsson MB, Hu L, He J, et al. Pan-cancer landscape and analysis of *ERBB2* mutations identifies poziotinib as a clinically active inhibitor and enhancer of T-DM1 activity. Cancer Cell 2019;36(4):444-457. (CTD 4.3-5)

R09-6185 Hynes NE, MacDonald G. ErbB receptors and signaling pathways in cancer. Curr Opin Cell Biol 2009;21:177-184. (CTD 4.3-2)

R09-6552 European Medicines Agency (EMEA). Tarceva: scientific discussion. http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/tarceva/061805en6.pdf; 2005. (CTD 4.3-9)

R09-6553 Tykerb (lapatinib) (GlaxoSmithKline): pharmacology/toxicology review and evaluation (NDA, application number 22-059, marketing application approval date: March 12, 2007).
Website:accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2007/022059s000_PharmR_P1.pdf;
Website:accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2007/022059s000_PharmR_P2.pdf;
Website:accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2007/022059s000_PharmR_P3.pdf;
2007. (CTD 4.3-10)

R09-6554 Iressa (gefitinib) (AstraZeneca Pharmaceuticals): Center for Drug Evaluation and Research approval package for: application number 21-399: pharmacology review(s) (review and evaluation of pharmacology and toxicology data, filename 21399 Iressa for non-small cell lung cancer.doc, review number 1).
Website:accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2003/21-399_IRESSA_Pharmr_P1.pdf;
Website:accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2003/21-399_IRESSA_Pharmr_P2.pdf; 2002. (CTD 4.3-11)

R20-1872 Citri A, Yarden Y. EGF-ERBB signalling: towards the systems level. Nat Rev Mol Cell Biol 2006;7:505-516. (CTD 4.3-1)

R20-1990 Wang Z. ErbB receptors and cancer. Methods Mol Biol 2017;1652:3-35. (CTD 4.3-3)

R23-1147 Saleem A, Searle GE, Kenny LM, Huiban M, Kozlowski K, Waldman AD, et al. Lapatinib access into normal brain and brain metastases in patients with Her-2 overexpressing breast cancer. EJNMMI Res 2015;5:30. (CTD 4.3-7)

R23-2883 Arvanitis CD, Ferraro GB, Jain RK. The blood-brain barrier and blood-tumour barrier in brain tumours and metastases. Nat Rev Cancer 2020;20(1):26-41. (CTD 4.3-8)