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：	2.5 臨床に関する概括評価
文書作成日：	14 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 5
1. 製品開発の根拠 8
1.1 医学的背景及び対象疾患 8
1.1.1 HER2 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌 8
1.1.2 患者の経験データ 9
1.1.3 アンメットメディカルニーズ 11
1.2 製品の概要 12
1.3 臨床開発プログラムの要約 13
1.3.1 本申請に用いた臨床データパッケージ 13
1.3.1.1 HER2 変異陽性 NSCLC 患者を対象としたゾンゲルチニブの試験 18
1.3.1.2 臨床薬理試験 21
1.3.1.3 疫学研究 22
1.3.2 全身治療の治療歴がある，HER2 変異陽性 NSCLC 患者でのゾンゲルチニブの有効性/有用性及び安全性のエビデンス 22
1.4 規制当局との協議 25
2. 生物薬剤学に関する概括評価 27
3. 臨床薬理に関する概括評価 28
3.1 薬物動態 28
3.1.1 吸収及び分布 28
3.1.2 代謝及び排泄 28
3.1.3 用量比例性，定常状態，変動性，累積性 29
3.1.4 対象集団でのゾンゲルチニブの薬物動態 29
3.1.5 内因性要因と特別な集団 29
3.1.6 外因性要因 30
3.1.7 薬物相互作用 30
3.2 薬力学 33
3.3 曝露-有効性及び曝露-安全性の相関関係 33
3.3.1 曝露 - 有効性解析 33
3.3.2 曝露 - 安全性解析 33
4. 有効性の概括評価 34
4.1 有効性評価の対象となる患者集団 35
4.1.1 主要な適格基準 35
4.1.2 被験者の特徴 36
4.2 有効性評価項目と統計解析手法 38
4.3 有効性の結果 44
4.3.1 客観的奏効（中央独立判定による評価，RECIST 第 1.1 版） 44

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

4.3.2 奏効期間（RECIST 第 1.1 版） 47
4.3.3 無増悪生存期間 49
4.3.4 病勢コントロール（RECIST 第 1.1 版） 50
4.3.5 CNS 病変での客観的奏効及び病勢コントロール（RANO-BM） 51
4.3.6 患者報告アウトカム 53
4.3.7 有効性のサブグループ解析（Beamion LUNG-1 試験の第 Ib 相コホート 1） 53
4.4 用量－反応及び用量の設定根拠 54
4.5 長期の有効性 54
4.6 部分集団解析（特に注目すべき HER2 TKD 変異を有する患者） 55
4.6.1 被験者の特徴 56
4.6.2 有効性の結果 57
4.7 部分集団解析（HER2 エクソン 20 挿入変異とエクソン 20 挿入変異以外の HER2 変異を有する患者） 62
4.7.1 被験者の特徴 63
4.7.2 有効性の結果 65
4.8 日本人集団 66
4.8.1 被験者の特徴 67
4.8.2 有効性の結果 68
4.9 最新のデータカットオフに基づく有効性の結果 72
4.9.1 有効性の結果 72
4.9.2 まとめ 107
5. 安全性の概括評価 108
5.1 患者の特性及び曝露状況 110
5.1.1 用量調整又は投与中断 113
5.2 有害事象 114
5.2.1 有害事象の要約 115
5.2.2 医学的概念別の有害事象及び事象に関連する臨床検査値の評価 124
5.2.2.1 下痢 129
5.2.2.2 肝毒性 130
5.2.2.3 血液毒性 134
5.2.2.4 発疹 136
5.2.3 PRO CTCAE 及び EORTC IL46（全体的な副作用の影響の評価） 137
5.3 死亡及び重篤な有害事象 138
5.4 部分集団でみられた有害事象 140
5.5 Beamion LUNG-1 試験の第 Ib 相コホート 3，4 及び 5（本申請での有効性データの補助コホート），並びにコホート 2 での有害事象 142
5.6 臨床検査値の評価 142
5.7 バイタルサイン及び心電図 142
5.8 副作用 143

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

5.9 潜在的クラスエフェクト，薬理学的特性及び/又は非臨床情報に基づき実施した綿密なモニタリング下での有害事象 145
5.10 特別な状況での安全性 146
5.10.1 薬物相互作用 146
5.10.2 妊婦及び授乳婦に対する使用 146
5.10.3 過量投与，薬物乱用及び依存，離脱 147
5.10.4 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 147
5.11 市販後 148
5.12 最新のデータカットオフに基づく Beamion-LUNG 1 試験の安全性の結果 148
5.12.1 有害事象の要約 148
5.12.2 医学的概念別の有害事象及び事象に関連する臨床検査値の評価 148
5.12.3 副作用 149
5.12.4 日本人集団 149
5.12.5 まとめ 149
6. ベネフィットとリスクに関する結論 150
6.1 治療の背景 150
6.1.1 疾患又は症状 150
6.1.2 現行の治療 152
6.1.3 適応対象となり得る患者の根拠（HER2 遺伝子変異） 154
6.2 推奨用量の根拠 157
6.2.1 第 Ib 相の用量最適化相で使用するゾンゲルチニブの用法及び用量の決定（データカットオフ日：2023 年 3 月 9 日） 158
6.2.2 第 Ib 相用量拡大パート及び以降の開発でのゾンゲルチニブの用量決定（データカットオフ日：2023 年 9 月 15 日） 159
6.2.3 ゾンゲルチニブ 120 mg QD を既治療の HER2 変異陽性 NSCLC 患者に対するゾンゲルチニブの推奨用量とした根拠（本申請のためのデータカットオフ日：2024 年 8 月 29 日） 160
6.3 重要なベネフィット 164
6.4 重要なリスク 169
6.4.1 重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスク 169
6.5 ベネフィット・リスク評価 173
7. 付録 177
8. 参考文献 184
8.1 公表資料 184
8.2 未公表資料 190

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

略号一覧表

ADC	Antibody-drug conjugates	抗体薬物複合体
AE	Adverse event	有害事象
ADME	Absorption, distribution, metabolism, excretion	吸収・分布・代謝・排泄
ALKP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the total plasma concentration versus time curve	血漿中濃度時間曲線下面積
BCGC	Amplified breast, gastric, gastroesophageal junction, or esophageal adenocarcinoma	-
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BIcMQ	Boehringer Ingelheim customized MedDRA Query	ベーリンガーインゲルハイム社がカスタマイズした MedDRA 検索式
BID	B.i.d., bis in die (twice daily dosing)	1 日 2 回
BLRM	Bayesian logistic regression model	ベイズ流ロジスティック回帰モデル
BMI	Body mass index	体格指数
BTD	Breakthrough therapy designation	画期的治療薬指定
CDX	Cell line-derived xenograft	細胞株由来異種移植
CI	Confidence interval	信頼区間
C_{max}	Maximum concentration	最高血漿中濃度
CNS	Central nervous system	中枢神経系
CO	Clinical overview	臨床に関する概括評価
C_{pre}	Predose measured concentration of the analyte in plasma	投与前の血漿中濃度
CR	Complete response	完全奏効
CTCAE	Common terminology criteria for adverse events	有害事象共通用語規準
ctDNA	Circulating tumor DNA	血中循環腫瘍 DNA
C_{trough}	Trough plasma concentration	血漿中トラフ濃度
CTP	Clinical trial protocol	治験実施計画書
CTR	Clinical trial report	治験総括報告書
CYP3A	Cytochrome P450 3A	チトクローム P450 3A
DBL	Database lock	データベースロック
DC	Disease control	病勢コントロール
DDI	Drug-drug interaction	薬物相互作用
DEC	Dose Escalation Committee	用量漸増委員会
DLT	Dose-limiting toxicities	用量制限毒性
DOR	Duration of objective response	奏効期間
DUSP6	Dual-specificity phosphatase 6	二重特異性ホスファターゼ-6
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸癌共同研究グループ
eCRF	Electronic case report form	電子症例報告書
EGFR	Epidermal growth factor receptor	上皮成長因子受容体
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer	欧州がん研究治療機関
ERBB2	Human epidermal growth factor receptor	ヒト上皮成長因子受容体 2

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

	2 (also known as HER2)	
ERK	Extracellular signal-regulated kinase	細胞外シグナル調節キナーゼ
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FIH	First in human	ファースト・イン・ヒューマン
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
gCV	Geometric coefficient of variation	変動係数（幾何）
gMean	Geometric mean	幾何平均
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2 (also known as ERBB2)	ヒト上皮成長因子受容体 2
HR	Heart rate	心拍数
iCF	Intended commercial form	市販予定製剤
ICH	International Council on Harmonisation	医薬品規制調和国際会議
ICI	Immune checkpoint inhibitor	免疫チェックポイント阻害薬
ILD	Interstitial lung disease	間質性肺疾患
IO	Immuno-oncology	がん免疫
JMD	Jaxtamembrane domain	膜近傍ドメイン
Ki67	Antigen Kiel 67	Ki-67 抗原
LCL	Lower control limit	下方管理限界
LVEF	Left ventricular ejection fraction	左室駆出率
MAA	Marketing authorization application	製造販売承認申請
MATE	Multidrug and toxic compound extrusion	多剤排出輸送体
mBC	Metastatic breast cancer	転移性乳癌
MedDRA	Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities	国際医薬用語集
mGEAC	Metastatic gastric, gastroesophageal junction, or esophageal adenocarcinoma	転移性の胃腺癌，食道胃接合部腺癌又は食道腺癌
MMRM	Mixed model with repeated measurements	混合反復測定効果モデル
mNSCLC	Metastatic non-small cell lung cancer	進行・転移性非小細胞肺癌
mRNA	Messenger RNA	メッセンジャーRNA
MTD	Maximum tolerated dose	最大耐量
MTDS	MTD evaluation set	MTD 評価対象集団
NA	Not applicable	該当なし
NC	Not calculated	算出不能
NRG1	Neuregulin 1	ニューレグリン 1
NSCLC	Non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
NSCLC-SAQ	Non-small cell lung cancer symptom assessment questionnaire	非小細胞肺癌症状評価質問票
OATP	Organic anion transporting 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
OR	Objective response	客観的奏効
ORR	Objective response rate	客観的奏効率
OS	Overall survival	全生存期間
PBPK	Physiologically based pharmacokinetic	生理学的薬物速度論
PD	Progressive disease	進行
PDX	Patient-derived xenograft	患者由来異種移植
PFS	Progression-free survival	無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
pH	Potential hydrogen	水素イオン指数
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices	医薬品医療機器総合機構

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

	Agency	
p.o.	Per os	経口投与
PopPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	Partial response	部分奏効
PRO	Patient reported outcome	患者報告アウトカム
PS	Performance status	パフォーマンスステータス
PT	Preferred term	基本語
Q1	First quartile	第 1 四分位数
Q3	Third quartile	第 3 四分位数
QD	q.d., quaque die (once a day)	1 日 1 回
QLQ	Quality of life questionnaire	QoL に関連する質問票
QoL	Quality of life	クオリティオブライフ
QTcF	Heart rate corrected QT interval (using the Fridericia adjustment)	Fridericia 補正法による補正 QT 間隔
RANO-BM	Response Assessment in Neuro-Oncology brain metastases	Response Assessment in Neuro-Oncology 脳転移基準
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
REP	Residual effect period	残存効果期間
RP2D	Recommended Phase II dose	第 II 相試験推奨用量
RTOR	Real-time oncology review	リアルタイムオンコロジーレビュー
rTS	Restricted treated set	治験薬を投与された集団のうち，特に注目すべき HER2 TKD 変異を有する患者集団
RWE	Real-world evidence	リアルワールドエビデンス
SAE	Serious adverse event	重篤な有害事象
SAF	Safety analysis set	安全性解析対象集団
SCE	Summary of clinical efficacy	臨床的有効性の概要
SCS	Summary of clinical safety	臨床的安全性の概要
SD	Stable disease	安定
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
SMQ	Standard MedDRA query	MedDRA 標準検索式
StD	Standard deviation	標準偏差
T-DM1	Trastuzumab emtansine	トラスツズマブ エムタンシン
T-DXd	Trastuzumab deruxtecan	トラスツズマブ デルクステカン
TF1	Trial formulation 1	治験製剤 1
TKD	Tyrosine kinase domain	チロシンキナーゼドメイン
TKI	Tyrosine kinase inhibitor	チロシンキナーゼ阻害剤
TMD	Transmembrane domain	膜貫通型ドメイン
TS	Treated set	治験薬を投与された集団
TSAP	Trial statistical analysis plan	統計解析計画書
UCL	Upper control limit	上方管理限界
UDAEC	User-defined adverse event categories	治験依頼者が定義した有害事象カテゴリー
US	United States	米国
VEGF	Vascular endothelial growth factor	血管内皮細胞増殖因子

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

1. 製品開発の根拠

本医薬品製造販売承認申請（以下，本申請）で対象とするゾンゲルチニブ（フィルムコート錠60 mg）の予定する効能又は効果（案）並びに用法及び用量（案）は表 1: 1 に示すとおりである。

表 1: 1 本申請での効能又は効果（案）並びに用法及び用量（案）

効能又は効果（案）	*HER2（ERBB2）*遺伝子変異陽性の切除不能な進行・転移性の非小細胞肺癌
用法及び用量（案）	通常、成人には、ゾンゲルチニブとして1日1回120 mgを経口投与する。

1.1 医学的背景及び対象疾患

1.1.1 HER2 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌

肺がんはがんによる死亡が世界で最も多いがんであり，肺がんによる死亡の大部分は非小細胞肺癌（NSCLC）によるものである。新たに NSCLC と診断された患者の 80%超が進行期であり，転移性 NSCLC 患者の 5 年生存率は 10%未満である［CTD 5.4-45_R24-0402, CTD 5.4-76_R19-3550］。

2020 年の本邦の肺がん罹患数は約 12 万人と報告されており，2020 年の年間の死亡者数は約 7.6 万人に達している［CTD 5.4-60_R24-3944］。本邦でも，肺がんは，がん死亡数の第 1 位であり，その 80%以上が NSCLC によるものである［CTD 5.4-63_R24-3947］。日本肺癌学会が作成した肺癌診療ガイドライン 2024 年版［CTD 5.4-103_R24-4604］によると，小細胞肺癌が肺癌全体の約 10～15%を占めると報告されていることから，NSCLC は肺がん患者の大多数（85～90%）となる。院内がん登録全国集計［CTD 5.4-66_R24-3980］によると，35%以上の患者が治癒不能な進行期（IIIB 期から IV 期）と診断されている。さらに，転移性（IV 期）NSCLC 患者の 5 年生存率は 10%未満と報告されている［CTD 5.4-61_R24-3945］。

ヒト上皮成長因子受容体 2（HER2）は ErbB 受容体チロシンキナーゼファミリーに属するがん遺伝子であり，上皮成長因子受容体（EGFR）に類似した構造を持つ。HER2 は NSCLC を含む幅広いがん種で過剰発現又は遺伝子変異が認められる。HER2 変異はドライバー変異として同定されており，NSCLC 患者の 2～4%にみられる［CTD 5.4-02_P13-05288，CTD 5.4-36_R21-2025，CTD 5.4-27_R08-5073，CTD 5.4-59_R24-3500］。HER2 遺伝子変異を有する NSCLC 患者は，非喫煙者及び女性，腺癌患者でよくみられ，HER2 変異又は他のドライバー変異のない NSCLC と比べて予後不良，脳転移の発生率が高いことが報告されている［CTD 5.4-02_P13-05288，CTD 5.4-19_P23-01668］。なお，HER2 変異の頻度の人種差（本邦を含む東アジア人と欧米人との差）はほとんどないと考えられている［CTD 5.4-75_R24-4107］。

HER2 シグナルの特異的阻害は，HER2 変異陽性 NSCLC 患者に対する有望な治療法と考えられており，その期待を裏付ける（HER2 シグナルの特異的阻害が腫瘍の細胞死を引き起こす）報告が非臨床及び臨床で得られている［CTD 5.4-10_P19-10412，CTD 5.4-11_P20-09250，CTD 5.4-17_P22-08198，CTD 5.4-15_P22-02412，CTD 5.4-14_P22-01260，CTD 5.4-18_P22-09799］。

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

HER2 変異陽性 NSCLC 患者及び現行の治療法の詳細は，6.1.1 項及び 6.1.2 項を参照のこと。

本臨床に関する概括評価（以下，CO）では，活性化された HER2（ERBB2）変異を有し，全身治療の治療歴がある，進行，切除不能又は転移性 NSCLC 成人患者に対する治療として，野生型 EGFR を阻害しない HER2 選択的チロシンキナーゼ阻害剤であるゾンゲルチニブについて要約する。

なお，本 CO で使用する HER2 遺伝子の異常を示す用語を表 1.1.1: 1 のとおりとする。

表 1.1.1: 1　　本 CO で使用する HER2 遺伝子の異常を示す用語の定義

用語	本 CO での定義
HER2 異常	HER2 遺伝子の異常（すなわち過剰発現，遺伝子増幅，非同義変異，又は HER2 若しくはニューレグリン 1［NRG1］の遺伝子再構成）
HER2 変異	HER2 遺伝子の変異
HER2 TKD 変異陽性	HER2 遺伝子の TKD に変異がある
HER2 非 TKD 変異陽性	HER2 遺伝子の TKD 以外に変異がある

HER2：ヒト上皮成長因子受容体 2，TKD：チロシンキナーゼドメイン

1.1.2　　患者の経験データ

NSCLC は，心理的及び身体的負担が最も高いがん種の一つである［CTD 5.4-46_R24-0946，CTD 5.4-47_R24-0947，CTD 5.4-32_R14-1546，CTD 5.4-48_R24-0949，CTD 5.4-55_R24-1540］。米国で実施したインタビューベースの研究では，半数超の患者が NSCLC 罹患中の最も重要な症状として，疲労（84%），息切れ/呼吸困難（84%），及び/又は咳（68%）を報告した。次いで，よく報告された症状は疼痛（47%）及び胃腸障害（47%）であった［CTD 5.4-48_R24-0949］。息切れ及び呼吸困難は，進行性 NSCLC 患者でよくみられる，苦痛を伴う症状である。息切れ及び呼吸困難は不安，恐怖及び欲求不満をもたらし，また，疼痛，咳嗽，及び疲労などの関連症状も引き起こす［CTD 5.4-53_R24-1032，CTD 5.4-54_R24-1033］。患者の疾病の負荷に対する認識及び治療やケアに対する将来の期待をより深く理解するため，欧州 10 カ国でオンライン調査を実施し，292 名の NSCLC 患者から回答が得られた。患者の生活の様々な側面での NSCLC の影響の概要を図 1.1.2: 1 に示す（NSCLC 患者 292 名［ステージ I～III：219 名，ステージ IV：73 名］）［CTD 5.4-49_R24-0978］。

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



NSCLC：非小細胞肺癌

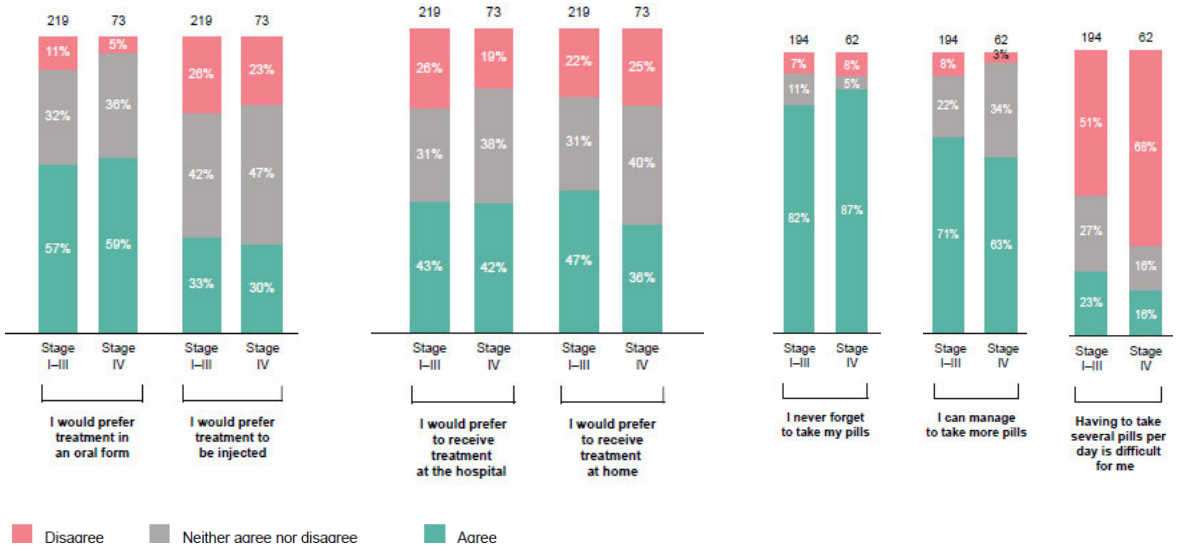
引用元：CTD 5.4-49_R24-0978

図 1.1.2: 1　　生活の様々な側面での NSCLC の影響

肺がん患者を対象に実施したグローバル調査（肺がん患者 1000 名，うち 47%が NSCLC 患者，10.6%が進行肺がん患者，31.5%が局所進行肺がん患者，55.5%が早期肺がん患者）で，NSCLC の治療で患者にとって非常に価値がある 3 つの重要なテーマを特定した。具体的には，長期生存（54%），がんの制御（53%），及びクオリティオブライフ（QoL）の向上（44%）であった［CTD 5.4-50_R24-1024］。患者の QoL への配慮が治療選択に及ぼす影響を確認するため，進行性 NSCLC 患者のアドボカシーアドバイザリーボードが複数の国の団体とともに開催された［CTD 5.4-51_R24-1025］。本アドバイザリーボードで，個人の自立性を保つことが QoL の重要な要素であるとの知見が得られ，患者の支援団体は，治療毒性が日常活動に必要な個人の心身機能に大きな悪影響を及ぼすとも指摘している。利用可能な治療レジメンでのアドヒアランスの経時的な低下やそれらの治療レジメンの中止は，標準治療を含む既存の治療による潜在的な許容できない副作用を反映している可能性がある［CTD 5.4-20_P23-05481，CTD 5.4-06_P18-03589，CTD 5.4-52_R24-1031］。本申請時に利用可能な治療法の概要は，6.1.2 項を参照のこと。

薬剤投与方法に関して，複数の国で実施した調査データで，すべてのステージの NSCLC 患者が経口投与によるがん治療を好み，一部の患者は在宅治療を好む可能性が示された。大部分の患者は，経口薬の服用を忘れなかったと報告した（図 1.1.2: 2）。

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



NSCLC：非小細胞肺癌

引用元：CTD 5.4-49_R24-0978

図 1.1.2: 2　　NSCLC 患者を対象とした調査での新しいがん治療及び経口薬の効果に対する希望［CTD 5.4-49_R24-0978］

1.1.3　　アンメットメディカルニーズ

NSCLC 患者は苦痛を伴う症状により疾病の負荷が大きく，疾病が精神的安定及び日常生活に大きな影響を及ぼしている（1.1.2 項を参照のこと）。NSCLC 患者の約 2～4%は，HER2 変異陽性 NSCLC である［CTD 5.4-02_P13-05288，CTD 5.4-36_R21-2025，CTD 5.4-27_R08-5073，CTD 5.4-59_R24-3500］。HER2 変異陽性 NSCLC 患者に対する選択性の高い標的薬がないこともあり，HER2 変異陽性 NSCLC 患者は予後不良である［CTD 5.4-104_P23-04434，CTD 5.4-105_P24-07355］。本邦で承認されている治療法は 1 つ（エンハーツ®点滴静注用 100 mg，トラスツズマブ デルクステカン［遺伝子組換え］，2023 年 8 月に本邦で承認）のみであり，活性化された HER2 変異陽性の NSCLC 患者に対する適応としている。この患者集団に対する他のすべての治療選択肢は，ドライバー変異のない NSCLC に対する治療選択肢と同じであり，有効性が限られている。現在選択可能な治療法は，その作用機序により，QoL に悪影響を及ぼす重度の毒性及び副作用を引き起こす可能性がある。疾患の詳細は，6.1.1 項を参照のこと。現行の治療法の全体像は，6.1.2 項を参照のこと。

概して，毒性が管理可能で利便性の高い投与法を備えた，患者に有意義な治療上のベネフィットを提供する標的治療に対するアンメットニーズが依然として高い。本申請でベーリンガーインゲルハイム社は，HER2（ERBB2）遺伝子変異陽性の切除不能な進行・転移性の NSCLC 成人患者に対する治療として，選択的 HER2 阻害剤であるゾンゲルチニブの適応取得を目指す。

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

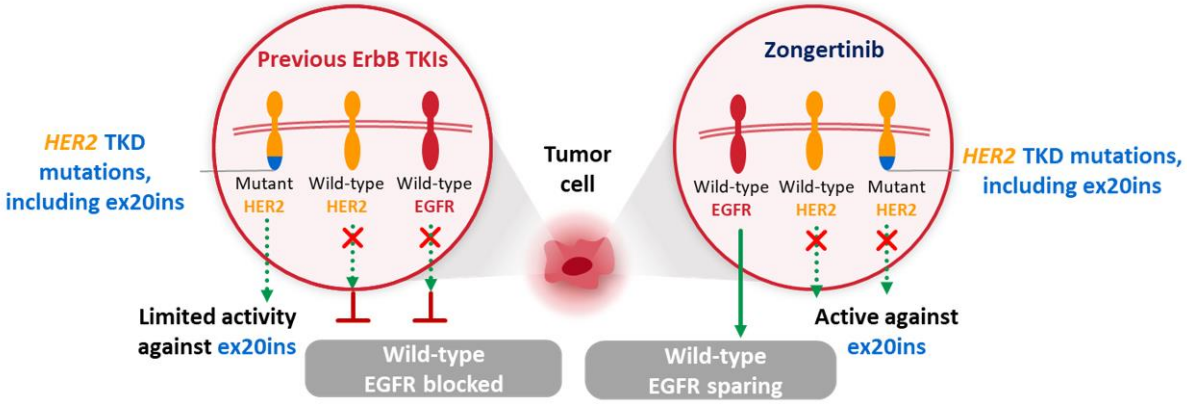
NSCLC に対する治療方針は国内外で同様である。本邦での医学的背景（1.1.1 項）や患者の使用経験データ（1.1.2 項）を踏まえると，本邦でも HER2 変異陽性 NSCLC 患者に対する，毒性が管理可能で患者に有意義な治療上のベネフィットを提供する新たな HER2 標的療法への医療ニーズがあることは明白である。

1.2 製品の概要

ゾンゲルチニブは，野生型 EGFR を阻害しない，共有結合型の経口 HER2 選択的チロシンキナーゼ阻害剤である。本剤は野生型 HER2 及び TKD 内に限定されない広範な HER2 ドライバー変異（HER2 エクソン 20 挿入変異を含む）に対して強力な阻害活性を有する新規の分子標的療法である。ゾンゲルチニブは HER2 タンパク質のキナーゼ活性を不可逆的に阻害し，標的とすることが困難な HER2 YVMA 挿入変異による HER2 タンパク質のキナーゼ活性も阻害する（図 1.2: 1）。ゾンゲルチニブは，HER2 に対する結合親和性が，EGFR に対する結合親和性と比べて大きく異なるように設計されている。細胞増殖アッセイで，ゾンゲルチニブはナノモル濃度で，HER2 の過剰発現/増幅及び異なる HER2 変異によって誘導されるがん細胞の増殖を阻害するのに十分であるが，EGFR によって誘導されるがん細胞の増殖を阻害するのには十分ではない。このことは，ゾンゲルチニブの作用機序及び良好な細胞浸透性を示している。HER2 から刺激を受けた下流のシグナル伝達（動物試験では，リン酸化された細胞外シグナル調節キナーゼ［ERK］及び二重特異性ホスファターゼ-6［DUSP6］のメッセンジャーRNA［mRNA］の誘導によって測定）も，ゾンゲルチニブによって阻害される。HER2 エクソン 20 変異に対するゾンゲルチニブの効果を探索する *in vivo* 試験で，マウス細胞株由来異種移植（CDX）及び 2 種類の患者由来異種移植（PDX）モデルにより，ゾンゲルチニブの忍容性は良好であり，ゾンゲルチニブが皮下での腫瘍増殖を強く抑制することが示された。エクソン 20 挿入変異 YVMA を発現するように操作された PC-9_YVMA 細胞から増殖する腫瘍を探索した異種移植モデルに，ゾンゲルチニブ 20 mg/kg を 1 日 1 回（QD）及び 10 mg/kg を 1 日 2 回（BID）経口投与すると腫瘍退縮が認められた。ゾンゲルチニブ 30 mg/kg を BID 経口投与あるいはそれ以上投与したところ，2 種類の PDX モデル（CTG-2543 及び ST3107）で腫瘍が退縮した［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Section 7.2］。

ゾンゲルチニブの良好なプロファイル，すなわち HER2 ドライバー変異を効果的な標的とすること及び EGFR ではなく HER2 に選択的に作用することは，HER2 及び EGFR の両方を阻害する他の低分子阻害剤と比較して，強力な有効性及び副作用プロファイルの改善をもたらす。これらのことから，ゾンゲルチニブは，現在のアンメットメディカルニーズを満たす新規作用機序の治療選択肢となり得る。

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



EGFR：上皮成長因子受容体，HER2：ヒト上皮成長因子受容体 2，TKD：チロシンキナーゼドメイン，TKI：チロシンキナーゼ阻害剤

図 1.2: 1　　ゾンゲルチニブの作用機序

1.3　臨床開発プログラムの要約

1.3.1　本申請に用いた臨床データパッケージ

表 1.3.1: 1　　本申請に用いた臨床データパッケージ

資料区分	実施地域	試験番号	相	対象疾患	治験薬投与被験者数（日本人）planned/actual[1]	投与経路	試験目的	実施状況	日本人参加の有無
HER2 異常固形がん（HER2 変異陽性 NSCLC を含む）									
評価	国際共同	1479-0001	Ia	HER2 異常固形がん	454/448 (138/89)	p.o.	用量設定 有効性 安全性	実施中 [1]	有り
			Ib	HER2 変異陽性 NSCLC					
Healthy volunteers（健康成人，HV）									
評価	海外	1479-0003	I	NA	16/13	p.o.	相対的バイオアベイラビリティ	完了	無し
評価	海外	1479-0004	I	NA	16/16	p.o.	薬物相互作用	完了	無し
評価	海外	1479-0006	I	NA	15/15	p.o.	ADME	完了	無し
評価	海外	1479-0010	I	NA	16/16	p.o.	食事の影響	完了	無し
評価	海外	1479-0011	I	NA	16/16	p.o.	薬物相互作用	完了	無し
評価	海外	1479-0019	I	NA	56/56	p.o.	生物学的同等性	完了	無し
評価	海外	1479-0014	I	NA	16/16	p.o.	薬物相互作用	完了	無し
評価	海外	1479-0015	I	NA	32/32	p.o.	薬物相互作用	完了	無し

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

ADME：吸収・分布・代謝・排泄，HER2：ヒト上皮成長因子受容体 2，NA：該当なし，NSCLC：非小細胞肺癌，p.o.：経口投与
1 本申請のためのカットオフ日である 2024 年 8 月 29 日までに報告されたデータによる（中間）解析結果

引用元：CTD 2.7.4_表 1.1.1: 1～4，CTD 5.3.3.4-05_1479-0014 試験_206893_2688280，CTD 5.3.3.4-06_1479-0015 試験_206893_3075312

ゾンゲルチニブの NSCLC に対する臨床開発プログラムは，HER2 変異陽性 NSCLC 患者を対象とした，実施中の 2 試験（Beamion LUNG-1［1479-0001］試験及び Beamion LUNG-2［1479-0008］試験）で構成される。本申請を裏付けるデータとして，Beamion LUNG-1 試験のデータを本 CO に記載する（表 1.3.1: 2）。

Beamion LUNG-1（1479-0001）試験のデータは，Beamion LUNG-2（1479-0008）試験［CTD 5.3.5.4-02_1479-0008 試験_c43009480］の開始を含め，ゾンゲルチニブの臨床開発を進める根拠となった。Beamion LUNG-2 試験は，HER2 TKD 変異を有する切除不能，局所進行又は転移性非扁平上皮 NSCLC 患者を対象に，一次治療としてのゾンゲルチニブの経口投与と標準治療（ペムブロリズマブ静注とプラチナ製剤+ペメトレキセド化学療法の併用）を比較する，第 III 相，非盲検，ランダム化，実薬対照，並行群間，多施設共同，国際共同治験である。本試験は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に開始し，本申請時も実施中である（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点で 137 名がランダム化されている）。Beamion LUNG-2 試験では，様々な部分（中央独立判定，データクリーニング，並びにデータを医学及び品質の観点で確認する中央レビューなど）を盲検的に実施する。盲検性を保つため，本申請には含めない。

加えて，NSCLC 以外の HER2 変異陽性腫瘍を有する患者を対象とした 2 試験（特定の HER2 変異又は過剰発現/増幅が認められる固形がん患者［非扁平上皮 NSCLC 患者も含む］に対するゾンゲルチニブ単剤療法試験［Beamion PANTUMOR-1，1479-0009 試験］及び，HER2 変異又は過剰発現/増幅が認められる進行及び転移性の乳癌又は胃腺癌，食道胃接合部腺癌，若しくは食道腺癌患者に対するゾンゲルチニブと静脈内投与のトラスツズマブ デルクステカン［T-DXd，エンハーツ®］又はトラスツズマブ エムタンシン［T-DM1，カドサイラ®］の併用療法試験［Beamion BCGC-1，1479-0012 試験］）を実施中である。なお，Beamion PANTUMOR-1 試験の最初の患者のスクリーニング（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）は，本申請のためのデータカットオフより後に実施した。Beamion BCGC-1 試験の最初の患者のスクリーニングは 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に実施した。本申請のデータカットオフ時点でゾンゲルチニブの併用投与を受けた患者は，全体で 5 名のみであった。Beamion BCGC-1 試験でゾンゲルチニブの併用投与を受けた患者数が少なかったため，本試験のデータは本申請に含めない。

健康被験者を対象とした 8 つの完了した臨床薬理試験では，ヒトでの吸収・分布・代謝・排泄（hADME），絶対及び相対的バイオアベイラビリティ，生物学的同等性，ゾンゲルチニブに対する食事の影響，及び強力なチトクローム P450 3A（CYP3A）阻害剤又は誘導剤のゾンゲルチニブ

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

（被相互作用薬）に対する薬物相互作用，及びゾンゲルチニブのほかの薬剤に対する薬物相互作用の影響を検討した（表 1.3.1: 3）。また，軽度及び中等度の肝障害を有する患者を対象とした試験（1479-0020 試験）は計画中であり，本申請に含めない。

また，臨床開発プログラムの一環として，米国で HER2 変異陽性進行及び転移性 NSCLC の疫学研究（1479-0007 試験）を実施した。本邦での疫学研究（1479-0021 試験）は現在実施中である。これらの試験に加えて，本邦でのリアルワールドエビデンス研究として，LC-SCRUM-Asia が構築した大規模臨床ゲノムデータベースを用いた後方視的研究が実施された［CTD 5.4-67_R24-4070］。本研究の要約は 6.1.1 項及び 6.1.2 項参照のこと。

さらに，生命を脅かす状態で，代替治療の選択肢がない患者に対して，ゾンゲルチニブによる治療の機会を提供するために，指定患者への開発対象外使用プログラム（1479-0018 試験）を 20[redacted] 年 [redacted] 月に開始しており，本申請のためのデータカットオフ時に実施中であった［CTD 5.3.5.4-05_1479-0018 試験_c44819474］。

すべての試験は，医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP），適用される規制要件，及びベーリンガーインゲルハイム社の標準業務手順書に従って実施した。すべての治験実施計画書は，治験審査委員会又は独立倫理委員会に承認された。GCP 並びに実施国の規制及び法的要件に従い，試験に参加したすべての患者及び健康被験者からインフォームドコンセントを得た。

表 1.3.1: 2　　本申請に含まれる患者にゾンゲルチニブを投与した試験の概要

患者を対象とした試験 [1]

試験名 報告書 実施状況	試験デザイン	試験対象集団	主要目的	検討した用量	投与した患者数: N 日本人 (n)
					合計:448 (89)
Beamion LUNG-1 (1479-0001) c41347760 実施中 [2]	非盲検，非対照，多施設共同，用量漸増（第 Ia 相）及び用量拡大（第 Ib 相）試験，5 つのグローバルコホート（コホート 1～5）及び 2 つのローカルコホート（米国［コホート 6］及び日本［コホート 7］）	**第 Ia 相**： HER2 異常を有する進行及び/又は転移性固形がん	用量漸増時の安全性，忍容性及び PK，並びに MTD 及び以降の開発での推奨用量の決定	ゾンゲルチニブ BID： 15～150 mg ゾンゲルチニブ QD： 60～360 mg	第 Ia 相 合計: 121 (53) BID: 17 (9) QD: 104 (44)
		第 Ib 相： 進行/転移性の HER2 変異陽性 NSCLC（患者コホートの詳細は 1.3.1.1 項参照）	ゾンゲルチニブの抗腫瘍活性，有効性，安全性，PK，患者報告アウトカムの詳細な評価	ゾンゲルチニブ 120 mg QD 240 mg QD	合計: 327 (36) 120 mg: 241 (26) 240 mg: 86 (10)

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

BID：1 日 2 回，HER2：ヒト上皮成長因子受容体 2，MTD：最大耐量，NSCLC：非小細胞肺癌，PK：薬物動態，QD：1 日 1 回

1 患者にゾンゲルチニブを投与した 4 試験（Beamion LUNG-1［1479-0001］試験，Beamion LUNG-2［1479-0008］試験，Beamion BCGC-1［1479-0012］試験，及び Beamion PANTUMOR-1［1479-0009］試験）は現在実施中である。Beamion LUNG-2 試験では，様々な部分を盲検的に実施している（上記参照）。そのため，盲検性を保つため，本試験は本申請には含めない。Beamion PANTUMOR-1 試験及び Beamion BCGC-1 試験のデータは，本申請に含めない（上記参照）。また，指定患者への開発対象外使用プログラム（1479-0018 試験，［CTD 5.3.5.4-05_1479-0018 試験_c44819474］）は本申請のデータカットオフ時に実施中であった。

2 Beamion LUNG-1（1479-0001）試験の第 Ia 相及び第 Ib 相コホート 1，2，3，4 及び 5 への組入れは終了した。

引用元：CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.1.1.1: 3，15.1.2.1: 1，15.1.3.1: 1，15.1.4.1: 1，15.1.5.1: 1，15.1.6.1: 1，CTD 5.3.5.2-07_1479-0001 試験_c45076271_Table 15.1.1.1: 3，15.1.2.1: 1，15.1.3.1: 1，15.1.4.1: 1，15.1.5.1: 1，15.1.6.1: 1，CTD 5.3.5.3-04_c45076142_Table 1.1，CTD 5.3.5.3-08_c44520018_Table 1.1

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

表 1.3.1: 3 健康被験者にゾンゲルチニブを投与した臨床薬理試験*の概要

臨床薬理試験 [1]

試験名/ 報告書 実施状況	試験デザイン	目的	検討した用量	治験薬を投与した被験者数 (N)
1479-0003 ［ CTD 5.3.1.1-02_1479-0003 試験_c40238670］ 完了	ランダム化，非盲検，単回投与，4-way クロスオーバー	ゾンゲルチニブの異なる製剤（TF1 及び[redacted]）を比較する相対的バイオアベイラビリティ，食事の影響の評価，ラベプラゾール（プロトンポンプ阻害薬）による DDI	30 mg （単回投与，TF1 及び[redacted]）	合計: 12 名
1479-0004 ［ CTD 5.3.3.4-01_1479-0004 試験_c42362953］ 完了	非ランダム化，非盲検，単回投与，2 投与群，2 期，固定順序クロスオーバー	イトラコナゾール（CYP3A の強力な阻害薬，推奨される P-gp 阻害薬）による DDI	15 mg （単回投与，[redacted]）	合計: 16 名
1479-0006 ［ CTD 5.3.3.1-01_1479-0006 試験_c43542365］ 完了	非ランダム化，非盲検，単回投与，単群，1 期，2 つの並行パート	［^{14}C］のヒトでの ADME，及びゾンゲルチニブの[redacted]製剤の絶対的バイオアベイラビリティ	60 mg （単回投与，[^{14}C] ゾンゲルチニブ経口溶液，[^{14}C] ゾンゲルチニブ点滴静注用溶液，[redacted]）	合計: 15 名
1479-0010 ［ CTD 5.3.1.1-01_1479-0010 試験_c43722140］ 完了	ランダム化，非盲検，単一用量，2-way クロスオーバー	ゾンゲルチニブの[redacted]製剤の食事の影響の評価	240 mg（単回投与[redacted]）	合計: 16 名
1479-0011 ［ CTD 5.3.3.4-02_1479-0011 試験_c43437359］ 完了	非ランダム化，非盲検，単回投与，2 投与群，2 期，固定順序クロスオーバー	カルバマゼピン（強力な CYP3A 誘導薬）による DDI	60 mg （単回投与，[redacted]）	合計: 16 名
1479-0014 ［ CTD 5.3.3.4-03_1479-0014 試験_c42988075］	非ランダム化，非盲検，反復投与，2 期，固定順序	ミダゾラム（CYP3A4 の DDI プローブ），オメプラゾール（CYP2C19 の DDI プローブ）及びレパグリニド（CYP2C8 の DDI プローブ）による DDI	120 mg （1 日 1 回 15 日間[redacted]）	合計: 16 名
1479-0015 ［ CTD 5.3.3.4-04_1479-0015 試験_c43424163］	パート 1：非ランダム化，非盲検，単回投与，2 期，固定順序クロスオーバー パート 2：非ランダム化，非盲検，反復投与，2 期，固定順序クロスオーバー	薬物トランスポータープローブ（パート 1：ダビガトラン［P-gp］，パート 2：ロスバスタチン［OATP1B，BCRP］，メトホルミン［MATE1，MATE2-K，OCT2］及びフロセミド［OAT1，OAT3］）による DDI	120 mg （単回投与，[redacted]）	合計: 32 名
1479-0019 ［ CTD 5.3.1.2-01_1479-0019 試験_c43999034］ 完了	ランダム化，非盲検，単一用量，2 期，2 順序クロスオーバー	2 つの異なる製造業者によるゾンゲルチニブの[redacted]錠の生物学的同等性	60 mg （単回投与，[redacted]）	合計: 56 名

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

ADME：吸収・分布・代謝・排泄，CYP3A：チトクローム P450 3A，DDI：薬物相互作用，iCF：市販予定製剤，MATE：多剤排出輸送体，OATP：有機アニオン輸送ポリペプチド，OCT：有機カチオン輸送体，P-gp：P-糖タンパク質，[redacted]，TF1：治験製剤 1
* いずれも日本人被験者は参加していない。

1.3.1.1 HER2 変異陽性 NSCLC 患者を対象としたゾンゲルチニブの試験

Beamion LUNG-1（1479-0001）試験

ゾンゲルチニブの臨床開発は，20[redacted] 年[redacted] 月に first-in-human 試験である Beamion LUNG-1（1479-0001）試験で開始した（図 1.3.1.1: 1）。本試験は，単一群，非盲検，多施設共同試験であり，用量漸増パート（第 Ia 相）及び用量拡大パート（第 Ib 相）で構成された。

第 Ia 相－用量漸増パート

第 Ia 相では，HER2 遺伝子の異常（すなわち，過剰発現，遺伝子増幅，非同義変異，又は HER2 若しくはニューレグリン 1［NRG1］の遺伝子再構成）が確定診断された切除不能な進行及び/又は転移性固形がんの成人患者を組み入れた。

第 Ia 相の目的は，HER2 異常を有する進行固形がん患者を対象として，ゾンゲルチニブ単剤療法の最大耐量（MTD）及び第 Ib 相の用量拡大パート及び用量最適化のための用量を決定すること，加えて用量漸増時の安全性，忍容性及び薬物動態（PK）を明らかにし，ゾンゲルチニブ単剤療法の有効性を暫定的に評価することであった。第 Ia 相の用量漸増パートでは，ゾンゲルチニブ 15～150 mg BID 及び 60～360 mg QD の用法・用量を検討した。

第 Ib 相－用量拡大パート

第 Ib 相の目的は，進行/転移性の HER2 変異陽性 NSCLC 患者を治験実施計画書で規定した観察対象の属性を同一とする患者集団（コホート）のうち該当するコホートに組み入れ，異なる患者集団でのゾンゲルチニブの抗腫瘍活性を評価することであった。第 Ib 相は，複数の参加国の患者が組み入れられた 5 つのコホート及び，米国又は日本のみの患者がそれぞれ組み入れられた 2 つのコホート（第 Ib 相コホート 1 と同様の適格基準を定義）で実施した。米国又は日本のみの患者がそれぞれ組み入れられた 2 つのコホート（米国：コホート 6，日本：コホート 7）は，それぞれの国の対象患者集団でのゾンゲルチニブの使用に関して，実臨床に近いデータを収集するため，現在実施中である。各コホートの主要な適格基準を以下に示す：

- コホート 1（本申請での有効性評価の主要データ対象集団）：HER2 TKD 変異陽性非扁平上皮 NSCLC が確定診断され，進行/転移性癌に対する治療として，プラチナ製剤併用化学療法を含む全身治療を少なくとも 1 ライン受けた患者（HER2 を標的とした TKI 治療歴がない患者を対象としており，治験実施計画書第 4.0 版以降は，HER2 を標的とした何らかの治療歴がある患者は除外した）
- コホート 2：HER2 TKD 変異陽性非扁平上皮 NSCLC が確定診断された患者で，NSCLC に対する全身治療歴のない患者（ただし，術前又は術後に行われる補助化学療法，化学放射

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

線療法又は放射線療法を実施後，疾患進行までに 6 カ月以上経過している場合は治験参加可能とした）。本申請時のデータカットオフ時点（2024 年 8 月 29 日）には，コホート 2 で予定している有効性解析の時点には達しておらず，有効性の結果は本 CO には含めない。安全性の中間データは治験総括報告書［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760］及び Beamion LUNG-1 試験でゾンゲルチニブを投与したすべての患者（SAF-3）の統合解析に含まれるデータとして提出する。

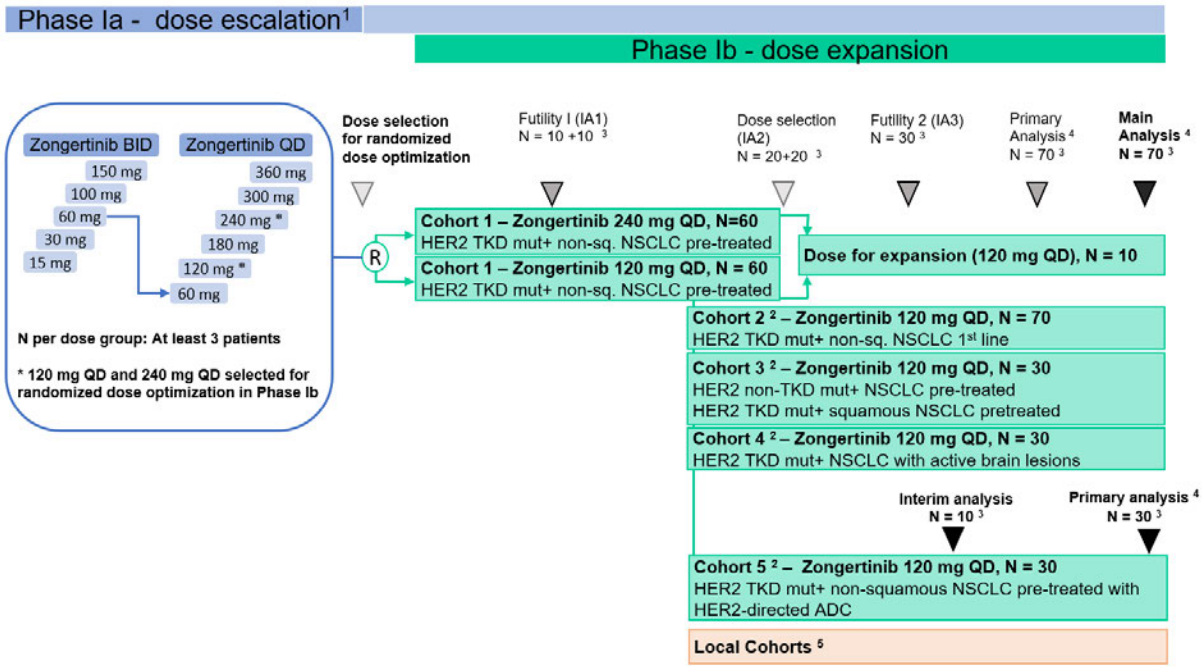
- コホート 3（本申請での有効性評価の補助データ対象集団，探索的）：TKD 変異以外の HER2 変異陽性の非扁平上皮/扁平上皮 NSCLC 患者及び HER2 TKD 変異陽性扁平上皮 NSCLC が確定診断された患者で，進行/転移性癌に対する治療として，プラチナ製剤併用化学療法を含む全身治療を少なくとも 1 ライン受けた患者。本申請では TKD 変異以外の HER2 変異陽性非扁平上皮 NSCLC 患者に焦点を当てる。
- コホート 4（本申請での有効性評価の補助データ対象集団，探索的）：活動性の脳転移を有する HER2 TKD 変異陽性の NSCLC が確定診断され，未治療又は進行/転移性癌に対する治療として NSCLC の治療歴（ライン数は不問）がある患者
- コホート 5（本申請での有効性評価の補助データ対象集団）：HER2 TKD 変異陽性非扁平上皮 NSCLC が確定診断された患者で，プラチナ製剤併用化学療法を含む全身治療を 1 ライン以上受けており，同じ進行/転移性癌に対する治療として HER2 を標的とした ADC の治療歴があり，ADC による治療中又は治療後に進行が認められた患者

Beamion LUNG-1 試験での TKD 及び変異陽性の定義は，治験実施計画書［CTD 5.3.5.2-05_1479-0001 試験_c33699649］を参照のこと。

無症候性（すなわち，臨床［神経］症状がない）の脳病変を有する患者はコホート 1，2，3 及び 5 への登録に適格とし，活動性の脳転移を有する患者はコホート 4 への登録に適格とした。注：治験実施計画書の初版では，HER2 チロシンキナーゼ阻害剤（TKI）の治療歴がある患者は除外基準に抵触するとして，第 Ib 相には組み入れないこととしていた。治験実施計画書の改訂（治験実施計画書第 4 版）で，HER2 標的療法の治療歴がある患者はコホート 1，3 及び 4 に組み入れないこととした。

第 Ib 相は，コホート 1 のランダム化用量最適化相をゾンゲルチニブ 120 mg QD 及び 240 mg QD で開始した。用量最適化相終了時のデータ全体に基づき，以降の用量拡大パートでの第 Ib 相コホート 1 及びその他のすべてのコホートの用量として 120 mg QD を選択し，240 mg QD 群への組入れを中止した（6.2.2 項を参照のこと）。

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



ADC：抗体薬物複合体，BID：1 日 2 回，CNS：中枢神経系，DBL：データベースロック，DEC：用量漸増委員会，DOR：奏効期間，HER2：ヒト上皮成長因子受容体 2，mut：変異，non-sq：非扁平上皮，NSCLC：非小細胞肺癌，QD：1 日 1 回，TKD：チロシンキナーゼドメイン

1 第 Ia 相は第 Ib 相の開始後も継続し，用量漸増委員会（DEC）は第 Ib 相実施中に第 Ia 相の新たな用量コホート（ゾンゲルチニブ 360 mg QD）を開始した。
2 ランダム化による用量最適化の結果 120 mg QD を選択用量として試験を継続することとした。第 Ib 相コホート 2～5 はこの決定より前に開始した。そのため，これらのコホートの一部の患者が 240 mg QD で開始した。第 Ib 相コホート 5 では，主解析の対象となった 30 名は，用量拡大パートで選択用量を投与した患者を指している。一方で，第 Ib 相コホート 3 及びコホート 4 の設定する患者数は，用量を問わない。
3 各解析の計画した患者数。
4 治験実施計画書で定義していた第 Ib 相コホート 1 の OR の主解析は，検証的解析を実施した。第 Ib 相コホート 1 の本申請のための主要解析は，コホート 1 の最後の患者の治療開始後，約 6 カ月後に実施し，奏効の持続性に関する追加データを収集した。第 Ib 相コホート 5 の主解析及び第 Ib 相コホート 3 とコホート 4 の中間データの評価は，第 Ib 相コホート 1 の主要解析と同じカットオフ日に基づいて実施した。
5 本申請の主要解析のデータカットオフ時点で，米国及び日本がそれぞれの国で実施した 2 つの追加コホート（第 Ib 相コホート 1 と同様の適格基準を定義）を開始していた。これらのコホートでは米国（コホート 6）及び日本（コホート 7）の実臨床に近い患者データを収集する。

引用元：CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Figure 9: 1

図 1.3.1.1: 1 Beamion LUNG-1（1479-0001）試験の試験デザイン

第 Ib 相コホート 1 は，本申請を裏付ける有効性評価の主要データ対象集団である。第 Ib 相コホート 1 で投与した 132 名の患者のうち，70 名（53.0%）がデータカットオフ（2024 年 8 月 29 日）時点で治験薬投与を継続していた。ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群では，第 Ib 相コホート 1 で 75 名（100.0%）が治験薬の投与を受け，40 名（53.3%）がデータカットオフ時点で治験薬投与を継続していた。240 mg QD 群では，第 Ib 相コホート 1 で 57 名（100.0%）が治験薬の投与を受け，30 名（52.6%）がデータカットオフ時点で治験薬投与を継続していた［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 10: 5］。

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

表 1.3.1.1: 1　本申請のためのデータカットオフ時点の第 Ia 相及び第 Ib 相の患者の内訳

	Phase Ia		**Phase Ib**									
			Cohort 1		Cohort 2		Cohort 3		Cohort 4		Cohort 5	
Enrolled (N)[1]	144		151		102		38		42		50	
Entered/randomized[2] (N)	126		132		89		30		32		39	
Treated (N, %)[3]	121	100.0	132	100.0	89	100.0	29	100.0	31	100.0	39	100.0
Still on treatment (N, %)	48	39.7	70	53.0	68	76.4	11	37.9	23	74.2	23	59.0
Discontinued treatment (N, %)	73	60.3	62	47.0	21	23.6	17	58.6	8	25.8	16	41.0

1　スクリーニング時に本試験の適格基準を満たさなかった（スクリーニング脱落）患者を含む。
2　第 Ib 相コホート 1 のみ用量最適化時にランダム化された。
3　治験薬を少なくとも 1 回投与された患者。

引用元：CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 10: 1

日本人集団

Beamion LUNG-1（1479-0001）試験での，本申請のためのデータカットオフ日（2024 年 8 月 29 日）時点の第 Ib 相の各コホート及び第 Ia 相の日本人患者の内訳を表 1.3.1.1: 2 に示す。

第 Ib 相コホート 1 で投与した 18 名の日本人患者のうち，8 名（44.4%）がデータカットオフ時点で治験薬投与を継続していた。ゾンゲルチニブ 120 mg QD では，9 名が第 Ib 相コホート 1 に組み入れられ，そのうち 9 名（100.0%）が治験薬の投与を受け，4 名（44.4%）がデータカットオフ時点で治験薬投与を継続していた。240 mg QD では，9 名が第 Ib 相コホート 1 に組み入れられ，そのうち 9 名（100.0%）が治験薬の投与を受け，4 名（44.4%）がデータカットオフ時点で治験薬投与を継続していた［CTD 5.3.5.2-07_1479-0001 試験_c45076271_Table 15.1.2.1: 1］。

表 1.3.1.1: 2　本申請のためのデータカットオフ時点の第 Ia 相及び第 Ib 相の日本人患者の内訳

	Phase Ia		**Phase Ib**									
			Cohort 1		Cohort 2		Cohort 3		Cohort 4		Cohort 5	
Enrolled (N)[1]	63		23		14		1		1		3	
Entered/randomized[2] (N)	55		18		13		0		1		1	
Treated (N, %)[3]	53	100.0	18	100.0	13	100.0	0	0.0	1	100.0	1	100.0
Still on treatment (N, %)	21	39.6	8	44.4	7	53.8	0	0.0	1	100.0	0	0.0
Discontinued treatment (N, %)	32	60.4	10	55.6	6	46.2	0	0.0	0	0.0	1	100.0

1　スクリーニング時に本試験の適格基準を満たさなかった（スクリーニング脱落）患者を含む。
2　第 Ib 相コホート 1 のみ用量最適化時にランダム化された。
3　治験薬を少なくとも 1 回投与された患者。

引用元：CTD 5.3.5.2-07_1479-0001 試験_c45076271_Table 15.1.1.1: 3，15.1.2.1: 1，15.1.3.1: 1，15.1.4.1: 1，15.1.5.1: 1，15.1.6.1: 1

1.3.1.2　臨床薬理試験

臨床薬理試験を実施し，ゾンゲルチニブの異なる処方，食事の影響，被相互作用薬としてのゾンゲルチニブの薬物相互作用，ヒトの吸収・分布・代謝・排泄（ADME）及び絶対的バイオアベイ

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

ラビリティを検討した（表 1.3.1: 3）。本申請のためのデータカットオフ時点で，健康被験者を対象とした第 I 相試験が 6 試験完了しており，本申請に含めた。健康被験者を対象とした 1479-0014 試験及び 1479-0015 試験は，治験総括報告書が完成したのち本申請後に提出予定である。また，軽度又は中等度の肝障害を有する患者を対象とした 1 試験（1479-0020 試験）は本申請時に計画中のため，本申請には含めない。

1.3.1.3 疫学研究

ベーリンガーインゲルハイム社が米国で実施した 1479-0007 試験では，HER2 遺伝子変異を有する進行及び転移性 NSCLC 患者の疫学データを収集した［CTD 5.3.5.4-04_1479-0007 試験_c44842326］。結果は，6.1.1 項及び 6.1.2 項を参照のこと。

ベーリンガーインゲルハイム社が本邦で実施する 1479-0021 試験［registration No. UMIN000055395］では，HER2 遺伝子変異を有する進行及び転移性 NSCLC 患者の疫学データの収集を目的とした。本試験は現在実施中であり，本申請には含めない。

上述のベーリンガーインゲルハイム社による疫学研究以外に，本邦で実施された疫学研究では，HER2 遺伝子変異を有する NSCLC 患者の疫学データが収集された［CTD 5.4-67_R24-4070］。結果は，6.1.1 項及び 6.1.2 項を参照のこと。

1.3.2 全身治療の治療歴がある，HER2 変異陽性 NSCLC 患者でのゾンゲルチニブの有効性/有用性及び安全性のエビデンス

本申請の有効性データは，Beamion LUNG-1（1479-0001）試験のデータで構成される。

<u>第 Ib 相コホート 1（本申請での有効性評価の主要データ対象集団）</u>

第 Ib 相コホート 1 は本申請での有効性評価の主要データ対象集団であり，本申請で対象とする適応疾患に対するゾンゲルチニブのデータを示す。第 Ib 相コホート 1 の主要解析は，治験薬を投与した患者（治験薬を投与された患者：全体 132 名/日本人 18 名，ゾンゲルチニブ 120 mg QD 75 名/日本人 9 名，ゾンゲルチニブ 240 mg QD 57 名/日本人 9 名）に基づき実施した［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 10: 7，CTD 5.3.5.2-07_1479-0001 試験_c45076271_Table 15.1.2.1: 1］。

<u>有効性の補助データ</u>

第 Ib 相コホート 3 の TKD 変異以外の HER2 変異陽性の非扁平上皮 NSCLC 患者に焦点を当てた有効性の中間データ，コホート 4 の中間解析，コホート 5 の主解析，及び第 Ia 相の NSCLC 患者から得られた有効性データを有効性の補助データとして本 CO に記載する。

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

安全性データ

安全性データは，ゾンゲルチニブの単剤投与を受けた 448 名/日本人 89 名（Beamion LUNG-1 試験の第 Ia 相の患者 121 名［日本人 53 名］，Beamion LUNG-1 試験の第 Ib 相の患者 327 名［日本人 36 名］，及び臨床薬理試験の健康被験者 131 名［日本人被験者 0 名］）から収集した（表 1.3.1: 2，表 1.3.1: 3）。投与レジメン，用量，及び投与期間の詳細は，表 1.3.2: 1 及び臨床的安全性の概要［CTD 2.7.4_1 項］を参照のこと。

医学的背景の根拠としての疫学データ及び文献データ

実臨床の状況及び現在の治療選択肢の解析の裏付けには，米国で実施した疫学研究の 1479-0007 試験及び文献データを用いた。加えて，本邦で実施された LC-SCRUM-Asia が構築した大規模臨床ゲノムデータベース（本邦を中心とする腫瘍専門医療機関約 200 施設が保持する，ゲノムデータを有する患者データ）を用いた［CTD 5.4-67_R24-4070］。

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

表 1.3.2: 1　有効性/有用性及び安全性のエビデンスの概要

		Efficacy/ Effectiveness N (Japanese) / reference to data summary	Safety N (Japanese) / reference to data summary
Beamion LUNG-1 (Trial 1479-0001)	**Phase Ia** Advanced and/or metastatic solid tumors harboring HER2 aberrations	Total: (*NSCLC set*): 53 (23) （4.3.2 項）	Total: 121 (53) ［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760］
	Phase Ib – global cohorts		
	Cohort 1 HER2 TKD mut+ non-squamous NSCLC, previously treated	Total: 132 (18) 120 mg QD: 75 (9) 240 mg QD: 57 (9) （4.3 項）	Total: 132 (18) 120 mg QD: 75 (9) 240 mg QD: 57 (9)（5 項）
	Cohort 2 HER2 TKD mut+ non-squamous NSCLC, first-line treatment	-	Total: 89 (13) 120 mg QD: 74 (12) 240 mg QD: 15 (1) ［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760］
	Cohort 3 non-TKD HER2 mut+ NSCLC (non-squamous and squamous) and HER2 TKD mut+squamous NSCLC, previously treated	non-TKD HER2 mut+ NSCLC (non-squamous): Total: 23 (0) 120 mg QD: 18 (0) 240 mg QD: 5 (0) （4.3.1 項，4.3.4 項）	Total: 29 (0) 120 mg QD: 24 (0) 240 mg QD: 5 (0) （5.5 項）
	Cohort 4: HER2 TKD mut+ NSCLC with active brain metastases, previously treated and treatment naïve	Total: 31 (1) 120 mg QD: 30 (1) 240 mg QD: 1 (0) （4.3.5 項）	Total: 31 (1) 120 mg QD: 30 (1) 240 mg QD: 1 (0) （5.5 項）
	Cohort 5: HER2 TKD mut+ non-squamous NSCLC, previously treated with HER2 directed ADC	Total: 39 (1) 120 mg QD: 31 (1) 240 mg QD: 8 (0) （4.3 項）	Total: 39 (1) 120 mg QD: 31 (1) 240 mg QD: 8 (0) （5.5 項）
	Pooled data[1] All patients treated in Beamion LUNG-1	-	Total: 448 (89) （5.5 項及び［CTD 2.7.4］）
Other trials with zongertinib	Clinical pharmacology trials	-	131 (0) ［CTD 2.7.4］

ADC：抗体薬物複合体，HER2：ヒト上皮成長因子受容体 2，mNSCLC：進行・転移性非小細胞肺癌，NSCLC：非小細胞肺癌，QD：1 日 1 回，SCS：臨床的安全性の概要，TKD：チロシンキナーゼドメイン
1　　併合データは，米国（コホート 6）及び日本（コホート 7）で治験薬の投与を受けた患者のデータも含む。

引用元：CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.1.1.2: 1，15.1.2.1: 1，15.1.4.4: 3，15.1.5.1: 1，15.1.6.1: 1，Appendix 16.2.1_Listing 1.3～4，CTD 5.3.5.2-07_1479-0001 試験_c45076271_Table 15.1.1.1: 3，15.1.2.1: 1，15.1.3.1: 1，15.1.4.1: 1，15.1.5.1: 1，15.1.6.1: 1，CTD 5.3.5.3-04_c45076142_Table 1.1

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

1.4 規制当局との協議

ゾンゲルチニブの臨床開発は，HER2（ERBB2）変異を有する，進行，切除不能又は転移性 NSCLC 成人患者の治療のためにゾンゲルチニブの製造販売承認を複数国で取得することを目的とするグローバル開発プログラムとして実施している。

開発プログラムを検討するため，ベーリンガーインゲルハイム社は各国の規制当局と協議を行った。

米国 FDA との協議

20[redacted] 年[redacted] 月，IND を米国食品医薬品局（FDA）に提出した（IND[redacted]）。NSCLC 患者を対象としたゾンゲルチニブの[redacted]，[redacted]，及び[redacted]は，後続の協議で議論した。

米国食品医薬品局（FDA）は，2023 年[redacted] 月にファスト・トラック指定，2024 年[redacted] 月に画期的治療薬指定（BTD）を承認した。さらに，20[redacted] 年[redacted] 月にリアルタイムオンコロジーレビュー（RTOR）指定を承認した。ベーリンガーインゲルハイム社は，20[redacted] 年[redacted] 月，申請戦略を医薬品申請前相談で FDA と議論した。また，2024 年 12 月に FDA に本剤の承認申請を行った。

日本 PMDA との協議

20[redacted] 年[redacted] 月，初回治験届（Beamion LUNG-1［1479-0001］試験）を医薬品医療機器総合機構（PMDA）に提出した。NSCLC 患者を対象としたゾンゲルチニブの[redacted]，[redacted]などは，後続の協議で議論した。

2024 年 12 月に「HER2 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」を予定される効能・効果として，希少疾病用医薬品に指定された。また，ベーリンガーインゲルハイム社は，20[redacted] 年[redacted] 月に実施した医薬品申請前相談で，当該相談時に提示した[redacted]で承認申請することは可能であるとの PMDA の見解を得た。PMDA との協議内容のうち，重要項目を表 1.4: 1 に要約する。

表 1.4: 1 PMDA との協議内容の概要

日付	協議内容	資料
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	医薬品後期第 II 相試験開始前相談（#[redacted]） Beamion LUNG-1 試験の[redacted]に対する助言を得た。本剤の有効性評価に際し，[redacted]との指摘を受けた。HER2 遺伝子変異の科学的根拠に基づき[redacted]との助言を得た。	[CTD 1.13.2-01]

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

日付	協議内容	資料
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	医薬品対面助言事後相談（#[redacted] 号） 20[redacted] 年[redacted] 月の相談結果を踏まえた[redacted]及び[redacted]に対する助言を得た。本邦での承認申請では, Beamion LUNG-1 試験の[redacted]の助言を得た。 [redacted]について合意を得た。	[CTD 1.13.2-02]
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	医薬品申請前相談（#[redacted]） 提示する[redacted]をもって, 本剤の承認申請を行うことは可能と考えるとの助言を得た。	[CTD 1.13.2-03]

HER2：ヒト上皮成長因子受容体 2

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

2. 生物薬剤学に関する概括評価

ゾンゲルチニブの原薬は黄色～暗黄色又は橙色の無水結晶である。遊離塩基の分子量は535.60 g/mol である。ゾンゲルチニブは高脂溶性化合物である。溶解度は pH 依存性の溶解性を示し，酸性条件下で溶解性が高い。ゾンゲルチニブはわずかに吸湿性を示し，固体では，温度，湿度及び光安定性ストレス条件下でも安定である。液体では酸性ストレス条件下で加水分解される。細胞アッセイでのゾンゲルチニブの膜透過性は中程度である。ヒトでの絶対的バイオアベイラビリティは 76.2%［CTD 2.7.2］であることから，膜透過性は中程度から高いことが支持される。血液クリアランス及び肝初回通過抽出率が 10%であることを考慮すると，吸収率は錠剤で投与量の84.4%，経口溶液で 89.7%となり膜透過性は高いことが示される。したがって，ゾンゲルチニブはBCS クラス II 様の挙動を示す化合物であると考えられる。

3 種類のゾンゲルチニブ製剤（試験製剤 1［TF1］と 2 つの噴霧乾燥固体分散体製剤［[redacted] と [redacted]］）を臨床開発中に検討した。ゾンゲルチニブの試験製剤である [redacted] と [redacted] は，いずれも非常に類似しており，TF1 よりもバイオアベイラビリティがわずかに高く，個体間変動は小さい。市販予定製剤は，内核に噴霧乾燥固体分散体を含む即放性フィルムコート錠（[redacted]）である。Beamion LUNG-1 の Ib パートの全患者に [redacted] 錠を投与した。2 カ所の製造所（[redacted] と [redacted]）で製造された [redacted] 錠の生物学的同等性が健康被験者で示されている。臨床試験で使用された様々な製剤の詳細は，生物薬剤学試験及び関連する分析法［CTD 2.7.1］を参照。

ゾンゲルチニブは，患者でほぼ用量比例性の曝露を示す［CTD 2.7.2_3.2 項］。これに合致して，健康被験者に 15 mg と 60 mg の 2 つの含量の錠剤を用いて 15 mg から 240 mg までの用量範囲で [redacted] 錠を投与したときの用量補正したバイオアベイラビリティに違いはなかった。

240 mg の用量で [redacted] 製剤ではわずかな食事の影響が認められ，C_{max} 及び AUC はいずれも26%増加する。これより，ゾンゲルチニブは患者の利便性に合わせて，食事の有無にかかわらず投与可能である。詳細については，生物薬剤学試験及び関連する分析法［CTD 2.7.1］を参照。

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

3. 臨床薬理に関する概括評価

ゾンゲルチニブの臨床薬理は Beamion LUNG-1 及び 8 つの臨床薬理試験で検討されている。さらに，肝機能障害を対象とする試験（1479-0020 試験）が計画されている（表 2 参照）。個々の試験での薬物動態（PK）及びバイオマーカー解析に加え，母集団薬物動態（PopPK）解析により，ゾンゲルチニブの PK プロファイルをさらに評価し，ゾンゲルチニブの PK に対する内因性要因及び外因性要因の影響を評価した［CTD 5.3.3.5-01_c44247865］。被相互作用薬としてのゾンゲルチニブの薬物相互作用（DDI）が生じる可能性を *in vitro* 及び *in vivo* で評価し，PBPK モデリングによってさらに評価した。以下の項に最も重要な結果を要約し，詳細は「臨床薬理の概要」［CTD 2.7.2］に記載する。

3.1 薬物動態

3.1.1 吸収及び分布

ゾンゲルチニブは迅速に吸収され，最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）中央値は 2 時間であり，絶対的バイオアベイラビリティは 76.2%と高い。ゾンゲルチニブの溶解度は pH 依存性の溶解性を示すが [redacted] で製剤化したときにプロトンポンプ阻害薬（PPI）であるラベプラゾールを併用しても，ゾンゲルチニブのバイオアベイラビリティに臨床的に問題となる影響を及ぼさない。*In vitro* でのゾンゲルチニブのタンパク結合率は高く（99%超），主にアルブミンに結合する。ゾンゲルチニブはタンパクに共有結合する。ゾンゲルチニブの血液/血漿濃度比は 0.7 であり，多相性の分布動態を示す。分布容積は 138 L である［CTD 2.7.2_1.1.2 項］。

3.1.2 代謝及び排泄

ゾンゲルチニブは主に代謝によって消失する。ゾンゲルチニブの代謝には，酸化（主に CYP3A4/5），グルクロン酸抱合（ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素［UGT］1A4，1A1，1A3 及び 2B17）及びグルタチオン抱合（break down の代謝物を含む）による 3 つの代謝経路がある［CTD 2.7.2_1.1.3 項］。

[^{14}C]ゾンゲルチニブ 60 mg を健康男性被験者に単回経口投与したときの血漿，尿及び糞中の代謝物プロファイリング及び構造決定を実施した（1479-0006 試験）。評価したマトリックス全体で計 14 種類の代謝物が同定された。ゾンゲルチニブの未変化体が血漿中総放射能の大部分（75%）を占めていた。最も多く検出された 2 つの血中代謝物は M551(1)（一酸素付加体）及び M656(1)（システイン抱合体）であった。個々の代謝物の曝露量は総薬物関連物質の 10%未満であり，ヒトにおけるゾンゲルチニブの主要代謝物はなかった。薬物相互作用を引き起こす可能性のある代謝物が存在しないことを確認した［CTD 2.7.2_1.1.3 項］。

単回静脈内投与後のゾンゲルチニブの血漿中クリアランスは 106 mL/min であることから，ゾンゲルチニブはクリアランスの低い薬物であることが示された。絶対的バイオアベイラビリティの検討で健康被験者に放射性ゾンゲルチニブのトレーサーを静脈内投与したときの[^{14}C]ゾンゲルチニブの見かけの終末相半減期は 42.7 時間であった。

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

放射標識したゾンゲルチニブ 60 mg を単回経口投与後，11 日以内に放射能の約 94%が回収された。糞中回収率は 93%（未変化体は 31%）で，尿中排泄率は 1.3%（未変化体は 0.2%）であった。ゾンゲルチニブの腎クリアランスは 0.25 mL/min 未満であり，腎クリアランスは極めて低いことが示された［CTD 2.7.2_1.1.4 項］。ゾンゲルチニブの排泄経路として腎排泄は重要ではないと考えられる。

3.1.3 用量比例性，定常状態，変動性，累積性

患者では 15 mg～150 mg BID 及び 60 mg～360 mg QD の範囲の定常状態で，健康被験者では 15 mg～240 mg の範囲で，血漿中ゾンゲルチニブ曝露量はほぼ用量に比例して増加する［CTD 2.7.2_1.1.5 項］。

ゾンゲルチニブを QD 反復経口投与すると累積する。累積係数は，C_{max} に基づくと 1.31，AUC に基づくと 1.47 である。母集団 PK から算出した有効半減期は 11.7 時間であり，定常状態への到達が投与開始から 2.5 日後には定常状態へ到達していることと合致している。

Beamion LUNG-1 試験において患者に 120 mg QD 投与したときのゾンゲルチニブの曝露量の個体間変動は，健康被験者に空腹時投与したときよりわずかに大きいと考えられ，$AUC_{0\text{-}4,ss}$ の gCV%は 43.2%，$C_{max,ss}$ の gCV は 41.2%であった。120 mg QD での $C_{pre,ss,norm}$ に基づくと，患者の個体内変動は 28.8%であった。

PK に時間依存的な変化は認められず，C_{trough} 値に基づくと，患者の血漿中曝露量は 12 カ月以上にわたって同レベルを維持していた［CTD 2.7.2_1.1.6 項］。

3.1.4 対象集団でのゾンゲルチニブの薬物動態

進行性固形腫瘍（Ia パート）及び HER2 変異を有するすべての NSCLC 患者（Ib パート）で，ノンコンパートメント解析（NCA）及び母集団 PK 解析を行った。Beamion LUNG-1 の患者の PK プロファイルと曝露は健康被験者と類似していた。NSCLC 患者とその他の進行固形癌患者の PK プロファイルの間に顕著な違いはなかった［CTD 2.7.2_3.2 項］。

3.1.5 内因性要因と特別な集団

内因性要因であるベースライン時の体重，年齢，性別，人種，転移の種類，地域（アジア人），肝機能，腎機能，固形癌の種類及びベースライン時の米国東海岸癌共同研究グループ（ECOG）ステータスがゾンゲルチニブの PK に及ぼす影響を Beamion LUNG-1 試験での母集団 PK 解析で評価した。ゾンゲルチニブの PK に影響を与える内因性要因として，ベースライン時の体重，年齢，及び人種が特定された。体重は最大の影響をもつ共変量であった。認められた体重の影響によると，$AUC_{0\text{-}24,ss}$ は体重が低いほど増加し，高くなると減少した（70 kg の被験者と比較して，50 kg の被験者では $AUC_{0\text{-}24,ss}$ が 29%高く，90 kg の被験者では 17%低くなると予測された。ベースライ

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

ンでの体重の影響を母集団 PK に組み入れると，年齢によるゾンゲルチニブの PK への影響はわずかであった（中央値の被験者より低いあるいは高い年齢の被験者の曝露の変化は 10%以下であった）。ベースラインでの体重の影響を母集団 PK に組み入れたとき，白人と比べてアジア人の曝露は 9%高かった（アジア人と体重など複数の因子を組み合わせた影響に基づく）。アジア人患者の曝露が高かったことは，主に白人よりも平均体重が低かったことによって説明できる。実測値を比較したときに日本人と外国人の曝露に大きな違いはなく，臨床的に問題となるようなゾンゲルチニブの PK の差異はないと考えられる。性別による影響はなかった［CTD 2.7.2_1.1.7.1 項］。

腎機能障害は，排泄全体に対する腎臓の寄与が少ないため，ゾンゲルチニブの曝露量に臨床的に問題となるような影響を及ぼすとは考えられない。母集団 PK 解析により，軽度の腎機能障害は曝露量に問題となる影響を及ぼさないことが示された。腎機能障害の影響を検討する試験は実施していない［CTD 2.7.2_1.1.7.1 項］。

ゾンゲルチニブは主に肝代謝及び糞便中排泄により消失される（90%超）。肝機能障害がゾンゲルチニブの曝露に及ぼす影響を検討する特定の試験は実施していない。母集団 PK 解析により，NCI-ODWG 基準に基づく軽度の肝機能障害は，曝露量に影響を及ぼさないことが示された。軽度の肝機能障害を有する患者に対する用量調整は不要である。軽度及び中等度の肝機能障害を有する健康被験者を対象とした特定の試験を計画中である（1479-0020 試験）［CTD 2.7.2_1.1.7.1 項］。

ゾンゲルチニブの曝露に影響する共変量のより包括的な要約は臨床薬理の概要に記載されている［CTD 2.7.2_2.5 項］。

3.1.6 外因性要因

食事はゾンゲルチニブの曝露に臨床的に問題となるような影響を与えなかった。したがって，ゾンゲルチニブは食事の有無にかかわらず投与可能である［CTD 2.7.2_1.1.8.1 項］。Beamion LUNG-1 における現喫煙者（患者の 2%）から得られた限られたデータに基づくと，喫煙状況がゾンゲルチニブの PK に与える明らかな影響は認められなかった。飲酒がゾンゲルチニブの PK に及ぼす影響は評価していない［CTD 2.7.2_1.1.8.1 項］。

3.1.7 薬物相互作用

他の薬剤がゾンゲルチニブに及ぼす影響

In vitro の結果

In vitro での代謝及びトランスポーターのデータに基づき，被相互作用薬としてのゾンゲルチニブの DDI が発現する可能性が特定された。

被相互作用薬としてのゾンゲルチニブ：

- CYP3A4/5 阻害薬又は誘導薬（ゾンゲルチニブは CYP3A4/A5 によって代謝されるため）

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

- P-gp 及び BCRP 阻害薬（ゾンゲルチニブは両トランスポーターの弱い基質であるため）。ヒトにおける絶対的経口バイオアベイラビリティが高いことから，ゾンゲルチニブの吸収に対する両トランスポーターの影響は軽微であると考えられる。
- 胃内 pH を上昇させる薬剤（ゾンゲルチニブの溶解度は pH 依存的であるため）

In vivo でのゾンゲルチニブに対するその他の薬剤の影響

ゾンゲルチニブに対する CYP3A4 及び P-gp 阻害剤の影響

強力な CYP3A4 及び P-gp 阻害剤であるイトラコナゾールと併用すると，ゾンゲルチニブの曝露量は C_{max} で 27%，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（$AUC_{0-\infty}$）で 41%増加した。この程度の影響は臨床的に問題にならないと考えられるため，ゾンゲルチニブは強力，中等度，弱い CYP3A4 又は P-gp 阻害剤と併用可能である［CTD 2.7.2_1.1.8.1 項］。

ゾンゲルチニブに対する CYP3A4 誘導剤の影響

強力な CYP3A4 誘導薬であるカルバマゼピンと併用すると，ゾンゲルチニブの曝露量は C_{max} で 43%，$AUC_{0-\infty}$で 63%減少した。PBPK モデルの予測によると，中等度の CYP3A4 誘導剤であるエファビレンツと併用するとゾンゲルチニブの $AUC_{0-\infty}$は，約 28～30%減少する。したがって，ゾンゲルチニブを中等度又は弱い CYP3A4 誘導薬と併用する場合，用量調節は不要である。カルバマゼピンよりもさらに強い誘導剤と考えられるリファンピシンとの薬物相互作用を PBPK モデルで予測した。600 mg のリファンピシンを 1 日 1 回 14 日間投与時に併用すると，ゾンゲルチニブの C_{max} は 61.3%，$AUC_{0-\infty}$は 80.5%減少することが示され，リファンピシンはゾンゲルチニブの曝露を臨床的に問題となる程度まで減少させることが予想された。ゾンゲルチニブと強力な CYP3A 誘導剤との併用は避ける必要がある［CTD 2.7.2_1.1.8.2 項］。

胃内 pH を上昇させる薬剤の影響

ゾンゲルチニブの溶解度は pH 依存的であった。胃内 pH を上昇させる PPI であるラベプラゾールの投与は，[redacted] で製剤化したゾンゲルチニブの曝露量に影響を及ぼさなかった［CTD 2.7.2_1.1.8.2 項］。胃内 pH を上昇させる薬剤はゾンゲルチニブの PK に影響しないので，注意を要することなく併用可能である［CTD 2.7.2_1.1.8.2 項］。

ゾンゲルチニブが他の薬剤に及ぼす影響

In vitro のデータと 120 mg のゾンゲルチニブ投与時の臨床での血漿曝露（$C_{max,ss}$ 3210 nmol/L）に基づき，相互作用薬としてのゾンゲルチニブの DDI が生じる可能性が特定された。

相互作用薬としてのゾンゲルチニブ：

- 時間依存的な CYP3A4 不活化（中等度～強力）
- CYP2C8（中等度）及び CYP3A4（中等度～強力）の誘導
- CYP3A4 の不活性化と誘導を考慮した実質的な影響：MSM に基づく予測では，ミダゾラムに対する時間依存的な阻害と誘導による AUCR は 1.29 である。
- UGT2B17 の阻害

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

- 薬物トランスポーターである P-gp，BCRP，有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1，OATP1B3，多剤排出輸送体（MATE）1 及び MATE2-K の阻害

可逆的及び時間依存的 CYP 阻害薬及び CYP 誘導薬としてのゾンゲルチニブ

健康被験者を対象とした試験（1479-0014 試験）で，ミダゾラム（CYP3A4 の影響を受けやすい基質），レパグリニド（CYP2C8 の影響を受けやすい基質）及びオメプラゾール（CYP2C19 の影響を受けやすい基質）に対する相互作用薬としてのゾンゲルチニブ 120 mg の反復投与の影響を検討した。ゾンゲルチニブの併用投与は，影響を受けやすい CYP3A4 の基質であるミダゾラムの曝露に問題となる影響を及ぼさなかった。一方，CYP2C8 の影響を受けやすい基質であるレパグリニドの曝露はやや増加し，ゾンゲルチニブの CYP2C8 に対する弱い阻害作用が示唆された。オメプラゾールについては，ゾンゲルチニブの投与にかかわらずオメプラゾールの変動が大きかったため，ゾンゲルチニブが CYP2C19 に及ぼす影響については解釈できなかったが，*in vitro* の試験結果に基づくと，*in vivo* でのゾンゲルチニブと CYP2C19 の基質となる薬剤との相互作用の可能性は低いと考えられる［CTD 2.7.2_1.1.8.2 項］。

主要トランスポーターの阻害薬としてのゾンゲルチニブ

健康被験者を対象とした試験（1479-0015 試験）で，トランスポーターのプローブ基質であるダビガトランエテキシラート（P-gp），ロスバスタチン（OATP1B1，OATP1B3 及び BCRP），メトホルミン（MATE1，MATE2-K 及び OCT2）及びフロセミド（OAT1 及び OAT3）に対する相互作用薬としてのゾンゲルチニブ 120 mg の反復投与の影響を検討した。ゾンゲルチニブの単回投与はダビガトランの曝露をわずかに増加させ（C_{max} が 24%，AUC が 34%の増加），腸管 P-gp に対する弱い阻害作用が示唆された。この結果に基づくと，ゾンゲルチニブは，吸収が腸管の P-gp に依存することが知られている併用薬のバイオアベイラビリティを臨床的に意義のある程度に変化させることはないと予想される。ゾンゲルチニブ QD 併用下で，BCRP，OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であるロスバスタチンを単回投与した結果，ゾンゲルチニブ非併用下と比較して，ロスバスタチンの C_{max} が 3 倍，AUC が 2.3 倍増加したが，OATP1B1/1B3 阻害の評価のための内因性バイオマーカーであるコプロポルフィリン I（CPI）の曝露は上昇しなかった。これより，ゾンゲルチニブは OATP1B1/1B3 には臨床的に問題となる影響を及ぼす可能性は低いものの，感受性の高い BCRP 基質には臨床的に意義のある程度まで曝露を増加させると予想される。ゾンゲルチニブを QD 反復併用投与すると，フロセミドの曝露は軽度な増加を示し，メトホルミンの曝露はわずかに減少したが，腎クリアランスに顕著な変化はなかった。これより，ゾンゲルチニブが腎の有機アニオン輸送体 1/3（OAT1/3），有機カチオン輸送体 2（OCT2）又は多剤排出輸送体 1/2-K（MATE1/2-K）に対して問題となる影響を及ぼさないことが示唆された［CTD 2.7.2_1.1.8.2 項］。

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

3.2 薬力学

QT 間隔に対する影響

Beamion LUNG-1 試験において，投与した用量範囲全体を通じて，初回投与後及び定常状態における，Fridericia 補正法による補正 QT 間隔（QTcF）に対するゾンゲルチニブの影響を検討した。全用量群と 360 mg QD 群での gMean $C_{max,ss}$ の最高値に相当する値で，ランダム係数モデルに基づくベースラインからの QTcF の変化量の予測平均値の最大値に対する両側 90%信頼区間の上限は 10 msec 未満（ICH E14 における規制当局が関心をもつ基準値）であった。心拍数（HR）については，ベースラインからの HR 変化の予測平均値は，360 mg QD（推奨用量である 120 mg QD の 3 倍）群で 4.5 拍/分であった。ゾンゲルチニブの心臓に対する安全性に関する詳細なデータは 5.7 項及び「臨床安全性のまとめ」［CTD2.7.4_4 項，2.1.8.2 項］に記載する。

薬力学標的制御マーカー

Beamion LUNG-1 試験の患者を対象に，Ki67，ctDNA 及び可溶性ヒト上皮成長因子受容体 2（HER2）を含むいくつかの探索的バイオマーカーを検討した。Beamion LUNG-1 の治験総括報告書に報告している通り，結果には予想された傾向が認められ（例えば，Ki67 及び腫瘍組織中の DUSP6 mRNA の減少，あるいは治療中の ctDNA の低下傾向）有効性の結果と合致した（4.3 項）。

3.3 曝露 - 有効性及び曝露 - 安全性の相関関係

曝露-有効性及び曝露-安全性解析は，Beamion LUNG-1 のデータに基づいて実施された。これらの結果の概要は，以下及び推奨用量の根拠（6.2 項）の項に記載している。結果の詳細は，臨床薬理の概要［CTD 2.7.2］とそれぞれの報告書［CTD 5.3.3.5-02_c44247870］を参照されたい。

3.3.1 曝露 - 有効性解析

コホート 1 の 120 mg QD 及び 240 mg QD での曝露量の範囲を通じて，明らかな曝露 - DOR 又は曝露 - PFS 関係は認められなかった。OR については，ゾンゲルチニブの曝露量が高いほど，客観的奏効率（ORR）が高かった。感度解析の結果から，評価した曝露量範囲の下端及び上端での ORR の推定値は慎重に解釈すべきであることが示された。内因性又は外因性要因は曝露 - ORR 又は曝露 - DOR 関係に有意な影響を及ぼさなかった。

3.3.2 曝露 - 安全性解析

用量―安全性解析に基づくと，240 mg QD よりも 120 mg QD 投与での曝露は，軽度又は中等度の安全性事象に関して，良好な忍容性プロファイルであると考えられる。グレードの高い（グレード 3 以上）安全性事象については，120 mg QD と 240 mg QD での曝露量で安全性プロファイルは同様であった。内因性要因及び外因性要因は，下痢（グレード 2 以上），肝関連の事象（グレード 2 以上），すべての有害事象（グレード 3 以上）及び用量減量又は投与中断に至る有害事象の曝露 - 安全性関係に対し，臨床的に問題となる影響を及ぼさなかった。

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

4. 有効性の概括評価

Beamion LUNG-1 試験の最新のデータカットオフ日（2024 年 11 月 29 日）に基づく結果は 4.9 項参照。

第 Ib 相コホート 1 の有効性（本申請での有効性評価の主要データ対象集団）

Beamion LUNG-1 試験の第 Ib 相コホート 1（本申請での有効性評価の主要データ対象集団）の客観的奏効（OR）の主解析は，基準とする客観的奏効率（ORR）30%に対する確定された ORR の統計学的有意性を検定するために事前に規定した。この基準（ORR 30%）は近年承認された NSCLC の二次治療の標準治療に合わせて設定した［CTD 5.4-42_R22-4432］。事前に規定したとおり，主解析は，用量拡大パートで約 70 名の患者がゾンゲルチニブ 120 mg QD の投与を受け，ベースライン後の腫瘍評価を 2 回完了した，若しくは病勢進行，死亡，同意撤回，病勢進行以外の理由による治験薬の投与中止，又は追跡不能のいずれかに該当した時点で実施した（試験デザインは図 1.3.1.1: 1 を参照）。主解析のデータカットオフ日は 2024 年 5 月 23 日であり，中央独立判定のための腫瘍画像は 2024 年 4 月 12 日まで収集した。主解析の結果は本 CO では簡潔に要約する。主解析の結果の詳細は第 Ib 相コホート 1 の主解析に関する要約報告書［CTD 5.3.5.2-02_1479-0001 試験_c44330729］を参照のこと。

本 CO での結果の概要は，第 Ib 相コホート 1（本申請での有効性評価の主要データ対象集団）の本申請のための主要解析に焦点を当てる。この事前に規定した主要解析は，第 Ib 相コホート 1 の最後の患者の治験薬投与開始から約 6 カ月後に，中央独立判定による画像評価のデータカットオフ日を用いて実施した。このデータカットオフ日は，奏効がみられた患者の大多数で奏効後のフォローアップ期間が 6 カ月に確実に到達できることを考慮して設定した（試験デザインは図 1.3.1.1: 1 を参照）。第 Ib 相コホート 1 の主要解析は，第 Ib 相コホート 1 での奏効の持続性を明らかにするために，より頑健なデータを示すことを目的とした。本申請のための主要解析のデータカットオフ日は 2024 年 8 月 29 日であり，中央独立判定による有効性データのための腫瘍画像は 2024 年 7 月 22 日まで収集した。

有効性の補助データ

TKD 変異以外の HER2 変異陽性 NSCLC 患者でのゾンゲルチニブの抗腫瘍効果を裏付けるため，第 Ib 相コホート 3 の TKD 変異以外の HER2 変異陽性の非扁平上皮 NSCLC 患者に焦点を当てた，コホート 3 の中間データ（探索的）を簡潔に要約する。なお，第 Ib 相コホート 3 の腫瘍評価は，治験担当医師による評価のみを行った。加えて，活動性の CNS 病変でのゾンゲルチニブの抗腫瘍効果を裏付けるため，第 Ib 相コホート 4（中央独立判定による評価）の中間解析から得られた結果を補助データとして示す。また，HER2 を標的とした ADC による治療歴がある患者での有効性を裏付けるため，第 Ib 相コホート 5（ゾンゲルチニブ 120 mg QD 投与を受けた患者 31 名，中央独立判定による評価）の主解析の結果を補助データとして示す。さらに，第 Ia 相では第 Ib 相コホ

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

ート 1 よりも長期にわたるフォローアップ期間にデータを収集したため，第 Ia 相のデータ（全体で 53 名の治験薬の投与を受けた NSCLC 患者）を DOR の追加的な補助データとして示す。

本 CO で記載する有効性の主要なデータ及び補助データの概要を図 4: 1 に示す。

BEAMION LUNG-1	
Primary efficacy population	**Target Indication: Phase Ib - Cohort 1 (120 mg QD: 75 patients; 240 mg QD: 57 patients)**
Supportive efficacy populations	**Non-TKD HER2 mutations, non-squamous NSCLC: Phase Ib - Cohort 3 (120 mg QD: 18 patients; 240 mg QD: 5 patients)**
	Active CNS lesions: Phase Ib - Cohort 4 (120 mg QD: 30 patients; 240 mg QD: 1 patient)
	HER2-directed ADC pre-treatment: Phase Ib - Cohort 5 (120 mg QD: 31 patients; 240 mg QD: 8 patients)
	Phase Ia (NSCLC set) – zongertinib at all QD doses (N = 53 patients)
Efficacy data in the CTR	**Phase Ib - Cohort 1 - main analysis (120 mg QD: 75 patients; 240 mg QD: 57 patients)**
	Phase Ib - Cohort 3 - interim analysis (120 mg QD: 24 patients; 240 mg QD: 5 patients)
	Phase Ib - Cohort 4 - interim analysis (120 mg QD: 30 patients; 240 mg QD: 1 patient)
	Phase Ib - Cohort 5 - primary analysis (120 mg QD: 31 patients; 240 mg QD: 8 patients)
	Phase Ia – all patients treated – all doses administered (N = 121 patients)
	Phase Ia – NSCLC set – all doses administered (N = 53 patients)

ADC：抗体薬物複合体，CO：臨床に関する概括評価，CNS：中枢神経系，CTR：治験総括報告書，HER2：ヒト上皮成長因子受容体 2，NSCLC：非小細胞肺癌，ORR：客観的奏効率，QD：1 日 1 回，TKD：チロシンキナーゼドメイン

1 第 Ib 相コホート 1 の主解析は，基準とする ORR 30%に対する ORR の統計学的有意性を検定するために実施した。主解析の結果も，本 CO で簡潔に要約し，詳細は第 Ib 相コホート 1 の主解析に関する要約報告書［CTD 5.3.5.2-02_1479-0001 試験_c44330729］に記載している。

引用元：CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.1.1.2: 1，15.1.2.1: 1，15.1.4.1: 1，15.1.4.4: 3，15.1.5.1: 1，15.1.6.1: 1，15.1.1.1: 3，Section 11.1.1.2

図 4: 1 本 CO で重要なデータ又は補助データとして記載する有効性データ及び Beamion LUNG-1 試験の治験総括報告書に示す有効性データ

4.1 有効性評価の対象となる患者集団

4.1.1 主要な適格基準

Beamion LUNG-1 試験の第 Ia 相及び第 Ib 相のコホート 1～5 の主要な適格基準は 1.3.1.1 項を参照のこと。詳細な適格基準は［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Section 9.3.2～3］を参照のこと。

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

4.1.2 被験者の特徴

第 Ib 相コホート 1（本申請での有効性評価の主要データ対象集団）

Beamion LUNG-1 試験の第 Ib 相コホート 1 の患者集団の特性は，全身治療を少なくとも 1 ライン受けた NSCLC 患者で予想されたとおりであり，疫学研究である 1479-0007 試験の結果と全体的に類似していた（6.1.1 項）。第 Ib 相コホート 1 のゾンゲルチニブ 120 mg QD 群及び 240 mg QD 群の患者の重要な特性の概要を表 4.1.2: 1 に示す。概して，女性患者の割合（57.6%）が男性患者（42.4%）よりも多かった。120 mg QD 群では女性患者の割合が男性患者よりも多かった（女性 68.0%，男性 32.0%）が，240 mg QD 群では女性患者の割合が男性患者よりも少なかった（女性 43.9%，男性 56.1%）。用量群間での差は体重のカテゴリー（60 kg 未満，60 kg 以上，120 mg QD 群：60 kg 未満 50.7%，60 kg 以上 49.3%，240 mg QD 群：60 kg 未満 31.6%，60 kg 以上 68.4%）でもみられた。なお，Beamion LUNG-1 試験の PopPK の解析結果によると，性別はゾンゲルチニブの曝露に影響しない。体重は最終母集団 PK モデルに共変量として組み込まれている［CTD 5.3.3.5-01_1479-001 試験_c44247865］。

各治験実施医療機関で実施した腫瘍の HER2 変異ステータス検査に基づき，患者を第 Ib 相に組み入れた。治験実施医療機関での検査に基づき，すべての患者が第 Ib 相コホート 1 で定義した HER2 変異を 1 つ（以上）有していた。各患者は，中央検査機関でレトロスペクティブに行う HER2 変異ステータスの確認検査用に腫瘍検体を提供する必要があった。第 Ib 相コホート 1 及びコホート 5 では，ライフテクノロジーズジャパン株式会社のオンコマイン™ Dx Target Test マルチ CDx システムを用いたコンパニオン診断薬の開発の一環として，HER2 変異ステータスの確認検査を実施した。中央検査機関の結果は本申請には含めないが，医療機器製造販売承認事項一部変更申請資料で提示する。

全体で，53 名（40.2%）の患者がスクリーニング時に脳転移を有しており，その他の転移の主な部位は肺，リンパ節及び骨であった。すべての患者は本試験参加の適格基準に従ってプラチナ製剤併用化学療法を含む全身治療の治療歴を有しており，この適格基準違反での治験実施計画書からの重要な逸脱は報告されなかった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Section 10.4.2.2］。

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

表 4.1.2: 1　用量群別のベースラインの重要な人口統計学的特性及び疾患特性（Beamion LUNG-1 試験，コホート 1）－TS

	Zongertinib			
	120 mg QD		240 mg QD	
Number of patients (N, %)	75	100.0	57	100.0
Demographics				
Sex (N, %)				
Male	24	32.0	32	56.1
Female	51	68.0	25	43.9
Age [years]				
Mean (StD)	59.7	12.2	60.3	10.3
Median (range)	62.0	30 – 80	62.0	36 - 82
Race (N, %)[1]				
Asian	40	53.3	33	57.9
White	24	32.0	15	26.3
Weight [kg] (mean, StD)	62.9	14.4	68.0	15.9
Weight groups (N, %)				
< 60 kg	38	50.7	18	31.6
≥ 60 kg	37	49.3	39	68.4
BMI [kg/m^2] (mean, StD)	23.2	4.6	24.3	4.2
ECOG (N, %)				
0	28	37.3	17	29.8
1	47	62.7	40	70.2
Baseline disease characteristics				
Mutation in the TKD (Exon 18 to 21) of HER2, (N, %)	75	100.0	57	100.0
A775_G776insYVMA	49	65.3	34	59.6
P780_Y781insGSP	8	10.7	4	7.0
Other	18	24.0	19	33.3
Metastatic disease at screening, (N, %)	75	100.0	57	100.0
Lung	66	88.0	49	86.0
Lymph node	47	62.7	41	71.9
Bone	35	46.7	33	57.9
Brain	28	37.3	25	43.9
Pleura	28	37.3	20	35.1
Liver	17	22.7	15	26.3
Prior HER2-targeting therapy (N, %)[2]	7	9.3	5	8.8

BMI：体格指数，ECOG：米国東海岸癌共同研究グループ，HER2：ヒト上皮成長因子受容体 2，QD：1 日 1 回，StD：標準偏差，TKD：チロシンキナーゼドメイン，TS：治験薬を投与された集団

1　治験実施国の法規範又は道徳規範に従い，一部の患者で人種に関するデータは収集しなかった。

2　治験実施計画書第 4.0 版以降，HER2 を標的とした何らかの治療歴がある患者は第 Ib 相コホート 1 には登録しないこととした。

引用元：CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 10: 9，12

第 Ib 相コホート 1 では，全体で 75 名が最初に割り当てられた用量のゾンゲルチニブ 120 mg QD の投与を受けた。120 mg QD 群の治験薬投与期間の中央値（範囲）は，8.5（1～15）カ月であった。57 名が最初に割り当てられた用量のゾンゲルチニブ 240 mg QD の投与を受け，治験薬投与期間の中央値（範囲）は，10.3（1～15）カ月であった。120 mg QD 群の治験薬投与期間の中央値が 240 mg QD 群より短かったこと，及び 120 mg QD 群の治験薬を投与された患者数が 240 mg QD 群より多かった理由は，第 Ib 相コホート 1 での用量最適化終了後に 120 mg QD 群でのみ患者登録を継続し

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

たためであり，その結果 120 mg QD 群には治験薬投与期間が短い患者が含まれるためである（表 5.1: 1）。

補助データ

本申請で補助データの取扱いとする第 Ib 相の補助的なコホート及び第 Ia 相での特定の適格基準を考慮すると，ベースラインの重要な人口統計学的特性，疾患特性及び抗がん治療歴は，概して，第 Ib 相コホート 1 と同様であった。詳細は［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Section 10.4］を参照のこと。

第 Ib 相の補助的なコホートでの治験薬投与期間の中央値は，第 Ib 相コホート 1 より短かった。これは，これらの補助的なコホートへの患者登録をコホート 1 より遅れて開始したためである。一方，第 Ia 相は早期に開始したため，第 Ia 相の NSCLC 患者の 22.7%で治験薬投与期間が 18 カ月超であったのに対し，第 Ib 相コホート 1 では本申請のための主要解析のデータカットオフ日時点で治験薬投与期間が 18 カ月超のような長期間にわたり治験薬を投与した患者はいなかった。詳細は［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Section 10.5］を参照のこと。

部分集団

特に注目すべき HER2 TKD 変異を有する患者のサブグループ（rTS）の被験者の特徴は 4.6.1 項及び HER2 エクソン 20 挿入変異を有する患者のサブグループの被験者の特徴は 4.7.1 項に記載している。また，日本人集団の被験者の特徴は 4.8.1 項に記載している。

4.2 有効性評価項目と統計解析手法

Beamion LUNG-1 試験の第 Ib 相コホート 1（本申請での有効性評価の主要データ対象集団）の有効性評価項目（主要評価項目及び副次評価項目）を表 4.2: 1 に示す。本申請で補助データの取扱いとする第 Ib 相の補助的なコホート及び第 Ia 相も含めた，すべての有効性評価項目の概要及び各評価項目の定義は［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Section 9.5.2.1］を参照のこと。

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

表 4.2: 1 Beamion LUNG-1 試験の第 Ib 相コホート 1 の主要評価項目及び副次評価項目

Endpoint[1]		In statistical testing strategy
Primary	Objective response based on RECIST 1.1, central independent review	Yes[2]
Secondary	Duration of response based on RECIST 1.1, central independent review	No
	Progression-free survival based on RECIST 1.1, central independent review	No
	Disease control based on RECIST 1.1, central independent review	No
	Objective response based on RANO-BM in patients with CNS lesions at baseline, central independent review	No
	Disease control based on RANO-BM in patients with CNS lesions at baseline, central independent review	No
	Change from baseline to C5D1 in EORTC QLQ-C30 physical functioning domain score in NSCLC-SAQ total score, in EORTC IL46 item score	No
	(Overall survival)[3]	No

C5D1：サイクル 5 Day 1，CNS：中枢神経系，EORTC：欧州がん研究治療機関，NSCLC-SAQ：非小細胞肺癌症状評価質問票，OS：全生存期間，QLQ：QoL に関連する質問票，RANO-BM：Response Assessment in Neuro-Oncology 脳転移基準，RECIST：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン

1 解析には，確定された腫瘍縮小効果を用いた。

2 主解析による結果

3 Beamion LUNG-1 試験での OS の解析は，治験実施計画書［CTD 5.3.5.2-05_1479-0001 試験_c33699649］で規定したタイムポイントで実施予定である。

引用元：CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760

主要評価項目の OR は，肺がんでの本剤の臨床的有用性を合理的に予測できる評価項目と考える［CTD 5.4-56_R24-2105］。進行又は転移性 NSCLC 患者を対象としたランダム化第 III 相試験で，OR，無増悪生存期間（PFS），及び全生存期間（OS）の間に有意な正の相関関係が認められた［CTD 5.4-04_P15-02373，CTD 5.4-16_P22-03235］。OR は治験薬の効果に直接起因するため，適切な対照薬がない場合でも，単群試験で OR を正確に評価することが可能である。腫瘍縮小効果もまた，がん専門医が適切ながん治療を選択するためのガイドラインで広く確立されている。治療効果の持続性は，副次評価項目の DOR 及び PFS に基づき評価した。

評価には，固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（RECIST）第 1.1 版及び CNS 病変の奏効に関連する評価項目には Response Assessment in Neuro-Oncology 脳転移基準（RANO-BM）を用いた。腫瘍縮小効果は，奏効がみられた腫瘍評価の次の画像評価での確定をすべての解析で必要とした。主要評価項目及び副次評価項目の解析は，中央独立判定による評価に基づき実施した。治験担当医師による評価は，一部の評価項目の感度分析に用いた。なお，第 Ia 相及び第 Ib 相コホート 3 では中央独立判定による評価は実施しなかった。RECIST 第 1.1 版に基づく評価は，第 Ia 相と第 Ib 相で異なっていた（表 4.2: 2）。第 Ib 相では，RECIST 第 1.1 版に基づき，解析した。第 Ia 相では，CNS 領域での奏効を非 CNS 領域での奏効と区別するため，RECIST 第 1.1 版に基づく評価は非 CNS 病変に限定するよう治験担当医師に指示した。第 Ia 相及び第 Ib 相の両方で，CNS 病変の評価には RANO-BM を用いた。

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

表 4.2: 2 Beamion LUNG-1 試験の腫瘍評価方法

	RECIST 1.1	RANO-BM
Phase Ia	X[1]	X
Phase Ib	X	X

CNS：中枢神経系，RANO-BM：Response Assessment in Neuro-Oncology 脳転移基準，RECIST：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
1 RECIST 第 1.1 版に基づく評価は非 CNS 病変に限定するよう治験担当医師に指示した。

すべての有効性解析は，治験薬を投与された集団（TS）を用いて実施した。TS にはゾンゲルチニブを少なくとも 1 回投与されたすべての患者が含まれた。また，ゾンゲルチニブ 120 mg QD 及び 240 mg QD の用量間で偏りのない比較をするため，ランダム割付けされた集団を用いた。ランダム割付けされた集団には，用量拡大パートで使用する用量の選択前に，第 Ib 相コホート 1 の用量最適化相にランダム化されてゾンゲルチニブを少なくとも 1 回投与されたすべての患者が含まれた。ランダム割付けされた集団の有効性の結果は，本申請での適応取得を目標とする対象疾患に対する推奨用量の根拠を記載している 6.2.3 項に要約する。補助データである第 Ia 相データの解析は NSCLC set を用いた。NSCLC set は，TS のうち，第 Ia 相に組み入れられ，NSCLC の一次診断，又は小細胞肺癌に分類されない一般的な肺がんの一次診断を有する患者と定義した。

主解析及び主要解析のデータカットオフ日は 4 項の最初に記載している。

中間事象の取扱い，欠測データの取扱い，及び Time-to-event 評価項目の打ち切りルールの詳細は，Beamion LUNG-1 試験の統計解析計画書（TSAP）［CTD 5.3.5.2-06_1479-0001 試験_c38057979］を参照のこと。

事前に規定したサブグループで，本剤の治療効果の一貫性を検討した（4.3.7 項）。なお，HER2 エクソン 20 変異を有する患者のサブグループでは，主解析で正式な階層的検定を行った。HER2 のエクソン 20 は，HER2 遺伝子のアミノ酸配列 770～831 と定義した。また，本邦のみで実施した，特に注目すべき HER2 TKD 変異を有する患者のサブグループでも，主解析で正式な階層的検定を行った。特に注目すべき HER2 TKD 変異の定義は Beamion LUNG-1 試験の治験実施計画書［CTD 5.3.5.2-05_1479-0001 試験_c33699649］を参照のこと。

Beamion LUNG-1 試験の第 Ib 相コホート 1 の主解析－階層的検定

第 Ib 相コホート 1 の主要評価項目（中央独立判定による OR）の解析（中央独立判定による OR は，ORR［最良総合効果が CR 又は PR である患者の割合］で解析）は，統計的検定を，1 標本 z 検定（有意水準は片側 0.0125）を用いて実施した。検定は，ランダム化用量最適化相で検討した 2 用量（ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群及び 240 mg QD 群）に対して実施した。2 用量を検討するため，それぞれの用量に対して 1 標本 z 検定（有意水準は片側 0.0125）を用いて解析した。第 Ib 相コホート 1 では，2 段階（日本のみ 3 段階）の階層的検定を行った。具体的には，第 1 検定は第

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

Ib 相コホート 1 で治験薬の投与を受けたすべての患者，第 2 検定は HER2 エクソン 20 変異を有する患者，第 3 検定（日本のみ）は特に注目すべき HER2 TKD 変異を有する患者を対象として検証的検定を実施した。この階層的検定手順により，2 用量の 2 つの仮説で第一種の過誤が起こる確率が全体で片側 0.025 に制御されたままであることを保証した。基準とする ORR（帰無仮説の ORR）を 30%として検定を実施した［CTD 5.4-42_R22-4432］。詳細は，第 Ib 相コホート 1 の主解析に関する要約報告書［CTD 5.3.5.2-02_1479-0001 試験_c44330729］を参照のこと。

本試験では，治験実施計画書第 4 版（2023 年 5 月 17 日）で基準とする ORR を 40%から 30%に変更した。専門家の意見に従い，HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者を対象とした poziotinib の臨床試験で得られた ORR 28.8%と T-DXd の第 II 相試験で観察された ORR 55%の間となる 40%を設定していた［CTD 5.4-82_P22-04048，CTD 5.4-42_R22-4432］。その後，治験実施計画書第 4 版改訂時に HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者の二次治療の標準治療である T-DXd の DESTINY-Lung01 試験で用いられた基準とする ORR 30%に変更した［CTD 5.4-83_R16-1875］。

治験実施計画書第 4 版が署名された時点では，第 Ib 相コホート 1 の患者の組入れは実施中であった。しかし，その時点でベースライン後の利用可能な有効性データはなかった。すなわち，コホート 1 の有効性データは一切入手せず，基準とする ORR はデータと無関係に変更した。よって，基準とする ORR の変更は有効性評価に影響を及ぼしていない。

Beamion LUNG-1 試験の第 Ib 相コホート 1 の主要解析

主要解析時点で主要評価項目（RECIST 第 1.1 版に従った中央独立判定による OR）の解析を再度実施し，ORR の点推定値及び対応する 95%信頼区間（CI）を示す。

補助データ

本申請で補助データの取扱いとする第 Ib 相の補助的なコホート及び第 Ia 相の解析は，第 Ib 相コホート 1 の本申請のための主要解析のデータカットオフ日（2024 年 8 月 29 日，中央独立判定のための腫瘍画像は 2024 年 7 月 22 日まで収集）を用いて実施した。第 Ib 相コホート 5（HER2 を標的とした ADC による治療歴がある患者）の主解析では，第 Ib 相コホート 5 でもコホート 1 と同様の階層的検定を実施した。コホート 1 との相違点は，コホート 5 では，基準とする ORR を 25%とし，有意水準を片側 0.025 として検定した。検定には，推奨用量のゾンゲルチニブ 120 mg QD 投与を受けた患者のみを含めた。コホート 3 及びコホート 4 のデータの解析は探索的に行った。

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

表 4.2: 3　　本 CO で示す有効性評価項目の重要な解析の概要

治験相/コホート 1.　本申請の有効性評価で重要な点 2.　補足情報	本申請でのデータの解析上の位置づけ	主解析 データカットオフ日：2024 年 5 月 23 日	主要解析 データカットオフ日：2024 年 8 月 29 日
第 Ia 相 2.　中央独立判定なし	補助データ	NA	有効性解析 DOR
第 Ib 相コホート 1 1.　二次治療	主要データ	有効性解析 OR	有効性解析 OR，DOR，DC，PFS，PRO ランダム化に基づく解析 OR，DOR，PFS 感度分析又はコンコーダンス分析 OR，DOR サブグループ解析 OR，DOR
			有効性解析（CNS 病変） OR，DC
第 Ib 相コホート 2 2.　一次治療	NA	NA	NA
第 Ib 相コホート 3 1.　TKD 以外の HER2 変異 2.　探索的：中央独立判定なし	補助データ	NA	（中間データ） 有効性データ OR，DC
第 Ib 相コホート 4 1.　活動性の脳転移あり 2.　探索的：記述的要約のみ	補助データ	NA	（中間解析） 有効性解析（CNS 病変） OR

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

表 4.2: 3　　本 CO で示す有効性評価項目の重要な解析の概要（続き）

治験相/コホート 1.　本申請の有効性評価で重要な点 2.　補足情報	本申請でのデータの解析上の位置づけ	主解析 データカットオフ日：2024 年 5 月 23 日	主要解析 データカットオフ日：2024 年 8 月 29 日
第 Ib 相コホート 5 1.　HER2 標的 ADC 治療歴あり	補助データ	NA	（主解析） 有効性解析 OR，DC
第 Ib 相コホート 6 2.　米国のみ	NA	NA	NA
第 Ib 相コホート 7 2.　日本のみ	NA	NA	NA

ADC：抗体薬物複合体，CNS：中枢神経系，CO：臨床に関する概括評価，DC：病勢コントロール，DOR：奏効期間，HER2：ヒト上皮成長因子受容体 2，NA：該当なし，OR：客観的奏効，PFS：無増悪生存期間，PRO：患者報告アウトカム，TKD：チロシンキナーゼドメイン

引用元：本 CO

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

4.3 有効性の結果

Beamion LUNG-1 試験の最新のデータカットオフ日（2024 年 11 月 29 日）に基づく結果は 4.9 項参照。

4.3.1 客観的奏効（中央独立判定による評価，RECIST 第 1.1 版）

Beamion LUNG-1 試験の第 Ib 相コホート 1 での OR の主解析

主解析のデータカットオフ日は 2024 年 5 月 23 日であり，中央独立判定のための腫瘍画像は 2024 年 4 月 12 日まで収集した。

Beamion LUNG-1 試験の第 Ib 相コホート 1 の主解析で，対象患者集団に対するゾンゲルチニブ 120 mg QD 及び 240 mg QD の臨床的有効性が示された。OR（評価尺度は ORR）の検定で，設定した基準とする ORR である 30%と比べて，両用量群で統計学的有意性が認められた（120 mg QD 群：中央独立判定による確定された ORR 66.7%［50/75 名］，97.5% CI：53.8，77.5，95% CI：55.4，76.3，片側 p<0.0001，240 mg QD 群：中央独立判定による確定された ORR 78.9%［45/57 名］，97.5% CI：64.8，88.4，95% CI：66.7，87.5，片側 p<0.0001）。階層的検定の第 2 検定として，HER2 エクソン 20 変異を有する患者のサブグループで検証的検定を実施した。その結果，HER2 エクソン 20 変異を有する患者集団でも，両用量群で 30%を超える確定された ORR を示し，基準とする ORR に対して統計学的に有意な有効性が認められた。階層的検定の第 3 検定として，特に注目すべき HER2 TKD 変異を有する患者のサブグループで検証的検定を実施した。その結果，特に注目すべき HER2 TKD 変異を有する患者集団でも，両用量群で 30%を超える確定された ORR を示し，基準とする ORR に対して統計学的に有意な有効性が認められた。主解析の結果の詳細は，要約報告書［CTD 5.3.5.2-02_1479-0001 試験_c44330729］を参照のこと。

Beamion LUNG-1 試験の第 Ib 相コホート 1 の OR の主要解析（本申請での有効性評価の主要データ対象集団，中央独立判定による評価）

主要解析のデータカットオフ日は 2024 年 8 月 29 日であり，中央独立判定のための腫瘍画像は 2024 年 7 月 22 日まで収集した。

ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群では，RECIST 第 1.1 版に従った盲検下の中央独立判定により確定された ORR は，70.7%（53/75 名，95% CI：59.6，79.8，片側 p<0.0001）であった（表 4.3.1: 1）。ゾンゲルチニブ 240 mg QD 群では，確定された ORR（RECIST 第 1.1 版に従った盲検下の中央独立判定）は，80.7%（46/57 名，95% CI：68.7，88.9，片側 p<0.0001）であった（表 4.3.1: 1）。

奏効までの期間の中央値（Q1，Q3）は，120 mg QD 群で 1.38（1.28～2.79）カ月，240 mg QD 群で 1.38（1.35～1.41）カ月であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 11: 7］。

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

表 4.3.1: 1　用量群別の確定された OR 及び最良総合効果（RECIST 第 1.1 版，中央独立判定による評価）－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 1－TS

	Zongertinib			
	120 mg QD		240 mg QD	
Number of patients (N, %)	75	100.0	57	100.0
Patients with objective response (N, %)	53	70.7	46	80.7
95% CI (%)[1]	59.6, 79.8		68.7, 88.9	
p-value[2]	<0.0001		<0.0001	
Best overall response (N %)				
Complete response (CR)	2	2.7	1	1.8
Partial response (PR)	51	68.0	45	78.9
Stable disease (SD)	17	22.7	11	19.3
Progressive disease (PD)	3	4.0	0	0.0
Not evaluable	2	2.7	0	0.0

CI：信頼区間，CR：完全奏効，OR：客観的奏効，PD：進行，PR：部分奏効，QD：1 日 1 回，RECIST：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン，SD：安定，TS：治験薬を投与された集団，TSAP：統計解析計画書 TSAP［CTD 5.3.5.2-06_1479-0001 試験_c38057979］に従い，PD 又は打ち切り後の奏効は無視した。
1　Wilson CI
2　片側 p 値

引用元：CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 11: 1

感度分析及びコンコーダンス分析

治験担当医師の評価に基づく確定された OR を用いて，感度分析を実施した。コンコーダンス分析は，中央独立判定と治験担当医師による評価の両方のデータがある画像評価時点に限定して実施し，中央独立判定と治験担当医師による評価の一致度を検討した。概して，中央独立判定と治験担当医師による評価の一致度は良好であった。感度分析及びコンコーダンス分析の結果は，［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Section 11.1.1.1.3］に要約している。

補助データ

Beamion LUNG-1 試験の第 Ib 相コホート 3（TKD 変異以外の HER2 変異を有する非扁平上皮 NSCLC 患者）の OR（治験担当医師による評価）

第 Ib 相コホート 3 は探索的コホートであった。第 Ib 相コホート 3 の主要評価項目は，確定された OR（RECIST 第 1.1 版に従った治験担当医師による評価）であった。ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群の TKD 変異以外の HER2 変異を有する非扁平上皮 NSCLC 患者 18 名のうち，データカットオフ時点では 12 名の患者で奏効評価が可能であり，6 名の患者は治験薬の投与を継続していたが，ベースラインの画像評価以降の十分なフォローアップ期間に到達していなかった。TKD 変異以外の HER2 変異を有する非扁平上皮 NSCLC 患者で評価可能な 12 名のうち，5 名（41.7%）の患者が確定された PR であった。この PR の内訳は，細胞外ドメインに変異を有する患者 6 名中 2 名，膜貫通型ドメインに変異を有する患者 5 名中 3 名，及び細胞内ドメインに変異を有する患者 1 名中 0 名であった（表 4.3.1: 2）。概して，ゾンゲルチニブは，HER2 遺伝子の TKD ドメイン以外の複

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

数の変異に対して臨床効果を示し，特に V659E 変異を有する患者で著明な効果を示した［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Section 11.1.1.2，Appendix 16.2.4_Listing 4.4，Appendix 16.2.6_Listing 4.1］。変異型別の奏効の詳細な一覧は［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Section 11.1.6］を参照のこと。

幅広い HER2（ERBB2）変異に対するゾンゲルチニブの抗腫瘍活性を裏付けるエビデンスに基づくと，本申請で適応取得を目標とする本剤の対象患者は，HER2（ERBB2）変異の領域や種類（挿入/欠失挿入/点変異）によらず，HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC とすべきであると判断した。

表 4.3.1: 2 **第 Ib 相コホート 3（TKD 変異以外の HER2 変異を有する非扁平上皮 NSCLC 患者）の HER2 変異型別の ORR（RECIST 第 1.1 版，治験担当医師による評価）－120 mg QD 群**

ERBB2 (HER2) mutation	Number of patients with OR	Total n	ORR
Non-TKD[1]			
All	5	12	41.7
V659E	3	4	75.0
S310F	1[2]	3	33.3
C.548C>G/P (SER183*)	1	1	100.0
P1199S	0	1	0.0
G660D	0	1	0.0
S310Y	0	2	0.0

ERBB2：ヒト上皮成長因子受容体 2，HER2：ヒト上皮成長因子受容体 2，NSCLC：非小細胞肺癌，OR：客観的奏効，ORR：客観的奏効率，QD：1 日 1 回，RECIST：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン，TKD：チロシンキナーゼドメイン
1　データカットオフ時点で評価可能な患者のみを含めた。
2　当該患者は HER2 遺伝子増幅も有していた。

引用元：CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Section 11.1.1.2，Appendix 16.2.4_Listing 4.4，Appendix 16.2.6_Listing 4.1

Beamion LUNG-1 試験の第 Ib 相コホート 5（HER2 を標的とした ADC による治療歴がある患者）の OR の主解析（中央独立判定による評価）

第 Ib 相コホート 5（HER2 を標的とした ADC による治療歴がある患者）のゾンゲルチニブ 120 mg QD 群の 31 名のうち，最良総合効果が CR の患者は 1 名（3.2%），PR の患者は 12 名（38.7%），SD の患者は 15 名（48.4%）であり，PD の患者はいなかった。評価不能の患者は 3 名（9.7%）であった。統計学的有意性は，基準とする ORR 25%に対して実施した階層的検定の第 1 検定（RECIST 第 1.1 版に従った盲検下の中央独立判定により確定された ORR：41.9%，95% CI：26.4，59.2，片側 p=0.0147）及び階層的検定の第 2 検定（HER2 エクソン 20 変異を有する患者での RECIST 第 1.1 版に従った盲検下の中央独立判定により確定された ORR：44.8%, 95% CI：28.4, 62.5, 片側 p=0.0068）で認められた［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Section 11.1.1.4.1，Table 11: 6］。

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

用量最適化相終了後の用量拡大パートで使用する用法・用量として，ゾンゲルチニブ 120 mg QD を選択したため，第 Ib 相コホート 5 の 240 mg QD 群の患者数は 8 名のみであった。そのため，240 mg QD 群では，統計学的検定を実施しなかった。240 mg QD 群の 8 名のうち，4 名が PR，4 名が SD であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 11.6］。

ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群の T-DXd の治療歴のある患者 22 名のうち，1 名が CR，7 名が PR 及び 12 名が SD であった。2 名の患者は最良総合効果が評価不能であった。確定された ORR（RECIST 第 1.1 版）は 36.4%，DCR は 90.9%であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.2.4_Listing 6.7，Appendix 16.2.6_Listing 6.1］。

4.3.2 奏効期間（RECIST 第 1.1 版）

Beamion LUNG-1 試験の第 Ib 相コホート 1 の DOR（本申請での有効性評価の主要データ対象集団，中央独立判定による評価）

OR が認められた患者は，ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群で 53 名，240 mg QD 群で 46 名であった。データカットオフ日時点で，ほとんどの患者（120 mg QD 群：69.8%，240 mg QD 群：95.7%）が 6 カ月超又は奏効が認められなくなるまでフォローアップされていた。なお，120 mg QD 群の一部の患者は 240 mg QD 群より後に（用量最適化相の後に）組み入れられたため，フォローアップ期間が 6 カ月に到達した患者の割合は 120 mg QD 群で 240 mg QD 群より低かった。両用量群の奏効が維持されている患者の多くが，データカットオフ日時点でイベント（例：病勢進行又は死亡）の発生なく治験薬の投与を継続していた（120 mg QD 群で 54.7%，240 mg QD 群で 32.6%）［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 11: 7］。

ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群では，DOR（カ月）の中央値の Kaplan-Meier 法による推定値は，イベントの発生数が十分ではなかったため，未到達（95% CI：8.35，NC）であった（表 4.3.2: 1，図 4.3.2: 1）。6 カ月時点の DOR の Kaplan-Meier 法による推定値は 73%（95% CI：56，84）であった。6 カ月以上の奏効が認められた患者数は 19 名（35.8%）であったが，24 週（約 5.5 カ月，6 週ごとの画像評価スケジュールに基づいている）時点で 26 名（49.1%）の奏効が維持されていたことに注目すべきである。ゾンゲルチニブ 240 mg QD 群では，DOR の中央値の Kaplan-Meier 法による推定値は 8.58 カ月（95% CI：8.31，10.55）であり，6 カ月時点の DOR の Kaplan-Meier 法による推定値は 76%（95% CI：60，86）であった。6 カ月以上の奏効が認められた患者数は 28 名（60.9%）であった。24 週（約 5.5 カ月，6 週ごとの画像評価スケジュールに基づいている）時点で 34 名（73.9%）の奏効が維持されていた。

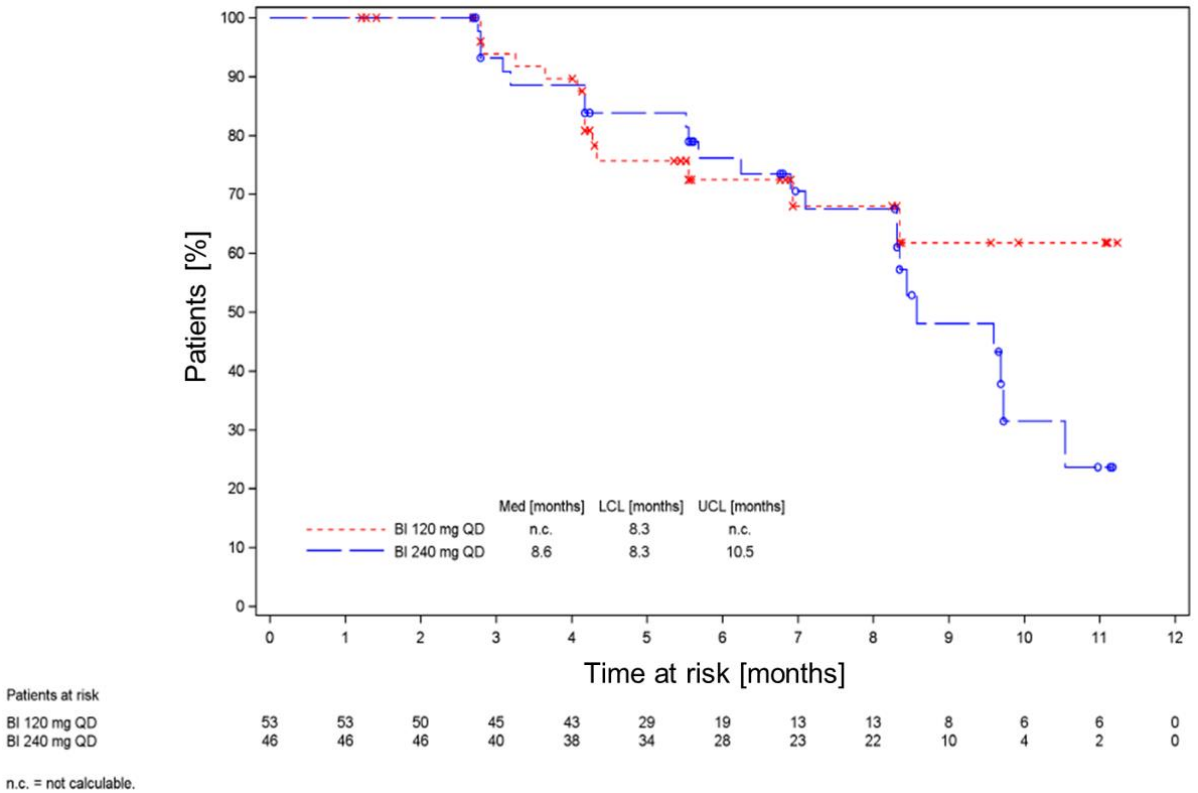
Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 4.3.2: 1　用量群別の DOR（RECIST 第 1.1 版，中央独立判定による評価）－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 1－TS

	Zongertinib			
	120 mg QD		240 mg QD	
Number of patients (N, %)	75	100.0	57	100.0
Patients with objective response (N, %)	53	70.7	46	80.7
DOR [months] by Kaplan-Meier estimates, median (95% CI)	NC (8.35, NC)		8.58 (8.31, 10.55)	
DOR ≥6 months by Kaplan-Meier estimates, percentage (95% CI)	73 (56, 84)		76 (60, 86)	
Observed number of patients with DOR [months] (N, %)	53	100.0	46	100.0
≥24 weeks (~5.5 months)	26	49.1	34	73.9
≥6	19	35.8	28	60.9

CI：信頼区間，DOR：奏効期間，NC：患者及び/又はイベントの発生数が十分ではないため算出不能 QD：1 日 1 回，RECIST：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン，TS：治験薬を投与された集団

引用元：CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 11: 30



DOR：奏効期間，LCL：下方管理限界，Med：中央値，n.c.：算出不能，QD：1 日 1 回，RECIST：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン，TS：治験薬を投与された集団，UCL：上方管理限界

引用元：CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Figure 11: 3

図 4.3.2: 1　用量群別の DOR（RECIST 第 1.1 版，中央独立判定による評価）の Kaplan-Meier 曲線－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 1－TS

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

感度分析

治験担当医師による評価に基づいた結果を用いて感度分析を実施した。詳細は［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 11: 11，Figure 11: 4］を参照のこと。

補助データ

Beamion LUNG-1 試験の第 Ia 相の NSCLC 患者の DOR（非 CNS 病変，RECIST 第 1.1 版に従った治験担当医師による評価）

第 Ia 相の NSCLC 患者（NSCLC set）の DOR を補助データとして解析した。これは，第 Ia 相は第 Ib 相コホート 1 より開始時期が早く，その結果，早期に組み入れた患者で奏効が維持されている患者に対するフォローアップ期間を長くすることができたためである。第 Ia 相の NSCLC 患者の適格基準は，あらゆる HER2 異常を有する患者を組入れ可能としていたため，第 Ib 相コホート 1 の対象患者とは異なっていた。第 Ia 相では中央独立判定による腫瘍の画像評価を行わなかったため，治験担当医師による評価に基づくデータを提示する。なお，第 Ia 相の RECIST 第 1.1 版に従った評価は，非 CNS 病変の評価に限定し，CNS 病変の評価は RANO-BM を用いて別途評価した（表 4.2: 2）。非 CNS 病変で RECIST 第 1.1 版に従った OR が認められたすべて（用法及び用量は不問）の NSCLC 患者（ORR : 43.4%，23/53 名，95% CI : 31.0，56.7）で，DOR の中央値の Kaplan-Meier 法による推定値は 15.80 カ月（95% CI : 6.93，NC）であった。OR が認められた患者のうち，DOR が 6 カ月以上の患者は 60.9%，DOR が 12 カ月以上の患者は 34.8%，及び DOR が 18 カ月以上の患者は 17.4%であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Section 11.1.2.1.1，Table 11: 12］。

4.3.3 無増悪生存期間

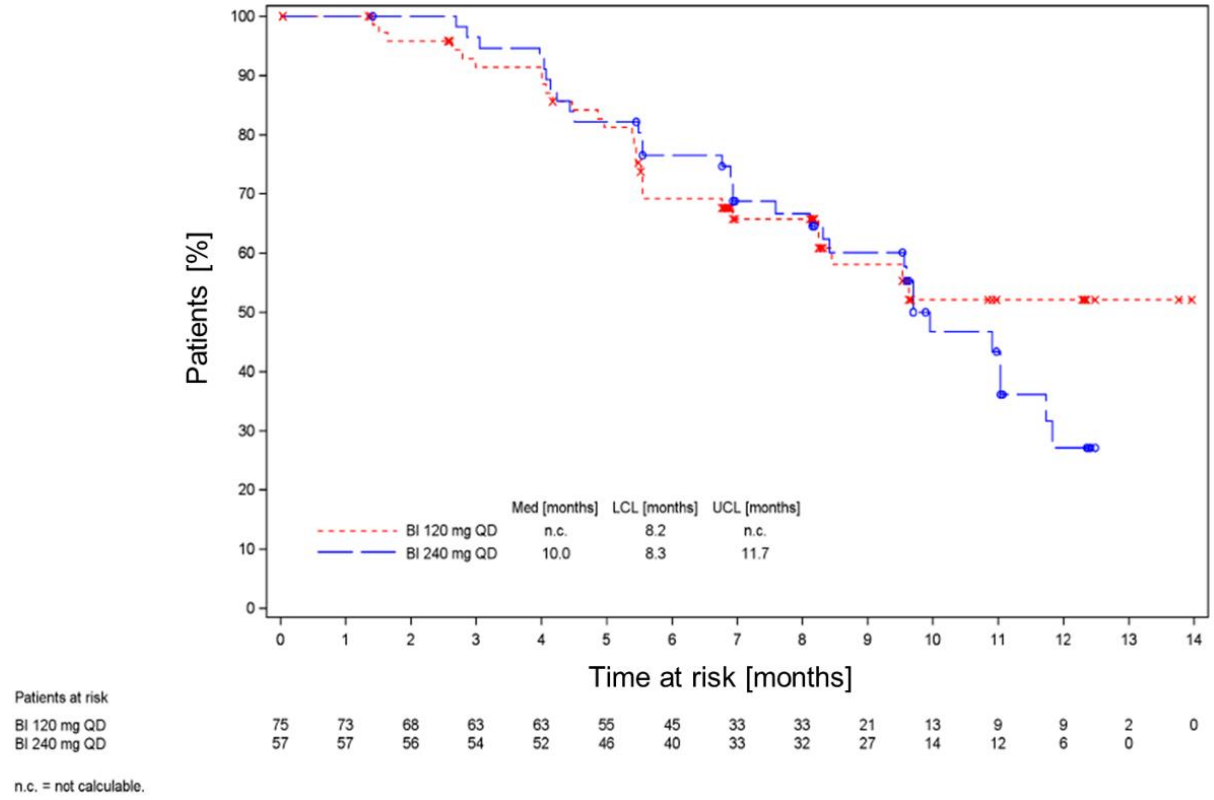
Beamion LUNG-1 試験の第 Ib 相コホート 1 の PFS（本申請での有効性評価の主要データ対象集団，中央独立判定による評価）

PFS の解析対象となるイベント（すなわち進行又は死亡）が発生した患者は，ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群で 28 名（37.3%，うち進行 34.7%，死亡 2.7%），及びゾンゲルチニブ 240 mg QD 群で 31 名（54.4%，うち進行 47.4%，死亡 7.0%）であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.2.2.1: 6，8］。120 mg QD 群では合計 47 名（62.7%）の患者が打ち切りとなり，このうち 33 名（44.0%）が治験薬投与中であった。240 mg QD 群では 26 名（45.6%）の患者が打ち切りとなり，このうち 16 名（28.1%）が治験薬投与中であった。打ち切りのその他の理由は［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 11: 14］を参照のこと。

ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群では，PFS の解析対象となるイベントの発生数が十分ではなく，PFS の中央値に到達せず，95% CI の下限値は 8.25 カ月であった。240 mg QD 群では，PFS の中央値は，9.96 カ月（95% CI：8.31，11.73）であった。

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

6 カ月時点の推定される無増悪生存率は，ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群で 69%（95% CI：57，79），及び 240 mg QD 群で 77%（95% CI：63，86）であった。対応する Kaplan-Meier 曲線を図 4.3.3: 1 に示す。打ち切りの要約を含む詳細は［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 11: 14，15.2.2.1: 6～8］を参照のこと。なお，対象疾患患者に対する本剤の長期的な有効性の確認を継続している。



LCL：下方管理限界，Med：中央値，n.c.：算出不能，QD：1 日 1 回，RECIST：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン，TS：治験薬を投与された集団，UCL：上方管理限界

引用元：CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Figure 11: 5

図 4.3.3: 1　用量群別の無増悪生存率（RECIST 第 1.1 版）－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 1－TS

4.3.4　病勢コントロール（RECIST 第 1.1 版）

Beamion LUNG-1 試験の第 Ib 相コホート 1 の病勢コントロール（有効性評価の主要データ対象集団，中央独立判定による評価）

ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群では, 治験薬を投与された患者 75 名のうち, 70 名 (93.3%, 95% CI: 85.3，97.1）で病勢コントロール（DC）が認められた。DC 期間の中央値の Kaplan-Meier 法による推定値は，データカットオフ日時点で解析対象となるイベントの発生数が十分ではなく，到達していなかった。95% CI の下限値は 8.25 カ月であった。240 mg QD 群では，治験薬を投与された患者 57 名の全員（100.0%，95% CI：93.7，100.0）で DC が認められ，DC 期間の中央値は，Kaplan-

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

Meier 法による推定値で 9.96 カ月（95% CI : 8.31，11.73）であった。詳細は［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 11: 13］を参照のこと。

補助データ

Beamion LUNG-1 試験の第 Ib 相コホート 3（TKD 変異以外の HER2 変異を有する NSCLC 患者）の DC（治験担当医師による評価）

TKD 変異以外の HER2 変異を有する非扁平上皮 NSCLC 患者で評価可能な 12 名のうち，8 名（66.7%）で DC が認められた［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Section 11.1.1.2］。

Beamion LUNG-1 試験の第 Ib 相コホート 5（HER2 を標的とした ADC による治療歴がある患者）の DC（中央独立判定による評価）

第 Ib 相コホート 5 のゾンゲルチニブ 120 mg QD 投与を受けた患者 31 名のうち，28 名（90.3%，95% CI：75.1，96.7）で DC が認められた。240 mg QD 投与を受けた患者 8 名のうち，すべての患者で DC が認められた。第 Ib 相コホート 5 での DC のフォローアップ期間は，コホート 1 より短いため，コホート 5 の DC の中央値を評価するには両用量群で時期尚早と考える。詳細は［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Section 11.1.2.1.2，Table 15.2.6.1: 5］を参照のこと。

4.3.5 CNS 病変での客観的奏効及び病勢コントロール（RANO-BM）

Beamion LUNG-1 試験の第 Ib 相コホート 1 で RANO-BM に従って確定された OR 及び DC（本申請での有効性評価の主要データ対象集団，中央独立判定による評価）

第 Ib 相コホート 1 のゾンゲルチニブ 120 mg QD 群の 75 名のうち，ベースライン時に CNS 領域の病変が RANO-BM で評価可能（非標的病変又は測定不能病変を含む，RANO-BM で評価した病変を有する）な安定した脳転移を有する患者は 27 名であった。CNS 病変での確定された OR は，10 名（37.0%，95% CI : 21.5，55.8）で認められ，そのうち 4 名の患者で CNS 病変での CR が認められた（表 4.3.5: 1）。OR が認められた患者の 70.0%（7/10 名）で，DOR が 6 カ月以上であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.2.2.1: 13］。DC は 22 名（81.5%，95% CI : 63.3，91.8）で認められた［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.2.2.1: 14］。240 mg QD 群の RANO-BM で評価可能であった 25 名の患者のうち，CNS 病変での確定された OR が認められた患者は 10 名（40.0%，95% CI : 23.4，59.3）であり，そのうち 4 名の患者で CNS 病変での CR が認められた（表 4.3.5: 1）。OR が認められた患者の 40.0%（4/10 名）で，DOR が 6 カ月以上であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.2.2.1: 13］。DC は 23 名（92.0%，95% CI : 75.0，97.8）で認められた［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.2.2.1: 14］。これらのデータは，ゾンゲルチニブが脳で有効な抗腫瘍効果を示すことを示唆している（表 4.3.5: 1）。

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

表 4.3.5: 1　第 Ib 相コホート 1 のベースライン時に CNS 領域の病変を有する患者での用量群別の確定された OR 及び最良総合効果（RANO-BM，中央独立判定による評価）－TS

	Zongertinib			
	120 mg QD		240 mg QD	
Number of RANO-BM eligible patients (N, %)	27	100.0	25	100.0
Patients with objective response (N, %)	10	37.0	10	40.0
95% CI (%)[1]	21.5, 55.8		23.4, 59.3	
Best overall response (N, %)				
Complete response (CR)	4	14.8	4	16.0
Partial response (PR)	6	22.2	6	24.0
Stable disease (SD)	12	44.4	13	52.0
Progressive disease (PD)	3	11.1	1	4.0
Not evaluable	2	7.4	1	4.0

CI：信頼区間，CNS：中枢神経系，CR：完全奏効，OR：客観的奏効，PD：進行，PR：部分奏効，QD：1 日 1 回，RANO-BM：Response Assessment in Neuro-Oncology 脳転移基準，SD：安定，TS：治験薬を投与された集団，TSAP：統計解析計画書
TSAP［CTD 5.3.5.2-06_1479-0001 試験_c38057979］に従い，PD 又は打ち切り後の奏効は無視した。
1　Wilson CI

引用元：CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 11: 15

なお，ベースライン時に脳転移を有する，第 Ib 相コホート 1 のサブグループでは，RECIST 第 1.1 版に従った中央独立判定による評価に基づく ORR（CNS 病変及び非 CNS 病変の両方を考慮）が認められた患者は，ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群で 67.9%（19/28 名，95% CI：49.3，82.1）及び 240 mg QD 群で 72.0%（18/25 名，95% CI：52.4，85.7）であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Section 11.1.2.1.4］。

補助データ

Beamion LUNG-1 試験の第 Ib 相コホート 4（活動性の脳転移を有する患者）の中間解析から得られた補助データ（中央独立判定による評価）

第 Ib 相コホート 4（探索的コホート）のデータは中間解析として記述的に要約し，活動性の脳転移を有する患者の CNS 病変での本剤の抗腫瘍効果を評価した。第 Ib 相コホート 4 は，活動性の脳転移を有する HER2 TKD 変異陽性の NSCLC が確定診断され，未治療又は進行，切除不能若しくは転移性 NSCLC に対する治療歴（ライン数は不問）がある患者集団である。データカットオフ日時点で，すべての患者がベースライン後の評価を受けていたわけではなかった。

ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群では，CNS 領域での確定された OR（RANO-BM に従った中央独立判定による評価）が認められた患者は，30 名中 8 名（26.7%，95% CI：14.2，44.4）であった。そのうち，最良総合効果が CR の患者は 1 名（3.3%），PR の患者は 7 名（23.3%）であり，SD の患者は 13 名（43.3%）及び PD の患者は 1 名（3.3%）であった。最良総合効果が評価不能の患者

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

は 8 名（26.7%）であった。240 mg QD 群の患者（1 名）では最良総合効果は評価不能であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 11: 16，15.2.5.1: 12～13］。

なお，第 Ib 相コホート 4 の 120 mg QD 群で，RECIST 第 1.1 版に従った中央独立判定による評価に基づく確定された ORR が認められた患者は，30 名中 10 名（33.3%，95% CI：19.2，51.2）であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.2.5.1: 2］。

4.3.6 患者報告アウトカム

Beamion LUNG-1 試験の第 Ib 相コホート 1 の患者報告アウトカム

患者報告アウトカム（PRO）は治験実施計画書第 4.0 版（2023 年 5 月 17 日）の施行以降に評価した。患者のサブセット（第 Ib 相コホート 1 のゾンゲルチニブ 120 mg QD 群 30 名及び 240 mg QD 群 10 名）のみを評価したことを考慮する必要がある。PRO データは，身体機能ドメインスコア（欧州がん研究治療機関［EORTC］が開発した QoL に関する質問票［EORTC QLQ-C30］の身体機能ドメイン［EORTC IL19］）及び，非小細胞肺癌症状評価質問票（NSCLC-SAQ）の合計スコアでベースラインと比較して改善が示唆された。EORTC IL46（item 168）及び PRO-有害事象共通用語規準（CTCAE）については，5.2.3 項を参照のこと。

4.3.7 有効性のサブグループ解析（Beamion LUNG-1 試験の第 Ib 相コホート 1）

Beamion LUNG-1 試験の第 Ib 相コホート 1 の HER2 エクソン 20 変異を有する患者集団での確定された OR（RECIST 第 1.1 版に従った中央独立判定による評価）

HER2 エクソン 20 変異を有する患者のサブグループに対する，RECIST 第 1.1 版に従った評価に基づくサブグループ解析の結果は，第 Ib 相コホート 1 全体の結果と同様であった。ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群では，HER2 エクソン 20 変異を有する患者は 70 名（120 mg QD 群すべての患者の 93.3%）であった。HER2 エクソン 20 変異を有する患者 70 名のうち，確定された OR が認められた患者は 51 名であり，その結果，確定された ORR は 72.9%（95% CI：61.5, 81.9, 片側 p<0.0001）であった。240 mg QD 群では，HER2 エクソン 20 変異を有する患者は 51 名（240 mg QD 群全体の 89.5%）であった。確定された ORR は 82.4%（42/51 名，95% CI：69.7，90.4，片側 p<0.0001）であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.1.2.4: 12，15.2.2.4: 1～2］。

なお，HER2 エクソン 20 変異を有する患者集団での有効性の評価は，主解析で，階層的検定の第 2 検定として実施した。第 Ib 相コホート 1 の主解析のゾンゲルチニブ 120 mg QD 及び 240 mg QD の両用量群で，HER2 エクソン 20 変異を有する患者集団での 30%を超える確定された ORR を示し，統計学的に有意な有効性が認められた。詳細は要約報告書［CTD 5.3.5.2-02_1479-0001 試験_c44330729］を参照のこと。

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

Beamion LUNG-1 試験の第 Ib 相コホート 1 の特に注目すべき HER2 変異を有する患者集団での確定された OR（RECIST 第 1.1 版に従った中央独立判定による評価）

Beamion LUNG-1 試験の第 Ib 相コホート 1 の特に注目すべき HER2 変異を有する患者集団での有効性の評価は，4.6.2 項参照のこと。

Beamion LUNG-1 試験の第 Ib 相コホート 1 のその他の注目すべきサブグループでの確定された OR 及び DOR（RECIST 第 1.1 版に従った中央独立判定による評価）

第 Ib 相コホート 1 で得られた OR 及び DOR の結果を，サブグループ別（性別，人種［アジア人 vs. 非アジア人］，電子症例報告書［eCRF］で収集された人種，民族，年齢，体重，体格指数［BMI］，ベースライン時の ECOG パフォーマンスステータス［PS］，地域，特に注目すべき HER2 変異，腫瘍の変異ステータス，スクリーニング時の脳転移の有無，免疫チェックポイント阻害薬［ICI］治療歴，及び喫煙歴）に解析した［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 9: 9］。

ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群で，非アジア人患者及び腫瘍の変異ステータス「その他」の患者の ORR 推定値は，120 mg QD 群全体の CI の下限値より低かった。「白人」の人種サブグループの ORR 及び CI は「非アジア人」と一致していた。また，120 mg QD 群の非アジア人で *A775_G776insYVMA* 変異を有する患者の割合（45.8%）は，120 mg QD 群全体（65.3%）と比較して低かった。その他のすべてのサブグループでは，第 Ib 相コホート 1 全体と意味のある差は両用量群（120 mg QD 群及び 240 mg QD 群）でみられなかった。7 名以上のすべてのサブグループでは，CI の下限値は事前に定義した 30%の閾値を上回っており，一部のサブグループでは，患者数が少なかったことに起因して CI が広かった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Section 11.1.1.1.4，Figure 11: 1～2］。DOR は，各サブグループと第 Ib 相コホート 1 全体との間に両用量群（120 mg QD 群及び 240 mg QD 群）で差はみられなかったが，現時点で一部のサブグループの患者数が少ないことを考慮する必要がある［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Section 11.1.2.1.1，Appendix 16.1.13.1_Section 10］。

4.4 用量－反応及び用量の設定根拠

用量－反応データ及び用量の設定根拠の要約は，6.2 項を参照のこと。

4.5 長期の有効性

Beamion LUNG-1 試験では，RECIST 第 1.1 版に基づく PD，患者の同意撤回，又は許容できない毒性の発現のいずれか早い時点までゾンゲルチニブを投与することとしていた。DOR と PFS の概要は，4.3.2 項及び 4.3.3 項を参照のこと。対象疾患での長期の有効性をさらに確認するため，DOR 及び PFS の調査を継続している。

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

4.6 部分集団解析（特に注目すべき HER2 TKD 変異を有する患者）

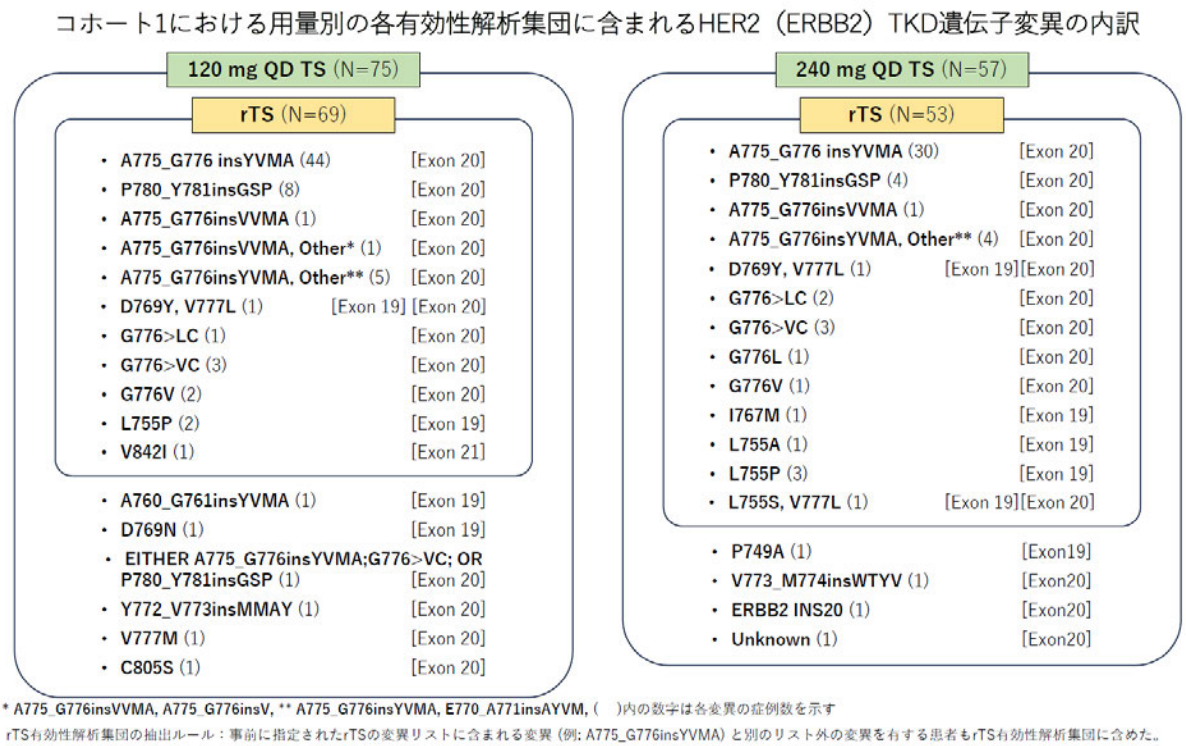
本邦での申請では，PMDA との相談に基づき（1.4 項），有効性解析対象集団として，TS に加え，TS のうち下記の条件に該当する HER2 遺伝子変異を有する患者集団（restricted Treat Set［rTS］）を設定した。

条件：2 つのデータベース（Foundation Medicine Insights 及び Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer［COSMIC］）で，非扁平上皮 NSCLC 患者が 2 例以上登録されている遺伝子変異のうち，公表論文などで発癌に寄与することが示唆されている変異

なお，TSAP で定義する「特に注目すべき HER2 TKD 変異を有する患者集団」が rTS に該当する［CTD 5.3.5.2-06_1479-0001 試験_c38057979］。本解析は階層的検定手順で TS での第 1 検定及び第 2 検定で有意な結果が得られたことの確認後に実施した（詳細は［CTD 5.3.5.2-06_1479-0001 試験_c38057979］を参照のこと）。

2 つの有効性解析対象集団（TS 及び rTS）に含まれる患者の HER2 遺伝子変異の内訳を図 4.6: 1 に示す。第 Ib 相コホート 1 で治験薬を投与された患者（TS，ゾンゲルチニブ 120 mg QD 75 名，ゾンゲルチニブ 240 mg QD 57 名［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 10: 7］）のほとんど（120 mg QD では 69 名，240 mg QD では 53 名）が「特に注目すべき HER2 TKD 変異を有する患者集団（rTS）」に該当した［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.1.2.4: 3, Appendix 16.2.4_Listing 2.4］。なお，治験実施計画書で定義した rTS の解析対象となる「特に注目すべき HER2 TKD 変異リスト」（［CTD 5.3.5.2-05_1479-0001 試験_c33699649］）に含まれる変異に加えて，リストにない他の HER2 TKD 遺伝子変異を同時に有する患者も rTS に含めて解析した。

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



ERBB2：ヒト上皮成長因子受容体 2，HER2：ヒト上皮成長因子受容体 2，QD：1 日 1 回，rTS：治験薬を投与された集団のうち，特に注目すべき HER2 TKD 変異を有する患者集団，TKD：チロシンキナーゼドメイン，TS：治験薬を投与された集団

引用元：CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.1.2.4: 3，Appendix 16.2.4_Listing 2.4,
CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 10.2.2.28

図 4.6: 1　用量群別の各有効性解析集団（TS 及び rTS）に含まれる HER2 遺伝子変異の内訳－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 1－（全体集団）

4.6.1　被験者の特徴

Beamion LUNG-1 試験の第 Ib 相コホート 1 の rTS の患者集団の特性は，TS と同様であった。第 Ib 相コホート 1 のゾンゲルチニブ 120 mg QD 群及び 240 mg QD 群の rTS の患者の重要な特性の概要を表 4.6.1: 1 に示す。概して，女性患者の割合（56.6%）が男性患者（43.4%）よりも多かった［CTD 5.3.5.2-21_1479-0001 試験_c41347842_Table 10.2.2.2］。TS と同様に，120 mg QD 群では女性患者の割合が男性患者よりも多かった（女性 68.1%，男性 31.9%）が，240 mg QD 群では女性患者の割合が男性患者よりも少なかった（女性 41.5%，男性 58.5%）。なお，Beamion LUNG-1 試験の PopPK の解析結果によると，性別はゾンゲルチニブの曝露に影響しない（3.1.4 項）。

全体で，47 名（38.5%）の患者がスクリーニング時に脳転移を有しており，その他の転移の主な部位は肺，リンパ節及び骨であった［CTD 5.3.5.2-21_1479-0001 試験_c41347842_Table 10.2.2.3］。すべての患者は本試験参加の適格基準に従ってプラチナ製剤併用化学療法を含む全身治療の治療歴を有しており，この適格基準違反での治験実施計画書からの重要な逸脱は報告されなかった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Section 10.4.2.2］。

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

概して，Beamion LUNG-1 試験の第 Ib 相コホート 1 の rTS の患者集団の特性は，TS 及び疫学研究である 1479-0007 試験の結果と類似していた（6.1.1 項）。

表 4.6.1: 1　用量群別のベースラインの重要な人口統計学的特性及び疾患特性（Beamion LUNG-1 試験，コホート 1）－rTS

	120 mg QD		240 mg QD	
Number of patients (N, %)	69	100.0	53	100.0
Demographics				
Sex (N, %)				
Male	22	31.9	31	58.5
Female	47	68.1	22	41.5
Age [years] (mean, StD)				
Mean (StD)	60.1	12.2	60.1	10.6
Median (range)	62.0	30 - 80	62.0	36 - 82
Race (N, %)[1]				
Asian	38	55.1	29	54.7
White	22	31.9	15	28.3
Weight [kg] (mean, StD)	62.85	14.59	68.68	16.08
BMI [kg/m^2] (mean, StD)	23.12	4.70	24.38	4.27
ECOG (N, %)				
0	25	36.2	16	30.2
1	44	63.8	37	69.8
Baseline disease characteristics				
Mutation in the TKD (Exon 18 to 21) of HER2	69	100.0	53	100.0
A775_G776insYVMA (or synonym)	44	63.8	30	56.6
P780_Y781insGSP	8	11.6	4	7.5
Other	17	24.6	19	35.8
Metastatic disease at trial entry	69	100.0	53	100.0
Lung	60	87.0	45	84.9
Lymph node	43	62.3	37	69.8
Bone	34	49.3	32	60.4
Brain	25	36.2	22	41.5
Pleura	27	39.1	20	37.7
Liver	16	23.2	15	28.3
Prior HER2-targeting therapy (N, %)[2]	6	8.7	5	9.4

BMI：体格指数，ECOG：米国東海岸癌共同研究グループ，HER2：ヒト上皮成長因子受容体 2，QD：1 日 1 回，rTS：治験薬を投与された集団のうち，特に注目すべき HER2 TKD 変異を有する患者集団，StD：標準偏差，TKD：チロシンキナーゼドメイン

1　治験実施国の法規範又は道徳規範に従い，一部の患者で人種に関するデータは収集しなかった。

2　治験実施計画書第 4.0 版以降，HER2 を標的とした何らかの治療歴がある患者は第 Ib 相コホート 1 には登録しないこととした。

引用元：CTD 5.3.5.2-21_1479-0001 試験_c41347842_Table 10.2.2.2～3，28，11.4.5

4.6.2　有効性の結果

Beamion LUNG-1 試験の第 Ib 相コホート 1 での OR の主解析

階層的検定の第 3 検定として，特に注目すべき HER2 TKD 変異を有する患者のサブグループ（rTS）で検証的検定を実施した。詳細は 4.3.1 項を参照のこと。

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

Beamion LUNG-1 試験の第 Ib 相コホート 1 の主要解析（本申請での有効性評価の主要データ対象集団，中央独立判定による評価）

客観的奏効（RECIST 第 1.1 版）

ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群では，RECIST 第 1.1 版に従った盲検下の中央独立判定により確定された ORR は，72.5%（95% CI：61.0，81.6）であった（表 4.6.2: 1）。ゾンゲルチニブ 240 mg QD 群では，確定された ORR（RECIST 第 1.1 版に従った盲検下の中央独立判定）は，83.0%（95% CI: 70.8，90.8）であった（表 4.6.2: 1）。奏効までの期間の中央値（Q1，Q3）は，120 mg QD 群で 1.38（1.28～2.79）カ月，240 mg QD 群で 1.38（1.33～1.41）カ月であった［CTD 5.3.5.2-21_1479-0001 試験_c41347842_Table 11.7.2］。

奏効期間

ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群では，DOR（カ月）の中央値の Kaplan-Meier 法による推定値は，イベントの発生数（例：病勢進行又は死亡が認められた患者は 120 mg QD 群で 14 名［28.0%］，［CTD 2.7.3_表 7: 9］）が十分ではなかったため，未到達（95% CI：6.93，NC）であり，6 カ月時点で進行又は死亡が確認されず奏効が維持されていた患者の割合の Kaplan-Meier 法による推定値は 71%（95% CI：54，82）であった。6 カ月以上の奏効が認められた患者数は 19 名（38.0%）であった（表 4.6.2: 1）。240 mg QD 群では，DOR の中央値の Kaplan-Meier 法による推定値は 8.58 カ月（95% CI：7.10，9.73）であり，6 カ月時点で進行又は死亡が確認されず奏効が維持されていた患者の割合の Kaplan-Meier 法による推定値は 75%（95% CI：58，86）であった。6 カ月以上の奏効が認められた患者数は 26 名（59.1%）であった（表 4.6.2: 1）。

無増悪生存期間

ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群では，PFS の解析対象となるイベントの発生数（25 名［36.2%，進行：23 名，33.3%，死亡：2 名，2.9%］［CTD 2.7.3_表 7: 19］）が十分ではなく，PFS の中央値に到達せず，95% CI の下限値は 8.25 カ月であった。240 mg QD 群では，PFS の中央値は，9.69 カ月（95% CI：8.31，11.73）であった（表 4.6.2: 1）。

6 カ月時点の推定される無増悪生存率は，ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群で 71%（95% CI：58，81），及び 240 mg QD 群で 79%（95% CI：65，88）であった。対応する Kaplan-Meier 曲線は［CTD 5.3.5.2-21_1479-0001 試験_c41347842_Figure 11.7.9］，打ち切りの要約を含む詳細は，［CTD 5.3.5.2-21_1479-0001 試験_c41347842_Table 11.7.7～8，10］を参照のこと。

病勢コントロール（RECIST 第 1.1 版）

ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群では，治験薬を投与された患者 69 名のうち，66 名（95.7%，95% CI: 88.0，98.5）で DC が認められた。DC 期間の中央値の Kaplan-Meier 法による推定値は，データカットオフ日時点で解析対象となるイベントの発生数が十分ではなく，到達していなかった。95%

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

CI の下限値は 8.25 カ月であった（表 4.6.2: 1，［CTD 5.3.5.2-21_1479-0001 試験_c41347842_Table 11.7.6］）。240 mg QD 群では，治験薬を投与された患者 53 名の全員（100.0%，95% CI : 93.2，100.0）で DC が認められ，DC 期間の中央値は，Kaplan-Meier 法による推定値で 9.69 カ月（95% CI : 8.31，11.73）であった（表 4.6.2: 1，［CTD 5.3.5.2-21_1479-0001 試験_c41347842_Table 11.7.6］）。

CNS 病変での客観的奏効及び病勢コントロール（RANO-BM）

第 Ib 相コホート 1 のゾンゲルチニブ 120 mg QD 群の 69 名のうち，ベースライン時に CNS 領域の病変が RANO-BM で評価可能（非標的病変又は測定不能病変を含む，RANO-BM で評価した病変を有する）な安定した脳転移を有する患者は 24 名であった。CNS 病変での確定された OR は，10 名（41.7%，95% CI : 24.5，61.2）で認められ，そのうち 4 名の患者で CNS 病変での CR が認められた。OR が認められた患者の 70.0%（7/10 名）で，DOR が 6 カ月以上であった。DC は 21 名（87.5%，95% CI : 69.0，95.7）で認められた（表 4.6.2: 1，［CTD 5.3.5.2-21_1479-0001 試験_c41347842_Table 11.7.16］）。240 mg QD 群の RANO-BM で評価可能であった 22 名の患者のうち，CNS 病変での確定された OR が認められた患者は 10 名（45.5%，95% CI : 26.9，65.3）であり，そのうち 4 名の患者で CNS 病変での CR が認められた。OR が認められた患者の 40.0%（4/10 名）で，DOR が 6 カ月以上であった。DC は 20 名（90.9%，95% CI : 72.2，97.5）で認められた（表 4.6.2: 1，［CTD 5.3.5.2-21_1479-0001 試験_c41347842_Table 11.7.16］）。これらのデータは，TS と rTS で同様に，ゾンゲルチニブが脳で有効な抗腫瘍効果を示すことを示唆している［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Section 11.1.2.1.4～5］。

第 Ib 相コホート 1 の rTS での有効性の主要な結果を表 4.6.2: 1 に示す。概して，rTS でのいずれの結果も，第 Ib 相コホート 1 の TS の結果と類似して，臨床的に意義のある高い抗腫瘍効果及び効果の持続性（ORR，DOR 及び PFS）を示した。詳細は［CTD 2.7.3_3.3.2.2 項］を参照のこと。

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

表 4.6.2: 1 用量群別の主要な有効性の結果（中央独立判定による評価）－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 1－rTS

	Zongertinib[1]	
	120 mg QD	240 mg QD
Number of patients	69 (100.0)	53 (100.0)
RECIST 1.1		
Number of patients (N, %)	69 (100.0)	53 (100.0)
Objective response		
Patients with objective response (N, %)	50 (72.5)	44 (83.0)
95% CI[2]	61.0, 81.6	70.8, 90.8
Complete response (N, %)	2 (2.9)	1 (1.9)
Partial response (N, %)	48 (69.6)	43 (81.1)
Duration of response		
DOR [months] by Kaplan-Meier estimates, median (95% CI)	NC (6.93, NC)	8.58 (7.10, 9.73)
DOR ≥6 months by Kaplan-Meier estimates, percentage (95% CI)	71 (54, 82)	75 (58, 86)
Patients with objective response (N, %)	50 (100.0)	44 (100.0)
Observed number (%) of responders with ≥6 months of response[3]	19 (38.0)	26 (59.1)
Progression-free survival		
PFS [months] by Kaplan-Meier estimates, median (95% CI)	NC (8.25, NC)	9.69 (8.31, 11.73)
PFS ≥6 months by Kaplan-Meier estimates, probability (95% CI)	0.71 (0.58, 0.81)	0.79 (0.65, 0.88)
Disease control		
DCR (%) (95% CI)	95.7 (88.0, 98.5)	100.0 (93.2, 100.0)
Duration of DC [months] by Kaplan-Meier estimates, median (95% CI)	NC (8.25, NC)	9.69 (8.31, 11.73)
RANO-BM		
RANO-BM eligible patients (N)	24	22
Objective response		
Patients with objective response (N, %)	10 (41.7)	10 (45.5)
95% CI[2]	24.5, 61.2	26.9, 65.3
Complete response (N, %)	4 (16.7)	4 (18.2)
Partial response (N, %)	6 (25.0)	6 (27.3)
Duration of response		
DOR in the CNS [months] by Kaplan-Meier estimates, median (95% CI)	NC (4.14, NC)	NC (2.66, NC)
Patients with objective response (N, %)	10 (100.0)	10 (100.0)
Observed number (%) of responders with ≥6 months of response	7 (70.0)	4 (40.0)
Disease control		
DCR in the CNS (%) (95% CI)	87.5 (69.0, 95.7)	90.9 (72.2, 97.5)
Duration of DC [months] by Kaplan-Meier estimates, median (95% CI)	12.29 (4.47, NC)	9.96 (5.49, 12.39)

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

CI：信頼区間，CNS：中枢神経系，DC：病勢コントロール，DCR：病勢コントロール率，DOR：奏効期間，HER2：ヒト上皮成長因子受容体 2，NC：算出不能，NSCLC：非小細胞肺癌，PFS：無増悪生存期間，QD：1 日 1 回，RANO-BM：Response Assessment in Neuro-Oncology 脳転移基準，RECIST：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン，rTS：治験薬を投与された集団のうち，特に注目すべき HER2 TKD 変異を有する患者集団，TKD：チロシンキナーゼドメイン

1 第 Ib 相コホート 1 では，治療歴がある HER2 TKD 変異陽性非扁平上皮 NSCLC 患者を組み入れ，rTS ではそのうち特に注目すべき HER2 TKD 変異を有する患者を含めた。
2 Wilson CI
3 ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群では，240 mg QD 群への組入れを中止した後に追加の患者を組み入れた。そのため，120 mg QD 群の一部の患者のフォローアップ期間が短く，DOR の統計データに影響がある。

引用元：CTD 5.3.5.2-21_1479-0001 試験_c41347842_Table 10.2.2.1，11.7.1～3，6～8，14～16

rTS に含まれない患者の有効性の結果

Beamion LUNG-1 試験の第 Ib 相コホート 1 で rTS に含まれなかった患者（ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群の 6 名，240 mg QD 群の 4 名）での，HER2 遺伝子変異の内容と有効性の結果を用量群別に表 4.6.2: 2 及び表 4.6.2: 3 に示す。

120 mg QD 群では，6 名中 3 名（50.0%）で PR が認められ，240 mg QD では，4 名中 2 名（50.0%）で PR が認められ，rTS に含まれない患者に対してもゾンゲルチニブの有効性が確認された。

表 4.6.2: 2 ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群で rTS に含まれなかった患者の主要となる有効性の要約－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 1－TS

患者	HER2 遺伝子の変異ステータス		OR[1]	DOR[1]（days）	PFS[1]（months）	DC[1]（days）
1	C805S	Exon 20	PD	-	1.413	-
2	D769N	Exon 19	SD	-	4.008	122
3	A760_G761insYVMA	Exon 19	PD	-	2.990	-
4	V777M	Exon 20	PR	168[2]	6.768	206[2]
5	EITHER A775_G776insYVMA;G776>VC; OR P780_Y781insGSP	Exon 20	PR	129[2]	8.246	251[2]
6	Y772_V773insMMAY	Exon 20	PR	170[2]	8.148	248[2]

DC：病勢コントロール，DOR：奏効期間，HER2：ヒト上皮成長因子受容体 2，OR：客観的奏効，PD：進行，PFS：無増悪生存期間，PR：部分奏効，QD：1 日 1 回，rTS：治験薬投与を受けた集団のうち，特に注目すべき HER2 TKD 変異を有する患者集団，SD：安定，TS：治験薬を投与された集団

1 中央独立判定による評価
2 打ち切り

引用元：CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.2.4_Listing 2.4，Appendix 16.2.6_Listing 2.1，2.3

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

表 4.6.2: 3　ゾンゲルチニブ 240 mg QD 群で rTS に含まれなかった患者の主要となる有効性の要約－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 1－TS

患者	変異の内容		OR[1]	DOR[1]（days）	PFS[1]（months）	DC[1]（days）
1	P749A	Exon 19	SD	-	4.041	123
2	V773_M774insWTYV	Exon 20	SD	-	5.552	169
3	ERBB2 INS20	Exon 20	PR	253[2]	9.626	293[2]
4	Unknown[3]	Exon 20	PR	254[2]	9.692	295[2]

DC：病勢コントロール，DOR：奏効期間，eCRF：電子症例報告書，OR：客観的奏効，PFS：無増悪生存期間，PR：部分奏効，QD：1 日 1 回，rTS：治験薬投与を受けた集団のうち，特に注目すべき HER2 TKD 変異を有する患者集団，SD：安定，TS：治験薬を投与された集団

1　中央独立判定による評価
2　打ち切り
3　正確な変異部位が不明であるが，エクソン 20 内と eCRF に登録された HER2 変異

引用元：CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.2.4_Listing 2.4，Appendix 16.2.6_Listing 2.1，2.3

Beamion LUNG-1 試験第 Ib 相コホート 1 で得られたゾンゲルチニブ 120 mg QD 及び 240 mg QD の抗腫瘍効果に関する有効性の結果で，HER2 を活性化する可能性のある（まだ明確に証明されていない）HER2 遺伝子変異にも有効性が確認された。この結果から，ゾンゲルチニブは HER2 遺伝子変異の種類によらず有効性を期待できると考える。

4.7　部分集団解析（HER2 エクソン 20 挿入変異とエクソン 20 挿入変異以外の HER2 変異を有する患者）

第 Ib 相コホート 1 の全体集団（rTS）で，HER2 エクソン 20 挿入変異とエクソン 20 挿入変異以外の HER2 変異を有する患者に対するゾンゲルチニブの有効性を用量群別に比較検討した。

全体集団（rTS）に含まれる HER2 遺伝子変異の内訳を表 4.7: 1 に示す。ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群（69 名）のうち，HER2 エクソン 20 挿入変異を有する患者は 63 名（91.3%），エクソン 20 挿入変異以外の HER2 変異を有する患者は 6 名（8.7%）であった。ゾンゲルチニブ 240 mg QD 群（53 名）のうち，HER2 エクソン 20 挿入変異を有する患者は 44 名（83.0%），エクソン 20 挿入変異以外の HER2 変異を有する患者は 9 名（17.0%）であった。

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

表 4.7: 1　HER2 遺伝子変異の内訳－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 1（全体集団）－rTS

	変異部位	Zongertinib			
		120 mg QD 群		240 mg QD 群	
		N	%	N	%
全体集団（rTS）の全患者数		69	100.0	53	100.0
HER2 エクソン 20 挿入変異を有する患者		63	91.3	44	83.0
A775_G776insYVMA	Exon 20	44	63.8	30	56.6
P780_Y781insGSP	Exon 20	8	11.6	4	7.5
A775_G776insVVMA	Exon 20	1	1.4	1	1.9
A775_G776insVVMA, Other*	Exon 20	1	1.4	0	0.0
A775_G776insYVMA, Other**	Exon 20	5	7.2	4	7.5
G776>LC	Exon 20	1	1.4	2	3.8
G776>VC	Exon 20	3	4.3	3	5.7
エクソン 20 挿入変異以外の HER2 変異を有する患者		6	8.7	9	17.0
L755A	Exon 19	0	0.0	1	1.9
L755P	Exon 19	2	2.9	3	5.7
I767M	Exon 19	0	0.0	1	1.9
L755S, V777L	Exon 19, 20	0	0.0	1	1.9
D769Y, V777L	Exon 19, 20	1	1.4	1	1.9
G776L	Exon 20	0	0.0	1	1.9
G776V	Exon 20	2	2.9	1	1.9
V842I	Exon 21	1	1.4	0	0.0

HER2：ヒト上皮成長因子受容体 2，QD：1 日 1 回，rTS：治験薬投与を受けた集団のうち，特に注目すべき HER2 TKD 変異を有する患者集団
* A775_G776insVVMA, A775_G776insV, ** A775_G776insYVMA, E770_A771insAYVM

引用元：CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 11.4.3，Appendix 16.2.4_Listing 2.4

4.7.1　被験者の特徴

Beamion LUNG-1 試験の第 Ib 相コホート 1 の rTS で HER2 エクソン 20 挿入変異を有する患者集団と HER2 エクソン 20 挿入変異以外の HER2 TKD 変異を有する患者集団の被検者特性の概要を比較して用量群別に表 4.7.1: 1 に示す。両用量群（ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群及び 240 mg QD 群）で，HER2 エクソン 20 挿入変異を有する患者集団の人数（120 mg QD 群：63 名，240 mg QD 群：44 名）に比べて，それ以外の HER2 TKD 変異を有する患者集団の人数（120 mg QD 群：6 名，240 mg QD 群：9 名）が著しく少なかった。そのため，2 つの患者集団の比較には限界があった。しかしながら，用量群別に 2 つの患者集団の被験者背景の概要を比較したところ，HER2 遺伝子変異の種類及び人種以外の被験者背景はおおむね同様であった。

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

表 4.7.1: 1　用量群別のベースラインの重要な人口統計学的特性及び疾患特性（Beamion LUNG-1 試験，コホート 1）（HER2 エクソン 20 挿入変異/それ以外の HER2 TKD 変異を有する患者集団の比較）－rTS

	HER2 エクソン 20 挿入変異				**HER2 エクソン 20 挿入変異以外の HER2 TKD 変異**			
	120 mg QD		**240 mg QD**		**120 mg QD**		**240 mg QD**	
Number of patients (N, %)	63	100.0	44	100.0	6	100.0	9	100.0
Demographics								
Sex (N, %)								
Male	21	33.3	26	59.1	1	16.7	5	55.6
Female	42	66.7	18	40.9	5	83.3	4	44.4
Age [years]								
Mean (StD)	59.8	12.2	59.6	11.1	63.0	12.5	62.7	7.4
Median (range)	62.0	30 - 80	60.5	36 - 82	65.0	45 - 80	63.0	50 - 73
Race (N, %)[1]								
Asian	37	58.7	25	56.8	1	16.7	4	44.4
White	18	28.6	13	29.5	4	66.7	2	22.2
Weight [kg] (mean, StD)	62.97	14.87	69.61	16.68	61.55	12.20	64.14	12.50
BMI [kg/m^2] (mean, StD)	23.16	4.88	24.64	4.52	22.71	2.27	23.09	2.61
ECOG (N, %)								
0	24	38.1	14	31.8	1	16.7	2	22.2
1	39	61.9	30	68.2	5	83.3	7	77.8
Baseline disease characteristics								
Metastatic disease at screening, (N, %)								
Lung	55	87.3	40	90.9	5	83.3	5	55.6
Lymph node	40	63.5	29	65.9	3	50.0	8	88.9
Bone	32	50.8	26	59.1	2	33.3	6	66.7
Brain	23	36.5	19	43.2	2	33.3	3	33.3
Pleura	25	39.7	19	43.2	2	33.3	1	11.1
Liver	14	22.2	13	29.5	2	33.3	2	22.2
Prior HER2-targeting therapy (N, %)[2]	6	9.5	4	9.1	0	0.0	1	11.1

BMI：体格指数，ECOG：米国東海岸癌共同研究グループ，HER2：ヒト上皮成長因子受容体 2，QD：1 日 1 回，StD：標準偏差，rTS：治験薬を投与された集団のうち，特に注目すべき HER2 TKD 変異を有する患者集団，TKD：チロシンキナーゼドメイン

1　治験実施国の法規範又は道徳規範に従い，一部の患者で人種に関するデータは収集しなかった。

2　治験実施計画書第 4.0 版以降，HER2 を標的とした何らかの治療歴がある患者は第 Ib 相コホート 1 には登録しないこととした。

引用元：CTD 5.3.5.2-31_1479-0001 試験_VV-CLIN-507256_Table 67.2，4，8

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

4.7.2 有効性の結果

Beamion LUNG-1 試験の第 Ib 相コホート 1 の主要解析（本申請での有効性評価の主要データ対象集団，中央独立判定による評価）

客観的奏効（RECIST 第 1.1 版）

全体集団（rTS）で，HER2 エクソン 20 挿入変異を有する患者集団と HER2 エクソン 20 挿入変異以外の HER2 TKD 変異を有する患者集団の有効性を用量別に表 4.7.2: 1 に示した。

ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群では，RECIST 第 1.1 版に従った盲検下の中央独立判定により確定された ORR は，HER2 エクソン 20 挿入変異を有する患者集団（rTS）で 74.6%（95% CI : 62.7, 83.7），HER2 エクソン 20 挿入変異以外の HER2 TKD 変異を有する患者集団（rTS）では，50.0%（95% CI：18.8，81.2）であった。

ゾンゲルチニブ 240 mg QD 群では，HER2 エクソン 20 挿入変異を有する患者集団（rTS）で 81.8%（95% CI : 68.0，90.5），HER2 エクソン 20 挿入変異以外の HER2 TKD 変異を有する患者集団（rTS）では，88.9%（95% CI : 56.5，98.0）であった。

HER2 エクソン 20 挿入変異以外の HER2 TKD 変異を有する集団の人数が限られているため，比較には限界があるものの，いずれの用量でも，HER2 エクソン 20 挿入変異以外の HER2 TKD 変異を有する集団と比べて，HER2 エクソン 20 挿入変異を有する集団の ORR が高い傾向を示した。しかしながら，HER2 エクソン 20 挿入変異を有する集団及び HER2 エクソン 20 挿入変異以外の HER2 TKD 変異を有する集団のいずれの集団でもゾンゲルチニブの高い抗腫瘍効果が確認された。

奏効期間

DOR については，現時点では，イベント数が不足しており，さらなる追跡が必要であった。

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

表 4.7.2: 1　用量群別の主要な有効性の結果（中央独立判定による評価）－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 1（HER2 エクソン 20 挿入/それ以外の HER2 TKD 変異を有する患者集団）－rTS

	HER2 エクソン 20 挿入変異		**HER2 エクソン 20 挿入変異以外の HER2 TKD 変異**	
	120 mg QD	240 mg QD	120 mg QD	240 mg QD
Number of patients (N, %)	63 (100.0)	44 (100.0)	6 (100.0)	9 (100.0)
Objective response				
Patients with objective response (N, %)	47 (74.6)	36 (81.8)	3 (50.0)	8 (88.9)
95% CI[1]	62.7, 83.7	68.0, 90.5	18.8, 81.2	56.5, 98.0
p-value[2]	<0.0001	<0.0001	0.1425	0.0001
Duration of response				
DOR [months] by Kaplan-Meier estimates, median (95% CI)	NC (8.35, NC)	8.58 (8.31, NC)	6.93 (3.65, 6.93)	5.55 (2.79, 9.73)
Patients with objective response (N, %)	47 (100.0)	36 (100.0)	3 (100.0)	8 (100.0)
Observed number (%) of responders with ≥6 months of response	18 (38.3)	25 (69.4)	1 (33.3)	1 (12.5)

CI：信頼区間，DOR：奏効期間，HER2：ヒト上皮成長因子受容体 2，NC：算出不能，QD：1 日 1 回，rTS：治験薬を投与された集団のうち，特に注目すべき HER2 TKD 変異を有する患者集団，TKD：チロシンキナーゼドメイン

1　Wilson CI
2　片側 p 値

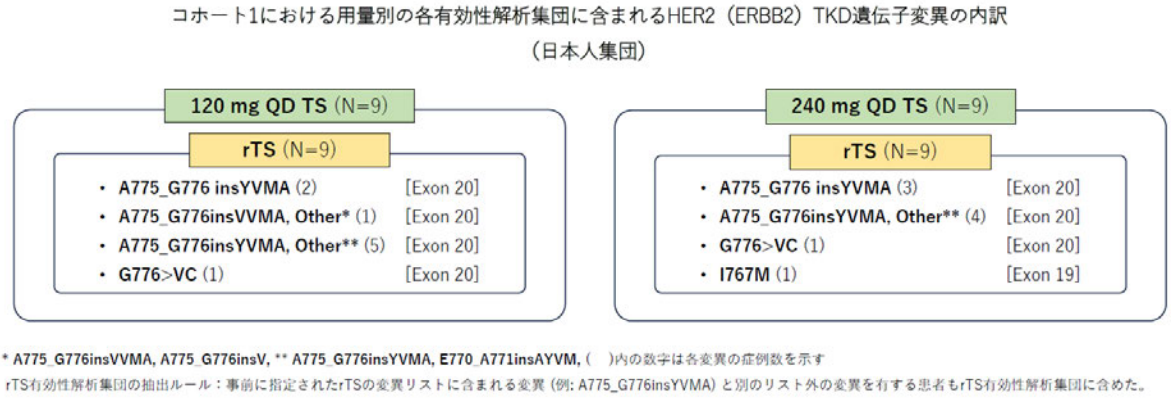
引用元：CTD 5.3.5.2-29_1479-0001 試験_VV-CLIN-413353_Table 61.2

4.8　日本人集団

日本の治験実施施設で登録された患者のうち，人種がアジア人又は不明である患者を日本人集団と定義した［CTD 2.7.3_1.3.6 項］。

2 つの有効性解析対象集団（TS 及び rTS）に含まれる日本人患者の HER2 遺伝子変異の内訳を図 4.8: 1 に示す。第 Ib 相コホート 1 で治験薬を投与された患者（TS，ゾンゲルチニブ 120 mg QD 9 名，ゾンゲルチニブ 240 mg QD 9 名［CTD 5.3.5.2-07_1479-0001 試験_c45076271_Table 15.1.2.1: 1］）の全員（120 mg QD では 9 名，240 mg QD では 9 名）が「特に注目すべき HER2 TKD 変異を有する患者集団（rTS）」に該当した［CTD 5.3.5.2-07_1479-0001 試験_c45076271_Table 15.1.2.4: 3, CTD 5.3.5.2-12_1479-0001 試験_c45076276_Listing 2.4］。

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



ERBB2：ヒト上皮成長因子受容体 2，HER2：ヒト上皮成長因子受容体 2，QD：1 日 1 回，rTS：治験薬を投与された集団のうち，特に注目すべき HER2 TKD 変異を有する患者集団，TKD：チロシンキナーゼドメイン，TS：治験薬を投与された集団
引用元：CTD 5.3.5.2-07_1479-0001 試験_c45076271_Table 15.1.2.4: 3，CTD 5.3.5.2-12_1479-0001 試験_c45076276_Listing 2.4，CTD 5.3.5.2-09_1479-0001 試験_c45076273_Table 11.4.3

図 4.8: 1 用量群別の各有効性解析集団（TS 及び rTS）に含まれる HER2 遺伝子変異の内訳－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 1－（日本人集団）

4.8.1 被験者の特徴

Beamion LUNG-1 試験の第 Ib 相コホート 1 の日本人集団の患者集団の特性は，ベースライン時の体重及び BMI が日本人集団で全体集団の rTS と比べて低かったこと及びゾンゲルチニブ 120 mg QD 群で ECOG PS が 0 の患者の割合が全体集団の rTS と比べて高かったことを除いて，全体集団の rTS との間に明確な差はなかった。第 Ib 相コホート 1 のゾンゲルチニブ 120 mg QD 群及び 240 mg QD 群の日本人集団の重要な特性の概要を表 4.1.2: 1 に示す。概して，Beamion LUNG-1 試験の第 Ib 相コホート 1 の日本人集団の患者集団の特性は，120 mg QD 群で女性患者の割合が男性患者よりも多かったことを含めて，全体集団の rTS 及び疫学研究［CTD 5.4-67_R24-4070］の結果と類似していた（6.1.1 項）。

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

表 4.8.1: 1 用量群別のベースラインの重要な人口統計学的特性及び疾患特性（Beamion LUNG-1 試験，コホート 1）（日本人集団）－rTS

	Zongertinib			
	120 mg QD		240 mg QD	
Patients treated (N, %)	9	100.0	9	100.0
Demographics				
Sex				
Male	2	22.2	6	66.7
Female	7	77.8	3	33.3
Age [years] (mean, StD)				
Mean (StD)	58.2	14.1	57.2	11.7
Median (range)	63.0	35 - 75	56.0	41 - 75
Race (N, %)[1]				
Asian	9	100.0	9	100.0
White	0	0.0	0	0.0
Weight [kg] (mean, StD)	52.3	9.5	57.8	12.9
BMI [kg/m^2] (mean, StD)	20.0	1.6	21.2	4.2
ECOG (N, %)				
0	7	77.8	4	44.4
1	2	22.2	5	55.6
Baseline disease characteristics				
Mutation in the TKD (Exon 18 to 21) of HER2	9	100.0	9	100.0
A775_G776insYVMA (or synonym)	2	22.2	3	33.3
P780_Y781insGSP	0	0.0	0	0.0
Other	7	77.8	6	66.7
Metastatic disease at trial entry	9	100.0	9	100.0
Lung	6	66.7	8	88.9
Lymph node	4	44.4	6	66.7
Bone	1	11.1	6	66.7
Brain	2	22.2	7	77.8
Pleura	3	33.3	5	55.6
Liver	0	0.0	5	55.6
Prior HER2-targeting therapy (N, %)[2]	0	0.0	0	0.0

BMI：体格指数，ECOG：米国東海岸癌共同研究グループ，HER2：ヒト上皮成長因子受容体 2，QD：1 日 1 回，RECIST：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン，rTS：治験薬を投与された集団のうち，特に注目すべき HER2 TKD 変異を有する患者集団，StD：標準偏差，TKD：チロシンキナーゼドメイン

1 治験実施国の法規範又は道徳規範に従い，一部の患者で人種に関するデータは収集しなかった。日本人集団では全員から得られた。

2 治験実施計画書第 4.0 版以降，HER2 を標的とした何らかの治療歴がある患者は第 Ib 相コホート 1 には登録しないこととした。

引用元：CTD 5.3.5.2-09_1479-0001 試験_c45076273_Table 11.4.1～3，5

4.8.2 有効性の結果

Beamion LUNG-1 試験の第 Ib 相コホート 1 での OR の主解析

Beamion LUNG-1 試験の第 Ib 相コホート 1 の主解析で，対象患者集団に対するゾンゲルチニブ 120 mg QD 及び 240 mg QD の臨床的有効性が示された。RECIST 第 1.1 版に従った盲検下の中央独立判定により確定された ORR は 120 mg QD 群では 77.8%（7/9 名，97.5% CI：41.0，94.6，95% CI：

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

45.3，93.7，片側 p=0.0009），240 mg QD 群では 77.8%（7/9 名，97.5% CI：41.0，94.6，95% CI：45.3, 93.7, 片側 p=0.0009）であった［CTD 5.3.5.2-34_1479-0001 試験_VV-CLIN-544131_Table 70.1］。主解析の結果の詳細は，要約報告書［CTD 5.3.5.2-02_1479-0001 試験_c44330729］を参照のこと。

Beamion LUNG-1 試験の第 Ib 相コホート 1 の OR の主要解析（本申請での有効性評価の主要データ対象集団，中央独立判定による評価）

客観的奏効（RECIST 第 1.1 版）

ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群では，RECIST 第 1.1 版に従った盲検下の中央独立判定により確定された ORR は，77.8%（7/9 名，95% CI：45.3，93.7）であった（表 4.8.2: 1）。ゾンゲルチニブ 240 mg QD 群では，確定された ORR（RECIST 第 1.1 版に従った盲検下の中央独立判定）は，77.8%（7/9 名，95% CI：45.3，93.7）であった（表 4.8.2: 1）。奏効までの期間の中央値（Q1，Q3）は，120 mg QD 群で 1.38（1.28～1.45）カ月，240 mg QD 群で 1.38（1.38～1.41）カ月であった［CTD 5.3.5.2-09_1479-0001 試験_c45076273_Table 11.7.2］。

奏効期間

ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群では，DOR（カ月）の中央値の Kaplan-Meier 法による推定値は，イベントの発生数（例：病勢進行又は死亡が認められた患者は 120 mg QD 群で 1 名［14.3%］，［CTD 2.7.3_表 7: 10］）が十分ではなかったため，未到達（95% CI：5.55，NC）であり，6 カ月時点で進行又は死亡が確認されず奏効が維持されていた患者の割合の Kaplan-Meier 法による推定値は 67%（95% CI：5，95）であった。6 カ月以上の奏効が認められた患者数は 2 名（28.6%）であった（表 4.8.2: 1，［CTD 5.3.5.2-09_1479-0001 試験_c45076273_Table 11.7.2～3］）。240 mg QD 群では，DOR の中央値の Kaplan-Meier 法による推定値では 9.69 カ月（95% CI：2.79，NC）であり，6 カ月時点で進行又は死亡が確認されず奏効が維持されていた患者の割合の推定値は 71%（95% CI：26，92）であった。6 カ月以上の奏効が認められた患者数は 4 名（57.1%）であった（表 4.8.2: 1，［CTD 5.3.5.2-09_1479-0001 試験_c45076273_Table 11.7.2～3］）。

無増悪生存期間

ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群では，PFS の解析対象となるイベントの発生数（2 名［22.2%，進行：2 名，22.2%，死亡：0 名，0.0%］［CTD 2.7.3_表 7: 20］）が十分ではなく，PFS の中央値に到達せず，95% CI の下限値は 6.77 カ月であった。240 mg QD 群では，PFS の中央値は，11.04 カ月（95% CI：4.07，NC）であった（表 4.8.2: 1，［CTD 5.3.5.2-09_1479-0001 試験_c45076273_Table 11.7.7］）。

6 カ月時点の推定される無増悪生存率は，ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群で 100%（95% CI：100，100），及び 240 mg QD 群で 75%（95% CI：31，93）であった。対応する Kaplan-Meier 曲線は［CTD 5.3.5.2-09_1479-0001 試験_c45076273_Figure 11.7.9］，打ち切りの要約を含む詳細は，［CTD 5.3.5.2-09_1479-0001 試験_c45076273_Table 11.7.7～8，10］を参照のこと。

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

病勢コントロール（RECIST 第 1.1 版）

ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群では，治験薬を投与された患者 9 名の全員（100.0%，95% CI：70.1，100.0）で DC が認められた。DC 期間の中央値の Kaplan-Meier 法による推定値は，データカットオフ日時点で解析対象となるイベントの発生数が十分ではなく，到達していなかった。95% CI の下限値は 6.77 カ月であった（表 4.8.2: 1，［CTD 5.3.5.2-09_1479-0001 試験_c45076273_Table 11.7.6］）。240 mg QD 群では，治験薬を投与された患者 9 名の全員（100.0%，95% CI：70.1，100.0）で DC が認められ，DC 期間の中央値は，Kaplan-Meier 法による推定値で 11.04 カ月（95% CI：4.07，NC）であった（表 4.8.2: 1，［CTD 5.3.5.2-09_1479-0001 試験_c45076273_Table 11.7.6］）。

CNS 病変での客観的奏効及び病勢コントロール（RANO-BM）

第 Ib 相コホート 1 のゾンゲルチニブ 120 mg QD 群の 9 名のうち，ベースライン時に CNS 領域の病変が RANO-BM で評価可能（非標的病変又は測定不能病変を含む，RANO-BM で評価した病変）な安定した脳転移を有する患者は 2 名であった。CNS 病変での確定された OR は，1 名（50.0%）で PR が認められ，CNS 病変での CR が認められた患者はいなかった。OR が認められた患者の 100.0%（1/1 名）で，DOR が 6 カ月以上であった。DC は 2 名（100.0%）で認められた（表 4.8.2: 1，［CTD 5.3.5.2-09_1479-0001 試験_c45076273_Table 11.7.14～16］）。240 mg QD 群の RANO-BM で評価可能であった 7 名の患者のうち，CNS 病変での確定された OR が認められた患者は 3 名（42.9%）で，いずれも PR であり，CNS 病変での CR が認められた患者はいなかった。OR が認められた患者の 33.3%（1/3 名）で，DOR が 6 カ月以上であった。DC は 7 名（100.0%）で認められた（表 4.8.2: 1，［CTD 5.3.5.2-09_1479-0001 試験_c45076273_Table 11.7.14～16］）。これらのデータは，全体集団（TS 及び rTS）と日本人集団（rTS）で同様に，ゾンゲルチニブが脳で有効な抗腫瘍効果を示すことを示唆している［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Section 11.1.2.1.4～5］。

第 Ib 相コホート 1 の日本人集団での有効性の主要な結果を表 4.8.2: 1 に示す。概して，日本人集団でのいずれの結果も，第 Ib 相コホート 1 の全体集団の rTS の結果と類似して，臨床的に意義のある高い抗腫瘍効果及び効果の持続性（ORR，DOR 及び PFS）を示した。詳細は［CTD 2.7.3_3.3.3.2 項］を参照のこと。

Beamion LUNG-1 試験第 Ib 相コホート 1 で得られたゾンゲルチニブ 120 mg QD 及び 240 mg QD の抗腫瘍効果に関する有効性の結果で，全体集団と日本人集団で明らかな差異がみられなかった。この結果から，日本人患者にもゾンゲルチニブの有効性を期待できると考える。

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

表 4.8.2: 1 用量群別の主要な有効性の結果（中央独立判定による評価）－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 1（日本人集団）－rTS

	Zongertinib[1]	
	120 mg QD	240 mg QD
Number of patients (N)	9	9
RECIST 1.1		
Number of patients (N, %)	9 (100.0)	9 (100.0)
Objective response		
Patients with objective response (N, %)	7 (77.8)	7 (77.8)
95% CI[2]	45.3, 93.7	45.3, 93.7
Complete response (N, %)	1 (11.1)	1 (11.1)
Partial response (N, %)	6 (66.7)	6 (66.7)
Duration of response		
DOR [months] by Kaplan-Meier estimates, median (95% CI)	NC (5.55, NC)	9.69 (2.79, NC)
DOR ≥6 months by Kaplan-Meier estimates, percentage (95% CI)	67 (5, 95)	71 (26, 92)
Patients with objective response (N, %)	7 (100.0)	7 (100.0)
Observed number (%) of responders with ≥6 months of response[3]	2 (28.6)	4 (57.1)
Progression-free survival		
PFS [months] by Kaplan-Meier estimates, median (95% CI)	NC (6.77, NC)	11.04 (4.07, NC)
PFS ≥6 months by Kaplan-Meier estimates, probability (95% CI)	1.00 (1.00, 1.00)	0.75 (0.31, 0.93)
Disease control		
DCR (%) (95% CI)	9 (70.1, 100.0)	9 (70.1, 100.0)
Duration of DC [months] by Kaplan-Meier estimates, median (95% CI)	NC (6.77, NC)	11.04 (4.07, NC)
RANO-BM		
RANO-BM eligible patients (N)	2	7
Objective response		
Patients with objective response (N, %)	1 (50.0)	3 (42.9)
95% CI[2]	9.5, 90.5	15.8, 75.0
Complete response (N, %)	0 (0.0)	0 (0.0)
Partial response (N, %)	1 (50.0)	3 (42.9)
Duration of response		
DOR in the CNS [months] by Kaplan-Meier estimates, median (95% CI)	6.93 (NC, NC)	2.79 (2.66, NC)
Patients with objective response (N, %)	1 (100.0)	3 (100.0)
Observed number (%) of responders with ≥6 months of response	1 (100.0)	1 (33.3)
Disease control		
DCR in the CNS (%) (95% CI)	100.0 (34.2, 100.0)	100.0 (64.6, 100.0)
Duration of DC [months] by Kaplan-Meier estimates, median (95% CI)	8.28 (NC, NC)	8.95 (4.07, 12.39)

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

CI：信頼区間，CNS：中枢神経系，DC：病勢コントロール，DCR：病勢コントロール率，DOR：奏効期間，HER2：ヒト上皮成長因子受容体 2，NC：算出不能，NSCLC：非小細胞肺癌，PFS：無増悪生存期間，QD：1 日 1 回，RANO-BM：Response Assessment in Neuro-Oncology 脳転移基準，RECIST：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン，rTS：治験薬を投与された集団のうち，特に注目すべき HER2 TKD 変異を有する患者集団，TKD：チロシンキナーゼドメイン

1 第 Ib 相コホート 1 では，治療歴がある HER2 TKD 変異陽性非扁平上皮 NSCLC 患者を組み入れ，rTS ではそのうち特に注目すべき HER2 TKD 変異を有する患者を含めた。
2 Wilson CI
3 ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群では，240 mg QD 群への組入れを中止した後に追加の患者を組み入れた。そのため，120 mg QD 群の一部の患者のフォローアップ期間が短く，DOR の統計データに影響がある。

引用元：CTD 5.3.5.2-09_1479-0001 試験_c45076273_Table 11.7.1～3，6～8，14～16

4.9 最新のデータカットオフに基づく有効性の結果

4.9.1 有効性の結果

Beamion LUNG-1 試験の第 Ib 相の各コホートの最新のデータカットオフ日（2024 年 11 月 29 日）に基づく結果を以下に示す。詳細は［CTD 5.3.5.2-36_1479-0001 試験_206893_6126135］を参照のこと。

表 4.9.1: 1 最新のデータカットオフ日（2024 年 11 月 29 日）時点の第 Ib 相の患者の内訳

	Phase Ib									
	Cohort 1		Cohort 2		Cohort 3		Cohort 4		Cohort 5	
Enrolled (N)[1]	151		102		39		42		50	
Entered/randomized[2] (N)	132		89		31		32		39	
Treated (N, %)[3]	132	100.0	89	100.0	31	100.0	31	100.0	39	100.0
Still on treatment (N, %)	54	40.9	68	76.4	7	22.6	15	48.4	16	41.0
Discontinued treatment (N, %)	78	59.1	21	23.6	23	74.2	16	51.6	23	59.0

1 スクリーニング時に本試験の適格基準を満たさなかった（スクリーニング脱落）患者を含む。
2 第 Ib 相コホート 1 のみ用量最適化時にランダム化された。
3 治験薬を少なくとも 1 回投与された患者。

引用元：CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.1.3.1: 1，CTD 5.3.5.2-36_1479-0001 試験_206893_6126135_Table 15.1.2.1: 1，15.1.4.1: 1，15.1.5.1: 1，15.1.6.1: 1

<u>第 Ib 相コホート 1（プラチナ製剤併用化学療法を含む全身治療歴のある HER2 TKD 変異陽性非扁平上皮 NSCLC 患者）</u>

ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群では，RECIST 第 1.1 版に従った盲検下の中央独立判定により確定された ORR は，70.7%（53/75 名，95% CI：59.6，79.8，片側 p<0.0001）であった（表 4.9.1: 2）。ゾンゲルチニブ 240 mg QD 群では，確定された ORR（RECIST 第 1.1 版に従った盲検下の中央独立判定）は，84.2%（48/57 名，95% CI：72.6，91.5，片側 p<0.0001）であった（表 4.9.1: 2）。

ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群では，DOR の中央値の Kaplan-Meier 法による推定値は 14.13 カ月（95% CI：6.93，NC）であり，6 カ月時点の DOR の Kaplan-Meier 法による推定値は 70%（95% CI：55，81）であった（表 4.9.1: 3）。ゾンゲルチニブ 240 mg QD 群では，DOR の中央値の Kaplan-

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

Meier 法による推定値は 9.69 カ月（95% CI：8.12，11.04）であり，6 カ月時点の DOR の Kaplan-Meier 法による推定値は 75%（95% CI：60，85）であった（表 4.9.1: 3）。

ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群では，PFS の中央値は，12.35 カ月（95% CI：8.25，NC）であった（表 4.9.1: 4）。ゾンゲルチニブ 240 mg QD 群では，PFS の中央値は，9.96 カ月（95% CI：8.31，12.26）であった（表 4.9.1: 4）。

ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群では，治験薬を投与された患者 75 名中 72 名（96.0%，95% CI：88.9，98.6）で DC が認められた（表 4.9.1: 5）。240 mg QD 群では，治験薬を投与された患者 57 名の全員（100.0%，95% CI：93.7，100.0）で DC が認められた（表 4.9.1: 5）。

表 4.9.1: 2 用量群別の確定された OR 及び最良総合効果（RECIST 第 1.1 版，中央独立判定による評価）－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 1－TS

	Zongertinib			
	120 mg QD		240 mg QD	
Number of patients (N, %)	75	100.0	57	100.0
Patients with objective response (N, %)	53	70.7	48	84.2
95% CI (%)[1]	59.6, 79.8		72.6, 91.5	
p-value[2]	<0.0001		<0.0001	
Best overall response (N, %)				
Complete response (CR)	5	6.7	1	1.8
Partial response (PR)	48	64.0	47	82.5
Stable disease (SD)	19	25.3	9	15.8
Progressive disease (PD)	3	4.0	0	0.0
Not evaluable	0	0.0	0	0.0

CI：信頼区間，CR：完全奏効，OR：客観的奏効，PD：進行，PR：部分奏効，QD：1 日 1 回，RECIST：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン，SD：安定，TS：治験薬を投与された集団，TSAP：統計解析計画書 TSAP［CTD 5.3.5.2-06_1479-0001 試験_c38057979］に従い，PD 又は打ち切り後の奏効は無視した。
1 Wilson CI
2 片側 p 値

引用元：CTD 5.3.5.2-36_1479-0001 試験_206893_6126135_Table 15.2.2.1: 1～2

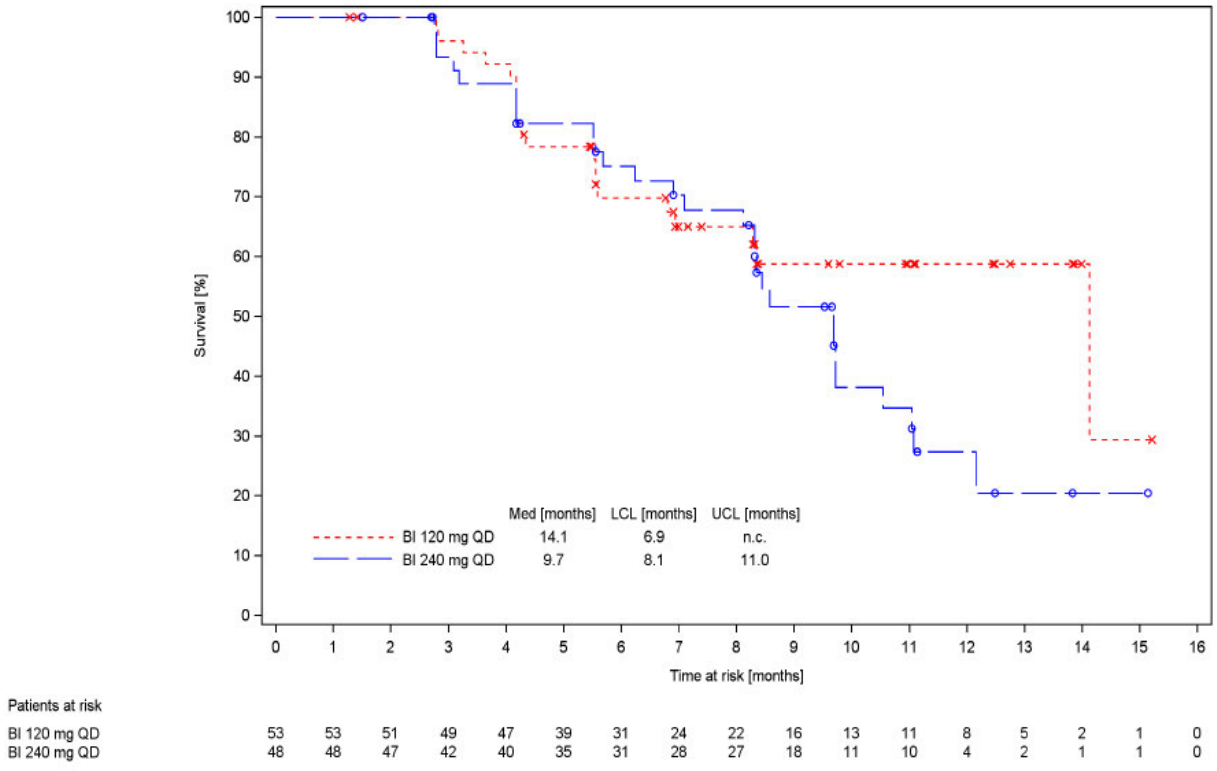
Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 4.9.1: 3　用量群別の DOR（RECIST 第 1.1 版，中央独立判定による評価）－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 1－TS

	Zongertinib			
	120 mg QD		240 mg QD	
Number of patients (N, %)	75	100.0	57	100.0
Patients with objective response (N, %)	53	70.7	48	84.2
DOR [months] by Kaplan-Meier estimates, median (95% CI)	14.13 (6.93, NC)		9.69 (8.12, 11.04)	
DOR ≥6 months by Kaplan-Meier estimates, percentage (95% CI)	70 (55, 81)		75 (60, 85)	
Observed number of patients with DOR [months] (N, %)	53	100.0	48	100.0
≥6	31	58.5	31	64.6

CI：信頼区間，DOR：奏効期間，NC：患者及び/又はイベントの発生数が十分ではないため算出不能，QD：1 日 1 回，RECIST：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン，TS：治験薬を投与された集団

引用元：CTD 5.3.5.2-36_1479-0001 試験_206893_6126135_Table 15.2.2.1: 2～3



DOR：奏効期間，LCL：下方管理限界，Med：中央値，n.c.：算出不能，QD：1 日 1 回，RECIST：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン，TS：治験薬を投与された集団，UCL：上方管理限界

引用元：CTD 5.3.5.2-36_1479-0001 試験_206893_6126135_Figure 15.2.2.1: 1

図 4.9.1: 1　用量群別の DOR（RECIST 第 1.1 版，中央独立判定による評価）の Kaplan-Meier 曲線－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 1－TS

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

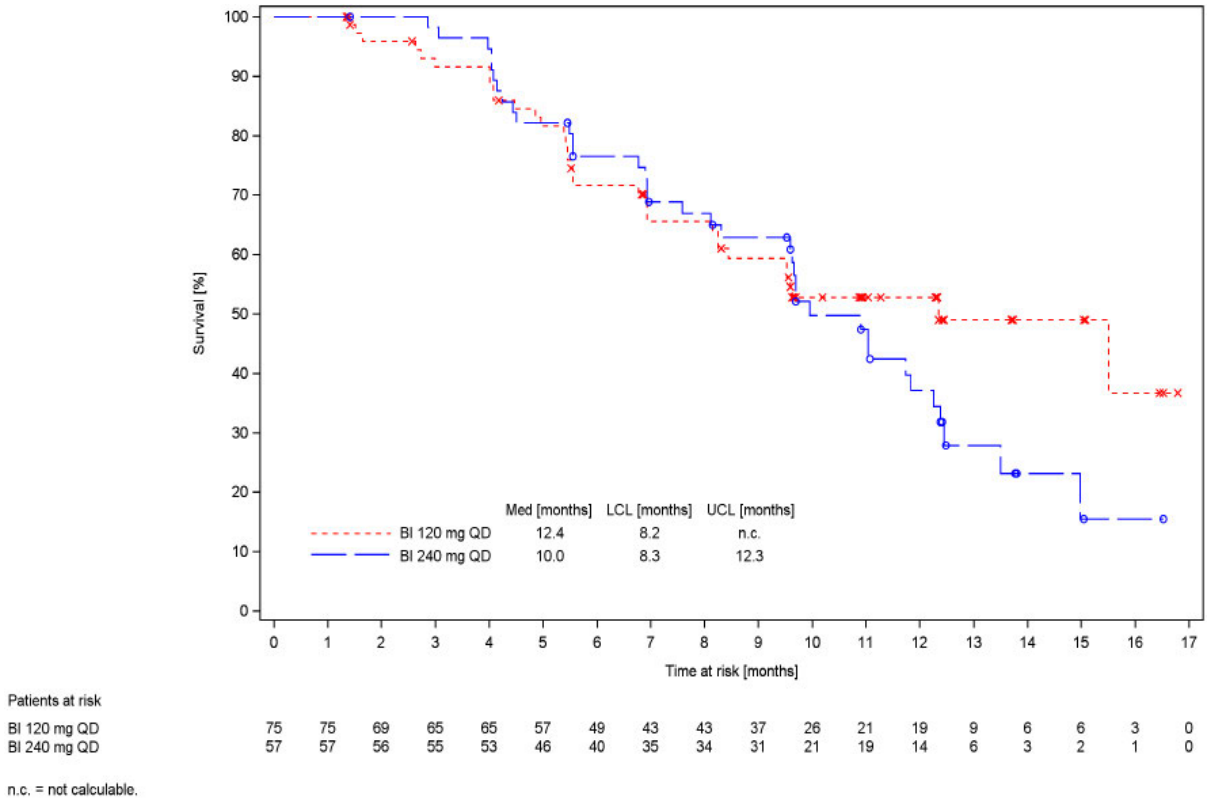
表 4.9.1: 4　用量群別の無増悪生存期間（RECIST 第 1.1 版，中央独立判定による評価）－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 1－TS

	Zongertinib			
	120 mg QD		240 mg QD	
Number of patients (N, %)	75	100.0	57	100.0
PFS time [months], median (95% CI)	12.35 (8.25, NC)		9.96 (8.31, 12.26)	
Probability of being alive and progression free at 6 months (95% CI)	0.72 (0.59, 0.81)		0.77 (0.63, 0.86)	
Patients with PFS event (N, %)	34	45.3	36	63.2
Documented progression	32	42.7	31	54.4
Death	2	2.7	5	8.8
Patients censored (N, %)[1]	41	54.7	21	36.8
No baseline assessment	0	0.0	0	0.0
No post-baseline assessment	0	0.0	0	0.0
New anti-cancer therapy	8	10.7	9	15.8
Two consecutive missed assessments	0	0.0	0	0.0
Early discontinuation	8	10.7	2	3.5
Treatment completion	0	0.0	0	0.0
Treatment ongoing[2]	25	33.3	10	17.5

CI：信頼区間，NC：患者及び/又はイベントの発生数が十分ではないため算出不能，PFS：無増悪生存期間，
QD：1 日 1 回，RECIST：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン，TS：治験薬を投与された集団
1　複数の理由で打ち切った場合，1 つの理由のみを示す。打ち切り理由の優先度は，表に示す順番に従っている。
2　イベント又は上記のその他の打ち切り理由のいずれも発生することなく治験薬の投与を継続している患者。

引用元：CTD 5.3.5.2-36_1479-0001 試験_206893_6126135_Table 15.2.2.1: 6～8

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



LCL：下方管理限界，Med：中央値，n.c.：算出不能，QD：1 日 1 回，RECIST：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン，TS：治験薬を投与された集団，UCL：上方管理限界

引用元：CTD 5.3.5.2-36_1479-0001 試験_206893_6126135_Figure 15.2.2.1: 2

図 4.9.1: 2 用量群別の無増悪生存率（RECIST 第 1.1 版，中央独立判定による評価）－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 1－TS

表 4.9.1: 5 用量群別の病勢コントロール（RECIST 第 1.1 版，中央独立判定による評価）－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 1－TS

	Zongertinib			
	120 mg QD		240 mg QD	
Number of patients (N, %)	75	100.0	57	100.0
Patients with disease control (N, %)	72	96.0	57	100.0
95% CI (%)[1]	88.9, 98.6		93.7, 100.0	
Duration of disease control by Kaplan-Meier estimates [months]				
Q1	5.55		6.77	
Median	15.51		9.96	
95% CI	8.44, NC		8.31, 12.26	
Q3	NC		13.50	

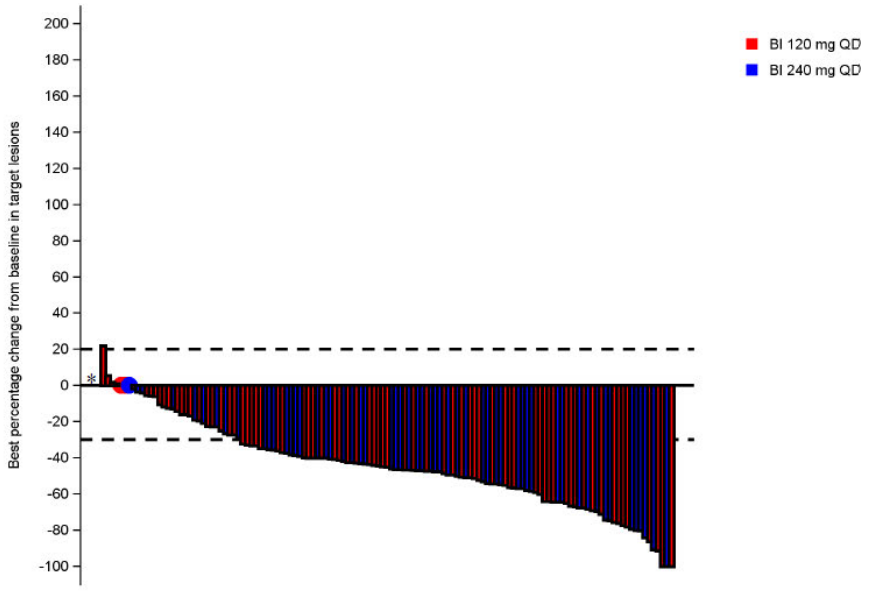
CI：信頼区間，NC：患者及び/又はイベントの発生数が十分ではないため算出不能，Q1：第 1 四分位数，Q3：第 3 四分位数，QD：1 日 1 回，RECIST：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン，TS：治験薬を投与された集団

1 Wilson CI

引用元：CTD 5.3.5.2-36_1479-0001 試験_206893_6126135_Table 15.2.2.1: 5

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

第 Ib 相コホート 1 の個別症例の最大縮小率（治験担当医師評価）の Waterfall plot より，ゾンゲルチニブは，様々な HER2 TKD 変異に対して強力な腫瘍縮小効果を有することが確認された（図 4.9.1: 3）。さらに，個別症例のベースラインからの腫瘍縮小率の経時的変化を示す Spider plot や，個別症例の PFS を示した Swimmer plot より，ゾンゲルチニブによる腫瘍縮小効果や病勢コントロールの効果が持続的であることが示された（図 4.9.1: 4～5）。



*1 名の患者は，標的病変のベースライン合計がないため表示されていない。

Bars represent patients whose index is sorted by maximum % decrease.

Negative values indicate a reduction in the sum of target lesion diameters and positive values an increase.

Figure 3.5 Waterfall plot of best % chg. from base. in target lesions according to RECIST v1.1 (inves. assess.)
Cohort 1, treated set

csap\r103-f-wfplot-fef1.sas 29APR2025

QD：1 日 1 回，RECIST：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン，TS：治験薬を投与された集団

引用元：CTD 5.3.5.2-41_1479-0001 試験_206893_11265509_Figure 3.5

図 4.9.1: 3 ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群及び 240 mg QD 群の Waterfall plot（治験担当医師判定）－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 1－TS

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

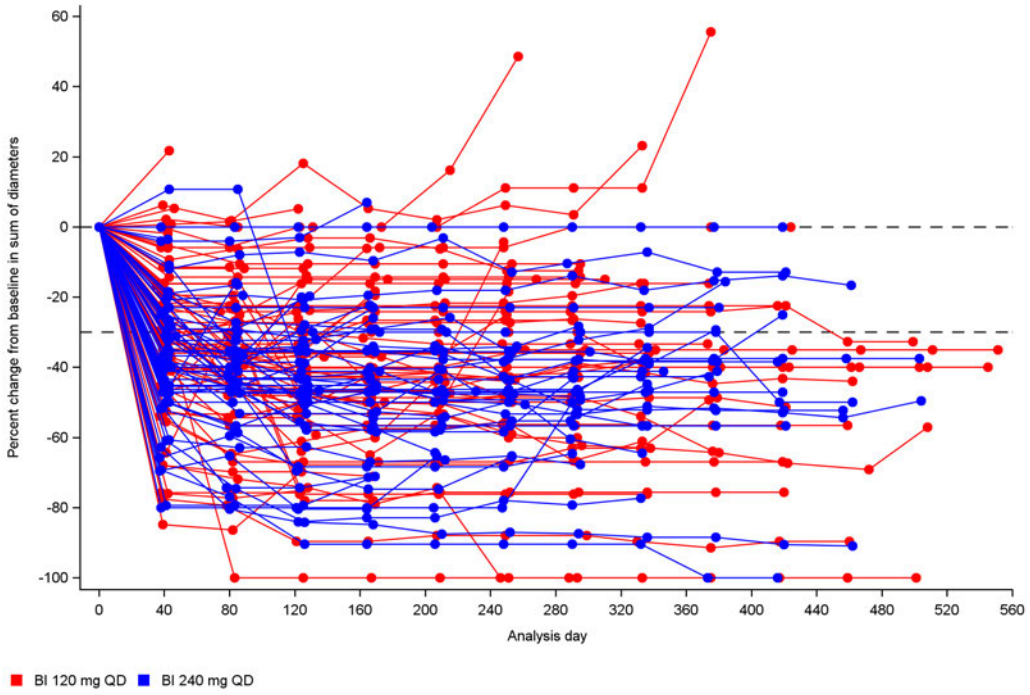


Figure 3.9 Spider plot percent change in sum of tumor diameters for target lesions of pts according to RECIST (inv. assess)
Cohort 1, treated set

1 patient(s) not displayed due to absence of baseline sum of target lesions.

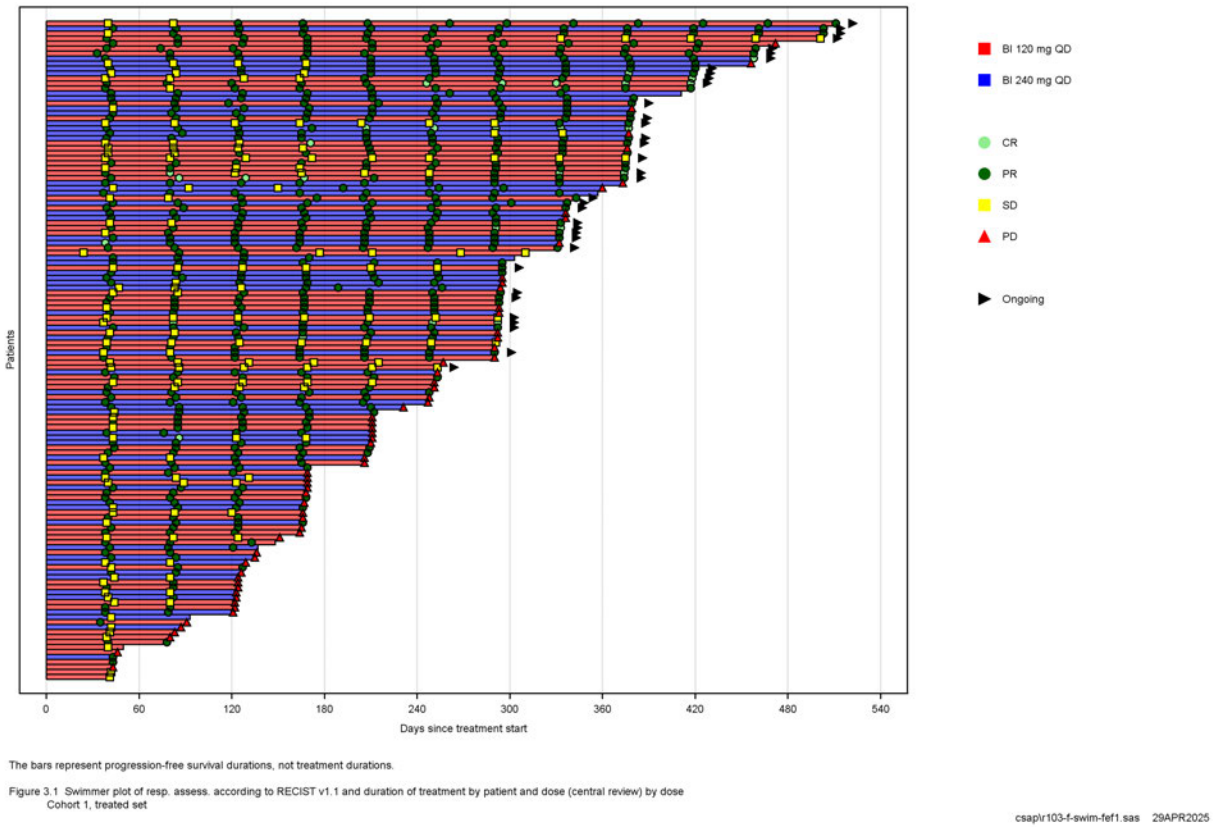
csap\r103-f-spider.sas 29APR2025

QD：1 日 1 回，RECIST：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン，TS：治験薬を投与された集団

引用元：CTD 5.3.5.2-41_1479-0001 試験_206893_11265509_Figure 3.9

図 4.9.1: 4　ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群及び 240 mg QD 群の Spider plot（治験担当医師判定）－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 1－TS

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



CR：完全奏効，PD：進行，PR：部分奏効，QD：1 日 1 回，RECIST：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン，SD：安定，TS：治験薬を投与された集団

引用元：CTD 5.3.5.2-41_1479-0001 試験_206893_11265509_Figure 3.1

図 4.9.1: 5　ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群及び 240 mg QD 群の Swimmer plot（中央独立判定）－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 1－TS

<u>第 Ib 相コホート 3（プラチナ製剤併用化学療法を含む全身治療歴のある非 TKD の HER2 変異陽性 NSCLC 患者及び HER2 TKD 変異陽性扁平上皮 NSCLC 患者）</u>

ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群では，RECIST 第 1.1 版に従った治験担当医師による評価により確定された ORR は，30.8%（8/26 名，95% CI：16.5，50.0）であった（表 4.9.1: 6）。ゾンゲルチニブ 240 mg QD 群では，確定された ORR（RECIST 第 1.1 版に従った治験担当医師による評価）は，20.0%（1/5 名，95% CI：3.6，62.4）であった（表 4.9.1: 6）。

ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群では，DOR（カ月）の中央値の Kaplan-Meier 法による推定値は，イベントの発生数が十分ではなかったため，未到達（95% CI：2.83，NC）であり，6 カ月時点の DOR の Kaplan-Meier 法による推定値は 51%（95% CI：12，81）であった（表 4.9.1: 7）。ゾンゲルチニブ 240 mg QD 群では，DOR の中央値の Kaplan-Meier 法による推定値は 6.93 カ月（95% CI：NC，NC）であり，6 カ月時点の DOR の Kaplan-Meier 法による推定値は 100%（95% CI：100，100）であった（表 4.9.1: 7）。

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

ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群では，PFS の中央値は，2.73 カ月（95% CI：2.10，4.17）であった（表 4.9.1: 8）。ゾンゲルチニブ 240 mg QD 群では，PFS の中央値は，4.11 カ月（95% CI：0.82，8.21）であった（表 4.9.1: 8）。

ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群では，治験薬を投与された患者 26 名中 18 名（69.2%，95% CI：50.0，83.5）で DC が認められた（表 4.9.1: 9）。240 mg QD 群では，治験薬を投与された患者 5 名中 4 名（80.0%，95% CI：37.6，96.4）で DC が認められた（表 4.9.1: 9）。

第 Ib 相コホート 3（TKD 変異以外の HER2 変異陽性非扁平上皮 NSCLC 患者）

ゾンゲルチニブ 120 mg QD を投与された，TKD 変異以外の HER2 変異を有する非扁平上皮 NSCLC 患者で評価可能な 20 名のうち，6 名（30.0%，95% CI：14.5，51.9）の患者が確定された PR であった［CTD 5.3.5.2-36_1479-0001 試験_206893_6126135_Section_11.4.1.2］。この PR の内訳は，細胞外ドメインに変異を有する患者 12 名中 3 名，膜貫通型ドメインに変異を有する患者 7 名中 3 名，及び細胞内ドメインに変異を有する患者 1 名中 0 名であった。最新のデータカットオフ時点（データカットオフ日：2024 年 11 月 29 日）のデータでも，HER2 遺伝子の TKD 以外の複数の変異に対してゾンゲルチニブは臨床効果を示した。

表 4.9.1: 6　用量群別の確定された OR 及び最良総合効果（RECIST 第 1.1 版，治験担当医師による評価）－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 3－TS

	Zongertinib			
	120 mg QD		240 mg QD	
Number of patients (N, %)	26	100.0	5	100.0
Patients with objective response (N, %)	8	30.8	1	20.0
95% CI (%)[1]	16.5, 50.0		3.6, 62.4	
Best overall response (N, %)				
Complete response (CR)[2]	1	3.8	0	0.0
Partial response (PR)	7	26.9	1	20.0
Stable disease (SD)	10	38.5	3	60.0
Progressive disease (PD)[2]	7	26.9	1	20.0
Not evaluable	1	3.8	0	0.0

CI：信頼区間，CR：完全奏効，OR：客観的奏効，PD：進行，PR：部分奏効，QD：1 日 1 回，RECIST：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン，SD：安定，TKD：チロシンキナーゼドメイン，TS：治験薬を投与された集団，TSAP：統計解析計画書

TSAP［CTD 5.3.5.2-06_1479-0001 試験_c38057979］に従い，PD 又は打ち切り後の奏効は無視した。

1　Wilson CI

2　ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群で CR であった 1 名（#[redacted]）及び PD であった 1 名（#[redacted]）は選択/除外基準からの逸脱（腺がん，TKD 変異）があった［CTD 5.3.5.2-36_1479-0001 試験_206893_6126135_Appendix 16.2.6_Listing 4.14，Appendix 16.2.3_Listing 5］。

引用元：CTD 5.3.5.2-36_1479-0001 試験_206893_6126135_Table 15.2.4.1: 1～2

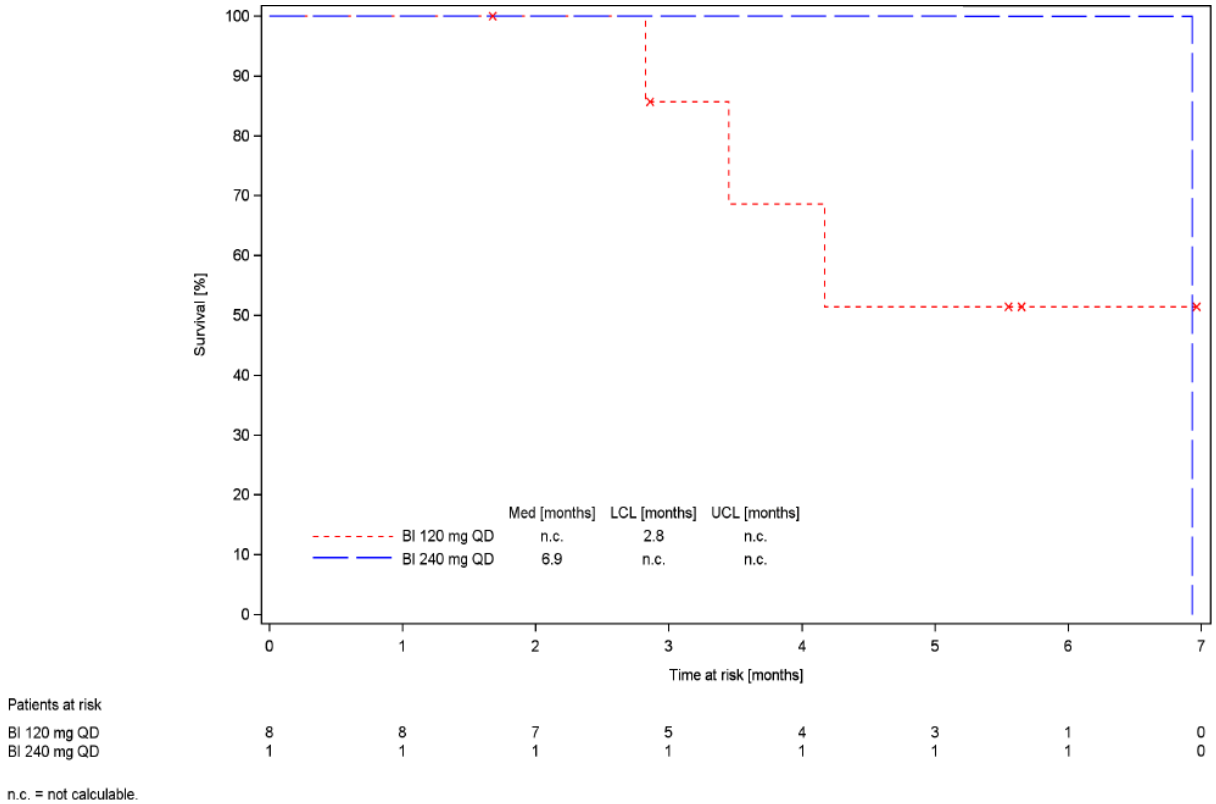
Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 4.9.1: 7　用量群別の DOR（RECIST 第 1.1 版，治験担当医師による評価）－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 3－TS

	Zongertinib			
	120 mg QD		240 mg QD	
Number of patients (N, %)	26	100.0	5	100.0
Patients with objective response (N, %)	8	30.8	1	20.0
DOR [months] by Kaplan-Meier estimates, median (95% CI)	NC (2.83, NC)		6.93 (NC, NC)	
DOR ≥6 months by Kaplan-Meier estimates, percentage (95% CI)	51 (12, 81)		100 (100, 100)	
Observed number of patients with DOR [months] (N, %)	8	100.0	1	100.0
≥6	1	12.5	1	100.0

CI：信頼区間，DOR：奏効期間，NC：患者及び/又はイベントの発生数が十分ではないため算出不能，QD：1 日 1 回，RECIST：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン，TS：治験薬を投与された集団

引用元：CTD 5.3.5.2-36_1479-0001 試験_206893_6126135_Table 15.2.4.1: 2～3



DOR：奏効期間，LCL：下方管理限界，Med：中央値，n.c.：算出不能，QD：1 日 1 回，RECIST：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン，TS：治験薬を投与された集団，UCL：上方管理限界

引用元：CTD 5.3.5.2-36_1479-0001 試験_206893_6126135_Figure 15.2.4.1: 1

図 4.9.1: 6　用量群別の DOR（RECIST 第 1.1 版，治験担当医師による評価）の Kaplan-Meier 曲線－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 3－TS

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

表 4.9.1: 8　用量群別の無増悪生存期間（RECIST 第 1.1 版，治験担当医師による評価）－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 3－TS

	Zongertinib			
	120 mg QD		240 mg QD	
Number of patients (N, %)	26	100.0	5	100.0
PFS time [months], median (95% CI)	2.73 (2.10, 4.17)		4.11 (0.82, 8.21)	
Probability of being alive and progression free at 6 months (95% CI)	0.18 (0.05, 0.38)		0.40 (0.05, 0.75)	
Patients with PFS event (N, %)	19	73.1	5	100.0
Documented progression	17	65.4	4	80.0
Death	2	7.7	1	20.0
Patients censored (N, %)[1]	7	26.9	0	0.0
No baseline assessment	0	0.0	0	0.0
No post-baseline assessment	0	0.0	0	0.0
New anti-cancer therapy	0	0.0	0	0.0
Two consecutive missed assessments	0	0.0	0	0.0
Early discontinuation	0	0.0	0	0.0
Treatment completion	0	0.0	0	0.0
Treatment ongoing[2]	7	26.9	0	0.0

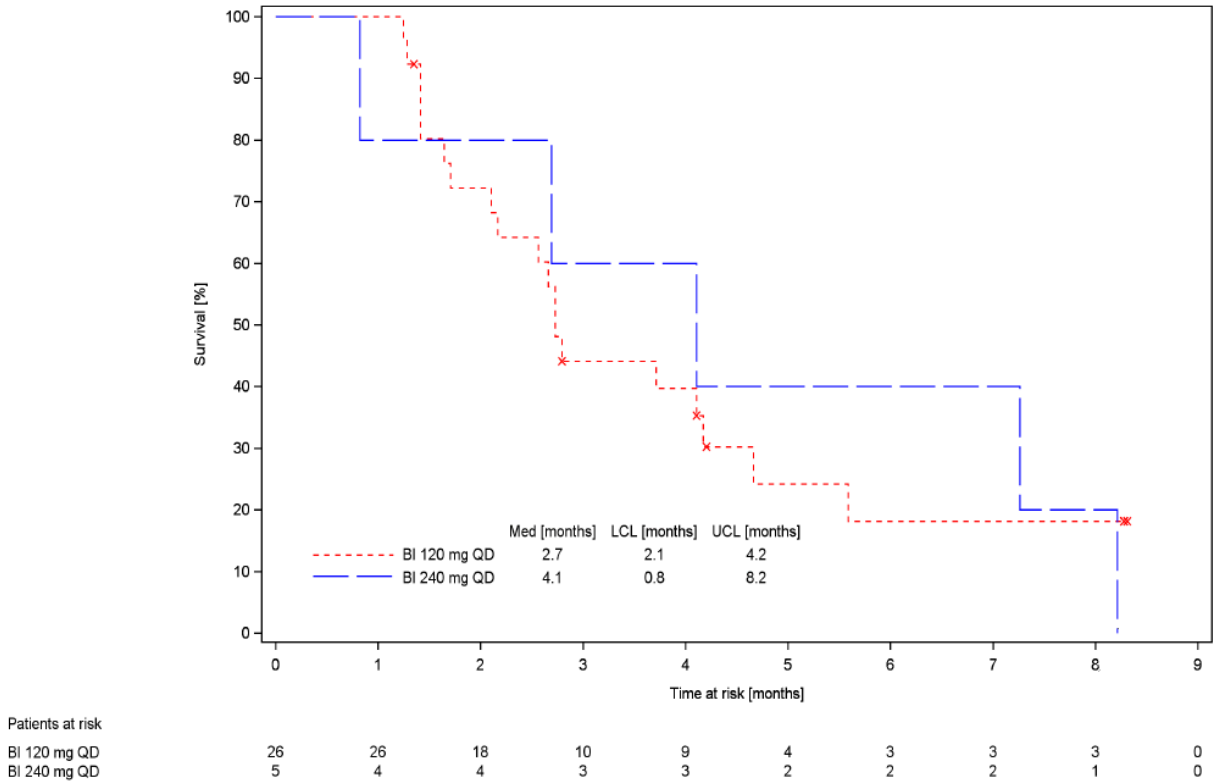
CI：信頼区間，PFS：無増悪生存期間，QD：1 日 1 回，RECIST：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン，TS：治験薬を投与された集団

1　複数の理由で打ち切った場合，1 つの理由のみを示す。打ち切り理由の優先度は，表に示す順番に従っている。

2　イベント又は上記のその他の打ち切り理由のいずれも発生することなく治験薬の投与を継続している患者。

引用元：CTD 5.3.5.2-36_1479-0001 試験_206893_6126135_Table 15.2.4.1: 6～8

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



LCL：下方管理限界，Med：中央値，QD：1 日 1 回，RECIST：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン，TS：治験薬を投与された集団，UCL：上方管理限界

引用元：CTD 5.3.5.2-36_1479-0001 試験_206893_6126135_Figure 15.2.4.1: 2

図 4.9.1: 7　用量群別の無増悪生存率（RECIST 第 1.1 版，治験担当医師による評価）－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 3－TS

表 4.9.1: 9　用量群別の病勢コントロール（RECIST 第 1.1 版，治験担当医師による評価）－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 3－TS

	Zongertinib			
	120 mg QD		240 mg QD	
Number of patients (N, %)	26	100.0	5	100.0
Patients with disease control (N, %)	18	69.2	4	80.0
95% CI (%)[1]	50.0, 83.5		37.6, 96.4	
Duration of disease control by Kaplan-Meier estimates [months]				
Q1	2.73		3.40	
Median	4.17		5.68	
95% CI	2.73, NC		2.69, 8.21	
Q3	NC		7.74	

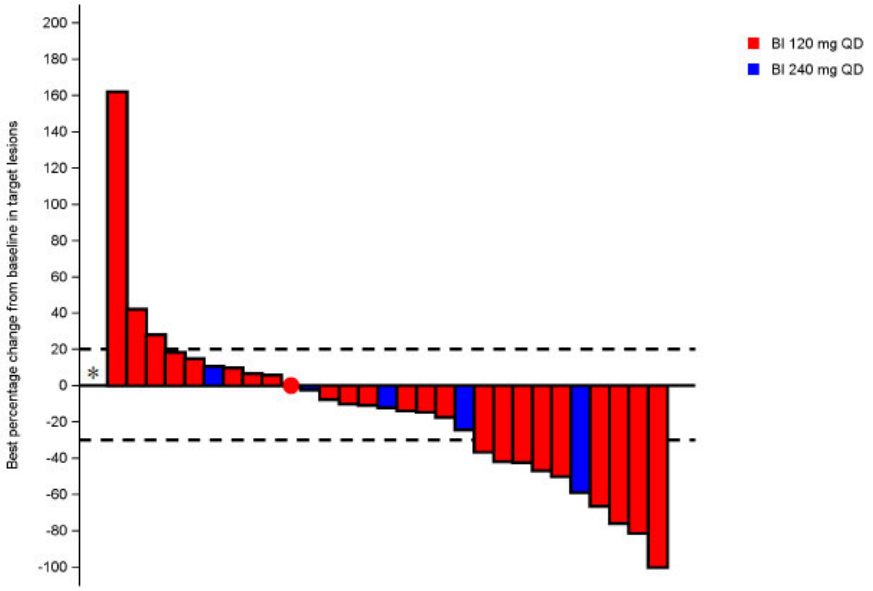
CI：信頼区間，NC：患者及び/又はイベントの発生数が十分ではないため算出不能，Q1：第 1 四分位数，Q3：第 3 四分位数，QD：1 日 1 回，RECIST：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン，TS：治験薬を投与された集団

1　Wilson CI

引用元：CTD 5.3.5.2-36_1479-0001 試験_206893_6126135_Table 15.2.4.1: 5

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

第 Ib 相コホート 3 の個別症例の最大縮小率（治験担当医師評価）の Waterfall plot より，腫瘍縮小が認められなかった症例も確認されたものの，半数以上の症例で何らかの腫瘍縮小が確認され，ゾンゲルチニブが HER2 非 TKD 変異を有する患者に対しても抗腫瘍効果を有することが確認された（図 4.9.1: 8）。個別症例のベースラインからの腫瘍縮小率の経時的変化を示す Spider plot や，個別症例の PFS を示した Swimmer plot より，全体的にゾンゲルチニブによる腫瘍縮小効果や病勢コントロールの効果が持続的であることが示された（図 4.9.1: 9～10）。



*2 名の患者は，標的病変のベースライン後の有効な測定値がないため表示されていない。

Bars represent patients whose index is sorted by maximum % decrease.

Negative values indicate a reduction in the sum of target lesion diameters and positive values an increase.

Figure 3.8 Waterfall plot of best % chg. from base. in target lesions according to RECIST v1.1 (inves. assess.)
Cohort 3 , treated set

csap\r103-f-wfplot-fef1.sas 29APR2025

QD：1 日 1 回，RECIST：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン，TS：治験薬を投与された集団

引用元：CTD 5.3.5.2-41_1479-0001 試験_206893_11265509_Figure 3.8

図 4.9.1: 8　ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群及び 240 mg QD 群の Waterfall plot（治験担当医師判定）－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 3－TS

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

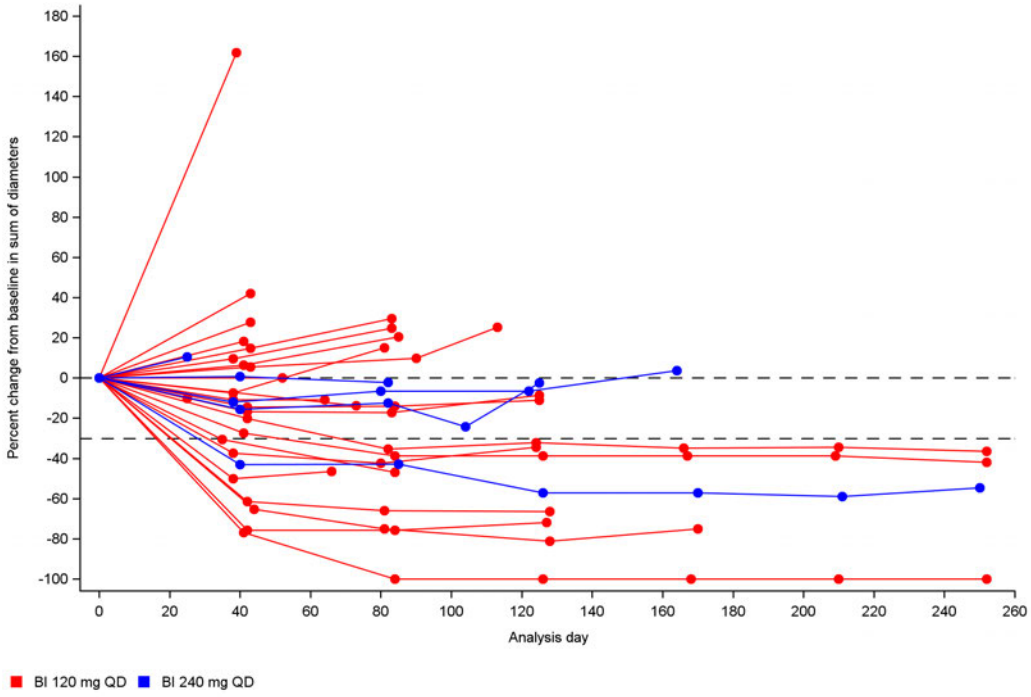


Figure 3.12 Spider plot percent change in sum of tumor diameters for target lesions of pts according to RECIST (inv. assess)
Cohort 3 , treated set

2 patient(s) not displayed due to absence of baseline sum of target lesions.

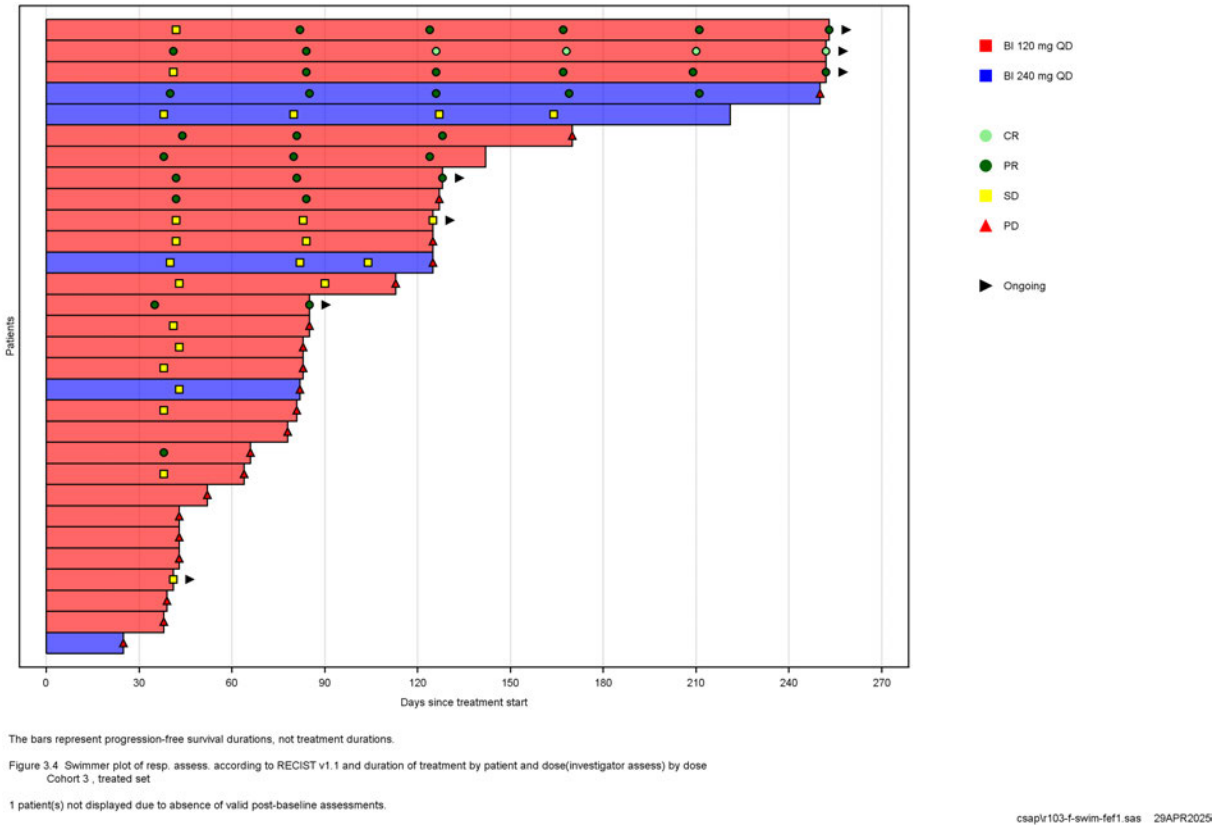
csap\r103-f-spider.sas 29APR2025

QD：1 日 1 回，RECIST：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン，TS：治験薬を投与された集団

引用元：CTD 5.3.5.2-41_1479-0001 試験_206893_11265509_Figure 3.12

図 4.9.1: 9 ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群及び 240 mg QD 群の Spider plot（治験担当医師判定）－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 3－TS

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



CR：完全奏効，PD：進行，PR：部分奏効，QD：1 日 1 回，RECIST：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン，SD：安定，TS：治験薬を投与された集団

引用元：CTD 5.3.5.2-41_1479-0001 試験_206893_11265509_Figure 3.4

図 4.9.1: 10　ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群及び 240 mg QD 群の Swimmer plot（治験担当医師判定）－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 3－TS

第 Ib 相コホート 4（前治療歴の有無を問わない，活動性脳転移を有する HER2 TKD 変異陽性 NSCLC 患者）

ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群では，RECIST 第 1.1 版に従った盲検下の中央独立判定により確定された ORR は，60.0%（18/30 名，95% CI：42.3，75.4）であった（表 4.9.1: 10）。ゾンゲルチニブ 240 mg QD 群では，確定された ORR（RECIST 第 1.1 版に従った盲検下の中央独立判定）は，0.0%（0/1 名，95% CI：0.0，79.3）であった（表 4.9.1: 10）。

ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群では，DOR の中央値の Kaplan-Meier 法による推定値は 4.14 カ月（95% CI：2.83，NC）であり，6 カ月時点の DOR の Kaplan-Meier 法による推定値は 48%（95% CI：19，73）であった（表 4.9.1: 11）。ゾンゲルチニブ 240 mg QD 群では，奏効例が確認されず，イベントの発生数が十分ではなかったため，DOR の中央値及び 6 カ月時点の DOR の Kaplan-Meier 法による推定値は算出不能であった（表 4.9.1: 11）。

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

ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群では，PFS の中央値は，5.55 カ月（95% CI：4.14，NC）であった（表 4.9.1: 12）。ゾンゲルチニブ 240 mg QD 群では，PFS の中央値は，10.91 カ月（95% CI：NC，NC）であった（表 4.9.1: 12）。

ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群では，治験薬を投与された患者 30 名中 28 名（93.3%，95% CI：78.7，98.2）で DC が認められた（表 4.9.1: 13）。240 mg QD 群では，治験薬を投与された患者 1 名中 1 名（100.0%，95% CI：20.7，100.0）で DC が認められた（表 4.9.1: 13）。

第 Ib 相コホート 4 の患者の CNS 領域での RANO-BM に従ったゾンゲルチニブの有効性評価の結果を以下に示す。

ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群では，RANO-BM に従った盲検下の中央独立判定により確定された ORR は，43.3%（13/30 名，95% CI：27.4，60.8）であった（表 4.9.1: 14）。ゾンゲルチニブ 240 mg QD 群では，確定された ORR（RECIST 第 1.1 版に従った盲検下の中央独立判定）は，0.0%（0/1 名，95% CI：0.0，79.3）であった（表 4.9.1: 14）。

ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群では，DOR（カ月）の中央値の Kaplan-Meier 法による推定値は，イベントの発生数が十分ではなかったため，未到達（95% CI：4.04，NC）であり，6 カ月時点の DOR の Kaplan-Meier 法による推定値は 67%（95% CI：19，90）であった（表 4.9.1: 15）。ゾンゲルチニブ 240 mg QD 群では，DOR（カ月）の中央値の Kaplan-Meier 法による推定値は，イベントの発生数が十分ではなかったため，未到達（95% CI：NC，NC）であり，6 カ月時点の DOR の Kaplan-Meier 法による推定値は算出不能であった（表 4.9.1: 15）。

ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群では，PFS（カ月）の中央値は，イベントの発生数が十分ではなかったため，未到達（95% CI：5.39，NC）であった（表 4.9.1: 16）。ゾンゲルチニブ 240 mg QD 群では，PFS（カ月）の中央値は，イベントの発生数が十分ではなかったため，未到達（95% CI：NC，NC）であった（表 4.9.1: 16）。

ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群では，治験薬を投与された患者 30 名中 23 名（76.7%，95% CI：59.1，88.2）で DC が認められた（表 4.9.1: 17）。240 mg QD 群では，治験薬を投与された患者 1 名中 1 名（100.0%，95% CI：20.7，100.0）で DC が認められた（表 4.9.1: 17）。

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

表 4.9.1: 10 用量群別の確定された OR 及び最良総合効果（RECIST 第 1.1 版，中央独立判定による評価）－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 4－TS

	Zongertinib			
	120 mg QD		240 mg QD	
Number of patients (N, %)	30	100.0	1	100.0
Patients with objective response (N, %)	18	60.0	0	0.0
95% CI (%)[1]	42.3, 75.4		0.0, 79.3	
Best overall response (N, %)				
Complete response (CR)	0	0.0	0	0.0
Partial response (PR)	18	60.0	0	0.0
Stable disease (SD)	10	33.3	1	100.0
Progressive disease (PD)	1	3.3	0	0.0
Not evaluable	1	3.3	0	0.0

CI：信頼区間，CR：完全奏効，OR：客観的奏効，PD：進行，PR：部分奏効，QD：1 日 1 回，RECIST：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン，SD：安定，TS：治験薬を投与された集団，TSAP：統計解析計画書 TSAP［CTD 5.3.5.2-06_1479-0001 試験_c38057979］に従い，PD 又は打ち切り後の奏効は無視した。
1 Wilson CI

引用元：CTD 5.3.5.2-36_1479-0001 試験_206893_6126135_Table 15.2.5.1: 1～2

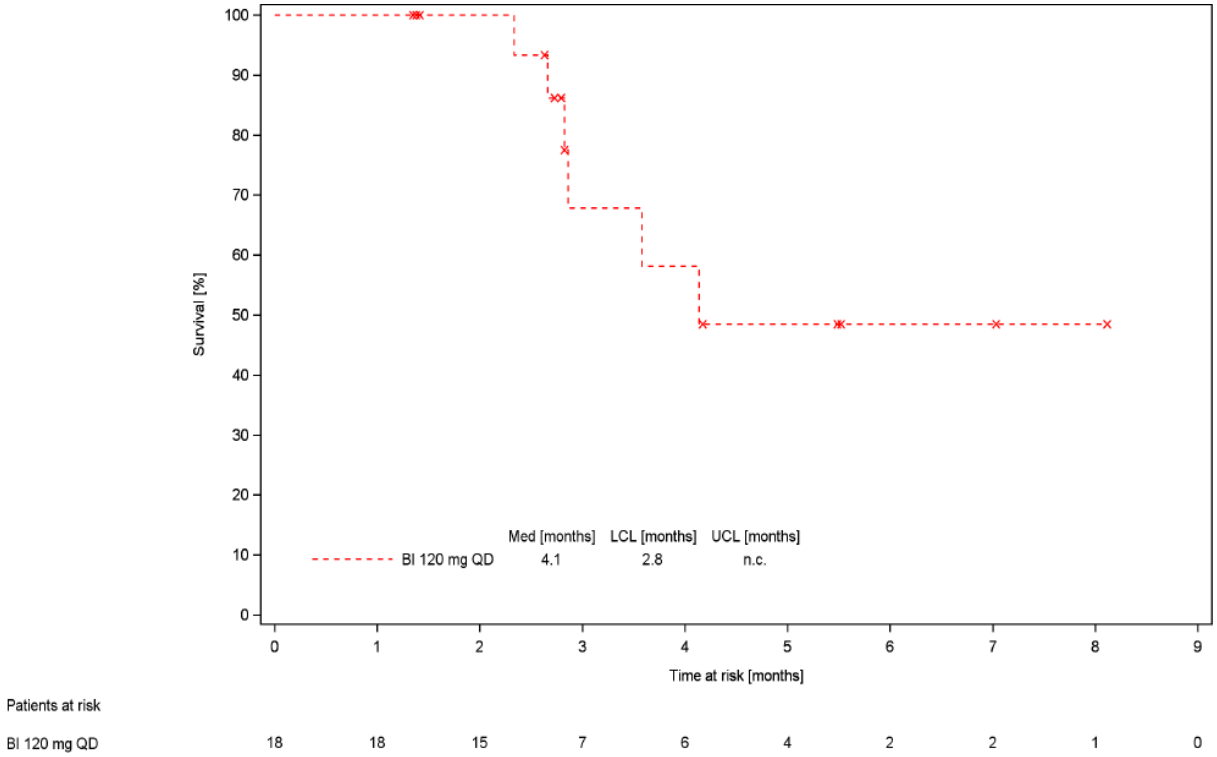
表 4.9.1: 11 用量群別の DOR（RECIST 第 1.1 版，中央独立判定による評価）－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 4－TS

	Zongertinib			
	120 mg QD		240 mg QD	
Number of patients (N, %)	30	100.0	1	100.0
Patients with objective response (N, %)	18	60.0	0	0.0
DOR [months] by Kaplan-Meier estimates, median (95% CI)	4.14 (2.83, NC)		NC	
DOR ≥6 months by Kaplan-Meier estimates, percentage (95% CI)	48 (19, 73)		-	
Observed number of patients with DOR [months] (N, %)	18	100.0	0	0.0
≥6	2	11.1	0	0.0

CI：信頼区間，DOR：奏効期間，NC：患者及び/又はイベントの発生数が十分ではないため算出不能，QD：1 日 1 回，RECIST：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン，TS：治験薬を投与された集団

引用元：CTD 5.3.5.2-36_1479-0001 試験_206893_6126135_Table 15.2.5.1: 2～3

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



n.c. = not calculable.

DOR：奏効期間，LCL：下方管理限界，Med：中央値，n.c.：算出不能，QD：1 日 1 回，RECIST：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン，TS：治験薬を投与された集団，UCL：上方管理限界

引用元：CTD 5.3.5.2-36_1479-0001 試験_206893_6126135_Figure 15.2.5.1: 1

図 4.9.1: 11 ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群の DOR（RECIST 第 1.1 版，中央独立判定による評価）の Kaplan-Meier 曲線－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 4－TS

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

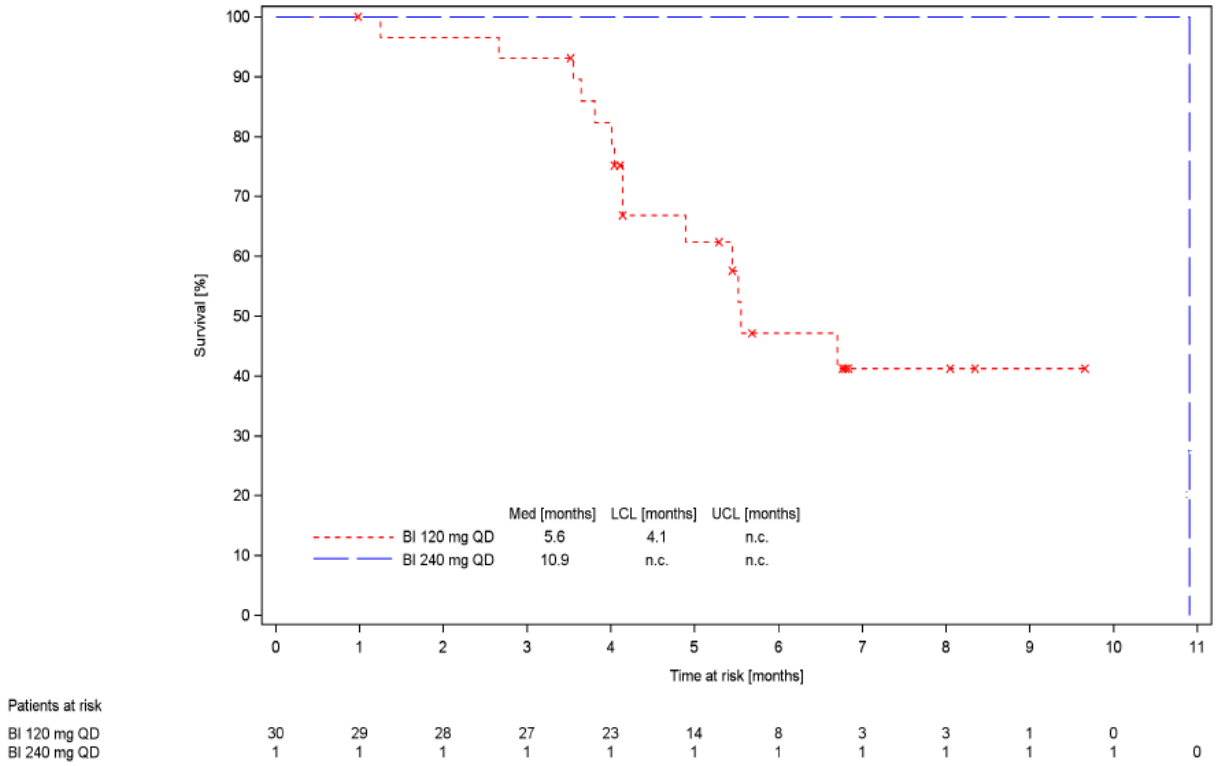
表 4.9.1: 12　用量群別の無増悪生存期間（RECIST 第 1.1 版，中央独立判定による評価）－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 4－TS

	Zongertinib			
	120 mg QD		240 mg QD	
Number of patients (N, %)	30	100.0	1	100.0
PFS time [months], median (95% CI)	5.55 (4.14, NC)		10.91 (NC, NC)	
Probability of being alive and progression free at 6 months (95% CI)	0.47 (0.26, 0.66)		1.00 (1.00, 1.00)	
Patients with PFS event (N, %)	14	46.7	1	100.0
Documented progression	12	40.0	1	100.0
Death	2	6.7	0	0.0
Patients censored (N, %)[1]	16	53.3	0	0.0
No baseline assessment	0	0.0	0	0.0
No post-baseline assessment	0	0.0	0	0.0
New anti-cancer therapy	2	6.7	0	0.0
Two consecutive missed assessments	0	0.0	0	0.0
Early discontinuation	3	10.0	0	0.0
Treatment completion	0	0.0	0	0.0
Treatment ongoing[2]	11	36.7	0	0.0

CI：信頼区間，NC：患者及び/又はイベントの発生数が十分ではないため算出不能，PFS：無増悪生存期間，
QD：1 日 1 回，RECIST：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン，TS：治験薬を投与された集団
1　複数の理由で打ち切った場合，1 つの理由のみを示す。打ち切り理由の優先度は，表に示す順番に従っている。
2　イベント又は上記のその他の打ち切り理由のいずれも発生することなく治験薬の投与を継続している患者。

引用元：CTD 5.3.5.2-36_1479-0001 試験_206893_6126135_Table 15.2.5.1: 6～8

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



LCL：下方管理限界，Med：中央値，n.c.：算出不能，QD：1 日 1 回，RECIST：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン，TS：治験薬を投与された集団，UCL：上方管理限界

引用元：CTD 5.3.5.2-36_1479-0001 試験_206893_6126135_Figure 15.2.5.1: 2

図 4.9.1: 12　用量群別の無増悪生存率（RECIST 第 1.1 版，中央独立判定による評価）－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 4－TS

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

表 4.9.1: 13　用量群別の病勢コントロール（RECIST 第 1.1 版，中央独立判定による評価）－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 4－TS

	Zongertinib			
	120 mg QD		240 mg QD	
Number of patients (N, %)	30	100.0	1	100.0
Patients with disease control (N, %)	28	93.3	1	100.0
95% CI (%)[1]	78.7, 98.2		20.7, 100.0	
Duration of disease control by Kaplan-Meier estimates [months]				
Q1	4.14		10.91	
Median	5.55		10.91	
95% CI	4.14, NC		NC, NC	
Q3	NC		10.91	

CI：信頼区間，NC：患者及び/又はイベントの発生数が十分ではないため算出不能，Q1：第 1 四分位数，Q3：第 3 四分位数，QD：1 日 1 回，RECIST：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン，TS：治験薬を投与された集団
1　Wilson CI

引用元：CTD 5.3.5.2-36_1479-0001 試験_206893_6126135_Table 15.2.5.1: 5

表 4.9.1: 14　CNS 病変での用量群別の確定された OR 及び最良総合効果（RANO-BM，中央独立判定による評価）－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 4－TS

	Zongertinib			
	120 mg QD		**240 mg QD**	
Number of patients	30	-	1	-
Number of RANO−BM eligible patients (N, %)	30	100.0	1	100.0
Patients with objective response (N, %)	13	43.3	0	0.0
95% CI (%)[1]	27.4, 60.8		0.0, 79.3	
Best overall response (N %)				
Complete response (CR)	1	3.3	0	0.0
Partial response (PR)	12	40.0	0	0.0
Stable disease (SD)	10	33.3	1	100.0
Progressive disease (PD)	1	3.3	0	0.0
Not evaluable	6	20.0	0	0.0

CI：信頼区間，CNS：中枢神経系，CR：完全奏効，OR：客観的奏効，PD：進行，PR：部分奏効，QD：1 日 1 回，RANO-BM：Response Assessment in Neuro-Oncology 脳転移基準，SD：安定，TS：治験薬を投与された集団，TSAP：統計解析計画書
TSAP［CTD 5.3.5.2-06_1479-0001 試験_c38057979］に従い，PD 又は打ち切り後の奏効は無視した。
1　Wilson CI

引用元：CTD 5.3.5.2-36_1479-0001 試験_206893_6126135_Table 15.2.5.1: 12～13

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

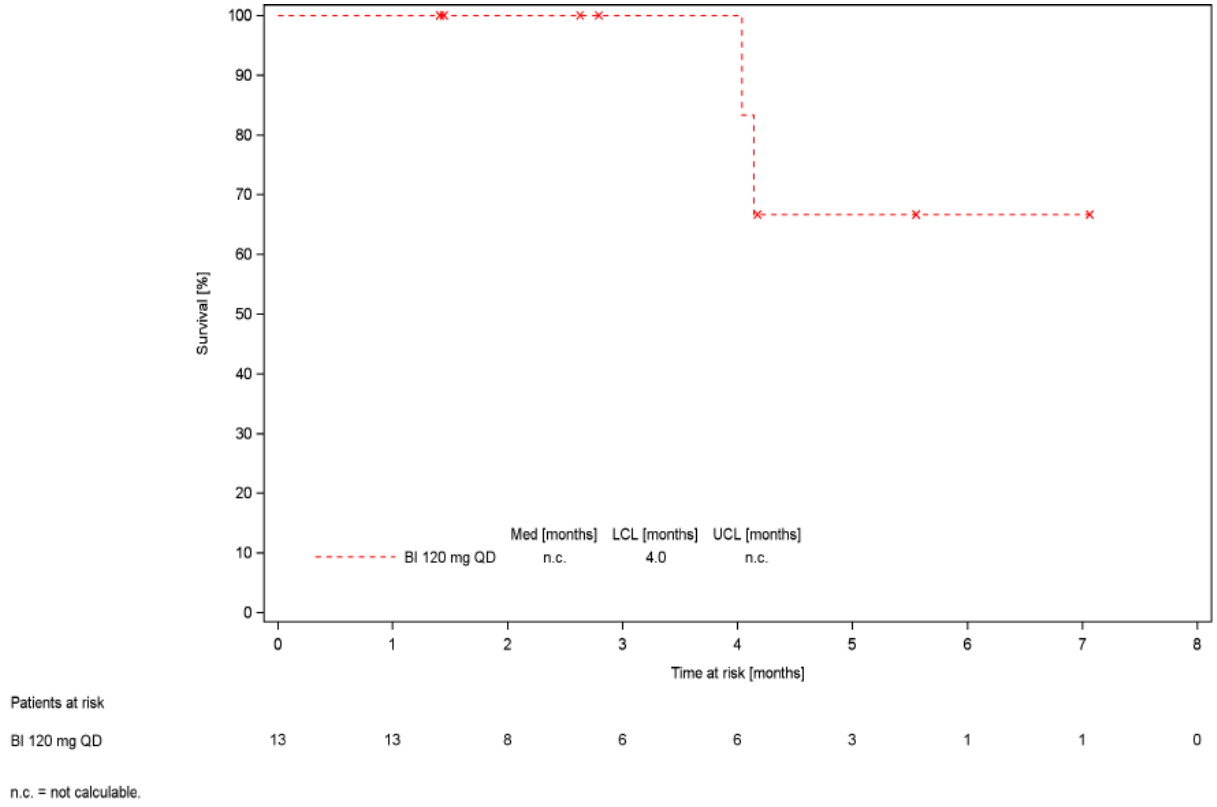
表 4.9.1: 15 CNS 病変での用量群別の DOR（RANO-BM，中央独立判定による評価）－ Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 4－TS

	Zongertinib			
	120 mg QD		240 mg QD	
Number of patients	30	-	1	-
Number of RANO−BM eligible patients (N, %)	30	100.0	1	100.0
Patients with objective response (N, %)	13	43.3	0	0.0
DOR [months] by Kaplan-Meier estimates, median (95% CI)	NC (4.04, NC)		NC	
DOR ≥6 months by Kaplan-Meier estimates, percentage (95% CI)	67 (19, 90)		-	
Observed number of patients with DOR [months] (N, %)	13	100.0	0	0.0
≥6	1	7.7	0	0.0

CI：信頼区間，CNS：中枢神経系，DOR：奏効期間，NC：患者及び/又はイベントの発生数が十分ではないため算出不能，QD：1 日 1 回，RANO-BM：Response Assessment in Neuro-Oncology 脳転移基準，TS：治験薬を投与された集団

引用元：CTD 5.3.5.2-36_1479-0001 試験_206893_6126135_Table 15.2.5.1: 13～14

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



DOR：奏効期間，CNS：中枢神経系，LCL：下方管理限界，Med：中央値，n.c.：算出不能，QD：1 日 1 回，RANO-BM：Response Assessment in Neuro-Oncology 脳転移基準，TS：治験薬を投与された集団，UCL：上方管理限界

引用元：CTD 5.3.5.2-36_1479-0001 試験_206893_6126135_Figure 15.2.5.1: 5

図 4.9.1: 13　CNS 病変でのゾンゲルチニブ 120 mg QD 群の DOR（RANO-BM，中央独立判定による評価）の Kaplan-Meier 曲線－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 4－TS

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

表 4.9.1: 16　CNS 病変での用量群別の無増悪生存期間（RANO-BM，中央独立判定による評価）－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 4－TS

	Zongertinib			
	120 mg QD		240 mg QD	
Number of patients (N, %)	30	-	1	-
Number of RANO−BM eligible patients (N, %)	30	100.0	1	100.0
PFS time [months], median (95% CI)	NC (5.39, NC)		NC (NC, NC)	
Probability of being alive and progression free at 6 months (95% CI)	0.63 (0.36, 0.81)		1.00 (1.00, 1.00)	
Patients with PFS event (N, %)	7	23.3	0	0.0
Documented progression	6	20.0	0	0.0
Death	1	3.3	0	0.0
Patients censored (N, %)[1]	23	76.7	1	100.0
No baseline assessment	0	0.0	0	0.0
No post-baseline assessment	5	16.7	0	0.0
New anti-cancer therapy	1	3.3	0	0.0
Two consecutive missed assessments	0	0.0	0	0.0
Early discontinuation	6	20.0	0	0.0
Treatment completion	0	0.0	0	0.0
Treatment ongoing[2]	11	36.7	1	100.0

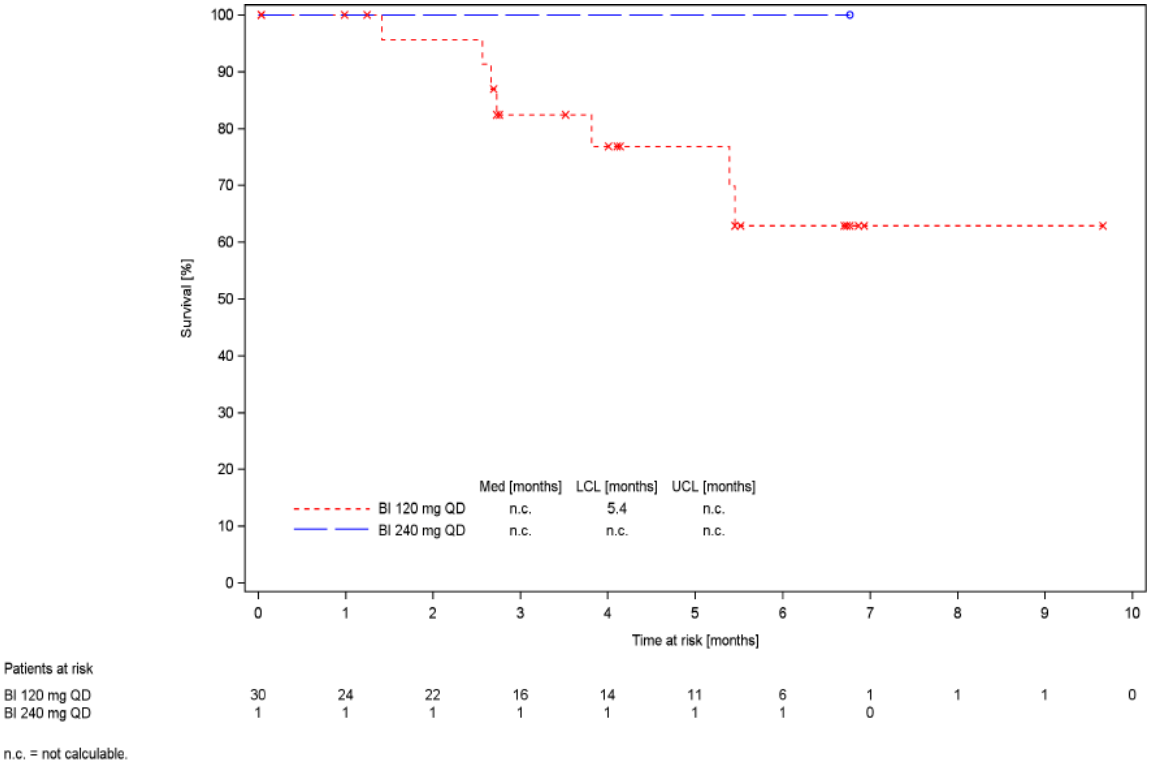
CI：信頼区間，CNS：中枢神経系，NC：患者及び/又はイベントの発生数が十分ではないため算出不能，PFS：無増悪生存期間，QD：1 日 1 回，RANO-BM：Response Assessment in Neuro-Oncology 脳転移基準，TS：治験薬を投与された集団

1　複数の理由で打ち切った場合，1 つの理由のみを示す。打ち切り理由の優先度は，表に示す順番に従っている。

2　イベント又は上記のその他の打ち切り理由のいずれも発生することなく治験薬の投与を継続している患者。

引用元：CTD 5.3.5.2-36_1479-0001 試験_206893_6126135_Table 15.2.5.1: 17～19

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



CNS：中枢神経系，LCL：下方管理限界，Med：中央値，n.c.：算出不能，QD：1 日 1 回，RANO-BM：Response Assessment in Neuro-Oncology 脳転移基準，TS：治験薬を投与された集団，UCL：上方管理限界

引用元：CTD 5.3.5.2-36_1479-0001 試験_206893_6126135_Figure 15.2.5.1: 6

図 4.9.1: 14　CNS 病変での用量群別の無増悪生存率（RANO-BM，中央独立判定による評価）－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 4－TS

表 4.9.1: 17　CNS 病変での用量群別の病勢コントロール（RANO-BM，中央独立判定による評価）－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 4－TS

	Zongertinib			
	120 mg QD		240 mg QD	
Number of patients	30	-	1	-
Number of RANO−BM eligible patients (N, %)	30	100.0	1	100.0
Patients with disease control (N, %)	23	76.7	1	100.0
95% CI (%)[1]	59.1, 88.2		20.7, 100.0	
Duration of disease control by Kaplan-Meier estimates [months]				
Q1	5.39		NC	
Median	NC		NC	
95% CI	5.39, NC		NC	
Q3	NC		NC	

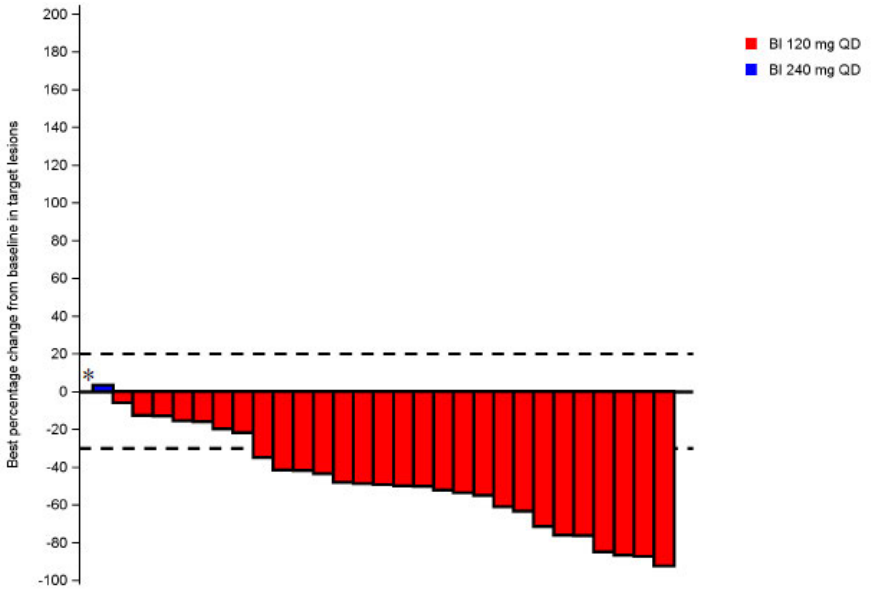
CI：信頼区間，CNS：中枢神経系，NC：患者及び/又はイベントの発生数が十分ではないため算出不能，Q1：第 1 四分位数，Q3：第 3 四分位数，QD：1 日 1 回，RANO-BM：Response Assessment in Neuro-Oncology 脳転移基準，TS：治験薬を投与された集団

1　Wilson CI

引用元：CTD 5.3.5.2-36_1479-0001 試験_206893_6126135_Table 15.2.5.1: 16

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

第 Ib 相コホート 4 の個別症例の最大縮小率（治験担当医師評価）の Waterfall plot より，ゾンゲルチニブは，前治療歴にかかわらず，活動性脳転移を有する HER2 TKD 変異陽性 NSCLC 患者に対しても，腫瘍縮小効果を有することが確認された（図 4.9.1: 15）。個別症例のベースラインからの腫瘍縮小率の経時的変化を示す Spider plot や，個別症例の PFS を示した Swimmer plot より，ゾンゲルチニブによる腫瘍縮小効果や病勢コントロールの効果が持続的であることが示された（図 4.9.1: 16～17）。



*2 名の患者は，標的病変のベースライン後の有効な測定値がないため表示されていない。

Bars represent patients whose index is sorted by maximum % decrease.

Negative values indicate a reduction in the sum of target lesion diameters and positive values an increase.

Figure 3.6 Waterfall plot of best % chg. from base. in target lesions according to RECIST v1.1 (inves. assess.)
Cohort 4, treated set

csap\r103-f-wfplot-fef1.sas 29APR2025

QD：1 日 1 回，RECIST：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン，TS：治験薬を投与された集団

引用元：CTD 5.3.5.2-41_1479-0001 試験_206893_11265509_Figure 3.6

図 4.9.1: 15 ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群及び 240 mg QD 群の Waterfall plot（治験担当医師判定）－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 4－TS

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

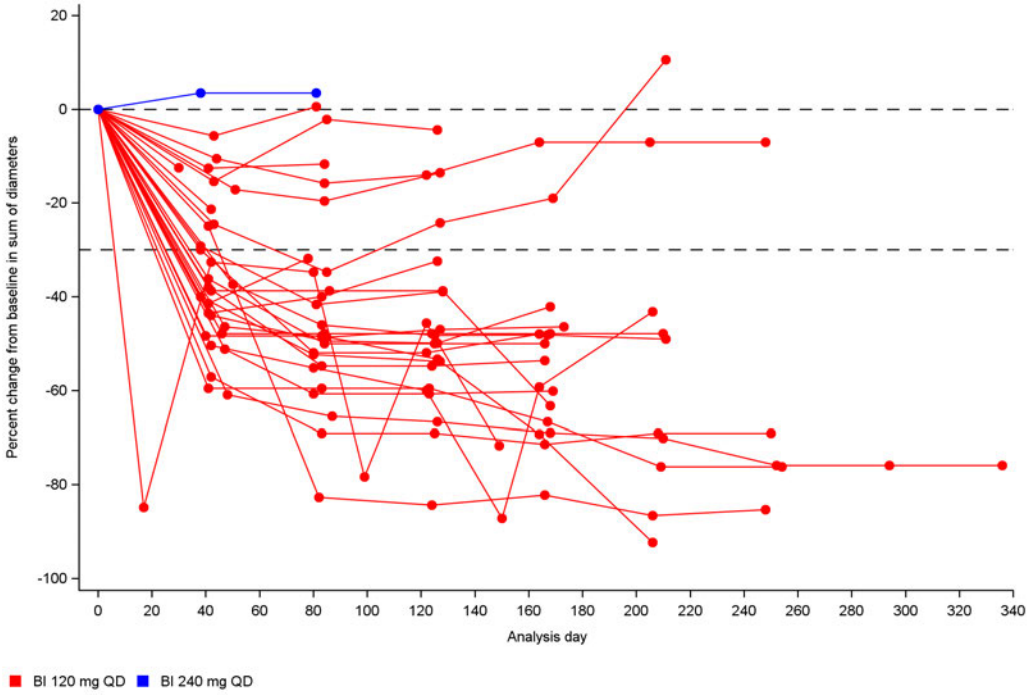


Figure 3.10 Spider plot percent change in sum of tumor diameters for target lesions of pts according to RECIST (inv. assess)
Cohort 4, treated set

2 patient(s) not displayed due to absence of baseline sum of target lesions.

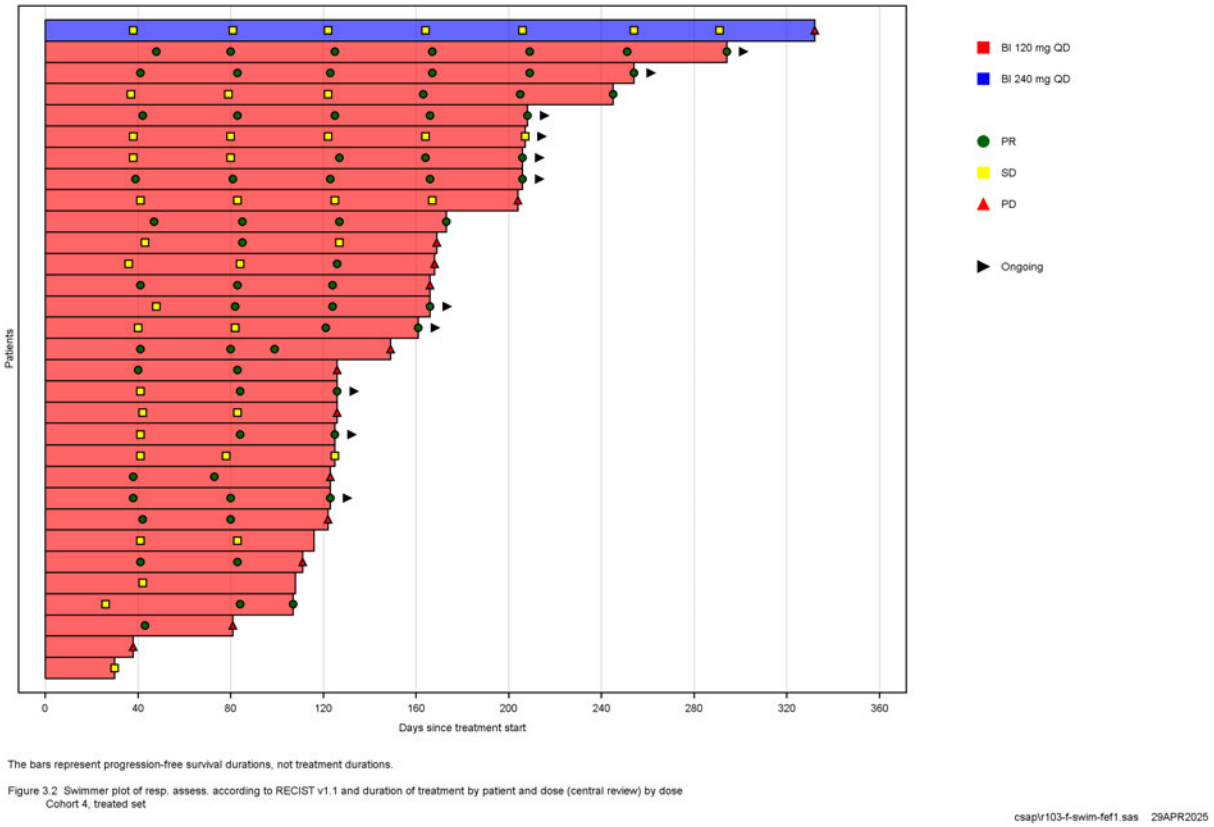
csap\r103-f-spider.sas 29APR2025

QD：1 日 1 回，RECIST：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン，TS：治験薬を投与された集団

引用元：CTD 5.3.5.2-41_1479-0001 試験_206893_11265509_Figure 3.10

図 4.9.1: 16 ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群及び 240 mg QD 群の Spider plot（治験担当医師判定）－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 4－TS

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



PD：進行，PR：部分奏効，QD：1 日 1 回，RECIST：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン，SD：安定，TS：治験薬を投与された集団

引用元：CTD 5.3.5.2-41_1479-0001 試験_206893_11265509_Figure 3.2

図 4.9.1: 17　ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群及び 240 mg QD 群の Swimmer plot（中央独立判定）－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 4－TS

<u>第 Ib 相コホート 5（抗 HER2 抗体薬物複合体による治療歴のある HER2 TKD 変異陽性 NSCLC 患者）</u>

ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群では，RECIST 第 1.1 版に従った盲検下の中央独立判定により確定された ORR は，48.4%（15/31 名，95% CI：32.0，65.2，片側 p=0.0013）であった（表 4.9.1: 18）。ゾンゲルチニブ 240 mg QD 群では，確定された ORR（RECIST 第 1.1 版に従った盲検下の中央独立判定）は，50.0%（4/8 名，95% CI：21.5，78.5，片側 p=0.0512）であった（表 4.9.1: 18）。

ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群では，DOR の中央値の Kaplan-Meier 法による推定値は 5.32 カ月（95% CI：2.79，NC）であり，6 カ月時点の DOR の Kaplan-Meier 法による推定値は 44%（95% CI：17，69）であった（表 4.9.1: 19）。ゾンゲルチニブ 240 mg QD 群では，DOR（カ月）の中央値の Kaplan-Meier 法による推定値は，イベントの発生数が十分ではなかったため，未到達（95% CI：2.79，NC）であり，6 カ月時点の DOR の Kaplan-Meier 法による推定値は 67%（95% CI：5，95）であった（表 4.9.1: 19）。

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

ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群では，PFS の中央値は，6.77 カ月（95% CI：5.39，NC）であった（表 4.9.1: 20）。ゾンゲルチニブ 240 mg QD 群では，PFS の中央値は，4.01 カ月（95% CI：2.79，NC）であった（表 4.9.1: 20）。

ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群では，治験薬を投与された患者 31 名中 30 名（96.8%，95% CI：83.8，99.4）で DC が認められた（表 4.9.1: 21）。240 mg QD 群では，治験薬を投与された患者 8 名の全員（100.0%，95% CI：67.6，100.0）で DC が認められた（表 4.9.1: 21）。

表 4.9.1: 18 用量群別の確定された OR 及び最良総合効果（RECIST 第 1.1 版，中央独立判定による評価）－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 5－TS

	Zongertinib			
	120 mg QD		240 mg QD	
Number of patients (N, %)	31	100.0	8	100.0
Patients with objective response (N, %)	15	48.4	4	50.0
95% CI (%)[1]	32.0, 65.2		21.5, 78.5	
p-value[2]	0.0013		0.0512	
Best overall response (N %)				
Complete response (CR)	1	3.2	0	0.0
Partial response (PR)	14	45.2	4	50.0
Stable disease (SD)	15	48.4	4	50.0
Progressive disease (PD)	0	0.0	0	0.0
Not evaluable	1	3.2	0	0.0

CI：信頼区間，CR：完全奏効，OR：客観的奏効，PD：進行，PR：部分奏効，QD：1 日 1 回，RECIST：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン，SD：安定，TS：治験薬を投与された集団，TSAP：統計解析計画書 TSAP［CTD 5.3.5.2-06_1479-0001 試験_c38057979］に従い，PD 又は打ち切り後の奏効は無視した。
1 Wilson CI
2 片側 p 値

引用元：CTD 5.3.5.2-36_1479-0001 試験_206893_6126135_Table 15.2.6.1: 1～2

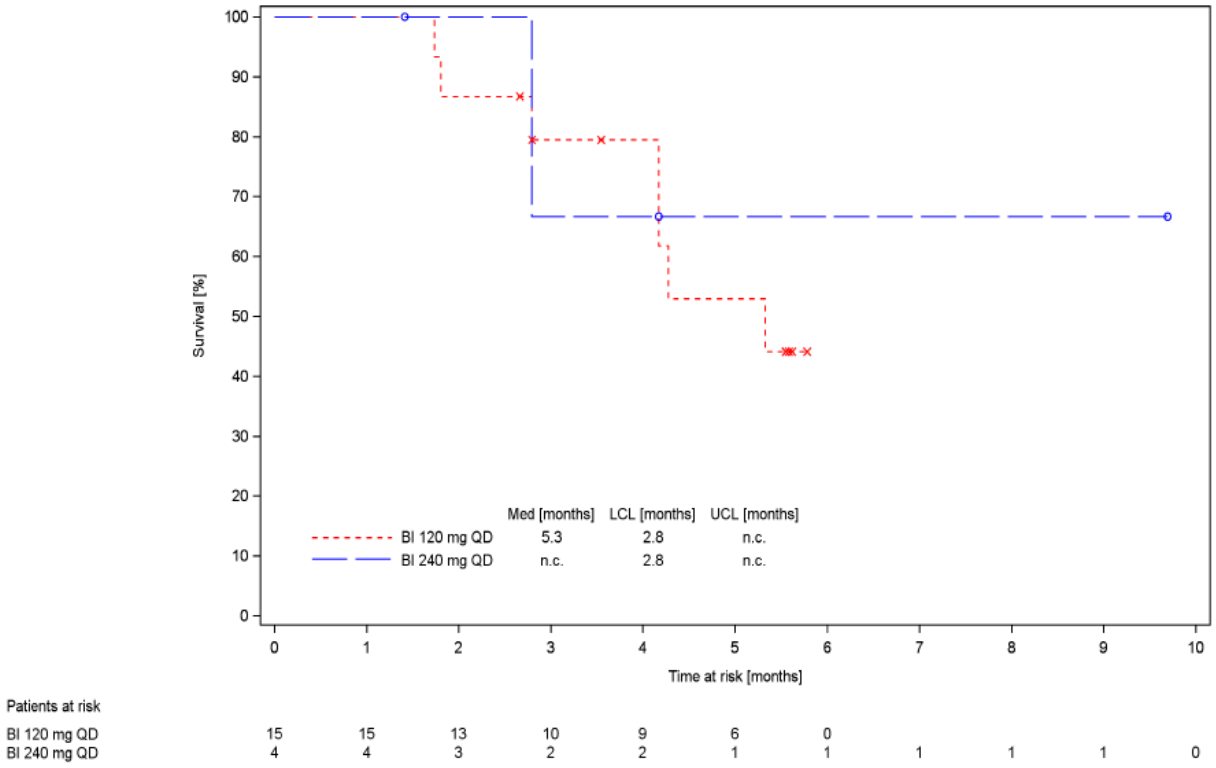
表 4.9.1: 19 用量群別の DOR（RECIST 第 1.1 版，中央独立判定による評価）－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 5－TS

	Zongertinib			
	120 mg QD		240 mg QD	
Number of patients (N, %)	31	100.0	8	100.0
Patients with objective response (N, %)	15	48.4	4	50.0
DOR [months] by Kaplan-Meier estimates, median (95% CI)	5.32 (2.79, NC)		NC (2.79, NC)	
DOR ≥6 months by Kaplan-Meier estimates, percentage (95% CI)	44 (17, 69)		67 (5, 95)	
Observed number of patients with DOR [months] (N, %)	15	100.0	4	100.0
≥6	0	0.0	1	25.0

CI：信頼区間，DOR：奏効期間，NC：患者及び/又はイベントの発生数が十分ではないため算出不能，QD：1 日 1 回，RECIST：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン，TS：治験薬を投与された集団

引用元：CTD 5.3.5.2-36_1479-0001 試験_206893_6126135_Table 15.2.6.1: 2～3

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



Patients at risk

BI 120 mg QD	15	15	13	10	9	6	0				
BI 240 mg QD	4	4	3	2	2	1	1	1	1	1	0

n.c. = not calculable.

DOR：奏効期間，LCL：下方管理限界，Med：中央値，n.c.：算出不能，QD：1 日 1 回，RECIST：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン，TS：治験薬を投与された集団，UCL：上方管理限界

引用元：CTD 5.3.5.2-36_1479-0001 試験_206893_6126135_Figure 15.2.6.1: 1

図 4.9.1: 18　用量群別の DOR（RECIST 第 1.1 版，中央独立判定による評価）の Kaplan-Meier 曲線－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 5－TS

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

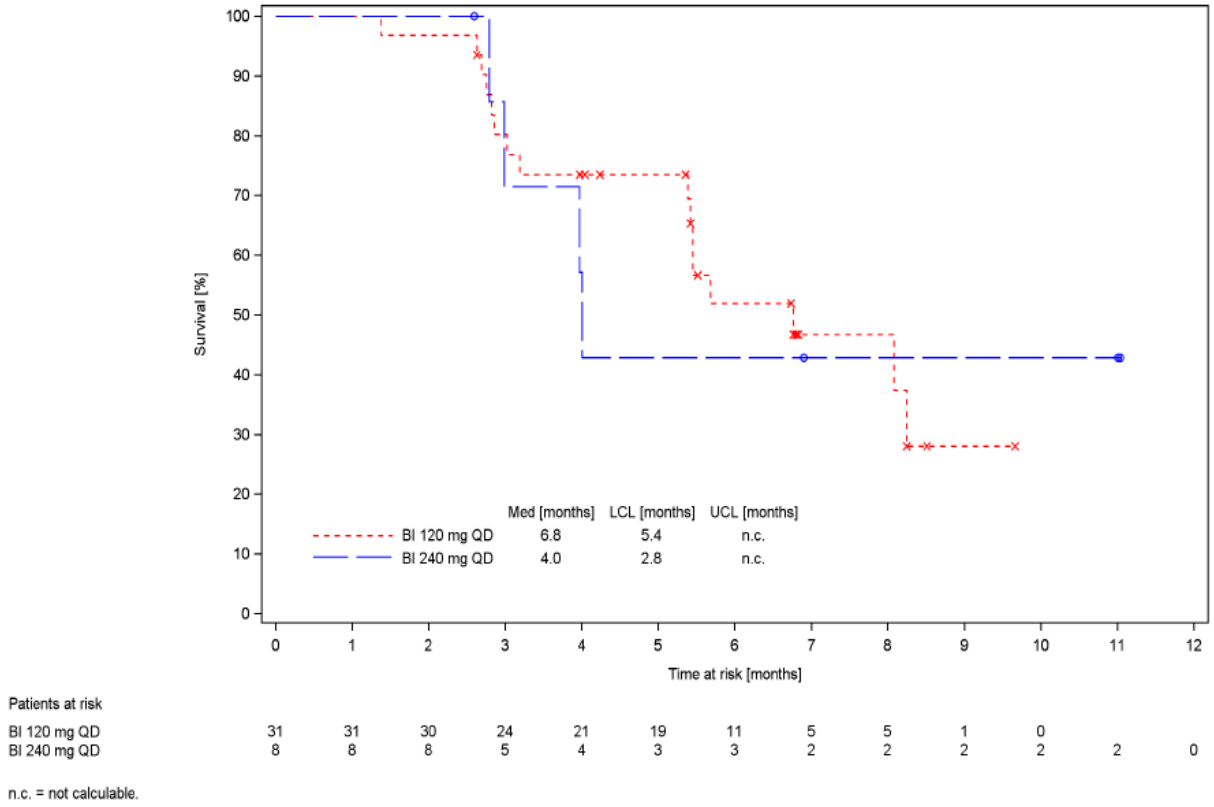
表 4.9.1: 20　用量群別の無増悪生存期間（RECIST 第 1.1 版，中央独立判定による評価）－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 5－TS

	Zongertinib			
	120 mg QD		240 mg QD	
Number of patients (N, %)	31	100.0	8	100.0
PFS time [months], median (95% CI)	6.77 (5.39, NC)		4.01 (2.79, NC)	
Probability of being alive and progression free at 6 months (95% CI)	0.52 (0.31, 0.69)		0.43 (0.10, 0.73)	
Patients with PFS event (N, %)	16	51.6	4	50.0
Documented progression	11	35.5	3	37.5
Death	5	16.1	1	12.5
Patients censored (N, %)[1]	15	48.4	4	50.0
No baseline assessment	0	0.0	0	0.0
No post-baseline assessment	0	0.0	0	0.0
New anti-cancer therapy	4	12.9	1	12.5
Two consecutive missed assessments	0	0.0	0	0.0
Early discontinuation	3	9.7	1	12.5
Treatment completion	0	0.0	0	0.0
Treatment ongoing[2]	8	25.8	2	25.0

CI：信頼区間，NC：患者及び/又はイベントの発生数が十分ではないため算出不能，PFS：無増悪生存期間，
QD：1 日 1 回，RECIST：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン，TS：治験薬を投与された集団
1　複数の理由で打ち切った場合，1 つの理由のみを示す。打ち切り理由の優先度は，表に示す順番に従っている。
2　イベント又は上記のその他の打ち切り理由のいずれも発生することなく治験薬の投与を継続している患者。

引用元：CTD 5.3.5.2-36_1479-0001 試験_206893_6126135_Table 15.2.6.1: 6～8

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



n.c. = not calculable.

LCL：下方管理限界，Med：中央値，n.c.：算出不能，QD：1 日 1 回，RECIST：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン，TS：治験薬を投与された集団，UCL：上方管理限界

引用元：CTD 5.3.5.2-36_1479-0001 試験_206893_6126135_Figure 15.2.6.1: 2

図 4.9.1: 19　用量群別の無増悪生存率（RECIST 第 1.1 版，中央独立判定による評価）－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 5－TS

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

表 4.9.1: 21　用量群別の病勢コントロール（RECIST 第 1.1 版，中央独立判定による評価）－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 5－TS

	Zongertinib			
	120 mg QD		240 mg QD	
Number of patients (N, %)	31	100.0	8	100.0
Patients with disease control (N, %)	30	96.8	8	100.0
95% CI (%)[1]	83.8, 99.4		67.6, 100.0	
Duration of disease control by Kaplan-Meier estimates [months]				
Q1	5.39		2.99	
Median	6.77		4.01	
95% CI	5.42, NC		2.79, NC	
Q3	NC		NC	

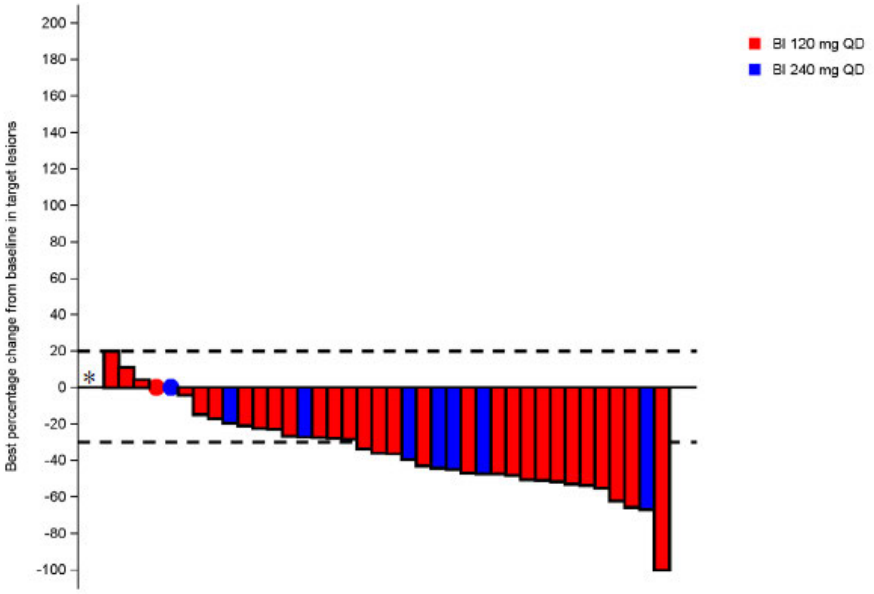
CI：信頼区間，NC：患者及び/又はイベントの発生数が十分ではないため算出不能，Q1：第 1 四分位数，Q3：第 3 四分位数，QD：1 日 1 回，RECIST：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン，TS：治験薬を投与された集団

1　Wilson CI

引用元：CTD 5.3.5.2-36_1479-0001 試験_206893_6126135_Table 15.2.6.1: 5

第 Ib 相コホート 5 の個別症例の最大縮小率（治験担当医師評価）の Waterfall plot より，ゾンゲルチニブは，抗 HER2 抗体薬物複合体による治療歴のある，様々な HER2 TKD 変異を有する NSCLC 患者に対して強力な腫瘍縮小効果を有することが確認された（図 4.9.1: 20）。個別症例のベースラインからの腫瘍縮小率の経時的変化を示す Spider plot や，個別症例の PFS を示した Swimmer plot より，ゾンゲルチニブによる腫瘍縮小効果や病勢コントロールの効果が持続的であることが示された（図 4.9.1: 21～22）。

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



*1 名の患者は，標的病変のベースライン後の有効な測定値がないため表示されていない。

Bars represent patients whose index is sorted by maximum % decrease.

Negative values indicate a reduction in the sum of target lesion diameters and positive values an increase.

Figure 3.7 Waterfall plot of best % chg. from base. in target lesions according to RECIST v1.1 (inves. assess.)
Cohort 5, treated set

csap\r103-f-wfplot-fef1.sas 29APR2025

QD：1 日 1 回，RECIST：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン，TS：治験薬を投与された集団

引用元：CTD 5.3.5.2-41_1479-0001 試験_206893_11265509_Figure 3.7

図 4.9.1: 20 ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群及び 240 mg QD 群の Waterfall plot（治験担当医師判定）－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 5－TS

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

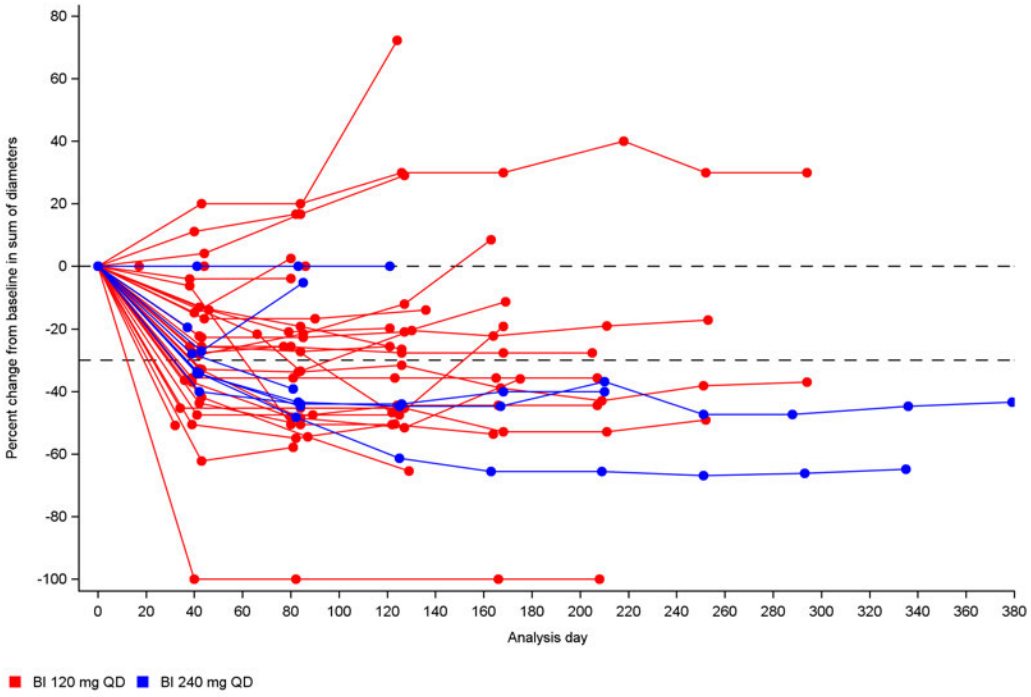


Figure 3.11 Spider plot percent change in sum of tumor diameters for target lesions of pts according to RECIST (inv. assess)
Cohort 5, treated set

1 patient(s) not displayed due to absence of baseline sum of target lesions.

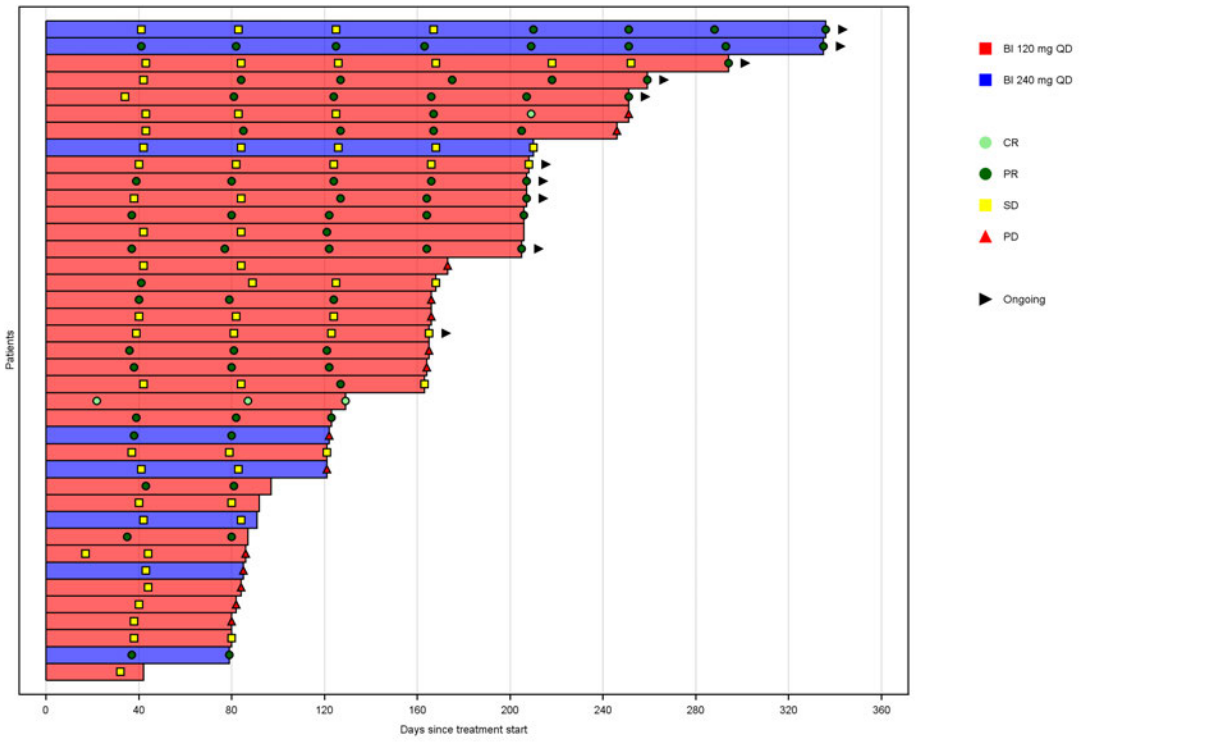
csap\r103-f-spider.sas 29APR2025

RECIST：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン，QD：1 日 1 回，TS：治験薬を投与された集団

引用元：CTD 5.3.5.2-41_1479-0001 試験_206893_11265509_Figure 3.11

図 4.9.1: 21 ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群及び 240 mg QD 群の Spider plot（治験担当医師判定）－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 5－TS

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



CR：完全奏効，PD：進行，PR：部分奏効，QD：1 日 1 回，RECIST：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン，SD：安定，TS：治験薬を投与された集団

引用元：CTD 5.3.5.2-41_1479-0001 試験_206893_11265509_Figure 3.3

図 4.9.1: 22　ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群及び 240 mg QD 群の Swimmer plot（中央独立判定）－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 5－TS

4.9.2　まとめ

Beamion LUNG-1 試験の第 Ib 相の各コホートの最新のデータカットオフ日（2024 年 11 月 29 日）において確認されたゾンゲルチニブの有効性成績は，本申請時のデータカットオフ日（2024 年 8 月 29 日）において確認された有効性を支持するものであり，前治療歴（前治療歴なし/プラチナ製剤併用化学療法による全身治療歴あり/抗 HER2 抗体薬物複合体による治療歴あり），HER2 変異ドメイン（TKD 変異/非 TKD 変異），脳転移の状況（脳転移なし/非活動性/活動性）にかかわらず，ゾンゲルチニブの持続的な有効性が確認された。

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

5. 安全性の概括評価

ゾンゲルチニブの安全性の検討には，ゾンゲルチニブの臨床開発プログラム（1.3 項参照）でゾンゲルチニブを使用した患者及び健康被験者から得られたすべてのデータを含めた。安全性の解析には，ゾンゲルチニブの投与を少なくとも 1 回受けた治験参加者（患者及び健康被験者）を含めた。安全性評価のデータカットオフは 2024 年 8 月 29 日に行った。最新のデータカットオフ（2024 年 11 月 29 日）に基づく安全性の結果は 5.12 項に要約する。

ゾンゲルチニブの安全性の結論は，入手可能なすべての安全性情報の包括的な評価に基づいている。データを十分に解析して提示するため，3 つの安全性解析対象集団（SAF）を設定し，各 SAF はそれぞれの観点での安全性を示すために用いた（図 5: 1）。

- SAF-1：Beamion LUNG-1 試験の第 Ib 相のコホート 1（治療歴がある HER2 TKD 変異陽性の非扁平上皮 NSCLC 患者集団）のうち，ゾンゲルチニブの推奨用量 120 mg QD を投与した患者集団。
- SAF-2：Beamion LUNG-1 試験の第 Ib 相コホート 1（治療歴がある HER2 TKD 変異陽性の非扁平上皮 NSCLC 患者集団）での用量最適化のために選択したゾンゲルチニブの 2 用量（120 mg QD 及び 240 mg QD）を投与したすべての患者を含む患者集団であり，主要な安全性データを示す。
- SAF-3：Beamion LUNG-1 試験でゾンゲルチニブを投与したすべての患者（治験相，コホート，及び前治療の有無，及びがん種は不問）を含む最大の安全性解析対象集団。全体で，SAF-3 の患者 448 名中 380 名が NSCLC を有した。SAF-3 では，245 名の患者が本申請での適応取得を目標とする対象疾患に対する推奨用量である 120 mg QD（6.2 項参照）の投与を受け，これらのすべての患者は NSCLC を有していた［CTD 2.7.4_表 1.3.1: 3］。SAF-3 は包括的な安全性報告を目的としており，より小さな解析対象集団では検出されない，頻度が低い又は予測されないが臨床的に意義のある有害事象（まれな事象）を特定するために設定した。すべての用量群別の SAF-3 のデータは，臨床的安全性の概要［CTD 2.7.4］に記載している。

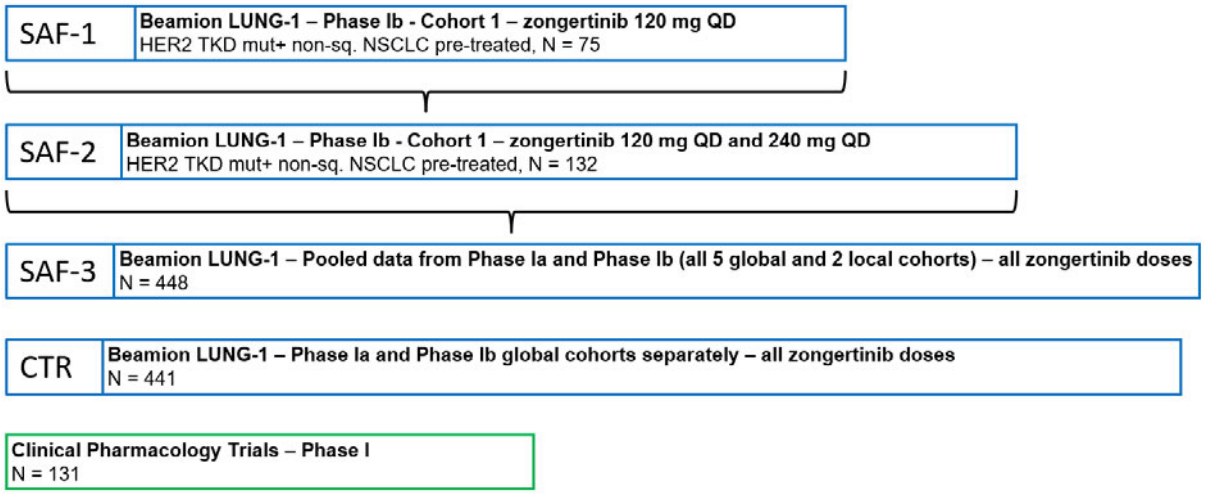
事前に定義した 3 つの SAF グループは大部分で重複している。SAF-1 は SAF-2（SAF-2 の患者の 57%）及び SAF-3（SAF-3 の患者の 17%）に含まれる。SAF-2 は SAF-3 の 29%の患者に該当する。

SAF グループごとの解析に加えて，Beamion LUNG-1 試験の第 Ia 相及び第 Ib 相の各コホート（グローバルコホートのみ）の安全性を Beamion LUNG-1 試験の第 Ib 相コホート 1 の治験総括報告書［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760］に，個別に記載している。

安全性の根拠となるデータが網羅する範囲を広げるため，第 I 相臨床薬理試験での安全性データも示した。これらの結果は臨床的安全性の概要［CTD 2.7.4］を参照のこと。

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

図 5: 1 は，各安全性解析対象集団の患者数を含む概要を示す。



HER2：ヒト上皮成長因子受容体 2，mut：変異，NSCLC：非小細胞肺癌，QD：1 日 1 回，SAF：安全性解析対象集団，TKD：チロシンキナーゼドメイン

引用元：表 1.3.1: 2～3，CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 1.1

図 5: 1　　安全性解析対象集団（SAF）グループ分類及び評価した追加患者集団

安全性の評価は，特定する患者集団の有害事象，用量制限毒性（DLT），臨床検査データ，バイタルサイン及び心電図データの解析結果を根拠とした。本 CO に記載する結果は，治験薬を投与された集団（TS）での解析に焦点を当てる。第 Ib 相コホート 1 のランダム割付けされた集団の結果は，6.2.3 項及び治験総括報告書［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760］に記載している。TS は，対象とする臨床試験でゾンゲルチニブの投与を少なくとも 1 回受けたすべての患者と定義する。ランダム割付けされた集団には，本試験の第 Ib 相コホート 1 に組み入れられ，2 用量（ゾンゲルチニブ 120 mg QD 及び 240 mg QD）群に 1：1 の比でランダム化されて治験薬の投与を受けた患者が含まれた。

すべての図表は，初回の投与サイクルの最初に割り当てたゾンゲルチニブの初回投与量に基づいて表示している。有害事象の解析は，治験薬投与下に発現した有害事象（すなわち，ゾンゲルチニブの初回投与から残存効果期間［REP］の終了日までの間に発現したすべての有害事象）の概念に則った。ゾンゲルチニブの REP は 30 日間であった。有害事象の発現頻度は，有害事象の件数ではなく有害事象がみられた患者数に基づいて解析した。治験依頼者が定義した有害事象カテゴリー（UDAEC）は，100 人年あたりの発現率も算出し，臨床的安全性の概要に記載している［CTD 2.7.4_2.1.8.2 項］。

有害事象の解析に加えて，PRO-CTCAE を用いて，患者報告による症候性の有害事象を収集し，EORTC を用いて全体的な副作用の影響を検討した（5.2.3 項を参照）。

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

日本人でのゾンゲルチニブの安全性は，日本人集団（日本の治験実施施設で登録された患者のうち，人種がアジア人又は不明である患者［CTD 2.7.3_1.3.6 項］）から得られた安全性の結果を用いて評価した。各安全性解析対象集団に含まれる日本人被験者数は［CTD 2.7.4_表 1.1.1: 2］を参照のこと。

5.1 患者の特性及び曝露状況

安全性を評価した患者集団の特性

第 Ib 相コホート 1（SAF-1/SAF-2）の患者の特性は，4.1.2 項に記載している。

Beamion LUNG-1 試験で治験薬を投与された集団全体（SAF-3，ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群：245 名，全体：448 名）で，女性（120 mg QD 群：59.6%，全体：56.3%）の方が男性より多かった。SAF-3 の 120 mg QD 群で，アジア人は 47.8%，白人は 36.3%，及び黒人又はアフリカ系アメリカ人は 1.6%であった。全体で，アジア人は 50.0%，白人は 35.5%，及び黒人又はアフリカ系アメリカ人は 1.3%であった。なお，人種に関する情報は，治験実施国の法規範又は道徳規範に従い，一部の患者で人種に関するデータは収集しなかった。平均年齢（StD）は SAF-3 の 120 mg QD 群で 61.9（11.9）歳及び全体で 60.9（11.3）歳であった［CTD 2.7.4_表 1.3.1: 2］。原発性のがん種として NSCLC を有する患者は，SAF-3 の 120 mg QD 群ではすべての患者（100.0%）及び全体では 84.8%であった。すべての患者（100.0%）でスクリーニング時に転移が認められた。最もよくみられた転移部位は肺（120 mg QD 群：84.9%，全体：80.6%）であり，続いてリンパ節（120 mg QD 群：66.9%，全体：63.4%），骨（120 mg QD 群：48.2%，全体：46.0%）及び脳（120 mg QD 群：47.3%，全体：40.6%）であった［CTD 2.7.4_表 1.3.1: 3］。

第 Ia 相及び第 Ib 相コホートで投与したすべての用量での患者の特性は，治験総括報告書［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Section 15.1.1.4.1～2，15.1.2.4，15.1.3.4，15.1.4.4，15.1.5.4，15.1.6.4］を参照のこと。

日本人集団

Beamion LUNG-1 試験で治験薬を投与された集団全体（適応対象疾患以外のほかのがん種の患者を含む，SAF-3，ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群：28 名，全体：89 名）では，女性（120 mg QD 群：53.6%，全体：48.3%）と男性はほぼ同じ割合であった。SAF-3 の 120 mg QD 群及び全体のいずれも，アジア人が 100.0%であった。平均年齢（StD）は SAF-3 の 120 mg QD 群で 60.6（13.9）歳及び全体で 58.3（11.9）歳であった［CTD 2.7.4_表 1.3.1: 5］。原発性のがん種として NSCLC を有する患者は，SAF-3 の 120 mg QD 群ではすべての患者（100.0%）及び全体では 66.3%であった。すべての患者（100.0%）でスクリーニング時に転移が認められた。最もよくみられた転移部位は肺（120 mg QD 群：78.6%，全体：73.0%）であり，その他の転移部位の割合はリンパ節（120 mg QD 群：64.3%，全体：61.8%），骨（120 mg QD 群：35.7%，全体：31.5%）及び脳（120 mg QD 群：

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

28.6%，全体：31.5%）であった。SAF-3 の日本人集団の人口統計学的特性及びベースライン特性は，SAF-3 の全体集団と臨床的に意義のある差は認められなかった。

第 Ib 相コホート 1 の日本人集団の患者の特性は［CTD 2.7.4_1.3.1 項］を参照のこと。

安全性を評価した患者集団の曝露状況

Beamion LUNG-1 試験で治験薬を投与された集団の曝露状況を表 5.1: 1 に示す。全体で，第 Ib 相コホート 1 で最初に割り当てられた用量としてゾンゲルチニブ 120 mg QD を投与された患者は 75 名であった。120 mg QD 群の投与期間の中央値（範囲）は 8.5（1～15）カ月であった。最初に割り当てられた 240 mg QD を投与された患者は 57 名であり，投与期間の中央値（範囲）は 10.3（1～15）カ月であった。2 用量群で曝露状況は同様ではなかった。これは，ランダム化用量最適化相の終了後に 120 mg QD 群への登録を継続したためである。

全体として，Beamion LUNG-1 試験でゾンゲルチニブの投与を受けた患者（SAF-3）は 448 名であった。そのうち 245 名の患者が 120 mg QD の投与を受けた。ゾンゲルチニブの曝露状況は表 5.1: 1 を参照のこと。SAF-3 の曝露期間の中央値（範囲）は，全体で 5.8（0～31）カ月，SAF-3 の 120 mg QD 群で 5.5（0～24）カ月であった。SAF-3 の曝露期間の中央値は第 Ib 相コホート 1 でみられた曝露期間の中央値より短い。SAF-3 の曝露期間の中央値がコホート 1 より短いのは，第 Ia 相の一部の患者の登録が遅い時期だったこと及びコホート 2 から 7 の登録をコホート 1 の後に開始したことにより，SAF-3 には本申請のためのデータカットオフ日までの治験薬の投与期間がコホート 1 と比べて短い患者が含まれていることが原因である。また，本試験の用量最適化相終了後の用量拡大パートは 120 mg QD で実施した。SAF-3 の用量群間で曝露に差が認められたが，これは異なる試験パート（第 Ia 相，第 Ib 相，第 Ib 相のランダム化した用量最適化相）の試験デザイン及び開始時期によるものと考えられる［CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 3.1，3.2］。そのため，医学的概念（治験依頼者が定義した有害事象カテゴリー［UDAEC］）別の有害事象の解析では，100 人年あたりの発現率に基づく評価も実施した［CTD 2.7.4_表 2.1.8.2: 3，4］。

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

表 5.1: 1　　ゾンゲルチニブの曝露状況（SAF-1，SAF-2，SAF-3） – TS

	Cohort 1 (SAF-1/SAF-2)		**All patients treated (SAF-3)**	
	120 mg QD	240 mg QD	120 mg QD	Total
Number of patients, N (%)	75 (100.0)	57 (100.0)	245 (100.0)	448 (100.0)
Duration of treatment [months][1]				
Median	8.5	10.3	5.5	5.8
Q1 – Q3	6.2, 11.8	8.1, 11.8	3.4, 7.6	3.4, 9.6
Range	1 – 15	1 – 15	0 – 24	0 – 31
Categories, N (%)				
≤3 months	7 (9.3)	4 (7.0)	56 (22.9)	107 (23.9)
>3 months to 6 months	11 (14.7)	3 (5.3)	88 (35.9)	121 (27.0)
>6 months to 9 months	22 (29.3)	10 (17.5)	61 (24.9)	96 (21.4)
>9 months to 12 months	19 (25.3)	27 (47.4)	21 (8.6)	71 (15.8)
>12 to 15 months	15 (20.0)	13 (22.8)	15 (6.1)	35 (7.8)
>15 to 18 months	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.8)	5 (1.1)
>18 to 21 months	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (1.3)
>21 to 24 months	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	4 (0.9)
>24 months	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	3 (0.7)
Dose intensity of zongertinib (%)				
Mean (StD)	96.9 (15.1)	87.0 (20.0)	95.4 (13.4)	94.0 (14.2)
Median	100.0	99.7	100.0	100.0
Q1 – Q3	97.9, 100.0	75.0, 100.0	97.6, 100.0	96.2, 100.0
Range	48 – 185	33 – 100	31 – 185	31 – 185

QD：1 日 1 回，SAF：安全性解析対象集団，TS：治験薬を投与された集団
1　総投与期間とは，治験薬の初回投与から最終投与までの期間を意味する。計算する際に投与中断は考慮に入れない。

引用元：CTD 2.7.4_表 1.2.1: 1

日本人集団

Beamion LUNG-1 試験で治験薬を投与された日本人集団の曝露状況を表 5.1: 2 に示す。全体で，第 Ib 相コホート 1 で最初に割り当てられた用量としてゾンゲルチニブ 120 mg QD を投与された日本人患者は 9 名であった。120 mg QD 群の投与期間の中央値（範囲）は 8.5（1～14）カ月であった。最初に割り当てられた 240 mg QD を投与された日本人患者は 9 名であり，投与期間の中央値（範囲）は 11.7（2～15）カ月であった。全体集団と同様に，2 用量群で曝露状況は同様ではなかった。これは，全体集団と同様に，ランダム化用量最適化相の終了後に 120 mg QD 群への登録を継続したためである。

全体として，Beamion LUNG-1 試験でゾンゲルチニブの投与を受けた患者（SAF-3）のうちの日本人患者は 89 名であった。そのうち 28 名の患者が 120 mg QD の投与を受けた。日本人集団でのゾンゲルチニブの曝露状況は表 5.1: 2 を参照のこと。SAF-3 の日本人集団の曝露期間の中央値（範囲）は，全体で 5.5（0～31）カ月，SAF-3 の 120 mg QD 群で 4.4（0～24）カ月であった。

概して，日本人集団でのいずれの結果も，全体集団の結果と同様の傾向がみられた。

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

表 5.1: 2 ゾンゲルチニブの曝露状況（SAF-1，SAF-2，SAF-3）（日本人集団） – TS

	Cohort 1 (SAF-1/SAF-2)		All patients treated (SAF-3)	
	120 mg QD	240 mg QD	120 mg QD	Total
Number of patients, N (%)	9 (100.0)	9 (100.0)	28 (100.0)	89 (100.0)
Duration of treatment [months][1]				
Median	8.5	11.7	4.4	5.5
Q1 – Q3	7.1, 11.8	7.0, 13.1	2.2, 8.4	2.3, 10.3
Range	1 – 14	2 – 15	0 – 24	0 – 31
Categories, N (%)				
≤3 months	2 (22.2)	1 (11.1)	11 (39.3)	32 (36.0)
>3 months to 6 months	0 (0.0)	1 (11.1)	5 (17.9)	16 (18.0)
>6 months to 9 months	3 (33.3)	2 (22.2)	6 (21.4)	15 (16.9)
>9 months to 12 months	2 (22.2)	1 (11.1)	2 (7.1)	7 (7.9)
>12 to 15 months	2 (22.2)	4 (44.4)	2 (7.1)	9 (10.1)
>15 to 18 months	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	3 (3.4)
>18 to 21 months	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)
>21 to 24 months	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.2)
>24 months	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	3 (3.4)
Dose intensity of zongertinib (%)				
Mean (StD)	92.2 (12.2)	88.1 (23.4)	94.5 (10.3)	93.9 (13.1)
Median	100.0	98.1	100.0	100.0
Q1 – Q3	87.0, 100.0	97.1, 100.0	93.3, 100.0	96.1, 100.0
Range	71 – 100	33 – 100	60 – 100	33 – 100

QD：1 日 1 回，SAF：安全性解析対象集団，TS：治験薬を投与された集団
1 総投与期間とは，治験薬の初回投与から最終投与までの期間を意味する。計算する際に投与中断は考慮に入れない。

引用元：CTD 2.7.4_表 1.2.1: 2，CTD 5.3.5.2-07_1479-0001 試験_c45076271_Table 15.1.2.5: 1，CTD 5.3.5.3-04_c45076142_Table 3.1

5.1.1 用量調整又は投与中断

概して，Beamion LUNG-1 試験でのゾンゲルチニブの用量は，各患者に忍容できない有害事象が認められた場合，事前に規定した治験薬用量減量計画に従ってゾンゲルチニブの用量を減量することとした。さらに両治験相（第 Ia 相及び第 Ib 相）で，治験担当医師により治験薬との因果関係なしと判断される有害事象によるゾンゲルチニブの投与中断が可能であった。

第 Ib 相コホート 1 のゾンゲルチニブ 120 mg QD（SAF-1，TS）で，治験薬の用量減量の発現割合は低かった（5.3%）。240 mg QD 群で，用量を減量した患者は 24.6%であった。120 mg QD 群では，治験実施計画書で 1 回のみの用量減量が許容されていた。240 mg QD 群では，2 回の用量減量が許容されていたが，用量を減量した患者の大部分が，1 回のみの減量であった（用量減量 1 回：17.5%，用量減量 2 回：7.0%）［CTD 2.7.4_表 1.2.1: 1］。

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

第 Ib 相コホート 1 で治験薬の投与を中断した患者はゾンゲルチニブ 120 mg QD で 40.0%，240 mg QD 群で 52.6%であった［CTD 2.7.4_表 1.2.1: 1］。各患者で治験薬の投与を中断した期間の中央値（Q1，Q3）は，120 mg QD 群で 6.0（2.0，14.0）日，240 mg QD 群で 8.5（3.0，15.0）日であった。また，治験薬の投与を中断した患者のほとんどが，1 回のみの中断であった（投与中断 2 回以上 - 120 mg QD 群：8.0%，240 mg QD 群：21.1%）［CTD 2.7.4_表 1.2.1: 1］。

ゾンゲルチニブを投与したすべての患者（SAF-3）の 120 mg QD 群及び全体を検討したところ，同様の結果がみられた［CTD2.7.4_表 1.2.1: 1］。治験薬の用量減量又は投与中断に至った有害事象は，5.2.1 項を参照のこと。

日本人集団

日本人集団でも，第 Ib 相コホート 1 全体の治験薬の用量減量の発現割合は低かった（1 名，5.6%）。治験薬の用量を減量した患者は，ゾンゲルチニブ 120 mg QD（SAF-1，TS）の 1 名（11.1%，1 回の減量）であり，240 mg QD 群で，用量を減量した患者はいなかった［CTD 2.7.4_表 1.2.1: 2］。

第 Ib 相コホート 1 の日本人集団で治験薬の投与を中断した患者はゾンゲルチニブ 120 mg QD で 44.4%，240 mg QD 群で 55.6%であった［CTD 2.7.4_表 1.2.1: 2］。各患者で治験薬の投与を中断した期間の中央値（Q1，Q3）は，120 mg QD 群で 6.0（3.0，9.0）日，240 mg QD 群で 11.0（4.0，22.0）日であった。また，治験薬の投与を中断した患者のほとんどが，1 回のみの中断であった（投与中断 2 回以上 - 120 mg QD 群：1 名，11.1%，240 mg QD 群：2 名，22.2%［いずれも 2 回の投与中断］）［CTD 2.7.4_表 1.2.1: 2］。

ゾンゲルチニブを投与したすべての日本人患者（SAF-3）の 120 mg QD 群及び全体を検討したところ，同様の結果がみられた［CTD2.7.4_表 1.2.1: 2］。

概して，日本人集団でのいずれの結果も，全体集団の結果と同様の傾向がみられた。

5.2 有害事象

有害事象の取扱いでの留意事項は，標準的な重篤性基準を満たさない無症候性の疾患進行を，ゾンゲルチニブと基礎疾患である悪性腫瘍の進行との因果関係を示唆するエビデンスがない場合，有害事象の報告から除外したことである。その結果，無症候性の疾患進行は，重篤性の基準を満たす場合に報告された。疾患進行の臨床症状及び/又は徴候は有害事象とし，重篤な場合は重篤な有害事象として記録した。

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

5.2.1 有害事象の要約

有害事象の全概要

Beamion LUNG-1 試験の第 Ib 相コホート 1 で検討した 2 用量（ゾンゲルチニブ 120 mg QD 又は 240 mg QD）を投与した患者，Beamion LUNG-1 試験でゾンゲルチニブの推奨用量を投与したすべての患者（SAF-3 のゾンゲルチニブ 120 mg QD 群，6.2.3 項参照）及び Beamion LUNG-1 試験でゾンゲルチニブを投与したすべての患者（SAF-3）での，有害事象プロファイルの概要（有害事象カテゴリー別）を表 5.2.1: 1 に示す。

第 Ib 相コホート 1 では，ほとんどすべての患者で治験薬投与期間中に有害事象が認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は低かった。治験薬の用量減量に至った有害事象の発現割合は，120 mg QD 群では 5.3%であり，240 mg QD 群では 17.5%であった。治験薬の投与中断に至った有害事象は 120 mg QD 群では 30.7%，240 mg QD 群では 45.6%の患者で認められたが，投与中断の回数は大多数の患者で 1 回以下であった（5.1.1 項参照）。ほとんどの有害事象が CTCAE グレード 1 又は 2 であった。グレード 3 の事象は 120 mg QD 群では 37.3%，240 mg QD 群では 47.4%の患者で認められた。グレード 4 の事象の発現割合は両用量群で低かった（120 mg QD 群：1.3%，240 mg QD 群：5.3%）。重篤な有害事象は，120 mg QD 群で 36.0%及び 240 mg QD 群で 54.4%の患者で認められた。重篤な有害事象のほとんどが入院又は入院の延長を要した事象であり，これらの事象のほとんどが病勢進行と関連し，治験担当医師によりゾンゲルチニブとの因果関係なしと判断された。生命を脅かすと判断され，治験担当医師によりゾンゲルチニブとの因果関係ありと判断された有害事象は，120 mg QD 群では 1 名（1.3%），240 mg QD 群では 1 名（1.8%）の患者で認められた。治験薬投与期間中に死亡に至った有害事象は，120 mg QD 群の 5 名（6.7%）及び 240 mg QD 群の 5 名（8.8%）で認められた。死亡に至った有害事象のうち，治験担当医師によりゾンゲルチニブとの因果関係ありと判断された有害事象は認められなかった。治験期間全体では，データカットオフ日までに第 Ib 相コホート 1 で 12 名の患者が死亡した。第 Ib 相コホート 1 の死亡はすべて，病勢進行又は基礎疾患であるがんの有害事象に起因するものであった［CTD 2.7.4_表 2.1.5.1: 1，2.1.5.1 項］。

Beamion LUNG-1 試験のすべての患者集団（SAF-3）が，用法・用量，前治療歴，がん種及び特異的な変異の点で均一ではないことを考慮すると，有害事象カテゴリーに基づくプロファイルは，第 Ib 相コホート 1 の有害事象カテゴリーに基づくプロファイルとほぼ同様であった。治験薬投与期間中に死亡に至った有害事象が認められた患者は 34 名（7.6%）であった。全体で，治験期間中（データカットオフ日まで）に 46 名（10.3%）が死亡した。これらのすべての患者の死因は，病勢進行又は基礎疾患のがんの有害事象であった［CTD2.7.4_表 2.1.5.1: 1，2.1.5.1 項］。生命を脅かす重篤な有害事象が認められた患者は 11 名（2.5%）であった。このうち 2 名は生命を脅かす事象が，治験担当医師によりゾンゲルチニブとの因果関係ありと判断された。第 Ib 相コホート 1 と同様に，入院はほとんどの患者で治験担当医師によりゾンゲルチニブとの因果関係なしと判断された（5.3 項）。

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

表 5.2.1: 1　　有害事象の要約（SAF-1，SAF-2，SAF-3） – TS

	Cohort 1 (SAF-1/SAF-2)				All patients treated (SAF-3)			
	120 mg QD		240 mg QD		120 mg QD		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Number of patients	75	100.0	57	100.0	245	100.0	448	100.0
Any AE	74	98.7	57	100.0	239	97.6	436	97.3
Zongertinib-related AEs [1]	72	96.0	57	100.0	207	84.5	390	87.1
AEs leading to dose reduction of zongertinib	4	5.3	10	17.5	18	7.3	42	9.4
AEs leading to interruption of zongertinib	23	30.7	26	45.6	69	28.2	139	31.0
AEs leading to discontinuation of zongertinib	2	2.7	2	3.5	12	4.9	20	4.5
SAEs [2]	27	36.0	31	54.4	79	32.2	156	34.8
Death	5	6.7	5	8.8	19	7.8	34	7.6
Related	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Life-threatening	2	2.7	1	1.8	6	2.4	11	2.5
Related	1	1.3	1	1.8	1	0.4	2	0.4
Hospitalization (initial or prolonged)	18	24.0	29	50.9	60	24.5	126	28.1
Related	1	1.3	4	7.0	10	4.1	17	3.8
Other serious (important medical event)	10	13.3	7	12.3	29	11.8	48	10.7
Worst CTCAE grade								
Grade 1	15	20.0	4	7.0	73	29.8	105	23.4
Grade 2	25	33.3	18	31.6	77	31.4	151	33.7
Grade 3	28	37.3	27	47.4	67	27.3	136	30.4
Grade 4	1	1.3	3	5.3	3	1.2	10	2.2
Grade 5	5	6.7	5	8.8	19	7.8	34	7.6

AE：有害事象，CTCAE：有害事象共通用語規準，DLT：用量制限毒性，QD：1 日 1 回，SAE：重篤な有害事象，SAF：安全性解析対象集団，TS：治験薬を投与された集団

1　治験担当医師による判断

2　「永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの」若しくは「先天異常・先天性欠損を来すもの」のカテゴリーに該当する重篤な有害事象はなかった。

引用元：CTD 2.7.4_表 2.1.1: 1，2.1.5.2: 3，CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.2.7_Listing 1.2.7，CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Listing 8.4.2

日本人集団

Beamion LUNG-1 試験の第 Ib 相コホート 1 で検討した 2 用量（ゾンゲルチニブ 120 mg QD 又は 240 mg QD）を投与した日本人患者，Beamion LUNG-1 試験でゾンゲルチニブの推奨用量を投与したすべての日本人患者（SAF-3 のゾンゲルチニブ 120 mg QD 群, 6.2.3 項参照）及び Beamion LUNG-1 試験でゾンゲルチニブを投与したすべての日本人患者（SAF-3）での，有害事象プロファイルの概要（有害事象カテゴリー別）を表 5.2.1: 2 に示す。

第 Ib 相コホート 1 では，すべての日本人患者で治験薬投与期間中に有害事象が認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は低かった。治験薬の用量減量に至った有害事象の発現割合は，120 mg QD 群では 1 名（11.1%）であり，240 mg QD 群ではいなかった。治験薬の投与中断に至った有害事象は 120 mg QD 群では 4 名（44.4%），240 mg QD 群では 5 名（55.6%）の患者で認められたが，投与中断の回数は大多数の患者で 1 回以下であった（5.1.1 項参照）。全体

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

的に，ほとんどの有害事象が CTCAE グレード 1 又は 2 であった。グレード 3 の事象は 120 mg QD 群で 3 名（33.3%），240 mg QD 群で 2 名（22.2%）の患者で認められ，グレード 4 の事象の発現割合は両用量群で低かった（120 mg QD 群：0 名［0.0%］，240 mg QD 群：1 名［11.1%］）。重篤な有害事象は，120 mg QD 群で 2 名（22.2%）及び 240 mg QD 群で 6 名（66.7%）の患者で認められた。重篤な有害事象のほとんどが入院又は入院の延長を要した事象であり，これらの事象のほとんどが病勢進行と関連し，治験担当医師によりゾンゲルチニブとの因果関係なしと判断された。生命を脅かすと判断された有害事象は，両用量群（120 mg QD 群及び 240 mg QD 群）でみられなかった。治験薬投与期間中に死亡に至った有害事象は，120 mg QD 群ではみられず，240 mg QD 群の 2 名（22.2%）で認められた。死亡に至った有害事象のうち，治験担当医師によりゾンゲルチニブとの因果関係ありと判断された有害事象は認められなかった。治験期間全体で，データカットオフ日までに第 Ib 相コホート 1 で死亡した日本人患者は上述の 2 名のみであった。第 Ib 相コホート 1 の死亡はすべて，病勢進行又は基礎疾患であるがんの有害事象に起因するものであった［CTD 2.7.4_表 2.1.5.1: 2，2.1.5.1 項］。

Beamion LUNG-1 試験のすべての集団（SAF-3）のうちの日本人集団で治験薬投与期間中に死亡に至った有害事象が認められた日本人患者は 7 名（7.9%）であった。日本人集団全体で，治験期間中（データカットオフ日まで）に 8 名（9.0%）が死亡した。これらの 8 名すべての患者の死因は，病勢進行又は基礎疾患のがんの有害事象であった［CTD2.7.4_表 2.1.5.1: 2，2.1.5.1 項］。生命を脅かす重篤な有害事象が認められた日本人患者は 2 名（2.2%）であった。このうち生命を脅かす事象が，治験担当医師によりゾンゲルチニブとの因果関係ありと判断された患者はいなかった。第 Ib 相コホート 1 と同様に，入院はほとんどの患者で治験担当医師によりゾンゲルチニブとの因果関係なしと判断された（5.3 項）。

概して，日本人集団でのいずれの結果も，全体集団の結果と同様の傾向がみられた。日本人集団の患者数の観点でデータの限界があることを考慮すると，日本人集団と全体集団の安全性プロファイルに意義のある明確な違いは認められなかった。全体として，日本人集団でもゾンゲルチニブの忍容性はすべての用量で良好であった。

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

表 5.2.1: 2　有害事象の要約（SAF-1，SAF-2，SAF-3）（日本人集団） – TS

	Cohort 1 (SAF-1/SAF-2)				All patients treated (SAF-3)			
	120 mg QD		240 mg QD		120 mg QD		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Number of patients	9	100.0	9	100.0	28	100.0	89	100.0
Any AE	9	100.0	9	100.0	26	92.9	83	93.3
Zongertinib-related AEs [1]	8	88.9	9	100.0	22	78.6	70	78.7
AEs leading to dose reduction of zongertinib	1	11.1	0	0.0	2	7.1	6	6.7
AEs leading to interruption of zongertinib	4	44.4	5	55.6	12	42.9	34	38.2
AEs leading to discontinuation of zongertinib	1	11.1	1	11.1	1	3.6	3	3.4
SAEs [2]	2	22.2	6	66.7	8	28.6	28	31.5
Death	0	0.0	2	22.2	2	7.1	7	7.9
Related	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Life-threatening	0	0.0	0	0.0	1	3.6	2	2.2
Related	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Hospitalization (initial or prolonged)	2	22.2	6	66.7	8	28.6	26	29.2
Related	0	0.0	1	11.1	1	3.6	2	2.2
Other serious (important medical event)	0	0.0	1	11.1	0	0.0	4	4.5
Worst CTCAE grade								
Grade 1	2	22.2	0	0.0	8	28.6	22	24.7
Grade 2	4	44.4	4	44.4	9	32.1	32	36.0
Grade 3	3	33.3	2	22.2	7	25.0	20	22.5
Grade 4	0	0.0	1	11.1	0	0.0	2	2.2
Grade 5	0	0.0	2	22.2	2	7.1	7	7.9

AE：有害事象，CTCAE：有害事象共通用語規準，DLT：用量制限毒性，QD：1 日 1 回，SAE：重篤な有害事象，SAF：安全性解析対象集団，TS：治験薬を投与された集団

1　治験担当医師による判断

2　「永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの」若しくは「先天異常・先天性欠損を来すもの」のカテゴリーに該当する重篤な有害事象はなかった。

引用元：CTD 2.7.4_表 2.1.1: 2，CTD 5.3.5.2-08_1479-0001 試験_c45076272_Table 15.3.2.1.1: 1，CTD 5.3.5.2-15_1479-0001 試験_c45076279_Listing 1.2.7，CTD 5.3.5.3-04_c45076142_Table 4.1，Listing 7.4.2

比較的よくみられた有害事象

第 Ib 相コホート 1 のゾンゲルチニブ 120 mg QD 群若しくは 240 mg QD 群, 又は SAF-3 の 120 mg 群若しくは SAF-3 全体で，基本語で 10%以上の患者で報告された比較的よくみられた有害事象を表 5.2.1: 3 に示す。第 Ib 相コホート 1 の 120 mg QD 群又は 240 mg QD 群で 20%以上の患者で報告された有害事象は，下痢，貧血，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加，アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加，発疹及び悪心であった。

治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象のうち，第 Ib 相コホート 1 の 120 mg QD 群又は 240 mg QD 群の 20%以上の患者で報告された有害事象は，下痢（120 mg QD 群：50.7%，240 mg QD 群：64.9%），ALT 増加（120 mg QD 群：20.0%，240 mg QD 群：28.1%），AST 増加（120 mg QD 群：21.3%，240 mg QD 群：24.6%）及び発疹（120 mg QD 群：21.3%，240 mg QD 群：12.3%）であった。治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象の

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

うち，第 Ib 相コホート 1 の 120 mg QD 群又は 240 mg QD 群の 10%以上の患者で報告された比較的よくみられた有害事象は，臨床的安全性の概要［CTD 2.7.4_表 2.1.3: 1］を参照のこと。

第 Ib 相コホート 1 で，2 用量群（ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群及び 240 mg QD 群）のいずれかで発現割合が 5%以上であった，グレード 3 の有害事象は，ALT 増加（120 mg QD 群 : 8.0%，240 mg QD 群 : 8.8%），AST 増加（120 mg QD 群 : 5.3%，240 mg QD 群 : 5.3%），下痢（120 mg QD 群 : 1.3%，240 mg QD 群 : 5.3%），リンパ球数減少（120 mg QD 群 : 5.3%，240 mg QD 群 : 3.5%），中枢神経系転移（120 mg QD 群 : 4.0%，240 mg QD 群 : 5.3%）及び肺炎（120 mg QD 群 : 1.3%，240 mg QD 群 : 7.0%）であった。CTCAE グレード 4 の事象は，120 mg QD 群では ALT 増加（1.3%），高トランスアミナーゼ血症（1.3%），薬物性肝障害の疑い（1.3%）及び急性腎障害（1.3%）であり，240 mg QD 群では ALT 増加（3.5%），AST 増加（3.5%）及び好中球数減少（1.8%），胆汁うっ滞（1.8%），免疫性血小板減少症（1.8%）及び亜急性肝障害（1.8%）であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.2.1.2: 2］。CTCAE グレード 5（致死的な有害事象）の事象は，5.3 項を参照のこと。グレード 5 の有害事象で，治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された事象はなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は，肝酵素上昇，免疫性血小板減少症及び発熱であり，これらの基本語のうち，各用量群で 2 名以上の患者で認められた事象はなかった。基本語別で 2 名以上の患者で認められた治験薬の用量減量に至った有害事象は，120 mg QD 群では ALT 増加（2.7%）及び AST 増加（2.7%），240 mg QD 群では AST 増加（7.0%），ALT 増加（5.3%）及び下痢（3.5%）であった。基本語別で 2 名以上の患者で認められた治験薬の投与中断に至った有害事象は，120 mg QD 群では発疹（4.0%），ALT 増加（2.7%），AST 増加（2.7%），駆出率減少（2.7%）及び嘔吐（2.7%），240 mg QD 群では ALT 増加（7.0%），AST 増加（7.0%），駆出率減少（5.3%），下痢（5.3%），発熱（3.5%）及び悪心（3.5%）であった［CTD 2.7.4_表 2.1.4.1: 1，表 2.1.4.2: 1，表 2.1.4.3: 1］。

SAF-3 の 120 mg QD 群の有害事象でみられた全体的な発現パターンは，SAF-3 が Beamion LUNG-1 試験でゾンゲルチニブを投与したすべての患者（治験相，コホート，及び前治療の有無，及びがん種は不問）を含むことによる SAF-3 は不均一性が高いことを考慮すると，コホート 1 と同様であった（表 5.2.1: 2，［CTD 2.7.4_表 2.1.2: 2，2.1.3: 2，2.1.4.1: 2，2.1.4.2: 2，2.1.4.3: 2］）。

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

表 5.2.1: 3 比較的よくみられた有害事象（すべてのグレード，第 Ib 相コホート 1 の 120 mg QD 群若しくは 240 mg QD 群，又は SAF-3［120 mg QD 群若しくは全体］のいずれかで基本語で発現割合が 10%以上）の基本語別の発現割合，SAF-3 の全体での発現頻度順 – TS

	Cohort 1 (SAF-1/SAF-2)				**All patients treated (SAF-3)**			
	120 mg QD		240 mg QD		120 mg QD		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Number of patients	75	100.0	57	100.0	245	100.0	448	100.0
Patients with any AE	74	98.7	57	100.0	239	97.6	436	97.3
Diarrhea（下痢）	42	56.0	40	70.2	125	51.0	252	56.3
Anemia（貧血）	16	21.3	22	38.6	40	16.3	98	21.9
ALT increased（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）	16	21.3	19	33.3	44	18.0	88	19.6
AST increased（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加）	17	22.7	18	31.6	39	15.9	80	17.9
Nausea（悪心）	15	20.0	10	17.5	44	18.0	77	17.2
Rash（発疹）	18	24.0	8	14.0	42	17.1	76	17.0
Decreased appetite（食欲減退）	11	14.7	10	17.5	27	11.0	57	12.7
Blood creatinine increased（血中クレアチニン増加）	12	16.0	5	8.8	26	10.6	55	12.3
Pruritus（そう痒症）	10	13.3	8	14.0	34	13.9	54	12.1
Vomiting（嘔吐）	12	16.0	7	12.3	25	10.2	51	11.4
Fatigue（疲労）	7	9.3	5	8.8	23	9.4	47	10.5
Dysgeusia（味覚不全）	5	6.7	9	15.8	22	9.0	44	9.8
Cough（咳嗽）	13	17.3	9	15.8	26	10.6	42	9.4
Dry skin（皮膚乾燥）	9	12.0	4	7.0	29	11.8	42	9.4
Back pain（背部痛）	7	9.3	6	10.5	18	7.3	39	8.7
Pyrexia（発熱）	8	10.7	11	19.3	20	8.2	39	8.7
Headache（頭痛）	11	14.7	5	8.8	21	8.6	37	8.3
Blood bilirubin increased（血中ビリルビン増加）	7	9.3	6	10.5	18	7.3	36	8.0
Hypoalbuminemia（低アルブミン血症）	8	10.7	5	8.8	19	7.8	34	7.6
Dyspnea（呼吸困難）	7	9.3	8	14.0	20	8.2	33	7.4
WBC count decreased（白血球数減少）	10	13.3	4	7.0	18	7.3	32	7.1
Nasopharyngitis（上咽頭炎）	9	12.0	4	7.0	18	7.3	30	6.7
Arthralgia（関節痛）	6	8.0	6	10.5	14	5.7	29	6.5
Constipation（便秘）	5	6.7	6	10.5	15	6.1	29	6.5
Neutrophil count decreased（好中球数減少）	11	14.7	7	12.3	15	6.1	29	6.5
Asthenia（無力症）	7	9.3	8	14.0	18	7.3	28	6.3
Lymphocyte count decreased（リンパ球数減少）	10	13.3	6	10.5	17	6.9	27	6.0
Pneumonia（肺炎）	4	5.3	6	10.5	12	4.9	25	5.6
Platelet count decreased（血小板数減少）	8	10.7	3	5.3	13	5.3	22	4.9
Weight decreased（体重減少）	5	6.7	6	10.5	12	4.9	22	4.9

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

表 5.2.1: 3 比較的よくみられた有害事象（すべてのグレード，第 Ib 相コホート 1 の 120 mg QD 群若しくは 240 mg QD 群，又は SAF-3［120 mg QD 群若しくは全体］のいずれかで基本語で発現割合が 10%以上）の基本語別の発現割合，SAF-3 の全体での発現頻度順 – TS（続き）

	Cohort 1 (SAF-1/SAF-2)				All patients treated (SAF-3)			
	120 mg QD		240 mg QD		120 mg QD		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Insomnia（不眠症）	2	2.7	7	12.3	6	2.4	21	4.7
Rash maculo-papular（斑状丘疹状皮疹）	2	2.7	6	10.5	7	2.9	21	4.7

AE：有害事象，QD：1 日 1 回，SAF：安全性解析対象集団，TS：治験薬を投与された集団

引用元：CTD 2.7.4_表 2.1.2: 1～2，CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.2.1.2: 2，CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 4.4

日本人集団

第 Ib 相コホート 1 のゾンゲルチニブ 120 mg QD 群若しくは 240 mg QD 群, 又は SAF-3 の 120 mg 群若しくは SAF-3 全体の日本人集団で，基本語で 10%以上の患者で報告された比較的よくみられた有害事象を表 5.2.1: 4 に示す。第 Ib 相コホート 1 の 120 mg QD 群又は 240 mg QD 群で 20%以上の日本人患者で報告された有害事象は，下痢，貧血，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加，アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加，発疹，口内炎，悪心，食欲減退，爪囲炎，発熱，肺の悪性新生物，頭痛及びリンパ球数減少であった。

治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象のうち，第 Ib 相コホート 1 の 120 mg QD 群又は 240 mg QD 群の 20%以上の患者で報告された有害事象は，下痢（120 mg QD 群：5 名［55.6%］，240 mg QD 群：7 名［77.8%］），ALT 増加（120 mg QD 群：3 名［33.3%］，240 mg QD 群：1 名［11.1%］），AST 増加（120 mg QD 群：3 名［33.3%］，240 mg QD 群：0 名［0.0%］）及び口内炎（120 mg QD 群：3 名［33.3%］，240 mg QD 群：0 名［0.0%］）であった［CTD 5.3.5.2-08_1479-0001 試験_c45076272_Table 15.3.2.1.2: 3］。治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象のうち，第 Ib 相コホート 1 の 120 mg QD 群又は 240 mg QD 群の 10%以上の日本人患者で報告された比較的よくみられた有害事象は，臨床的安全性の概要［CTD 2.7.4_表 2.1.3: 2］を参照のこと。

第 Ib 相コホート 1 の日本人集団で，2 用量群（ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群及び 240 mg QD 群）のいずれかで発現割合が 5%以上であった，グレード 3 の有害事象は，ALT 増加（120 mg QD 群：1 名［11.1%］，240 mg QD 群：0 名［0.0%］），AST 増加（120 mg QD 群：1 名［11.1%］，240 mg QD 群：0 名［0.0%］），リンパ球数減少（120 mg QD 群：2 名［22.2%］，240 mg QD 群：0 名［0.0%］），中枢神経系転移（120 mg QD 群：1 名［11.1%］，240 mg QD 群：1 名［11.1%］），呼吸困難（120 mg QD 群：1 名［11.1%］，240 mg QD 群：0 名［0.0%］），肺の悪性新生物（120 mg

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

QD 群 : 0 名［0.0%］，240 mg QD 群 : 1 名［11.1%］），髄膜転移（120 mg QD 群 : 1 名［11.1%］，240 mg QD 群 : 0 名［0.0%］）及び好中球数減少（120 mg QD 群 : 0 名［0.0%］，240 mg QD 群 : 1 名［11.1%］）であった。CTCAE グレード 4 の事象は，120 mg QD 群ではみられず，240 mg QD 群では免疫性血小板減少症（1 名［11.1%］）であった［CTD 5.3.5.2-08_1479-0001 試験_c45076272_Table 15.3.2.1.2: 2］。CTCAE グレード 5（致死的な有害事象）の事象は，5.3 項を参照のこと。グレード 5 の有害事象で，治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された事象はなかった。

第 Ib 相コホート 1 の日本人集団で，治験薬の投与中止に至った有害事象は，免疫性血小板減少症及び発熱であり，これらの基本語のうち，各用量群で 2 名以上の患者で認められた事象はなかった。また，第 Ib 相コホート 1 の日本人集団では，治験薬の用量減量に至った有害事象及び治験薬の投与中断に至った有害事象のいずれも，基本語別で 2 名以上の患者で認められた事象はなかった［CTD 2.7.4_表 2.1.4.1: 3，表 2.1.4.2: 3，表 2.1.4.3: 3］。

SAF-3 のうちの日本人集団での 120 mg QD 群の有害事象でみられた全体的な発現パターンは，全体集団と同様に，コホート 1 と類似していた（表 5.2.1: 4，［CTD 2.7.4_表 2.1.2: 4，表 2.1.3: 4，表 2.1.4.1: 4，表 2.1.4.2 : 4，表 2.1.4.3 : 4］）。

概して，日本人集団でのいずれの結果も，全体集団の結果と同様の傾向がみられた。日本人集団の患者数の観点でデータの限界があることを考慮すると，概して，日本人集団と全体集団の安全性プロファイルに明確な違いは認められず，日本人集団に特異的な臨床的に問題となる新たなリスクや安全性の懸念事項は特定されなかった。

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

表 5.2.1: 4 比較的よくみられた有害事象（すべてのグレード，第 Ib 相コホート 1 の 120 mg QD 群若しくは 240 mg QD 群，又は SAF-3［120 mg QD 群若しくは全体］のいずれかで基本語で発現割合が 10%以上）の基本語別の発現割合，SAF-3 の全体での発現頻度順（日本人集団） – TS

	Cohort 1 (SAF-1/SAF-2)				**All patients treated (SAF-3)**			
	120 mg QD		240 mg QD		120 mg QD		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Number of patients	9	100.0	9	100.0	28	100.0	89	100.0
Patients with any AE	9	100.0	9	100.0	26	92.9	83	93.3
Diarrhea（下痢）	5	55.6	8	88.9	14	50.0	52	58.4
Anemia（貧血）	1	11.1	3	33.3	2	7.1	15	16.9
Rash（発疹）	2	22.2	0	0	5	17.9	14	15.7
COVID-19（ＣＯＶＩＤ－１９）	1	11.1	0	0	3	10.7	13	14.6
Stomatitis（口内炎）	3	33.3	0	0	7	25.0	12	13.5
Nausea（悪心）	1	11.1	3	33.3	4	14.3	12	13.5
ALT increased（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）	3	33.3	1	11.1	5	17.9	11	12.4
AST increased（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加）	3	33.3	0	0	5	17.9	10	11.2
Dry skin（皮膚乾燥）	1	11.1	1	11.1	3	10.7	10	11.2
Decreased appetite（食欲減退）	0	0	2	22.2	4	14.3	9	10.1
Paronychia（爪囲炎）	0	0	2	22.2	2	7.1	9	10.1
Pyrexia（発熱）	2	22.2	0	0	3	10.7	8	9.0
Lung neoplasm malignant（肺の悪性新生物）	0	0	3	33.3	2	7.1	7	7.9
Tumour pain（腫瘍疼痛）	0	0	1	11.1	0	0	7	7.9
White blood cell count decreased（白血球数減少）	1	11.1	0	0	1	3.6	5	5.6
Metastases to central nervous system（中枢神経系転移）	1	11.1	1	11.1	1	3.6	5	5.6
Blood alkaline phosphatase increased（血中アルカリホスファターゼ増加）	1	11.1	0	0	3	10.7	5	5.6
Malaise（倦怠感）	1	11.1	1	11.1	1	3.6	5	5.6
Platelet count decreased（血小板数減少）	1	11.1	1	11.1	2	7.1	5	5.6
Pneumonia（肺炎）	1	11.1	0	0	2	7.1	5	5.6
Rhinitis（鼻炎）	0	0	1	11.1	0	0	5	5.6
Neutrophil count decreased（好中球数減少）	0	0	1	11.1	0	0	4	4.5
Blood bilirubin increased（血中ビリルビン増加）	0	0	0	0	3	10.7	4	4.5
Headache（頭痛）	2	22.2	0	0	2	7.1	4	4.5
Blood creatinine increased（血中クレアチニン増加）	0	0	1	11.1	0	0	4	4.5

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

表 5.2.1: 4 比較的よくみられた有害事象（すべてのグレード，第 Ib 相コホート 1 の 120 mg QD 群若しくは 240 mg QD 群，又は SAF-3［120 mg QD 群若しくは全体］のいずれかで基本語で発現割合が 10%以上）の基本語別の発現割合，SAF-3 の全体での発現頻度順（日本人集団） – TS（続き）

	Cohort 1 (SAF-1/SAF-2)				All patients treated (SAF-3)			
	120 mg QD		240 mg QD		120 mg QD		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Constipation（便秘）	1	11.1	1	11.1	2	7.1	3	3.4
Lymphocyte count decreased（リンパ球数減少）	2	22.2	0	0	2	7.1	3	3.4
Rash maculo-papular（斑状丘疹状皮疹）	1	11.1	0	0	1	3.6	3	3.4
Gamma-glutamyltransferase increased（γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加）	1	11.1	0	0	1	3.6	3	3.4
Abdominal pain upper（上腹部痛）	1	11.1	0	0	1	3.6	3	3.4
Dyspnea（呼吸困難）	1	11.1	0	0	1	3.6	2	2.2
Fatigue（疲労）	1	11.1	0	0	1	3.6	2	2.2
Oropharyngeal pain（口腔咽頭痛）	1	11.1	0	0	1	3.6	2	2.2
Duodenal ulcer（十二指腸潰瘍）	0	0	1	11.1	0	0	2	2.2
Rhinitis allergic（アレルギー性鼻炎）	1	11.1	0	0	1	3.6	2	2.2
Dry eye（ドライアイ）	0	0	1	11.1	1	3.6	2	2.2
Eczema（湿疹）	0	0	1	11.1	0	0	2	2.2
Haemoptysis（喀血）	0	0	1	11.1	0	0	2	2.2
Nail disorder（爪の障害）	0	0	1	11.1	1	3.6	2	2.2
Skin infection（皮膚感染）	0	0	1	11.1	0	0	1	1.1
Abdominal distension（腹部膨満）	1	11.1	0	0	1	3.6	1	1.1
Dental caries（齲歯）	0	0	1	11.1	0	0	1	1.1
Hepatic haemorrhage（肝出血）	0	0	1	11.1	0	0	1	1.1
Immune thrombocytopenia（免疫性血小板減少症）	0	0	1	11.1	0	0	1	1.1
Metastases to meninges（髄膜転移）	1	11.1	0	0	1	3.6	1	1.1
Toothache（歯痛）	1	11.1	0	0	1	3.6	1	1.1
Urinary retention（尿閉）	0	0	1	11.1	0	0	1	1.1
Aortic aneurysm（大動脈瘤）	0	0	1	11.1	0	0	1	1.1
Vertigo（回転性めまい）	0	0	1	11.1	0	0	1	1.1

AE：有害事象，QD：1 日 1 回，SAF：安全性解析対象集団，TS：治験薬を投与された集団
MedDRA バージョン：27.0

引用元：CTD 5.3.5.2-08_1479-0001 試験_c45076272_Table 15.3.2.1.2: 12，CTD 5.3.5.3-04_c45076142_Table 4.4

5.2.2 医学的概念別の有害事象及び事象に関連する臨床検査値の評価

医学的課題（ゾンゲルチニブの非臨床データ，ゾンゲルチニブの臨床試験で得られた安全性データ，同クラスの化合物のデータ及びその他の適応症に特異的な潜在性の症状を踏まえて選択）を医学的概念（SMQ）に基づく MedDRA の基本語のグループ分け（UDAEC［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.9］）を用いて，包括的に評価した。これらのいわゆる UDAEC

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

は，複数の MedDRA の基本語を臨床的に関連するカテゴリーに集約する。解析した UDAEC 及びその結果を表 5.2.2: 1 に示す。特定の UDAEC を綿密に解析し，リスク因子も解析した。リスク因子の可能性を結論付けるには，一部のサブグループで患者数が相対的に少ないことから，解釈には限界があることを留意すべきである。

第 Ib 相コホート 1 の両用量群（ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群及び 240 mg QD 群）で，比較的よくみられた有害事象は UDAEC の胃腸毒性であり，主な基本語は下痢（120 mg QD 群：56.0%，240 mg QD 群：70.2%）であった。UDAEC の下痢の綿密な解析を実施した。その結果は 5.2.2.1 項を参照のこと。悪心（基本語）が認められた患者は 120 mg QD 群で 20.0%，240 mg QD 群で 17.5%（治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された悪心－120 mg QD 群：14.7%，240 mg QD 群：7.0%）であった。嘔吐（基本語）が認められた患者は 120 mg QD 群で 16.0%，240 mg QD 群で 12.3%（治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された嘔吐－120 mg QD 群：5.3%，240 mg QD 群：3.5%）であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.2.1.2：3］。悪心及び嘔吐の重症度は，グレード 3 の嘔吐の 2 件を除き，CTCAE グレード 1 又は 2 であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.2.1.4: 1］。UDAEC の結果は，治験薬を投与したすべての患者（SAF-3）でも第 Ib 相コホート 1 と同様であった［CTD 2.7.4_表 2.1.8.2: 2］。

第 Ib 相コホート 1 では，両用量群（ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群及び 240 mg QD 群）で脱水が認められた患者はいなかった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.2.1.4: 1］。UDAEC の急性腎不全に含まれる有害事象が認められた患者は，120 mg QD 群では 20.0%，240 mg QD 群では 10.5%であった。これらの事象は，120 mg QD 群の患者 1 名で認められたグレード 4 の急性腎障害を除き，グレード 1 又は 2 に該当する腎機能関連の臨床検査値の変化であった。上述の急性腎障害は治験担当医師によりゾンゲルチニブとの因果関係なしと判断されたが，致死的な急性呼吸不全と関連すると判断された（詳細は治験総括報告書［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Section 12.1.2.2.8］を参照）。ゾンゲルチニブを投与したすべての患者（SAF-3）の結果は，概して第 Ib 相コホート 1 と同様であった。脱水が認められた患者は，SAF-3 で 6 名（1.3%，すべてグレード 2）であり，そのうち 3 名の患者では脱水と下痢の時間的な関連が認められた。上記のグレード 4 の急性腎障害に加えて，下痢を伴わないグレード 1 の腎不全が 2 名で認められた［CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 4.15］。

UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見に含まれる有害事象が認められた患者は，第 Ib 相コホート 1 の 120 mg QD 群で 33.3%，240 mg QD 群で 43.9%であった。これらの事象は基本語で主に ALT 増加（120 mg QD 群：21.3%，240 mg QD 群：33.3%）及び AST 増加（120 mg QD 群：22.7%，240 mg QD 群：31.6%）であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.2.1.4: 1］。SAF-3 を用いた解析でも同様の結果であった。ALT 増加（基本語）が認められた患者は，SAF-3 の 120 mg QD 群で 18.0%，SAF-3 全体で 19.6%であり，AST 増加が認められた患者は，SAF-3 の 120 mg QD

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

群で 15.9%，SAF-3 全体で 17.9%であった。CTCAE グレード及び肝機能検査値の評価を含む肝機能関連の臨床検査所見の綿密な解析は，5.2.2.2 項を参照のこと。

骨髄抑制又は血球数減少の事象は非臨床毒性試験では認められていない。しかしながら，Beamion LUNG-1 試験はゾンゲルチニブをヒトに初めて投与する（ファースト・イン・ヒューマン［FIH］）試験であるため，UDAEC の血液毒性及び臨床検査データで骨髄抑制を評価した。UDAEC の血液毒性に該当する事象が認められた患者は，第 Ib 相コホート 1 の 120 mg QD 群で 46.7%，240 mg QD 群で 54.4%であった。SAF-3 では，UDAEC の血液毒性が認められた患者は，SAF-3 の 120 mg QD 群で 33.1%，SAF-3 全体で 37.1%であった。UDAEC の白血球減少症，血小板減少症，及び赤血球減少症の追加解析を実施した（表 5.2.2: 1 参照）。CTCAE グレードを含む綿密な解析の結果は，5.2.2.3 項を参照のこと。

UDAEC の皮膚障害に含まれる有害事象が認められた患者は，第 Ib 相コホート 1 の両用量群で，それぞれの患者数の約半数であった。比較的よくみられた有害事象（いずれかの用量群で 10%以上の発現割合）は基本語で，発疹，斑状丘疹状皮疹及びそう痒症であった。発疹は UDAEC としても評価しており，UDAEC の発疹に含まれる有害事象が認められた患者は，120 mg QD 群で 33.3%，240 mg QD 群で 35.1%であった（5.2.2.4 項も参照）。UDAEC の粘膜炎に含まれる有害事象が認められた患者は，120 mg QD 群で 21.3%，240 mg QD 群で 22.8%であった。UDAEC の発疹及び粘膜炎に含まれる有害事象の重症度は，主にグレード 1 又は 2 であった。SAF-3 の 120 mg QD 群及び SAF-3 全体での UDAEC の皮膚障害に関する結果は，コホート 1 と同様であった。

UDAEC の心不全に含まれる有害事象が認められた患者は，第 Ib 相コホート 1 の 120 mg QD 群で 8.0%，240 mg QD 群で 14.0%，及び SAF-3 の 120 mg QD 群で 11.0%，及び SAF-3 全体で 10.0%であった。SAF-3 での UDAEC の心不全に含まれる有害事象は基本語で，駆出率減少（4.5%），末梢性浮腫（3.8%），浮腫（0.9%），末梢腫脹（0.4%），肺水腫（0.2%），脳性ナトリウム利尿ペプチド増加（0.2%），脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント増加（0.2%）及び拡張機能障害（0.2%）であった。UDAEC の心不全に含まれる有害事象でグレード 4 及び 5 の事象はみられなかった。UDAEC の心不全に含まれる有害事象のうち，グレード 3 の事象は，駆出率減少（1.1%）及び肺水腫（0.2%）であった。グレード 3 の駆出率減少は，すべての事象で治験担当医師によりゾンゲルチニブとの因果関係ありと判断された。駆出率減少により治験薬の投与中止に至った患者は 0.2%，用量減量に至った患者は 0.7%，及び投与中断に至った患者は 2.9%であった。LVEF の低下はゾンゲルチニブの臨床開発プログラムで綿密なモニタリング下にある事象であり，現在のデータカットオフ時点以降も新たな安全性データを収集しているため，評価を継続する。

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

UDAEC のトルサード・ド・ポアント/QT 延長に含まれる有害事象が認められた患者は，第 Ib 相コホート 1 の 120 mg QD 群で 1.3%，240 mg QD 群で 3.5%，SAF-3 の 120 mg QD 群で 2.0%，及び SAF-3 全体で 3.6%であった。曝露 - QT 解析の結果は，3.2 項及び［CTD 2.7.2］を参照のこと。

UDAEC の間質性肺疾患（ILD）/肺臓炎に含まれる有害事象は第 Ib 相コホート 1 でみられなかった。治験薬を投与したすべての患者（SAF-3）を解析したところ，2 名の患者で認められた。そのうち 1 名は，360 mg QD を投与した患者で，基本語で急性間質性肺臓炎（グレード 2），間質性肺疾患（グレード 1）及び肺臓炎（グレード 2）が順に認められた。ほかの 1 名は，第 Ib 相コホート 2 の 120 mg QD 群の患者で間質性肺疾患（グレード 2）が認められた［CTD 2.7.4_2.1.8.2 項］。

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

表 5.2.2: 1　　医学的概念（UDAEC）別の有害事象（SAF-1/SAF-2，SAF-3） – TS

UDAEC	Cohort 1 (SAF-1/SAF-2)				All patients treated (SAF-3)			
	120 mg QD		240 mg QD		120 mg QD		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Number of patients	75	100.0	57	100.0	245	100.0	448	100.0
Patients with at least 1 AE in a UDAEC	72	96.0	57	100.0	225	91.8	415	92.6
Gastrointestinal toxicity	55	73.3	44	77.2	162	66.1	307	68.5
Diarrhea	43	57.3	40	70.2	129	52.7	256	57.1
Dehydration	0	0.0	0	0.0	0	0.0	6	1.3
Acute renal failure	15	20.0	6	10.5	36	14.7	69	15.4
Liver related investigations	25	33.3	25	43.9	79	32.2	156	34.8
Hematological toxicity	35	46.7	31	54.4	81	33.1	166	37.1
Leukopenia	21	28.0	13	22.8	37	15.1	72	16.1
Erythropenia	16	21.3	22	38.6	41	16.7	99	22.1
Thrombocytopenia	8	10.7	4	7.0	14	5.7	27	6.0
Skin disorders	44	58.7	30	52.6	112	45.7	210	46.9
Rash	25	33.3	20	35.1	59	24.1	116	25.9
Mucositis	16	21.3	13	22.8	43	17.6	80	17.9
Cardiac failure	6	8.0	8	14.0	27	11.0	45	10.0
Torsade de pointes/QT prolongation	1	1.3	2	3.5	5	2.0	16	3.6
Fatigue	15	20.0	16	28.1	45	18.4	88	19.6
ILD/pneumonitis	0	0.0	0	0.0	1	0.4	2	0.4

AE：有害事象，QD：1 日 1 回，SAF：安全性解析対象集団，TS：治験薬を投与された集団

引用元：CTD 2.7.4_表 2.1.8.2: 1～2

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

5.2.2.1 下痢

第 Ib 相コホート 1 で，UDAEC の下痢が認められた患者は，ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群で 57.3%，240 mg QD 群で 70.2%であった。治験薬の投与開始後最初の 2 週間以内に下痢の初回発現がみられた患者は，120 mg QD 群で 37.3%，240 mg QD 群で 40.4%であった。下痢の重症度はほとんどが軽度（グレード 1 又は 2）であり，グレード 2 は 120 mg QD 群で 10.7%，240 mg QD 群で 14.0%，グレード 3 は 120 mg QD 群で 1.3%，240 mg QD 群で 5.3%であった。グレード 4 以上の事象は認められなかった。グレード 2 の下痢を詳細に検討した。グレード 2 の下痢が認められた患者のほとんどが，1 回の発現であった（120 mg QD 群：7/9 名［77.8%］，240 mg QD 群：7/11 名［63.6%］）。グレード 2 の下痢の発現期間の中央値（範囲）は，120 mg QD 群で 3.5（2.0～63.0）日，240 mg QD 群で 8.5（1.0～149.0）日であった。ゾンゲルチニブの投与中止又は用量減量に至ったグレード 2 の下痢は認められなかった。投与中断に至ったグレード 2 の下痢は少数の患者（120 mg QD 群：1.3%，240 mg QD 群：5.3%）でみられた［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Section 12.1.2.2.8 ， Table 12: 23 ， CTD 5.3.5.2-30_1479-0001 試験_VV-CLIN-400081_Section 2.4］。

治験薬の用量減量に至った下痢（すべてのグレード，120 mg QD 群：0.0%，240 mg QD 群：3.5%）又は治験薬の投与中断に至った下痢（すべてのグレード，120 mg QD 群：1.3%，240 mg QD 群：5.3%）はまれであった。下痢で重篤な事象又はゾンゲルチニブの投与中止に至った事象はなかった。下痢は大部分が治療により臨床的に管理された。グレード 3 の下痢は，1 名（治療に加えて治験薬の用量減量に至ったグレード 3 の下痢がみられた）を除き，すべての事象で治療により回復するか，又は重症度が低下して低いグレードとなった。

リスク因子

性別が女性であることは，ゾンゲルチニブの 120 mg QD 群又は 240 mg QD 群でグレード 2 以上の下痢のリスク増加と関連する可能性があった。解析したその他のリスク因子は，下痢のリスク増加と明らかな関連を示さなかった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Section 12.1.2.2.8］。

SAF-3：Beamion LUNG-1 試験でゾンゲルチニブを投与したすべての患者

ゾンゲルチニブを投与したすべての患者（SAF-3）の 120 mg QD 群及び SAF-3 全体での下痢の結果は，下痢の発現割合，発現までの期間及び臨床転帰について，コホート 1 と同様であった［CTD 2.7.4_表 2.1.8.2.1: 1］。

日本人集団

第 Ib 相コホート 1 で，UDAEC の下痢が認められた日本人患者は，ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群で 5 名（55.6%），240 mg QD 群で 8 名（88.9%）であった。治験薬の投与開始後最初の 2 週間以内に下痢の初回発現がみられた患者は，120 mg QD 群で 4 名（44.4%），240 mg QD 群で 6 名（66.7%）であった。下痢の重症度はすべてが軽度（グレード 1 又は 2）であり，グレード 2 は

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

120 mg QD 群で 2 名（22.2%），240 mg QD 群で 2 名（22.2%）であった。日本人患者ではグレード 3 以上の事象は認められなかった。グレード 2 の下痢を詳細に検討した。グレード 2 の下痢が認められた日本人患者は，いずれの用量群でも 2 名中 1 名が，1 回の発現であった（120 mg QD 群：1/2 名［50.0%］，240 mg QD 群：1/2 名［50.0%］）。グレード 2 の下痢の発現期間の中央値（範囲）は，120 mg QD 群で 5.0（2.0～63.0）日，240 mg QD 群で 79.0（9.0～149.0）日であった。日本人患者では，ゾンゲルチニブの投与中止，投与中断又は用量減量に至ったグレード 2 の下痢はいずれも認められなかった［CTD 5.3.5.2-08_1479-0001 試験_c45076272_Table 15.3.2.1.4: 3～6, CTD 5.3.5.2-30_1479-0001 試験_VV-CLIN-400081_Section 2.4］。

日本人患者では，ゾンゲルチニブの投与中止，投与中断又は用量減量に至った下痢はすべてのグレードでもいずれも認められなかった［CTD 5.3.5.2-08_1479-0001 試験_c45076272_Table 15.3.2.1.4: 4］。下痢で重篤な事象はなかった。第 Ib 相コホート 1 全体で下痢がみられた日本人患者の大部分（8/13 名，61.5%）が下痢に対する治療を受けた。

ゾンゲルチニブを投与したすべての患者（SAF-3）のうちの日本人患者の 120 mg QD 群及び SAF-3 全体での下痢の結果は，下痢の発現割合，発現までの期間及び臨床転帰について，コホート 1 と同様であった［CTD 2.7.4_表 2.1.8.2.1: 2］。

概して，日本人集団でのいずれの結果も，全体集団の結果と同様の傾向がみられた。

5.2.2.2 肝毒性

肝毒性は，ゾンゲルチニブ投与で特定されている重要なリスクと考えられている。発現期間，発現時期，可逆性及び臨床転帰を含む UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見に基づいて解析した。さらに，肝機能検査値を測定し，解析した。

肝機能関連の臨床検査所見（UDAEC）

第 Ib 相コホート 1 で，UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見に該当する有害事象を発現した患者は，ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群で 33.3%，ゾンゲルチニブ 240 mg QD 群で 43.9%であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Section 12.1.2.2.8，Table 12: 24］。肝機能関連の臨床検査所見は，基本語で主に ALT 増加（120 mg QD 群：21.3%，240 mg QD 群：33.3%）及び AST 増加（120 mg QD 群：22.7%，240 mg QD 群：31.6%）などの肝機能関連の臨床検査値の変化であった。UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見に該当する有害事象を発現した患者のうち，治験担当医師によりゾンゲルチニブとの因果関係ありと判断された患者（120 mg QD 群：30.7%，240 mg QD 群：36.8%）がほとんどであった。UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見に該当する有害事象は，両用量群で治験薬の投与開始後最初の 12 週間以内に初回発現がみられた（120 mg QD 群：20/25 名［80.0%］，240 mg QD 群：24/25 名［96.0%］）。

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

UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見に該当する有害事象のほとんどが CTCAE グレード 1 であったが，CTCAE グレードが高い事象も認められた（グレード 3 - 120 mg QD 群：8.0%，240 mg QD 群：10.5%，グレード 4 - 120 mg QD 群：1.3%，240 mg QD 群：3.5%）。致死的な事象は認められなかった。グレード 3 の ALT 増加が認められた患者は，120 mg QD 群で 8.0%，240 mg QD 群で 8.8%であり，グレード 4 の ALT 増加が認められた患者は，120 mg QD 群で 1.3%，240 mg QD 群で 3.5%であった。グレード 3 の AST 増加が認められた患者は，120 mg QD 群で 5.3%，240 mg QD 群で 5.3%であった。グレード 4 の AST 増加は，120 mg QD 群ではみられなかったが，240 mg QD 群では 3.5%の患者で認められた。UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見に該当する重篤な有害事象が認められた患者は，120 mg QD 群で 4.0%，240 mg QD 群で 7.0%であった。120 mg QD 群の 1 名及び 240 mg QD 群の 1 名で，生命を脅かす事象と判断された。この 2 名の事象の叙述的説明は治験総括報告書［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Section 15.4.3］に記載している。

UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見に該当する有害事象のために治療を行った患者は 120 mg QD 群で 13.3%，240 mg QD 群で 19.3%，治験薬の投与中断に至った患者は 120 mg QD 群で 6.7%，240 mg QD 群で 15.8%，及び治験薬の用量減量に至った患者は 120 mg QD 群で 4.0%，240 mg QD 群で 10.5%であった。治験薬の投与中止に至った該当する事象の発現はまれ（120 mg QD 群：1.3%，240 mg QD 群：1.8%）であった。肝機能関連の臨床検査所見の有害事象は，多くが一過性であった。

リスク因子

UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見に該当する有害事象のリスク因子の解析により，グレード 3 以上の肝機能関連の臨床検査所見の潜在的なリスク因子として，「ゾンゲルチニブの投与前 90 日以内の ICI 治療歴」が特定された。また，各サブグループ解析で，ゾンゲルチニブの投与前 90 日以内の ICI 治療歴がある患者では，グレード 3 以上の肝機能関連の臨床検査所見の発現割合が増加することが示された。さらに，肝機能関連の臨床検査値（ALT 及び AST）の解析で，ゾンゲルチニブの投与前 90 日以内の ICI 治療歴がある患者のサブグループで，ALT 増加及び AST 増加の発現割合が増加することが示された［CTD 2.7.4_2.1.8.2.2 項］。

SAF-3：Beamion LUNG-1 試験でゾンゲルチニブを投与したすべての患者

ゾンゲルチニブを投与したすべての患者（SAF-3）の 120 mg QD 群及び SAF-3 全体を対象とした肝機能関連の臨床検査所見の解析は，第 Ib 相コホート 1 の結果と同様であった［CTD 2.7.4_表 2.1.8.2.2: 1］。グレード 4 の肝機能関連の臨床検査所見が認められた患者は 5 名（1.1%）であった。2 名（0.4%）の患者で，治験担当医師によりゾンゲルチニブとの因果関係ありと判断された，生命を脅かす重篤な有害事象が認められた（5.3 項参照）。UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見で致死的な事象はなかった。

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

SAF-3 の 120 mg QD 群の患者 245 名のうち，ALT 増加（基本語）は 18.0%，AST 増加（基本語）は 15.9%の患者で認められ，グレード 3 の ALT 増加は 4.5%，グレード 3 の AST 増加は 2.9%の患者で認められた。グレード 4 の ALT 増加は 0.8%の患者で認められたが，グレード 4 の AST 増加はみられなかった。グレード 5 の ALT 増加又は AST 増加はみられなかった［CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 4.3］。ALT 増加又は AST 増加が認められた患者のうち，治験薬の投与開始後最初の 12 週間以内に事象の初回発現がみられた患者は，それぞれ 72.7%及び 74.4%であった［CTD 5.3.5.2-32_1479-0001 試験_c45106223_Table 52.3～4］。ALT 増加又は AST 増加により治験薬の投与中止に至った患者は，それぞれ 1.2%及び 0.8%であった［CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 4.7］。ICI による前治療歴ありの患者は 51.8%であった。ICI による前治療歴ありの患者のうち，ALT 増加又は AST 増加が認められた患者は，それぞれ 20.5%及び 17.3%であった［CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 7.12.1，7］。

臨床検査データ

臨床検査データ（治験実施医療機関で測定）を検討し，肝酵素上昇の発現頻度及び程度を確認した。一部の患者に臨床的に意義がある可能性のある肝機能検査値異常が認められた。SAF グループごとの要約を表 5.2.2.2: 1 に示す。

表 5.2.2.2: 1　臨床的に意義がある可能性のある肝機能検査値異常（SAF-1，SAF-2，SAF-3） – TS

	Cohort 1 (SAF-1/SAF-2)						**All patients treated (SAF-3)**					
	120 mg QD			240 mg QD			120 mg QD			Total		
Parameter	n[1]	High N	%	n[1]	High N	%	n[1]	High N	%	n[1]	High N	%
AST [U/L]	75	7	9.3	57	8	14.0	243	15	6.2	446	34	7.6
ALT [U/L]	75	8	10.7	57	10	17.5	243	21	8.6	446	44	9.9
ALKP [U/L]	75	5	6.7	57	3	5.3	243	13	5.3	446	28	6.3
Total bilirubin [µmol/L]	75	7	9.3	57	7	12.3	243	16	6.6	446	32	7.2

ALKP：アルカリホスファターゼ，ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，QD：1 日 1 回，SAF：安全性解析対象集団，TS：治験薬を投与された集団

1　ベースライン時に臨床的に意義がある可能性のある異常値がなく，ベースライン後の値が 1 つ以上ある，解析対象となったすべての患者数

高値の基準は［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 12: 37，CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 5.6］を参照のこと。

引用元：CTD 2.7.4_表 3.1: 2

正常値上限（ULN）の倍数別のトランスアミナーゼ上昇は，［CTD 2.7.4_表 3.1: 1］を参照のこと。

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

Hy's law の可能性の解析

薬物性肝障害の可能性の特定に関する FDA のガイダンス［CTD 5.4-01_P09-12413］に従って，Hy's law 症例の基準に該当する患者には特別な配慮を行った。第 Ib 相コホート 1 の臨床検査データがある 132 名中 3 名の患者で，Hy's law 症例の基準に該当する臨床検査値が認められた。このうち 1 名の患者はゾンゲルチニブ 120 mg QD の投与を受けており，2 名は 240 mg QD の投与を受けていた。各患者は肝酵素上昇の原因となるその他の背景因子を有していた。ゾンゲルチニブを投与したすべての患者（SAF-3）を考慮すると，さらに 3 名の患者で，Hy's law 症例の基準に該当する臨床検査値が認められた［CTD 5.3.5.2-30_1479-0001 試験_VV-CLIN-400081］。この 3 名のいずれの患者も肝酵素上昇の原因となる代替の背景因子を有していた。全体で，すべての患者で肝酵素上昇及びビリルビン増加の原因となる代替の背景因子が特定されているため，ゾンゲルチニブが原因となる Hy’s law 症例はなかった。これらの症例の詳細は，治験総括報告書［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Section 12.3.1.2］及び［CTD 2.7.4_3.1 項］を参照のこと。

日本人集団

第 Ib 相コホート 1 で，UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見に該当する有害事象を発現した日本人患者は，ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群で 3 名（33.3%），ゾンゲルチニブ 240 mg QD 群で 1 名（11.1%）であった［CTD 2.7.4_2.1.8.2.2 項］。肝機能関連の臨床検査所見は，基本語で主に ALT 増加（120 mg QD 群：3 名［33.3%］，240 mg QD 群：1 名［11.1%］）及び AST 増加（120 mg QD 群：3 名［33.3%］，240 mg QD 群：0 名）などの肝機能関連の臨床検査値の変化であった。UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見に該当する有害事象が認められた日本人患者（120 mg QD 群：3 名 33.3%，240 mg QD 群：1 名 11.1%）で発現したすべての該当事象が，治験担当医師によりゾンゲルチニブとの因果関係ありと判断された。UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見に該当する有害事象は，両用量群で治験薬の投与開始後最初の 12 週間以内に初回発現がみられた（120 mg QD 群：3/3 名［100.0%］，240 mg QD 群：1/1 名［100.0%］）。

UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見に該当する有害事象のほとんど（3/4 名）が CTCAE グレード 1 であったが，CTCAE グレード 3 の事象（ALT 増加及び AST 増加）も 120 mg QD 群の 1 名（11.1%）で認められた。グレード 4 の事象は両用量群でみられなかった。致死的な事象は認められなかった。グレード 3 の ALT 増加が認められた患者は，120 mg QD 群で 1 名（11.1%）であり，240 mg QD 群ではいなかった。グレード 3 の AST 増加が認められた患者は，120 mg QD 群で 1 名（11.1%，グレード 3 の ALT 増加がみられた患者と同一患者）であり，240 mg QD 群ではいなかった（［CTD 5.3.5.2-08_1479-0001 試験_c45076272_Table 15.3.2.1.4: 9］，［CTD 5.3.5.2-15_1479-0001 試験_c45076279_Listing 1.2.9］）。UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見に該当する重篤な有害事象は，日本人患者では，両用量群でみられなかった。

UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見に該当する有害事象のために，治療を行った患者，治験薬の投与中断に至った患者及び治験薬の用量減量に至った患者はいずれも 120 mg QD 群の 1 名

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

（11.1%）のみであり，240 mg QD 群ではいなかった。治験薬の投与中止に至った該当する事象は日本人患者の両用量群でみられなかった。肝機能関連の臨床検査所見の有害事象は，多くが一過性であった。

ゾンゲルチニブを投与したすべての患者（SAF-3）のうちの日本人患者の 120 mg QD 群及び SAF-3 全体を対象とした肝機能関連の臨床検査所見の解析は，第 Ib 相コホート 1 の結果と同様であった［CTD 2.7.4_表 2.1.8.2.2: 2］。グレード 4 の肝機能関連の臨床検査所見が認められた日本人患者は両用量群でいなかった。日本人患者では，UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見に該当する有害事象で生命を脅かす重篤な有害事象は認められなかった。また，UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見で致死的な事象はなかった。

SAF-3 の 120 mg QD 群の日本人患者 28 名のうち，ALT 増加（基本語）は 17.9%，AST 増加（基本語）は 17.9%の患者で認められ，グレード 3 の ALT 増加は 7.1%，グレード 3 の AST 増加は 7.1%の患者で認められた。グレード 4 以上の ALT 増加又は AST 増加はみられなかった［CTD 5.3.5.3-04_c45076142_Table 4.3］。ALT 増加又は AST 増加により治験薬の投与中止に至った患者はいなかった［CTD 5.3.5.3-04_c45076142_Table 4.7］。

概して，日本人集団でのいずれの結果でも，日本人集団に特筆すべき懸念事項はみられなかった。

5.2.2.3 血液毒性

血液毒性（UDAEC）

UDAEC の血液毒性及び関連する臨床検査データは，非臨床毒性試験で懸念事項はみられなかったものの，潜在的クラスエフェクトであり，本試験が FIH 試験であったことから綿密に検討した。

第 Ib 相コホート 1 で UDAEC の血液毒性に該当する有害事象が認められた患者は，ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群で 46.7%，240 mg QD 群で 54.4%であった。血液毒性は，それぞれの UDAEC の白血球減少症，血小板減少症及び赤血球減少症の解析，並びに臨床検査データの解析に基づき，詳細に検討した［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 12: 22］。

白血球減少症（UDAEC）

UDAEC の白血球減少症に該当する有害事象が認められた患者は，ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群で 28.0%，240 mg QD 群で 22.8%であった。UDAEC の白血球減少症に該当する有害事象のほとんどが好中球数減少，白血球数減少及びリンパ球数減少であった。UDAEC の白血球減少症に該当する有害事象の CTCAE グレードはほとんどが 1 又は 2 であったが，グレード 3 の事象（120 mg QD 群：8.0%，240 mg QD 群：7.0%）も認められた。240 mg QD 群でグレード 3 の発熱性好中球減

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

少症が 1 件みられた。また，240 mg QD 群の 1 名の患者でグレード 4 の好中球数減少が認められた。該当する有害事象の発現時期は早期であり，有害事象が認められた患者の約半数が治験薬投与後最初の 6 週間以内であった。ゾンゲルチニブの投与中止に至った UDAEC 白血球減少症に該当する有害事象はなかった。ゾンゲルチニブの用量減量（120 mg QD 群：1.3%，240 mg QD 群：1.8%）及び投与中断（120 mg QD 群：4.0%，240 mg QD 群：3.5%）に至った該当する有害事象はまれであった。UDAEC 白血球減少症に該当する有害事象に対する治療を行った患者は，120 mg QD 群で 6.7%，240 mg QD 群で 8.8% であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 12: 26，15.3.2.1.4: 1，Figure 15.3.2.1.4: 5］。

血小板減少症（UDAEC）

第 Ib 相コホート 1 で，UDAEC の血小板減少症に該当する有害事象が認められた患者は，ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群で 10.7%，240 mg QD 群で 7.0%であった。CTCAE グレードは両用量群で 2 を超えることはなかった。該当する有害事象の発現までの期間及び発現回数は様々であった。ゾンゲルチニブの投与中止又は用量減量に至った UDAEC の血小板減少症に該当する有害事象はなかった。120 mg QD 群の 1 名（1.3%）の患者が，UDAEC の血小板減少症に該当する有害事象により治験薬の投与を中断した。各用量群の 1 名（120 mg QD 群：1.3%，240 mg QD 群：1.8%）を除き，UDAEC の血小板減少症に該当する有害事象に対する治療は行われなかった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 12: 27，15.3.2.1.4: 1，Figure 15.3.2.1.4: 6，CTD 5.3.5.2-30_VV-CLIN-400081_Section 2.5］。

赤血球減少症/貧血（UDAEC）

第 Ib 相コホート 1 で，UDAEC の赤血球減少症に該当する有害事象が認められた患者は，ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群で 21.3%，240 mg QD 群で 38.6%であった。UDAEC の赤血球減少症に該当する有害事象のうち，発現が認められた事象（基本語）は貧血のみであった。貧血の CTCAE グレードは，120 mg QD 群では 2 を超えることはなかった。240 mg QD 群ではグレード 3 の貧血が 1 名の患者で認められたが，グレード 3 を超える事象はなかった。貧血の発現までの期間は患者により様々であった。両用量群で，治験薬の投与中止，用量減量又は投与中断に至った貧血はみられなかった。貧血に対する治療を行った患者は，120 mg QD 群で 5.3%，240 mg QD 群で 3.5%であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 12: 28，15.3.2.1.4: 1］。

SAF-3：Beamion LUNG-1 試験でゾンゲルチニブを投与したすべての患者

UDAEC の白血球減少症の結果は，ゾンゲルチニブを投与したすべての患者（SAF-3）の 120 mg QD 群及び SAF-3 全体を考慮して確認した［CTD 2.7.4_2.1.8.2.4 項］。UDAEC の血小板減少症の結果は，第 Ib 相コホート 1 と同様であった。SAF-3 の 1 名（0.2%）の患者でグレード 3 の UDAEC の血小板減少症に該当する有害事象がみられ，2 名（0.4%）の患者でグレード 4 の該当する事象がみられた。これらのすべての患者は 120 mg QD より多い用量のゾンゲルチニブを投与されていた。出血事象が認められた患者はいなかった。他の血球の血球数減少の併発，抗がん化学療法に

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

よる全身治療歴及び有害事象に対して実施した治療の詳細は，臨床的安全性の概要［CTD 2.7.4_2.1.8.2.4 項］に記載している。UDAEC の赤血球減少症の結果は，第 Ib 相コホート 1 と概して同様であった。ゾンゲルチニブの投与中止に至った UDAEC の赤血球減少症に該当する事象はみられず，用量減量に至った該当する事象は 0.7%の患者で認められ，投与中断に至った該当する事象は 1.3%の患者で認められた［CTD 2.7.4_2.1.8.2.4 項］。

臨床検査データ

有害事象として報告すべき臨床的に意義のある臨床検査値の変化のみを考慮したところ，臨床検査データの結果は，UDAEC の血液毒性に基づく結果とほぼ同様であった。治験薬の投与期間中にヘモグロビン，白血球，好中球，リンパ球又は血小板の異常値が認められた患者では，ほとんどの患者で，数値は治験薬投与終了時までに正常化又は改善した［CTD 2.7.4_3.2 項］。

日本人集団

第 Ib 相コホート 1 で UDAEC の血液毒性に該当する有害事象が認められた日本人患者は，ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群で 2 名（22.2%），240 mg QD 群で 4 名（44.4%）であった。

UDAEC の白血球減少症に該当する有害事象が認められた日本人患者は，ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群で 2 名（22.2%），240 mg QD 群で 1 名（11.1%）であった。

UDAEC の血小板減少症に該当する有害事象が認められた日本人患者は，ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群で 1 名（11.1%），240 mg QD 群で 1 名（11.1%）であった。

UDAEC の赤血球減少症/貧血に該当する有害事象が認められた日本人患者は，ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群で 1 名（11.1%），240 mg QD 群で 3 名（33.3%）であった。

詳細は［CTD 2.7.4_2.1.8.2.4 項］参照のこと。概して，日本人集団に特筆すべき懸念事項はみられなかった。

5.2.2.4 発疹

UDAEC の発疹は，ベーリンガーインゲルハイム社がカスタマイズした MedDRA 検索式（BIcMQ）の「薬剤使用と関連する可能性のある皮疹」に基づいて解析した。UDAEC の発疹に該当する有害事象が認められた患者は，第 Ib 相コホート 1 のゾンゲルチニブ 120 mg QD 群で 33.3%，240 mg QD 群で 35.1%であった。基本語の事象は，ほとんどが発疹及び斑状丘疹状皮疹であった。グレード 3 の発疹が認められた 120 mg QD 群の 1 名の患者を除き，UDAEC の発疹に該当する有害事象が認められたすべての患者で事象はグレード 1（120 mg QD 群：21.3%，240 mg QD 群：21.1%）又は 2（120 mg QD 群：10.7%，240 mg QD 群：14.0%）であった。事象発現までの期間は様々であった。事象発現までの期間は，UDAEC の発疹に該当する有害事象が認められた患者の約半数で治験薬投与開始後最初の 2 週間以内であり，約 5 分の 1 の患者では治験薬投与開始後 3 カ月超であった。第 Ib 相コホート 1 で，ゾンゲルチニブの投与中止又は用量減量に至った該当する有害事象はなかった。該当する有害事象により治験薬の投与を中断した患者は 120 mg QD 群では 5.3%であ

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

り，240 mg QD 群ではいなかった。UDAEC の発疹に該当する有害事象は多くが治療により管理された［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 12: 25，15.3.2.1.4: 1，Figure 15.3.2.1.4: 3］。

SAF-3：Beamion LUNG-1 試験でゾンゲルチニブを投与したすべての患者

治験薬を投与したすべての患者（SAF-3）の 120 mg QD 群及び SAF-3 全体のデータを解析したところ，UDAEC の発疹に該当する有害事象の発現頻度，パターン，発現期間及び臨床転帰は第 Ib 相コホート 1 と同様であった。グレード 3 の UDAEC の発疹に該当する有害事象が認められた患者は，第 Ib 相コホート 1 の患者に加えて SAF-3 でさらに 2 名でみられた。グレード 4 の該当する有害事象はみられなかった［CTD 2.7.4_表 2.1.8.2.3: 1］。

日本人集団

UDAEC の発疹に該当する有害事象が認められた日本人患者は，第 Ib 相コホート 1 のゾンゲルチニブ 120 mg QD 群で 3 名（33.3%），240 mg QD 群ではいなかった。日本人患者でみられた事象の基本語は，3 名中 2 名で発疹であった。UDAEC の発疹に該当する有害事象が認められた日本人患者では，すべての患者で事象はグレード 1（120 mg QD 群：1 名［11.1%］）又は 2（120 mg QD 群：2 名［22.2%］）であった。事象発現までの期間は，UDAEC の発疹に該当する有害事象が認められた日本人患者 3 名のうち 2 名で治験薬投与開始後最初の 3 週間以内であり，残り 1 名の患者では治験薬投与開始後 9 カ月超であった。第 Ib 相コホート 1 の日本人患者で，ゾンゲルチニブの投与中止又は用量減量に至った該当する有害事象はなかった。該当する有害事象により治験薬の投与を中断した患者は 120 mg QD 群の 2 名（22.2%）であった。第 Ib 相コホート 1 全体で UDAEC の発疹に該当する有害事象がみられた患者 3 名中 2 名が該当する事象に対する治療を受けた（［CTD 5.3.5.2-08_1479-0001 試験_c45076272_Table 15.3.2.1.4: 12］，［CTD 5.3.5.2-15_1479-0001 試験_c45076279_Listing 1.2.9］）。

治験薬を投与したすべての患者（SAF-3）のうちの日本人患者の 120 mg QD 群及び SAF-3 全体での結果は，UDAEC の発疹に該当する有害事象の発現パターン，発現までの期間及び臨床転帰は第 Ib 相コホート 1 と概して同様であった。SAF-3 でも日本人患者ではグレード 3 以上の UDAEC の発疹に該当する有害事象はみられなかった［CTD 2.7.4_表 2.1.8.2.3: 2］。詳細は［CTD 2.7.4_2.1.8.2.3 項］参照のこと。

概して，日本人集団でのいずれの結果も，全体集団の結果と同様の傾向がみられ，日本人集団に特筆すべき懸念事項はみられなかった。

5.2.3 PRO CTCAE 及び EORTC IL46（全体的な副作用の影響の評価）

PRO は治験実施計画書第 4.0 版（2023 年 5 月 17 日）の施行以降に評価した。その結果，患者のサブセット（第 Ib 相コホート 1 のゾンゲルチニブ 120 mg QD 群 30 名及び 240 mg QD 群 10 名）のみの評価であることを考慮する必要がある。患者報告による症候性の有害事象（選択した PRO-

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

CTCAE の項目）の頻度及び重症度並びに全体的な副作用の影響の概要評価（EORTC IL46）は，ゾンゲルチニブ投与の良好な忍容性を示した［CTD 2.7.4_2.1.6 項］。

5.3 死亡及び重篤な有害事象

死亡及び死亡に至った有害事象

本申請のデータカットオフ日までに，治験期間全体で第 Ib 相コホート 1 の 132 名中 12 名（9.1%，ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群：5 名［6.7%］，240 mg QD 群：7 名［12.3%］）が死亡した。第 Ib 相コホート 1 で治験薬投与期間中に死亡に至った有害事象は 10 名（7.6%，120 mg QD 群の 5 名，240 mg QD 群の 5 名）の患者で認められた。報告された基本語は，悪性新生物進行（7 名），肺の悪性新生物（2 名）及び急性呼吸不全（1 名）であった。死亡に至った有害事象で治験担当医師によりゾンゲルチニブとの因果関係ありと判断された事象はなかった。

Beamion LUNG-1 試験で治験薬を投与したすべての患者（SAF-3）では，治験期間全体で 46 名（10.3%）が死亡した。すべての患者で，死因は病勢進行又は基礎疾患であるがんの有害事象であった。Beamion LUNG-1 試験で治験薬を投与した 448 名（SAF-3）中，合計 34 名（7.6%）で，治験薬投与期間中に死亡に至った有害事象が認められた。すべての患者で，死因は病勢進行又は基礎疾患であるがんの有害事象であった［CTD 2.7.4_2.1.5.1 項］。

日本人集団

本申請のデータカットオフ日までに，治験期間全体で第 Ib 相コホート 1 の日本人集団の 18 名中 2 名（11.1%，ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群：0 名［0.0%］，240 mg QD 群：2 名［22.2%］）が死亡した。第 Ib 相コホート 1 の死亡した日本人患者の 2 名はいずれも，治験薬投与期間中に死亡に至った有害事象が認められた。報告された基本語は，肺の悪性新生物（2 名）であった。死亡に至った有害事象で治験担当医師によりゾンゲルチニブとの因果関係ありと判断された事象はなかった。

Beamion LUNG-1 試験で治験薬を投与したすべての患者（SAF-3）のうちの日本人集団では，治験期間全体で 8 名（9.0%）が死亡した。すべての患者で，死因は病勢進行又は基礎疾患であるがんの有害事象であった。Beamion LUNG-1 試験で治験薬を投与したすべての患者（SAF-3）のうちの日本人患者 89 名中，合計 7 名（7.9%）で，治験薬投与期間中に死亡に至った有害事象が認められた。すべての患者で，死因は病勢進行又は基礎疾患であるがんの有害事象であった［CTD 2.7.4_2.1.5.1 項］。

いずれの結果も全体集団の結果と同様であり，日本人集団に特筆すべき懸念事項はみられなかった。

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

重篤な有害事象

第 Ib 相コホート 1 で，重篤な有害事象が認められた患者は，120 mg QD 群で 36.0%，240 mg QD 群で 54.4%であった。重篤な有害事象はほとんどが病勢進行と関連した。治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された，発現割合が 2%以上の重篤な有害事象は，120 mg QD 群で ALT 増加（4.0%）及び AST 増加（2.7%），並びに 240 mg QD 群で ALT 増加（3.5%），AST 増加（3.5%）及び好中球数減少（3.5%）であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.2.1.2: 8，15.3.2.1.2: 9］。重篤な有害事象が重篤と分類された主な理由は「入院を要する又は入院の延長」（120 mg QD 群：24.0%，240 mg QD 群：50.9%）であった。治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された，入院又は入院の延長に至った重篤な有害事象が認められた患者は，5 名（第 Ib 相コホート 1 全体の 3.8%）であった。これらの事象の内訳は，高いグレードの肝関連の事象（グレード 3 の ALT/AST 増加 2 名，グレード 3 の肝不全 1 名，グレード 3/4 の ALT/AST 増加及びグレード 3 の亜急性肝不全 1 名），グレード 4 の好中球数減少（グレード 3 の ALT/AST 増加と併発した 1 名），及びグレード 4 の免疫性血小板減少症 1 名であった。2 名（グレード 4 の薬物性肝障害の疑い，グレード 4 の高トランスアミナーゼ血症，グレード 4 の ALT 増加及びグレード 3 の AST 増加が認められた 1 名［120 mg QD 群］，並びにグレード 4 の胆汁うっ滞，グレード 4 の亜急性肝不全，グレード 4 の ALT 増加及びグレード 4 の AST 増加が認められた 1 名［240 mg QD 群］）の患者では，認められた事象は生命を脅かす事象で治験担当医師により，治験薬との因果関係がありと判断された。さらに 1 名の患者で，治験担当医師によりゾンゲルチニブとの因果関係なしで基礎疾患であるがんとの因果関係ありと判断された生命を脅かす事象（急性呼吸不全，発現の翌々日に致死的転帰へと進行した）が認められた［CTD 2.7.4_表 2.1.5.2: 3，CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Listing 8.4.2］。

Beamion LUNG-1 試験で治験薬を投与したすべての患者（SAF-3）での重篤な有害事象，及び治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された重篤な有害事象のプロファイルは，SAF-3 には未治療の患者及びその他のがんを有する患者も含まれていることを考慮すると，第 Ib 相コホート 1 と同様であった。治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された，基本語で発現割合が 1%以上の重篤な有害事象は，ALT 増加（1.8%），AST 増加（1.3%）及び薬物性肝障害（1.1%）のみであった。SAF-3 の 448 名中，26 名（5.8%）で 1 件以上の重篤な有害事象が認められた。このうち生命を脅かす重篤な有害事象が認められた患者は 3 名（0.7%），治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された，入院又は入院の延長に至った重篤な有害事象が認められた患者は 16 名（3.6%），又はそれらの両方が認められた患者は 7 名（1.6%）であった。生命を脅かす事象は，第 Ib 相コホート 1 で報告された事象（上記参照）以外にみられなかった［CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Listing 8.4.2］。SAF-3 で治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された，比較的よくみられた入院に至った事象は，高いグレードの ALT 増加及び AST 増加，グレード 3 の薬物性肝障害並びに肝不全又は亜急性肝不全（いずれも 0.7%）であった［CTD 2.7.4_表 2.1.5.2: 3］。

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

日本人集団

第 Ib 相コホート 1 で, 重篤な有害事象が認められた日本人患者は, 120 mg QD 群で 2 名（22.2%）, 240 mg QD 群で 6 名（66.7%）であった。重篤な有害事象はほとんどが病勢進行と関連した。治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された重篤な有害事象は 120 mg QD 群ではみられず，240 mg QD 群の 2 名（22.2%）で認められた。治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された重篤な有害事象のうち，日本人患者で発現割合が 2%以上の事象は，免疫性血小板減少症（1 名［11.1%］）及び好中球数減少（1 名［11.1%］）であった［CTD 5.3.5.2-08 1479-0001 試験_c45076272_Table 15.3.2.1.2: 9］。重篤な有害事象が重篤と分類された主な理由は「入院を要する又は入院の延長」（120 mg QD 群：2 名［22.2%］，240 mg QD 群：6 名［66.6%］）であった。治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された，入院又は入院の延長に至った重篤な有害事象が認められた日本人患者は，1 名（第 Ib 相コホート 1 日本人集団全体の 5.6%）であった。該当した事象は，240 mg QD 群の 1 名で認められたグレード 4 の免疫性血小板減少症であった。生命を脅かすと判断された重篤な有害事象が認められた日本人患者はいなかった。

Beamion LUNG-1 試験で治験薬を投与したすべての患者（SAF-3）のうちの日本人患者での重篤な有害事象，及び治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された重篤な有害事象のプロファイルは，SAF-3 には未治療の患者及びその他のがんを有する患者も含まれていることを考慮すると，第 Ib 相コホート 1 の日本人集団と同様であった。治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された，日本人集団での発現割合が基本語で 1%以上の重篤な有害事象は，免疫性血小板減少症（1 名［1.1%］），間質性肺疾患（1 名［1.1%］），及び好中球数減少（1 名［1.1%］）のみであった。生命を脅かす事象は，第 Ib 相コホート 1 では認められなかったが，SAF-3 の日本人集団では肺の悪性新生物（1 名，グレード 4/5）及び COVID-19（1 名，グレード 4）が認められた。治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された入院は，SAF-3 全体で日本人集団の 2 名（2.2%）の患者でみられ，これらの患者でみられた事象は，グレード 2 の間質性肺疾患（1 名［1.1%］）及びグレード 4 の免疫性血小板減少症（1 名［1.1%］）であった（表 5.2.1: 2,［CTD 5.3.5.3-04_c45076142_Table 4.10，4.12，Listing 7.4.2］）。

第 Ib 相コホート 1 及び SAF-3 の日本人患者での重篤な有害事象，及び治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された重篤な有害事象のプロファイルは，概して全体集団の結果と同様の傾向がみられ，日本人集団に特筆すべき懸念事項はみられなかった。

5.4 部分集団でみられた有害事象

ゾンゲルチニブの安全性プロファイルは，事前に規定したサブグループ（性別，人種グループ［アジア人 vs. 非アジア人］，電子症例報告書［eCRF］で収集した人種，民族，年齢，体重［60 kg 未満 vs. 60 kg 以上］，体格指数［BMI］，ベースライン時の ECOG PS，地域，スクリーニング時の脳転移の有無，喫煙，ベースライン時の腎機能，ベースライン時の肝機能，過去の免疫チェックポイント阻害薬［ICI］の治療歴），エクソン 20 の HER2 変異［あり vs. なし］，特に注目す

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

べき HER2 TKD 変異［あり vs. なし］，及び腫瘍の変異ステータス［A775_G776insYVMA vs. P780_Y781insGSP vs. Other］で検討した。サブグループカテゴリーの定義は，治験総括報告書［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 9: 9］を参照のこと。これらのサブグループ解析は，サブグループ内の患者数にばらつきがあること，及び患者数が少ないことによるデータの限界がある。そのため，結果は慎重に解釈すべきである。潜在的クラスエフェクト，薬理学的特性及び/又は非臨床情報を考慮すると，生物学的に妥当である，サブグループのカテゴリー間で一貫した差がみられたサブグループは，ICI による前治療歴（ゾンゲルチニブの投与前 90 日以内に ICI の使用あり vs. ゾンゲルチニブの投与前 90 日超に ICI の使用あり vs. ICI による治療歴なし），人種（アジア人 vs. 非アジア人），性別（女性 vs. 男性）であった。その他のすべてのサブグループの結果は，第 Ib 相コホート 1 は治験総括報告書［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Section 12.5］及び SAF-3 の結果は臨床的安全性の概要［CTD 2.7.4_5 項］を参照のこと。

ICI による前治療歴

第 Ib 相コホート 1 で，ゾンゲルチニブを投与した患者の大多数（76.5%）が ICI による前治療歴があった。ICI 使用歴の 90 日のカットオフは文献に基づき選択した［CTD 5.4-81_P23-06017, CTD 5.4-80_P19-05099］。治験薬を投与した患者の 45.5%がゾンゲルチニブの投与前 90 日以内に ICI の使用歴があり，30.3%がゾンゲルチニブの投与前 90 日超に ICI の使用歴があった。ICI の直近（ゾンゲルチニブの投与前 90 日以内）の投与ありの患者で，ICI による治療歴なしの患者と比較して，グレード 3 以上の有害事象（ICI の直近の投与あり 58.3% vs. ICI の治療歴なし 41.9%），重篤な有害事象（48.3% vs. 38.7%），治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された重篤な有害事象（13.3% vs. 3.2%），発熱（23.3% vs. 0.0%），発疹（26.7% vs. 9.7%）及び肝毒性（主に AST 増加［38.3% vs. 12.9%］，ALT 増加［36.7% vs. 12.9%］）の発現割合が高かった。これは臨床検査値の解析でも裏付けられた。なお，ICI による前治療歴と下痢のリスクの間に関連性は特定されなかった。

人種

人種（アジア人 vs. 非アジア人）のサブグループ間では，第 Ib 相コホート 1 で，ゾンゲルチニブ 240 mg QD 群の重篤な有害事象（アジア人 57.6% vs. 非アジア人 46.7%），両用量群の血液毒性（貧血［35.6% vs. 17.9%］，UDAEC の白血球減少症［38.4% vs. 5.1%］），及び 120 mg QD 群の肝毒性（AST 増加［25.0% vs. 16.7%］，ALT 増加［25.0% vs. 12.5%］）の発現割合は，アジア人で非アジア人と比較して高かった。これは臨床検査値でみられた同様の傾向によっても確認された。

性別

性別（女性 vs. 男性）のサブグループ間では，第 Ib 相コホート 1 で，治験薬の投与中断に至った有害事象の発現割合は，女性で男性と比較して高かった（女性 44.7% vs. 男性 26.8%）。さらに，

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

発熱（21.1% vs. 5.4%），発疹（26.3% vs. 10.7%），120 mg QD 群のみでの下痢（66.7% vs. 33.3%），及び 120 mg QD 群のみでの肝毒性（AST 増加［29.4% vs. 8.3%］，ALT 増加［27.5% vs. 8.3%］）の発現割合は，女性で男性と比較して高く，これは臨床検査値でみられた同様の傾向によっても確認された［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Section 12.5］。

5.5 Beamion LUNG-1 試験の第 Ib 相コホート 3，4 及び 5（本申請での有効性データの補助コホート），並びにコホート 2 での有害事象

有効性の補助データの患者集団（第 Ib 相コホート 3，4 及び 5）での全体的な安全性プロファイルは，コホート 3，4 及び 5 で第 Ib 相コホート 1 と比較して発現割合が低かった一部の有害事象を除き，コホート 1 と類似していた［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Section 12.1.2.3～5，12.2.3～5］。コホート 3，4 及び 5 の臨床検査値，バイタルサイン及び心電図データは，コホート 1 と類似していた。第 Ib 相コホート 2（一次治療の患者集団）は解析時点にまだ到達していない。コホート 2 の安全性データは解析結果の表及び一覧として，治験総括報告書［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Section 15.3.3］に含め，ゾンゲルチニブを投与したすべての患者（SAF-3）の統合安全性解析にも含める。コホート 2，3，4 及び 5 の治験期間全体の死亡はすべて，病勢進行又は基礎疾患である癌の有害事象に起因するものであった。

5.6 臨床検査値の評価

臨床検査値の評価には，標準的な血液学的検査，生化学検査及び凝固パラメータを用いた。すべての解析は記述的であり，ベースラインからの変化，正常範囲に対する推移，及び治験薬投与期間中の臨床的に意義がある可能性のある値を主に検討した。

下痢，有害事象として報告された肝酵素上昇及び血液毒性の事象の綿密な解析を実施した（5.2.2 項）。これらの各事象と関連する重要な臨床検査データの要約は，5.2.2 項に記載している。評価したすべての臨床検査パラメータのデータは，［CTD 2.7.4_3 項］に記載している。

5.7 バイタルサイン及び心電図

バイタルサイン

ゾンゲチニブのバイタルサインへの影響の評価には，収縮期血圧及び拡張期血圧，脈拍数，体温，体重並びに左室駆出率（LVEF）の平均値及び中央値を用いた。ゾンゲルチニブ 120 mg QD 及び 240 mg QD を投与した患者で，バイタルサインの平均値及び中央値のベースラインからの著明な変化はみられなかった。すべての試験患者（SAF-3）のデータを評価したところ，収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，体温，体重及び LVEF の平均値及び中央値のベースラインからの著明な変化はみられなかった［CTD 2.7.4_4 項］。個々のレベルでは，バイタルサインの変化は，治験担当医師により臨床的に意義があると判断された場合，有害事象（又は重篤な有害事象）として記録され，有害事象（又は重篤な有害事象）として解析された。なお，LVEF 低下は HER2 を標的としたモノクローナル抗体の起こり得る副作用である。そのため，LVEF 低下はゾンゲルチニブの臨床

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

開発プログラムで綿密なモニタリング下にある事象である（5.9 項）。Beamion LUNG-1 試験で報告された LVEF 低下の事象については，5.2.2 項を参照のこと。

心電図

倫理的理由により，正式なプラセボ対照 QT/QTc 試験でゾンゲルチニブの効果を評価することはできなかった。しかしながら，心電図の中央評価を用いた Beamion LUNG-1 の試験デザインにより，ICH E14 ガイドライン及び補遺［CTD 5.4-25_R05-2311，CTD 5.4-30_R13-0801，CTD 5.4-31_R13-4095］，並びに注釈付きデジタル心電図の FDA 要件［CTD 5.4-29_R09-4830］を遵守して，ゾンゲルチニブの QT 間隔への潜在的影響を評価することが可能であった。ゾンゲルチニブの検討した 360 mg QD（推奨用量 120 mg QD の 3 倍）までの曝露量で，規制上の判断に用いられる閾値を超える QT 延長又は重大な心拍数の影響はみられなかった（3.2 項参照）。すべての治験患者による併合データを用いて，QTcF の変化の反復測定モデル及び心電図 - 曝露反応解析を実施した。QTcF 値のベースラインからの変化量のランダム係数モデルによる最大予測平均値，及び両側 90%信頼区間の最大上限値は，すべての用量群で 10 msec 未満であり，ベースライン時と治験薬投与期間中で QTcF 間隔の臨床的に意義のある変化はないことが示された。臨床的に意義のある心電図所見がみられた患者は少数であった。心電図の評価項目で，ゾンゲルチニブの投与期間中に臨床的に意義のある変化はみられなかった［CTD 2.7.4_4.2 項］。本件に関する綿密なモニタリングを引き続き実施中である。

5.8 副作用

本申請での適応取得を目標とする対象疾患でのゾンゲルチニブの潜在的な副作用を特定するため，ゾンゲルチニブの推奨用量である 120 mg QD を投与した第 Ib 相コホート 1 の患者（SAF-1，本申請での有効性評価の主要データ対象集団であり，本申請での適応取得を目標とする対象疾患の患者集団）を考慮に入れて，表 5.8: 1 に概要を示すアルゴリズムに基づき，シグナル検出を実施した（図 5: 1）。

表 5.8: 1 潜在的な副作用を特定するためのスクリーニングアルゴリズム

Trial	Data considered	Selection criteria	Data source
BEAMION-Lung 1 (1479-0001)	Cohort 1 120 mg QD 75 treated patients Data cutoff 29 Aug 2024	AE frequency in ≥10% (PT)	[CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験 _c41347760_Table 15.3.2.1.2: 2]

PT：基本語，QD：1 日 1 回

このスクリーニングアルゴリズムにより特定されたすべての用語について，個々の症例の医療の内容，重篤度，治験担当医師により報告された治験薬との因果関係，該当する場合は臨床検査値，バイタルサイン及び心電図データ，並びに曝露 - 安全性解析の結果を含むすべての安全性データの情報を考慮して，統合したさらなる医学的評価を実施した。

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

これらの方法に基づき，ゾンゲルチニブの潜在的な副作用として下痢，悪心，ALT 増加，AST 増加，発疹，皮膚乾燥及びそう痒症が特定された。特定された潜在的な副作用及び特定のために用いた評価を表 5.8: 2 に示す。

重篤な副作用の発現割合は，第 Ib 相コホート 1 のゾンゲルチニブ 120 mg QD 群で 5.3%であった［CTD 5.3.5.2-33_1479-0001 試験_c45106182_Table 55.1］。重篤な副作用は，ALT 増加（4.0%），AST 増加（2.7%）及び発疹（1.3%）であった。グレード 5 の副作用はみられなかった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.2.1.2: 8，15.3.2.1.4: 12］。治験薬の投与中断に至った副作用は，12.0%の患者で認められた［CTD 5.3.5.2-33_1479-0001 試験_c45106182_Table 55.1］。治験薬の投与中断に至った副作用は，発疹（5.3%），ALT 増加（2.7%），AST 増加（2.7%）及び下痢（1.3%）であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.2.1.2: 7, 15.3.2.1.4: 12, 15.3.2.1.4: 4］。治験薬の用量減量に至った患者は 2.7%であった［CTD 5.3.5.2-33_1479-0001 試験_c45106182_Table 55.1］。治験薬の用量減量に至った副作用は，ALT 増加（2.7%）及び AST 増加（2.7%）であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.2.1.2: 4］。副作用により治験薬の投与中止に至った患者は 1.3%であった［CTD 5.3.5.2-33_1479-0001 試験_c45106182_Table 55.1］。治験薬の投与中止に至った副作用は，ALT 増加（1.3%）及び AST 増加（1.3%）であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.2.1.2: 5］。

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

表 5.8: 2 選択基準に合致する潜在的な副作用の要約

潜在的な副作用	評価（ゾンゲルチニブ 120 mg QD）
下痢	• 下痢（基本語 56.0%，グループ化用語 57.3%*） • 比較的よくみられた（治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された）有害事象 • 曝露 - 下痢解析で，ゾンゲルチニブの曝露量の増加に伴い，下痢の発現率が増加することが示された。 • イヌを用いたゾンゲルチニブの毒性試験で，可逆的な糞便の変化がみられた。 *グループ化用語には，基本語の下痢及び腸通過時間短縮を含む。
発疹	• 発疹（基本語 24.0%，グループ化用語 33.3%*） *グループ化用語には，基本語の発疹，斑状丘疹状皮疹，膿疱性皮疹，紅斑性皮疹，蝶形皮疹，ざ瘡様皮膚炎，皮膚炎及びアレルギー性皮膚炎を含む。
AST 増加	• AST 増加（基本語 22.7%） • 重要な特定されたリスク • 野生型 EGFR を回避しない HER2 TKI の副作用
ALT 増加	• ALT 増加（基本語 21.3%） • 重要な特定されたリスク • 野生型 EGFR を回避しない HER2 TKI の副作用
悪心	• 悪心（基本語 20.0%） • 14.7%の有害事象が治験担当医師によりゾンゲルチニブとの因果関係ありと判断された非特定の有害事象
そう痒症	• そう痒症（基本語 13.3%） • HER2 TKI の副作用（クラスエフェクト）としての皮膚障害
皮膚乾燥	• 皮膚乾燥（基本語 12.0%） • HER2 TKI の副作用（クラスエフェクト）としての皮膚障害

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，EGFR：上皮成長因子受容体，HER2：ヒト上皮成長因子受容体 2，QD：1 日 1 回，TKI：チロシンキナーゼ阻害剤

引用元：CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.2.1.2: 2，15.3.2.1.4: 1，15.3.2.1.2：3

5.9 潜在的クラスエフェクト，薬理学的特性及び/又は非臨床情報に基づき実施した綿密なモニタリング下での有害事象

潜在的クラスエフェクト，薬理学的特性及び/又は非臨床情報を考慮すると，ゾンゲルチニブの投与により発現する可能性がある事象は，ILD/肺臓炎又は ILD 様有害事象，アレルギー性免疫反応に基づく副作用，血液毒性，疲労及び LVEF 低下である。これらの潜在的な有害事象は，本申請のデータカットオフ日までに収集された安全性データの評価では，重要なリスク又は副作用として特定されなかった。実施した評価には，有害事象（基本語及び UDAEC）の発現割合，治験薬との因果関係及び重篤性，UDAEC の綿密な解析を用い，また該当する場合は臨床検査値，バイタルサイン及び心電図データも評価した。本評価では潜在的な交絡因子も考慮した。上述の事象は，

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

綿密にモニタリングしている事象であり，これらの事象の評価は本申請のデータカットオフ日以降も新たな安全性データとして収集を継続する。

HER2 又は EGFR を阻害するその他の TKI の副作用として，ILD/肺臓炎又は ILD 様有害事象が知られている。正確な病理機序はまだ解明されていない。免疫因子が関与している可能性を示すエビデンスが得られている。Beamion LUNG-1 試験全体で，UDAEC の ILD/肺臓炎に該当する事象が 2 名（0.4%）の患者で認められた。そのうち 1 名は，360 mg QD を投与した患者で，基本語で急性間質性肺臓炎（グレード 2），間質性肺疾患（グレード 1）及び肺臓炎（グレード 2）が順に認められた。ほかの 1 名は，第 Ib 相コホート 2 の 120 mg QD 群の患者で間質性肺疾患（グレード 2）が認められた。詳細は臨床的安全性の概要［CTD 2.7.4_2.1.8.2 項］を参照のこと。

ゾンゲルチニブは，血漿タンパク質を含むタンパク質に共有結合する可能性があり，これはアレルギー性免疫反応に基づく有害反応の発生に対する一定のリスクをもたらす可能性がある。UDAEC の皮膚障害の一部として過敏症（SMQ）を検討した［CTD 2.7.4_表 2.1.8.2: 1～2］。UDAEC の粘膜炎がみられたが，その重症度は主に軽度であった。ゾンゲルチニブのイヌを用いた毒性試験及び一般薬理試験で粘膜病変がみられた。Beamion LUNG-1 試験で，UDAEC 及び基本語の解析，並びに必要に応じて実施した臨床検査データの解析に基づき，血液毒性（5.2.2.3 項）及び疲労［CTD 2.7.4_表 2.1.8.2: 1～2］を評価した。過敏症，血液毒性及び疲労は，ほとんどがグレード 1 又は 2 であった。治験薬投与期間中にヘモグロビン，白血球，好中球，リンパ球又は血小板の臨床検査値異常が認められたほとんどの患者で，数値は治験薬投与終了時までに正常化又は改善した［CTD 2.7.4_3.2 項］。

左室駆出率（LVEF）低下は HER2 を標的としたモノクローナル抗体の起こり得る副作用である。基本語の駆出率低下は 4.5%の患者で報告されており，グレード 3 の事象は 1.1%の患者でみられ，グレード 4 の事象がみられた患者はいなかった（5.2.2 項参照）。動物試験では，ゾンゲルチニブが LVEF に悪影響を及ぼすことは示唆されなかった。しかしながら，本件に関する綿密なモニタリングを引き続き実施中である。

5.10 特別な状況での安全性

5.10.1 薬物相互作用

複数の薬物相互作用試験を実施した。詳細及び結果は 3.1.7 項を参照のこと。

5.10.2 妊婦及び授乳婦に対する使用

妊婦でのゾンゲルチニブの使用に関する情報はない。データカットオフ日までに，Beamion LUNG-1 試験の試験期間中に妊娠した患者はいなかった。動物試験及び作用機序による所見に基づくと，ゾンゲルチニブは妊娠女性に投与したときに胚・胎児毒性を生じる可能性がある。妊娠ラットを用いた試験で，ゾンゲルチニブの推奨用量 120 mg を毎日投与したときのヒト曝露量の

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

5.2 倍に相当する用量で，胚・胎児致死が認められた。予測されるヒトへの曝露に相当する曝露量で，胚毒性又は催奇形性作用はみられなかった。ゾンゲルチニブの投与開始前，及び必要に応じて投与中に，妊娠状態を確認する必要がある。妊娠の可能性のある女性には，ゾンゲルチニブの投与中は妊娠しないようにし，ゾンゲルチニブの投与中及び最終投与から 10 日間は非ホルモン性の有効な避妊法を使用するよう助言する必要がある。

ゾンゲルチニブのヒト乳汁への移行，乳児への影響又は乳汁産生への影響に関するデータはない。母親がゾンゲルチニブを投与されている乳児で重篤な副作用が発生する可能性があることから，授乳婦には，ゾンゲルチニブの投与中及び投与後 10 日間は授乳しないよう助言する必要がある。

5.10.3 過量投与，薬物乱用及び依存，離脱

ゾンゲルチニブの過量投与に対する特定の解毒剤はない。過量投与の場合は，有害事象の徴候又は症状について患者をモニタリングし，必要に応じて対症療法を開始することが推奨される。推奨用量の 120 mg QD より高用量の安全性の結果は，Beamion LUNG-1 試験の用量漸増パート及び用量最適化相で得ている。検討したゾンゲルチニブの最高用量は 360 mg QD であった。ゾンゲルチニブの過量投与の症例を特定するため，臨床試験データベースを検索し，治験実施計画書に準拠せずに治験薬を投与した患者のデータを確認した。その結果，1 名の患者の過量投与が特定された。300 mg QD 投与を受けていた当該患者は，1 日用量を服用した 4 時間後に不注意により 2 回目の 300 mg を服用（合計投与量 600 mg）した。その日の遅くに嘔吐及び悪心が認められた（グレード 2 の嘔吐及びグレード 2 の悪心で，両事象は 3 日間持続した）。これらの有害事象は回復した［CTD 2.7.4_5.5 項］。

ゾンゲルチニブは有害な離脱作用を伴う可能性は低く，乱用及び依存の可能性は最小限であると考える。

5.10.4 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

ゾンゲルチニブが自動車運転及び機械操作能力に与える影響を評価する臨床試験は実施しなかった。一方で，米国 FDA 発出の「Evaluating Drug Effects on the ability to Operate a Motor Vehicle」に掲載されている自動車運転又は機械操作の障害と関連する可能性のある基本語を，データベースで検索し，特定した［CTD 2.7.4_5.8 項］。これらの基本語の発現割合は，すべての患者集団（SAF-3）で評価した。その結果，SAF-3 で浮動性めまい（すべてのグレード：2.9%，グレード 1：2.7%，グレード 2：0.2%），傾眠（0.7%，すべてグレード 1），注意力障害（0.2%，グレード 1）及び健忘（0.2%，グレード 1）が極めて少数の患者でみられ，その他の掲載されている基本語が認められた患者はいなかった。ベースライン時の脳転移は，基本語の浮動性めまい（ベースライン時に脳転移がみられた患者の 1.6%），傾眠（ベースライン時に脳転移がみられた患者の 0.2%）及び健忘（ベースライン時に脳転移がみられた患者の 0.2%）が認められた一部の患者で交絡因子であった。

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

ゾンゲルチニブと関連する CNS への影響の可能性がある事象でのこれらの低い発現割合から，自動車運転又は機械操作へのゾンゲルチニブによる障害はないことが示唆される。

5.11 市販後

ゾンゲルチニブはまだいずれの国でも市場販売されていないため，該当データはない。

5.12 最新のデータカットオフに基づく Beamion-LUNG 1 試験の安全性の結果

5.12.1 有害事象の要約

本申請のためのデータカットオフ（2024 年 8 月 29 日）後に得られた最新のデータカットオフ日（2024 年 11 月 29 日）までに，追加で得られたゾンゲルチニブの安全性データ（90-day Safety Update Report）で，本申請の安全性に対する結論が変わらないことを確認した［CTD 5.3.5.3-11_206893_11031183］。追加で得られた安全性データでも，全体として，ゾンゲルチニブは，Beamion LUNG-1 試験の第 Ib 相コホート 1（SAF-1，SAF-2）及び SAF-3（120 mg QD 及び全用量）で良好な安全性プロファイルを示し，治療薬投与中止に至った有害事象，重度又は重篤な有害事象の発現割合はいずれも低かった［CTD 2.7.4_表 2.8.1.1: 1］。第 Ib 相コホート 2～5 の安全性プロファイルは，全体として，少なくとも 1 つの有害事象が認められた患者の割合，治験担当医師によりゾンゲルチニブとの因果関係ありと判断された有害事象，治験薬の用量減少，投与中断及び投与中止に至った有害事象を考慮すると，コホート 1 と同様の安全性を示す結果が得られた［CTD 2.7.4_表 2.8.1.2: 1］。コホート 2～5 でみられた有害事象はコホート 1 と同様に主に CTCAE グレード 1 又は 2 であった。治験担当医師によりゾンゲルチニブとの因果関係ありと判断された死亡に至った有害事象は報告されなかった。いくつかのコホートではコホート 1 よりも患者のゾンゲルチニブへの曝露が少なかったことは留意する必要がある。

5.12.2 医学的概念別の有害事象及び事象に関連する臨床検査値の評価

医学的課題（ゾンゲルチニブの非臨床データ，ゾンゲルチニブの臨床試験で得られた安全性データ，同クラスの化合物のデータ及びその他の適応症に特異的な潜在性の症状を踏まえて選択）を医学的概念（SMQ）に基づく MedDRA の基本語のグループ分け（UDAEC［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.9］）を用いて，包括的に評価した。これらのいわゆる UDAEC は，複数の MedDRA の基本語を臨床的に関連するカテゴリーに集約する（詳細は 5.2.2 項参照）。

最新のカットオフ日（2024 年 11 月 29 日）に基づく結果で，間質性肺疾患（ILD）/肺臓炎又は ILD 様有害事象，アレルギー免疫反応に基づく有害作用，血液毒性（検査値は［CTD 5.3.5.3-11_206893_11031183_Section 4.2］を参照），疲労，及び LVEF の低下（バイタルサインは［CTD 5.3.5.3-11_206893_11031183_Section 5.1］を参照）の詳細な評価結果は，本申請のデータカットオフ日（2024 年 8 月 29 日）で得られたデータと比較して，新たな懸念事項を示唆するものはなかった。UDAEC の ILD/ 肺臓炎に該当する事象の報告症例の詳細は［CTD 5.3.5.3-11_206893_11031183_Section 3.1.9.6］に示す。UDAEC 心不全及び UDEAC トルサード・ド・ポア

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

ント/QT 延長の結果は［CTD 5.3.5.3-11_206893_11031183_Section 3.1.9.7］及び［CTD 5.3.5.3-11_206893_11031183_Section 3.1.9.8］に要約している。

2024 年 11 月 29 日時点の最新データに基づく Beamion LUNG-1 試験の第 Ib 相コホート 1～5 を対象とした UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見に該当する有害事象のリスク因子の解析では，ゾンゲルチニブの投与前 90 日以内の ICI 治療歴を有する患者での肝機能関連の有害事象の発現割合は，ゾンゲルチニブの投与前の ICI 治療歴がない患者と比較してわずかに高い傾向はあるものの，統計的に顕著な差は認められなかった。第 Ib 相コホート 2～5 でも，ICI 治療歴の有無による有害事象の発現に一貫した傾向はみられなかった。この結果から，現時点では ICI 治療歴がある患者に対する遅発性免疫関連有害事象を具体的なリサーチ・クエスチョンとして設定することは適切でないと判断した。したがって，製造販売後調査の実施は不要とし，通常の医薬品安全性監視活動及び市販直後調査を通じて情報を収集し，新たな懸念事項が認められた場合には，追加の安全性監視活動の実施要否を検討する方針としている。

5.12.3 副作用

Beamion LUNG-1 試験では，ゾンゲルチニブの潜在的な副作用を特定するため，第 Ib 相コホート 1（本申請での有効性評価の主要データの対象集団）のうち，本申請における適応症での推奨用量であるゾンゲルチニブ 120 mg QD 群の患者集団（SAF-1）を対象に表 5.8: 1（ただし，データカットオフ日は 2024 年 11 月 29 日，Data Source は［CTD 5.3.5.2-38_1479-0001 試験_206893_11019948_Table 15.3.2.1.2: 2］）に要約したスクリーニングアルゴリズムに基づきシグナル検出を実施した［CTD 5.3.5.3-11_206893_11031183_Section 3.7］。最新のデータカットオフ日（2024 年 11 月 29 日）の結果に基づき，新たに特定された副作用は口内炎及び爪の障害であった。これらは主に軽度及び中等度であり，重要なリスクとは考えていない。

5.12.4 日本人集団

Beamion LUNG-1 試験の第 Ib 相コホート 1 を対象として，2024 年 11 月 29 日時点の最新データに基づくゾンゲルチニブ 120 mg QD 又は全用量での有害事象の発現割合で，日本人患者と外国人患者の間で一定以上の差異（全グレードの比較で 10%以上，それ以外の比較で 5%以上）が認められた有害事象を［CTD 2.7.4_表 2.8.1.4: 1］に示す。日本人患者と外国人患者との間で発現割合に一定以上の差異が認められた有害事象では，外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高い有害事象が認められたが，日本人患者のみで 2 名以上に認められた有害事象はなかった。日本人集団の患者数の観点でデータの限界があることを考慮すると，日本人患者と外国人患者の安全性プロファイルに意義のある明確な違いはないと考えている。

5.12.5 まとめ

Beamion LUNG-1 試験の第 Ib 相の各コホートの最新のデータカットオフ日（2024 年 11 月 29 日）において確認されたゾンゲルチニブの安全性成績は，本申請時のデータカットオフ日（2024 年 8 月 29 日）において全体集団及び日本人集団で確認された安全性を支持するものであった。

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

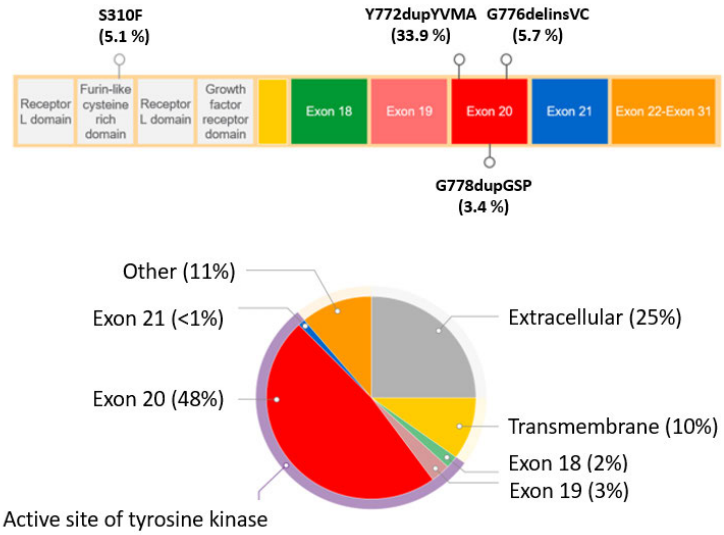
6. ベネフィットとリスクに関する結論

6.1 治療の背景

6.1.1 疾患又は症状

NSCLC は肺がんで最も多くみられるがん種であり，世界中でがんによる死亡を引き起こす原因となっている。転移性 NSCLC は予後不良であり，5 年生存率は低い。この疾患は心理的及び身体症状の重い負荷を伴い，QoL を著しく低下させる（1.1.1 項及び 1.1.2 項参照）。

HER2 は ErbB 受容体チロシンキナーゼファミリーに属するがん遺伝子であり，当該ファミリーに含まれる EGFR に類似した構造を持つ。HER2 は幅広いがん種で過剰発現又は（非同義変異による遺伝子の局所増幅若しくはまれに選択的遺伝子プロモーターとの融合による）遺伝子変異が認められる。NSCLC で生じている HER2 変異活性化の全容は，現在のところ不明である。HER2 変異はドライバー変異として同定されており，NSCLC 患者の 2～4%にみられる［CTD 5.4-02_P13-05288，CTD 5.4-36_R21-2025，CTD 5.4-27_R08-5073，CTD 5.4-59_R24-3500］。HER2 変異は，HER2 遺伝子の全エクソンにみられる［CTD 5.4-10_P19-10412］。Robichaux らは 11 のデータベースを調査し，NSCLC 患者（n=7859）の 2.2%で HER2 変異が認められることを明らかにした。HER2 変異の約半数（53%）がエクソン 18～21 にあり，TKD の活性部位を構成している（図 6.1.1: 1，［CTD 5.4-09_P19-09678］）。最も多くみられる HER2 変異は，エクソン 20 の 12 塩基対インフレーム挿入 YVMA（p.A775_G76insYVMA）である。エクソン 20 の YVMA 変異は，HER2 変異陽性 NSCLC 患者（N=82）での，脳転移の高い発現率及び化学療法の不良な治療成績と関連していることが明らかにされている［CTD 5.4-12_P21-06777］。なお，HER2 変異の頻度の人種差（本邦を含む東アジア人と欧米人との差）はほとんどないと考えられている［CTD 5.4-75_R24-4107］。



CDS：コード配列，ECD：細胞外ドメイン，TMD：膜貫通ドメイン

引用元：CTD 5.4-09_P19-09678

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

図 6.1.1: 1　NSCLC 患者でみられた HER2 変異のホットスポット：NSCLC 患者でみられた HER2 変異のサブタイプ及びその割合（特定の遺伝子変異とタンパク質コード領域を用いて解析）

疫学研究である 1479-0007 試験の結果

ベーリンガーインゲルハイム社は，観察研究及び非介入試験である 1479-0007 試験を米国で実施し，特に TKD 内及び TKD 以外（以下，非 TKD）に HER2 遺伝子変異を有する進行又は転移性 NSCLC 患者（mNSCLC）の米国の実臨床での患者集団，患者セグメント，治療及び転帰に関する詳細なデータを収集した。データソースに関する詳細は，治験総括報告書［CTD 5.3.5.4-04_1479-0007 試験_c44842326］を参照のこと。

本研究でみられた，進行又は転移性 NSCLC 患者が HER2 遺伝子変異を有する割合は，全体では，文献で報告されている割合の範囲内であったが，HER2 遺伝子変異のうち TKD 変異の割合は予想より低かった（HER2 変異全体：3.8%［95% CI：3.5，4.1］，HER2 TKD 変異：1.6%［95% CI：1.4，1.8］，HER2 非 TKD 変異［エクソン 18～21 以外に HER2 変異を有すると定義］：2.2%［95% CI：1.9，2.4］）であった［CTD 5.3.5.4-04_1479-0007 試験_c44842326_Table 14］。発癌性あるいは発癌性の可能性がある HER2 変異のうち，74.7%が TKD 内に位置しており，HER2 非 TKD 変異の大部分は，発癌機能が不明（非 TKD 変異の 73.4%）で，一つずつ報告された変異体（非 TKD の 70.5%）であった。最もよくみられた変異はエクソン 20 の A775_G776insYVMA（HER2 変異の 18.5%）であった［CTD 5.3.5.4-04_1479-0007 試験_c44842326_Section 11.1］。TKD 内に HER2 遺伝子変異を有する NSCLC 患者は，HER2 野生型の NSCLC 患者と比較して，女性が多く，若年で非喫煙者が多かった［CTD 5.3.5.4-04_1479-0007 試験_c44842326_Section 10.2.4.1_Figure 5］。

本邦での疫学研究の報告

LC-SCRUM-Asia の大規模臨床ゲノムデータベースを用いて，HER2 変異 NSCLC 患者の臨床ゲノム特性と治療結果が調査された［CTD 5.4-67_R24-4070］。その報告によると，調査した 15,521 人の NSCLC 患者のうち，402 人（2.6%）で腫瘍の HER2 遺伝子変異が検出され，その変異部位の内訳は，エクソン 20 挿入変異が 79%と最も多く，その他の TKD 変異が 10%，細胞外ドメイン変異が 7%，膜貫通ドメイン変異が 3%であった。また，最も多く認められた変異は，Y772-A755dupYVMA（A775_G776YVMA）であり，エクソン 20 挿入変異のうちの 66%であった。なお，非 TKD 変異の割合は，HER2 遺伝子変異のわずか 10%程度であり，NSCLC 患者の 0.26%に過ぎなかった。

LC-SCRUM-Asia から報告された NSCLC 患者の HER2 変異サブタイプの頻度と他の研究での HER2 変異サブタイプの頻度の違いは，HER2 変異を検出するために実施された，異なる次世代シークエンス（NGS）アッセイが原因である可能性があるが，民族による HER2 変異サブタイプの頻度の違いや EGFR 変異の頻度の違いを完全に排除することはできないと考察されている。

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

6.1.2 現行の治療

NSCLC に対する治療方針は国内外で同様である。すなわち, 国内外の肺癌診療ガイドラインで, 同様の治療が推奨されている［CTD 5.4-103_R24-4604，CTD 5.4-24_P24-07048，CTD 5.4-21_P23-06433］。HER2 変異陽性 NSCLC 患者に対する治療は様々であり，臨床診療は長い年月とともに発展してきた。HER2 変異陽性 NSCLC 患者に対する一般的な治療レジメンは，化学療法のみ，又は化学療法とプログラム細胞死を誘導する抗 PD-1/PD-L1 モノクローナル抗体の併用療法，若しくは化学療法とベバシズマブの併用療法による治療である。しかし，HER2 変異陽性 NSCLC 患者で, ペメトレキセドをベースにした化学療法の治療成績が不良であったことが報告され, HER2 変異陽性 NSCLC 患者に対する有効な HER2 標的薬の臨床診療での必要性が強調されている［CTD 5.4-43_R23-0802，CTD 5.4-05_P16-04204］。HER2 変異陽性 NSCLC 患者に対する ICI の使用のエビデンスは依然として十分ではなく，現在は完全にレトロスペクティブ研究に基づいており, これらの研究結果は, 限定された有効性を示している［CTD 5.4-41_R-22-4370, CTD 5.4-15_P22-02412］。

HER2 変異陽性 NSCLC 患者に対する第一選択の標準治療として正式な承認を受けた標的薬はない。近年，National Comprehensive Cancer Network（NCCN）ガイドラインが改訂され，HER2 変異陽性 NSCLC 患者に対する望ましい二次治療の治療選択肢として，トランスツズマブ デルクステカン（エンハーツ®，T-DXd［CTD 5.4-58_R24-2369，CTD 5.4-57_R24-2368］）が推奨されている。T-DXd は，全身治療の治療歴がある，切除不能又は転移性の HER2 変異陽性 NSCLC の成人患者の治療の適応（本邦での添付文書上の適応「がん化学療法後に増悪した HER2（ERBB2）遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」［CTD 5.4-62_R24-3946］）で，米国で迅速承認を受け（2022 年 8 月），次いで日本（2023 年 9 月）及び欧州連合（EU）（2023 年 10 月）で承認されている。

本邦では，T-DXd が HER2 変異を標的とした唯一の標的治療薬である。T-DXd は抗 HER2 ADC であり，既治療 HER2 変異陽性 NSCLC 患者に対し，臨床的に意味のある有効性を示している。一方で，その作用機序により，細胞傷害性抗癌薬に類似した骨髄抑制や消化器症状に加えて，心機能障害（心不全，左室駆出率低下）及び肝機能障害などの安全性プロファイルを有しており，綿密で定期的なモニタリングと付加的な検査及び管理が必要である［CTD 5.4-62_R24-3946］。NSCLC では既存の肺病変が ILD のモニタリング/管理を困難にしているため，ILD はさらに懸念される。

T-DXd の作用機序, 静脈内（点滴静注）の投与経路及び副作用プロファイルを考慮すると, HER2 変異を標的とした，さらなる治療選択肢が，国内外で同様に必要である。

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

疫学研究である 1479-0007 試験の結果

本非介入試験で治験薬を投与したコホートの解析は，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の間に治験薬の投与を開始した患者を対象に実施したため，T-DXd の米国での迅速承認（2022 年 8 月）より前であった。

1479-0007 試験［CTD 5.3.5.4-04_1479-0007 試験_c44842326］で，TKD サブコホート（144 名）及び非 TDK サブコホート（179 名）の両サブコホートで最も多く使用された一次治療は，がん免疫（IO）療法とプラチナ製剤の併用化学療法（TKD：34.8%，非 TKD：28.0%），続いてプラチナ製剤化学療法（TKD：26.4%，非 TKD：24.3%）であった。HER2 標的療法（TKD：2.8%，非 TKD：1.2%）及びチロシンキナーゼ阻害薬（TKD：3.5%，非 TKD：11.8%）が使用された患者は少数であった［CTD 5.3.5.4-04_1479-0007 試験_c44842326_Section 10.2.6_Table 17］。

TKD サブコホート（91 名）及び非 TDK サブコホート（105 名）の両サブコホートで最も多く使用された二次治療は，非プラチナ製剤併用化学療法あり又はなし，及び血管内皮細胞増殖因子（VEGF）阻害剤の併用あり又はなしによる IO 療法（TKD：41.8%，非 TKD：45.1%）であった。IO 療法とのプラチナ製剤併用化学療法を使用した患者は，TKD サブコホートで 15.4%及び非 TKD サブコホートで 9.6%であった。TKI を使用した患者は，TKD サブコホートで 9.9%及び非 TKD サブコホートで 6.8%であった。HER2 標的治療薬を使用した患者は，TKD サブコホートで 8.8%及び非 TKD サブコホートで 1%であった［CTD 5.3.5.4-04_1479-0007 試験_c44842326_Section 10.2.7_Table 18］。

OS 及び PFS

既治療の HER2 TKD 変異陽性 NSCLC 患者での転帰は不良であった。HER2 変異陽性 NSCLC は，EFGR 変異及び ALK 変異などのその他のドライバー変異と比較して予後不良の前兆となる［CTD 5.4-104_P23-04434，CTD 5.4-105_P24-07355］。対象患者全体，TKD 及び非 TKD サブコホートでみられた，実臨床での（real-world ［rw］）OS 及び rwPFS の概要を表 6.1.2: 1 に示す。rwOS 及び rwPFS は一次治療と比べて，二次治療で短くなる傾向がみられた。

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

表 6.1.2: 1 疫学研究である 1479-0007 試験の結果（rwOS 及び rwPFS）

	HER2 mutation positive	TKD subcohort	Non-TKD subcohort
rwOS, median since treatment start (95% CI) [months]			
First line treatment	16.0 (95% CI 13.7, 19.8)	17.0 (95% CI 13.4, 22.8)	15.2 (95% CI 11.3, 20.0)
Second line treatment	11.6 (95% CI 9.2, 15.4)	12.0 (95% CI 9.1, 18.4)	11.6 (95% CI 7.7, 17.1)
rwPFS, median since treatment start (95% CI) [months]			
First line treatment	5.5 (95% CI 4.9, 6.1)	5.3 (95% CI 4.5, 6.1)	5.6 (95% CI 4.7, 7.9)
Second line treatment	3.7 (95% CI 3.1, 4.3)	3.6 (95% CI 2.5, 4.7)	3.8 (95% CI 3.2, 5.4)

CI：信頼区間，HER2：ヒト上皮成長因子受容体 2，rwOS：実臨床での全生存期間，rwPFS：実臨床での無増悪生存期間，TKD：チロシンキナーゼドメイン

引用元：CTD 5.3.5.4-04_1479-0007 試験_c44842326_Section 10.2.8～11

本邦での疫学研究の報告

LC-SCRUM-Asia の大規模臨床ゲノムデータベースを使用して，HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者の臨床ゲノム特性と治療転帰が調査された［CTD 5.4-67_R24-4070］。本報告では，15,521 人の NSCLC 患者のうち，402 人（2.6%）で腫瘍の HER2 遺伝子変異が検出され，268 人が一次治療を受けていた。一次治療として ICI を併用したプラチナ製剤ベースの化学療法を受けた患者（化学 - ICI 群：95 人），一次治療として ICI を併用しないプラチナ製剤ベースの化学療法を受けた患者（化学療法単独群：173 人）の PFS は，化学 - ICI 群で 8.5 カ月，化学療法単独群で 6.3 カ月であった。また，客観的奏効率（ORR）は化学 - ICI 群で 35%，化学療法単独群で 35%，病勢コントロール率（DCR）は，化学 - ICI 群で 76%，化学療法単独群で 69%であった。さらに，本報告では ICI を併用しないプラチナ製剤ベースの化学療法に二次治療として実施された ICI 療法の治療成績（N＝53）も報告されている。HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC の二次治療として実施した ICI 療法の PFS の中央値は 2.2 カ月（95% CI：1.8-2.8），ORR は 0%，DCR は 30%であった。

6.1.3 適応対象となり得る患者の根拠（HER2 遺伝子変異）

20■ 年■ 月■ 日実施の医薬品後期第 II 相試験開始前相談及び 20■ 年■ 月実施の医薬品対面助言事後相談での，PMDA からの助言に基づき，特に注目すべき HER2 TKD 変異のリスト（rTS）を設定した（1.4 項参照）。さらに得られている知見及び臨床成績を勘案し，本剤の投与対象となる HER2 遺伝子変異の対象を以下の観点から選定した。

- Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer（COSMIC）[1)]のデータベースで報告されている
- OncoKB[2)]のデータベースで発癌性が確認されている
- HER2 遺伝子変異に依存的な Ba/F3 細胞パネルを用い，ゾンゲルチニブ存在下で培養し，ゾンゲルチニブが阻害活性を示した遺伝子変異［CTD 2.6.2_2.1.2.2 項］
- NIH 3T3 マウス線維芽細胞を用いたフォーカス形成アッセイで腫瘍形成能が確認され，MANO 法を用いた目的変異遺伝子を発現した Ba/F3 細胞でゾンゲルチニブの感受性が確認された遺伝子変異［CTD 4.2.1.1-02_VV-NC-108532］
- オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システムで検出可能な遺伝子変異

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

- 本試験に患者が組み入れられ，2024 年 11 月 29 日のカットオフ時点で有効性評価対象かつ SD 以上の効果が得られている遺伝子変異
- 公表文献で発癌性について説明されている

1) ヒトのがん発症に関与する体細胞変異のデータベースであり，ソースは公表文献及びがんゲノムプロジェクトの全ゲノムリシーケンシング研究の結果からなる。
2) がんの体細胞変異のデータベースであり，生物学的及び臨床的影響についてエビデンスに基づいて情報を提供している。

本剤の適応対象患者とする HER2 遺伝子変異は，エクソン 20 挿入変異，TKD 点変異，細胞外ドメイン変異，及び膜貫通型ドメイン（TMD）/膜近傍ドメイン（JMD）変異で HER2 シグナル伝達経路を恒常的に活性化する HER2 遺伝子変異である。対象となる HER2 遺伝子変異は表 7: 1 に示した。

これら遺伝子変異では，コンディショナルノックインマウスモデルを用いて，HER2 遺伝子変異を発現させたところ，NSCLC の形成がみられた複数の報告がある。

- 目的遺伝子をドキシサイクリン依存的に発現調節できる Tet-on システムを用いて，HER2 エクソン 20 挿入変異 YVMA の発現を誘導した $HER2^{YVMA}$ トランスジェニックマウスを作製したところ，ドキシサイクリン投与後に腺癌及び扁平上皮癌の発生並びに分化が確認され，リン酸化が亢進していた。このことからエクソン 20 挿入変異遺伝子は発癌性を示すことが明らかとなった［CTD 5.4-107_P09-00886］。
- LoxP-STOP-LoxP システムを用いて作製した HER2 エクソン 20 挿入変異 G776>VC を有する遺伝子改変マウスモデル（GEMM）にアデノ-Cre ウイルスを鼻腔内投与し，肺上皮細胞特異的に HER2 エクソン 20 G776>VC の発現を誘導した。ウイルス投与から 8 週間後に肺に腫瘍が形成され，免疫組織化学染色（IHC）などによりこの腫瘍は NSCLC の組織学的特徴を有することが確認された［CTD 5.4-115_P21-07836］。
- 段階的な遺伝子操作を行った胚性幹（ES）細胞からキメラマウスを作製し，マウス腫瘍モデルを樹立した。このキメラマウスモデルでは，腫瘍は正常組織中の遺伝子操作された ES 細胞から発生する。CCSP-rtTA 及び tetO-HER2 V659E の両方を有する ES 細胞株は，*in vitro* の tetO プロモーター誘導による HER2 V659E トランスジーンの発現確認により選択した。ドキシサイクリン投与による HER2 V659E 発現誘導後 4～7 カ月以内に NSCLC 形成が確認された［CTD 5.4-116_R25-1187］。

さらに，これらの動物モデルで NSCLC の形成がみられた遺伝子変異について，NSCLC の発生・進展に寄与する機序は以下のとおりであった。

- HER2 エクソン 20 挿入変異は，EGFR エクソン 20 挿入変異と構造的に類似しており，770～774 アミノ酸の αC ヘリックス領域と 775～783 アミノ酸の β4 ループ領域に影響を与える。EGFR と同様に，αC ヘリックスが不活性な外向き（‘αC- out’）構造から活性化状態の

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

内向き（‘αC- in’）構造へと回転することで HER2 の活性を調節する。‘αC- out’構造にあるときには，活性部位の重要なリシン残基と αC ヘリックスのグルタミン酸残基との間に相互作用が起こらず，EGFR と同様に，キナーゼ活性とシグナル伝達が阻害される。エクソン 20 挿入は αC ヘリックスを‘αC- in’構造に回転させることで二量体の安定化と恒常的な活性化を促進する。［CTD 5.4-86_R23-0117］

- HER2 V659E は，TMD における単一アミノ酸置換による HER2 ドライバー変異として初めて見つかった neu 受容体（ラット HER2）変異である V664E のヒトホモログである。Ou らの論文では，TMD 及び膜近傍 HER2 変異の構造的な影響が議論されており，N 及び C 末端 GG4 様モチーフ（$T^{652}S^{653}xxS^{656}A^{657}xxG^{660}$ 及び $G^{668}xxxG^{672}$）を用いた，野生型 HER2 の TMD 構造の核磁気共鳴（NMR）データから，活性型及び不活性型の二量体構造が特定された。細胞膜内では極性相互作用と水素結合が強化され，これが TMD のヘリックス相互作用のドライバーであると考えられている。TMD 領域の V659E 変異は極性残基による追加の相互作用を引き起こし，N 末端相互作用を安定化させ，強力な二量体化を促進する結果として，HER2 下流のシグナル伝達を活性化させる［CTD 5.4-117_P17-03653］。

上記以外のその他の遺伝子変異における HER2 タンパクに与える影響，並びに NSCLC の発生・進展に寄与する機序は以下のとおりであった。

- エクソン 18 挿入変異の E698_P699insLL 変異は *in silico* 解析によって HER2 二量体の膜貫通ドメイン C 末端間の距離が野生型 HER2 より離れることで活性化状態を促進及び維持していることが特定された［CTD 5.4-92_P22-03780］。ウイルスベクターを用い IL-3 依存的に増殖する Ba/F3 細胞に肺癌患者由来組織で同定された E698_P699insLL を導入し IL-3 非存在下で細胞培養を行ったところ，HER2 野生型に比して有意な増殖を示し，さらに複数のチロシンキナーゼ阻害薬に感受性を示した。このことからエクソン 18 挿入変異遺伝子 E698_P699insLL は発癌性を示すことが明らかとなった［CTD 5.4-92_P22-03780］。
- エクソン 19 点変異の L755S，L755P は酵素の活性を調節する上で重要な役割を果たしている活性化ループ領域内にアミノ酸変異が存在する。これによりキナーゼの正常な機能が阻害され，細胞の増殖，分化，生存を制御するシグナル伝達経路が異常に活性化する［CTD 5.4-118_R23-0184, CTD 5.4-119_R25-1832］。エクソン 20 点変異の G776S，G776V，G776L，V777L，G778D は HER2 の活性を調節する分子内スイッチとして機能する αC-β4 ループに変異がある。これにより自己抑制が外れてキナーゼが恒常的に活性化される［CTD 5.4-120_P14-02931, CTD 5.4-121_R23-0973, CTD 5.4-122_R25-1833］。ウイルスベクターを用いて目的遺伝子を NIH3T3 細胞あるいは IL-3 依存的に増殖する Ba/F3 細胞に導入し，様々な HER2 遺伝子変異を発現させた細胞を競合的に培養した（MANO 法）。この結果，エクソン 19 点変異（L755P, L755S など），エクソン 20 点変異（G776V, V777L など）といった点変異を有する細胞で HER2 野生型に比して有意な形質転換活性を示し，これらは活性化変異体であることが明らかとなった。さらに，これら変異体が HER2 標的薬に感受性を示すことを明らかにした［CTD 5.4-90_P18-06426］。

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

- 細胞外ドメインはジスルフィド結合形成，ホモ二量体形成や他の ErbB ファミリーメンバーとのヘテロ二量体形成に関与する多数のシステイン残基を含んでいる。エクソン 8 にある S310F，S310Y 変異は分子間ジスルフィド結合形成を介した共有結合型二量体を形成し受容体を活性化する。他に C 末端テールのリン酸化の上昇を特徴とするメカニズムが知られている［CTD 5.4-98_P12-10174］。ウイルスベクターを用い NIH3T3 細胞及びヒト由来気道上皮細胞に目的遺伝子を導入し細胞培養を行ったところ，細胞外ドメイン変異 S310F を発現した細胞は顕著なコロニー形成を示した。また C 末端のリン酸化が亢進していた。このことから細胞外変異 S310F は発癌性を示すことが明らかとなった［CTD 5.4-98_P12-10174］。
- TMD/JMD は，N 末端の Sm-xxx-Sm モチーフ（「Sm」は小アミノ酸を表す）を介して受容体の二量体化を制御する。このモチーフは TMD ヘリックス間の特定の配向を決定する。TMD エクソン 17 にある G660D，G659E 変異はこの場所の極性をなくして拡張することで活性化二量体界面を改善する。JMD エクソン 17 にある R678Q 変異は二量体活性化構造を安定的に維持する。これら二つの機能によって TMD/ JMD 変異は HER2 受容体の活性化を増強する［CTD 5.4-99_P18-11881］。ウイルスベクターを用い IL-3 依存的に増殖する Ba/F3 細胞に目的遺伝子を導入し細胞培養を行ったところ，TMD 及び JMD でみられる HER2 遺伝子変異（V659E, G660D, R678Q など）は IL-3 非存在下で増殖を示した。また，非対称性キナーゼドメイン二量体構造を取ることで HER2 受容体を活性化し，下流のシグナル伝達経路を活性化することが明らかとなった［CTD 5.4-99_P18-11881］。

ゾンゲルチニブは HER2 に共有結合することで, HER2 の恒常的なリン酸化とその下流の MAPK シグナルを強く抑制することが明らかとなっている。そのため HER2 シグナル伝達経路を恒常的に活性化する HER2 遺伝子変異を有する NSCLC であれば，ゾンゲルチニブの有効性が期待できると判断し，本剤の適応対象となる患者の HER2 遺伝子変異とした。

6.2 推奨用量の根拠

HER2 変異陽性 NSCLC は生命を脅かす疾患であり, 進行期の 5 年生存率は 10%未満と低い（1.1 項）。そのため，この疾患の患者に対するこれまでの治療薬では最大有効量を対象としてきた。しかしながら，新たに登場した分子標的薬は有効性が向上しており，患者はより長期間にわたって治療を受けることが可能になると予想される。患者の QoL を維持できる許容可能な安全性プロファイルを有する有効用量の重要性が増している（1.1.2 項も参照）ことを鑑み，Beamion LUNG-1 試験で用量最適化を実施した。

推奨用量選択は，Beamion LUNG-1 試験の用量漸増パート（第 Ia 相）でゾンゲルチニブの漸増用量を 2 つの異なる用法で検討することから開始し，本申請での適応取得を目標とする対象疾患の主要な患者集団（コホート 1）を対象とした，ゾンゲルチニブ 120 mg QD 及び 240 mg QD を用いた第 Ib 相の用量最適化相へと移行した。Beamion LUNG-1 試験第 Ib 相コホート 1 の用量最適化

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

相終了時に，それ以降の用量拡大パートで使用する用量（120 mg QD）を選択した。提案する適応症を有する患者に対する本剤の推奨用量は，本申請のためのデータカットオフ日時点（2024 年 8 月 29 日）に利用可能なすべてのデータに基づいて決定している。

6.2.1 第 Ib 相の用量最適化相で使用するゾンゲルチニブの用法及び用量の決定（データカットオフ日：2023 年 3 月 9 日）

Beamion LUNG-1 試験の第 Ia 相で，ゾンゲルチニブの用量は 15 mg BID から 150 mg BID，及び 60 mg QD から 360 mg QD に漸増した。ゾンゲルチニブの最大耐用量（MTD）は第 Ia 相の主要評価項目であった。第 Ib 相の用量最適化相の用法・用量を決定するためのデータカットオフ日（2023 年 3 月 9 日）時点で，全体で，43 名の患者が治験薬を投与されていた。これらのデータをベイズ流ロジスティック回帰モデル（BLRM）解析で確認されているように，データカットオフ日時点で，BID 及び QD のいずれの投与方法（15 mg BID から 150 mg BID，及び 60 mg QD から 300 mg QD）でも MTD には達しておらず，用量最適化のための用量選択では，PopPK 及び曝露 - 反応解析だけではなく，有効性，安全性，PK 及びバイオマーカーデータを含むデータ全体を考慮した。

第 Ia 相のデータでは，下痢の発現割合が QD 投与で BID 投与より低かったことを除き，忍容性及び有効性は BID 投与と QD 投与の間で差は認められなかった。PK プロファイルからは，QD 投与でも有効な血漿中曝露量を得られると考えた。注目すべきことに，2 種類の HER2 活性化腫瘍細胞移植マウスモデルを用いた非臨床試験で，QD 投与と BID 投与で同じ 1 日総投与量にした場合，有効性は同等であることが示された。患者の観点からは，QD 投与が望ましいと考えた。理由は，QD 投与にすることで，ゾンゲルチニブの服用頻度の点で患者の負担を軽減できること，多剤併用がある場合の治療を容易にできること，また早期に実施した食事の影響試験のデータに基づき，空腹時摂取が推奨される投与法であったことがあげられる。以上より，ゾンゲルチニブのその後の臨床開発のために QD 投与を選択した。

第 Ia 相のデータに基づき，ゾンゲルチニブ 120 mg QD 投与は有効であると予想された。さらに，ゾンゲルチニブ 120 mg QD の血漿中曝露量は，240 mg QD のような高用量と十分分かれていた。なお，120 mg QD は，治療域内と考えられる用量である 60 mg QD への減量が可能とされた。これらのデータに基づき，低用量としてゾンゲルチニブ 120 mg QD を，高用量としてゾンゲルチニブ 240 mg QD を第 Ib 相の用量最適化のための用量として選択した。120 mg QD 及び 240 mg QD の用量のゾンゲルチニブの忍容性は良好であり，報告された有害事象は管理可能であった。安全性データは，Beamion LUNG-1 試験の第 Ib 相で 240 mg QD 投与に組み入れられる患者が不当で重大なリスクに曝されることはないことを示唆した。臨床データの評価，用量 - 反応解析及び曝露 - 反応解析に基づき，第 Ia 相のすべての治験担当医師及びベーリンガーインゲルハイム社の代表者が参加する用量漸増委員会（DEC）による確認後，ゾンゲルチニブ 120 mg QD 及び 240 mg QD を第 Ib 相コホート 1 でのランダム化用量最適化相の用量として選択した。

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

統計解析を含む，詳細は要約報告書［CTD 5.3.5.2-03_1479-0001 試験_c41347438］を参照のこと。

6.2.2 第 Ib 相用量拡大パート及び以降の開発でのゾンゲルチニブの用量決定（データカットオフ日：2023 年 9 月 15 日）

Beamion LUNG-1 試験の第 Ib 相でのランダム化用量最適化相の終了時に，コホート 1 の 2 回目の中間解析（データカットオフ日：2023 年 9 月 15 日）を実施した。本解析は，事前に規定しており，以降の用量拡大パートのために 1 つの用量を選択することを目的としていた。有効性評価に十分なデータを得るために，データカットオフ日の 7 週間以上前にランダム化投与を開始した患者（用量最適化解析対象集団［DOS_2］）を対象に解析した。用量選択は，主に予備的奏効，安全性，忍容性及び PK データに基づき実施した。加えて，第 Ia 相のデータ，統合 PopPK，第 Ia 相及び第 Ib 相の併合データを用いた曝露 - 反応解析，並びに利用可能なバイオマーカーデータも考慮した。

Beamion LUNG-1 試験の用量拡大パートの用量選択のためのデータカットオフ日時点で第 Ia 相及び第 Ib 相で蓄積されたデータによると，ゾンゲルチニブの 120 mg QD と 240 mg QD は，OR，DC，腫瘍縮小及び DOR に関して類似した抗腫瘍活性を示した。曝露量 - 有効性解析では，血漿中曝露量と様々な有効性評価項目との間に正の相関が示された。観察結果にはばらつきがあり，観察された傾向の臨床的意義が不明確であることを考慮して，早期かつ最善の腫瘍縮小及び OR に基づき，2 用量（ゾンゲルチニブ 120 mg QD 及び 240 mg QD）の有効性は同程度であると結論付けた。

2 つの用法・用量（ゾンゲルチニブの 120 mg QD と 240 mg QD）の安全性プロファイルは管理可能であり，許容可能であった。なお，ゾンゲルチニブ 120 mg QD は 240 mg QD と比較して，全体的に安全性プロファイルがより良好であった。特に DLT，重篤な有害事象，治験薬の減量に至った有害事象，治験薬の投与中断に至った有害事象，及びグレード 3 又は 4 の肝機能関連の臨床検査所見で 120 mg QD で 240 mg QD より低い発現割合であった。下痢は，用量依存性が発現期間，回復時期及び必要とされた治療でみられた。曝露 - 安全性解析では，血漿中曝露量と下痢（全グレード）及び肝機能関連の臨床検査所見（全グレード）の発現割合との間に用量依存性が認められたが，これらの事象の発現件数が限られていることから，高いグレード（グレード 3 以上）の事象の傾向は依然として明らかではなかった。DLT に該当する事象，重篤な有害事象，治験薬の用量減量/投与中断に至った有害事象及びグレード 3 以上の有害事象は，主に 240 mg QD 以上の投与による高い曝露量の患者で認められた（ただし，これらの結果はデータカットオフ日［2023 年 9 月 15 日］時点までに得られた限られた発現件数に基づくものである）。

予備的な PK 評価で，血漿中曝露量は用量とともに増加し，用量に対して線形であると考えられた。

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

以上のとおり，データ全体に基づくと，用量最適化相終了時点でのベネフィット・リスク比はゾンゲルチニブ 120 mg QD の方が 240 mg QD よりも良好であったため，120 mg QD を Beamion LUNG-1 試験の第 Ib 相の以降の用量拡大パートでの用量として選択した。

統計解析を含む，詳細は要約報告書［CTD 5.3.5.2-04_1479-0001 試験_c42938800］を参照のこと。

6.2.3 ゾンゲルチニブ 120 mg QD を既治療の HER2 変異陽性 NSCLC 患者に対するゾンゲルチニブの推奨用量とした根拠（本申請のためのデータカットオフ日：2024 年 8 月 29 日）

ゾンゲルチニブの推奨用量の最終的な決定は，本申請のためのデータカットオフ日（2024 年 8 月 29 日）時点で入手可能なデータに基づき実施した。これらのデータに基づき，ベーリンガーインゲルハイム社は，ゾンゲルチニブの用量 120 mg QD（ゾンゲルチニブ 60 mg 錠 2 錠として服用する）が活性化された HER2 変異を有し，全身治療の治療歴がある，進行，切除不能又は転移性 NSCLC 患者に対する治療の推奨用量であることを確認した。

概して，本剤のベネフィット・リスク比は，両用量（ゾンゲルチニブの 120 mg QD と 240 mg QD）で良好であった（6.5 項）。両用量で，基準とする ORR 30%に対して，確定された ORR の検定で，統計学的に有意な有効性が示された。また，確定された ORR は，HER2 変異を標的とした現在使用可能な治療選択肢で報告されている，確定された ORR を上回っていた。副次評価項目の結果は，本剤の両用量での，対象疾患患者に対する有効性をさらに裏付けている（4.3 項）。本剤の両用量は忍容性が高く，現在利用可能な HER2 変異陽性 NSCLC 患者に対する治療選択肢と比べて，好ましい安全性プロファイルを示した（6.4 項）。

用量最適化及び用量拡大パートの用量として 120 mg QD を選択の後，以降の開発では患者に 120 mg QD を投与し，240 mg QD への登録は中止した。2 用量群での偏りのない比較を可能にするため，ランダム割付けされた集団を定義した。ランダム割付けされた集団には，本試験の第 Ib 相コホート 1 の用量最適化相に組み入れられ，2 用量群に 1：1 の比でランダム化された 2 用量群の患者のみが含まれた。ランダム化された用量最適化相では，全体で，113 名の患者がランダム化され，ゾンゲルチニブの投与を受けた（120 mg QD 群：58 名，240 mg QD 群：55 名）。人口統計学的特性及びベースライン特性の重要な項目は，ランダム割付けされた集団と TS で類似していた。治験薬投与期間の中央値（範囲）は，120 mg QD 群で 9.7（1～15）カ月，及び 240 mg QD 群で 10.4（1～15）カ月であった。用量強度の平均値（StD）は，120 mg QD 群で 240 mg QD 群より高かった（96.1［17.1］% vs. 87.0［20.3］%）［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Section 10.4.1.2, 10.4.2.2，10.5.2］。

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

有効性の主要評価項目（確定された OR，RECIST 第 1.1 版に従った中央独立判定による評価）並びに副次評価項目（抗腫瘍効果の持続性及び CNS 病変での抗腫瘍活性を含む）は，ランダム割付けされた集団の 2 用量群で類似していた。確定された ORR（RECIST 第 1.1 版に従った中央独立判定による評価）は 2 用量群で同様であり，CI の大部分が重なっていた（120 mg QD 群：74.1%［95% CI：61.6，83.7］，240 mg QD 群：80.0%［95% CI：67.6，88.4］）。奏効がみられてから 6 カ月後時点での DOR の Kaplan-Meier 法による推定値は，120 mg QD 群と 240 mg QD 群でわずかな差がみられたのみであった（120 mg QD 群：75%［95% CI：57，86］，240 mg QD 群：77%［95%CI：61，88］）。さらに，治験薬を投与されてから 6 カ月後時点での PFS の Kaplan-Meier 法による推定値は，2 用量群で類似していた。DOR 及び PFS の Kaplan-Meier 曲線は，ゾンゲルチニブの抗腫瘍効果の持続期間が 240 mg QD 群で 120 mg QD 群より長いことを示さなかった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験 _c41347760_Table 11: 2， 9 ～ 10， Section 11.1.2.1.3，Appendix 16.1.13.1_Figure 12.2.1.4，12.2.1.9］。この結果は，ゾンゲルチニブの曝露 - 反応関係の検討により裏付けられた。ゾンゲルチニブの曝露量の増加による ORR の上昇がみられ，これは評価した曝露量範囲の下限でのみ明らかであった。曝露 - OR 解析により，評価した曝露量範囲の下限及び上限での ORR 推定値は，解釈に注意が必要であることが示された。第 Ib 相コホート 1 の 120 mg QD 及び 240 mg QD と関連する曝露量の範囲を通じて，曝露 - DOR 又は曝露 - PFS の臨床的に意義のある関連性は特定されなかった［CTD 2.7.2, CTD 5.3.3.5-02_1479-0001 試験_c44247870］。

ランダム割付けされた集団に基づく安全性プロファイルを解析したところ，一部のデータに 2 用量群間で差がみられた。ランダム割付けされた集団での UDAEC の下痢に該当する有害事象の発現割合は，120 mg QD 群で 240 mg QD 群より低かった（120 mg QD 群：56.9%，240 mg QD 群：70.9%）。UDAEC の下痢に該当する有害事象の 2 用量群間での発現割合の差は，グレード 1 の事象（基本語別，120 mg QD 群：39.7%，240 mg QD 群：52.7%）でみられたが，グレード 2 の事象（基本語別，120 mg QD 群：13.8%，240 mg QD 群：12.7%）ではみられなかった。グレード 3 の該当事象は両用量群でまれであった（基本語別，120 mg QD 群：1.7%，240 mg QD 群：5.5%）。UDAEC の下痢に該当する有害事象（すべてのグレード及びグレード 3）の発現期間の割合の中央値は，120 mg QD 群で 240 mg QD 群より低かった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験 _c41347760_Section 12.1.2.2.8］。注目すべきことに，曝露 - 下痢解析で，ゾンゲルチニブの曝露量の増加に伴い下痢（全グレード及びグレード 2 以上）の発現リスクが増加することが確認されたが，下痢（全グレード）の発現期間の延長は明らかではなかった［CTD 5.3.3.5-02_1479-0001 試験 _c44247870］。

また，グレード 1 の貧血の発現割合は，120 mg QD 群で 240 mg QD 群より低かった（120 mg QD 群：12.1%，240 mg QD 群：23.6%）。グレード 2 以上の貧血の発現割合は 2 用量群で同様であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Section 12.1.2.2.2］。

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

UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見に該当する有害事象，有害事象として報告された ALT 増加（基本語）若しくは AST 増加（基本語），又は臨床検査値に基づく肝機能検査値上昇の発現割合は，ランダム割付けされた集団の 2 用量群間で差はみられなかった。これは曝露 - 安全性解析の結果で様々なグレードの肝関連臨床検査所見から同定された曝露量依存性は限られていたことにより裏付けられた［CTD 5.3.3.5-02_1479-0001 試験_c44247870］。

発疹，血小板減少症及び白血球減少症と関連する基本語及び UDAEC のデータを 2 用量群で比較したところ，同様に，発現割合に差はみられなかった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Sections 12.1.2.2.2，8］。しかしながら，曝露 - 安全性解析では，主に曝露量の第 3 四分位数（240 mg QD あるいはそれ以上の用量に相当する曝露量）で発疹（全グレード及びグレード 2 以上）の発現までの期間が早期であり，発現割合が高いことが示された［CTD 5.3.3.5-02_1479-0001 試験_c44247870］。

ランダム割付けされた集団の全体的な有害事象の要約データを検討したところ，治験薬の用量減量に至った有害事象の発現割合（120 mg QD 群：6.9%，240 mg QD 群：18.2%），及び投与中断に至った有害事象の発現割合（120 mg QD 群：37.9%，240 mg QD 群：45.5%）が 240 mg QD 群と比較して 120 mg QD 群で低いことが示された［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Section 12.1.1.2］。その結果，曝露 - 安全性解析では，ゾンゲルチニブの曝露量の増加に伴い，治験薬の用量減量又は投与中断のいずれかに至るリスクが増加することが明らかとなった。

全体で，ゾンゲルチニブ 240 mg QD は安全で良好な忍容性を示し，下痢，貧血などの一部の有害事象，及び治験薬の用量減量又は投与中断に至った有害事象はゾンゲルチニブ 120 mg QD の用量で低い頻度である傾向がみられた［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Section 12.5］。曝露 - 安全性解析の結果は，［CTD 2.7.2，CTD 5.3.3.5-02_c44247870］を参照のこと。

ランダム割付けされた集団で実施したすべての解析の結果は［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1.12］を参照のこと。

治験薬の用量減量に至った有害事象は，ゾンゲルチニブの推奨用量の 120 mg QD でまれであった。患者にとって必要な場合は，120 mg QD を治療用量の範囲内であると考えられる 60 mg QD に 1 回減量することが可能である。60 mg QD の用量で有効性のシグナルが第 Ia 相で認められている（60 mg QD 投与により 5 名中 4 名の患者で病勢コントロール［RECIST 第 1.1 版に従った治験担当医師による非 CNS 病変での評価］がみられた［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.2.1.1: 15］）。

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

以上より，本申請のデータカットオフ日時点で入手可能なデータ全体は，ゾンゲルチニブの推奨用量として 120 mg QD を選択することを裏付けている。

日本人集団

HER2 変異を有し，進行，切除不能又は転移性 NSCLC の日本人患者に対するゾンゲルチニブの推奨用量を日本人集団の結果のみで結論づけるには，患者数及び曝露期間の観点で限界がある。そのため，本申請のためのデータカットオフ（2024 年 8 月 29 日）までに蓄積したすべてのデータ（3，4 及び 5 項に記載のとおり）に加えて，以下の外因的及び内因的要因を考慮して，日本人患者に対して海外と同じ推奨用量を設定した。

外因的要因

NSCLC に対する治療方針は国内外で同様であり，国内外の肺癌診療ガイドラインで，同様の治療が推奨されている（6.1.2 項）。なお，いずれの国でも HER2 変異を有する NSCLC 患者の治療に特化して正式な承認を受けた治療法はない（1.1.3 項）。また，HER2 変異を有する NSCLC 患者に対する現行の治療には限界があり（6.1.2 項），HER2 変異陽性 NSCLC 患者に対する，毒性が低く有効な新たな HER2 標的療法への医療ニーズがある点は国内外で同様である。

内因的要因

ゾンゲルチニブの曝露は用量に比例した上昇を示し，複数の代謝経路で代謝される。絶対的バイオアベイラビリティは 76.2%と高く，臨床的に問題となるような食事による曝露量への影響はなかった。また PopPK 解析では，ベースライン時の体重，年齢，及び人種が有意な共変量として特定されたものの，人種の共変量効果は 9%と小さかった（3.1.5 項）。推奨される用法･用量の範囲内で，有効性及び安全性のいずれに関しても，曝露に対する作用は急峻でないことが曝露 - 反応解析で示されている。少しの曝露の上昇は，曝露−有効性及び曝露−安全性の関係に対して臨床的に問題となる影響を及ぼさないと予想されている（3.3 項）。以上より，ゾンゲルチニブは内因性民族的要因の影響を受けにくいと考える。

結論として，ゾンゲルチニブは民族的要因を受けにくい特性を有しているため，HER2 変異を有し，全身治療の治療歴がある進行，切除不能又は転移性 NSCLC 患者に対するゾンゲルチニブの推奨用量（120 mg QD）は日本人患者の推奨用量として妥当である。日本人集団に対するゾンゲルチニブ 120 mg QD 投与の重要なベネフィットは 6.3 項に，重要なリスクは 6.4 項に記載している。日本人集団に対するゾンゲルチニブ 120 mg QD 投与のベネフィット・リスク評価は 6.5 項に記載し，疾患の特性及び現在利用可能な治療選択肢を考察する。

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

6.3 重要なベネフィット

概して，Beamion LUNG-1 試験で得られたデータは，ゾンゲルチニブが，活性化された HER2（ERBB2）変異を有する及び全身治療の治療歴がある進行，切除不能又は転移性 NSCLC 患者に対し，現在利用可能な治療法を上回る明らかなベネフィットを有することを示唆している。

高い有効性と治療効果の持続性

第 Ib 相コホート 1 の主解析は，両用量（ゾンゲルチニブ 120 mg QD 及び 240 mg）での本剤の有効性を示している。ORR（RECIST 第 1.1 版に従った盲検化された中央独立判定により評価）の検定で，基準とする ORR 30%に対して，両用量で統計学的有意性が認められた（4.3.1 項）。ORR の 97.5%信頼区間の下限値は，両用量群で基準とする ORR 30%を超えていた。第 Ib 相コホート 1 の主要解析は，本コホートの最後の患者での治験薬の投与開始から約 6 カ月後に，効果の持続性に関する追加データを収集するために実施した。ゾンゲルチニブの推奨用量である 120 mg QD の重要なベネフィットを表 6.3: 1 に要約する。本表では，エビデンスの確実性（強さ）を示し，合わせてデータの現時点での限界及び不確実性も言及する。両用量の有効性の結果は，4.3 項及び治験総括報告書の表［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 11: 30］に要約している。

Beamion LUNG-1 試験で，ゾンゲルチニブよる臨床的に意義のある有効性が持続して認められた。加えて，ゾンゲルチニブは HER2 TKD 変異の種類（HER2 エクソン 20 挿入変異，エクソン 20 点変異，エクソン 20 以外の変異）にかかわらず広範な有効性が認められた（4.6 項及び 4.7 項）。このことから，本剤は HER2 TKD 変異の種類によらず持続的な有効性を期待できる。

HER2 を標的とした ADC（T-DXd を含む）投与後のゾンゲルチニブの抗腫瘍効果，CNS 病変でのゾンゲルチニブの抗腫瘍活性及び TKD 変異以外の HER2 変異陽性非扁平上皮 NSCLC 患者でのゾンゲルチニブの奏効

第 Ib 相コホート 5（HER2 を標的とした T-DXd を含む ADC による治療歴がある患者）の主解析から得られたデータは上述の本剤の有効性を裏付けている。さらに，コホート 4（活動性脳転移を有する患者）の中間解析により，活動性 CNS 病変に対する本剤の抗腫瘍活性が示されている。また，コホート 3 の中間データに基づき，TKD 変異以外の HER2 変異陽性非扁平上皮 NSCLC 患者でも奏効が認められている（4 項）。

経口投与による利便性

ゾンゲルチニブは食事の有無を問わない，1 日 1 回の経口投与による薬剤投与方法を用いる。これは，本邦で承認されている，本申請時に利用可能な治療法（6.1.2 項）と比べて，患者の心身及び時間的負担の観点からも利便性が高い。また，患者の経験データから得られた薬剤投与方法に対する好み（1.1.2 項）にも沿っており，在宅治療が可能であることからも，現在，利用可能な治療法での利便性に対するアンメットメディカルニーズに対応している。

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

表 6.3: 1　　ゾンゲルチニブの重要なベネフィット（TS）

ベネフィット	評価項目	エビデンス	エビデンスの確実性（強さ）	不確実性/データの限界
治療効果	主要評価項目：確定された OR（RECIST 第 1.1 版，中央独立判定による評価）	コホート 1　主解析－120 mg QD ORR：66.7%（50/75 名， 97.5% CI：53.8，77.5，片側 p<0.0001） コホート 1　主要解析－120 mg QD ORR：70.7%（53/75 名， 95%CI：59.6，79.8，片側 p<0.0001， CR：2.7%，PR：68.0%）	• 検証的試験－主解析で統計学的有意かつ有意な p 値 • 現在確立されている基準とする ORR（30%）と比較して，大きく臨床的に意義のある効果 • 狭い信頼区間 • 中央独立判定による画像データ評価 • その他の患者コホート（補助データ）及びサブグループで確認された有効性	単群デザイン 一部のサブグループの患者数
持続的な治療効果	副次評価項目：DOR（RECIST 第 1.1 版，中央独立判定による評価）	コホート 1　DOR－120 mg QD 中央値（Kaplan-Meier 推定値）（カ月）：NC（95% CI：8.35，NC） DOR が 6 カ月以上（Kaplan-Meier 推定値）：73%（95% CI：56，84） 24 週 [1]（約 5.5 カ月）以上の奏効（%）：49.1% 6 カ月以上の奏効（%）：35.8%	• DOR の 6 カ月時点のデータが得られている患者が大多数（69.8%）である • 大きく臨床的に意義のある効果 • 中央独立判定による画像データ評価 • 早期に開始した第 Ia 相の NSCLC 患者の非 CNS 病変で得られた補助データ	単群デザイン 一部のサブグループの患者数 調査継続の必要性
	副次評価項目：PFS（中央独立判定による評価）	コホート 1　PFS－120 mg QD 中央値（Kaplan-Meier 推定値）（カ月）：NC（95% CI：8.25，NC） 6 カ月時点で生存し，病勢進行が認められない患者の割合の推定値：0.69（95% CI：0.57，0.79）	• 大きく臨床的に意義のある効果 • 中央独立判定による画像データ評価 • PFS イベントが発生した患者は 37.3%（120 mg QD）のみ	単群デザイン 調査継続の必要性
TKD 以外の HER2 変異での治療効果	主要評価項目：OR（RECIST 第 1.1 版，治験担当医師による評価）	コホート 3　OR－120 mg QD ORR：41.7%（評価可能な 12 名のうち 5 名）	• その他の患者コホート（補助データ）及びサブグループで確認された有効性	中間データ 調査継続の必要性

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

表 6.3: 1　　ゾンゲルチニブの重要なベネフィット（TS）（続き）

ベネフィット	評価項目	エビデンス	エビデンスの確実性（強さ）	不確実性/データの限界
HER2 標的 ADC の治療歴がある患者での治療効果	主要評価項目：確定された OR（RECIST 第 1.1 版，中央独立判定による評価）	コホート 5　OR－120 mg QD ORR：41.9%（95% CI：26.4，59.2）	• 大きく臨床的に意義のある効果 • 中央独立判定による画像データ評価	中間解析データ 調査継続の必要性
CNS 病変での活性	副次評価項目：確定された OR（RANO-BM，中央独立判定による評価）	コホート 1　OR－120 mg QD ORR：37.0%（10/27 名， 95% CI：21.5，55.8，CR：14.8%，PR：22.2%） コホート 1　DOR－120 mg QD OR が認められた患者の 6 カ月以上の DOR（%）：70.0%（7/10 名）	• ベースライン時に無症候性の脳転移を有する患者のサブグループ（第 Ib 相コホート 1）のデータで確認される	単群デザイン 評価可能な標的 CNS 病変を有する患者数
	主要評価項目：確定された OR（RANO-BM，中央独立判定による評価）	コホート 4　OR－120 mg QD ORR：26.7%（8/30 名，95% CI：14.2，44.4）	• 活動性の脳転移を有する患者（第 Ib 相コホート 4）の中間解析データにより裏付けられる	単群デザイン 評価可能な標的 CNS 病変を有する患者数
作用機序の利便性		ゾンゲルチニブは食事の有無を問わず，1 日 1 回，経口錠 2 錠として投与する。		

ADC：抗体薬物複合体，CI：信頼区間，CNS：中枢神経系，CR：完全奏効，DOR：奏効期間，HER2：ヒト上皮成長因子受容体 2，NC：算出不能，OR：客観的奏効，ORR：客観的奏効率，PFS：無増悪生存期間，PR：部分奏効，QD：1 日 1 回，RANO-BM：Response Assessment in Neuro-Oncology 脳転移基準，RECIST：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン，TKD：チロシンキナーゼドメイン，TS：治験薬を投与された集団
1　　画像評価スケジュール（6 週ごとに画像評価）と一致している。

引用元：4.3 項

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

日本人集団

Beamion LUNG-1 試験の第 Ib 相コホート 1 の全体集団（TS 及び rTS）及び日本人集団（rTS）で得られたデータを総合すると，これらのデータは，ゾンゲルチニブが，活性化された HER2（ERBB2）変異を有する（及び全身治療の治療歴がある）進行，切除不能又は転移性 NSCLC 患者の日本人患者に対しても，現在利用可能な治療法を上回る明らかなベネフィットを有することを示している。

日本人集団での高い有効性と治療効果の持続性

Beamion LUNG-1 試験の第 Ib 相コホート 1 の全体集団（rTS）及び日本人集団（rTS）での有効性の重要な結果の概要を表 6.3: 2 に示す。

表 6.3: 2　Beamion LUNG-1 試験の第 Ib 相コホート 1 の全体集団（rTS）及び日本人集団（rTS）での有効性の重要な結果の概要

評価項目	ゾンゲルチニブ – コホート 1 （全体集団，rTS）	ゾンゲルチニブ – コホート 1 （日本人集団，rTS）
主要評価項目：確定された OR（RECIST 第 1.1 版，中央独立判定による評価）	主解析－120 mg QD ORR：68.1%（47/69 名， 97.5% CI：54.7，79.1，片側 p<0.0001） 主要解析－120 mg QD ORR：72.5%（50/69 名，95% CI：61.0，81.6）	主解析－120 mg QD ORR：77.8%（7/9 名， 97.5% CI：41.0，94.6，片側 p=0.0009） 主要解析－120 mg QD ORR：77.8%（7/9 名，95% CI：45.3，93.7）
副次評価項目：DOR（RECIST 第 1.1 版，中央独立判定による評価）	DOR－120 mg QD： 中央値[1]：NC（95% CI：6.93，NC） DOR が 6 カ月以上[2]の患者：38.0% DOR が 6 カ月未満[2]の奏効が維持されている患者：26.0% 6 カ月時点で OR を有する患者の割合の推定値[1]：71.0%（95% CI：54，82）	DOR－120 mg QD： 中央値[1]：NC（95% CI：5.55，NC） DOR が 6 カ月以上[2]の患者：28.6% DOR が 6 カ月未満[2]の奏効が維持されている患者：28.6% 6 カ月時点で OR を有する患者の割合の推定値[1]：67.0%（95%CI：5，95）

CI：信頼区間，DOR：奏効期間，NC：算出不能，OR：客観的奏効，ORR：客観的奏効率，QD：1 日 1 回，RECIST：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン，rTS：治験薬を投与された集団のうち，特に注目すべき HER2 TKD 変異を有する患者集団

1　Kaplan-Meier 推定値
2　観察値

引用元：4.6 項，4.8 項，CTD 5.3.5.2-02_1479-0001 試験_c44330729_Table 15.2.2.4: 6，CTD 5.3.5.2-21_1479-0001 試験_c41347842_Table 11.7.2～3，CTD 5.3.5.2-09_1479-0001 試験_c45076273_Table 11.7.2～3，CTD 5.3.5.2-34_1479-0001 試験_VV-CLIN-544131_Table 70.1

第 Ib 相コホート 1 の主解析は，全体集団の rTS でも，TS と同様にゾンゲルチニブ 120 mg QD での本剤の有効性を示している。ORR（RECIST 第 1.1 版に従った盲検化された中央独立判定により評価）の検定（rTS）で，基準とする ORR 30%に対して，120 mg QD で統計学的有意性が認められた（4.6.2 項）。

第 Ib 相コホート 1 の主要解析で，効果の持続性を検討した評価項目の DOR の中央値は，全体集団の rTS では，本申請のデータカットオフ時点でイベント数が十分ではなく 120 mg QD 群では

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

推定できなかった。さらなる追跡が必要なものの，現時点で得られたデータでは両用量（120 mg QD 及び 240 mg QD）で DOR の Kaplan Meier 曲線は同様に推移しており，全体集団の TS の結果とも同様であった。

Beamion LUNG-1（1479-0001）試験の第 Ib 相コホート 1 の日本人集団（rTS）でゾンゲルチニブの推奨用量 120 mg QD 投与により認められた ORR 及び DOR は，概して全体集団（rTS）と類似していた（表 6.3: 2）。その他の評価項目でも臨床的に意義のある違いは認められなかった（4.8.2 項）。

第 Ib 相コホート 1 の主要解析での，全体集団の rTS 及び日本人集団（rTS）で得られた両用量の有効性の結果は，4.6.2 項及び 4.8.2 項に要約している。

LC-SCRUM-Asia の大規模臨床ゲノムデータベースを使用して，HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者の臨床ゲノム特性と治療転帰が調査された［CTD 5.4-67_R24-4070］。本報告では，現在の HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者の一次治療の標準療法であるプラチナベース化学療法と ICI との併用療法の ORR は 35%，DCR は 76%，PFS の中央値は 8.5 カ月であった。また，ICI を併用しないプラチナ製剤ベースの化学療法後に二次治療として実施した ICI 療法の ORR は 0%，DCR は 30%，PFS の中央値は 2.2 カ月（95% CI : 1.8，2.8）であった。これらの結果から，現行の治療では，HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者に対する薬物療法の有効性は非常に限定的なものであることが明らかである。本報告の結果と比べて，Beamion LUNG-1 試験の第 Ib 相コホート 1 でゾンゲルチニブ 120 mg QD 投与が示した有効性成績は，現行の一次治療の成績をも上回るものであった。

加えて，ゾンゲルチニブ 120 mg QD 投与が第 Ib 相コホート 1 で示した主要解析時の ORR（全体集団，rTS）72.5%（95% CI : 61.0，81.6）は，現在，がん化学療法後に増悪した HER2（ERBB2）遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発 NSCLC 患者の標準治療となっているトラスツズマブデルクステカン（エンハーツ®，T-DXd）の主要試験（Destiny-Lung02 試験）で確認された 5.4 mg/kg 投与群の ORR 49.0%（95% CI：39.0，59.1）の 95% CI 上限を上回るものであった。さらに，第 Ib 相コホート 5 では，T-DXd を含む HER2 を標的とした抗体薬物複合体治療歴のある患者に対して，ORR 41.9%（95% CI：26.4，59.2）を示した。

これらのことから，HER2 変異を有し，全身治療の治療歴がある進行，切除不能又は転移性 NSCLC 患者に対するゾンゲルチニブの推奨用量 120 mg QD 投与による臨床的に意義のある高い有効性及び当該患者のアンメットメディカルニーズを満たす本剤のベネフィットは，全体集団と同様に日本人患者にも期待できる。

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

経口投与による利便性も含め，上述の日本人集団でのゾンゲルチニブの有効性及び効果の持続性は，HER2 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の日本人患者にも重要なベネフィットになり得る。

6.4 重要なリスク

本申請で適応取得を目標とする対象疾患患者でのゾンゲルチニブの安全性に関する主要なエビデンスは，Beamion LUNG-1 試験の第 Ib 相コホート 1 から得られた。包括的な安全性報告を行い，頻度が低い又は予測されないが臨床的に意義のある有害事象（まれな事象）を検出するため，Beamion LUNG-1 試験でゾンゲルチニブを投与したすべての患者（SAF-3）のデータを解析した。

6.4.1 重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスク

本申請のためのデータカットオフ日時点で入手可能なゾンゲルチニブのすべての安全性データに基づき，重要な特定されたリスクは，肝毒性である。特定された重要な潜在的リスクは，ICI による治療後のゾンゲルチニブの使用，及び胎児毒性である。表 6.4.1: 1 は，これらの重要なリスクの概要を示し，エビデンスの確実性（強さ），データの限界及び不確実性を要約する。

肝毒性（重要な特定されたリスク）

ゾンゲルチニブの肝毒性は，コホート及び SAF グループを通じて一貫して認められた。UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見に該当する有害事象は，ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群の 33.3%の患者及びゾンゲルチニブ 240 mg QD 群の 43.9%の患者でみられた。臨床的影響を含む綿密な分析及び肝機能検査値の分析は，5.2.2.2 項に記載した。肝機能関連の臨床検査所見の有害事象（基本語）は，ほとんどが ALT 増加（120 mg QD 群：21.3%，240 mg QD 群：33.3%）及び AST 増加（120 mg QD 群：22.7%，240 mg QD 群：31.6%）であり，両事象は副作用と判断された。ほとんどの患者で，ALT 増加及び AST 増加は CTCAE グレード 1 であったが，CTCAE グレードが高い事象も認められた。ALT 増加又は AST 増加による治験薬の投与中止はまれであった。肝酵素上昇は，主に治験薬の用量減量及び投与中断により管理された。肝酵素上昇は多くが一過性であった。肝毒性の軽減措置として，ゾンゲルチニブの投与開始時及び開始後に肝トランスアミナーゼ値及びビリルビン値を定期的（本剤の投与開始後最初の 6 週間は週 1 回，7 週目から 12 週後までは 2 週間に 1 回）に確認し，その後は臨床的に必要と判断する場合に定期的に確認する必要がある。さらなる軽減措置には，ゾンゲルチニブの用量減量，投与中断又は投与中止がある。

ICI による前治療後のゾンゲルチニブの使用（重要な潜在的リスク）

抗 PD-1/PD-L1/CTLA-4 抗体の投与中止後に，免疫介在性の有害反応が発生する可能性がある。これらの有害反応は重度又は致死的である可能性があり，また，いずれの器官系又は組織でも生じる可能性があり，さらには，同時に複数の器官系に影響を及ぼす可能性がある。ICI による治療歴の有無別の事前に規定したサブグループ解析では，ICI による治療歴が治験薬投与開始前 90 日以内の患者のサブグループで，他のサブグループと比較して，ALT 増加及び/又は AST 増加の発

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

現割合が増加していた（5.2.2.2 項）。抗 PD-1/PD-L1 抗体の前治療による免疫介在性の有害事象の管理のため，既承認薬の添付文書に記載されている推奨事項に従う必要がある。

胚・胎児毒性（重要な潜在的リスク）

胚・胎児毒性は，前臨床所見に基づく重要な潜在的リスクである。ゾンゲルチニブ投与下での妊娠事例は報告されなかった。軽減措置は 5.10.2 項を参照のこと。

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

表 6.4.1: 1　適応取得を目標とする対象疾患患者に対する推奨用量でのゾンゲルチニブの重要なリスク

リスク				エビデンスの確実性（強さ）/不確実性
肝毒性 重要な特定されたリスク	**コホート 1**	**全患者（SAF-3）**		すべての重要なリスクに適用される不確実性 本申請のためのデータカットオフまでに，Beamion LUNG-1 試験で適応取得を目標とする対象疾患に対して本剤を投与された患者数（120 mg QD 群：75 名，両用量群：132 名）及び本試験で投与された全患者数（120 mg QD 群：245 名，両用量群：448 名）は少ない。長期安全性は現時点で限定的である。
	120 mg QD N = 75	120 mg QD N = 245	合計 N = 448	
ALT 増加（PT） すべてのグレード グレード≥3	21.3% 9.3%	18.0% 5.3%	19.6% 6.3%	エビデンスの確実性（強さ） • ALT 増加及び AST 増加（基本語）並びに臨床検査評価に基づく肝酵素上昇が，全 SAF グループで一貫して認められた。 不確実性 • ゾンゲルチニブの安全性及び有効性は，既存の中等度（AST 値は問わず，総ビリルビン値が ULN の 1.5 倍超 3 倍以下）又は重度（AST 値は問わず，総ビリルビン値が ULN の 3 倍超）の肝障害を有する患者で確立されていない。既存の中等度又は重度の肝障害を有する患者へのゾンゲルチニブの投与は推奨されない。
AST 増加（PT） すべてのグレード グレード≥3	22.7% 5.3%	15.9% 2.9%	17.9% 4.0%	

ICI の前治療 重要な潜在的リスク	**コホート 1**		**全患者（SAF-3）**		エビデンスの確実性（強さ） • ゾンゲルチニブの投与前 90 日以内に ICI を使用したサブグループで有害事象，グレード 3 以上の有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象の増加傾向が認められた。 o 主に ALT 増加及び AST 増加が占めている。 o ゾンゲルチニブの投与前 90 日以内に ICI を使用したサブグループで貧血，発疹及び発熱の発現割合の増加が認められた。
	ゾンゲルチニブの投与前 90 日以内の ICI 使用	**すべての患者**	**ゾンゲルチニブの投与前 90 日以内の ICI 使用**	**すべての患者**	
	120 mg QD N = 36	120 mg QD N = 75	120 mg QD N = 62	120 mg QD N = 245	
最も重いグレード≥3 の AE	55.6%	45.3%	45.2%	36.3%	不確実性 ゾンゲルチニブの投与前 90 日以内に ICI を使用した患者数が限られている。
治験薬投与中止に至った AE	5.6%	2.7%	8.1%	4.9%	
ALT 増加	27.8%	21.3%	25.8%	18.0%	
AST 増加	27.8%/	22.7%	21.0%	15.9%	

胚・胎児毒性 重要な潜在的リスク *非臨床データに基づくため* *該当なし*	エビデンスの確実性（強さ） • 動物試験の結果と作用機序に基づく潜在的リスクを考慮すると，妊娠中の女性にゾンゲルチニブを投与すると胎児に害を及ぼす可能性がある。 不確実性 • 避妊法を用いているため，臨床データはなく，ゾンゲルチニブの治験で妊娠は報告されていない。

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

AE：有害事象，ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，ICI：免疫チェックポイント阻害薬，PT：基本語，QD：1 日 1 回，SAF：安全性解析対象集団

引用元：5 項，CTD 2.7.4_表 2.1.2: 1～2，CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 7.12.6

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

日本人患者

上述の全体集団で特定された重要なリスクのうち，重要な特定されたリスクの日本人集団での発現割合を表 6.4.1: 2 に示す。日本人集団の患者数及び曝露期間の観点でデータの限界があることを考慮すると，概して，日本人集団と全体集団の安全性プロファイルに明確な違いは認められず，日本人集団に特異的な臨床的に問題となる新たなリスクや安全性の懸念事項は特定されなかった。

表 6.4.1: 2 適応取得を目標とする対象疾患患者に対する推奨用量でのゾンゲルチニブの重要な特定されたリスクの発現割合（日本人集団）

リスク			
肝毒性	**コホート 1**	**全患者（SAF-3）**	
重要な特定されたリスク	120 mg QD N = 9（100.0%）	120 mg QD N = 28（100.0%）	合計 N = 89（100.0%）
ALT 増加（PT）			
すべてのグレード	3 (33.3)	5 (17.9)	11 (12.4)
グレード≥3	1 (11.1)	2 (7.1)	5 (5.6)
AST 増加（PT）			
すべてのグレード	3 (33.3)	5 (17.9)	10 (11.2)
グレード≥3	1 (11.1)	2 (7.1)	4 (4.5)

AE：有害事象，ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，PT：基本語，QD：1 日 1 回，SAF：安全性解析対象集団

引用元：5 項，CTD 5.3.5.2-08_1479-0001 試験_c45076272_Table 15.3.2.1.2: 2，CTD 5.3.5.3-05_c45076143_Table J.1.4: 3

6.5 ベネフィット・リスク評価

HER2 変異陽性 NSCLC は，生命を脅かす疾患であり，進行期の 5 年生存率は 10%未満と低い。心理的及び身体症状の重い負荷により，患者の日常生活に著しい悪影響を及ぼす（6.1.1 項参照）。HER2 変異陽性 NSCLC 患者を対象とした一次治療の標準治療としての標的治療はない。近年，NCCN ガイドラインが改訂され，HER2 変異陽性 NSCLC 患者に対する望ましい二次治療の治療選択肢として，トラスツズマブ デルクステカン（エンハーツ®，T-DXd）が推奨されている。しかしながら，T-DXd の作用機序，静脈内の投与経路及び副作用プロファイルを考慮すると，利便性が高い投与法の，有効で忍容性がある安全な治療選択肢に対する高いアンメットニーズが存在する（6.1.2 項）。

ゾンゲルチニブの臨床的意義が高いことを示した重要なベネフィット（表 6.3: 1）は，ゾンゲルチニブ 120 mg QD の有効性の確固としたエビデンスに基づいている。観察されたベネフィットは，現在利用可能な治療法を超え，患者のニーズに沿っており，がん患者の健康状態に関連する QoL を維持する新たな治療法の需要に対応している。このベネフィットには，経口剤としてのゾンゲルチニブの投与経路が含まれ，本剤形は取扱いが容易で，治療による患者の負担を軽減できると考えられる。Beamion LUNG-1 試験の患者は投与スケジュールを遵守しており，これは患者の受容度が高いことを示している［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Section 10.6］。

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

重要なリスク（表 6.4.1: 1）は，概して可逆的であり，疾患の重篤度及び生命を脅かす性質，並びに臨床診療でその他の治療選択肢が少ないことを考慮すると，医薬品リスク管理計画書に記載する医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動で管理可能であり，受容可能である。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合が低いことから，安全性プロファイルは患者にベネフィットがある限り長く投与を継続できることを示している。

以上より，活性化された HER2（ERBB2）変異を有し，全身治療の治療歴がある進行，切除不能又は転移性 NSCLC 成人患者に対するゾンゲルチニブ 120 mg QD のベネフィット・リスクプロファイルは，良好である。ベネフィット・リスクのフレームワークを表 6.5: 1 に示す。

総括すると，ゾンゲルチニブ 120 mg QD は活性化された HER2（ERBB2）変異を有する，進行，切除不能又は転移性 NSCLC 成人患者に対する臨床的有用性の高い新たな治療選択肢になり得る。

表 6.5: 1 Beamion-LUNG-1 試験の第 Ib 相のコホート 1 に基づくゾンゲルチニブの質的ベネフィット・リスクのフレームワーク– 推奨用量 120 mg QD

側面	エビデンス及び不確実性	結論
状況の分析	転移性 NSCLC の 5 年生存率は 10%未満である。患者調査によると，多くの患者で重大な症状及び疾患による負荷を伴う。HER2 は EGFR を含む ErbB 受容体チロシンキナーゼファミリー内の癌遺伝子である。HER2 変異はドライバー変異として同定されており，NSCLC 患者の 2～4%にみられる。 LC-SCRUM-Asia の報告では，最も多くみられる変異はエクソン 20 挿入変異で 79%，続いてエクソン 20 以外の TKD 変異で 10%，細胞外変異は 7%で，膜貫通型ではわずか 3%でみられる。	進行又は転移性 NSCLC 患者は予後不良で，身体的及び精神的症状の負荷が大きい。本疾患患者のサブセットで，HER2 変異はドライバー変異として同定されている。HER2 シグナル伝達の特異的阻害は，有望な治療戦略であると考えられる。 LC-SCRUM-Asia の報告では，HER2 変異 NSCLC 患者のうち，HER2 非 TKD 変異を有する NSCLC 患者の割合はわずか 10%であり，患者数は非常に限られている。
現行の治療選択肢	HER2 変異陽性 NSCLC 患者は，一次治療として，抗 PD-1/PD-L1 モノクローナル抗体を併用する又は併用しないプラチナ製剤による化学療法，若しくはベバシズマブを併用する化学療法で治療されているが，有効性は限られている。HER2 変異陽性 NSCLC 患者の一次治療の標準治療としての標的治療はない。 前治療ありの場合，肺癌診療ガイドライン 2024 年版では，二次治療の治療選択肢として ADC の T-DXd を推奨している。	現在選択可能な治療法は，限られた有効性及び/又はその作用機序により，QoL に悪影響を及ぼす重度の毒性及び副作用を引き起こす可能性がある。 ゾンゲルチニブは，HER2 特異的かつ野生型 EGFR を阻害しない有効な治療法であり，管理可能で予測可能な安全性プロファイルを有する。経口投与のため，利便性が高く安全な投与法である。

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

表 6.5: 1 Beamion-LUNG-1 試験の第 Ib 相のコホート 1 に基づくゾンゲルチニブの質的ベネフィット・リスクのフレームワーク– 推奨用量 120 mg QD（続き）

側面	エビデンス及び不確実性	結論
有効性（重要なベネフィット）	客観的奏効（HER2 TKD 変異） 2 用量（ゾンゲルチニブ 120 mg QD 及び 240 mg QD）で，基準とする ORR（30%）に対して，確定された ORR で統計学的有意性が示された。また，2 用量の確定された ORR は，現在，米国及び本邦で承認されている唯一の HER2 標的治療薬での確定された ORR を超えていた。 治療効果の持続性（HER2 TKD 変異） 本申請のデータカットオフ日時点のデータは，治療効果の持続性を裏付けている。 HER2 非 TKD 変異非扁平上皮 NSCLC 患者に対する治療効果 ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群 18 名のうち，12 名が評価可能であり，細胞外ドメイン変異では ORR 33.3%，膜貫通型ドメイン変異では ORR 60.0%であった。 HER2 を標的とした ADC（T-DXd を含む）による治療歴がある患者に対する治療効果 ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群 31 名で ORR 41.9%，うち CR は 3.2%で認められた。DOR はフォローアップ期間が短いため，本申請に含めておらず，53.8%が治療継続中であった。 CNS 病変での抗腫瘍活性 無症候性の脳転移を有する患者 27 名では ORR 37.0%, 活動性の脳転移を有する患者 30 名では，ORR 26.7%が認められた（RANO-BM に従った評価）。 経口投与	このデータは，活性化された HER2 変異を有する（かつ全身治療歴を有する）進行，切除不能又は転移性 NSCLC の成人患者に対し，ゾンゲルチニブの明らかなベネフィットを示している。認められたベネフィットは，現在利用可能な治療法のベネフィットを上回る。
安全性（重要なリスク）	有害事象はほとんどが軽度又は中等度であった。治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた患者は少数であった。有害事象は管理可能で，概して可逆的であった。副作用として，下痢，悪心，ALT 増加，AST 増加，発疹，皮膚乾燥及びそう痒症が特定された。ゾンゲルチニブの重要なリスクとして肝毒性が特定されている。ICI による前治療の後にゾンゲルチニブを使用すること，及び胚毒性は，重要な潜在的リスクである。	特定されたすべてのリスクは，適切なリスク軽減措置により軽減可能である。
リスク管理	添付文書の「警告」及び「使用上の注意」は，重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに十分に対処していると考える。また，特定の副作用の管理方法に関するガイダンスを添付文書に示している。非臨床試験の結果又は潜在的なクラスエフェクトに基づき，可能性のある有害事象を綿密にモニタリングする。	既知のリスクは十分に明らかにされており，これらのリスクの適切な管理のための推奨を添付文書に示している。

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

ADC：抗体薬物複合体，ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，CNS：中枢神経系，DOR：奏効期間，EGFR：上皮成長因子受容体，HER2：ヒト上皮成長因子受容体2，ICI：免疫チェックポイント阻害薬，NSCLC：非小細胞肺癌，ORR：客観的奏効率，PD-1：プログラム細胞死-1，QD：1日1回，QoL：クオリティオブライフ，RANO-BM：Response Assessment in Neuro-Oncology 脳転移基準，T-DXd：トラスツズマブ デルクステカン，TKD：チロシンキナーゼドメイン

日本人患者でのベネフィット・リスク評価

日本人集団でも全体集団と同様に本剤の臨床的に意義のある有効性が期待でき，また，日本人集団に特有の安全性の懸念は認められなかった。

HER2 変異陽性 NSCLC 患者に対する治療方針や治療選択肢及びその限界は国内外で同様である。全体集団で確認されたベネフィットは日本人患者のニーズにも合致しており，HER2 変異陽性 NSCLC 患者に特化した，毒性が低く有効な新たな HER2 標的療法に対する要望を満たしている。疾患の重篤性及び生命を脅かし得る性質と，臨床診療で使用されている現在の治療選択肢の限界を考慮すると，重要なリスクは本邦の臨床現場でも医薬品リスク管理計画書に記載する医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動で管理可能で受容可能である［CTD 1.8］。

以上より，HER2 変異を有し，全身治療の治療歴がある，進行，切除不能又は転移性 NSCLC 成人患者に対するゾンゲルチニブ 120 mg QD 投与のベネフィット・リスクプロファイルは，日本人患者で期待されるベネフィットがリスクを上回る。このことから，ゾンゲルチニブ 120 mg QD は日本人の HER2（ERBB2）遺伝子変異陽性の切除不能な進行・転移性の NSCLC を有する成人患者に対しても臨床的有用性の高い新たな治療選択肢になり得る。

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

7. 付録

表 7: 1 ゾンゲルチニブの効能又は効果における HER2 遺伝子変異陽性と判断される遺伝子変異リスト及びその根拠

ドメイン	エクソン	変異の種類	変異型	Ba/F3増殖アッセイ (1) IC_{50} [nmol/L]	Ba/F3増殖アッセイ (2) IC_{50} [nmol/L]	COSMIC/ Foundation Medicine Insights	OncoKB: Oncogenic	公表論文	LC-SCRUM-Asia (例) [15]	登録例数 (例)	患者ごとの最良総合効果*（コホート/投与量） *2024年11月29日カットオフ，中央独立判定（コホート3を除く）
チロシンキナーゼドメイン (TKD)	18	欠失/挿入変異	E698_P699insLL	-	8.61	-	-	[11]	1	-	
	18	点変異	V697L	3	0.39	○	-	[17]	-	-	
	18	点変異	**G727A**	1	3.14	○	-	[21]	1	-	
	18	点変異	**T733I**	1	0.33	○	○	[5, 17]	1	1	SD (3 /120 mg)
	19	点変異	**L755A**	9	12.46	○	○	[5, 6, 17]	1	1	PR (1 /240 mg)
	19	点変異	**L755P**	25	43.61	○	○	[4, 5, 6, 17]	6	7	2 PR (1 /120 mg), 3 PR (1 /240 mg), PD (4 /120 mg), SD (5 /120 mg)
	19	点変異	**L755F**	-	-	○	○	[23]	1	-	
	19	点変異	**L755S**	-	25.30	○	○	[5, 12, 17]	10	-	
	19	点変異	L755M	-	0.54	○	-	[9]	-	-	
	19	点変異	L755W	-	-	○	○	[22]	-	-	
	19	点変異	**I767M**	2	0.64	○	○	[9]	5	1	SD (1 /240 mg)
	19	点変異	D769N	-	0.36	○	-	[17]	-	1	SD (1 /120 mg)
	19	点変異	**D769Y**	4	0.44	○	○	[1, 4, 5, 12]	6	-	
	19	点変異	**D769H**	1	0.12	○	○	[1, 4, 5, 12]	1	-	
	20	挿入/欠失挿入	**A775_G776insSVMA**	3	-	○	○	[5]	3	2	PR (4 /120 mg), SD (5 /120 mg)
	20	挿入/欠失挿入	**A775_G776insVVMA**	7	-	○	○	[7]	-	3	PR (1 /120 mg), SD (1 /120 mg), PR (1 /240 mg)
	20	挿入/欠失挿入	**A775_G776insYVMA**	16	16.12	○	○	[1−6]	210	128	5 CR (1 /120 mg), 34 PR (1 /120 mg), 10 SD (1 /120 mg), CR (1 /240 mg), 29 PR (1 /240 mg), 4 SD (1 /240 mg), 11 PR (4 /120 mg), 6 SD (4 /120 mg), SD (4 /240 mg), CR (5 /120 mg), 8 PR (5 /120 mg), 8 SD (5 /120 mg), NE (5 /120 mg), 4 PR (5 /240 mg), 2 SD (5 /240 mg), CR (3 /120 mg), SD (3

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

ドメイン	エクソン	変異の種類	変異型	Ba/F3増殖アッセイ (1) IC_{50} [nmol/L]	Ba/F3増殖アッセイ (2) IC_{50} [nmol/L]	COSMIC/ Foundation Medicine Insights	OncoKB: Oncogenic	公表論文	LC-SCRUM-Asia (例) [15]	登録例数 (例)	患者ごとの最良総合効果*（コホート/投与量） *2024年11月29日カットオフ，中央独立判定（コホート3を除く）
											/120 mg), PD (3 /120 mg)
	20	挿入/欠失挿入	**G776_V777insL**	-	0.34	○	○	[17]	-	-	
	20	挿入/欠失挿入	**G776_V777insVGC**	-	1.37	○	○	[17]	-	-	
	20	挿入/欠失挿入	**G776_V777>AVGCV**	-	-	○	○	[5]	-	-	
	20	挿入/欠失挿入	**G776_V777>AVCV**	-	-	○	○	[5]	-	-	
	20	挿入/欠失挿入	**G776>LC**	4	-	○	○	[4]	7	3	SD (1 /120 mg), 2 PR (1 /240 mg)
	20	挿入/欠失挿入	**G776>VC**	15	-	○	○	[5, 6, 17]	43	14	PR (1 /120 mg), 2 SD (1 /120 mg), 2 PR (1 /240 mg), SD (1 /240 mg), 2 PR (4 /120 mg), SD (4 /120 mg), PR (5 /120 mg), 2 SD (5 /120 mg), PR (3 /120 mg), SD (3 /120 mg)
	20	挿入/欠失挿入	**G776>VV**	11	-	○	-	[8]	3	-	
	20	挿入/欠失挿入	**V777_G778insC**	-	-	○	○	[5]	3	-	
	20	挿入/欠失挿入	**V777_G778insCG**	1	0.14	○	○	-	-	-	
	20	挿入/欠失挿入	**V777_G778insV**	-	-	○	○	-	-	-	
	20	挿入/欠失挿入	**V777_S779dup**	-	0.25	○	○	-	-	-	
	20	挿入/欠失挿入	**G778_S779insG**	-	-	○	○	[9]	-	-	
	20	挿入/欠失挿入	**G778_S779insCPG**	-	-	○	○	[7]	-	1	PR (5 /120 mg)
	20	挿入/欠失挿入	**P780_Y781insGSP**	3	3.28	○	○	[1, 5, 10, 17]	22	21	6 PR (1 /120 mg), 2 SD (1 /120 mg), 3 PR (1 /240 mg), SD (1 /240 mg), 2 PR (4 /120 mg), SD (4 /120 mg), NE (4 /120 mg), 2 PR (5 /120 mg), 2 SD (5 /120 mg), SD (5 /240 mg)
	20	挿入/欠失挿	E770_A771insGIRD	-	-	○	○	-	-	-	

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

ドメイン	エクソン	変異の種類	変異型	Ba/F3増殖アッセイ (1) IC_{50} [nmol/L]	Ba/F3増殖アッセイ (2) IC_{50} [nmol/L]	COSMIC/ Foundation Medicine Insights	OncoKB: Oncogenic	公表論文	LC-SCRUM-Asia (例) [15]	登録例数 (例)	患者ごとの最良総合効果*（コホート/投与量） *2024年11月29日カットオフ，中央独立判定（コホート3を除く）
		入									
	20	挿入/欠失挿入	Y772_V773insMMAY	-	-	-	○	-	-	1	PR (1 /120 mg)
	20	挿入/欠失挿入	Y772_V773insVMAT	-	-	-	○	-	-	-	
	20	挿入/欠失挿入	Y772_V773insVMAA	-	-	-	○	-	-	-	
	20	挿入/欠失挿入	V773_M774insWTYV	-	-	-	○	-	-	1	SD (1 /240 mg)
	20	挿入/欠失挿入	V773_M774insM	-	-	-	○	-	-	-	
	20	挿入/欠失挿入	M774_A775insAV	-	-	-	○	-	-	-	
	20	挿入/欠失挿入	A775_G776insV	-	-	-	○	[15]	3	-	
	20	挿入/欠失挿入	A775_G776insTVMA	-	-	-	○	[16]	-	-	
	20	挿入/欠失挿入	A775_G776insYVMS	-	-	-	○	-	-	-	
	20	挿入/欠失挿入	A775_G776insVAG	-	-	-	○	-	-	-	
	20	挿入/欠失挿入	A775_G776insC	-	-	-	○	-	-	-	
	20	挿入/欠失挿入	V777_G778insGLP	-	-	-	○	-	-	-	
	20	挿入/欠失挿入	G778_S779insLPS	-	1.91	○	○	-	-	-	
	20	挿入/欠失挿入	G776>AVGC	4	-	-	○	[5]	-	-	
	20	挿入/欠失挿入	G776>IC	-	-	-	○	-	-	-	
	20	点変異, 挿入/欠失挿	G776S, V777_G778insE	5	-	○	-	-	-	-	

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

ドメイン		エクソン	変異の種類	変異型	Ba/F3増殖アッセイ (1) IC_{50} [nmol/L]	Ba/F3増殖アッセイ (2) IC_{50} [nmol/L]	COSMIC/ Foundation Medicine Insights	OncoKB: Oncogenic	公表論文	LC-SCRUM-Asia (例) [15]	登録例数 (例)	患者ごとの最良総合効果*（コホート/投与量） *2024年11月29日カットオフ，中央独立判定（コホート3を除く）
			入									
		20	点変異	**G776A**	5	-	○	○	-	-	-	
		20	点変異	**G776C**	-	0.46	○	○	[5, 13]	4	-	
		20	点変異	**G776L**	-	2.08	○	○	[5, 14]	-	1	PR (1 /240 mg)
		20	点変異	**G776V**	1	0.79	○	○	[1, 9]	2	3	PR (1 /120 mg), SD (1 /120 mg), PR (1 /240 mg)
		20	点変異	G776R	-	-	-	○	-	-	-	
		20	点変異	G776S	-	1.27	○	○	[9]	-	-	
		20	点変異	V777A	-	-	-	-	[24]	-	-	
		20	点変異	**V777L**	1	0.51	○	○	[1, 4, 5, 12]	6	2	PR (4 /120 mg), SD (4 /120 mg)
		20	点変異	V777M	-	0.12	○	○	[9]	-	1	PR (1 /120 mg)
		19/20	点変異	V777L, L755S	-	-	○	○	[5, 12]	-	1	PR (1 /240 mg)
		19/20	点変異	V777L, D769Y	-	-	○	○	[1, 4, 5, 12]	-	2	SD (1 /120 mg), PR (1 /240 mg)
		21	点変異	**V842I**	7	0.45	○	○	[1, 4, 5, 12]	3	1	PD (1 /120 mg)
		21	点変異	**T862A**	11	12.35	○	○	[1, 5]	1	-	
		21	点変異	T862I	-	-	-	○	[17]	-	-	
		21	点変異	**L869R**	2	3.14	○	○	[1, 17]	1	-	
Non-TKD	細胞外	7	点変異	D277Y	-	0.32	○	○	[9]	-	2	SD (3 /120 mg), SD (3 /240 mg)
	細胞外	8	点変異	S310F	4	0.51	○	○	[17, 18]	24	7	3 PR (3 /120 mg), SD (3 /120 mg), 2 PD (3 /120 mg), PD (3 /240 mg)
	細胞外	8	点変異	S310Y	2	0.32	○	○	[17]	8	4	3 PD (3 /120 mg), NE (3 /120 mg)
	細胞外	8	点変異	S310P	-	-	-	○	-	-	-	
	細胞外	8	点変異	S335C	4	-	○	-	[5]	-	-	
	膜貫通	17	点変異	V659E	-	4.12	○	○	[17, 19]	9	6	3 PR (3 /120 mg), 2 SD (3 /120 mg), PD (3 /120 mg)
	膜貫通	17	点変異	V659D	2	-	○	○	[20]	-	1	PR (3 /240 mg)
	膜貫通	17	点変異	G660D	3	4.62	○	○	[19]	2	1	SD (3 /120 mg)
	膜近	17	点変異	R678Q	-	-	○	○	[17, 19]	2	1	SD (3 /240 mg)

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

ドメイン		エクソン	変異の種類	変異型	Ba/F3増殖アッセイ (1) IC_{50} [nmol/L]	Ba/F3増殖アッセイ (2) IC_{50} [nmol/L]	COSMIC/ Foundation Medicine Insights	OncoKB: Oncogenic	公表論文	LC-SCRUM-Asia (例) [15]	登録例数 (例)	患者ごとの最良総合効果*（コホート/投与量） *2024年11月29日カットオフ，中央独立判定（コホート3を除く）
	傍											
	細胞内	22	点変異	R896C	-	0.78	○	-	[9]	-	-	
	細胞内	22	点変異	R896H	-	-	○	-	-	-	-	
	細胞内	23	点変異	R929W	4	-	-	-	-	-	-	

Bold: rTS

Ba/F3 増殖アッセイ (1): ゾンゲルチニブの存在下又は非存在下で EGFR WT，HER2 WT 又は HER2 バリアントを発現させた Ba/F3 細胞を 3 日間培養し，細胞の増殖を CellTiter-Glo®（Promega）により測定した［CTD 4.2.1.1-03_n00283036］。

Ba/F3 増殖アッセイ (2): ゾンゲルチニブの HER2 変異依存的な細胞増殖に対する抑制プロファイルを，Ba/F3 細胞を用いたハイスループットスクリーニングアッセイ（mixed-all-nominated-mutants-in-one method［MANO］法）を用いて評価した［CTD 4.2.1.1-02_VV-NC-108532］。

参考文献

1. Wilding B, Scharn D, Böse D, et al. Discovery of potent and selective HER2 inhibitors with efficacy against HER2 exon 20 insertion-driven tumors, which preserve wild-type EGFR signaling. Nat Cancer. 2022. 3(7): 821-836. (CTD 5.4-85)
2. Ahn BC, Han YJ, Kim HR, et al.. Real World Characteristics and Clinical Outcomes of HER2-Mutant Non–Small Cell Lung Cancer Patients Detected by Next-Generation Sequencing. Cancer Res Treat. 2022. 55(2): 488-497. (CTD 5.4-101)
3. Friedlaender A, Subbiah V, Russo A, et al. EGFR and HER2 exon 20 insertions in solid tumours: from biology to treatment. Nat Rev Clin Oncol. 2022. 19(1): 51-69. (CTD 5.4-86)
4. Robichaux JP, Elamin YY, Vijayan RSK, 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.e7. (CTD 5.4-09)
5. Zeng J, Ma W, Young RB, et al. Targeting HER2 genomic alterations in non-small cell lung cancer. J Natl Cancer Cent. 2021. 1(2): 58-73. (CTD 5.4-87)
6. Wei X, Gao X, Zhang X, et al. Mutational landscape and characteristics of ERBB2 in non‐small cell lung cancer. Thorac Cancer. 2020. 11(6): 1512-1521. (CTD 5.4-88)

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

7. Hong L, Patel S, Drusbosky LM, et al. Molecular landscape of ERBB2 alterations in 3000 advanced NSCLC patients. npj Precis Oncol. 2024. 8(1): 217. (CTD 5.4-75)
8. Yang G, Xu H, Hu J, et al. Specific HER2 Exon 20 Gly776 Deletion-Insertions in Non-Small Cell Lung Cancer: Structural Analysis and Sensitivity to HER2-Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors. Front Pharmacol. 2022. 13: 806737. (CTD 5.4-89)
9. Nagano M, Kohsaka S, Ueno T, et al. High-throughput functional evaluation of variants of unknown significance in ERBB2. Clin Cancer Res. 2018. 24(20): 5112-5122. (CTD 5.4-90)
10. Kosaka T, Tanizaki J, Paranal RM, et al. Response Heterogeneity of EGFR and HER2 Exon 20 Insertions to Covalent EGFR and HER2 Inhibitors. Cancer Res. 2017. 77(10): 2712-2721. (CTD 5.4-91)
11. Yin Y, Song L, Shi D, et al. Identification of Recurrent Insertions and Deletions in Exon 18 and 19 of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 as Potential Drivers in Non–Small-Cell Lung Cancer and Other Cancer Types. JCO Precis Oncol. 2022. 6(6): e2100325. (CTD 5.4-92)
12. Bose R, Kavuri SM, Searleman AC, et al. Activating HER2 Mutations in HER2 Gene Amplification Negative Breast Cancer. Cancer Discov. 2013. 3(2): 224-237. (CTD 5.4-93)
13. Garrido-Castro AC, Felip E. HER2 driven non-small cell lung cancer (NSCLC): potential therapeutic approaches. Transl Lung Cancer Res. 2013. 2(2): 122-127. (CTD 5.4-102)
14. Cappuzzo F, Bemis L, Varella-Garcia M. HER2 Mutation and Response to Trastuzumab Therapy in Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2006. 354(24): 2619-2621. (CTD 5.4-94)
15. Kato Y, Udagawa H, Matsumoto S, et al. Efficacy of immune checkpoint inhibitors plus platinum-based chemotherapy as 1st line treatment for patients with non-small cell lung cancer harboring HER2 mutations: Results from LC-SCRUM-Asia. Lung Cancer. 2024. 107992. (CTD 5.4-95)
16. Goto K, Goto Y, Kubo T, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Mutant Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer: Primary Results From the Randomized, Phase II DESTINY-Lung02 Trial. J Clin Oncol. 2023. 41(31): 4852-4863. (CTD 5.4-96)
17. Hyman DM, Piha-Paul SA, Won H, et al. HER kinase inhibition in patients with HER2- and HER3-mutant cancers. Nature. 2018. 554(7691): 189-194. (CTD 5.4-97)
18. Greulich H, Kaplan B, Mertins P, et al. Functional analysis of receptor tyrosine kinase mutations in lung cancer identifies oncogenic extracellular domain mutations of ERBB2. Proc Natl Acad Sci. 2012. 109(36): 14476-1481. (CTD 5.4-98)

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

19. Pahuja KB, Nguyen TT, Jaiswal BS, et al. Actionable Activating Oncogenic ERBB2/HER2 Transmembrane and Juxtamembrane Domain Mutations. Cancer Cell. 2018. 34(5): 792-806.e5. (CTD 5.4-99)
20. Sun C, Xu Y, Wang X, et al. Successful treatment of Afatinib plus Apatinib using for a lung adenocarcinoma patient with HER-2 V659D mutation: a rare case report. Anti-Cancer Drugs. 2021. 32(4): 469-473. (CTD 5.4-100)
21. Nayar U, Cohen O, Kapstad C, Cuoco MS, Waks AG, Wander SA, et al. Acquired HER2 mutations in ER+ metastatic breast cancer confer resistance to estrogen receptor–directed therapies. Nat Genet. 2019;51(2):207–16. (CTD 5.4-123)
22. Bose R, Kavuri SM, Searleman AC, Shen W, Shen D, Koboldt DC, et al. Activating HER2 Mutations in HER2 Gene Amplification Negative Breast Cancer. Cancer Discov. 2013;3(2):224–37. (CTD 5.4-93)
23. Eng J, Hsu M, Chaft JE, Kris MG, Arcila ME, Li BT. Outcomes of chemotherapies and HER2 directed therapies in advanced HER2-mutant lung cancers. Lung Cancer. 2016;99:53–6. (CTD 5.4-124)
24. González-Alonso P, Chamizo C, Moreno V, Madoz-Gúrpide J, Carvajal N, Daoud L, et al. Pyrosequencing-Based Assays for Rapid Detection of HER2 and HER3 Mutations in Clinical Samples Uncover an E332E Mutation Affecting HER3 in Retroperitoneal Leiomyosarcoma. Int J Mol Sci. 2015;16(8):19447–57. (CTD 5.4-125)

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

8. 参考文献

8.1 公表資料

P09-00886 Perera SA, Lia D, Shimamura T, et al. HER2YVMA drives rapid development of adenosquamous lung tumors in mice that are sensitive to BIBW2992 and rapamycin combination therapy. Proc Natl Acad Sci USA. 2009. 106(2): 474-479. (CTD 5.4-107)

P09-12413 Guidance for industry: drug-induced liver injury: premarketing clinical evaluation (July 2009). 2009. (CTD 5.4-01)

P12-10174 Greulich H, Kaplan B, Mertins P, et al. Functional analysis of receptor tyrosine kinase mutations in lung cancer identifies oncogenic extracellular domain mutations of ERBB2. Proc Natl Acad Sci. 2012. 109(36): 14476-14481. (CTD 5.4-98)

P13-05288 Mazieres J, Peters S, Lepage B, et al. Lung cancer that harbors a HER2 mutation: epidemiologic characteristics and therapeutic perspectives. J Clin Oncol. 2013. 31(16): 1997-2003. (CTD 5.4-02)

P14-02931 Roskoski R. The ErbB/HER family of protein-tyrosine kinases and cancer. Pharmacol Res. 2014;79:34– 74. (CTD 5.4-120)

P15-02373 Blumenthal GM, Karuri SW, Zhang H, et al. Overall response rate, progression-free survival, and overall survival with targeted and standard therapies in advanced non-small-cell lung cancer: a US Food and Drug Administration trial-level and patient-level analyses. J Clin Oncol. 2015. 33(9): 1008-1014. (CTD 5.4-04)

P16-04204 Mazieres J, Barlesi F, Filleron T, et al. Lung cancer patients with HER2 mutations treated with chemotherapy and HER2-targeted drugs: results from the European EUHER2 cohort. Ann Oncol. 2016. 27(2): 281-286. (CTD 5.4-05)

P16-08701 Eng J, Hsu M, Chaft JE, Kris MG, Arcila ME, Li BT. Outcomes of chemotherapies and HER2 directed therapies in advanced HER2-mutant lung cancers. Lung Cancer. 2016;99:53–6. (CTD 5.4-124)

P17-06963 Kosaka T, Tanizaki J, Paranal RM, et al. Response Heterogeneity of EGFR and HER2 Exon 20 Insertions to Covalent EGFR and HER2 Inhibitors. Cancer Res. 2017. 77(10): 2712-2721. (CTD 5.4-91)

P17-03653 Ou SHI, Schrock AB, Bocharov EV, Klempner SJ, Haddad CK, Steinecker G, et al. HER2 transmembrane domain (TMD) mutations (V659/G660) that stabilize homo- and heterodimerization are rare oncogenic drivers in lung adenocarcinoma that respond to afatinib. J Thorac Oncol; 2017; 12(3); 446-457. (CTD 5.4-117)

P18-03589 Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. KEYNOTE-189 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2018. 378(22): 2078-2092. (CTD 5.4-06)

P18-06426 Nagano M, Kohsaka S, Ueno T, et al. High-throughput functional evaluation of variants of unknown significance in ERBB2. Clin Cancer Res. 2018. 24(20): 5112-5122. (CTD 5.4-90)

P18-11881 Pahuja KB, Nguyen TT, Jaiswal BS, et al. Actionable Activating Oncogenic ERBB2/HER2 Transmembrane and Juxtamembrane Domain Mutations. Cancer Cell. 2018. 34(5): 792-806.e5. (CTD 5.4-99)

P19-01233 Li J. Diarrhea with HER2-targeted agents in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. J Clin Pharmacol. 2019. 59(7): 935-946. (CTD 5.4-07)

P19-01288 Ministry of Health, Labour and Welfare. Guideline on drug interaction for drug development and appropriate provision of information. https://www.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T190212I0040.pdf (access date: 2019-02-12). 2019. (CTD 5.4-08)

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

P19-05099 Schoenfeld AJ, Arbour KC, Rizvi H, et al. Severe immune-related adverse events are common with sequential PD-(L)1 blockade and osimertinib. Ann Oncol. 2019. 30(5): 839-844. (CTD 5.4-80)

P19-09678 Robichaux JP, Elamin YY, Vijayan RSK, 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 5.4-09)

P19-10412 Connell CM, Doherty GJ. Activating HER2 mutations as emerging targets in multiple solid cancers. ESMO Open. 2017. 2: e000279. (CTD 5.4-10)

P20-09250 Jebbink M, Langen AJ, de Boelens MC, et al. The force of HER2 - a druggable target in NSCLC? Cancer Treat Rev. 2020. 86: 101996. (CTD 5.4-11)

P21-01779 Sun C, Xu Y, Wang X, et al. Successful treatment of Afatinib plus Apatinib using for a lung adenocarcinoma patient with HER-2 V659D mutation: a rare case report. Anti-Cancer Drugs. 2021. 32(4): 469-473. (CTD 5.4-100)

P21-06777 Yang S, Wang Y, Zhao, et al. Exon 20 YVMA insertion is associated with high incidence of brain metastasis and inferior outcome of chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer patients with HER2 kinase domain mutations. Transl Lung Cancer Res. 2021. 10(2): 753-765. (CTD 5.4-12)

P21-07836 Han H, Li S, Chen T, Fitzgerald M, Liu S, Peng C, et al. Targeting HER2 Exon 20 Insertion–Mutant Lung Adenocarcinoma with a Novel Tyrosine Kinase Inhibitor Mobocertinib. Cancer Res. 2021 Oct 15;81(20):5311-5324. (CTD 5.4-115)

P21-11010 Guideline on the investigation of drug interactions (21 June 2012, CPM P/EWP/560/95/rev. 1 corr. 2). https://www.ema.europa.eu/en/investigation-drug-interactions#current-effective-version---under-revision-section (access date: 2021-11-22). 2012. (CTD 5.4-13)

P22-01260 Ren S, Wang J, Ying J, et al. Consensus for HER2 alterations testing in non-small-cell lung cancer. ESMO Open. 2022. 7(1): 100395. (CTD 5.4-14)

P22-02347 Yang G, Xu H, Hu J, et al. Specific HER2 Exon 20 Gly776 Deletion-Insertions in Non-Small Cell Lung Cancer: Structural Analysis and Sensitivity to HER2-Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors. Front Pharmacol. 2022. 13: 806737. (CTD 5.4-89)

P22-02412 Riudavets M, Sullivan I, Abdayem P, et al. Targeting HER2 in non-small-cell lung cancer (NSCLC): a glimpse of hope? An updated review on therapeutic strategies in NSCLC harbouring HER2 alterations. ESMO Open. 2021. 6(5): 100260. (CTD 5.4-15)

P22-03235 Solomon BJ, Loong HH, Summers Y, et al. Correlation between treatment effects on response rate and progression-free survival and overall survival in trials of targeted therapies in molecularly enriched populations. ESMO Open. 2022. 7(2): 100398. (CTD 5.4-16)

P22-03780 Yin Y, Song L, Shi D, et al. Identification of Recurrent Insertions and Deletions in Exon 18 and 19 of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 as Potential Drivers in Non–Small-Cell Lung Cancer and Other Cancer Types. JCO Precis Oncol. 2022. 6: e2100325. (CTD 5.4-92)

P22-04048 Le X, Cornelissen R, Garassino M, et al. Poziotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring HER2 Exon 20 Insertion Mutations After Prior Therapies: ZENITH20-2 Trial. J Clin Oncol. 2021. 40(7): 710-718. (CTD 5.4-82)

P22-06610 Wilding B, Scharn D, Boese D, et al. Discovery of potent and selective HER2 inhibitors with efficacy against HER2 exon 20 insertion-driven tumors, which preserve wild-type EGFR signaling. Nat Cancer. 2022. 3(7): 821-836. (CTD 5.4-85)

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

P22-08198 Metro G, Giglio A de, Ricciuti B, et al. Advanced non-small-cell lung cancer: how to manage EGFR and HER2 exon 20 insertion mutation-positive disease. Drugs Context 2022. 11: 2022-3-9. (CTD 5.4-17)

P22-09799 Tan AC, Tan DSW. Targeted therapies for lung cancer patients with oncogenic driver molecular alterations. J Clin Oncol. 2022. 40(6): 611-625. (CTD 5.4-18)

P23-00403 Zeng J, Ma W, Young RB, et al. Targeting HER2 genomic alterations in non-small cell lung cancer. J Natl Cancer Cent. 2021. 1(2): 58-73. (CTD 5.4-87)

P23-01668 Offin M, Feldman D, Ni A, et al. Frequency and outcomes of brain metastases in patients with HER2-mutant lung cancers. Cancer. 2019. 125(24): 4380-4387. (CTD 5.4-19)

P23-04434 Sharma M, Dewan A, Diwan H, et al. A narrative review of ERBB2 in non-small cell lung carcinoma. Cancer Res Stat Treat. 2022. 5(1): 97-104. (CTD 5.4-104)

P23-05481 Joret R, Matti N, Beck M, et al. Medication adherence and persistence among patients with non-small cell lung cancer receiving tyrosine kinase inhibitors and estimation of the economic burden associated with the unused medicines. J Oncol Pharm Pract. 2022. 28(5): 1120-1129. (CTD 5.4-20)

P23-06017 Shimoda Y, Yoshida T, Miyakoshi J, et al. Incidence of serious adverse events caused by tyrosine kinase inhibitor treatment following immune checkpoint inhibitor therapy in advanced NSCLC patients with oncogenic driver alterations. Cancer Immunol Immunother. 2023. 72(8): 2613-2621. (CTD 5.4-81)

P23-06433 Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, et al. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow -up. Ann Oncol. 2023. 34(4): 339-357. (CTD 5.4-21)

P23-08906 Chakravarty D, Gao J, Phillips SM, et al. OncoKB: a precision oncology knowledge base. JCO Precis Oncol. 2017. 1. (CTD 5.4-22)

P24-07048 National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines): non-small cell lung cancer (version 10.2024 – September 23, 2024). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf (access date: 2024-10-08). 2024. (CTD 5.4-24)

P24-07355 Jaiyesimi IA, Leighl NB, Ismaila N, et al. Therapy for stage IV non-small cell lung cancer with driver alterations: ASCO living guideline, version 2023.3. J Clin Oncol. 2023. 42(11): e1-e22. (CTD 5.4-105)

P24-08135 Ahn BC, Han YJ, Kim HR, et al. Real World Characteristics and Clinical Outcomes of HER2-Mutant Non–Small Cell Lung Cancer Patients Detected by Next-Generation Sequencing. Cancer Res Treat. 2023. 55(2): 488-497. (CTD 5.4-101)

P24-08136 Garrido-Castro AC, Felip E. HER2 driven non-small cell lung cancer (NSCLC): potential therapeutic approaches. Transl Lung Cancer Res. 2013. 2(2): 122-127. (CTD 5.4-102)

R05-2311 ICH E14: the clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs (ICH harmonised tripartite guideline, recommended for adoption at step 4 of the ICH process on 12 May 2005 by the ICH Steering Committee). www.emea.eu.int. 2005. 1-14. (CTD 5.4-25)

R08-2677 Cappuzzo F, Bemis L, Varella-Garcia M. HER2 Mutation and Response to Trastuzumab Therapy in Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2006. 354(24): 2619-2621. (CTD 5.4-94)

R08-5073 Shigematsu H, Takahashi T, Nomura M, et al. Somatic mutations of the HER2 kinase domain in lung adenocarcinomas. Cancer Res. 2005. 65(6): 1642-1646. (CTD 5.4-27)

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

R09-4830 Brown BD, Badilini F. HL7 aECG implementation guide (March 21, 2005). 2005. (CTD 5.4-29)

R13-0801 Guidance for industry: E14 clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs: questions and answers (R1) (ICH, October 2012). http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guida nces/ucm073161.pdf. 2012. (CTD 5.4-30)

R13-4095 European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): ICH guideline E14 – questions and answers: step 5 (May 2012, EMA/CHMP/ICH/310133/2008). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002878.pdf. 2012. (CTD 5.4-31)

R14-0339 Bose R, Kavuri SM, Searleman AC, et al. Activating HER2 Mutations in HER2 Gene Amplification Negative Breast Cancer. Cancer Discov. 2013. 3(2): 224-237. (CTD 5.4-93)

R14-1546 Brintzenhofe-Szoc KM, Levin TT, Li Y, et al. Mixed anxiety/depression symptoms in a large cancer cohort: prevalence by cancer type. Psychosomatics. 2009. 50(4): 383-391. (CTD 5.4-32)

R16-1875 Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2015. 373(17): 1627-1639. (CTD 5.4-82)

R19-3550 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin. 2018. 68(1): 7-30. (CTD 5.4-76)

R19-3763 Leonetti A, Wever B, Mazzaschi G, et al. Molecular basis and rationale for combining immune checkpoint inhibitors with chemotherapy in non-small cell lung cancer. Drug Resist Updates. 2019. 46: 100644. (CTD 5.4-34)

R20-0261 Guidance for industry: in vitro drug interaction studies - cytochrome P450 enzyme- and transporter-mediated drug interactions (January 2020, clinical pharmacology). https://www.fda.gov/media/134582/download (access date: 2020-01-28). 2020. (CTD 5.4-35)

R21-2025 Arcila ME, Chaft JE, Nafa K, et al. Prevalence, clinicopathologic associations, and molecular spectrum of ERBB2 (HER2) tyrosine kinase mutations in lung adenocarcinomas. Clin Cancer Res. 2012. 18(18): 4910-4918. (CTD 5.4-36)

R21-3804 Hartmaier RJ, Albacker LA, Chmielecki J, et al. High-throughput genomic profiling of adult solid tumors reveals novel insights into cancer pathogenesis. Cancer Res. 2017. 77(9): 2464-2475. (CTD 5.4-37)

R22-0724 Singal G, Miller PG, Agarwala V, et al. Association of patient characteristics and tumor genomics with clinical outcomes among patients with non-small cell lung cancer using a clinicogenomic database. JAMA. 2019. 321(14): 1391-1399. (CTD 5.4-38)

R22-1290 Kluetz PG, Chingos DT, Basch EM, et al. Patient-Reported Outcomes in Cancer Clinical Trials: Measuring Symptomatic Adverse Events With the National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE). Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2016. 36: 67-73. (CTD 5.4-39)

R22-3818 Li BT, Ahn MJ, Goto K, al. Open-label, randomized, multicenter, phase 3 study evaluating trastuzumab deruxtecan (T-DXd) as first-line treatment in patients with unresectable, locally advanced, or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring HER2 exon 19 or 20 mutations (DESTINY-Lung04). J Clin Oncol. 2022. 40(16)(Suppl). (CTD 5.4-40)

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

R22-4370 Mazieres J, Drilon A, Lusque A, et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. Ann Oncol. 2019. 30: 1321-1328. (CTD 5.4-41)

R22-4432 Li BT, Smit EF, Goto Y, et al. Trastuzumab deruxtecan in HER2-mutant non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2022. 386(3): 241-251. (CTD 5.4-42)

R23-0104 Hyman DM, Piha-Paul SA, Won H, et al. HER kinase inhibition in patients with HER2- and HER3-mutant cancers. Nature. 2018. 554(7691): 189-194. (CTD 5.4-97)

R23-0117 Friedlaender A, Subbiah V, Russo A, et al. EGFR and HER2 exon 20 insertions in solid tumours: from biology to treatment. Nat Rev Clin Oncol. 2022. 19: 51-69. (CTD 5.4-86)

R23-0184 Aertgeerts K, Skene R, Yano J, Sang BC, Zou H, Snell G, et al. Structural Analysis of the Mechanism of Inhibition and Allosteric Activation of the Kinase Domain of HER2 Protein. J Biol Chem. 2011;286(21):18756–65. (CTD 5.4-118)

R23-0185 Wei X, Gao X, Zhang X, et al. Mutational landscape and characteristics of ERBB2 in non‐small cell lung cancer. Thorac Cancer. 2020. 11: 1512-1521. (CTD 5.4-88)

R23-0802 Wang Y, Zhang S, Wu F, et al. Outcomes of pemetrexed-based chemotherapies in HER2-mutant lung cancers. BMC Cancer. 2018. 18: 326. (CTD 5.4-43)

R23-0973 Fan YX, Wong L, Ding J, Spiridonov NA, Johnson RC, Johnson GR. Mutational Activation of ErbB2 Reveals a New Protein Kinase Autoinhibition Mechanism*. J Biol Chem. 2008;283(3):1588–96. (CTD 5.4-121)

R23-1259 European Medicines Agency. ICH guideline M12 on drug interaction studies (Step 2b, EMA/CHMP/ICH/652460/2022, 21 July 2022). https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-ich-guideline - m12-drug-interaction-studies-step-2b_en.pdf (access date: 2023-04-05). 2022. (CTD 5.4-44)

R24-0402 American Cancer Society. Lung cancer survival rates (last revised: March 1, 2023). https://www.cancer.org/cancer/types/lung-cancer/detection-diagnosis-staging/sur vival-rates.html#5-year-relative-survival-rates-for-non-small-cell-lung-cancer (access date: 2024-02-02). 2023. (CTD 5.4-45)

R24-0946 Valentine TR, Presley CJ, Carbone DP, et al. Illness perceptions and psychological and physical symptoms in newly diagnosed lung cancer. Health Psychol. 2022. 41(6): 379-388. (CTD 5.4-46)

R24-0947 Sullivan DR, Forsberg CW, Ganzini L, et al. Longitudinal changes in depression symptoms and survival among patients with lung cancer: a national cohort assessment. J Clin Oncol. 2016. 34(33): 3984-3991. (CTD 5.4-47)

R24-0949 Cardellino A, Shah M, Hanlon J, et al. Perspectives_of patients with advanced or metastatic non-small cell lung cancer on symptoms,_impacts on daily activities, and thresholds for meaningful change: a qualitative research study. Front Psychol. 2023. 14: 1217793. (CTD 5.4-48)

R24-0978 Tufmana A, Redmond K, Giannopoulou A, et al. Patient perception of burden of disease and treatment preferences in non-small cell lung cancer: results from a European survey. Lung Cancer (Neth). 2022. 168: 59-66. (CTD 5.4-49)

R24-1024 Frank P, Ciupek A, Varriale P, et al. The lung cancer patient experience and care pathway: a multi-country survey. J Thorac Oncol. 2022. 17(9): S105-S106(Suppl). (CTD 5.4-50)

R24-1025 Wheatley-Price P, Ferris AS, Camargo Barros LH de, et al. Insights into the advanced non-small cell lung cancer patient journey: treatment decision-making, preferences, and quality of life considerations. J Clin Oncol. 2022. 40(16)(Suppl). (CTD 5.4-51)

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

R24-1031 Barlesi F, Scherpereel A, Gorbunova V, et al. Maintenance bevacizumab-pemetrexed after first-line cisplatin-pemetrexed-bevacizumab for advanced nonsquamous nonsmall-cell lung cancer: updated survival analysis of_the AVAPERL (MO22089) randomized phase III trial. Ann Oncol. 2014. 25(5): 1044-1052. (CTD 5.4-52)

R24-1032 Yan M, Tjong M, Chan WC, et al. Dyspnea in patients_with stage IV non-small cell lung cancer: a population-based analysis of disease burden and patterns of care. J Thorac Dis. 2023. 15(2): 494-506. (CTD 5.4-53)

R24-1033 Banzett RBB, Sheridan AR, Baker KM, et al. 'Scared to death' dyspnoea from the hospitalised patient's perspective. BMJ Open Respir Res. 2020. 7(1): e000493. (CTD 5.4-54)

R24-1540 Liao CH, Yu S, Lin KC, et al. The determinants of health-related quality of life among patients with newly diagnosed lung cancer in Taiwan: a cross-sectional study. J Chin Med Assoc. 2023. 86(3): 338-344. (CTD 5.4-55)

R24-2105 FDA guidance: Clinical Trial Considerations to Support Accelerated Approval of Oncology Therapeutics. https://www.fda.gov/media/166431/download (access date: 2024-06-04). 2023. (CTD 5.4-56)

R24-2368 Janne PA, Goto Y, Kubo T, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients with HER2-mutant metastatic non-small cell lung cancer (mNSCLC): Final analysis results of DESTINY-Lung02. J Clin Oncol. 2024. 42(16)(Suppl). (CTD 5.4-57)

R24-2369 Goto K, Goto Y, Kubo T, et al. Trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: primary results from the randomized, phase II DESTINY-Lung02 trial. J Clin Oncol. 2023. 41(31): 4852-4863. (CTD 5.4-58)

R24-3500 Tomizawa K, Suda K, Onozato R, et al. Prognostic and predictive implications of HER2/ERBB2/neu gene mutations in lung cancers. Lung Cancer (Neth). 2011. 74: 139-144. (CTD 5.4-59)

R24-3944 国立がん研究センター. がん種別統計情報（肺）. https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/cancer/12_lung.html (access date: 2024-10-08). 2022. (CTD 5.4-60)

R24-3945 国立がん研究センター. 院内がん登録 2014-2015 年 5 年生存率集計. https://ganjoho.jp/public/qa_links/report/hosp_c/hosp_c_reg_surv/pdf/hosp_c_reg_surv_all_2014-2015.pdf (access date: 2024-10-08). 2023. (CTD 5.4-61)

R24-3946 第一三共株式会社. エンハーツ®点滴静注用 添付文書. https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/430574_4291452D1029_1_09 (access date: 2024-10-08). 2024. (CTD 5.4-62)

R24-3947 岡本浩明，渡辺古志郎，後藤功一ほか. 日本人進行性非小細胞肺癌患者におけるエルロチニブ単剤療法の第 II 相試験統合解析. 日呼吸誌. 2012. 1(3): 190-196. (CTD 5.4-63)

R24-3950 日本肺癌学会. 肺癌患者におけるバイオマーカー検査の手引き. https://www.haigan.gr.jp/wp-content/uploads/2024/08/%E7%B5%B1%E5%90%88%E7%89%88-%E8%82%BA%E7%99%8C%E6%82%A3%E8%80%85%E3%81%AB%E3%81%8A%E3%81%91%E3%82%8B%E3%83%90%E3%82%A4%E3%82%AA%E3%83%9E%E3%83%BC%E3%82%AB%E3%83%BC%E6%A4%9C%E6%9F%BB%E3%81%AE%E6%89%8B%E5%BC%95%E3%81%8D-2024%E5%B9%B47%E6%9C%88_compressed.pdf (access date: 2024-10-08). 2024. (CTD 5.4-65)

R24-3980 国立がん研究センター. 院内がん登録 2022 年全国集計. https://ganjoho.jp/public/qa_links/report/hosp_c/pdf/2022_report.pdf (access date: 2024-10-15). 2022. (CTD 5.4-66)

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

R24-4070 Kato Y, Udagawa H, Matsumoto S, et al. Efficacy of immune checkpoint inhibitors plus platinum-based chemotherapy as 1st line treatment for patients with non-small cell lung cancer harboring HER2 mutations: Results from LC-SCRUM-Asia. Lung Cancer. 2024. 197: 107992. (CTD 5.4-67)

R24-4107 Hong L, Patel S, Drusbosky LM, et al. Molecular landscape of ERBB2 alterations in 3000 advanced NSCLC patients. NPJ Precis. Oncol. 2024. 8: 217. (CTD 5.4-75)

R24-4604 日本肺癌学会. 肺癌診療ガイドライン―悪性胸膜中皮腫・胸腺腫瘍含む 2024 年版． https://www.haigan.gr.jp/publication/guideline/examination/2024/ (access date: 2024-12-05). 2024. (CTD 5.4-103)

R25-1187 Zhou Y, Rideout WM III, Zi T, Bressel A, Reddypalli S, Rancourt R, et al. Chimeric mouse tumor models reveal differences in pathway activation between ERBB family–and KRAS-dependent lung adenocarcinomas. Nat Biotechnol. 2010 Jan;28(1):71-78. (CTD 5.4-116)

R25-1832 Stephens P, Hunter C, Bignell G, Edkins S, Davies H, Teague J, et al. Intragenic ERBB2 kinase mutations in tumours. Nature. 2004;431(7008):525–6. (CTD 5.4-119)

R25-1833 Taylor SS, Kornev AP. Protein kinases: evolution of dynamic regulatory proteins. Trends Biochem Sci. 2011;36(2):65–77. (CTD 5.4-122)

R25-1834 González-Alonso P, Chamizo C, Moreno V, Madoz-Gúrpide J, Carvajal N, Daoud L, et al. Pyrosequencing-Based Assays for Rapid Detection of HER2 and HER3 Mutations in Clinical Samples Uncover an E332E Mutation Affecting HER3 in Retroperitoneal Leiomyosarcoma. Int J Mol Sci. 2015;16(8):19447–57. (CTD 5.4-125)

R25-1835 Nayar U, Cohen O, Kapstad C, Cuoco MS, Waks AG, Wander SA, et al. Acquired HER2 mutations in ER+ metastatic breast cancer confer resistance to estrogen receptor–directed therapies. Nat Genet. 2019;51(2):207–16. (CTD 5.4-123)

8.2 未公表資料

c40377736 Observational and Non-Interventional Study (ONIS) using Existing Data Protocol. 1479-0007. 09 Sep 2022.

c41347438 An open label, Phase I dose escalation trial, with dose confirmation and expansion, of BI 1810631 as monotherapy in patients with advanced or metastatic solid tumours with HER2 abberrations. Other Clinical Report (Dose selection for Phase Ib). 1479-0001. 26 Apr 2023.

c41347760 An open label, Phase I dose escalation trial, with dose confirmation and expansion, of BI 1810631 as monotherapy in patients with advanced or metastatic solid tumours with HER2 abberrations. Clinical Trial Report (Main Analysis Cohort 1 / Primary Analysis Cohort 5). 1479-0001. 25 Oct 2024.

c42938800 An open label, Phase I dose escalation trial, with dose confirmation and expansion, of BI 1810631 as monotherapy in patients with advanced or metastatic solid tumours with HER2 abberrations. Other Clinical Report (Interim Analysis 2 for Cohort 1 and Dose Selection). 08 Dec 2023.

c43193608 Summary of Biopharmaceutics and Associated Analytical Methods. 1479-P01. 25 Oct 2024.

c43193627 Summary of Clinical Pharmacology Studies. 1479-P01. 25 Oct 2024.

c43868623 Summary of Clinical Safety. Zongertinib. 1479-P01. 18 NOV 2024.

c44247865 Modeling as a support for the submission of BI 1810631 in patients with NSCLC. 1479-0001. 21 Oct 2024.

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

c44330729 An open label, Phase I dose escalation trial, with dose confirmation and expansion, of BI 1810631 as monotherapy in patients with advanced or metastatic solid tumours with HER2 abberrations. Brief Textual Summary (Primary Analysis of Cohort 1). 1479-0001. 15 Oct 2024.