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：	2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法
文書作成日：	1 August 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 4
1. 背景及び概観 7
1.1 物理的化学的性質 7
1.2 製剤開発 9
1.2.1 ゾンゲルチニブフィルムコート錠の開発 9
1.2.2 治験に用いたその他のゾンゲルチニブ製剤 16
1.3 溶出試験法 17
1.4 生体試料中薬物濃度測定法の開発 18
1.4.1 血漿及び尿中ゾンゲルチニブ定量法バリデーション 18
1.4.2 臨床試験におけるゾンゲルチニブの定量 21
1.4.3 併用薬及びバイオマーカー定量法バリデーション 21
1.4.4 臨床試験における併用薬及びバイオマーカーの定量 25
2. 個々の試験結果の要約 26
2.1 1479-0003 試験 27
2.2 1479-0010 試験 30
2.3 1479-0019 試験 32
2.4 母集団薬物動態解析 33
2.4.1 1479-0001 試験の最終データに基づく PopPK モデリングによる製剤比較 33
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 36
3.1 バイオアベイラビリティ 36
3.1.1 バイオアベイラビリティ評価に関連するゾンゲルチニブの物理化学特性 36
3.1.2 バイオアベイラビリティ評価に関連するゾンゲルチニブの臨床薬理特性 36
3.1.3 経口製剤の相対的バイオアベイラビリティ 37
3.1.3.1 検討製剤間のバイオアベイラビリティの比較 37
3.1.4 [redacted] 錠の用量間の比較 40
3.1.5 可溶性経口製剤のバイオアベイラビリティ 41
3.2 食事の影響 41
3.3 生物薬剤学的検討の要約及び結論 42
4. 参考文献 43
5. 付録 44
5.1 本文中には含めないが，引用する表 44
5.1.1 ゾンゲルチニブ（BI 1810631）：ヒト血漿及び尿中定量法バリデーションの要約 44
5.1.2 ゾンゲルチニブ（BI 1810631）：臨床試験における血漿及び尿中定量法の要約 68
5.1.3 その他の化合物：生体試料中薬物濃度分析法の性能 77
5.1.4 その他の化合物：臨床試験における定量法の要約 150

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

5.2 本文中には含めないが，引用する図.....174

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

略号一覧表

ADME	Absorption, distribution, metabolism, excretion	吸収，分布，代謝，排泄
Amdt	Amendment	変更書
ANOVA	Analysis of variance	分散分析
[redacted]	[redacted]	[redacted]
AUC	Area under the curve	曲線下面積
AUC_{0-tz}	Area under the plasma concentration-time curve from timepoint 0 h to the timepoint of last measurable plasma concentration t_z	投与後時間 0 から最終定量可能時間 t_z までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	Area under the plasma concentration-time curve from timepoint 0 h to infinity	投与後時間 0 から無限大時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-24}	Area under the plasma concentration-time curve from timepoint 0 h to 24 h post dose	投与後時間 0 から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0-24,ss}$	Area under the plasma concentration-time curve from timepoint 0 h to 24 h post dose at steady-state	定常状態における投与後時間 0 から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-72}	Area under the plasma concentration-time curve from timepoint 0 h to 72 h post dose	投与後時間 0 から 72 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0-tz,norm}$	Dose normalized area under the plasma concentration-time curve from timepoint 0 h to the timepoint of last measurable plasma concentration t_z	用量補正した投与後時間 0 から最終定量可能時間 t_z までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty,norm}$	Dose normalized area under the plasma concentration-time curve from timepoint 0 h to infinity	用量補正した投与後時間 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
6ß-OH	6-beta-Hydroxy	6-β-ヒドロキシ
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCS	Biopharamceutics classification system	ー
BE	Bioequivalence	生物学的同等性
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BID	Bis in die, twice daily	1 日 2 回
BLQ	Below limit of quantification	定量限界未満
BSA	Bovine serum albumin	ウシ血清アルブミン
Caco-2	Immortalized cell line of human colorectal adenocarcinoma cells	ヒト大腸腺癌細胞の不死化細胞株
CI	Confidence interval(s)	信頼区間
CL	Clearance	クリアランス
CL_b	Blood clearance	血液クリアランス
CPI	Coproporphyrin I	コプロポルフィリン I
CPIII	Coproporphyrin III	コプロポルフィリン III
CRO	Contract research organization	開発業務受託機関
CL/F	Apparent clearance	見かけのクリアランス
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
$C_{max,norm}$	Dose normalized maximum plasma concentration	用量補正した最高血漿中濃度

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

CV	Coefficient of variation	変動係数
DDI	Drug-drug interaction	薬物相互作用
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
DQC	Dilution concentration quality control sample	希釈濃度品質管理試料
E_h	Hepatic first-pass extraction ratio	肝抽出率
END QC	Endogenous quality control	内因性濃度確認
ER	Efflux ratio	排出比
F	Absolute bioavailability	絶対的バイオアベイラビリティ
Fa	Fraction of dose absorbed	吸収率
FaSSGF	Fasted State Simulated Gastric Fluid	絶食時人工胃液
FaSSIF	Fasted State Simulated Intestinal Fluid	絶食時人工腸液
FDA	US food and drug administration	米国食品医薬品局
FeSSGF	Fed State Simulated Gastric Fluid	摂食時人工胃液
FeSSIF	Fed State Simulated Intestinal Fluid	摂食時人工腸液
FIM	First in man	ヒト初回投与
F_{rel}	Relative bioavailability	相対的バイオアベイラビリティ
gCV	Geometric Coefficient of Variation	変動係数（幾何）
gMean	Geometric mean	幾何平均
gSE	geometric standard error	幾何標準誤差
h	Hour(s)	時間
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2	ヒト上皮増殖因子受容体 2
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HPMCAS-MG	Hypromellose acetate succinate medium grade	ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル　グレード MG
HQC	High concentration quality control sample	高濃度品質管理試料
iCF	Intended commercial form	市販予定製剤
ID	Identification	識別
IOV	Inter-occasion variability	時期間変動
ISTD	Internal standard	内標準物質
ISR	Incurred sample reanalysis	ー
K2-EDTA	Dipotassium ethylenediaminetetraacetic acid	エチレンジアミン四酢酸二カリウム
L	Liter(s)	リッター
LC-MS/MS	Liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析法
LLOQ	Lower limit of quantification	定量下限
LMQC	Low/medium concentration quality control sample	低中濃度品質管理試料
LQC	Low concentration quality control sample	低濃度品質管理試料
log D	Distribution coefficient	分配係数
log P	Partition coefficient	分配係数
MBq	Mega-becquerel	メガベクレル
mg	Milligram(s)	ミリグラム
min	Minute(s)	分
MQC	Medium concentration quality control sample	中濃度品質管理試料
MW	Molecular weight	分子量

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

mol	Mole(s)	モル
N	Number	ー
nm	Nanometer(s)	ナノメーター
nM	Nanomolar	ナノモル
NMN	1-N-Methylnicotinamide	1-N-メチルニコチンアミド
NONMEM	Nonlinear mixed effect modelling	非線形混合効果モデリング
NSCLC	Non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
p	p-value; probability under the null hypothesis	p 値，帰無仮説下での確率
P_{app}	Intrinsic permeability	見かけの膜透過係数
P-gp	Permeability glycoprotein, multi drug resistance protein MDR-1	透過性糖タンパク質，多剤耐性タンパク質 MDR-1
pH	potential/power of hydrogen; logarithmic scale, inversely indicating the activity of hydrogens in solution	水素イオン指数（溶液中の水素イオン活量の逆数の対数）
PK	Pharmacokinetic	薬物動態
pKa	Acid dissociation constant	酸解離定数
PopPK	Population pharmacokinetic (analysis)	母集団薬物動態（解析）
Q_h	Hepatic blood flow	肝血流量
QC	Quality control	品質管理
QD	Quaque die, once a day	1 日 1 回
R	Reference (treatment)	Reference（投与）
rel	Relative	相対的
RH	Relative humidity	相対湿度
rpm	Rotations per minute	1 分間あたりの回転数
SCM	Stepwise covariate modeling	段階的共変量モデリング
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
SDS	Sodium dodecyl sulfate	ドデシル硫酸ナトリウム
sec	Seconds	秒
SGF	Simulated gastric fluid	人工胃液
SIF	Simulated intestinal fluid	人工腸液
$t_{1/2}$	Half-life	半減期
T	Test (treatment)	Test（投与）
TF1	Trial formulation 1	治験用製剤 1
t_{max}	Timepoint of maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
t_z	Timepoint of last measurable plasma concentration	最終定量可能時間
UK	United Kingdom	英国
ULOQ	Upper limit of quantification	定量上限
USP	United States Pharmacopeia	米国薬局方
UV/VIS	Ultraviolet and visible spectroscopy	紫外可視分光法
w/v	Weight/ volume	質量/体積
w/w	Weight/ weight	質量/質量

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

1. 背景及び概観

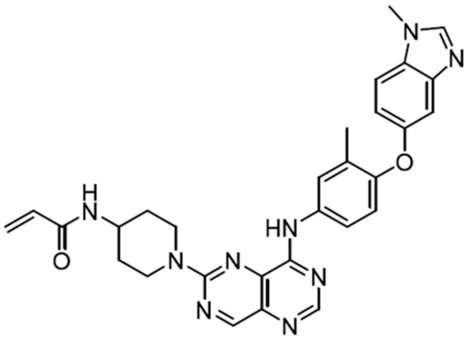
ゾンゲルチニブは選択的 HER2 チロシンキナーゼ阻害薬である。予定している適応は HER2（ERBB2）遺伝子変異陽性の切除不能な進行・転移性の非小細胞肺癌（NSCLC）患者の治療である。

本文書ではゾンゲルチニブ即放性製剤の関連する生物薬剤学的特性を要約する。ゾンゲルチニブ[redacted]製剤－市販予定製剤（[redacted]）錠 60 mg の承認申請資料として，以下を記載する。

- ゾンゲルチニブの物理化学的性質
- 製剤開発
- 溶出試験法（該当する場合，製剤の *in vitro* 溶出プロファイルを含む）
- 臨床試験においてゾンゲルチニブ及びその他の薬物の濃度の測定に使用した生体試料中薬物濃度分析法
- 相対的バイオアベイラビリティ，生物学的同等性，食事の影響及び pH 依存性試験の結果

1.1 物理的化学的性質

ゾンゲルチニブの化学構造：



Chemical Abstract Name：	*N*-(1-(8-((3-methyl-4-((1-methyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-yl)oxy)phenyl)amino)pyrimido[5,4-*d*]pyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl)acrylamide
開発コード：	BI 1810631
分子式：	$C_{29}H_{29}N_9O_2$
分子量：	535.60 g/mol
外観：	黄色～暗黄色又は橙色の無水結晶
解離定数：	pKa1=3.6，pKa2=5.4 （2 つの塩基性イオン化基を有する弱塩基性分子）
分配係数：	log P=4.7（高脂溶性化合物），pH 7.4 での log D=4.7
溶解性：	ゾンゲルチニブは pH 依存性の溶解性を示し，酸性条件下で溶解性が高い。37°C では，pH 1.2 では溶けにくく，pH 3.6，4.5，5.4 及び

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

6.8 ではほとんど溶けない。各種人工胃・腸液におけるゾンゲルチニブの溶解度を表 1.1: 1 に示す。

膜透過性： 2%ウシ血清アルブミン（BSA）存在下での Caco-2 細胞単層を介したゾンゲルチニブの膜透過性は中程度（見かけの膜透過係数［P_{app}］：6.8～9×10^{-6} cm/sec）で，排出比（ER）は 2.1 である。ただし，BSA 非存在下での膜透過性は高く（P_{app}：16～20×10^{-6} cm/sec），ER は 1.3 未満である［CTD 4.2.2.6-01_n00282184］。ゾンゲルチニブは，上記の膜透過性試験の結果から「弱い」P-gp 及び BCRP の基質であると考えられる［CTD 2.6.4_7.1 項］。

BCS 分類： 上述した及び 3.1.1 項に記載した溶解性及び膜透過性を考慮すると，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。

結晶多形： スクリーニング実験において溶媒和化合物や水和物を含む複数の結晶多形が同定され，[redacted]結晶形である[redacted] 及び[redacted] を開発に用いた。初期の開発では[redacted]（[redacted]）を，後期の開発では[redacted]（[redacted]，商用生産用）を用いた。

吸湿性： ゾンゲルチニブはわずかに吸湿性を有する。90%RH（相対湿度）までの環境下で最大[redacted]の水分吸収が確認されている。吸湿の結果として非可逆的な相転移や水和物の形成は認められていない。

安定性： ゾンゲルチニブは固体状態では温度，湿度及び光の苛酷条件下で安定であった。溶液状態では酸性条件下で 2 つの酸加水分解生成物（[redacted] 及び[redacted]）が認められた。これらは原薬中の[redacted]と[redacted]の間の[redacted]が切断されて生成される。塩基性条件下ではいくつかの微量の分解生成物（0.10%未満）が認められた。

表 1.1: 1 各種人工胃・腸液におけるゾンゲルチニブの溶解度（37°C）

Media	Solubility [µg/mL]	Solubility[1]
SGF, pH 1.2	9106	溶けにくい（Slightly soluble）
SIF, pH 6.8	BLQ	Not soluble
FaSSGF, pH 1.6	1907	溶けにくい（Slightly soluble）
FeSSGF, pH 3.0	51	ほとんど溶けない（Practically insoluble）
FaSSIF	0.726	ほとんど溶けない（Practically insoluble）
FeSSIF	44	ほとんど溶けない（Practically insoluble）

引用元：CTD 3.2.S.3.1-02

BLQ：定量限界未満，FaSSGF：絶食時人工胃液，FeSSGF：摂食時人工胃液，FaSSIF：絶食時人工腸液，FeSSIF：摂食時人工腸液，SGF：人工胃液，SIF：人工腸液

1 溶解性の定義は Ph. Eur. 5.11 及び USP *Description and Relative Solubility* による。

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

1.2 製剤開発

1.2.1 ゾンゲルチニブフィルムコート錠の開発

製剤開発，最終製剤の組成及び製造工程の詳細を［CTD 3.2.P.2-01］に記載する。治験で使用したゾンゲルチニブの剤形，各成分，含量，ロット番号，原薬ロット番号及び処方コードの詳細を［CTD 3.2.P.2-06］に記載する。錠剤の製剤開発には 3 種類の臨床用ゾンゲルチニブ製剤 TF1, [redacted] 及び [redacted] を含む。臨床試験で使用したすべてのゾンゲルチニブ錠の核錠の処方及び含量の概要を表 1.2.1: 1 及び表 1.2.1: 2 に示す。処方間の比較検討を容易にするため値は w/w%で示す。

表 1.2.1: 1 TF1 製剤のゾンゲルチニブ核錠の成分及び分量（%）

Ingredients	**Quantity % (w/w)** **5 mg**	**Quantity % (w/w)** **20 mg and 100 mg**	**Function**
Zongertinib	5.0	20.0	Active ingredient
Silicified Microcrystalline Cellulose	[redacted]	[redacted]	Filler
Lactose, Anhydrous	[redacted]	[redacted]	Filler
Sodium Starch Glycolate, Type A	[redacted]	[redacted]	Disintegrant
Hydroxypropyl Cellulose	[redacted]	[redacted]	Binder
Silica, Colloidal Anhydrous	[redacted]	[redacted]	Glidant
Magnesium stearate	[redacted]	[redacted]	Lubricant
% Total (tablet core)	**100.0**	**100.0**	

引用元：CTD 3.2.P.2-01

表 1.2.1: 2 [redacted] 及び [redacted] 製剤のゾンゲルチニブ核錠の成分及び分量（%）

	[redacted]	[redacted]	
Ingredients	**Quantity % (w/w)** **15 mg**	**Quantity % (w/w)** **15 mg and 60 mg**	**Function**
Zongertinib	15.0	15.0	Active ingredient
Hypromellose acetate succinate-MG	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	*	*	Solvent
[redacted]	*	*	Solvent
[redacted]	*	*	Drying Gas
Microcrystalline Cellulose	[redacted]	[redacted]	Filler
Mannitol	[redacted]	[redacted]	Filler
Croscarmellose Sodium	[redacted]	[redacted]	Disintegrant
Silica, Colloidal Anhydrous	[redacted]	[redacted]	Glidant
Sodium Stearyl Fumarate	[redacted]	[redacted]	Lubricant
% Total (tablet core)	**100.0**	**100.0**	

引用元：CTD 3.2.P.2-01

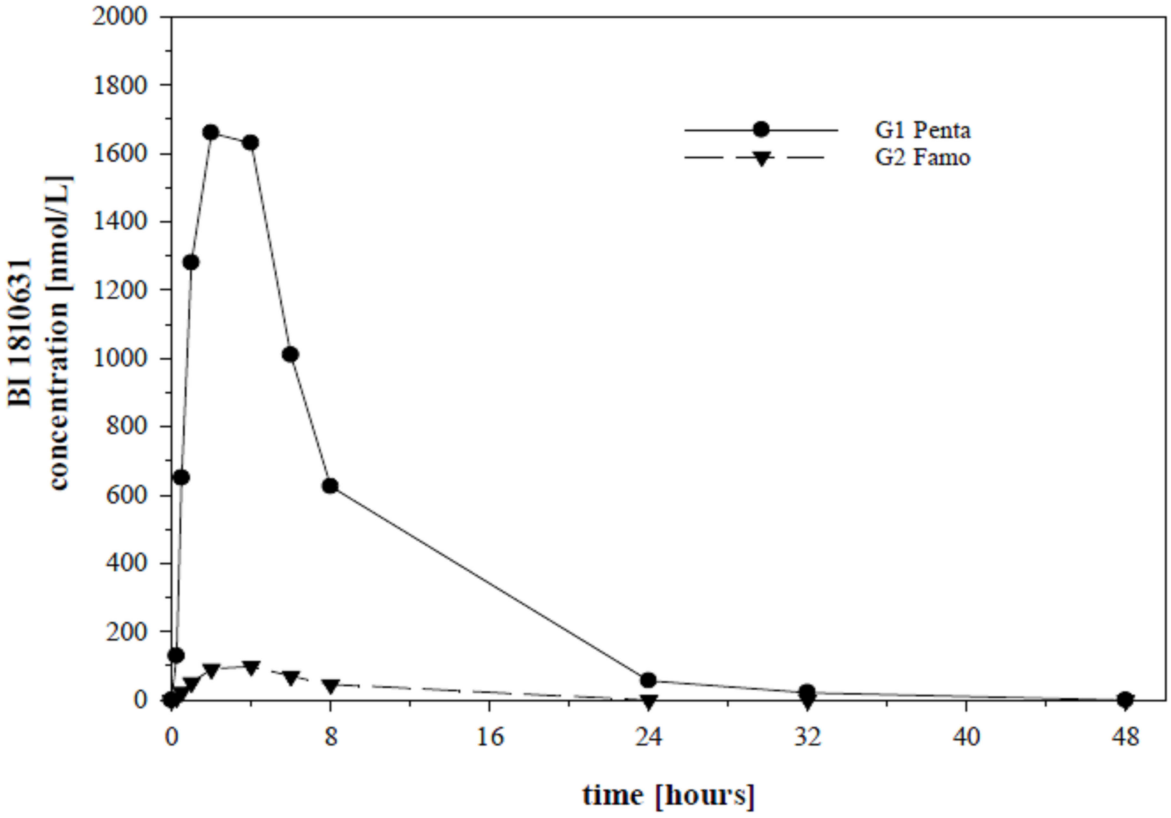
* 製造工程中に除去され，製剤中には存在しない。

ゾンゲルチニブ製剤は即放性のフィルムコート錠である。1479-0001 試験第 Ia 相パートでは，3 含量（5 mg，20 mg 及び 100 mg）のフィルムコート錠（TF1）を使用した。標準的な乾式造粒工程，

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

打錠及びフィルムコーティング工程を用いて製造され，以下の標準的な医薬品添加剤を含む：ケイ化結晶セルロース及び無水乳糖（賦形剤），ヒドロキシプロピルセルロース（結合剤），デンプングリコール酸ナトリウム（崩壊剤），軽質無水ケイ酸（流動化剤）及びステアリン酸マグネシウム（滑沢剤）。フィルムコーティング用プレミックスには，黄色三二酸化鉄，ヒプロメロース 2910，マクロゴール 400 及び二酸化チタンを含む。

非臨床試験及び 1479-0001 試験の予備的臨床データにおいて，TF1 製剤の血漿中曝露量に顕著なばらつきが認められた。また，イヌを用いた試験の結果から，ゾンゲルチニブ経口懸濁液のバイオアベイラビリティは，pH を低下させる薬剤であるペンタガストリンとの併用時に比べ，pH を上昇させる薬剤であるファモチジンとの併用時に大幅に減少することが示された（［CTD 4.2.2.2-03_n00282233］，図 1.2.1: 1）。



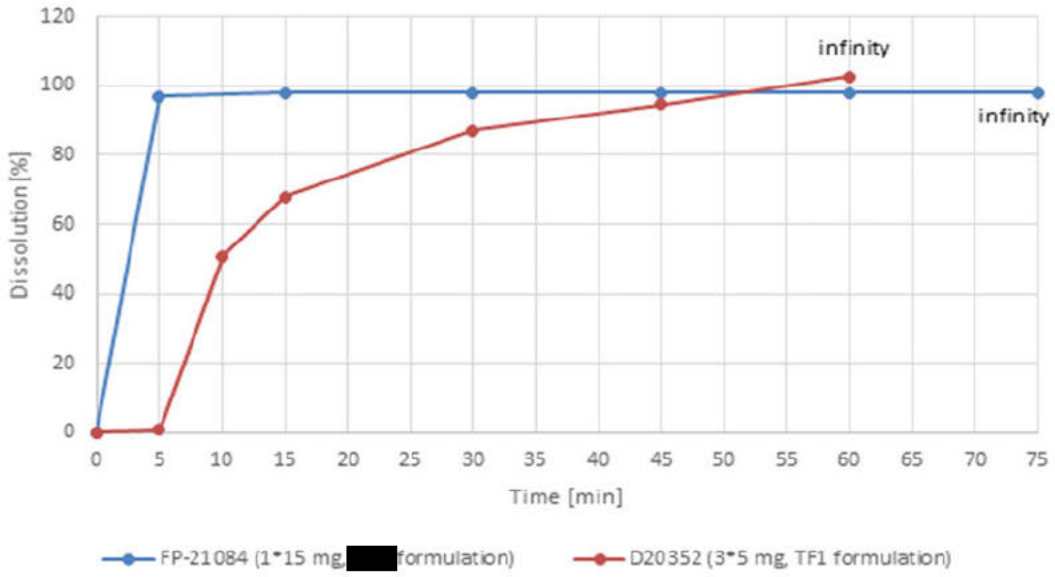
引用元：CTD 4.2.2.2-03_n00282233

図 1.2.1: 1　イヌ（n=4）にゾンゲルチニブ経口懸濁液 3 mg/kg とペンタガストリン（イヌの胃内 pH を pH 1～2 に下げる［G1］）又はファモチジン（イヌの胃内 pH を pH 6～7 に上げる）を併用投与したときのゾンゲルチニブ（BI 1810631）の平均血漿中濃度

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

したがって，pH 依存的な曝露量の変動を低減し，全体的なバイオアベイラビリティを改善する目的で，含量 15 mg の[redacted]による[redacted]錠を開発した。[redacted]工程により，結晶性の原薬が安定化した非晶質に変換され，pH 範囲全体にわたって原薬の溶解性及びバイオアベイラビリティが向上する。[redacted]中間体は錠剤の主要要素で，薬物放出に影響を及ぼす。

この初期の[redacted]製剤に選択された添加剤はいずれも経口固形製剤でよく用いられている公定書収載添加剤で，ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル MG（HPMCAS-MG）（[redacted]基剤），結晶性セルロース及び D-マンニトール（賦形剤），クロスカルメロースナトリウム（崩壊剤），軽質無水ケイ酸（流動化剤）及びフマル酸ステアリルナトリウム（滑沢剤）が含まれた。フィルムコーティング用プレミックスには，黄色三二酸化鉄，ヒプロメロース 2910，マクロゴール 400 及び酸化チタンが含まれた。TF1 製剤と[redacted]製剤の溶出を比較したところ，低 pH（pH 2.0）でも，TF1 製剤と比べて[redacted]製剤からのゾンゲルチニブの溶出速度が速かった（図 1.2.1: 2）。



引用元：CTD 3.2.P.2-04

図 1.2.1: 2　TF1 製剤（5 mg 錠×3，n=3）と[redacted]製剤（15 mg 錠×1，n=6）の *in vitro* 溶出プロファイルの比較
pH 2 リン酸緩衝液（37°C），USP II パドル法，50 rpm

ゾンゲルチニブの臨床開発の初期段階では[redacted]製剤を使用し，[redacted]に基づく製剤の性能を検討したが，癌患者への投与を継続しなかった。健康被験者を対象とした 1479-0003 試験において，TF1 製剤と[redacted]に基づく製剤の相対的バイオアベイラビリティ並びに食事の影響及び[redacted]製剤とプロトンポンプ阻害薬であるラベプラゾールの薬物相互作用を検討するために[redacted]製剤を投与

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

した。また，1479-0001 試験の用量漸増パートの選択した QD 用量における探索的な相対的バイオアベイラビリティサブスタディで，[redacted] 錠の単回投与を検討した。

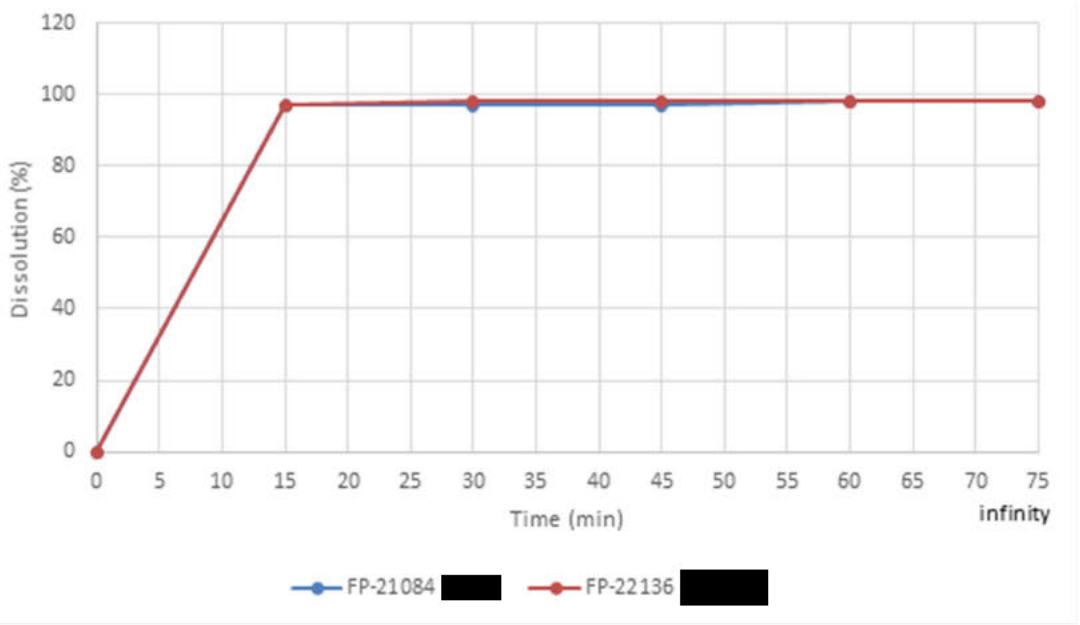
[redacted] 製剤の安定性データ（[redacted]）から，[redacted] 製剤は水分の影響を受けやすいと考えられた。したがって，フィルムコート錠中の水分含量を減らすために，処方を最適化した [redacted] 製剤（[redacted]）を開発した。また，製剤の取扱い及び保管中の吸湿を最小限に抑えるため，錠剤の服用性及び嚥下の容易さを維持したまま，[redacted] 錠に防湿性フィルムコーティングを適用した。フィルムコートは薬物放出の点では非機能性である。ゾンゲルチニブ [redacted] フィルムコート錠は含量 15 mg 及び 60 mg を開発した。

表 1.2.1: 1 に [redacted] 及び [redacted] 製剤の核錠の成分及び分量を示す。*In vivo* で [redacted] 製剤と [redacted] との差が生じる可能性を最小限に抑えるため，[redacted] 中間体の組成は変更しなかった。前述したように，[redacted] 中間体は錠剤の主要要素で，薬物放出に影響を及ぼす。

[redacted] 製剤と [redacted] 製剤は，フィルムコーティングを除き，配合成分は同じである。[redacted] 製剤のフィルムコーティングには，ポリビニルアルコール（部分けん化物），タルク，酸化チタン，グリセリン脂肪酸エステル，ラウリル硫酸ナトリウム及び黄色三二酸化鉄を含有する。[redacted] 核錠では，[redacted] 製剤に比べて，D-マンニトールより吸湿性が高い結晶セルロースの比率を下げた。D-マンニトールは分量が少なく，結晶セルロースよりも水溶性が高い賦形剤であるため，このような比率の変更が *in vivo* での錠剤の性能に影響を及ぼすとは考えられなかった［CTD 5.4-72_R20-2756］。D-マンニトール及び結晶セルロースは非機能性添加剤（賦形剤）である。また，吸湿性の高いクロスカルメロースナトリウムの含量は最適化のため（[redacted]%から）[redacted]%に変更したが，フィルムコート錠の崩壊時間は同程度であった。さらに，[redacted] フィルムコート錠製造時の圧縮性及び流動性に顕著な影響は認められなかった［CTD 3.2.P.2-01］。

[redacted] 中間体は変更せず，その他の処方変更も軽微であったため，[redacted] 製剤と [redacted] 製剤の *in vivo* での挙動は同様であると考えられた。図 1.2.1: 3，図 1.2.1: 4 及び図 1.2.1: 5 に示すように，ICH M9 ガイドラインの試験液（pH 1.2～pH 6.8，界面活性剤なし）を用いた *in vitro* 溶出プロファイルは同様であったため，Beamion LUNG-1 試験の第 Ib 相パート（及びその後の治験）でゾンゲルチニブ [redacted] フィルムコート錠を投与することが可能であった。

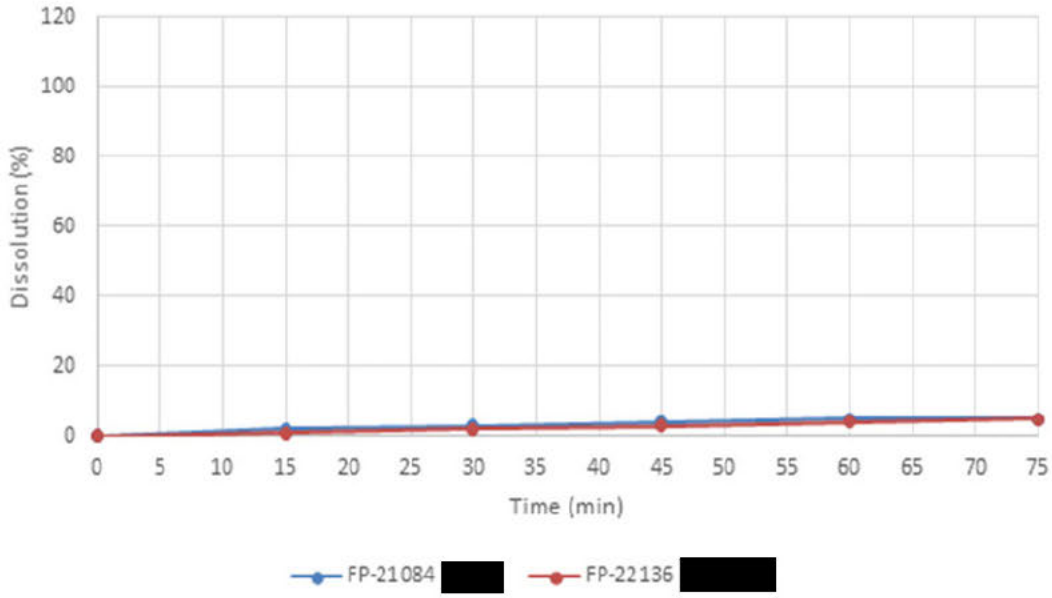
Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



引用元：CTD 3.2.P.2-04

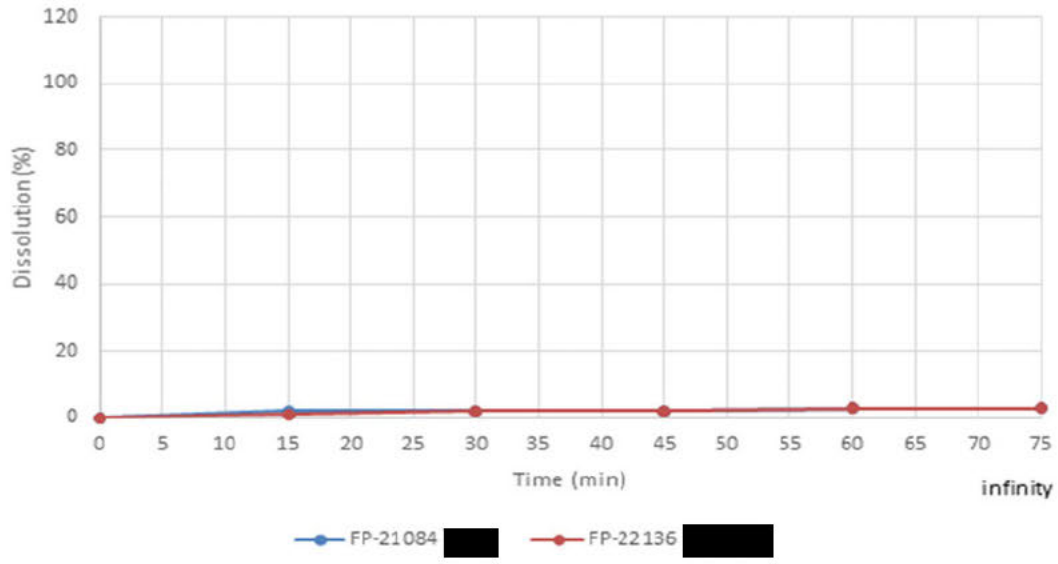
図 1.2.1: 3　ゾンゲルチニブフィルムコート錠 15 mg [redacted] 製剤 4 錠（[redacted] 社製造，ロット FP-21084）と 60 mg [redacted] 製剤 1 錠（[redacted] 社製造，ロット FP-22136）の *in vitro* 溶出プロファイルの比較（n=12）
pH1.2 緩衝液（USP）（900 mL，37°C），USP II パドル法，50 rpm

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



引用元：CTD 3.2.P.2-04

図 1.2.1: 4　ゾンゲルチニブフィルムコート錠 15 mg [redacted] 製剤 4 錠（[redacted] 社製造，ロット FP-21084）と 60 mg [redacted] 製剤 1 錠（[redacted] 社製造，ロット FP-22136）の *in vitro* 溶出プロファイルの比較（n=12）
pH 4.5 緩衝液（USP）（900 mL，37°C），USP II パドル法，50 rpm

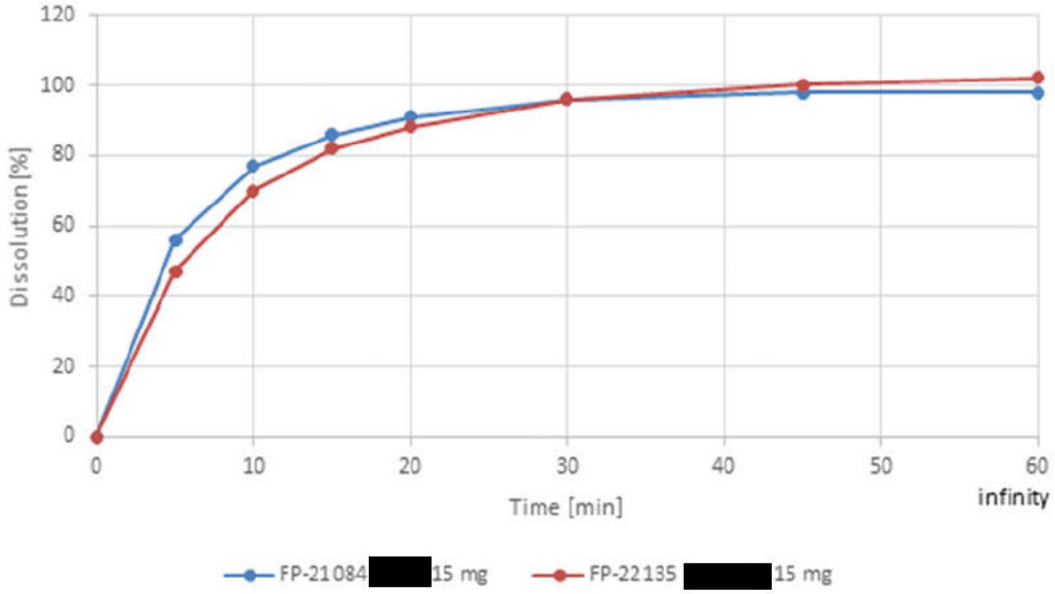


引用元：CTD 3.2.P.2-04

図 1.2.1: 5　ゾンゲルチニブフィルムコート錠 15 mg [redacted] 製剤 4 錠（[redacted] 社製造，ロット FP-21084）と 60 mg [redacted] 製剤 1 錠（[redacted] 社製造，ロット FP-22136）の *in vitro* 溶出プロファイルの比較（n=12）
pH 6.8 緩衝液（USP）（900 mL，37°C），USP II パドル法，50 rpm

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

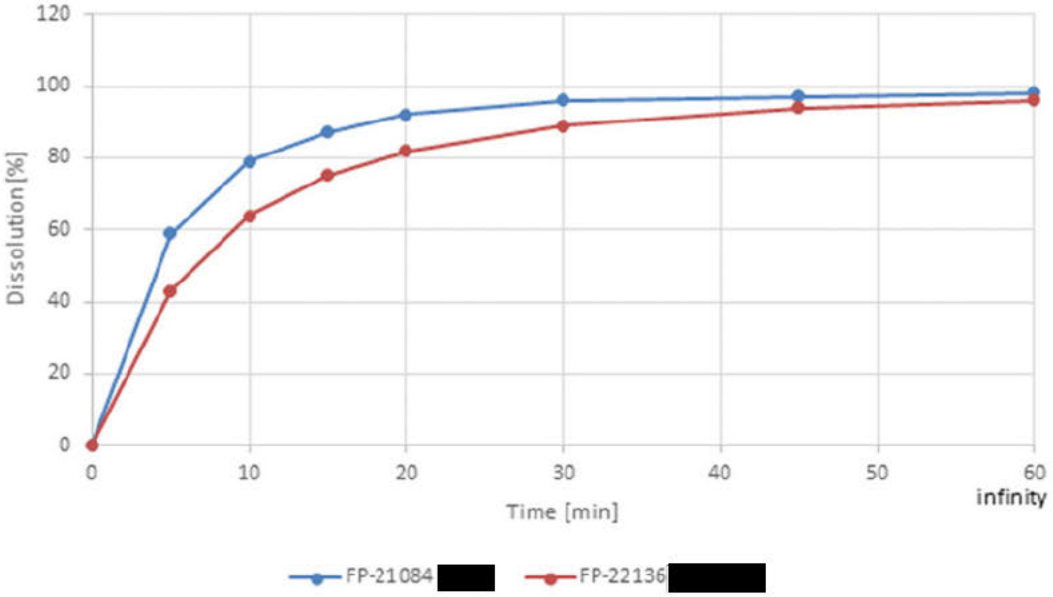
申請予定の溶出試験方法で[redacted]製剤（15 mg）と[redacted]製剤（15 mg），[redacted]製剤（15 mg×4錠）と[redacted]製剤（60 mg×1 錠）の溶出プロファイルをそれぞれ比較した結果（図 1.2.1: 6 並びに図 1.2.1: 7），いずれも f2 値は 50 を超えていた。[redacted]製剤と[redacted]製剤は含量にかかわらず同様の溶出プロファイルを示した。



引用元：CTD 3.2.P.2-04

図 1.2.1: 6 **ゾンゲルチニブフィルムコート錠 15 mg[redacted]製剤（[redacted]社製造，ロット FP-21084）と 15 mg[redacted]製剤（[redacted]社製造，ロット FP-22135）の *in vitro* 溶出プロファイルの比較（n=12）**
[redacted]mM[redacted]緩衝液（pH[redacted]，900 mL，37°C），USP II パドル法，[redacted] rpm

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



引用元：CTD 3.2.P.2-04

図 1.2.1: 7　ゾンゲルチニブフィルムコート錠 15 mg [redacted] 製剤 4 錠（[redacted] 社製造，ロット FP-21084）と 60 mg [redacted] 製剤 1 錠（[redacted] 社製造，ロット FP-22136）の *in vitro* 溶出プロファイルの比較（n=12）
[redacted] mM [redacted] 緩衝液（pH [redacted]，900 mL，37°C），USP II パドル法，[redacted] rpm

1.2.2　治験に用いたその他のゾンゲルチニブ製剤

経口用フィルムコート錠の製剤開発とは別に，臨床開発中にゾンゲルチニブの薬物動態に関する情報を収集するため，フィルムコート錠以外の製剤も用いた。これまでにゾンゲルチニブの臨床開発で用いたすべての製剤の概要を表 1.2.2: 1 に示す。治験で使用したゾンゲルチニブの剤形，各成分，含量，ロット番号，原薬ロット番号及び処方コードの詳細は［CTD 3.2.P.2-06］に記載する。

ゾンゲルチニブ経口液（放射能標識原薬）

1479-0006 試験のヒト ADME パートでは，[^{14}C]放射能標識原薬混合物（比放射能：3.7 MBq/60 mg ゾンゲルチニブ）を用いた［CTD 5.3.3.1-01_1479-0006 試験_c43542365］。ゾンゲルチニブ（C-14）を含有する製剤は微黄色～黄色の経口液として供給された。

ゾンゲルチニブ静注液（放射能標識原薬）

1479-0006 試験の絶対的バイオアベイラビリティパートでは，[^{14}C]放射能標識原薬混合物（比放射能：0.3 MBq/100 µg ゾンゲルチニブ）を用いた［CTD 5.3.3.1-01_1479-0006 試験_c43542365］。ゾンゲルチニブ（C-14）を含有する製剤は澄明な微黄色～黄色の静注溶液として供給された。

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

表 1.2.2: 1 ゾンゲルチニブの生物薬剤学的特性の記述に関連する治験で投与された製剤及び含量

Formulation/dosage form	Dose strengths	Clinical Trial No. (Study description), population
Zongertinib film-coated tablets – TF1	5 mg 20 mg 100 mg	• 1479-0001 PhIa (dose escalation), patients with advanced or metastatic solid tumors • 1479-0003 (relative bioavailability), Healthy volunteers
Zongertinib film-coated tablets – [redacted]	15 mg	• 1479-0001 PhIa (relative bioavailability, Food effect part), patients with advanced or metastatic solid tumors • 1479-0003 (relative bioavailability, Food effect, DDI rabeprazole), Healthy volunteers
Zongertinib film-coated tablets – [redacted]	15 mg	• 1479-0001 PhIa (dose escalation), patients with advanced or metastatic solid tumors • 1479-0004 (DDI Itraconazole), Healthy volunteers
	60 mg	• 1479-0001 PhIa (dose escalation), patients with advanced or metastatic solid tumors • 1479-0001 PhIb (dose expansion), NSCLC patients with activating HER2 mutations • 1479-0006 (absolute bioavailability), healthy volunteers • 1479-0010 (food effect study), healthy volunteers • 1479-0011 (DDI Carbamazepine), healthy volunteers • 1479-0014 (CYP cocktail DDI study), healthy volunteers • 1479-0015 (Transporter cocktail DDI study), healthy volunteers • 1479-0019 (bioequivalence), healthy volunteers
Zongertinib (C-14) oral solution	60 mg (10 mL of a 6 mg/mL [^{14}C]-zongertinib solution	• 1479-0006 ([^{14}C] hADME), healthy volunteers
Zongertinib (C-14) solution for infusion	100 µg (10 µg [^{14}C]-zongertinib and 90 µg zongertinib)	• 1479-0006 ([^{14}C] microdose for absolute bioavailability), healthy volunteers

1.3 溶出試験法

製剤の出荷試験に適用した溶出試験法の開発について以下に略述する。詳細は［CTD 3.2.P.5.6-02］に示す。ICH M9 ガイドラインに従い，幅広い pH 範囲（pH 1.2，pH 4.5 及び pH 6.8）について標準的な溶出条件を用いた。

溶出試験法として，*in vitro* 試験系での製剤設計及び剤形性能に関する知見に基づき，パドル法を選択した。バスケット法についても回転速度 50 rpm と 100 rpm で評価したが，コーニングが認められ，溶出が不完全であった。したがって，バスケット法のさらなる検討は行わなかった。パドル法でも回転速度[redacted]rpm ではコーニングが認められたが，[redacted]rpm では十分に撹拌された。

pH 3.6～6.8 では原薬の溶解性が低いため回収率が不十分であった。また，pH 1～2 では溶出速度が非常に速く，これらの条件は識別性がないとみなした。原薬及び[redacted]中間体の溶解性に基づき，溶出試験液として[redacted]緩衝液（pH

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

[redacted]）を選択した。これにより，製剤処方の変動（原薬の結晶状態（非晶質又は結晶），製剤含量など）や製造上の変動（[redacted] 中間体の粒子径分布，錠剤の硬度など）による差を識別することができる。

申請予定の溶出試験条件及び規格は以下のとおりである。

装置：パドル法

回転速度：[redacted] rpm

試験液：[redacted] mM [redacted]緩衝液（pH[redacted]）

試験液量：900 mL

液温：37°C ±0.5°C

サンプリング時間：5，10，15，20，30 及び 45 分

測定方法：HPLC 及び UV/VIS 分光光度法（検出波長：254 nm）

規格：Q 値[redacted]%（[redacted] 分間）

1.4 生体試料中薬物濃度測定法の開発

1.4.1 血漿及び尿中ゾンゲルチニブ定量法バリデーション

臨床試験における血漿及び尿中ゾンゲルチニブ濃度を測定するために，液体クロマトグラフィータンデム質量分析法（LC-MS/MS）を用いた特異的で高感度なゾンゲルチニブの定量法を開発し，バリデートした。

臨床試験に用いたゾンゲルチニブのすべての定量法は生体試料中薬物濃度分析業務の開発業務受託機関（CRO）である[redacted]（英国）にて開発し，生体試料中薬物濃度分析法バリデーションに関するガイドラインに従ってバリデートした。

中国における生体試料分析を円滑に進めるため，定量法を[redacted]に移管してクロスバリデートし，1479-0001 試験での中国人患者血漿試料測定を実施した。

定量範囲を 1～1000 nmol/L から 10～10000 nmol/L に変更するために，パーシャルバリデーションを[redacted]（英国）にて実施した後，[redacted]に移管し，クロスバリデートしたのちに中国人患者の血漿試料ゾンゲルチニブの定量に用いた。

BE 試験である 1479-0019 試験での血漿中ゾンゲルチニブの定量のために，定量範囲 2～2000 nmol/L の定量法を[redacted]（英国）にて開発し，バリデートした。

開発及びバリデートした血漿及び尿中ゾンゲルチニブ定量法，並びにそれらの変更（バリデーション項目の追加，分析条件の変更，分析法移管を含む）の概要を表 1.4.1: 1 に示す。

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

バリデートした定量法の概要，バリデーション結果の要約，及び定量法を変更した場合のその内容を付録の表 5.1.1: 1～表 5.1.1: 9 に示す。

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

表 1.4.1: 1　　ヒト血漿又は尿中ゾンゲルチニブ（BI 1810631）定量法バリデーションの一覧

Year	Activity	Validation type	Analyte	Matrix	Bio-analytical site	Method ID/ [redacted] Study Number	Reason	Reference
20[redacted]	Assay development and validation for BI 1810631	full	BI 1810631	Plasma	[redacted]	8463290	Assay developed for the first-in-human study	CTD 5.3.1.4-03_n00293452, Amdt1: CTD 5.3.1.4-04_n00311970, Amdt2: CTD 5.3.1.4-05_n00307567
20[redacted]	Assay development and validation for BI 1810631	full	BI 1810631	Urine	[redacted]	8463289	Urine assay developed	CTD 5.3.1.4-01_n00298955, Amdt1: CTD 5.3.1.4-02_n00304230
20[redacted]	Assay development and validation for BI 1810631 and cross validation	full	BI 1810631	Plasma	[redacted]	8480-663	Method validation in China and cross validation with [redacted]	CTD 5.3.1.4-06_n00298612, Amdt1: CTD 5.3.1.4-07_n00303240
20[redacted]	Assay development and validation for BI 1810631 high range	full	BI 1810631	Plasma	[redacted]	8511930	Higher range developed 10.0 to 10,000 nmol/L	CTD 5.3.1.4-08_n00303374, Amdt1: CTD 5.3.1.4-09_n00308819 Amdt2: CTD 5.3.1.4-10_n00310046
20[redacted]	Assay development and validation for BI 1810631 high range and cross validation	full	BI 1810631	Plasma	[redacted]	8517-699	Method validation in China and cross validation with [redacted]	CTD 5.3.1.4-11_n00309587
20[redacted]	Assay development and validation for BI 1810631 mid range	partial	BI 1810631	Plasma	[redacted]	8534123	Method validation of a mid range for BE study and additional tests for Anvisa	CTD 5.3.1.4-12_n00310400

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

1.4.2 臨床試験におけるゾンゲルチニブの定量

臨床試験における血漿及び尿中ゾンゲルチニブ濃度測定を実施した施設及び用いた定量法の概要を表 1.4.2: 1 に示す。

各試験における定量法の要約を付録の表 5.1.2: 1～表 5.1.2: 8 に示す。

表 1.4.2: 1 臨床試験で使用したゾンゲルチニブ（BI 1810631）定量法の概要

Year	Study	Analyte	Bioanalytical site	Matrix	ISR	Method reference	Bioanalytical study report
20[redacted]	1479-0001	BI 1810631	[redacted]	Plasma, Urine	Yes	8463290, 8463289, 8511930	CTD 5.3.1.4-32_c44809936
20[redacted]	1479-0001	BI 1810631	[redacted]	Plasma	Yes	8480-663, 8517-699	CTD 5.3.1.4-33_c44636199
20[redacted]	1479-0003	BI 1810631	[redacted]	Plasma	Yes	8463290	CTD 5.3.1.4-36_c40238758
20[redacted]	1479-0004	BI 1810631	[redacted]	Plasma	Yes	8463290	CTD 5.3.1.4-37_c42363041
20[redacted]	1479-0006	BI 1810631	[redacted]	Plasma, Urine	Yes	8463290, 8463289	CTD 5.3.1.4-38_c43542454
20[redacted]	1479-0010	BI 1810631	[redacted]	Plasma	Yes	8511930	CTD 5.3.1.4-39_c43722229
20[redacted]	1479-0011	BI 1810631	[redacted]	Plasma	Yes	8463290	CTD 5.3.1.4-40_c43437450
20[redacted]	1479-0019	BI 1810631	[redacted]	Plasma	Yes	8534123	CTD 5.3.1.4-42_c44682083
20[redacted]	1479-0014	BI 1810631	[redacted]	Plasma	Yes	8511930	CTD 5.3.1.4-43_c44550618
20[redacted]	1479-0015	BI 1810631	[redacted]	Plasma	Yes	8511930	CTD 5.3.1.4-44_c44986102

1.4.3 併用薬及びバイオマーカー定量法バリデーション

臨床薬物相互作用試験において，併用薬又はバイオマーカーを LC-MS/MS により定量した。用いた定量法はフルバリデートあるいは目的に応じてバリデートした（表 1.4.3: 1）。

バリデートした定量法の概要，バリデーション結果の要約及び定量法を変更した場合のその内容を付録の表 5.1.3: 1～表 5.1.3: 15 に示す。

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

表 1.4.3: 1 ヒト試料中バイオマーカー定量法バリデーションの一覧

Year	Activity	Validation type	Analyte	Matrix	Bioanalytical site	Method ID	Reference
20[redacted]	Method validation of 4-beta-hydroxy cholesterol in human plasma	Full	4-beta hydroxy cholesterol	Plasma	[redacted] (Amdt3), [redacted] (Amdt4)	8311436	CTD 5.3.1.4-14_n00306288, Amdt1: CTD 5.3.1.4-15_n00306300, Amdt2: CTD 5.3.1.4-16_n00306301, Amdt3: CTD 5.3.1.4-17_n00306302, Amdt4: CTD 5.3.1.4-18_n00306303
20[redacted]	Method validation of coproporphyrin I and III in human plasma	Fit for purpose	Coproporphyrin I and Coproporphyrin III	Plasma	[redacted]	N-X-BIO-20-014	CTD 5.3.1.4-19_n00295808, Amdt1: CTD 5.3.1.4-20_n00307380
20[redacted]	Fit-for-purpose validation of 1-Methylnicotinamide in human urine	Fit for purpose	1-N-Methylnicotinamide (NMN)	Urine	[redacted]	N-A-BIO-21-022	CTD 5.3.1.4-21_n00291340, Amdt1: CTD 5.3.1.4-22_n00305564
20[redacted]	Method validation of Rabeprazole in Human Plasma	Full	Rabeprazole	Plasma	[redacted]	8493906	CTD 5.3.1.4-13_n00298903
20[redacted]	Method validation of Cortisol and 6β-Hydroxycortisol in Human Urine	Full	6ß-OH-Cortisol and Cortisol	Urine	[redacted] (Initial, Amdt2, Amdt3), [redacted] (Amdt1, Amdt2 rev, Amdt5), [redacted] (Amdt4)	8261924	CTD 5.3.1.4-23_n00306237, Amdt1: CTD 5.3.1.4-24_n00306238, Amdt2: CTD 5.3.1.4-26_n00306253, Amdt2 rev: CTD 5.3.1.4-25_n00306264, Amdt3: CTD 5.3.1.4-27_n00306265, Amdt4: CTD 5.3.1.4-28_n00306266, Amdt5: CTD 5.3.1.4-29_n00306267
20[redacted]	Method validation of carbamazepine and carbamazepine 10,11-epoxide in human plasma	Full	Carbamazepine and carbamazepine 10,11-epoxide	Plasma	[redacted]	N-X-BIO-21-006	CTD 5.3.1.4-30_n00306092, Amdt1: CTD 5.3.1.4-31_n00306093

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

表 1.4.3: 1 ヒト試料中バイオマーカー定量法バリデーションの一覧（続き）

Year	Activity	Validation type	Analyte	Matrix	Bioanalytical site	Method ID	Reference
20[redacted]	Method validation of Midazolam in human plasma (high range)	Full	Midazolam and 1-Hydroxymidazolam	Plasma	[redacted]	N-X-BIO-18-003	CTD 5.3.1.4-45_n00305714, Amdt1: CTD 5.3.1.4-46_n00305715
20[redacted]	Method validation of Repaglinide and metabolites M1 and M4 in human plasma	Full	Repaglinide and Metabolites M1 and M4	Plasma	[redacted]	N-X-BIO-20-010	CTD 5.3.1.4-47_n00301216, Amdt1: CTD 5.3.1.4-48_n00301218
20[redacted]	Method validation of Omeprazole and 5-OH-Omeprazole in human plasma	Full	Omeprazole and 5-Hydroxyomeprazole	Plasma	[redacted]	N-X-BIO-20-012	CTD 5.3.1.4-49_n00286343 Amdt1: CTD 5.3.1.4-50_n00299447
20[redacted]	Method validation of total Dabigatran in human plasma	Full	Dabigatran	Plasma	[redacted]	N-X-BIO-17-008	CTD 5.3.1.4-51_206893_11130863 Amdt1: CTD 5.3.1.4-52_206893_11130871 Amdt2: CTD 5.3.1.4-53_206893_11130873
20[redacted]	Method validation of Coproporphyrin I and III in human plasma (lower LLOQ)	Fit for purpose	Coproporphyrin I and Coproporphyrin III	Plasma	[redacted]	N-X-BIO-22-001	CTD 5.3.1.4-54_n00303639 Amdt1: CTD 5.3.1.4-55_206893_11207932
20[redacted]	Method validation of 1-Methylnicotinamide in human plasma	Full	1-Methylnicotinamide	Plasma	[redacted]	N-A-BIO-21-021	[CTD 5.3.1.4-56_n00295059 Amdt1: CTD 5.3.1.4-57_n00305061
20[redacted]	Method validation of endogenous N1-methyladenosine (m1A) in human plasma	Fit for purpose	N1-methyladenosine (m1A)	Plasma	[redacted]	N-A-BIO-22-273	CTD 5.3.1.4-58_n00304540 Amdt1: CTD 5.3.1.4-59_n00309910 Amdt2: CTD 5.3.1.4-60_206893_11133359

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

表 1.4.3: 1 ヒト試料中バイオマーカー定量法バリデーションの一覧（続き）

Year	Activity	Validation type	Analyte	Matrix	Bioana-lytical site	Method ID	Reference
20[redacted]	Method validation of endogenous N1-methyladenosine (m1A) in human urine	Fit for purpose	N1-methyladenosine (m1A)	Urine	[redacted]	N-A-BIO-22-274	CTD 5.3.1.4-61_n0030768 6
20[redacted]/ 20[redacted]	Method validation of Digoxin, Furosemide and Rosuvastatin in human plasma	Full	Furosemide, Rosuvastatin	Plasma	[redacted] France	CP200201 CP200202	CTD 5.3.1.4-62_n0028798 5, CTD 5.3.1.4-63_n0030666 0
20[redacted]/ 20[redacted]	Method validation of Digoxin, Furosemide and Rosuvastatin in human urine	Full	Furosemide, Rosuvastatin	Urine	[redacted] France	CP200205 CP200206	CTD 5.3.1.4-64_n0028834 2, CTD 5.3.1.4-65_n0030628 9
20[redacted] / 20[redacted]	Method validation of metformin in human plasma	Full	Metformin	Plasma	[redacted] France	CP200203 CP200204	CTD 5.3.1.4-66_n0028507 3, CTD 5.3.1.4-67_n0030044 8
20[redacted] / 20[redacted]	Method validation of metformin in human urine	Full	Metformin	Urine	[redacted] France	CP200293 CP200294	CTD 5.3.1.4-68_n0028495 6, CTD 5.3.1.4-69_n0030053 1

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

1.4.4 臨床試験における併用薬及びバイオマーカーの定量

臨床試験における併用薬及びバイオマーカーの定量を実施した施設及び用いた定量法の概要を表 1.4.4: 1 に示す。各試験における定量法の要約を付録の表 5.1.4: 1～表 5.1.4: 6 に示す。

表 1.4.4: 1 臨床試験で使用した併用薬及びバイオマーカー定量法の概要

Year	Study	Analyte	Bioanalytical site	Matrix	ISR	Method reference	Bioanalytical study report
20[redacted]	1479-0001	4-beta hydroxy cholesterol	[redacted]	Plasma	Yes	8311436	CTD 5.3.1.4-32_c44809936
20[redacted]	1479-0001	Coproporphyrin I, Coproporphyrin III	[redacted]	Plasma	Yes	N-X-BIO-20-014	CTD 5.3.1.4-34_c41347848
20[redacted]	1479-0001	1-Methylnicotinamide	[redacted]	Urine	Yes	N-A-BIO-21-022	CTD 5.3.1.4-35_c41347849
20[redacted]	1479-0003	Rabeprazole	[redacted]	Plasma	Yes	8493906	CTD 5.3.1.4-36_c40238758
20[redacted]	1479-0011	4ß-OH-Cholesterol	[redacted]	Plasma	Yes	8311436	CTD 5.3.1.4-40_c43437450
20[redacted]	1479-0011	6ß-OH-Cortisol and Cortisol	[redacted]	Urine	Yes	8261924	CTD 5.3.1.4-40_c43437450
20[redacted]	1479-0011	Carbamazepine and carbamazepine 10,11-epoxide	[redacted]	Plasma	Yes	N-X-BIO-21-006	CTD 5.3.1.4-41_c43437449
20[redacted]	1479-0014	4ß-OH-Cholesterol	[redacted]	Plasma	No	8311436	CTD 5.3.1.4-43_c44550618
20[redacted]	1479-0014	Midazolam and 1-Hydroxymidazolam	[redacted]	Plasma	Yes	N-X-BIO-18-003	CTD 5.3.1.4-70_c44550619
20[redacted]	1479-0014	Repaglinide and Metabolites M1 and M4	[redacted]	Plasma	Yes	N-X-BIO-20-010	CTD 5.3.1.4-71_c44550621
20[redacted]	1479-0014	Omeprazole and 5-Hydroxyomeprazole	[redacted]	Plasma	Yes	N-X-BIO-20-012	CTD 5.3.1.4-72_c44550620
20[redacted]	1479-0015	Dabigatran	[redacted]	Plasma	Yes	N-X-BIO-17-008	CTD 5.3.1.4-73_206893_108 00806
20[redacted]	1479-0015	Coproporphyrin I and Coproporphyrin III	[redacted]	Plasma	Yes	N-X-BIO-22-001	CTD 5.3.1.4-74_c44986101
20[redacted]	1479-0015	1-Methylnicotinamide	[redacted]	Plasma	Yes	N-A-BIO-21-021	CTD 5.3.1.4-75_c44986103
20[redacted]	1479-0015	N1-methyladenosine (m1A)	[redacted]	Plasma	Yes	N-A-BIO-22-273	CTD 5.3.1.4-76_c44986100
20[redacted]	1479-0015	1-Methylnicotinamide	[redacted]	Urine	Yes	N-A-BIO-21-022	CTD 5.3.1.4-77_206893_107 38495
20[redacted]	1479-0015	N1-methyladenosine (m1A)	[redacted]	Urine	Yes	N-A-BIO-22-274	CTD 5.3.1.4-78_206893_107 82694
20[redacted]	1479-0015	Furosemide, Rosuvastatin, Metformin	[redacted] France	Plasma, Urine	Yes	CP200202, CP200206, CP200204, CP200294	CTD 5.3.1.4-79_206893_108 40952

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

2. 個々の試験結果の要約

ゾンゲルチニブの生物薬剤学的特性に関する情報を得るため，以下の試験を実施した。

- 患者を対象に TF1 製剤と [redacted] 製剤を比較する探索的な相対的バイオアベイラビリティサブスタディ（[redacted] 製剤の食事の影響についての評価を含む）（1479-0001 試験）
- 健康被験者を対象に TF1 と [redacted] 製剤を比較する相対的バイオアベイラビリティ試験（[redacted] 製剤の食事の影響及びラベプラゾールとの DDI の評価を含む）（1479-0003 試験）
- 健康被験者を対象とする [redacted] の食事の影響試験（1479-0010 試験）
- [redacted] と [redacted] で製造された 60 mg [redacted] バッチ間の生物学的同等性の評価（1479-0019 試験）
- 1479-0001 試験での母集団 PK 解析を用いた製剤比較

これらの臨床試験の薬物動態の結果の詳細を以下に示す。また，DDI 試験である 1479-0004 試験及び 1479-0011 試験並びに hADME/絶対的バイオアベイラビリティ試験である 1479-0006 試験をさらに評価して得られたゾンゲルチニブの生物薬剤学的特性に関する記述を関連情報として 3 項に含めるが，これらの評価の詳細は［CTD 2.7.2］に示す。

1479-0001 試験において，TF1 製剤と [redacted] 製剤の相対的バイオアベイラビリティの探索的な評価及び [redacted] 製剤を用いた食事の影響について評価した。ノンコンパートメント解析（NCA）パラメータを付録 5.1 の表 5.1.4: 17 に示す。この検討は探索的で例数も限られており，NCA の結果から結論を出すことはできないと考えられるためこれ以上記述しない（詳細は 1479-0001 試験の治験総括報告書［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760］を参照）。ただし，2.4 項に示すように，母集団 PK 解析にはすべてのデータを含めた。

試験で投与した経口用量及び製剤を表 2: 1 に要約する。

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

表 2: 1 本モジュールでゾンゲルチニブの生物薬剤学的特性に関する情報が得られた試験

Study	Reference	Population	Investigated Biopharm property	Formulation	Dose
1479-0003	CTD 5.3.1.1-02_1479-0003 試験_c40238670	Healthy volunteers	Rel. BA comparing TF1 and [redacted]. Food effect and proton pump inhibitor DDI (rabeprazole) evaluation	TF1, [redacted]	30 mg
1479-0004	CTD 5.3.3.4-01_1479-0004 試験_c42362953	Healthy volunteers	DDI (itraconazole) evaluation	[redacted]	15 mg
1479-0006	CTD 5.3.3.1-01_1479-0006 試験_c43542365	Healthy volunteers	([^{14}C] hADME) and absolute bioavailability of [redacted]	Oral solution, [redacted] and solution for infusion	60 mg
1479-0010	CTD 5.3.1.1-01_1479-0010 試験_c43722140	Healthy volunteers	Food effect study of [redacted]	[redacted]	240 mg (4x 60 mg)
1479-0011	CTD 5.3.3.4-02_1479-0011 試験_c43437359	Healthy volunteers	DDI (carbamazepine) evaluation	[redacted]	60 mg
1479-0019	CTD 5.3.1.2-01_1479-0019 試験_c43999034	Healthy volunteers	Bioequivalence study comparing a batch form the manufacturer [redacted] to a batch from the manufacturer [redacted]	[redacted]	60 mg
1479-0001	CTD 5.3.3.5-01_1479-0001 試験_c44247865	Cancer patients	PopPK analysis including the comparison of trial formulations	TF1, [redacted], [redacted]	15 mg to 360 mg

2.1 1479-0003 試験

治験名： RELATIVE BIOAVAILABILITY OF BI 1810631 AS TWO DIFFERENT ORAL FORMULATIONS GIVEN AS SINGLE DOSES AND INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF FOOD AND MULTIPLE-DOSE RABEPRAZOLE ON THE PHARMACOKINETICS OF SINGLE-DOSE BI 1810631 FOLLOWING ORAL ADMINISTRATION IN HEALTHY MALE SUBJECTS (AN OPEN-LABEL, RANDOMISED, FOUR-WAY CROSSOVER TRIAL)

参考文献：［CTD 5.3.1.1-02_1479-0003 試験_c40238670］

*目的：*FIM 試験である 1479-0001 試験の第 Ia 相パートではゾンゲルチニブ（BI 1810631）の治験用製剤 1（TF1）を使用し，1479-0001 試験第 Ib 相パート及び以降の臨床開発では新製剤（[redacted]）に切り替える予定であった。1479-0003 試験は，TF1 と [redacted] の 2 種類の製剤間のブリッジングを行うこと並びに [redacted] 製剤を投与したときのゾンゲルチニブの曝露量に対する食事及びプロトンポンプ阻害薬ラベプラゾールの影響を検討することを目的とした。

*方法：*本治験は，非盲検，ランダム化，4-way クロスオーバーデザインで実施した。健康な男性被験者 13 名を組み入れた。各投与期にゾンゲルチニブ 30 mg を単回投与し，投与後 118 時間にわたって薬物動態用血液試料を採取した。投与は次のとおりである。

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

- 一晩絶食後にゾンゲルチニブ 30 mg の TF1 錠を投与（20 mg 錠+5 mg 錠+5 mg 錠）（TF1 空腹時投与）
- 一晩絶食後にゾンゲルチニブ 30 mg の [redacted] 錠を投与（15 mg 錠+15 mg 錠）（[redacted] 空腹時投与）
- 高脂肪・高カロリーの朝食摂取 30 分後にゾンゲルチニブ 30 mg の [redacted] 錠を投与（15 mg 錠+15 mg 錠）（[redacted] 食後投与）
- ラベプラゾール 40 mg の反復投与（ゾンゲルチニブ投与の 4 日前から投与日まで）と併用して，一晩絶食後にゾンゲルチニブ 30 mg を [redacted] 錠として投与（15 mg 錠+15 mg 錠）（[redacted] 空腹時投与+ラベプラゾール）

ゾンゲルチニブの各投与は 14 日以上のウォッシュアウト期間を設けて実施した。主要評価項目はゾンゲルチニブの $AUC_{0\text{-}tz}$ 及び C_{max}，副次評価項目はゾンゲルチニブの $AUC_{0\text{-}\infty}$とした。相対的バイオアベイラビリティは，投与群間の調整後幾何平均比により推定した。さらに，それらの比の両側 90%信頼区間（CI）を算出した。本解析は，それぞれ有意水準が 5%の二重片側 t 検定に対応していた。統計モデルは，順序，順序内でネストされた被験者，期間及び投与の効果を含む，対数スケールの分散分析（ANOVA）とした。信頼区間は ANOVA からの残差に基づいて算出した。

結果：計 13 名の被験者が治験薬の投与を受けた。TF1 空腹時投与 12 名，[redacted] 空腹時投与 12 名，[redacted] 食後投与 9 名，[redacted] 空腹時投与+ラベプラゾール投与 11 名から評価可能な PK パラメータが得られた。

相対的バイオアベイラビリティの検討から，[redacted] での曝露量（AUC）は TF1 に比べて約 35%高いことが示唆され（表 2.1: 1），TF1 では特に顕著なばらつきがみられた（表 5.1.4: 17 に示す各投与期の PK パラメータの gCV%値を参照）。パラメータの個別値の比較では [redacted] のバイオアベイラビリティの方が一貫して高いという傾向は認められなかった。図 5.2: 1 にパラメータの個別値及び gMean 値を比較するラダープロットを示す。

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

表 2.1: 1 **ゾンゲルチニブ 30 mg を[redacted] 製剤及び TF1 製剤として投与したときのゾンゲルチニブの曝露量の調整後幾何平均値及び相対的バイオアベイラビリティ**

Endpoint PK parameter	TF1 fasted (R)		[redacted] fasted (T1)		Ratio T1/R	gSE	90% Confidence interval		Intra-ind. gCV
	N	adjusted gMean	N	adjusted gMean	(%)		(%)		(%)
Primary endpoints									
$AUC_{0\text{-}tz}$ [nmol*h/L]	12	4146	12	5608	135.2	1.179	99.7	183.6	39.7
C_{max} [nmol/L]	12	288	12	401	139.3	1.283	87.7	221.3	62.3
Secondary endpoint									
$AUC_{0\text{-}\infty}$ [nmol*h/L]	11	4580	12	5915	129.1	1.172	96.2	173.4	36.6

引用元：CTD 5.3.1.1-02_1479-0003 試験_c40238670

ゾンゲルチニブ 30 mg を[redacted] 製剤として高脂肪・高カロリーの朝食後に投与したときの総曝露量は，空腹時投与に比べて一貫して低かった（約−26%）（表 2.1: 2）。また，最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）は食後投与で遅延する傾向がみられ，中央値（最小値-最大値）は空腹時投与が 1.50 時間（1.00 時間−4.00 時間），食後投与が 3.00 時間（1.00 時間-8.00 時間）であった。

表 2.1: 2 **ゾンゲルチニブ 30 mg を[redacted] 製剤として高脂肪・高カロリーの朝食後及び空腹時に投与したときのゾンゲルチニブの曝露量の調整後幾何平均値及び相対的バイオアベイラビリティ**

Endpoint PK parameter	[redacted] fasted (R)		[redacted] fed (T)		Ratio T/R	gSE	90% Confidence interval		Intra-ind. gCV
	N	adjusted gMean	N	adjusted gMean	(%)		(%)		(%)
Primary endpoints									
$AUC_{0\text{-}tz}$ [nmol*h/L]	12	5628	9	4178	74.2	1.050	67.6	81.6	9.8
C_{max} [nmol/L]	12	398	9	213	53.5	1.162	40.5	70.8	31.0
Secondary endpoint									
$AUC_{0\text{-}\infty}$ [nmol*h/L]	12	5921	9	4434	74.9	1.046	68.6	81.7	9.0

引用元：CTD 5.3.1.1-02_1479-0003 試験_c40238670

[redacted] 空腹時投与でのゾンゲルチニブの総曝露量は，表 2.1: 3 に示すように，プロトンポンプ阻害剤であるラベプラゾール非併用下と併用下でほぼ同じであった。ただし，最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）はラベプラゾール併用下で遅延する傾向がみられ，中央値（最小値-最大値）はラベプラゾール非併用下が 1.50 時間（1.00 時間-4.00 時間），ラベプラゾール併用下が 4.00 時間（1.50 時間-6.00 時間）であった。

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

表 2.1: 3 **ゾンゲルチニブ 30 mg を [redacted] 製剤としてラベプラゾール非併用下及び併用下で空腹時投与したときのゾンゲルチニブの曝露量の調整後幾何平均値及び相対的バイオアベイラビリティ**

Endpoint PK parameter	[redacted] fasted (R)		[redacted] fasted + Rabeprazole (T)		Ratio T/R	gSE	90% Confidence interval		Intra-ind. gCV
	N	adjusted gMean	N	adjusted gMean	(%)		(%)		(%)
Primary endpoints									
$AUC_{0\text{-}tz}$ [nmol*h/L]	12	5591	11	5432	97.1	1.069	85.8	110.0	13.8
C_{max} [nmol/L]	12	393	11	341	87.0	1.154	66.8	113.2	30.5
Secondary endpoint									
$AUC_{0\text{-}\infty}$ [nmol*h/L]	12	5883	11	5703	96.9	1.071	85.3	110.2	14.2

引用元：CTD 5.3.1.1-02_1479-0003 試験_c40238670

結論：[redacted] 製剤は TF1 製剤と比べて空腹時のバイオアベイラビリティが高い傾向にあった（$AUC_{0\text{-}tz}$：+35%，C_{max}：+39%）。[redacted] 製剤は TF1 製剤に比べ曝露量の全体的なばらつきが顕著に小さかった。高脂肪・高カロリーの朝食後の投与では，空腹時投与と比べて [redacted] 製剤の曝露量は $AUC_{0\text{-}tz}$ で約 26%，C_{max} で 46%低かった。プロトンポンプ阻害薬ラベプラゾールの空腹時併用投与は [redacted] 製剤のバイオアベイラビリティに問題となるような影響を及ぼさなかった。

2.2 1479-0010 試験

治験名： RELATIVE BIOAVAILABILITY OF BI 1810631 FOLLOWING ORAL ADMINISTRATION UNDER FED AND FASTED CONDITIONS IN HEALTHY MALE SUBJECTS (AN OPEN-LABEL, RANDOMISED, SINGLE-DOSE, TWO-WAY CROSSOVER TRIAL)

参考文献：［CTD 5.3.1.1-01_1479-0010 試験_c43722140］

*目的：*ゾンゲルチニブ（BI 1810631）市販予定製剤（[redacted]）を，食後及び空腹時に単回経口投与したときの相対的バイオアベイラビリティを検討することを目的とした。

*方法：*本治験は，非盲検，ランダム化，2way クロスオーバーデザインで実施した。健康な男性被験者 16 名を組み入れた。各投与期にゾンゲルチニブ 240 mg（60 mg 錠×4 錠）を単回投与し，投与後 168 時間にわたって薬物動態用血液試料を採取した。以下の投与を行った。

- 一晩絶食後にゾンゲルチニブ 240 mg を [redacted] 製剤（60 mg 錠×4 錠）として投与（Reference［R］）
- 高脂肪・高カロリーの朝食摂取 30 分後にゾンゲルチニブ 240 mg を [redacted]（60 mg 錠×4 錠）として投与（Test［T］）

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

ゾンゲルチニブの各投与は 14 日以上のウォッシュアウト期間を設けて実施した。主要評価項目はゾンゲルチニブの $AUC_{0\text{-}tz}$ 及び C_{max}，副次評価項目はゾンゲルチニブの $AUC_{0\text{-}\infty}$とした。相対的バイオアベイラビリティは，投与群間の調整後幾何平均比（食後［test］/空腹時［reference］）により推定した。さらに，それらの比の両側 90%信頼区間（CI）を算出した。本解析は，それぞれ有意水準が 5%の二重片側 t 検定に対応していた。統計モデルは，順序，順序内でネストされた被験者, 期間及び投与の効果を含む, 対数スケールの分散分析（ANOVA）とした。信頼区間は ANOVA からの残差に基づいて算出した。

*結果：*健康な被験者 16 名を本治験に組入れ，高脂肪・高カロリーの朝食後及び空腹時にゾンゲルチニブ 240 mg を [redacted] 製剤（60 mg 錠×4 錠）として投与した。両群のゾンゲルチニブの PK パラメータの推定統計量を表 2.2: 1 に示す。

表 2.2: 1 **ゾンゲルチニブ 240 mg を [redacted] 製剤として食後及び空腹時投与したときのゾンゲルチニブの曝露量の調整後幾何平均値及び相対的バイオアベイラビリティ**

Endpoint PK parameter	[redacted] fasted (R)		[redacted] fed (T)		Ratio T/R	gSE	90% Confidence interval		Intra-ind. gCV
	N	adjusted gMean	N	adjusted gMean	(%)		(%)		(%)
Primary endpoints									
$AUC_{0\text{-}tz}$ [nmol*h/L]	16	46951.21	16	59457.92	126.64	1.07	112.09	143.08	19.8
C_{max} [nmol/L]	16	3700.37	16	4666.87	126.12	1.10	106.34	149.58	27.9
Secondary endpoint									
$AUC_{0\text{-}\infty}$ [nmol*h/L]	16	47594.57	16	59986.25	126.04	1.07	111.70	142.21	19.6

引用元：CTD 5.3.1.1-01_1479-0010 試験_c43722140

ゾンゲルチニブ 240 mg を [redacted] 製剤として食後投与したときのゾンゲルチニブの曝露量は，空腹時投与に比べて統計的に有意に高かった（+約 26%）。また，最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）は食後投与で遅延する傾向がみられ，中央値（最小値-最大値）は空腹時投与が 2.00 時間（1.50 時間-6.00 時間），食後投与が 4.00 時間（1.98 時間-6.00 時間）であった。食後投与（C_{max} の gCV：15.7%，$AUC_{0\text{-}tz}$ の gCV：15.4%，$AUC_{0\text{-}Inf}$ の gCV：15.3%）では空腹時投与（C_{max} の gCV：45.5%，$AUC_{0\text{-}tz}$ の gCV : 37.5%，$AUC_{0\text{-}\infty}$の gCV : 37.1%）に比べて曝露量のばらつきが顕著に小さかった。

結論：ゾンゲルチニブ 240 mg を [redacted] 錠（60 mg 錠×4 錠）として高脂肪・高カロリーの朝食後に投与したときのゾンゲルチニブの曝露量（AUC）は空腹時投与に比べてわずかであるが（+26%），統計的に有意に高かった。食後投与では空腹時投与に比べて t_{max} が遅延し，PK パラメータのばらつきが顕著に小さかった。

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

2.3 1479-0019 試験

*治験名:*BIOEQUIVALENCE STUDY COMPARING TWO DIFFERENT BATCHES OF ZONGERTINIB 60 mg[redacted] IN HEALTHY MALE SUBJECTS (AN OPEN-LABEL, RANDOMISED, SINGLE-DOSE, TWO-WAY CROSSOVER TRIAL)

参考文献：［CTD 5.3.1.2-01_1479-0019 試験_c43999034］

目的： 2 つの製造業者によって製造されたゾンゲルチニブ市販予定製剤（[redacted]）を単回経口投与したときの生物学的同等性を検討することを目的とした。

*方法:*本治験は，非盲検，ランダム化，2-way クロスオーバーデザインで実施した。健康な男性被験者 56 名を組み入れた。各投与期にゾンゲルチニブ 60 mg を[redacted] 製剤として単回投与し，投与後 72 時間にわたって薬物動態用血液試料を採取した。以下の投与を行った。

- 一晩絶食後に[redacted] にて製造されたゾンゲルチニブ 60 mg を[redacted] 製剤（60 mg 錠×1 錠）を投与（Reference［R］）
- 一晩絶食後に[redacted] にて製造されたゾンゲルチニブ 60 mg を[redacted] 製剤（60 mg 錠×1 錠）を投与（Test［T］）

ゾンゲルチニブの各投与は 14 日以上のウォッシュアウト期間を設けて実施した。主要評価項目はゾンゲルチニブの $AUC_{0\text{-}72}$ 及び C_{max}，副次評価項目はゾンゲルチニブの t_{max} とした。生物学的同等性は，投与間の調整後幾何平均比（[redacted] ロット［test］/[redacted] ロット［reference］）により推定した。さらに，それらの比の両側 90%信頼区間（CI）も算出した。本解析は，それぞれ有意水準が 5%の二重片側 t 検定に対応していた。統計モデルは，順序，順序内でネストされた被験者，期間及び投与の効果を含む，対数スケールの分散分析（ANOVA）とした。信頼区間は ANOVA からの残差及び t 分布の分位数に基づいて算出した。

*結果:*健康な被験者 56 名を本治験に組入れ，製造業者である[redacted] 又は[redacted] にて製造されたゾンゲルチニブ 60 mg [redacted] 錠 1 錠を投与した。両群のゾンゲルチニブの PK パラメータの生物学的同等性の結果を表 2.3: 1 に示す。血漿中濃度 - 時間プロファイル（幾何）（図 5.2: 2）並びにパラメータ C_{max}（図 5.2: 3）及び $AUC_{0\text{-}72}$（図 5.2: 4）の個別値と幾何平均値の比較を付録 5.2 に示す。

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

表 2.3: 1 ゾンゲルチニブ 60 mg を [redacted] 製剤として空腹時投与したときのゾンゲルチニブの曝露量の調整後幾何平均値及び生物学的同等性の評価（R：[redacted]，T：[redacted]）

Endpoint PK parameter	[redacted] (R)		[redacted] (T)		Ratio T/R	gSE	90% Confidence interval		Intra-ind. gCV
	N	adjusted gMean	N	adjusted gMean	(%)		(%)		(%)
Primary endpoints									
$AUC_{0\text{-}72}$ [nmol*h/L]	56	13463.07	56	13448.03	99.89	1.02	97.08	102.78	9.0
C_{max} [nmol/L]	56	1126.11	56	1135.49	100.83	1.03	96.43	105.44	14.2
Secondary endpoint									
t_{max} [h]*	56	2.01 (1.00-4.03)	56	2.50 (1.00-4.00)					

引用元：CTD 5.3.1.2-01_1479-0019 試験_c43999034
*t_{max} 中央値（最小値-最大値）

主要評価項目である $AUC_{0\text{-}72}$ 及び C_{max} の調整後幾何平均比は 100%に近く，それぞれの 90%信頼区間は 90%～110%の範囲に含まれ，[redacted] で製造された [redacted] 錠と [redacted] で製造された [redacted] 錠の生物学的同等性が示された。

結論： [redacted] で製造された [redacted] 錠と [redacted] で製造された [redacted] 錠は生物学的に同等である。

2.4 母集団薬物動態解析

2.4.1 1479-0001 試験の最終データに基づく PopPK モデリングによる製剤比較

治験名： Population pharmacokinetics modeling to support the submission of zongertinib in patients with NSCLC

参考文献： ［CTD 5.3.3.5-01_1479-0001 試験_c44247865］

目的： 本解析の目的は，ゾンゲルチニブの薬物動態（PK）を評価し，内因性要因（例：体重，人種，年齢）及び外因性要因（例：食事，製剤）がゾンゲルチニブの曝露量に及ぼす影響を探索し，この後の解析用に個別の副次 PK パラメータを求めることであった。

方法： NONMEM を用いてゾンゲルチニブの母集団 PK 解析を実施した。見かけのクリアランス（CL/F），中心コンパートメントの見かけの分布容積（Vc/F），末梢コンパートメントの見かけの分布容積，及び見かけのコンパートメント間クリアランスに対して，ベースライン時の体重が固定指数を用いたアロメトリックスケーリングにより組み込まれている（クリアランス及び分布容積に対してそれぞれ 0.75 及び 1）。内因性又は外因性要因（共変量）が PK に影響を及ぼす可能性を，adaptive scope reduction を伴うステップワイズ法（SCM）を用いて評価した。評価した共変

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

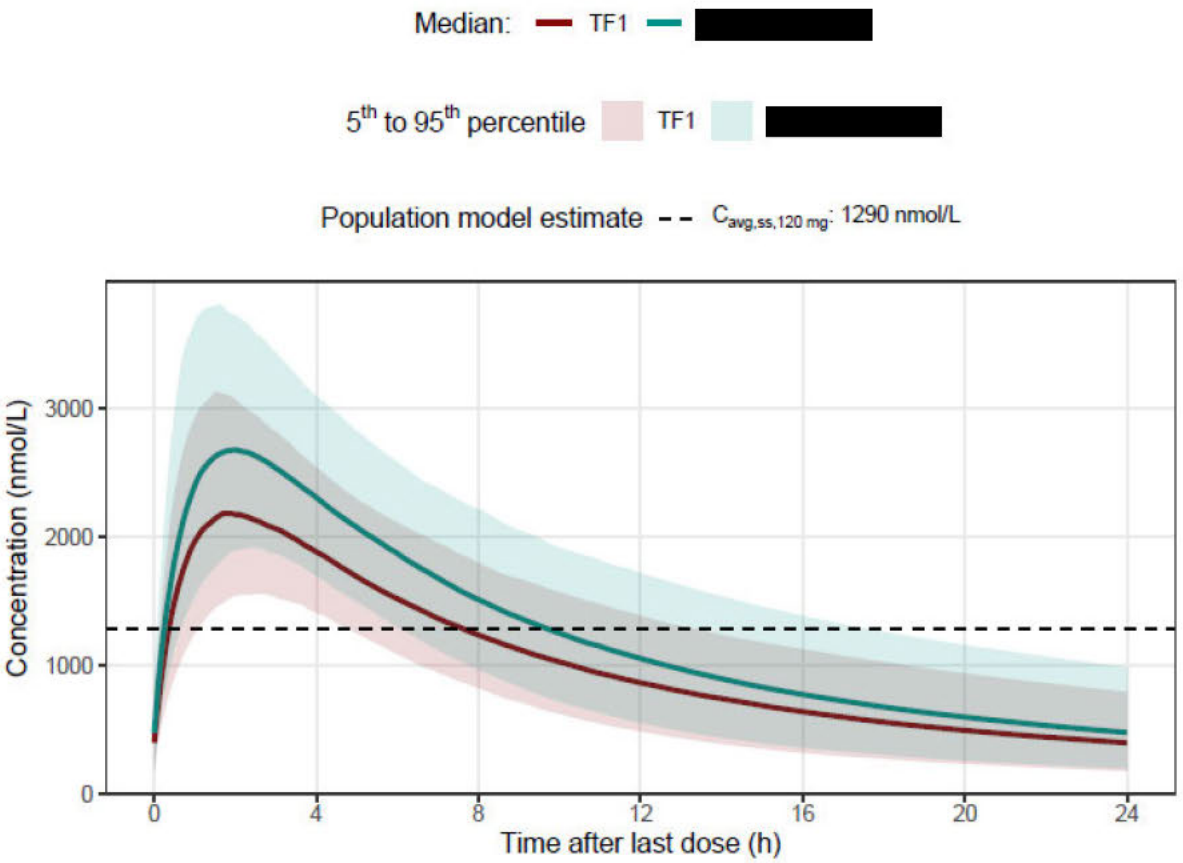
量は，被験者背景，腫瘍及び転移の種類，米国東海岸癌共同研究グループパフォーマンスステータス，肝及び腎機能マーカー，製剤，制酸薬，H2 拮抗薬又は PPI の併用並びに食事であった。CTD 2.7.1 では，製剤や食事などの生物薬剤学的要因について記載する。これらの要因は時間依存性共変量として扱った。重要な共変量が特定の PK パラメータに及ぼす影響をシミュレーションによって示した。

*結果：*ゾンゲルチニブの最終母集団 PK モデルは，0 次及び 1 次の逐次吸収過程と中心コンパートメントからの 1 次消失過程を有する 2 コンパートメントモデルである。平均吸収時間，中心コンパートメントの見かけの分布容積及び見かけのクリアランスに個体間変動パラメータが組み込まれている。平均吸収時間及び相対的バイオアベイラビリティ（F_{rel}）には時期間変動（IOV）が組み込まれている。本モデルには，中心コンパートメントの見かけの分布容積，見かけのクリアランス，末梢コンパートメントの見かけの分布容積，及び見かけのコンパートメント間クリアランスに対してベースライン時の体重が組み込まれている。ベースライン時の体重の共変量効果が最も大きいと推定された。また，見かけのクリアランスに対する年齢及び人種の影響も特定された（［CTD 2.7.2］参照）。

相対的バイオアベイラビリティに製剤の影響を組み入れた。[redacted] あるいは [redacted] 製剤を投与したときの $AUC_{0\text{-}24,ss}$ 予測値は TF1 製剤と比べて 22%高かった［CTD 2.7.2］。モデル最終化の過程で，相対的バイオアベイラビリティの IOV に製剤の共変量効果を組み込んだいくつかのモデルを検討した。F_{rel} の IOV の Box-Cox 変換及び F_{rel} の IOV に TF1 製剤を共変量効果として組み込むことでモデル適合性が顕著に改善されたため，これらを最終モデルに組み込んだ。この相対的バイオアベイラビリティに対する製剤の共変量効果のパラメータ推定値から，TF1 製剤は，[redacted] 又は [redacted] 製剤に比べて，F_{rel} の IOV が 1.15 倍高いことが示唆された。ゾンゲルチニブの最終母集団 PK モデルに基づき，被験者数を 1000 名と仮定し，典型的な患者プロファイル（非アジア人，62 歳，63.1 kg，120 mg QD 投与）を用いて，第 1 サイクル 15 日目の投与後 24 時間までのゾンゲルチニブの濃度をシミュレートした（図 2.4.1: 1）。

共変量解析において，食事の影響が共変量として同定されたが，モデル最終化プロセスにおいて，パラメータが不確かである可能性が高いと考えられるため，最終的に共変量効果から除外した。総じて現在の解析では食事の影響は小さく，食後の観測点数も少なく，投与に対する食事の摂取のタイミングも不確かであるため結論は得られなかった。

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



引用元：CTD 5.3.3.5-01_1479-0001 試験_c44247865, Figure 28

図 2.4.1: 1　ゾンゲルチニブ 120 mg を TF1 製剤又は[redacted] 及び[redacted] 製剤として 62 歳，体重 63.1 kg の非アジア人被験者に QD 投与したときの第 1 サイクル 15 日目の投与後 24 時間までのゾンゲルチニブ濃度のシミュレーション（ゾンゲルチニブの最終母集団 PK モデルに基づく）

結論：[redacted] 製剤は TF1 製剤と比べてバイオアベイラビリティが改善され，ばらつきが軽減された。製剤間の違いは軽微であると考えられ，TF1 製剤で得られた臨床上の知見は[redacted] 製剤や[redacted] 製剤に外挿可能である。

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

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

本項ではゾンゲルチニブの経口製剤と静注製剤の生物薬剤学的特性について記載する。経口製剤としてはフィルムコート錠及び経口溶液を検討した。フィルムコート錠は，食事の影響試験以外は，通常，空腹時投与（投与前一晩絶食かつ投与後 4 時間絶食又は患者を対象とした 1479-0001 試験では投与前 2 時間以上又は投与後 1 時間以上絶食）とした（概要は表 2: 1 参照）。最終製剤である[redacted]製剤での食事の影響を検討する試験である 1479-0010 試験の結果が得られた時点で，ゾンゲルチニブ[redacted]錠は実施中及び今後の患者を対象とするゾンゲルチニブの治験において，食事の有無にかかわらず投与可能であると判断された。

3.1 バイオアベイラビリティ

3.1.1 バイオアベイラビリティ評価に関連するゾンゲルチニブの物理化学特性

絶対的バイオアベイラビリティ及び hADME 試験の結果［CTD 5.3.3.1-01_1479-0006 試験_c43542365］に基づく以下の考察と計算から，ゾンゲルチニブは膜透過性の高い薬剤であると考えられる。

血漿クリアランス（CL）は肝クリアランスに近いと想定すると，i.v.投与時のゾンゲルチニブの血漿 CL は 106 mL/min である。血液/血漿比が 0.70 であることを考慮すると，ゾンゲルチニブの血液クリアランス（CL_b）は 106 mL/min／0.70 = 151 mL/min となる。ゾンゲルチニブの i.v.投与時の血漿 CL である 106 mL/min と経口投与時の CL/F である 127 mL/min［CTD 5.3.3.1-01_1479-0006 試験_c43542365］から，F=106 mL/min／127 mL/min = 0.835 すなわち 83.5%と予測される。

これを考慮すると，肝の初回通過時の肝抽出率（E_h）は CL_b/Q_h = 151 mL/min／1500 mL/min = 0.1 すなわち 10%となる。この計算は, CL_b が主に肝臓の代謝によるものである場合を想定している。そうでない場合，抽出率はやや低くなる可能性がある。[redacted]製剤でゾンゲルチニブ 60 mg 投与時の絶対的バイオアベイラビリティが 0.76 であったことから，吸収率（Fa）は $Fa= F / (1 – E_h)$ = 0.76 / (1 – 0.1) = 0.844 すなわち 84.4%と計算できる。

hADME パートで使われた経口溶液のバイオアベイラビリティは 0.807（[redacted]製剤での絶対的バイオアベイラビリティである 0.76*$AUC_{0\text{-}Inf}$（経口溶液）/$AUC_{0\text{-}Inf}$（錠剤）= 0.762*14200 nmol*h/L／13400 nmol*h/L として計算）とわずかに上昇したことを考慮すると Fa の予測値は $Fa= F / (1 – E_h)$ = 0.807 / (1 – 0.1) = 0.897 すなわち 89.7%となる。

3.1.2 バイオアベイラビリティ評価に関連するゾンゲルチニブの臨床薬理特性

絶対的バイオアベイラビリティ

60 mg[redacted]製剤を経口投与したとき及び 100 µg（非標識ゾンゲルチニブ 90 µg+ C-14 放射能標識ゾンゲルチニブ 10 µg）を i.v.投与したときのゾンゲルチニブの絶対的バイオアベイラビリテ

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

ィを評価した。7 名の被験者を組み入れた。経口投与の 2 時間後に i.v.投与を行った。[redacted] 製剤の絶対的バイオアベイラビリティは 76%であった［CTD 5.3.3.1-01_1479-0006 試験_c43542365］。

用量比例性

反復投与したときの定常状態におけるゾンゲルチニブの曝露量（$C_{max,ss}$ 及び $AUC_{0-24,ss}$）は，15 mg BID～150 mg BID 及び 60 mg QD～360 mg QD の間でほぼ用量に比例して増加した。単回経口投与では，15～360 mg の用量範囲では，わずかに用量比例性からの逸脱が認められた。これは，低用量群での例数が少ないこと，TF1 製剤の単回投与後に全体的に認められた吸収及び曝露量の大きなばらつきに起因する可能性が考えられる（［CTD 2.7.2_3.2 項］参照）。この線形であるとする結論は，NCA PK パラメータの統計解析だけでなく，用量比例性からの逸脱はないとした母集団 PK 解析にも基づいている。

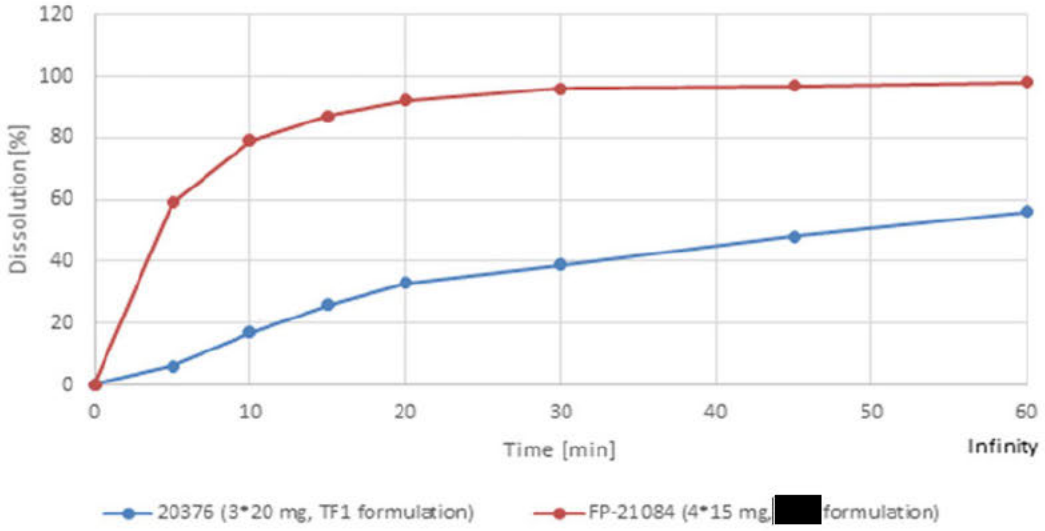
3.1.3 経口製剤の相対的バイオアベイラビリティ

3.1.3.1 検討製剤間のバイオアベイラビリティの比較

3 種類のフィルムコート錠 TF1[redacted] 及び[redacted] がゾンゲルチニブの臨床開発で使用された。TF1 製剤（含量 5 mg，20 mg 及び 100 mg）は，第 Ia 相用量漸増パート（1479-0001 試験）及び 1479-0003 試験での相対的バイオアベイラビリティの検討で使用された。[redacted] 製剤（臨床試験では含量 15 mg の製剤のみ使用）は，1479-0001 試験での相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響の検討並びに 1479-0003 試験での相対的バイオアベイラビリティ，食事の影響及びラベプラゾールとの DDI の検討において使用された。

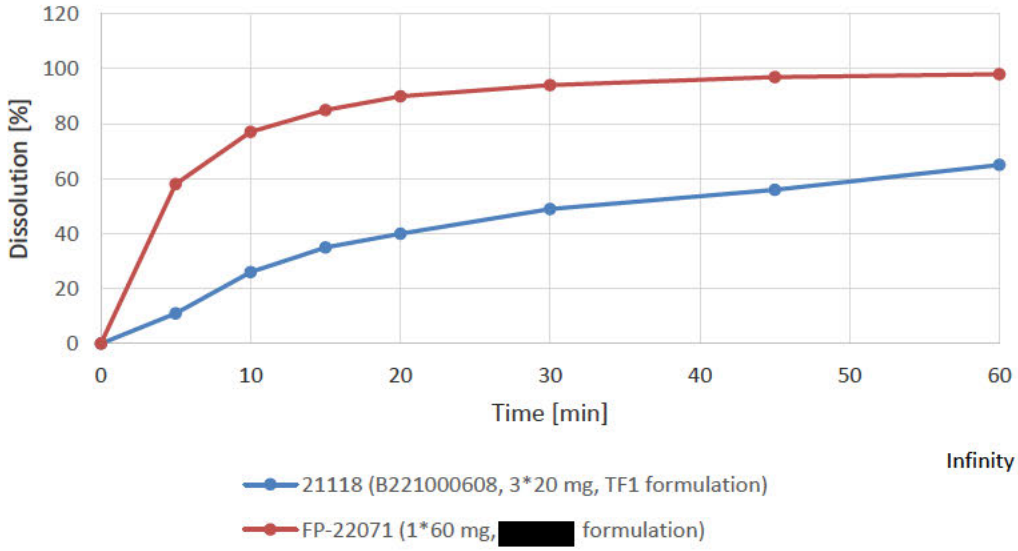
1479-0001 試験及び 1479-0003 試験でのこれらの相対的バイオアベイラビリティの検討で得られた情報に基づいて，1479-0001 試験の第 Ib 相用量拡大パート及び以降のすべての臨床試験で使用されるゾンゲルチニブの最終製剤[redacted] 製剤（含量 15 mg 及び 60 mg）に切り替えた。また，様々な溶液での溶出試験の比較データやその他の開発の評価を含めた *in vitro* のデータで製剤の切替えを裏付けている［CTD 3.2.P.2-06］。出荷試験用の溶出試験法での TF1 製剤と[redacted] 製剤（図 3.1.3.1: 1）及び TF1 製剤と[redacted] 製剤（図 3.1.3.1: 2）の溶出プロファイルの比較から，TF1 製剤に比べて[redacted] 製剤及び[redacted] 製剤の溶出プロファイルは明らかに改善していることが示された。さらに，[redacted] 製剤と[redacted] 製剤の挙動は非常に似ていると言える（図 1.2.1: 6 と図 1.2.1: 7 を参照）。TF1 製剤，[redacted] 製剤及び[redacted] 製剤の溶出プロファイルの比較を図 3.1.3.1: 1 及び図 3.1.3.1: 2 に示す。

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



引用元：CTD 3.2.P.2-04

図 3.1.3.1: 1　TF1 製剤（20 mg 錠×3，ロット 20376）と[redacted]製剤（15 mg 錠×4，ロット FP-21084）の *in vitro* 溶出プロファイルの比較（n=12）
[redacted] mM[redacted]緩衝液（pH[redacted]，37°C），USP II パドル法，[redacted] rpm



引用元：CTD 3.2.P.2-04

図 3.1.3.1: 2　TF1 製剤（20 mg 錠×3，ロット 21118）と[redacted]製剤（60 mg 錠×1，ロット FP-22071）の *in vitro* 溶出プロファイルの比較（n=12）
[redacted] mM[redacted]緩衝液（pH[redacted]，37°C），USP II パドル法，[redacted] rpm

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

TF1 製剤と [redacted] 製剤の比較

1479-0003 試験においてゾンゲルチニブ 30 mg を空腹時単回投与したときの AUC 及び C_{max} 値の統計学的比較から，[redacted] 製剤の曝露量は，TF1 製剤に比べて約 35%高いことが示唆された。ただし，90%信頼区間は広く，100%を含んでいた（C_{max} : 87.7%～221.3%，AUC_{0-tz} : 99.7%～183.6%）。また，ばらつきは，TF1 製剤（C_{max} の gCV : 93.1%，AUC_{0-tz} の gCV : 52.7%，AUC_{0-Inf} の gCV : 52.7%）の方が [redacted] 製剤（C_{max} の gCV : 37.3%，AUC_{0-tz} の gCV : 18.8%，AUC_{0-Inf} の gCV : 19.2%）と比べて大きかった。TF1 と [redacted] の PK パラメータの個別値を比較するラダープロットから，両製剤間で曝露量パラメータの個別値の分布が顕著に重なっていることが示された（図 5.2: 1）。

同様に，1479-0001 試験の母集団 PK 解析でも，製剤は重要な共変量として特定されたものの，臨床的には問題にならないと考えられる。[redacted] 又は [redacted] 製剤の $AUC_{0-24,ss}$ の予測値は TF1 製剤と比べて 22%高く，ばらつきは TF1 製剤の方が有意に高かった（TF1 製剤の F_{rel} の IOV は [redacted] 又は [redacted] 製剤の 1.15 倍）。

これらを総合すると，[redacted] 錠は TF1 錠と比べてバイオアベイラビリティが約 20%～30%高く，血漿中曝露量のばらつきが小さいと結論付けられる。

[redacted] 製剤と [redacted] 製剤の比較

市販予定製剤である [redacted] 錠は 1479-0001 試験のピボタルパートである第 Ib 相パートで用いられ [redacted] 錠と同じ [redacted] 中間体で構成される最適化された製剤であるとみなすことができる（1.2 項参照）。前述の図 1.2.1: 3～5 に示すように，*in vitro* 溶出プロファイルは広範囲の pH（pH 1.2～6.8）を通じて同様であった。したがって，主要な製剤中間体の組成に違いはなく，その他の配合の違いは軽微であることから，[redacted] 製剤の *in vivo* での性能は [redacted] 製剤と同じであると推定された。

1479-0003 試験での [redacted] 製剤（ゾンゲルチニブ 30 mg = 15 mg 錠×2 錠）と 1479-0010 試験での [redacted] 製剤（ゾンゲルチニブ 240 mg = 60 mg 錠×4 錠）の用量補正した PK パラメータの比較を表 3.1.3.1: 1 に示す。曝露量パラメータは類似していたことから，両製剤の性能及びバイオアベイラビリティは同程度であると考えられる。

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

表 3.1.3.1: 1 ゾンゲルチニブを[redacted]製剤（30 mg，1479-0003 試験）と[redacted]製剤（240 mg，1479-0010 試験）として空腹時投与したときの，用量補正した*PK パラメータ（gMean［gCV%］）の比較

	[redacted], 30 mg (1479-0003)	[redacted], 240 mg (1479-0010)
$AUC_{0\text{-}tz,norm}$ (nmol*h/L/mg)	189 (18.8)	196 (37.5)
$C_{max,norm}$ (nmol/L/mg)	13.3 (37.3)	15.4 (45.5)
$AUC_{0\text{-}\infty,norm}$ (nmol*h/L/mg)	199 (19.2)	198 (37.1)

* 用量補正した値は PK パラメータをゾンゲルチニブの各投与量で除して算出（試験報告書には記載せず）
引用元：CTD 5.3.1.1-02_1479-0003 試験_c40238670，CTD 5.3.1.1-01_1479-0010 試験_c43722140

全体として，[redacted]製剤と[redacted]製剤でバイオアベイラビリティ及び *in vivo* での性能は同程度であると結論付けられる。1479-0003 試験で[redacted]製剤を用いたゾンゲルチニブとラベプラゾールとの DDI が検討され，ラベプラゾールはゾンゲルチニブの曝露量に顕著な影響を及ぼさないことが示されているが，この DDI の結果を[redacted]製剤にブリッジングすることは妥当であると考えられる。

3.1.4 [redacted]錠の用量間の比較

これまでに実施した健康被験者を対象とした試験では，[redacted]製剤を異なる用量レベル（15 mg［1479-0004 試験］，60 mg［1479-0006 試験，1479-0011 試験及び 1479-0019 試験］，240 mg（60 mg 錠×4 錠）［1479-0010 試験］及び 120 mg（60 mg 錠×2 錠）［1479-0014 試験］）で検討した。これらの試験で得られた $AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} を用量補正した値の比較を表 3.1.4: 1 に示す。

表 3.1.4: 1 健康被験者を対象とした試験におけるゾンゲルチニブ 15 mg，60 mg，120 mg 又は 240 mg を[redacted]製剤として投与したときの，用量補正した PK パラメータ（gMean［gCV%］）の比較–reference 投与

	15 mg (1479-0004)	60 mg (1479-0006)	60 mg (1479-0011)	60 mg ([redacted]) (1479-0019)	120 mg (1479-0014)	240 mg (1479-0010)
$C_{max,norm}$ (nmol/L/mg)	9.20 (40.7)	16.6 (32.8)	15.2 (45.1)	18.9 (29.7)	17.8 (26.5)	15.4 (45.5)
$AUC_{0\text{-}\infty,norm}$ (nmol*h/L/mg)	201 (26.5)	223 (21.2)	205 (27.2)	235 (26.3)	178 (29.7)	198 (37.1)

引用元：CTD 5.3.3.4-01_1479-0004 試験_c42362953，CTD 5.3.3.1-01_1479-0006 試験_c43542365，CTD 5.3.3.4-02_1479-0011 試験_c43437359，CTD 5.3.1.1-01_1479-0010 試験_c43722140，CTD 5.3.3.4-05_1479-0014 試験_c44550529，CTD 5.3.1.2-01_1479-0019 試験_c43999034

総曝露量（AUC）のデータに基づくと，ゾンゲルチニブの[redacted]製剤の性能は異なる用量間（15 mg 錠と 60 mg 錠及び 60 mg 錠 1 錠と 60 mg 錠 4 錠）で類似していることが示された。

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

3.1.5 可溶性経口製剤のバイオアベイラビリティ

ゾンゲルチニブを経口溶液 60 mg 及び [redacted] 60 mg フィルムコート錠として投与したときの薬物動態を，1479-0006 試験の 2 つの並行実施パート（パート A［hADME パート］及びパート B［絶対的バイオアベイラビリティパート］）で検討した。両製剤の主要な PK パラメータ（gMean）の比較を表 3.1.5: 1 に示す。全体として，両製剤のバイオアベイラビリティ及び PK 挙動は同様であるが，経口溶液のバイオアベイラビリティ（AUC 及び C_{max}）がわずかに高く，吸収速度（t_{max}）が速いようであった。

表 3.1.5: 1 1479-0006 試験においてゾンゲルチニブ 60 mg を経口溶液（hADME パート［パート A］）又は [redacted] 経口錠（絶対的バイオアベイラビリティパート［パート B］）として投与したときの PK パラメータ（gMean［gCV%］）の比較

	60 mg (oral solution)	60 mg ([redacted] tablet)
$AUC_{0-\infty}$ (nmol*h/L)	14200 (13.9)	13400 (21.2)
C_{max} (nmol/L)	1160 (17.2)	994 (32.8)
t_{max} (h)*	1.00 (0.500 – 2.00)	2.50 (1.00 – 4.00)

引用元：CTD 5.3.3.1-01_1479-0006 試験_c43542365
* t_{max} 中央値（最小値-最大値）

3.2 食事の影響

健康被験者を対象とした 1479-0010 試験では，ゾンゲルチニブ 240 mg を市販予定製剤である [redacted] 製剤として投与し，食事の影響を検討した。一晩（10 時間以上）絶食後又は高脂肪・高カロリーの朝食摂取 30 分後に [redacted] 60 mg 錠を 4 錠投与した。食後投与では空腹時投与と比べて，ゾンゲルチニブの吸収が遅延し（t_{max} 中央値：空腹時投与 2 時間，食後投与 4 時間），曝露量（AUC，C_{max}）が 26%増加した。食後投与では空腹時投与と比べて総曝露量の個体間変動が小さくなった（C_{max} の gCV：空腹時投与 45.5%，食後投与 15.7%；AUC の gCV：空腹時投与 37.1%，食後投与 15.3%）。

健康被験者を対象とした 1479-0003 試験では，ゾンゲルチニブ 30 mg を [redacted] 製剤として単回投与し，高脂肪・高カロリーの朝食での食事の影響を検討した。その結果，食後投与では空腹時投与と比べて軽度から中等度の曝露の低下（AUC：−26%，C_{max}：−46%）が認められ，t_{max} が遅延した（t_{max} 中央値：空腹時投与 1.5 時間，食後投与 3 時間）。

食事の影響を評価した 2 つの試験から得られた異なる結果について，次の 2 つの事項を考慮して考察した。まず，これらの試験では軽微な違いのある 2 つの製剤，[redacted] と [redacted] を使用した。ただし，3.1.3.1 項に記載したように，両製剤は機能性成分が同一で，バイオアベイラビリティは類似している。したがって，食事の影響の違いが製剤の違いに起因する可能性は低いと考えられる。一方，食事の影響を評価した 2 つの試験ではそれぞれ異なる用量を使用し，30 mg での

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

曝露は低下し，240 mg での曝露はわずかに上昇した。低用量での負の食事の影響は，食後投与で腸内のゾンゲルチニブの濃度が希釈された結果，腸内の P-gp トランスポーターによりゾンゲルチニブがより効率的に排出輸送され，バイオアベイラビリティが低下したという仮説が考えられる。このような負の食事の影響は，同様に P-gp トランスポーターの基質であるソラフェニブ［CTD 5.4-77_R13-0768］，クリゾチニブ［CTD 5.4-78_R13-0769］及びゲフィチニブ［CTD 5.4-79_R13-1074］など，その他のチロシンキナーゼ阻害薬でも認められた。しかし，用量レベル 15 mg のゾンゲルチニブの腸内濃度で P-gp トランスポーターが既に飽和している/阻害されている可能性があるため［CTD 2.7.2］，この仮説の可能性も低いと考えられる。別の仮説は，低用量である 30 mg でゾンゲルチニブが胆汁酸塩とミセルを形成すると溶解性が上がるものの，食物の存在下ではミセルの形成が妨害されてバイオアベイラビリティが低下するというものである。しかしながら，曝露の低下は低用量である 30 mg での結果であり，いずれの仮説も臨床的に意義があるとは考えられない。一方， 240 mg QD 食後投与での曝露の増加はわずかであり，最終製剤である 60 mg 錠 4 錠の 240 mg の成績を臨床用量である 120 mg に外挿することが妥当であると考えている。この用量レベルのゾンゲルチニブでは，推定される P-gp 誘導排出及び/又はミセル形成は無視できる程度であり，溶解律速になる可能性が考えられる。240 mg の用量レベルでの食事の影響は，効果量が 26%と小さく臨床的に重要ではないと考えられ，食後投与では曝露量のばらつきの減少も認められることから，全体としてはむしろ有益である可能性も考えられる。

すべてのデータを総合すると，申請用量である 120 mg QD では問題となる食事の影響はないと考えられることから，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と結論付けられる。

3.3 生物薬剤学的検討の要約及び結論

- 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。
- ゾンゲルチニブ製剤は即放性フィルムコート錠（[redacted]）である。
- ゾンゲルチニブの治験用製剤である[redacted]製剤及び[redacted]製剤はいずれも同様の挙動を示し，TF1 製剤と比べてバイオアベイラビリティがわずかに高く，個体間変動が小さい。
- 用量補正した[redacted]錠剤のバイオアベイラビリティに，2 つの錠剤含量（15 mg と 60 mg）間及び 15～240 mg の用量範囲で違いはない。これは，ゾンゲルチニブの薬物動態がほぼ用量比例性を示すことと合致している。
- ゾンゲルチニブ 240 mg を[redacted]製剤として投与したとき，わずかな正の食事の影響（空腹時投与に比べて AUC 及び C_{max} が+26%）が認められた。すべてのデータを総合すると，この影響は臨床的に重要ではないと考えられたため，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。
- [redacted]で製造された[redacted]錠と[redacted]で製造された[redacted]錠の生物学的同等性が示された。

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

4. 参考文献

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)

P23-01668 Offin M, Feldman D, Ni A Myers ML, Lai WV, Pentsova E, Boire A, Daras M, Jordan EJ, Solit BD, Arcila ME, Jones DR, Isbell JM, Beal K, Young RJ, Rudin CM, Riely GJ, Drilon A, Tabar V, DeAngelis LM, Yu HA, Kris MG, Li BT. Frequency and outcomes of brain metastases in patients with HER2-mutant lung cancers. Cancer; 125(24), p. 4380-4387; 2019. (CTD 5.4-19)

R20-2756 Ymane M, Matsui K, Sugihara M, Tokunaga Y. The provisional no-effect threshold of sugar alcohols on oral drug absorption estimated by physiologically based biopharmaceutics model. J Pharm Sci; 2020. (CTD 5.4-72)

R13-0768 Nexavar (sorafenib) tablets 200 mg (Bayer HealthCare), Rx only (summary of product characteristics, 12/05).; 2005. (CTD 5.4-77)

R13-0769 Xalkori (crizotinib) capsules, oral (Pfizer) (U.S. prescribing information, revised: 02/2012).; 2012. (CTD 5.4-78)

R13-1074 Swaisland H Laight A Stafford L Jones H Morris C Dane A Yates R. Pharmacokinetics and tolerability of the orally active selective epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor ZD1839 in healthy volunteers. Clin Pharmacokinet; 40(4), p. 297-306; 2001. (CTD 5.4-79)

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

5. 付録

5.1 本文中には含めないが，引用する表

5.1.1 ゾンゲルチニブ（BI 1810631）：ヒト血漿及び尿中定量法バリデーションの要約

表 5.1.1: 1 ヒト血漿中 BI 1810631 定量法バリデーション

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Validation Report No. 8463290 [CTD 5.3.1.4-03_n00293452] Method Validation for the Determination of BI 1810631 in Human Plasma using Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection.		
Method description	LC-MS/MS EDTA-Plasma, Protein Precipitation		
Materials used for standard calibration curve and concentration	1.00; 2.00; 6.00; 20.0;100; 450; 900; 1000 nmol/L BI 1810631 (Lot Number: B204000119 purity: 95.3%, MW 535.61 g/mol, correction factor: 0.953) BI 1810631 (Lot Number: CA0995, calculated content: 97.6%/ MW 535.61 g/mol, correction factor 0.976) BI 1810631-d9 (Lot Number: RDG-BLA1-00619-2, MW 544.61 g/mol, purity: 98.66%, correction factor: 0.987)		
Validated assay range	1.00 – 1000 nmol/L		
Material used for quality controls (QCs) and concentration	1.00, 3.00, 35.0, 400; 800, 16,000 nmol/L BI 1810631 (Lot Number: B204000119 purity: 95.3%, MW 535.61 g/mol, correction factor: 0.953) BI 1810631 (Lot Number: CA0995, calculated content: 97.6%/ MW 535.61 g/mol, correction factor 0.976) BI 1810631-d9 (Lot Number: RDG-BLA1-00619-2, MW 544.61 g/mol, purity: 98.66%, correction factor: 0.987)		
Source and lot of reagents	EDTA Plasma used - details in raw data		
Regression model and weighting	Linear regression $1/x^2$		
Validation parameters	Method validation summary		Source location
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	Table 7.2 Page 32
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	-2.5 to 3.5%	Table 7.2 Page 32
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤ 7.00%	Table 7.2 Page 32

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

表 5.1.1: 1 ヒト血漿中 BI 1810631 定量法バリデーション（続き）

Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative intra-batch accuracy (%bias)	-6.1 to 3.0%	Table 7.4 Page 34
	Inter-batch %-CV	≤ 8.7%	Table 7.4 Page 34
Selectivity & matrix effect	Selectivity: All six individual matrices tested demonstrated lack of significant interference (≤20.0% of the mean (acceptable) LLOQ calibration standard response and ≤5.0% of ISTD response in the control zero sample) in the chromatographic regions of the analyte and ISTD. Matrix effect: Data for BI 1810631 in human Plasma show a bias -16.9 to 12.0% of nominal concentration of 1.00 nmol/L (n=6 Individual Blank Matrix samples) at the LLOQ QC, therefore no effect observed Matrix factor: All six individual matrixes tested at the LQC level showed a factor of 0.99 (1.8% CV), the HQC factor is 1.00 (1.1% CV)		Chapter 4.9 Page 19/20 Figure 8.8 to 8.13 Page 52-55 Table 7.8 Page 37 Table 7.9 Page 38
Interference & specificity	No interference noted		Figure 8.3 to 8.6, 8.8 - 8.13 Page 50-55
Hemolysis effect	LQC 0.0% bias, HQC -1.5% bias (n = 6 pooled plasma); LQC and HQC samples prepared in blank plasma containing 2% lysed whole blood		Table 7.12 Page 41
Lipemic effect	LQC -3.3% bias, HQC -7.5% bias (n = 6); Low QC and High QC samples prepared in matrix with a natural high lipid content ≥300 mg/dL triglyceride level (one lot of matrix)		Table 7.13 Page 41
Dilution linearity & hook effect	-3.1% bias at 16,000 nmol/L (20-fold dilution)		Table 7.4 Page 34
Whole Blood stability	0.0% Difference from Baseline for BI 1810631 in human whole blood following storage for 4 hours at room temperature CV ≤3.5%, -5.4% Difference from Baseline for BI 1810631 in human whole blood following storage for 4 hours on wet ice CV ≤4.9%		Table 7.23, Table 7.24 Page 47
Bench-top/process stability	LQC 4.0% bias, HQC 4.1% bias (n=6) Matrix Bench Top Stability Data for BI 1810631 in Human Plasma after Storage for 26 Hours at Room Temperature LQC -5.3% bias, HQC -7.3% bias (n=6) Processed Sample Stability Data for BI 1810631 in Human Plasma after Storage for 119 Hours at 2°C to 8°C		Table 7.17 Page 43 Table 7:22 Page 46
Freeze-thaw stability	LQC 11.7% bias, HQC 4.6% bias (n=6, Matrix Freeze-Thaw Stability Data for BI 1810631 in Human Plasma Following Four Cycles at -10°C to -30°C) LQC 6.3% bias, HQC 3.5% bias (n=6, Matrix Freeze-Thaw Stability Data for BI 1810631 in Human Plasma Following Four Cycles at -50°C to -90°C)		Table 7.18 Page 44 Table 7.19 Page 44

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

表 5.1.1: 1 ヒト血漿中 BI 1810631 定量法バリデーション（続き）

Long-term storage	Matrix Frozen Storage Stability Data for BI 1810631 in Human Plasma after Storage at -10°C to -30°C for 33 Days: at -10°C to -30°C for 33 Days: LQC -3.9% bias (n=5), HQC -6.0% bias (n=6) at -50°C to -90°C for 33 Days: LQC -8.3% bias (n=6), HQC -7.0% bias (n=6) Matrix Frozen Storage Stability Data for BI 1810631 in Human Plasma after Storage at -10°C to -30°C for 95 Days: LQC 0.5% bias (n=5), HQC -6.3% bias (n=5)	Table 7.20 Page 45 Table 7.21 Page 46
Carry over	Significant interference peaks (>20% LLOQ) were observed in the retention window of BI 1810631 in the carryover blank samples in Runs 1, 2, 3, 5, 7 and 8. The carryover levels (%LLOQ) are summarized in the table overleaf. No calibration standards or QC samples were affected by the levels of carryover observed. In all future studies, additional matrix blanks will be analyzed where considered necessary in order to negate any potential carryover effects. Study samples will also be analyzed in profile order.	Chapter 5.5 Page 27, Figure 8.7, Page 52
Solution stability	Primary solution stability for BI 1810631 (1.00 mmol/L prepared in Acetonitrile: DMSO (50:50)) Stored Refrigerated at (2°C to 8°C), for 14 Days: -2.9% Difference from baseline, 1.3% CV Stored at room temperature for 24 hours: 4.0% Difference from baseline, 2.2% CV Internal Standard Working Solution Stability for BI 1810631-d9 (150 nmol/L prepared in Acetonitrile: Water: Formic Acid (10:90:0.2)) Stored at Room Temperature for 24 Hours: -2.4% Difference from baseline, 0.9% CV	Table 7.14 Page 42 Table 7.15 Page 42 Table 7.16 Page 43
Cross validation(s)	Cross validated with [redacted] in order to be able to analyze the Chinese samples	Extra report [CTD 5.3.1.4-06_n00298612]

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

表 5.1.1: 2 ヒト血漿中 BI 1810631 定量法バリデーション - 変更 1

Bioanalytical method validation report name and hyperlink	Method Validation for the Determination of BI 1810631 in Human Plasma using Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection-Amend1 to VR 8463290 [CTD 5.3.1.4-04_n00311970]		
Changes in method	Additional matrix frozen stability assessments performed after storage of human plasma QC samples for approximately six, twelve and twenty-four months. In addition, the analytical method was updated to improve chromatography and to reduce the amount of carryover observed. The method was re-validated using the new extraction and mass spectrometer conditions. A further method update was performed to validate a new dilution QC sample concentration and an additional dilution factor.		
New validated assay range if any	Same range as in main validation		
Validation parameters	Method validation summary		Source location
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	Table 6.2 Page 30
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (% bias) in standard calibrators from LLOQ to ULOQ	-2.0 to 2.0%	Table 6.2 Page 30
	Cumulative precision (% CV) from LLOQ to ULOQ	≤6.6%	Table 6.2 Page 30
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (% bias) in QCs	-1.2% to 4.0%	Table 6.4 Page 32
	Inter-batch % CV	≤3.4%	Table 6.4 Page 32
Matrix effect	Matrix effect: Data for BI 1810631 in human Plasma show a bias -1.9 to 5.0% of nominal concentration of 1.00 nmol/L (n=6 Individual Blank Matrix samples) at the LLOQ QC, therefore no effect observed Matrix factor: All six individual matrixes tested at the LQC level showed a ISTD normalized matrix factor of 1.02 (2.2% CV), the HQC factor is 1.02 (0.8% CV)		Table 6.7 Page 36 Table 6.8 Page 37
Hemolysis effect	LQC 2.7% bias, HQC 1.3% bias (n = 6 pooled plasma); LQC and HQC samples prepared in blank plasma containing 2% lysed whole blood		Table 6.10 Page 39
Lipemic effect	LQC 0.3% bias, HQC -2.5% bias (n = 6); Low QC and High QC samples prepared in matrix with a natural high lipid content ≥300 mg/dL triglyceride level (one lot of matrix)		Table 6.11 Page 39

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

表 5.1.1: 2 ヒト血漿中 BI 1810631 定量法バリデーション - 変更 1（続き）

Long-term storage	Matrix Frozen Storage Stability Data for BI 1810631 in Human Plasma after Storage at -10°C to -30°C for 200 Days: LQC 2.0% bias, HQC -1.6% bias (n=6) Matrix Frozen Storage Stability Data for BI 1810631 in Human Plasma after Storage at -10°C to -30°C for 368 Days: LQC 0.7% bias, HQC -6.5% bias (n=6) Matrix Frozen Storage Stability Data for BI 1810631 in Human Plasma after Storage at -10°C to -30°C for 737 Days: LQC 0.0% bias, HQC -5.3% bias (n=6)	Table 6.12 Page 40

表 5.1.1: 3 ヒト血漿中 BI 1810631 定量法バリデーション - 変更 2

Bioanalytical method validation report name and hyperlink	Method Validation for the Determination of BI 1810631 in Human Plasma using Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection-Amend2 to VR 8463290 (to update the analytical method in compliance with ICH M10 requirements) [CTD 5.3.1.4-05_n00307567]		
Changes in method	Following assessments were performed: One Accuracy and Precision run Matrix Effect assessments for six individuals at LQC and HQC sample concentrations Selectivity in haemolysed and hyperlipidaemic plasma Reinjection Reproducibility		
New validated assay range if any	Same range as in main validation		
Validation parameters	Method validation summary		Source location
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	Table 7.2 Page 22
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (% bias) in standard calibrators from LLOQ to ULOQ	-11.0 to 4.0%	Table 7.2 Page 22
	Cumulative precision (% CV) from LLOQ to ULOQ	N/A	
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (% bias) in QCs	-4.1% to 0.8%	Table 7.4 Page 23
	Inter-batch % CV	N/A	
Matrix effect	Data for BI 1810631 in human Plasma show a bias -11.7 to -4.7% of nominal concentration of 3.00 nmol/L (n=6 Individual Blank Matrix samples) at the LLOQ QC, and a bias -8.6 to -1.0% of nominal concentration of 800 nmol/L (n=6 Individual Blank Matrix samples) at the HQC therefore no effect observed		Table 7.6 Page 26

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

表 5.1.1: 3 ヒト血漿中 BI 1810631 定量法バリデーション - 変更 2（続き）

Selectivity	The matrix tested demonstrated lack of significant interference (≤20.0% of the mean (acceptable) LLOQ calibration standard response and ≤5.0% of ISTD response in the control zero sample) in the chromatographic regions of the analyte and ISTD	Figure 8.7 to 8.8 Page 33
Reinjection Reproducibility	Extracts Stored Refrigerated (2°C to 8°C) for 149 hours: LQC -0.3% bias, LMQC -1.1% bias, MQC 0.5% bias, HQC -1.0% bias	Table 7.9 Page 28

表 5.1.1: 4 ヒト尿中 BI 1810631 定量法バリデーション

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Validation Report No. 8463289 [CTD 5.3.1.4-01_n00298955]: Validation of a Method for the Determination of BI 1810631 in Human Urine using Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection		
Method description	LC-MS/MS Solid Phase extraction		
Materials used for standard calibration curve and concentration	1.00; 2.00; 6.00; 20.0; 100; 450; 900; 1000 nmol/L BI 1810631 (Lot Number: CA0995, purity: 97.6%/ MW 535.61 g/mol, correction factor 0.976) BI 1810631-d9 (Lot Number: RDG-BLA1-00619-2, MW 544.61 g/mol, purity: 98.66%, correction factor: 0.987)		
Validated assay range	1.00 – 1000 nmol/L		
Material used for quality controls (QCs) and concentration	1.00, 3.00, 35.0, 400; 800, 16,000 nmol/L BI 1810631 (Lot Number: CA0995 purity: 97.6%/0.976 (calculated content) MW 535.61 g/mol BI 1810631-d9 (Lot Number: RDG-BLA1-00619-2, MW 544.61 g/mol, purity: 98.66%, correction factor: 0.987)		
Source and lot of reagents	Urine (Urine lots used – see raw data) Treated with surfactant: Tween 20, 10% (aq) Urine: Surfactant (100:1)		
Regression model and weighting	Linear regression $1/x^2$		
Validation parameters	Method validation summary		Source location
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	Table 7.2 Page 32
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	-3.0 to 2.0%	Table 7.2 Page 32
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤ 7.7%	Table 7.2 Page 32

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

表 5.1.1: 4 ヒト尿中 BI 1810631 定量法バリデーション（続き）

Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative intra-batch accuracy (%bias)	-1.3% to 8.0%	Table 7.4 Page 34
	Inter-batch % CV	≤11.0%	Table 7.4 Page 34
Selectivity & matrix effect	Matrix selectivity data for BI 1810631 in human urine show a bias from 7.0 to 13.0% of nominal concentration of 1.00 nmol/L (n=6 Individual Blank matrix samples spiked at the sample concentration). Pooled Matrix selectivity data for BI 1810631 in human urine show a bias from -7.6 to 4.0% of nominal concentration of 1.00 nmol/L (n=6 Individual Blank matrix samples spiked at the sample concentration). Matrix factor: All six individual matrixes tested at the LQC level showed a mean matrix normalized factor of 1.02 (1.1% CV), the HQC factor is 1.03 (1.6% CV)		Table 7.10 - 7.11 Page 39 Table 7.12 Page 40
Interference & specificity	No interference noted		Figure 8.3 to 8.4 (page 54)
Dilution linearity	0.0 % bias, ≤4.0% at 16,000 nmol/L (20-fold dilution)		Table 7.4 Page 34
Bench-top stability	LQC 0.7% bias, HQC -1.0% bias (n=6) Matrix Bench Top Stability Data for BI 1810631 in Human Urine after Storage for 24 Hours at Room Temperature LQC 4.0% bias, HQC 3.9% bias (n=6) Matrix Bench Top Stability Data for BI 1810631 in Human Urine after Storage for 36 Hours at Room Temperature LQC -3.2% bias (n=5), HQC 0.0% bias (n=6) Matrix Bench Top Stability Data for BI 1810631 in Human Urine after Storage for 48 Hours at Room Temperature		Table 7.19 Page 47 Table 7.20 Page 47 Table 7.21 Page 47
Process stability	Processed Sample Stability Data for BI 1810631 in Human Urine Extracts Stored Refrigerated (2°C to 8°C) for 95 Hours: LQC 10.3% bias (n=6), HQC 6.6% bias (n=6)		Table 7.26 Page 50
Freeze-thaw stability	LQC 3.0% bias, HQC 2.3% bias (n=6); Matrix Freeze-Thaw Stability Data for BI 1810631 in Human Urine Following Four Cycles at -10°C to -30°C LQC 4.0% bias, HQC -1.6% bias (n=6); Matrix Freeze-Thaw Stability Data for BI 1810631 in Human Urine Following Four Cycles at -50°C to -90°C		Table 7.22 Page 48 Table 7.23 Page 48

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

表 5.1.1: 4 ヒト尿中 BI 1810631 定量法バリデーション（続き）

Long-term storage	Matrix Frozen Storage Stability Data for BI 1810631 in Human Urine after Storage at -10°C to -30°C for 36 days: LQC -4.3% bias, HQC -9.5% bias (n=6) Matrix Frozen Storage Stability Data for BI 1810631 in Human Urine after Storage at -10°C to -30°C for 113 Days: LQC -9.3% bias, HQC -10.1% bias (n=6) Matrix Frozen Storage Stability Data for BI 1810631 in Human Urine after Storage at -50°C to -90°C for 36 Days: LQC -11.0% bias (n=6), HQC -0.5% bias (n=5) Stability for BI 1810631 in Human Urine with Highest Tween (HT) Volume (10% surfactant solution), After Storage for 25 Hours Refrigerated at (2°C to 8°C): LQC 5.3% bias, HQC 10.1% bias (n=6) Stability for BI 1810631 in Human Urine with Lowest Tween (LT) Volume (0.33% surfactant solution), After Storage for 25 Hours Refrigerated at (2°C to 8°C) (Run 4): LQC -5.7% bias, HQC -2.0% bias (n=6)	Table 7.24 Page 49 Table 7.25 Page 49 Table 7.27 Page 51 Table 7.28 Page 51
Solution stability	Intermediate Solution Stability for BI 1810631, Lowest Concentration Working Solution (100 nmol/L prepared in acetonitrile: water: formic acid (50:50:0.2)) Stored Refrigerated at (2°C to 8°C), for 8 Days: -4.9% bias, 6.0% CV Stored at room temperature for 25 hours: -4.1% bias, 2.5% CV Intermediate Solution Stability for BI 1810631, Highest Concentration Working Solution (100,000 nmol/L prepared in acetonitrile: water: formic acid (50:50:0.2)) Stored Refrigerated at (2°C to 8°C), for 9 Days: 4.6% bias, 0.8% CV	Table 7.15 Page 43 Table 7.17 Page 45 Table 7.16 Page 44
Carry over	Significant interference peaks (>20% LLOQ) were observed in the retention window of BI 1810631 in the carryover blank samples in Runs 2, 3, 4, 5, 7 and 10. The carryover peaks were observed to have a broader peak compared to the LLOQ peak width. No calibration standards or QC samples (from reported runs) were affected by the observed carryover as additional blanks were used to negate the potential carryover effects. As expected carryover was observed in the additional blank samples in each run. In all future studies, additional matrix blanks will be analysed where considered necessary in order to negate any potential carryover effects. Study samples will also be analysed in profile order.	Chapter 5.2 page 26, Figure 8.7; 8.8 Page 56

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

表 5.1.1: 5 ヒト尿中 BI 1810631 定量法バリデーション - 変更 1

Bioanalytical method validation report name and hyperlink	Method Validation for the Determination of BI 1810631 in Human Urine using Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection-Amend1 to VR 8463289 (for the additional matrix frozen stability assessments performed after storage of human urine QC samples for approximately six, twelve and twenty-four months.) [CTD 5.3.1.4-02_n00304230]		
Changes in method	Following assessments were performed: The additional matrix frozen stability assessments performed after storage of human urine QC samples for approximately six, twelve and twenty-four months. The analytical method was updated to improve chromatography and peak shape and to reduce the amount of carryover observed. The method was re-validated using the new extraction and mass spectrometer conditions. The data generated for the additional validation assessments are included in this Addendum to Final Validation Report 1.		
New validated assay range if any	Same range as in main validation		
Validation parameters	Method validation summary		Source location
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	Table 7.2 Page 30
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (% bias) in standard calibrators from LLOQ to ULOQ	-1.6 to 1.0%	Table 7.2 Page 30
	Cumulative precision (% CV) from LLOQ to ULOQ	1.9 to 8.3%	Table 7.2 Page 30
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (% bias) in QCs	-10.7% to 3.0%	Table 7.4 Page 32
	Inter-batch % CV	≤ 8.5%	Table 7.4 Page 32
Selectivity & matrix effect	Matrix effect data for BI 1810631 in human urine show a bias from -8.6 to -3.1% of nominal concentration of 1.00 nmol/L (n=6 Individual Blank matrix samples spiked at the sample concentration). Matrix factor: All six individual matrixes tested at the LQC level showed a ISTD normalized matrix factor of 1.01 (2.4% CV), the HQC factor is 1.00 (0.6% CV)		Table 7.7 Page 36 Table 7.8 Page 37

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

表 5.1.1: 5 ヒト尿中 BI 1810631 定量法バリデーション - 変更 1（続き）

Long-term storage	Matrix Frozen Storage Stability Data for BI 1810631 in Human Urine after Storage at -10°C to -30°C for 184 Days: LQC -11.0% bias (n=6), HQC -15.0% bias (n=6) Matrix Frozen Storage Stability Data for BI 1810631 in Human Urine after Storage at -10°C to -30°C for 370 Days: LQC 15.7% bias (n=5), HQC 4.8% bias (n=6) LQC doesn´t met the acceptance criteria. Matrix Frozen Storage Stability Data for BI 1810631 in Human Urine after Storage at -10°C to -30°C for 383 Days: LQC -1.0% bias (n=6), HQC -9.9% bias (n=6) Matrix Frozen Storage Stability Data for BI 1810631 in Human Urine after Storage at -10°C to -30°C for 390 Days: LQC 9.7% bias (n=6), HQC -10.5% bias (n=6) Matrix Frozen Storage Stability Data for BI 1810631 in Human Urine after Storage at -10°C to -30°C for 719 Days: LQC -5.4% bias (n=5), HQC -8.0% bias (n=6)	Table 7.10 Page 39-40
Process stability	Processed Sample Stability Data for BI 1810631 in Human Urine Extracts Stored Refrigerated (2°C to 8°C) for 99 Hours: LQC 0.3% bias (n=6), HQC 1.4% bias (n=5)	Table 7.11 Page 41

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

表 5.1.1: 6 ヒト血漿中 BI 1810631 定量法バリデーション - 分析法移管に伴うクロスバリデーション

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Validation Report No. 8480-663 [CTD 5.3.1.4-06_n00298612] Validation of a Method for the Determination of BI 1810631 in Human Plasma by HPLC-MS/MS Detection and Cross validation of two Bioanalytical Labs between [redacted] and [redacted] for the HPLC-MS/MS Analysis of BI 1810631 in Human Plasma + Amendment 1 to VR 8480-663 (includes long term stability) [CTD 5.3.1.4-07_n00303240]		
Method description	HPLC-MS/MS Plasma, K_2EDTA, Protein Precipitation		
Materials used for standard calibration curve and concentration	1.00; 2.00; 6.00; 20.0; 100; 450; 900; 1000 nmol/L BI 1810631 (Lot Number: CA0995 purity: 97.6%, MW 535.61 g/mol, correction factor: 0.976) BI 1810631-d9 (Lot Number: RDG-BLA1-00619-2, MW 544.61 g/mol, purity: 98.66%, correction factor: 1.00)		
Validated assay range	1.00 – 1000 nmol/L		
Material used for quality controls (QCs) and concentration	1.00, 3.00, 35.0, 400; 800, 16,000 nmol/L BI 1810631 (Lot Number: CA0995, purity: 97.6%/ MW 535.61 g/mol, correction factor 0.976) BI 1810631-d9 (Lot Number: RDG-BLA1-00619-2, MW 544.61 g/mol, purity: 98.66%, correction factor: 1.00)		
Source and lot of reagents	EDTA K_2Plasma used - details in raw data		
Regression model and weighting	Linear regression $1/x^2$		
Validation parameters	Method validation summary		Source location
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	Table 7.2 Page 32
	Cumulative accuracy (%bias, %RE) from LLOQ to ULOQ	-2.5 to 3.0%	Table 7.2 Page 32
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤ 5.7%	Table 7.2 Page 32
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative intra-batch accuracy (%bias)	-12.9% to -1.8%	Table 7.6 Page 36-37
	Inter-batch %-CV	≤ 5.2%	Table 7.6 Page 37

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

表 5.1.1: 6 ヒト血漿中 BI 1810631 定量法バリデーション - 分析法移管に伴うクロスバリデーション（続き）

Selectivity & matrix effect	Selectivity: All six individual matrices tested demonstrated lack of significant interference (≤20.0% of the mean (acceptable) LLOQ calibration standard response and ≤5.0% of ISTD response in the control zero sample) in the chromatographic regions of the analyte and ISTD. Matrix effect: Data for BI 1810631 in human plasma show a bias of -12.3% (Accuracy 87.7%) of nominal concentration of 1.00 nmol/L (n=6 Individual Blank Matrix samples) at the LLOQ QC, therefore no effect observed Matrix effect Chinese population: Data for BI 1810631 in human Plasma (n=6 from 3 lots) show a bias 0.3% of nominal concentration of LQC, and a bias 2.1% of HQC, therefore no effect observed Matrix factor: All six individual matrixes tested at the LQC level showed a factor of 1.03 (2.1% CV), the HQC factor is 1.01 (2.2% CV)	Chapter 4.9 Page 21/22 Figure 8.8 to 8.13 Page 68-73 Chapter 4.9 Page 21/22 Table 7.9 Page 42 Chapter 4.22 Page 27 Table 7.24 Page 58 Chapter 4.10 Page 22 Table 7.10 Page 43
Interference & specificity	No interference noted	Figure 8.8 to 8.13 Page 68-73
Hemolysis effect	LQC -1.7% bias, HQC -1.5% bias (n = 6 pooled plasma) LQC and HQC samples prepared in blank plasma containing 2% lysed whole blood	Table 7.12 Page 45
Lipemic effect	LQC -3.7% bias, HQC 2.8% bias (n = 6); LQC and HQC samples prepared in matrix with a natural high lipid content ≥300 mg/dL triglyceride level (one lot of matrix)	Table 7.13 Page 46
Dilution linearity & hook effect	-3.1% bias at 16,000 nmol/L (20-fold dilution)	Table 7.6 Page 36

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

表 5.1.1: 6 ヒト血漿中 BI 1810631 定量法バリデーション - 分析法移管に伴うクロスバリデーション（続き）

Solution stability	Primary solution stability for BI 1810631 (1.00 mmol/L prepared in Acetonitrile: DMSO (50:50)) Stored at room temperature for 25 hours: -1.7% Difference from baseline, 1.6% CV Stored at 2°-8°C for 126 days: -1.5% Difference from baseline, 1.1% CV Stored at 2°-8°C for 371 days: -0.6% Difference from baseline, 1.4% CV Internal Standard Working Solution Stability for BI 1810631-d9 (150 nmol/L prepared in Acetonitrile: Water: Formic Acid (10:90:0.2)) Stored at Room Temperature for 25 Hours: 1.1% Difference from baseline, 1.9% CV	 Table 7.14 Page 47 Table 7.16 Page 49 Amend1: to VR [CTD 5.3.1.4-07_n00303240] Table 8.6 Page 25 Table 7.15 Page 48
Whole blood stability	LQC: 92.9% Accuracy (-7.1% bias) from Hour 0 for BI 1810631 in human whole blood storage for 4 hours at room temperature and 86.9% accuracy (-13.1% bias) from Hour 0 after storage for 4 hours under wet ice conditions. HQC: 98.1% Accuracy (-1.9% bias) from Hour 0 for BI 1810631 in human whole blood storage for 4 hours at room temperature and 100.6% accuracy (0.6% bias) from Hour 0 after storage for 4 hours under wet ice conditions.	Table 7.23, Page 57
Bench-top/process stability	LQC -9.0% bias, HQC -9.0% bias (n=6) Matrix Bench Top Stability Data for BI 1810631 in Human Plasma after Storage for 24 Hours at Room Temperature LQC 3.3% CV, LMQC 2.4% CV, MQC 1.6% CV, HQC 3.2% CV (n=6) Processed Sample Viability Data for BI 1810631 in Human Plasma after Storage for 165 Hours at 2°C to 8°C	Table 7.17 Page 50 Table 7.22 Page 56
Freeze-thaw stability	Matrix Freeze-Thaw Stability Data for BI 1810631 in Human Plasma after 5 freeze-thaw cycles at -10°C to -30°C or -60°C to 80°C): (n=6) -70°C: LQC 3.00 nmol/L: -6.0% bias, HQC 800 nmol/L: -5.5% bias; -20°C: LQC 3.00 nmol/L: -8.3% bias, HQC 800 nmol/L: -6.4% bias	Table 7.18 Page 51

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

表 5.1.1: 6 ヒト血漿中 BI 1810631 定量法バリデーション - 分析法移管に伴うクロスバリデーション（続き）

Long-term storage	Frozen Matrix Storage Stability Data for BI 1810631 in Human Plasma after Storage at -10°C to -30°C and -60°C to -80°C for 126 Days: -10°C to -30°C: LQC 3.00 nmol/L -0.7% bias, HQC 800 nmol/L -0.4% bias (n=6) -60°C to -80°C: LQC 3.00 nmol/L -4.0% bias, HQC 800 nmol/L -1.9% bias (n=6) Frozen Matrix Storage Stability Data for BI 1810631 in Human Plasma after Storage at -10°C to -30°C and -60°C to -80°C for 182 Days: 10°C to -30°C: LQC 3.00 nmol/L 3.3% bias, HQC 800 nmol/L 7.3% bias (n=6) -60°C to -80°C: LQC 3.00 nmol/L 2.0% bias, HQC 800 nmol/L 9.9% bias (n=6) Processed Sample Stability Data for BI 1810631 in Human Plasma Extracts Stored Refrigerated (2 to 8°C) for 142 Hours: LQC 3.00 nmol/L -6.0% bias, HQC 800 nmol/L -7.5% bias (n=6) Matrix Frozen Stability Data for BI 1810631 in Human Plasma after Storage at -10 to -30°C and -60 to -80°C for 372 Days 372 days (-10 to -30°C): LQC 3.00 nmol/L 90.0% accuracy (-10% bias), HQC 800 nmol/L 100.0% accuracy (0.0% bias) (n=6) 372 days (-60 to -80°C): LQC 3.00 nmol/L 92.0% accuracy (-8.0% bias), HQC 800 nmol/L 95.9% accuracy (4.1% bias) (n=6)	Table 7.19 page 52 Table 7.20 page 53 Table 7.21 page 54 Amend1: to VR [CTD 5.3.1.4-07_n00303240] Table 8.5 Page 24
Carry over	There was no evidence of carryover within the chromatographic regions of the analyte and ISTD.	Chapter 4.8 Page 21, Figure 8.7, Page 67
Cross validation [redacted] (UK) and [redacted]	The cross validation QC samples were generated and qualified at [redacted] Bioanalytical laboratory, then sent to [redacted] Bioanalytical laboratory for analysis. Samples were received frozen and stored at nominal -20°C after receipt, and were analyzed within stability. Four concentration levels: LQC, LMQC, MQC, HQC. 6 replicates per level, 24 samples in total. All samples were supplied and analysed blinded Cross Validation Quality Control Data for Shanghai: LQC: 2.3% bias, LMQC: 1.7% bias, MQC 5.5% bias, HQC: 2.7% bias Cross Validation Quality Control Data for [redacted] and Difference between two labs: LQC -3.0% bias, LMQC -0.9% bias, MQC -2.7% bias, HQC: 1.6% bias; and lab1 bias - lab 2 bias: LQC -5.3% bias, LMQC -2.6% bias, MQC -8.2% bias, HQC: -1.1% bias	Chapter 4.23 Page 27 Table 10.3 Page 88 Table 10.4 Page 89

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

表 5.1.1: 6 ヒト血漿中 BI 1810631 定量法バリデーション - 分析法移管に伴うクロスバリデーション（続き）

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Validation Report No 8511930 [CTD 5.3.1.4-08_n00303374], Validation of a Method for the Determination of BI 1810631 (High Range) in Human Plasma using Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection + Amendment 1 to VR 8511930 (includes Long term stability and stability with co-administered drugs) [CTD 5.3.1.4-09_n00308819] + Amendment 2 to VR 8511930 (includes Long term stability) [CTD 5.3.1.4-10_n00310046]		
Method description	LC-MS/MS, EDTA Plasma, Protein Precipitation		
Materials used for standard calibration curve and concentration	10.0; 20.0; 60.0; 200; 1000; 4500; 9000; 10,000 nmol/L BI 1810631 (Lot Number: CA0995, purity: 97.6%/ MW 535.61 g/mol, correction factor 0.976) BI 1810631-d9 (Lot Number: RDG-BLA1-00619-2, MW 544.61 g/mol, purity: 98.66%, correction factor: 0.987)		
Validated assay range	10.0 – 10000 nmol/L		
Material used for quality controls (QCs) and concentration	10.0, 30.0, 350, 4000; 8000; 40,000 nmol/L BI 1810631 (Lot Number: CA0995, purity: 97.6%/ MW 535.61 g/mol, correction factor 0.976) BI 1810631-d9 (Lot Number: RDG-BLA1-00619-2, MW 544.61 g/mol, purity: 98.66%, correction factor: 0.987)		
Source and lot of reagents	EDTA Plasma used - details in raw data		
Regression model and weighting	Linear regression $1/x^2$		
Validation parameters	Method validation summary		Source location
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	Table 6.2 Page 26
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	-2.0 to 3.0%	Table 6.2 Page 26
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤ 6.7%	Table 6.2 Page 26
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative intra-batch accuracy (%bias)	-8.2% to -2.9%	Table 6.4 Page 28/29
	Inter-batch %-CV	≤ 7.5%	Table 6.4 Page 29

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

表 5.1.1: 7 ヒト血漿中 BI 1810631 定量法（高濃度範囲）バリデーション

Selectivity & matrix effect	Selectivity: All matrices tested demonstrated lack of significant interference in the chromatographic regions of the analyte and ISTD. Matrix effect: Data for BI 1810631 in human normal plasma show a bias -8.3 to 1.0% ; ≤ 7.2% CV of nominal concentration of LQC, and bias -0.9 to 3.0%; ≤ 6.7% CV of HQC (n=6 Individual Blank Matrix samples), therefore no effect observed	Chapter 4.9 Page 18 Figure 7.8 to 7.15 Page 50 -54 Chapter 4.9 page 18 Table 6.7 Page 33
Interference & specificity	No interference noted Interference with possible co-Medications: loperamide 3.50 ng/mL, dexamethasone 200 ng/mL, paracetamol 10,000 ng/mL, ondansetron 35.0 ng/mL, omeprazole 450 ng/mL: LQC sample: -2.0% bias, 1.6% CV And no significant interference in the chromatographic regions of the analyte and ISTD	Figure 7.3 - 7.4 page 48 and 7.8 to 7.15 Page 50 -54 Amendm1 [CTD 5.3.1.4-09_n00308819] Table 6.5 Page 24 Figure 7.7 - 7.8 Page 31
Hemolysis effect	LQC 0.7% bias, HQC -2.1% bias (n = 3 pooled plasma)	Table 6.8 Page 34
Lipemic effect	LQC 7.0% bias, HQC 0.6% bias (n = 3 pooled plasma)	Table 6.9 Page 35
Dilution linearity	-4.0% bias at 8,000 nmol/L (2-fold dilution) -11.5% bias at 40,000 nmol/L (5-fold dilution)	Table 6.4 Page 28
Solution Stability	Internal Standard Working Solution Stability for BI 1810631-d9 (1500 nmol/L prepared in Acetonitrile: Water: Formic Acid (10:90:0.2)) Stored at Room Temperature for 24 Hours: -4.8% Difference from baseline, 0.8% CV	Table 6.11 Page 38
Whole blood stability	Data for BI 1810631 in Human Whole Blood after Storage for 4 Hours at Room Temperature and on Wet Ice: For the QC level of 350.00 nmol/L: Difference to baseline: Hour 2 :-0.7% (room temperature) Difference to baseline: Hour 2 :-4.5% (wet ice) Difference to baseline: Hour 4 : 0.3% (room temperature) Difference to baseline: Hour 4 :-0.5% (wet ice)	Table 6.19 Page 45

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

表 5.1.1: 7 ヒト血漿中 BI 1810631 定量法（高濃度範囲）バリデーション（続き）

Bench-top/process stability	Matrix Bench Top Stability Data for BI 1810631 in Human Plasma after Storage for 26 Hours at Room Temperature (n=6): 30.0 nmol/L -8.0% bias, 8000 nmol/L -5.1% bias, 40000 nmol/L 1.3% bias	Table 6.12 Page 39
	Processed Sample Stability Data for BI 1810631 in Human Plasma Extracts Stored Refrigerated at 2°C to 8°C for 115 Hours 30.0 nmol/L -3.7% bias, 8000 nmol/L -3.9% bias (n=6)	Table 6.15 Page 42
	Reinjection Reproducibility Quality Control Sample Data for BI 1810631 in Human Plasma Extracts Stored Refrigerated at 2°C to 8°C for 130 Hours 30.0 nmol/L -4.0% bias, 350 nmol/L -3.1% bias, 4000 nmol/L -2.8% bias, 8000 nmol/L -2.4% bias	Table 6.18 Page 44
Freeze-thaw stability	Matrix Freeze-Thaw Stability Data for BI 1810631 in Human Plasma after 5 freeze-thaw cycles at -10°C to -30°C (n=6): 30.0 nmol/L: -5.0% bias, 8000 nmol/L: -6.0% bias, 40000 nmol/L: 3.0% bias	Table 6.13 Page 40
Long-term storage	Matrix Frozen Storage Stability Data for BI 1810631 in Human Plasma after Storage at -10°C to -30°C for 38 and 41 Days: 38 days -10°C to -30°C: 40000 nmol/L: -1.0% bias, (n=6) 41 days -10°C to -30°C (n=6): LQC 30.0 nmol/L: -3.0% bias, HQC 8000 nmol/L: -4.0% bias	Table 6.14 page 41
	Processed Sample Stability Data for BI 1810631 in Human Plasma Extracts Stored Refrigerated (2 to 8°C) for 115 Hours (n=6): LQC 30.0 nmol/L: -3.7% bias, HQC 8000 nmol/L: -3.9% bias	Table 6.15 page 42
	Matrix Frozen Storage Stability Data for BI 1810631 in Human Plasma after Storage at -10°C to -30°C: 103 Days: -10°C to -30°C: DQC 40000 nmol/L: -10.0% bias (n=6) 106 Days: -10°C to -30°C: LQC 30.0 nmol/L: -6.0% bias (n=6), HQC 8000 nmol/L: -6.1% bias (n=6) 192 Days: -10°C to -30°C: DQC 40000 nmol/L: -12.5% bias (n=6) 195 Days: -10°C to -30°C: LQC 30.0 nmol/L: -6.7% bias (n=6), HQC 8000 nmol/L: -12.2% bias (n=6)	Amend1 to VR [CTD 5.3.1.4-09_n00308819] Table 6.6 page 25-26

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

表 5.1.1: 7 ヒト血漿中 BI 1810631 定量法（高濃度範囲）バリデーション（続き）

Long-term storage (continued)	Matrix Frozen Storage Stability Data for BI 1810631 in Human Plasma after Storage at -10°C to -30°C : 280 Days: -10°C to -30°C: DQC 40000 nmol/L: -4.3% bias (n=6) 283 Days: -10°C to -30°C: HQC 8000 nmol/L: -4.9% bias (n=6) 296 Days: -10°C to -30°C: LQC 30.0 nmol/L: 2.0% bias (n=6) 374 Days: -10°C to -30°C: DQC 40000 nmol/L: -1.8% bias (n=6) 377 Days: -10°C to -30°C: HQC 8000 nmol/L: -7.5% bias (n=6), LQC 30.0 nmol/L: -2.0% bias (n=6)	Amend2 to VR [CTD 5.3.1.4-10_n00310046] Table 6.7 page 25-26
Carryover	There was no evidence of carryover within the chromatographic regions of the analyte and ISTD, with the exception of Run 2 and Run 5.	Figure 7.7. Page 50

表 5.1.1: 8 ヒト血漿中 BI 1810631 定量法（高濃度範囲）バリデーション - 分析法移管に伴うクロスバリデーション

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Validation Report No 8517-699 [CTD 5.3.1.4-11_n00309587] Validation of a Method for the Determination of BI 1810631 (High range) in Human Plasma by HPLC-MS/MS Detection and Cross validation of two Bioanalytical Labs between [redacted] and [redacted] for the HPLC-MS/MS Analysis of BI 1810631 in Human Plasma
Method description	HPLC-MS/MS, K_2 EDTA Plasma, Protein Precipitation
Materials used for standard calibration curve and concentration	10.0, 20.0, 60.0, 200, 1000, 4500, 9000 and 10000 nmol/L BI 1810631 (Lot Number: CA0995, purity: 97.6%/ MW 535.61 g/mol, correction factor 0.976) BI 1810631-d9 (Lot Number: RDG-BLA1-00619-2, MW 544.61 g/mol, purity: 98.66%, correction factor: 1.00)
Validated assay range	10.0 – 10000 nmol/L
Material used for quality controls (QCs) and concentration	10.0, 30.0, 350, 4000; 8000; 40,000 nmol/L BI 1810631 (Lot Number: CA0995, purity: 97.6%/ MW 535.61 g/mol, correction factor 0.976) BI 1810631-d9 (Lot Number: RDG-BLA1-00619-2, MW 544.61 g/mol, purity: 98.66%, correction factor: 1.00)
Source and lot of reagents	K_2EDTA Plasma used - details in raw data
Regression model and weighting	Linear regression $1/x^2$

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

表 5.1.1: 8 ヒト血漿中の BI 1810631 定量法（高濃度範囲）バリデーション - 分析法移管に伴うクロスバリデーション（続き）

Validation parameters	Method validation summary	Source location	
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	Table 7.2 Page 34
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	-1.1 to 1.5%	Table 7.2 Page 34
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤ 4.1%	Table 7.2 Page 34
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative intra-batch accuracy (%bias)	-14.9% to -2.0%	Table 7.4 Page 36 and 37
	Inter-batch %-CV	≤ 5.1%	Table 7.4 Page 37
Selectivity & matrix effect	Selectivity: All matrices tested demonstrated lack of significant interference in the chromatographic regions of the analyte and ISTD. Matrix effect: Data for BI 1810631 in human plasma show a bias of ≥-7.7% of nominal concentration of 30.0 nmol/L (n=3 Individual Blank Matrix samples) at the LQC and a bias of -2.1 – 0.5% of nominal concentration of 8000 nmol/L (n=3 Individual Blank Matrix samples) at the HQC, therefore no effect observed Matrix effect Chinese population: Data for BI 1810631 in human Plasma (n=6 from 1 lot) show a bias of -4.0% of nominal concentration of LQC, and a bias of -4.9% of HQC, therefore no effect observed	Chapter 4.9 Page 23 Figure 8.8 to 8.16 Page 67-75 Chapter 4.9 page 23 Table 7.7 Page 42 and 43 Chapter 4.9 page 23 Table 7.10 Page 46	
Interference & specificity	No interference noted	Chapter 4.7 Page 22 Figure 8.3 to 8.6 page 62 to 65	

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

表 5.1.1: 8 ヒト血漿中の BI 1810631 定量法（高濃度範囲）バリデーション - 分析法移管に伴うクロスバリデーション（続き）

Hemolysis effect	LQC -9.3% bias, HQC –8.0% bias (n = 3 pooled plasma)	Table 7.8 Page 44
Lipemic effect	LQC -4.0% bias, HQC 0.8% bias (n = 3 pooled plasma)	Table 7.9 Page 45
Dilution linearity	-2.8% bias at 8,000 nmol/L (2-fold dilution) (n=6) -0.3% bias at 40,000 nmol/L (5-fold dilution) (n=6)	Table 7.4 Page 36
Solution stability	Internal Standard Working Solution Stability – Bench-Top BI 1810631-d9 Stored at Room Temperature for 27 Hours (800 nmol/L prepared in Acetonitrile: Water: Formic Acid (10:90:0.2) (n=6) -2.3% Difference to baseline, 1.4% CV	Table 7.12 Page 49
Whole blood stability	Data for BI 1810631 in Human Whole Blood after Storage for 2 and 4 Hours at Room Temperature and on Wet Ice conditions: For the LQC: Accuracy from Hour 0: Hour 2 :94.7% (room temperature) (n=3) Accuracy from Hour 0: Hour 2 :95.9% (wet ice) (n=3) Accuracy from Hour 0: Hour 4 :92.8% (room temperature) (n=3) Accuracy from Hour 0: Hour 4 :96.8% (wet ice) (n=3) For the HQC: Accuracy from Hour 0: Hour 2 :98.6% (room temperature) (n=3) Accuracy from Hour 0: Hour 2 :100.4% (wet ice) (n=3) Accuracy from Hour 0: Hour 4 :96.1% (room temperature) (n=3) Accuracy from Hour 0: Hour 4 :96.1% (wet ice) (n=3)	Table 7.18 Page 58
Bench-top/process stability	Matrix Bench-Top Stability Data for BI 1810631 in Human Plasma after Storage for 25 Hours at Room Temperature (n=6): 30.0 nmol/L -8.0% bias, 8000 nmol/L -8.8% bias, 40000 nmol/L -5.3% bias Processed Sample Stability Data for BI 1810631 in Human Plasma Extracts Stored at Refrigerated (2 to 8°C) for 335 Hours 30.0 nmol/L -10.7% bias, 8000 nmol/L -1.9% bias (n=6) Reinjection Reproducibility Data for BI 1810631 in Human Plasma Extracts Stored at Refrigerated (2 to 8°C) for 343 Hours (n=6) 30.0 nmol/L -9.0% bias, 350 nmol/L -5.4% bias, 4000 nmol/L -2.0% bias, 8000 nmol/L 1.1% bias	Table 7.13 Page 50 Table 7.16 Page 55 Table 7.17 Page 57
Freeze-thaw stability	Matrix Freeze-Thaw Stability Data for BI 1810631 in Human Plasma After 5 Freeze-Thaw Cycles at -60 to -80°C (n=6): 30.0 nmol/L: -9.0% bias, 8000 nmol/L: -6.8% bias, 40000 nmol/L: -5.0% bias Matrix Freeze-Thaw Stability Data for BI 1810631 in Human Plasma After 5 Freeze-Thaw Cycles at -10 to -30°C (n=6): 30.0 nmol/L: -10.7% bias, 8000 nmol/L: -7.4% bias, 40000 nmol/L: -5.5% bias	Table 7.14 Page 51

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

表 5.1.1: 8 ヒト血漿中の BI 1810631 定量法（高濃度範囲）バリデーション - 分析法移管に伴うクロスバリデーション（続き）

Long-term storage	Matrix Frozen Stability Data for BI 1810631 in Human Plasma After Storage at -10 to -30°C and -60 to -80°C 52 days: 52 days -60°C to -80°C (n=6): LQC 30.0 nmol/L: -10.0% bias, HQC 8000 nmol/L: -7.3% bias, DQC 40000 nmol/L: -7.5% bias 52 days -10°C to -30°C (n=6): LQC 30.0 nmol/L: -12.7% bias, HQC 8000 nmol/L: -6.4% bias, DQC 40000 nmol/L: -7.3% bias 93 days -60°C to -80°C (n=6): LQC 30.0 nmol/L: -8.3% bias, HQC 8000 nmol/L: -6.3% bias, DQC 40000 nmol/L: -2.5% bias 93 days -10°C to -30°C (n=6): LQC 30.0 nmol/L: -4.0% bias, HQC 8000 nmol/L: -6.0% bias DQC 40000 nmol/L: -1.5% bias 176 days -60°C to -80°C (n=6): LQC 30.0 nmol/L: -8.7% bias, HQC 8000 nmol/L: -5.8% bias, DQC 40000 nmol/L: -1.5% bias 176 days -10°C to -30°C (n=6): LQC 30.0 nmol/L: -5.7% bias, HQC 8000 nmol/L: -3.6% bias, DQC 40000 nmol/L: -4.5% bias	Table 7.15 page 52 Table 7.15 page 53 Table 7.15 page 54
Carryover	There was no significant carryover within the chromatographic regions of the analyte and ISTD.	Figure 8.7. Page 66
Cross validation [redacted] (UK) and [redacted]	The cross validation QC samples were generated and qualified at [redacted] Bioanalytical laboratory, then sent to [redacted] Bioanalytical laboratory for analysis. Samples were received frozen and stored at nominal -20°C after receipt and were analyzed within stability. Four concentration levels: LQC, LMQC, MQC, HQC. 6 replicates per level, 24 samples in total. All samples were supplied and analysed blinded. Cross validation data for Shanghai: LQC: -6.7% bias, LMQC: -5.4% bias, MQC -6.0% bias, HQC: -6.9% bias Cross Validation Quality Control Data for [redacted] and Difference between two labs: LQC 0.0% bias, LMQC -2.9% bias, MQC -4.3% bias, HQC: -3.0% bias; and lab1 bias - lab 2 bias: LQC -6.7% bias, LMQC -2.5% bias, MQC -1.7% bias, HQC: -3.9% bias	Chapter 4.18 Page 28 Table 10.1 Page 93

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

表 5.1.1: 9 BE 試験用ヒト血漿中 BI 1810631 定量法バリデーション

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Validation report no 8534123, [CTD 5.3.1.4-12_n00310400] Method Validation for the Determination of BI 1810631 (Mid Range) in Human Plasma		
Method description	LC-MS/MS EDTA-Plasma, Protein Precipitation		
Materials used for standard calibration curve and concentration	2.00; 4.00; 12.0; 40.0, 200; 900; 1800; 2000 nmol/L BI 1810631 (Lot Number: CC1220 calculated content: 98.4%, MW 535.61 g/mol, correction factor: 0.984) BI 1810631-d9 (Lot Number: RDG-BLA1-00619-2, MW 544.61 g/mol, purity: 98.66%, correction factor: 0.987 and updated to 98.38%/0.984)		
Validated assay range	2.00 – 2000 nmol/L		
Material used for quality controls (QCs) and concentration	2.00, 6.00, 70.0, 800, 1600, 4000 nmol/L BI 1810631 (Lot Number: CC1220 calculated content: 98.4%, MW 535.61 g/mol, correction factor: 0.984) BI 1810631-d9 (Lot Number: RDG-BLA1-00619-2, MW 544.61 g/mol, purity: 98.66%, correction factor: 0.987 and updated to 98.38%/0.984)		
Source and lot of reagents	EDTA Plasma used – see chapter 2.4, page 14		
Regression model and weighting	Linear regression $1/x^2$ - see Table 7.2 and 7.4, 1/x also tested but not used		
Validation parameters	Method validation summary		Source location
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	Table 7.2 Page 32
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	-1.0 to 2.0%	Table 7.4 Page 34
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤ 4.3%	Table 7.4 Page 34
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative intra-batch accuracy (%bias)	-7.2 to 8.1%	Table 7.6 Page 36-37
	Inter-batch %-CV	≤ 8.3%	Table 7.6 Page 36-37

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

表 5.1.1: 9 BE 試験用ヒト血漿中 BI 1810631 定量法バリデーション（続き）

Selectivity & matrix effect	Selectivity: All matrices tested demonstrated lack of significant interference (≤20.0% of the mean (acceptable) LLOQ calibration standard response and ≤5.0% of ISTD response in the control zero sample) in the chromatographic regions of the analyte and ISTD Matrix effect: Data for BI 1810631 in human normal plasma show a bias -4.0 to 6.3% of nominal concentration of 6.00 and 1600 nmol/L, therefore no effect observed Matrix factor: All eight individual matrixes tested at the LQC level showed a factor of 1.02 (0.8% CV), the HQC factor is 0.998 (1.0% CV)	Chapter 4.10 Page 22 Figure 8.3 to 8.6 and 8.11-8.14 Page 58-61, 66-69 Table 7.13 Page 45-46 Table 7.16 Page 49 Chapter 4.11 Page 23 Table 7.17 Page 50-51
Interference & specificity	LQC Sample Data for BI 1810631 in Human Plasma (QC Samples Spiked with Paracetamol (20.0 mg/L),Medroxyprogesterone acetate (50.0 nmol/L), Levonorgestrel (50.0 nmol/L), Ibuprofen (50.0 mg/L), Norethisterone (50.0 nmol/L), Nicotine (240 nmol/L), Caffeine (4.00 mg/L): Intra-assay bias -9.2% Intra-assay precision 3.6% No interference noted	Table 7.12 Page 44 Figure 8.7 to 8.8 Page 62-63
Hemolysis effect	LQC -2.7 and -9.5% bias, HQC 0.6 and 10.6% bias; LQC and HQC samples prepared in blank plasma containing lysed whole blood	Table 7.14 Page 47 Figure 8.15-8.16 Page 70-71
Lipemic effect	LQC -3.2 and 1.8% bias, HQC 3.1 and -8.1% bias; Low QC and High QC samples prepared in matrix with a natural high lipid content	Table 7.15 Page 48 Figure 8.17-8.18 Page 72-73
Dilution linearity	Inter run 6.9% bias at 1600 nmol/L (2-fold dilution) Inter run -5.0% bias at 4000 nmol/L (5-fold dilution)	Table 7.7 Page 38-40
Bench-top/process stability	Processed Sample Stability Data for BI 1810631 in Human Plasma Extracts Stored Refrigerated (2°C to 8°C) for 98 Hours LQC -6.0% bias, HQC -3.1% bias (n=6) Reinjection Reproducibility Quality Control Sample Data for BI 1810631 in Human Plasma Extracts from Run 5 Stored Refrigerated (2°C to 8°C) for 91 Hours LQC -4.0% bias, LMQC -0.1% bias, MQC -1.9% bias, HQC -4.4% bias, DilQC 0.0% bias (n=6)	Table 7.18 Page 52 Table 7:21 Page 54

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

表 5.1.1: 9 BE 試験用ヒト血漿中 BI 1810631 定量法バリデーション（続き）

Carry over	Peaks in carryover blanks, >20% of the LLOQ, were observed in the retention window for BI 1810631 in some runs and full information is tabulated in Section 5.3. The carryover peaks observed were not significant (the contribution from one injection to the next injection was <5.0% of the peak area of the following sample (that was above the LLOQ concentration) and did not affect the integrity of the data generated. There were no interference peaks detected at the ISTD retention time (>5% of the ISTD peak response in the control zero sample) in the carryover blank samples. Study samples will also be analyzed in profile order.	Chapter 1 page 11, Chapter 4.9 page 21, Chapter 5.3 page 27, Figure 8.9-8.10, page 64-65
Internal Standard response data	Inter-batch %-CV = 5.5	Table 7.8 Page 41-42
Comment	Validation experiments for solution stability, long term matrix stability, freeze-thaw stability, bench top stability, and sample collection stability were performed in the low BI81HPP [1] and high B81HHPP [3] range methods for BI 1810631.	Chapter 3.1 Page 16

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

5.1.2 ゾンゲルチニブ（BI 1810631）：臨床試験における血漿及び尿中定量法の要約

表 5.1.2: 1 1479-0001 試験における定量法の要約（[redacted]）

Method performance in trial 1479-0001 Part: Report at the timepoint of Primary Analysis of BI 1810631– Plasma and Urine [CTD 5.3.1.4-32_c44809936]		
Assay passing rate	Human Plasma low range method 8463290 25 of 27 runs are accepted (trial runs have been excluded) Human Plasma high range method 8511930: 53 of 56 runs are accepted (trial and cloned runs have been excluded) Human urine method 8463289 17 from 19 runs are accepted (trial runs have been excluded)	Table 10: 39, Table 10: 36, Table 10: 37
Standard curve performance	Human Plasma Low range method 8463290: Cumulative bias range in study: -2.0 to 1.0% Cumulative precision: in study: ≤ 8.1% CV High range method 8511930: Cumulative bias range in study: -1.3 to 1.0% Cumulative precision: in study: ≤ 4.0% CV Human urine method 8463289 Cumulative bias range in study: -1.0 to 2.9% Cumulative precision: in study: ≤ 5.9% CV	Table 10: 18 Table 10: 19 Table 10: 20
QC performance	Human plasma Low range method 8463290: Cumulative bias range: -3.8 to 1.0% Cumulative precision: ≤ 5.9% CV High range method 8511930: Cumulative bias range: -7.3 to -0.7% Cumulative precision: ≤ 4.1% CV Human urine method 8463289 Cumulative bias range in study: -8.0 to 2.3% Cumulative precision: in study: ≤ 6.5% CV	Table 10: 26 Table 10: 27 Table 10: 28
Method reproducibility	Plasma: A total of 434 plasma samples (6.1% of the total plasma samples analysed for BI 1810631) were selected for ISR for BI 1810631. Two samples generated values above the limit of quantification, they were excluded from the statistics and have been flagged as not calculable. One sample was analysed twice for ISR in different runs and met the acceptance criteria for each ISR analysis. There were 426 samples (98.6%) which generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration meeting the acceptance criteria. In addition, as part of the above ISR assessment there were 24 samples initially analysed with the low range method that were selected for ISR with the high range method to provide information for the two methods. All 24 ISR samples met the acceptance criteria as expected confirming that the reproducibility of the two methods was comparable. Urine: A total of 59 urine samples (10.4% of the total urine samples analysed) were selected for ISR for BI 1810631. There were 56 samples (94.9%) which generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration meeting the acceptance criteria	Table 10: 36 Chapter 4.13 page 57 <

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

表 5.1.2: 1 1479-0001 試験における定量法の要約（[redacted]）（続き）

Study sample analysis/ stability	Human plasma Low range method 8463290: Long term stability (LTS) of 737 days at -10°C to -30°C. All study samples were analysed within LTS period High range method 8511930: Long term stability (LTS) period of 374 days when stored at -10°C to -30°C. All study samples were analysed within LTS period. Human Urine method 8463289: Long term stability (LTS) of 719 days at -10°C to -30°C. All study samples were analysed within LTS period	Chapter 4.7 page 53
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Human plasma Low range method 8463290: Cumulative bias range: -2.7 to 2.0% Cumulative precision: ≤ 15.9% High range method 8511930: Cumulative bias range: -2.5 to 3.0% Cumulative precision: ≤ 4.9% Human urine method 8463289 Cumulative bias range: -8.0 to 5.3%	Table 10: 1 Table 10: 2 Table 10: 3

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

表 5.1.2: 2 1479-0001 試験における定量法の要約（[redacted]）

Method performance in trial 1479-0001 **Part: Analytical-Final Report – BI 1810631– Plasma [CTD 5.3.1.4-33_c44636199]**		
Assay passing rate	Low range method 8480-663: 16 out of 16 runs are accepted. High range method 8517-669: 8 out of 8 runs are accepted.	Table 9: 1
Standard curve performance	Low range method 8480-663: Cumulative bias range in study: -2.0 to 2.5% Cumulative precision: in study: ≤ 7.4% CV High range method 8517-669: Cumulative bias range in study: -3.0 to 3.0% Cumulative precision: in study: ≤ 4.2% CV	Table 9: 3 Table 9: 4
QC performance	Low range method 8480-663: Cumulative bias range: -1.3 to 2.7% Cumulative precision: ≤ 8.3% CV High range method 8517-669: Cumulative bias range: -4.0 to 2.8% Cumulative precision: ≤ 3.8% CV	Table 9: 7 Table 9: 8
Method reproducibility	136 samples were re-analyzed to test the reproducibility of the method for BI 1810631 in human plasma. It was observed that 99.3% of the ISR results had a relative % difference within ±20%; this is within the acceptance criteria	Table 9: 18 Chapter 3.5 page 19
Study sample analysis/ stability	Low range method 8480-663: The total duration of sample storage was 545 days (from first sample collection on [redacted] 20[redacted] to the last sample analyzed (run16) on [redacted] 20[redacted]). However, the samples were analyzed in multiple subsets which resulted in the analysis of all samples within 278 days of collection. High range method 8517-669: The total duration of sample storage was 442 days (from first sample collection on [redacted] 20[redacted] to the last sample analyzed on [redacted] 20[redacted]). However, the samples were analyzed in multiple subsets which resulted in the analysis of all samples within 438 days of collection	Chapter 2.4.4 page 15
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Low range method 8480-663: Cumulative bias range: 0.8 to 4.5% Cumulative precision: ≤ 12.7% CV High range method 8517-669: Cumulative bias range: -1.8 to 7.0% Cumulative precision: ≤ 8.7% CV	Table 9: 9 Table 9: 13

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

表 5.1.2: 3 1479-0003 試験における定量法の要約

Method performance in trial 1479-0003 **Part: Analytical-Final Report – BI 1810631– Plasma [CTD 5.3.1.4-36_c40238758]**		
Assay passing rate	11 out of 12 runs are accepted.	Table 9: 22
Standard curve performance	Cumulative bias range in study: -3.1 to 3.0% Cumulative precision: in study: ≤ 6.2% CV	Table 9: 10
QC performance	Cumulative bias range: -1.8 to 2.1% Cumulative precision: ≤ 6.3% CV	Table 9: 14
Method reproducibility	A total of 76 plasma samples (10% of samples analyzed for BI 1810631 from 13 subjects) were selected for incurred sample reproducibility. 75 samples (98.7%) generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration.	Table 9: 20
Study sample analysis/ stability	All BI 1810631 clinical plasma samples, calibration standards and QC samples were analysed within the known stability period of 368 days when stored at -10°C to -30°C.	Chapter 4.5, page 23
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Cumulative bias range: -3.5 to 3.1% Cumulative precision: ≤ 8.5% CV (8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ)	Table 9: 1

表 5.1.2: 4 1479-0004 試験における定量法の要約

Method performance in trial 1479-0004 **Part: Analytical-Final Report – BI 1810631– Plasma [CTD 5.3.1.4-37_c42363041]**		
Assay passing rate	BI 1810631: 7 out of 11 runs are accepted.	Table 9: 7
Standard curve performance	Cumulative bias range: -1.9 to 1.0% Cumulative precision: ≤ 5.0% CV	Table 9: 1
QC performance	Cumulative bias range: -2.9 to 0.7% Cumulative precision: ≤ 8.9% CV	Table 9: 3
Method reproducibility	A total of 66 plasma samples (11% of samples analyzed for BI 1810631 from 15 subjects) were selected for incurred sample reproducibility. 62 samples (93.9%) generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration.	Table 9: 6
Study sample analysis/ stability	All BI 1810631 clinical plasma samples, calibration standards and QC samples were analysed within the known stability period of 737 days when stored at -10°C to -30°C.	Chapter 4.5 page 20
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	No A&P run performed in the study	

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

表 5.1.2: 5 1479-0006 試験における定量法の要約

Method performance in trial 1479-0006 **Part: Analytical-Final Report BI 1810631 – Plasma and Urine [CTD 5.3.1.4-38_c43542454]**		
Assay passing rate	BI 1810631 Plasma: 4 out of 4 runs are accepted. BI 1810631 Urine: 3 out of 3 runs are accepted.	Table 9: 12
Standard curve performance	Plasma: Cumulative bias range in study: -1.9 to 2.0% Cumulative precision: in study: ≤ 3.8% CV Urine: Cumulative bias range in study: -1.2 to 1.2% Cumulative precision: in study: ≤ 7.8% CV	Table 9: 1 Table 9: 2
QC performance	Plasma: Cumulative bias range: -0.9 to 2.5% Cumulative precision: ≤ 4.6% CV Urine: Cumulative bias range: 2.3 to 6.0% Cumulative precision: ≤ 12.0% CV	Table 9: 5 Table 9: 6
Method reproducibility	Plasma: A total of 34 plasma samples (10.5% of the total plasma samples analysed for BI 1810631) were selected for ISR for BI 1810631. There were 31 samples (91.2%) which generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration meeting the acceptance criteria. Urine: A total of 24 urine samples (15.9% of the total urine samples analysed) were selected for ISR for BI 1810631. There were 24 samples (100%) which generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration meeting the acceptance criteria.	Table 9: 10 Table 9: 11
Study sample analysis/ stability	All plasma samples analysed for BI 1810631 were analysed within the known stability period of 737 days when stored at -10°C to -30°C. All urine samples analysed for BI 1810631were analysed within the known stability period of 719 days when stored -10°C to -30°C.	Chapter 4.5 page 22
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	No A&P run performed in the study	

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

表 5.1.2: 6 1479-0010 試験における定量法の要約

Method performance in trial 1479-0010 Part: Analytical-Final Report – BI 1810631– Plasma [CTD 5.3.1.4-39_c43722229]		
Assay passing rate	5 out of 5 runs are accepted.	Table 9: 6
Standard curve performance	Cumulative bias range: -1.6 to 1.5% Cumulative precision: ≤ 4.4% CV	Table 9: 1
QC performance	Cumulative bias range: -4.3 to -2.6% Cumulative precision: ≤ 3.3% CV	Table 9: 3
Method reproducibility	A total of 64 plasma samples (10.5% of samples analysed) for the assessment of BI 1810631 were selected for ISR. All 64 samples (100.0%) generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration meeting the acceptance criteria.	Table 9: 5
Study sample analysis/ stability	All plasma samples were analysed within the known stability period of 192 days when stored at -10°C to -30°C.	Chapter 4.5 page 21
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	No A&P run performed in the study	

表 5.1.2: 7 1479-0011 試験における定量法の要約

Method performance in trial 1479-0011 Part: Analytical-Final Report BI 1810631 and 4-beta hydroxycholesterol – Plasma cortisol and 6 beta hydroxycortisol – Urine [CTD 5.3.1.4-40_c43437450]		
Assay passing rate	BI 1810631: 6 out of 6 runs are accepted.	Table 9: 30
Standard curve performance	Cumulative bias range: -3.8 to 2.0% Cumulative precision: ≤ 10.0% CV	Table 9: 8
QC performance	Cumulative bias range: -9.5 to -1.0% Cumulative precision: ≤ 8.8% CV	Table 9: 16
Method reproducibility	A total of 62 plasma samples (11.8% of the total plasma samples analysed for BI 1810631) were selected for ISR for BI 1810631. There were 61 samples (98.4%) which generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration meeting the acceptance criteria.	Table 9: 26
Study sample analysis/ stability	All plasma samples analysed for BI 1810631 were analysed within the known stability period of 737 days when stored at -10°C to -30°C.	Chapter 4.5 page 29
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Cumulative bias range: -3.9 to 2.0% (qualification for DQC only) (8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ.)	Table 9: 1

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

表 5.1.2: 8 1479-0019 試験における定量法の要約

Method performance in trial 1479-0019 Part: Analytical-Final Report – BI 1810631– Plasma [CTD 5.3.1.4-42_c44682083]		
Assay passing rate	BI 1810631: 20 out of 20 runs are accepted.	Table 9: 13
Standard curve performance	Cumulative bias range: -0.5 to 0.5% Cumulative precision: ≤ 4.1% CV	Table 9: 7
QC performance	Cumulative bias range: -1.7 to 0.6% Cumulative precision: ≤ 5.4% CV	Table 9: 9
Method reproducibility	A total of 148 plasma samples (7.8% of samples analysed, 10% of the first 1000 samples and then 5% of the rest of samples) for the assessment of BI 1810631 were selected for ISR. All 148 samples (100.0%) generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration meeting the acceptance criteria.	Chapter 4.7 Page 26 Table 9: 12
Study sample analysis/ stability	Samples were collected between [redacted] 20[redacted] and [redacted] 20[redacted]. All plasma samples were analysed within the known stability period of 374 days when stored at -10°C to -30°C.	Chapter 4.5 page 25
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Cumulative bias range: -0.8 to 0.5% Cumulative precision: ≤ 4.1% CV (8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ.)	Table 9: 1

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

表 5.1.2: 9 1479-0014 試験における定量法の要約（4-β-ヒドロキシコレステロール）

	Method performance in 1479-0014 ***Final Report BI 1810631 and 4-beta hydroxycholesterol – Plasma*** **[CTD 5.3.1.4-43_c44550618]**	
Assay passing rate	BI 1810631: 6 out of 6 runs were accepted. 4-beta hydroxycholesterol: 2 out of 2 runs were accepted.	Table 9: 11, Page 57
Standard curve performance	BI 1810631: Cumulative bias range in study: -1.5 to 2.0% Cumulative precision in study: ≤ 4.2% CV 4-beta hydroxycholesterol: Cumulative bias range in study: -4.7 to 12.4% Cumulative precision in study: n/a	Table 9: 1, Page 32 Table 9: 2, Page 33
QC performance	BI 1810631: Cumulative bias range in study: -0.8 to 2.0% Cumulative precision in study: ≤ 3.5% CV 4-beta hydroxycholesterol: Cumulative bias range in study: -1.3 to 2.5% Cumulative precision in study: ≤ 3.1% CV	Table 9: 5, Page 35 Table 9: 6, Page 35
Method reproducibility	BI 1810631: A total of 50 plasma samples were selected for incurred sample reproducibility. 50 samples (100%) generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration. 4-beta hydroxycholesterol: No ISR analysis was performed.	Section 4.6 Page 25 Table 9: 10, Page 55
Study sample analysis/ stability	BI 1810631: All samples, calibration standards and QC samples were analyzed within the known stability period of 374 days when stored at -10 to -30°C. 4-beta hydroxycholesterol: All samples, calibration standards and QC samples were analyzed within the known stability period of 158 days when stored at -10 to -30°C.	Section 4.5, Page 25
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	BI 1810631: 8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ. 4-beta hydroxycholesterol: 9 standard calibrators from LLOQ to ULOQ. No accuracy and precision runs were performed	Table 9: 1, Page 32, Table 9: 2, Page 33

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

表 5.1.2: 10 1479-0015 試験における定量法の要約

	Method performance in 1479-0015 ***Final Report BI 1810631 – Plasma*** **[CTD 5.3.1.4-44_c44986102]**	
Assay passing rate	4 out of 4 runs were accepted.	Table 9: 6, Page 44
Standard curve performance	Cumulative bias range in study: -1.6 to 2.0% Cumulative precision in study: ≤ 4.6% CV	Table 9: 1, Page 26
QC performance	Cumulative bias range in study: 0.3 to 1.1% Cumulative precision in study: ≤ 5.1% CV	Table 9: 3, Page 28
Method reproducibility	A total of 40 plasma samples were selected for incurred sample reproducibility. 40 samples (100%) generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration.	Section 4.6 Page 21 Table 9: 5, Page 42
Study sample analysis/ stability	All samples, calibration standards and QC samples were analyzed within the known stability period of 374 days when stored at -10 to -30°C.	Section 4.5, Page 21
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ. No accuracy and precision run was performed	Table 9: 1, Page 26

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

5.1.3 その他の化合物：生体試料中薬物濃度分析法の性能

表 5.1.3: 1 ヒト血漿中 4β-ヒドロキシコレステロール定量法バリデーション

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Validation Report No. 8311436 [CTD 5.3.1.4-14_n00306288] Validation of an Analytical Procedure for the Determination of 4-beta-hydroxycholesterol in Human Plasma using Liquid-Liquid Extraction and Derivatisation followed by Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection (LC-MS/MS). + Amendment 1 to VR 8311436 (includes Long term stability) [CTD 5.3.1.4-15_n00306300] + Amendment 2 to VR 8311436 (includes Long term stability) [CTD 5.3.1.4-16_n00306301] + Amendment 3 to VR 8311436 (method transfer) [CTD 5.3.1.4-17_n00306302] + Amendment 4 to VR 8311436 (method transfer) [CTD 5.3.1.4-18_n00306303]		
Method description	LC-MS/MS, EDTA-Plasma, liquid-liquid extraction and derivatization		
Materials used for standard calibration curve and concentration	4.00, 8.00, 20.0, 40.0, 80.0, 150, 250, 360, 400 ng/mL 4-beta hydroxycholesterol (true analyte) (Lot Number: 4βOHCH-11, purity: 100%, MW 402.653 g/mol, correction factor: 1.000) 4-beta hydroxycholesterol D4 (surrogate analyte) (Lot Number: AL-IC-10642-0072, purity: >98%, MW 402.68 g/mol, correction factor 0.980) 4-beta hydroxycholesterol D7 (ISTD) (Lot Number: 1-GAB-60-2, purity: 98%, MW 409.70 g/mol, correction factor: 0.980)		
Validated assay range	4.00 – 400 ng/mL		
Material used for quality controls (QCs) and concentration	4.00, 12.0, 60.0, 320 ng/mL 4-beta hydroxycholesterol (true analyte) (Lot Number: 4βOHCH-11 purity: 100%, MW 402.653 g/mol, correction factor: 1.000) 4-beta hydroxycholesterol D4 (surrogate analyte) (Lot Number: AL-IC-10642-0072, purity: >98%, MW 402.68 g/mol, correction factor 0.980) 4-beta hydroxycholesterol D7 (ISTD) (Lot Number: 1-GAB-60-2, purity: 98%, MW 409.70 g/mol, correction factor: 0.980)		
Source and lot of reagents	EDTA Plasma used - details in raw data		
Regression model and weighting	Linear regression $1/x^2$		
Validation parameters	Method validation summary	Source location	
Standard calibration curve performance	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	9	Table 6.7 Page 28
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	-2.0 to 2.5%	Table 6.7 Page 28
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤ 6.3%	Table 6.7 Page 28

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

表 5.1.3: 1 ヒト血漿中 4β-ヒドロキシコレステロール定量法バリデーション（続き）

Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative intra-batch accuracy (%bias)	0.0 to 10.3%	Table 6.9 Page 30
	Intra-batch % CV	≤ 12.0%	Table 6.9 Page 30
	Cumulative inter-batch accuracy (%bias)	3.1 to 7.5%	Table 6.9 Page 30
	Inter-batch % CV	≤ 7.7%	Table 6.9 Page 30
	Endogenous QCs: Cumulative intra-batch accuracy (%bias) Intra-batch % CV inter-batch accuracy (%bias) Inter-batch % CV	 0.3 to 5.7% ≤ 10.2% 2.7% 6.3%	Table 6.10 Page 31
Performance of QCs during additional validation runs	Cumulative inter-batch accuracy (%bias)	-0.8 to 1.3%	Table 6.11 Page 32
	Inter-batch % CV	≤ 3.7%	Table 6.11 Page 32
	Endogenous QCs: inter-batch accuracy (%bias) Inter-batch % CV	 -6.9 to 3.0% 3.4%	Table 6.12 Page 33
Selectivity & matrix factor	Selectivity: Cumulative accuracy (%bias): -0.6 to 6.9% Matrix factor: All six individual matrixes tested at the LQC level showed a factor of 1.00 (3.2% CV), the HQC factor is 0.97 (2.8% CV)		Table 6.3 Page 25 Table 6.4 Page 26
Interference & specificity	No interference noted		Figure 8.1 to 8.6 Page 48-50
Hemolysis effect	LQC 5.8% bias, HQC -2.5% bias (n = 6 pooled plasma); LQC and HQC samples prepared in blank plasma containing 2% lysed whole blood END QC 0.5 to 11.4% bias (n = 6, containing 0.5% lysed whole blood) END QC 10.4 to 14.4% bias (n = 6, containing 1% lysed whole blood) END QC failed to meet acceptance criteria (n = 6, containing 2% lysed whole blood)		Table 6.28 Page 39 Table 6.30 Page 41
Lipemic effect	LQC -5.0% bias, HQC 2.5% bias (n = 6); Low QC and High QC samples prepared in pooled matrix with a natural high lipid content ≥300 mg/dL triglyceride level (one lot of matrix)		Table 6.31 Page 42

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

表 5.1.3: 1 ヒト血漿中 4β-ヒドロキシコレステロール定量法バリデーション（続き）

Whole blood stability	-3.2% Difference from Baseline for 4-beta-hydroxycholesterol END-QC in human whole blood following storage for 2 hours at room temperature, CV 5.4%, -3.4% Difference from Baseline for 4-beta-hydroxycholesterol in human whole blood following storage for 2 hours on wet ice, CV 3.1%	Table 6.15 Page 34 Table 6.16 Page 34
Bench-top/process stability	LQC -2.5% bias, HQC 0.9% bias (n=6) Matrix Bench Top Stability Data for 4-beta-hydroxycholesterol D4 in Human Plasma after Storage for 24 Hours on wet ice END QC 1.9% bias (n=6) Matrix Bench Top Stability Data for 4-beta-hydroxycholesterol in Human Plasma after Storage for 24 Hours on wet ice LQC 1.7% bias, MQC 5.2%, HQC 2.8% bias (n=6) Processed Sample Stability Data for 4-beta-hydroxycholesterol D4 in Human Plasma after Storage for 138 Hours at 2°C to 8°C END QC 0.3% bias (n=6) Processed Sample Stability Data for 4-beta-hydroxycholesterol in Human Plasma after Storage for 138 Hours at 2°C to 8°C	Table 6.22 Page 36 Table 6.23 Page 37 Table 6.13 Page 33 Table 6.14 Page 34
Freeze-thaw stability	LQC -1.7% bias, (n=6, Matrix Freeze-Thaw Stability Data for 4-beta-hydroxycholesterol D4 in Human Plasma Following Four Cycles at -10°C to -30°C) HQC 8.8% bias, (n=6, Matrix Freeze-Thaw Stability Data for 4-beta-hydroxycholesterol D4 in Human Plasma Following Three Cycles at -10°C to -30°C) END QC 0.3% bias (n=6, Matrix Freeze-Thaw Stability Data for 4-beta-hydroxycholesterol in Human Plasma Following Four Cycles at -10°C to -30°C) LQC 0.8% bias, HQC 3.1% bias (n=6, Matrix Freeze-Thaw Stability Data for 4-beta-hydroxycholesterol D4 in Human Plasma Following Four Cycles at -50°C to -90°C) END QC -1.4% bias (n=6, Matrix Freeze-Thaw Stability Data for 4-beta-hydroxycholesterol in Human Plasma Following Four Cycles at -50°C to -90°C)	Table 6.17 Page 35 Table 6.18 Page 35 Table 6.20 Page 36 Table 6.19 Page 35 Table 6.21 Page 36
Long-term storage	Frozen Matrix Storage Stability Data for 4-beta-hydroxycholesterol D4 in Human Plasma after Storage at -10°C to -30°C for 100 Days: LQC 0.0% bias (n=6), HQC 0.3% bias (n=6) Frozen Matrix Storage Stability Data for 4-beta-hydroxycholesterol in Human Plasma after Storage at -10°C to -30°C for 100 Days: END QC 11.9% bias (n=6) Frozen Matrix Storage Stability Data for 4-beta-hydroxycholesterol D4 in Human Plasma after Storage at -50°C to -90°C for 100 Days: LQC 2.5% bias (n=6), HQC 0.6% bias (n=6) Frozen Matrix Storage Stability Data for 4-beta-hydroxycholesterol in Human Plasma after Storage at -50°C to -90°C for 100 Days: END QC 6.0% bias (n=6)	Table 6.24 Page 37 Table 6.26 Page 38 Table 6.25 Page 38 Table 6.27 Page 39

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

表 5.1.3: 1 ヒト血漿中 4β-ヒドロキシコレステロール定量法バリデーション（続き）

Carryover	There was no evidence of carryover (>20% of the LLOQ calibration standard response) to the blank matrix extracts injected directly after the two highest calibration standards. There were no interference peaks detected at the ISTD retention time (>5% of the ISTD peak response in the control zero sample) in the carryover blank samples.	Chapter 4.5 Page 17

表 5.1.3: 2 ヒト血漿中 4β-ヒドロキシコレステロール定量法バリデーション - 変更 1

Bioanalytical method validation report name and hyperlink	Validation of an Analytical Procedure for the Determination of 4-beta-hydroxycholesterol in Human Plasma using Liquid-Liquid Extraction and Derivatisation followed by Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection (LC-MS/MS). Amend1 to VR 8311436 [CTD 5.3.1.4-15_n00306300]		
Changes in method	Additional frozen matrix stability assessments performed after storage of human plasma QC samples for approximately twelve months.		
Materials used for standard calibration curve and concentration	4-beta hydroxycholesterol D4 (surrogate analyte) (Lot Number: AL-IC-10642-0074a, purity: 98.1%, MW 402.68 g/mol, correction factor 0.981) 4-beta hydroxycholesterol D7 (ISTD) (Lot Number: AL-IC-10642-0074, MW 409.70 g/mol, purity: 87.0%, correction factor: 0.870)		
New validated assay range if any	Same range as in main validation		
Validation parameters	Method validation summary		Source location
Standard calibration curve performance	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	9	Table 6.2 Page 15
Standard calibration curve performance	Cumulative accuracy (% bias) in standard calibrators from LLOQ to ULOQ	-5.0 to 9.5%	Table 6.2 Page 15
Performance of QCs during validation runs	Cumulative accuracy (% bias) in QCs	-5.9% to -2.2%	Table 6.4 Page 16
	Inter-batch %-CV	≤ 17.4%	Table 6.4 Page 16
	Endogenous QCs: inter-batch accuracy (%bias)	-5.1%	Table 6.5 Page 16

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

表 5.1.3: 2 ヒト血漿中 4β-ヒドロキシコレステロール定量法バリデーション - 変更 1

（続き）

Long-term storage	Frozen Matrix Storage Stability Data for 4-beta-hydroxycholesterol D4 in Human Plasma after Storage at -10°C to -30°C for 400 Days: LQC -5.0% bias (n=6), HQC -0.9% bias (n=6) Frozen Matrix Storage Stability Data for 4-beta-hydroxycholesterol in Human Plasma after Storage at -10°C to -30°C for 400 Days: END QC 62.9% bias, does not meet the acceptance criteria (n=6) Frozen Matrix Storage Stability Data for 4-beta-hydroxycholesterol D4 in Human Plasma after Storage at -50°C to -90°C for 400 Days: LQC -5.0% bias (n=6), HQC -0.3% bias (n=6) Frozen Matrix Storage Stability Data for 4-beta-hydroxycholesterol in Human Plasma after Storage at -50°C to -90°C for 400 Days: END QC -7.6% bias (n=6)	Table 6.6 Page 17 Table 6.8 Page 18 Table 6.7 Page 17 Table 6.9 Page 18
Interference & specificity	In Run 16, the control zero sample had an observed peak of 28.1% of the LLOQ calibration standard response. No other significant peaks in blank samples were observed in the run. It is considered that the peak observed in the control zero sample is due to sporadic contamination only and as all assessments performed in the run were greater than the second calibration standard it is considered that the integrity of the data generated from this run is unaffected.	Chapter 4.3 Page 10
Carryover	There was no evidence of carryover at the retention time of 4βOH cholesterol-D4 (>20.0% of the LLOQ calibration standard response to the blank matrix extracts injected directly after the two highest calibration standards. There was no evidence of carryover at the ISTD retention time (>5.0% of the ISTD peak response in the control zero sample) in the carryover blank samples.	Chapter 4.4 Page 10

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

表 5.1.3: 3 ヒト血漿中 4β-ヒドロキシコレステロール定量法バリデーション - 変更 2

Bioanalytical method validation report name and hyperlink	Validation of an Analytical Procedure for the Determination of 4-beta-hydroxycholesterol in Human Plasma using Liquid-Liquid Extraction and Derivatisation followed by Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection (LC-MS/MS). Amend2 to VR 8311436 [CTD 5.3.1.4-16_n00306301]		
Changes in method	Additional frozen matrix stability assessments		
Materials used for standard calibration curve and concentration	4-beta hydroxycholesterol D4 (surrogate analyte) (Lot Number: CS-HC-468, MW 406.68 g/mol, purity: 98.9%, correction factor 0.989) 4-beta hydroxycholesterol D7 (ISTD) (Lot Number: AL-IC-10642-0074, MW 409.70 g/mol, purity: 87.0%, correction factor: 0.870) 4-beta hydroxycholesterol D7 (ISTD) (Lot Number: 1-GAB-60-2, MW 409.70 g/mol, purity: 98.0%, correction factor: 0.980)		
New validated assay range if any	Same range as in main validation		
Validation parameters	Method validation summary		Source location
Standard calibration curve performance	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	9	Table 6.2 Page 16
Standard calibration curve performance	Cumulative accuracy (% bias) in standard calibrators from LLOQ to ULOQ	-2.5 to 2.5%	Table 6.2 Page 16
Performance of QCs during validation runs	Cumulative accuracy (% bias) in QCs	5.0% to 8.3%	Table 6.4 Page 17
	Inter-batch %-CV	≤ 11.8%	Table 6.4 Page 17
	Endogenous QCs: inter-batch accuracy (%bias) Inter-batch %-CV	-5.7 to 10.5% ≤ 5.12%	Table 6.5 Page 18
Long-term storage	Frozen Matrix Storage Stability Data for 4-beta-hydroxycholesterol D4 in Human Plasma after Storage at -10°C to -30°C for 158 Days: LQC -1.7% bias (n=6), HQC -11.6% bias (n=6) Frozen Matrix Storage Stability Data for 4-beta-hydroxycholesterol D4 in Human Plasma after Storage at -10°C to -30°C for 158 Days: END QC -4.1% bias (n=6)		Table 6.6 Page 19 Table 6.7 Page 19

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

表 5.1.3: 3 ヒト血漿中 4β-ヒドロキシコレステロール定量法バリデーション - 変更 2
（続き）

Interference & specificity	In Run 4, the control zero sample had an observed peak of 25.3% of the LLOQ calibration standard response. No other significant peaks in blank samples were observed in the run. It is considered that the peak observed in the control zero sample was due to sporadic contamination only and as all assessments performed in the run were greater than the second calibration standard it was considered that the integrity of the data generated from this run was unaffected.	Chapter 4.3 Page 11
Carryover	There was no evidence of carryover at the retention time of 4-beta-hydroxycholesterol D4 (>20.0% of the LLOQ calibration standard response) in the blank matrix extracts injected directly after the two highest calibration standards with the exception of Run 4 and Run 7. In Run 4 a peak of 32.8% of the LLOQ was observed in the first matrix blank carryover sample. In Run 7 a peak of 68.0% of the LLOQ was observed in the second matrix blank carryover sample. The review confirmed the carryover was significant in Run 7 (the contribution from one injection to the next injection was >5% of the peak area of the following sample with a lower concentration, that was above the LLOQ) for one endogenous QC sample and endogenous stability QC samples. The endogenous stability QC sample has been annotated in Table 6.7. There were no evidence of carryover at the ISTD retention time (>5.0% of the ISTD peak response in the control zero sample) in the carryover blank samples.	Chapter 4.4 Page 11-12

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

表 5.1.3: 4 ヒト血漿中 4β-ヒドロキシコレステロール定量法バリデーション - 変更 3

Bioanalytical method validation report name and hyperlink	Validation of an Analytical Procedure for the Determination of 4-beta-hydroxycholesterol in Human Plasma using Liquid-Liquid Extraction and Derivatisation followed by Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection (LC-MS/MS). Amend3 to VR 8311436 [CTD 5.3.1.4-17_n00306302]		
Changes in method	Method Transfer to [redacted]		
Materials used for standard calibration curve and concentration	4-beta hydroxycholesterol D4 (surrogate analyte) (Lot Number: CS-HC-468, MW 406.68 g/mol, purity: 98.91%, correction factor 0.989) 4-beta hydroxycholesterol D7 (ISTD) (Lot Number: 1-GAB-60-2, MW 409.70 g/mol, purity: 98.0%, correction factor: 0.980)		
New validated assay range if any	Same range as in main validation		
Validation parameters	Method validation summary	Source location	
Standard calibration curve performance	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	9	Table 6.2 Page 16
	Cumulative accuracy (% bias) in standard calibrators from LLOQ to ULOQ	-4.7 to 6.9%	Table 6.2 Page 16
Performance of QCs during validation runs	Cumulative accuracy (% bias) in QCs	-5.5% to 1.7%	Table 6.4 Page 18
	Inter-batch %-CV	≤ 7.0%	Table 6.4 Page 18
	Endogenous QCs: inter-batch accuracy (%bias) Inter-batch %-CV	0.0% 3.2%	Table 6.5 Page 19
Interference & specificity	No significant interference peaks		
Carryover	No significant interference peaks		

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

表 5.1.3: 5 ヒト血漿中 4β-ヒドロキシコレステロール定量法バリデーション - 変更 4

Bioanalytical method validation report name and hyperlink	Validation of an Analytical Procedure for the Determination of 4-beta-hydroxycholesterol in Human Plasma using Liquid-Liquid Extraction and Derivatisation followed by Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection (LC-MS/MS). Amend4 to VR 8311436 [CTD 5.3.1.4-18_n00306303]		
Changes in method	Method Transfer to [redacted]		
Materials used for standard calibration curve and concentration	4-beta hydroxycholesterol (true analyte) (Lot Number: 5121PIB012, purity: 100%, MW 402.653 g/mol, correction factor: 1.00) 4-beta hydroxycholesterol D4 (surrogate analyte) (Lot Number: SJ4-2012-034A1, purity: 98.7% MW 406.68 g/mol, correction factor 0.984) 4-beta hydroxycholesterol D7 (ISTD) (Lot Number: 5-ESL-80-2, MW 409.70 g/mol, purity: 98.0%, correction factor: 0.821)		
New validated assay range if any	Same range as in main validation		
Validation parameters	Method validation summary		Source location
Standard calibration curve performance	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	9	Table 2-3 Page 21
Standard calibration curve performance	Cumulative accuracy (% bias) in standard calibrators from LLOQ to ULOQ (method transfer Run 1) Cumulative accuracy (% bias) in standard calibrators from LLOQ to ULOQ (additional validation Run 2)	-2.8 to 3.0% -3.8 to 3.6%	Table 2 Page 21 Table 3 Page 21
Performance of QCs during additional validation runs	Cumulative inter-batch accuracy (%bias) (method transfer Run 1) Cumulative inter-batch accuracy (%bias) (additional validation Run 2)	-4.1 to 0.3% -2.5 to 4.0%	Table 6 Page 23 Table 7 Page 23
	Inter-batch % CV (method transfer Run 1) Inter-batch % CV (additional validation Run 2)	≤ 10.7% ≤ 10.8%	Table 6 Page 23 Table 7 Page 23
	Endogenous QCs: Inter-batch % CV	3.4%	Table 10 Page 26
Selectivity & matrix effect	Selectivity: All six individual matrices tested demonstrated lack of significant interference (≤20.0% of the mean (acceptable) LLOQ calibration standard response and ≤5.0% of ISTD response in the control zero sample) in the chromatographic regions of the analyte and ISTD. Matrix effect: inter-batch accuracy (%bias): 7.3% Inter-batch % CV: 2.7%		Figure 7 – 24 Page 34 - 51 Table 8 Page 24
Solution stability	Internal Standard Working Solution Stability Stored at Room Temperature for 6 Hours (50.0 ng/mL prepared in EtOH): %Difference from control: 3.4% (CV: 4.0%)		Table 9 Page 25
Interference & specificity	No significant interference peaks		
Carryover	No significant interference peaks		

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

表 5.1.3: 6 ヒト血漿中コプロポルフィリン I 及びコプロポルフィリン III 定量法バリデーション

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Validation Report N-X-BIO-20-014 ([redacted] Project Code) [CTD 5.3.1.4-19_n00295808] Validation of an LC-MS/MS method for the determination of coproporphyrin I and coproporphyrin III in human K2-EDTA plasma + Amendment 1 to N-X-BIO-20-014 (includes Long term stability) [CTD 5.3.1.4-20_n00307380]
Method description	The method uses sample dilution, solid phase extraction. As CP I and CP III are light sensitive, CAL, QC and validation samples were prepared and stored protected from sunlight.
Materials used for standard calibration curve and concentration	0.0500, 0.100, 0.500, 1.50, 5.00, 20.0, 40.0, 50.0 nmol/L (surrogate CP I and CP III) Coproporphyrin I dihydrochloride (abcr GmbH, Lot-Number: 1415233, MW (analytical form): 654.71 g/mol, MW (delivery form): 727.63 g/mol, correction factor: 0.9360) [$^{15}N_4$]Coproporphyrin I (Toronto Research Chemicals, Lot-Number: (1) 8-JGC-70-1, (2) 5-NWY-121-1; MW: 658.68 g/mol, correction factor 1.00) Coproporphyrin III dihydrochloride (abcr GmbH, Lot-Number: 1433415, MW (analytical form): 654.71 g/mol, MW (delivery form): 727.63 g/mol, correction factor: 0.9840) [$^{15}N_4$]Coproporphyrin III (Toronto Research Chemicals, Lot-Number: 7-MSI-51-3, MW: 658.68 g/mol, purity: correction factor 1.00)
Validated assay range	CPI and CPIII: 0.0500 – 50.0 nmol/L
Material used for quality controls (QCs) and concentration	0.0500, 0.150, 37.5 nmol/L (surrogate CP I and CP III) 1.07, 25.9, 38.4 nmol/L (plasma + endogenous level CP I) 0.227, 25.1, 37.6 nmol/L (plasma + endogenous level CP III) Coproporphyrin I dihydrochloride (abcr GmbH, Lot-Number: 1415233, MW (analytical form): 654.71 g/mol, MW (delivery form): 727.63 g/mol, correction factor: 0.9360) [^{15}N4]Coproporphyrin I (Toronto Research Chemicals, Lot-Number: (1) 8-JGC-70-1, (2) 5-NWY-121-1; MW: 658.68 g/mol, correction factor 1.00) Coproporphyrin III dihydrochloride (abcr GmbH, Lot-Number: 1433415, MW (analytical form): 654.71 g/mol, MW (delivery form): 727.63 g/mol, correction factor: 0.9840) [^{15}N4]Coproporphyrin III (Toronto Research Chemicals, Lot-Number: 7-MSI-51-3, MW: 658.68 g/mol, purity: correction factor 1.00)
Source and lot of reagents	Because the analytes are endogenous substances in human plasma, a surrogate matrix (5% BSA in 0.9% NaCl solution) was used for the preparation of the CAL samples and QC/VS at LLOQ or low concentrations. For QC samples prepared in plasma the endogenous level was considered. Human plasma (K_2EDTA)
Regression model and weighting	Linear regression $1/x^2$

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

表 5.1.3: 6 ヒト血漿中コプロポルフィリン I 及びコプロポルフィリン III 定量法バリデーション（続き）

Validation parameters	Method validation summary		Source location
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	Table 15, Page 34, Table 16, Page 35
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ CPI CPIII	97.2 to 103.2% 98.2 to 102.0%	Table 15, Page 34 Table 16, Page 35
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ CPI CPIII	≤ 5.0% ≤ 5.5%	Table 15, Page 34 Table 16, Page 35
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative inter-batch accuracy (%bias) in 6 QCs (3 QCs surrogate, 3 QCS plasma CPI CPIII	96.4 to 100.9% 95.4 to 103.1%	Table 21, Page 38 Table 22, Page 39
	Cumulative inter-batch %CV CPI CPIII	≤ 4.3% ≤ 6.7%	Table 21, Page 38 Table 22, Page 39
Selectivity & matrix effect	<20% of the LLOQ for all analytes in surrogate matrix <5% of the average ISTD response in surrogate matrix <5% of the average ISTD response in individual matrix Selectivity for CPI and CPIII in individual matrix not evaluated, due to endogenous level of CPI and CPIII in plasma ISTD-normalized matrix factor CP I High 1.018 with 1.7% CV CP III High 0.965 with 6.8% CV		Table 23 Page 40 Table 25 Page 41 Table 24 Page 40 Table 26 Page 41 Table 29 Page 44 Table 30 Page 45 Table 63 Page 69 Table 64 Page 70

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

表 5.1.3: 6 ヒト血漿中コプロポルフィリン I 及びコプロポルフィリン III 定量法バリデーション（続き）

Interference & specificity	Interferences in solution: Less than 0.4% impurities found in single solutions spiked with analytes at ULOQ	Table 27 Page 42
Hemolysis/Lipemic effect	ISTD-normalized matrix factor including 2 hemolytic and 2 hyperlipidemic matrices CP I High 1.018 with 1.7% CV CP III High 0.965 with 6.8% CV <5% of the average ISTD response in individual matrix including 1 hemolytic and hyperlipidemic matrix Hemolysis/Lipemic effect for CPI and CPIII in individual matrix not evaluated, due to endogenous level of CPI and CPIII in plasma Hemolytic: Plasma diluted with 5% hemolyzed whole blood, prepared in-house Hyperlipidemic: Plasma diluted with 2.5% lipid emulsion (200 g/L)	 Table 63 Page 69 Table 64 Page 70 Table 29 Page 44 Table 30 Page 45
Dilution linearity & hook effect	Experiment was not performed as higher concentrations are not expected.	n/a
Whole blood stability	Demonstrated for 4 hours at ambient temperature and in ice water for CPI and CPIII	Table 38-41, Page 51-52
Bench-top/process stability	Demonstrated for 1.5 hours at ambient temperature without exposure to direct sunlight in plasma and surrogate matrix for all analytes. Demonstrated for 5 hours at ambient temperature under yellow light in plasma and surrogate matrix for all analytes.	Table 42 Page 53 Table 44 Page 54 Table 43 Page 53 Table 45 Page 54
Freeze-thaw stability	Demonstrated for 4 cycles at -75±15°C in surrogate matrix and plasma for all analytes. Thawed at ambient temperature between cycles.	Table 46 Page 55 Table 47 Page 55
Long-term storage	Demonstrated for up to 716 days under freezer conditions (-20°C ± 5°C) and for up to 731 days under deep freezer conditions (-75°C ± 15°C) for all analytes.	AMD 01: [CTD 5.3.1.4-20_n00307380] Table 9-12 Page 20-23
Carryover	No significant carryover was observed.	Table 32-35 Page 47-48

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

表 5.1.3: 6 ヒト血漿中コプロポルフィリン I 及びコプロポルフィリン III 定量法バリデーション（続き）

Solution stability	Stock solution: Demonstrated for 29 hours at ambient temperature and up to 47 days at 5±3°C for all analytes. Working solution stability (Low concentration) Demonstrated for 29 hours at ambient temperature and up to 22 days at 5±3°C for all analytes	Table 54 Page 62 Table 55 Page 63 Table 56 Page 64 Table 57 Page 65

表 5.1.3: 7 ヒト尿中 1-メチルニコチンアミド定量法バリデーション

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Validation Report N-A-BIO-21-022 ([redacted] Project Code) [CTD 5.3.1.4-21_n00291340] Fit-for-purpose validation of an LC-MS/MS method for the determination of 1-Methylnicotinamide in human urine + Amendment 1 to N-A-BIO-21-022 (includes Long term stability) [CTD 5.3.1.4-22_n00305564]
Method description	The method uses sample dilution and generally standard LC-MS/MS conditions, no special precautions are required.
Materials used for standard calibration curve and concentration	0.500, 1.00, 5.00, 20.0, 100, 200, 450, 500 µmol/L (in surrogate matrix = Urisub) 1-Methylnicotinamide Chloride (Toronto Research Chemicals, Lot-Number: 6-AZP-130-1, MW (analytical form): 137.16 g/mol, MW (delivery form): 172.61 g/mol, correction factor: 0.9800) 3-Carbamoyl-1-methyl-$^{2}H_3$-pyridinium chloride (1-MNA-$^{2}H_3$) (Toronto Research Chemicals, Lot-Number: 1-KJK-120-1; MW: 140.18 g/mol, correction factor 1.00)
Validated assay range	1-Methylnicotinamide: 0.500 – 500 µmol/L
Material used for quality controls (QCs) and concentration	0.500, 1.50, 375 µmol/L (surrogate) 7.91, 158, 383 µmol/L, 1510 (urine + endogenous level) 1-Methylnicotinamide Chloride (Toronto Research Chemicals, Lot-Number: 6-AZP-130-1, MW (analytical form): 137.16 g/mol, MW (delivery form): 172.61 g/mol, correction factor: 0.9800) 3-Carbamoyl-1-methyl-$^{2}H_3$-pyridinium chloride (1-MNA-$^{2}H_3$) (Toronto Research Chemicals, Lot-Number: 1-KJK-120-1; MW: 140.18 g/mol, correction factor 1.00)
Source and lot of reagents	Because the analytes are endogenous substances in human urine, a surrogate matrix (UriSub® CST Technologies, Inc., Great Neck, USA) was used for the preparation of the CAL samples and QC/VS at LLOQ or low concentrations. For QC samples prepared in urine the endogenous level was considered. Human urine

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

表 5.1.3: 7 ヒト尿中 1-メチルニコチンアミド定量法バリデーション（続き）

Regression model and weighting	Linear regression $1/x^2$		
Validation parameters	Method validation summary		Source location
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	Table 15, Page 25
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	96.3 to 101.8%	Table 15, Page 25
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤ 4.9%	Table 15, Page 25
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative inter-batch accuracy (%bias) in 6 QCs (3 QCs surrogate, 3 QCS plasma)	95.9 to 103.2%	Table 18, Page 28
	Cumulative inter-batch %CV	≤ 9.4%	Table 18, Page 28
Selectivity & matrix effect	<20% of the LLOQ for all analytes in surrogate matrix <5% of the average ISTD response in surrogate matrix <5% of the average ISTD response in individual matrix Selectivity for 1-Methylnicotinamide in individual matrix not evaluated, due to endogenous level of 1-Methylnicotinamide in urine Matrix effect not evaluated		Table 19 Page 29 Table 20 Page 29 Table 21 Page 30
Effect of variable Tween 20 concentrations	The following concentrations were tested: containing 1% Tween 20 and 0.04% Tween 20		Table 36 Page 43
Dilution integrity	A QC sample above ULOQ was prepared (dilution QC) and 6 replicates were diluted with blank urine as per pre-defined dilution factor into the calibration range.		Table 18, Page 28
Bench-top/process stability	Demonstrated for 48 hours at ambient temperature in urine (with 0.2% Tween 20 and without) and in surrogate matrix		Table 25 Page 33 Table 26 Page 34
Freeze-thaw stability	Demonstrated for 3 cycles at -20°C ± 5°C and -75±15°C in urine (with 0.2% Tween 20 and without) and in surrogate matrix. Thawed at ambient temperature between cycles.		Table 27 Page 35 Table 28 Page 35 Table 29 Page 36 Table 30 Page 37

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

表 5.1.3: 7 ヒト尿中 1-メチルニコチンアミド定量法バリデーション（続き）

Long-term storage	Demonstrated for up to 720 days under freezer conditions (-20°C ± 5°C) and under deep freezer conditions (-75°C ± 15°C) in urine (with 0.2% Tween 20 and without) and in surrogate matrix.	AMD 01: [CTD 5.3.1.4-22_n00305564] Table 6-9 Page 13-16
Carryover	One mitigation blank sample required following ULOQ or high concentration sample.	Table 22 Page 31 Table 23 Page 31
Solution stability	Stock solution: Demonstrated for 24 hours at ambient temperature and up to 15 days at 5±3°C. Working solution stability (Low concentration) Demonstrated for 24 hours at ambient temperature and up to 7 days at 5±3°C.	N-A-BIO-21-021 ([redacted] Project Code)

表 5.1.3: 8 ヒト血漿中ラベプラゾール定量法バリデーション

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Validation Report No. 8493906 [CTD 5.3.1.4-13_n00298903] Validation of a Method for the Determination of Rabeprazole in Human Plasma using Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection
Method description	LC-MS/MS, EDTA-Plasma, Protein Precipitation
Materials used for standard calibration curve and concentration	1.50, 3.00, 9.00, 30.0, 150, 675, 1350, 1500 (ng/mL) Rabeprazole (Lot Number: 1200048, MW 381.42 g/mol, purity: 91.4%, correction factor: 0.861) Rabeprazole-d4 (Lot Number: 3-ASA-18-1, MW 363.47 g/mol, purity: 95.0%, correction factor: 0.950)
Validated assay range	1.50 to 1500 ng/mL
Material used for quality controls (QCs) and concentration	1.50, 4.50, 60.0, 600, 1200, 12000 (ng/mL) Rabeprazole (Lot Number: 1200048 purity: 91.4%, MW 381.42 g/mol, correction factor: 0.861) Rabeprazole-d4 (Lot Number: 3-ASA-18-1, MW 363.47 g/mol, purity: 95.0%, correction factor: 0.950)
Source and lot of reagents	EDTA Plasma used - details in raw data
Regression model and weighting	Linear regression $1/x^2$

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

表 5.1.3: 8 ヒト血漿中ラベプラゾール定量法バリデーション（続き）

Validation parameters	Method validation summary		Source location
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	Table 7.2 Page 34
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	-4.7 to 4.6%	Table 7.2 Page 34
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤ 8.6%	Table 7.2 Page 34
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative intra-batch accuracy (%bias)	-6.7 to 10.0%	Table 7.4 Page 36 - 37
	Intra-batch %-CV	≤ 10.1%	Table 7.4 Page 36 - 37
	Cumulative inter-batch accuracy (%bias)	-0.8 to 3.0%	Table 7.4 Page 36 - 37
	Inter-batch %-CV	≤ 10.0%	Table 7.4 Page 36 - 37
Selectivity, matrix effect and matrix factor	Selectivity: All six individual matrices tested demonstrated lack of significant interference (≤20.0% of the mean (acceptable) LLOQ calibration standard response and ≤5.0% of ISTD response in the control zero sample) in the chromatographic regions of the analyte and ISTD. Matrix effect: Data for BI 1810631 in human Plasma show a bias -6.7 to 18.0% of nominal concentration of 1.50 ng/mL (n=6 Individual Blank Matrix samples) at the LLOQ QC, therefore no effect observed Matrix factor: All six individual matrixes tested at the LQC level showed a factor of 0.975 (7.5% CV), the HQC factor is 0.973 (1.3% CV)		Chapter 4.9 Page 19/20 Figure 8.8 to 8.13 Page 61-64 Table 7.7 Page 42 Table 7.8 Page 43
Extraction recovery	Rabeprazole recovery: 107.7% Rabeprazole recovery-d4: 101.5% Recovery range: 1.3%		Table 7.9 Page 44-45
Interference & specificity	No interference noted		Figure 8.3 to 8.6 Page 59-60
Hemolysis effect	LQC -8.2% bias (n = 5 pooled plasma), HQC -3.3% bias (n = 6 pooled plasma); LQC and HQC samples prepared in blank plasma containing 2% lysed whole blood		Table 7.10 Page 46
Lipemic effect	LQC -4.4% bias, HQC -6.7% bias (n = 6); Low QC and High QC samples prepared in matrix with a natural high lipid content ≥300 mg/dL triglyceride level (one lot of matrix)		Table 7.11 Page 47
Dilution linearity	-3.3% bias at 12,000 ng/mL (10-fold dilution)		Table 7.4 Page 36-37

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

表 5.1.3: 8 ヒト血漿中ラベプラゾール定量法バリデーション（続き）

Whole blood stability	-6.5% Difference from Baseline for Rabeprazole in human whole blood following storage for 4 hours at room temperature, CV 3.6%, 3.8% Difference from Baseline for Rabeprazole in human whole blood following storage for 4 hours on wet ice CV 2.3%	Table 7.22, Page 56
Bench-top/process stability	LQC 6.0% bias, HQC 4.2% bias (n=6) Matrix Bench Top Stability Data for Rabeprazole in Human Plasma after Storage for 24 Hours at Room Temperature LQC -8.0% bias, HQC -10.0% bias (n=6) Processed Sample Stability Data for Rabeprazole in Human Plasma after Storage for 71 Hours at 2°C to 8°C	Table 7.18 Page 52 Table 7:21 Page 55
Freeze-thaw stability	LQC 3.1% bias, HQC 3.3% bias (n=6, Matrix Freeze-Thaw Stability Data for Rabeprazole in Human Plasma Following 5 Cycles at -10°C to -30°C) LQC 3.6% bias, HQC 5.0% bias (n=6, Matrix Freeze-Thaw Stability Data for Rabeprazole in Human Plasma Following 5 Cycles at -50°C to -90°C)	Table 7.19 Page 53 Table 7.19 Page 53
Long-term storage	Matrix Frozen Storage Stability Data for Rabeprazole in Human Plasma after Storage at -10°C to -30°C for 77 Days: LQC 3.6% bias (n=6), HQC -7.5% bias (n=6) Matrix Frozen Storage Stability Data for Rabeprazole in Human Plasma after Storage at -50°C to -90°C for 41 Days: LQC 1.3% bias (n=6), HQC 1.7% bias (n=6)	Table 7.20 Page 54 Table 7.20 Page 54
Carryover	Significant interference peaks (>20% LLOQ) were observed in the retention window of Rabeprazole in the carryover blank samples in Runs 6, 7 and 11. The carryover peaks observed were not significant (the contribution from one injection to the next injection was <5.0% of the peak area of the following sample with a lower concentration, that was above the LLOQ) and did not affect the integrity of the data generated from Runs 6, 7 and 11.	Chapter 5.2 Page 26-27, Figure 8.7, Page 61
Solution stability	Primary solution stability for Rabeprazole (1.00 mg/mL prepared in methanol) Stored Refrigerated at (2°C to 8°C), for 13 Days: 8.6% Difference from baseline, 3.5% CV Stored at room temperature for 6 hours: 3.4% Difference from baseline, 3.0% CV Intermediate solution stability for Rabeprazole (48000 ng/mL prepared in methanol) Stored Refrigerated at (2°C to 8°C), for 13 Days: -2.4% Difference from baseline, 1.3% CV Stored at room temperature for 12 hours: -4.3% Difference from baseline, 1.3% CV Internal Standard Working Solution Stability for Rabeprazole-d4 (150 ng/mL prepared in Acetonitrile: Water (50:50)) Stored at Room Temperature for 12 Hours: -2.9% Difference from baseline, 3.4% CV	Table 7.12 Page 48 Table 7.15 Page 50 Table 7.13 Page 48 Table 7.17 Page 51 Table 7.16 Page 51

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

表 5.1.3: 9 ヒト尿中 6ß-ヒドロキシコルチゾール及びコルチゾール定量法バリデーション

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Validation Report No. 8261924 [CTD 5.3.1.4-23_n00306237] Validation of a Method for the Determination of Cortisol and 6β-Hydroxycortisol in Human Urine by HPLC with MS/MS Detection + Amendment 1 to VR 8261924 (method transfer) [CTD 5.3.1.4-24_n00306238] + Amendment 2 to VR 8261924 (includes long term stability) [CTD 5.3.1.4-26_n00306253], [CTD 5.3.1.4-25_n00306264] + Amendment 3 to VR 8261924 (includes long term stability) [CTD 5.3.1.4-27_n00306265] + Amendment 4 to VR 8261924 (method transfer) [CTD 5.3.1.4-28_n00306266] + Amendment 5 to VR 8261-924 (includes long term stability) [CTD 5.3.1.4-29_n00306267]
Method description	LC-MS/MS, Urine, liquid-liquid extraction
Materials used for standard calibration curve and concentration	Cortisol: 1.00, 2.00, 5.00, 10.0, 40.0, 160, 340, 400 ng/mL 6β-Hydroxycortisol: 2.50, 5.00, 12.5, 25.0, 100, 400, 850, 1000 ng/mL Calibration standards are prepared in surine. Cortisol (Lot Number: 061 M1142V, purity: 99%, MW 362.46 g/mol, correction factor: 0.990) 6β-Hydroxycortisol (Lot Number: 2-JLI-90-1, purity: 98% MW 378.46 g/mol, correction factor 0.980) Cortisol-d4 (Lot Number: R502P114, MW 366.49 g/mol, purity: 98.6%, correction factor: 0.986) 6β-Hydroxycortisol-d4 (Lot Number: 3JLI-153-1, MW 382.48 g/mol, purity: 98%, correction factor: 0.980)
Validated assay range	Cortisol: 1.00 - 400 ng/mL 6β-Hydroxycortisol: 2.50 - 1000 ng/mL
Material used for quality controls (QCs) and concentration	Cortisol: 1.00, 3.00, 30.0, 320, 2000 ng/mL 6β-Hydroxycortisol: 2.50, 7.50, 75.0, 800, 5000 ng/mL QC samples are prepared in screened matrix of known concentration / surine, volumes as applicable Cortisol (Lot Number: 061 M1142V purity: 99%, MW 362.46 g/mol, correction factor: 0.990) 6β-Hydroxycortisol (Lot Number: 2-JLI-90-1, purity: 98% MW 378.46 g/mol, correction factor 0.980) Cortisol-d4 (Lot Number: R502P114, MW 366.49 g/mol, purity: 98.6%, correction factor: 0.986) 6β-Hydroxycortisol-d4 (Lot Number: 3JLI-153-1, MW 382.48 g/mol, purity: 98%, correction factor: 0.980)
Source and lot of reagents	Urine and surine (surrogate matrix) used - details in raw data
Regression model and weighting	Cortisol: Linear regression $1/x^2$ 6β-Hydroxycortisol: Quadratic regression $1/x^2$

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

表 5.1.3: 9 ヒト尿中 6ß-ヒドロキシコルチゾール及びコルチゾール定量法バリデーション（続き）

Validation parameters	Method validation summary		Source location
Standard calibration curve performance	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	Table 7.8 Page 34, Table 7.9 Page 35
	Cortisol cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ 6β-Hydroxycortisol cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	-4.8 to 5.0% -3.6 to 3.2%	Table 7.8 Page 34, Table 7.14 Page 44 Table 7.9 Page 35, Table 7.15 Page 45
	Cortisol cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ 6β-Hydroxycortisol cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤ 3.7% ≤ 3.0%	Table 7.8 Page 34 Table 7.9 Page 35
Performance of QCs during accuracy and precision runs (including DQC diluted 25-fold)	Cortisol cumulative intra-batch accuracy (%bias) 6β-Hydroxycortisol cumulative intra-batch accuracy (%bias)	-8.7 to 2.7% -3.7 to 1.1%	Table 7.12 Page 38-40 Table 7.13 Page 41-43
	Cortisol intra-batch %-CV 6β-Hydroxycortisol intra-batch %-CV	≤ 4.4% ≤ 4.7%	Table 7.12 Page 38-40, Table 7.13 Page 41-43
	Cortisol cumulative inter-batch accuracy (%bias) 6β-Hydroxycortisol cumulative inter-batch accuracy (%bias)	-4.1 to 1.3% -1.3 to -0.3%	Table 7.12 Page 38-40 Table 7.13 Page 41-43
	Cortisol inter-batch %-CV 6β-Hydroxycortisol inter-batch %-CV	≤ 5.4 ≤ 4.3%	Table 7.12 Page 38-40 Table 7.13 Page 41-43
Performance of QCs during accuracy and precision run for method revision	Cortisol cumulative intra-batch accuracy (%accuracy) 6β-Hydroxycortisol cumulative intra-batch accuracy (%accuracy)	98.1% to 104.0% 90.5% to 106.1%	Table 7.14 Page 44 Table 7.15 Page 45
	Cortisol intra-batch %-CV 6β-Hydroxycortisol intra-batch %-CV	≤ 3.2% ≤ 2.8%	Table 7.14 Page 44 Table 7.15 Page 45

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

表 5.1.3: 9 ヒト尿中 6ß-ヒドロキシコルチゾール及びコルチゾール定量法バリデーション（続き）

Qualification	Cortisol automation qualification % bias	0.9 to 6.0%	Table 7.16 Page 46
	6β-Hydroxycortisol automation qualification % bias	-0.9 to 1.6%	Table 7.17 Page 47
	Cortisol API550 qualification % bias	0.3 to 4.3%	Table 7.18 Page 48
	6β-Hydroxycortisol API550 qualification % bias	-10.4 to 6.2%	Table 7.19 Page 49
	Cortisol automation qualification % CV	≤ 2.2%	Table 7.16 Page 46
	6β-Hydroxycortisol automation qualification % CV	≤ 2.6%	Table 7.17 Page 47
	Cortisol API550 qualification % CV	≤ 4.1%	Table 7.18 Page 48
	6β-Hydroxycortisol API550 qualification % CV	≤ 2.1%	Table 7.19 Page 49
Selectivity & matrix factor	Selectivity: Cortisol: cumulative accuracy (%bias): -1.9 to 5.5%		Table 7.2 Page 24-25
	6β-Hydroxycortisol: cumulative accuracy (%bias): -14.3 to 3.8%		Table 7.3 Page 26-27
	Matrix factor: Cortisol-d4: All six individual matrixes showed a factor of 1.06 (5.4% CV) in Run 8, 1.00 (1.0% CV) in Run 15, 0.994 (1.4% CV) in Run 20		Table 7.4 Page 28-29
	6β-Hydroxycortisol: All six individual matrixes showed a factor of 0.976 (2.0% CV) in Run 8, 0.721 (22.5% CV) in Run 15, 0.811 (15.2% CV) in Run 20		Table 7.5 Page 30-31
Extraction recovery	Cortisol-d4: 91.6% recovery (1.6% CV)		Table 7.22 Page 52
	6β-Hydroxycortisol-d4: 82.1% recovery (0.2% CV)		Table 7.23 Page 53
Interference & specificity	Quantitation of Cortisol in the Absence of 6β-Hydroxycortisol in Human Surine: -3.8% bias (1.4% CV) Quantitation of 6β-Hydroxycortisol in the Absence of Cortisol in Human Surine: 1.3% bias (1.4% CV)		Table 7.6 page 32 Table 7.7 page 33
	No interference at the retention time of the alternate analyte noted.		Figure 9.1 to 9.6 Page 87-92

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

表 5.1.3: 9 ヒト尿中 6ß-ヒドロキシコルチゾール及びコルチゾール定量法バリデーション（続き）

Bench-top/process stability	3.00 ng/mL 1.3% bias, 61.3 ng/mL -3.8% bias, 320 ng/mL -5.9% bias (n=6) matrix bench top stability for cortisol in human urine after storage for 25 hours at room temperature	Table 7.42 Page 72
	7.50 ng/mL -2.0% bias, 353 ng/mL 3.4% bias, 800 ng/mL 1.4% bias (n=6) matrix bench top stability for 6β-Hydroxycortisol in human urine after storage for 25 hours at room temperature	Table 7.43 Page 73
	LQC 2.3% bias, HQC -3.4% bias (n=6) matrix bench top stability for cortisol in human surine after storage for 27 hours at room temperature	Table 7.44 Page 74
	LQC 1.3% bias, HQC -2.3% bias (n=6) matrix bench top stability for 6β-Hydroxycortisol in human surine after storage for 27 hours at room temperature	Table 7.45 Page 75
	3.00 ng/mL 5.0% bias, 30.0 ng/mL 1.0% bias, 320 ng/mL 1.9% bias (n=6) processed sample stability for cortisol in human urine after storage for 146 hours at 2°C to 8°C	Table 7.38 Page 68
	7.31 ng/mL 10.7% bias, 73.1 ng/mL -9.8% bias, 798 ng/mL -13.5% bias (n=6) processed sample stability for 6β-Hydroxycortisol in human urine after storage for 146 hours at 2°C to 8°C	Table 7.39 Page 69
Processed sample viability	Cortisol in human urine: 108 hours stored at 2 to 8°C: -5.6 to 3.3% bias (≤ 2.9% CV) 6β-Hydroxycortisol in human urine: 108 hours stored at 2 to 8°C: -1.2 to 2.1% bias (≤ 3.6% CV)	Table 7.40 Page 70 Table 7.41 Page 71
Freeze-thaw stability	3.00 ng/mL -2.3% bias, 61.3 ng/mL -3.1% bias, 320 ng/mL -5.6% bias (n=6) matrix freeze-thaw stability for cortisol in human urine following five cycles at -10°C to -30°C 3.00 ng/mL -1.0% bias, 61.3 ng/mL -1.8% bias, 320 ng/mL -3.1% bias (n=6) matrix freeze-thaw stability for cortisol in human urine following five cycles at -60°C to -80°C	Table 7.42 Page 72
	LQC 4.0% bias, HQC -1.3% bias (n=6) matrix freeze-thaw stability for cortisol in human surine following five cycles at -10°C to -30°C LQC 5.3% bias, HQC -2.5% bias (n=6) matrix freeze-thaw stability for cortisol in human urine following five cycles at -60°C to -80°C	Table 7.44 Page 74
	7.50 ng/mL -2.1% bias, 353 ng/mL 0.8% bias, 800 ng/mL -1.4% bias (n=6) matrix freeze-thaw stability for 6β-Hydroxycortisol in human urine following five cycles at -10°C to -30°C 7.50 ng/mL -2.4% bias, 353 ng/mL 1.4% bias, 800 ng/mL 0.5% bias (n=6) matrix freeze-thaw stability for 6β-Hydroxycortisol in human urine following five cycles at -60°C to -80°C	Table 7.43 Page 73
	LQC -3.9% bias, HQC 0.6% bias (n=6) matrix freeze-thaw stability for 6β-Hydroxycortisol in human surine following five cycles at -10°C to -30°C LQC -3.3% bias, HQC -1.4% bias (n=6) matrix freeze-thaw stability for 6β-Hydroxycortisol in human urine following five cycles at -60°C to -80°C	Table 7.45 Page 75

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

表 5.1.3: 9 ヒト尿中 6ß-ヒドロキシコルチゾール及びコルチゾール定量法バリデーション（続き）

Long-term storage	3.00 ng/mL -1.3% bias, 61.3 ng/mL -14.4% bias, 320 ng/mL -4.4% bias, 2000 ng/mL 1.0% bias (n=6) frozen matrix storage stability for cortisol in human urine following storage for 252 days at -10°C to -30°C 3.00 ng/mL -4.7% bias, 61.3 ng/mL -12.4% bias, 320 ng/mL -5.0% bias, 2000 ng/mL 0.5% bias (n=6) frozen matrix storage stability for cortisol in human urine following storage for 252 days at -60°C to -80°C	Table 7.46 Page 76
	LQC 4.0% bias, HQC 1.6% bias (n=6) frozen matrix storage stability for cortisol in human surine following storage for 261 days at -10°C to -30°C LQC 2.0% bias, HQC 1.9% bias (n=6) frozen matrix storage stability for cortisol in human surine following storage for 261 days at -60°C to -80°C	Table 7.48 Page 78
	7.50 ng/mL -3.6% bias, 353 ng/mL -20.1% bias, 800 ng/mL -15.0% bias, 5000 ng/mL -2.8% bias (n=6) frozen matrix storage stability for 6β-Hydroxycortisol in human urine following storage for 252 days at -10°C to -30°C 7.50 ng/mL -6.0% bias, 353 ng/mL -16.1% bias, 800 ng/mL -14.8% bias, 5000 ng/mL -1.6% bias (n=6) frozen matrix storage stability for 6β-Hydroxycortisol in human urine following storage for 252 days at -60°C to -80°C	Table 7.47 Page 77
	LQC 1.3% bias, HQC -0.5% bias (n=6) frozen matrix storage stability for 6β-Hydroxycortisol in human surine following storage for 261 days at -10°C to -30°C LQC -0.3% bias, HQC -0.8% bias (n=6) frozen matrix storage stability for 6β-Hydroxycortisol in human surine following storage for 261 days at -60°C to -80°C	Table 7.49 Page 79
Carryover	No significant interference peaks (>20% LLOQ) were observed in the retention windows of cortisol, 6β-Hydroxycortisol or internal standard in the carryover blank surine samples in the reported analytical runs.	Chapter 4.6 Page 15

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

表 5.1.3: 9 ヒト尿中 6ß-ヒドロキシコルチゾール及びコルチゾール定量法バリデーション（続き）

Solution stability	Cortisol primary solution stability 6 hours stored at room temperature	Table 7.24 Page 54
	177 days stored at 2 to 8°C	Table 7.32 Page 62
	Cortisol intermediate solution stability (120 ng/mL prepared in Acetonitrile: water (50:50)): 6 hours stored at room temperature	Table 7.28 Page 58
	176 days stored at 2 to 8°C	Table 7.34 Page 64
	(80000 ng/mL prepared in Acetonitrile: water (50:50)): 6 hours stored at room temperature	Table 7.30 Page 60
	176 days stored at 2 to 8°C	Table 7.36 Page 66
	6β-Hydroxycortisol primary solution stability 6 hours stored at room temperature	Table 7.25 Page 55
	177 days stored at 2 to 8°C	Table 7.33 Page 63
	6β-Hydroxycortisol intermediate solution stability (300 ng/mL prepared in Acetonitrile: water (50:50)): 6 hours stored at room temperature	Table 7.29 Page 59
	176 days stored at 2 to 8°C	Table 7.35 Page 65
	(200000 ng/mL prepared in Acetonitrile: water (50:50)): 6 hours stored at room temperature	Table 7.31 Page 61
	176 days stored at 2 to 8°C	Table 7.37 Page 67
	Cortisol-d4 primary solution stability 6 hours stored at room temperature	Table 7.26 Page 56
	6β-Hydroxycortisol-d4 primary solution stability 6 hours stored at room temperature	Table 7.27 Page 57

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

表 5.1.3: 10 ヒト尿中 6ß-ヒドロキシコルチゾール及びコルチゾール定量法バリデーション - 変更 1

Bioanalytical method validation report name and hyperlink	Validation of a Method for the Determination of Cortisol and 6β-Hydroxycortisol in Human Urine by HPLC with MS/MS Detection Amend1 to VR 8261-924 [CTD 5.3.1.4-24_n00306238]		
Changes in method	Method transfer to [redacted]		
Materials used for standard calibration curve and concentration	Cortisol (Lot Number: 14224000, purity: 99.5%, MW 362.5 g/mol, correction factor: 0.994) 6β-Hydroxycortisol (Lot Number: 2-JLI-90-1, purity: 98% MW 378.46 g/mol, correction factor 0.98) Cortisol-d4 (Lot Number: 5-KSS-11-4, MW 366.48 g/mol, purity: 98%, correction factor: 0.98) 6β-Hydroxycortisol-d4 (Lot Number: 2-JLI-167-3, MW 382.48 g/mol, purity: 98%, correction factor: 0.980)		
New validated assay range if any	Same range as in main validation		
Validation parameters	Method validation summary		Source location
Standard calibration curve performance	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	Table 7.2 Page 16, Table 7.3 Page 17
Standard calibration curve performance	Cortisol cumulative accuracy (% bias) in standard calibrators from LLOQ to ULOQ 6β-Hydroxycortisol cumulative accuracy (% bias) in standard calibrators from LLOQ to ULOQ	-4.6 to 3.0% -1.4 to 1.0%	Table 7.2 Page 16, Table 7.3 Page 17
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cortisol cumulative intra-batch accuracy (%bias) 6β-Hydroxycortisol cumulative intra-batch accuracy (%bias)	1.7 to 17.0% -4.4 to 14.4%	Table 7.6 Page 20 Table 7.7 Page 22
	Cortisol intra-batch %-CV 6β-Hydroxycortisol intra-batch %-CV	≤ 14.9% ≤ 13.4%	Table 7.6 Page 20 Table 7.7 Page 22
	Cortisol cumulative inter-batch accuracy (%bias) 6β-Hydroxycortisol cumulative inter-batch accuracy (%bias)	5.3 to 11.0% -15.0 to 8.8%	Table 7.6 Page 20 Table 7.7 Page 22
	Cortisol inter-batch %-CV 6β-Hydroxycortisol inter-batch %-CV	≤ 10.9% ≤ 19.1%	Table 7.6 Page 20 Table 7.7 Page 22

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

表 5.1.3: 10 ヒト尿中 6ß-ヒドロキシコルチゾール及びコルチゾール定量法バリデーション - 変更 1（続き）

Dilution linearity	Cortisol 7.5% bias at 2000 ng/mL (25-fold dilution) 6β-Hydroxycortisol 3.0% bias at 5000 ng/mL (25-fold dilution)	Table 7.8 Page 24 Table 7.9 Page 25
Interference & specificity	No interference noted	Figure 9.1 to Figure 9.4 Page 35 to 38
Carryover	No significant interference peaks (>20% LLOQ) were observed in the retention windows of cortisol, 6β-Hydroxycortisol or internal standard in the carryover blanks urine samples in the reported analytical runs.	

表 5.1.3: 11 ヒト尿中 6ß-ヒドロキシコルチゾール及びコルチゾール定量法バリデーション - 変更 2

Bioanalytical method validation report name and hyperlink	Validation of a Method for the Determination of Cortisol and 6β-Hydroxycortisol in Human Urine by HPLC with MS/MS Detection Amend2 to VR **8261924** [CTD 5.3.1.4-26_n00306253], [CTD 5.3.1.4-25_n00306264]		
Changes in method	Additional frozen matrix stability assessments		
Materials used for standard calibration curve and concentration	Cortisol (Lot Number: 061 M1142V, purity: 99%, MW 362.46 g/mol, correction factor: 0.990) 6β-Hydroxycortisol (Lot Number: 2-JLI-90-1, purity: 98% MW 378.46 g/mol, correction factor 0.980) Cortisol-d4 (Lot Number: R502P114, purity: 98.6%, MW 366.49 g/mol, correction factor: 0.986) 6β-Hydroxycortisol-d4 (Lot Number: 3JLI-153-1, purity: 98%, MW 382.48 g/mol, correction factor: 0.980)		
New validated assay range if any	Same range as in main validation		
Validation parameters	Method validation summary		Source location
Standard calibration curve performance	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	Table 7.4 Page 16
Performance of QCs during validation runs	Cortisol cumulative accuracy (% bias) in QCs 6β-Hydroxycortisol cumulative accuracy (% bias) in QCs	-3.5% to 4.0% -8.3% to 4.3%	Table 7.6 Page 17 Table 7.7 Page 17

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

表 5.1.3: 11 ヒト尿中 6ß-ヒドロキシコルチゾール及びコルチゾール定量法バリデーション - 変更 2（続き）

Long-term storage	3.00 ng/mL 1.3% bias, 61.3 ng/mL -12.1% bias, 320 ng/mL -1.6% bias, 2000 ng/mL -2.0% bias (n=6) frozen matrix storage stability for cortisol in human urine following storage for 368 days at -10°C to -30°C 3.00 ng/mL -2.3% bias, 61.3 ng/mL -10.8% bias, 320 ng/mL -1.9% bias, 2000 ng/mL 0.5% bias (n=6) frozen matrix storage stability for cortisol in human urine following storage for 368 days at -60°C to -80°C	Table 7.8 Page 18-19
	LQC 2.0% bias, HQC 0.3% bias (n=6) frozen matrix storage stability for cortisol in human surine following storage for 377 days at -10°C to -30°C LQC 2.0% bias, HQC -0.6% bias (n=6) frozen matrix storage stability for cortisol in human surine following storage for 377 days at -60°C to -80°C	Table 7.10 Page 22
	7.50 ng/mL -1.6% bias, 353 ng/mL -16.7% bias, 800 ng/mL -14.3% bias, 5000 ng/mL -7.0% bias (n=6) frozen matrix storage stability for 6β-Hydroxycortisol in human urine following storage for 368 days at -10°C to -30°C 7.50 ng/mL -5.2% bias, 353 ng/mL -11.6% bias, 800 ng/mL -11.5% bias, 5000 ng/mL -3.0% bias (n=6) frozen matrix storage stability for 6β-Hydroxycortisol in human urine following storage for 368 days at -60°C to -80°C	Table 7.9 Page 20-21
	LQC -3.6% bias, HQC -2.9% bias (n=6) frozen matrix storage stability for 6β-Hydroxycortisol in human surine following storage for 377 days at -10°C to -30°C LQC -3.6% bias, HQC -4.0% bias (n=6) frozen matrix storage stability for 6β-Hydroxycortisol in human surine following storage for 377 days at -60°C to -80°C	Table 7.11 Page 23
Interference & specificity	No interference noted	
Carryover	No significant interference peaks (>20% LLOQ) were observed in the retention windows of cortisol, 6β-Hydroxycortisol or internal standard in the carryover blank surine samples in the reported analytical runs.	

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

表 5.1.3: 12 ヒト尿中 6ß-ヒドロキシコルチゾール及びコルチゾール定量法バリデーション - 変更 3

Bioanalytical method validation report name and hyperlink	Validation of a Method for the Determination of Cortisol and 6β-Hydroxycortisol in Human Urine by HPLC with MS/MS Detection Amend3 to VR 8261924 [CTD 5.3.1.4-27_n00306265]		
Changes in method	Additional frozen matrix stability assessments		
Materials used for standard calibration curve and concentration	Cortisol (Lot Number: 061 M1142V purity: 99%, MW 362.46 g/mol, correction factor: 0.990) 6β-Hydroxycortisol (Lot Number: 2-JLI-90-1, purity: 98% MW 378.46 g/mol, correction factor 0.980) Cortisol-d4 (Lot Number: R502P114, MW 366.49 g/mol, purity: 98.6%, correction factor: 0.986) 6β-Hydroxycortisol-d4 (Lot Number: 3JLI-153-1, MW 382.48 g/mol, purity: 98%, correction factor: 0.980)		
New validated assay range if any	Same range as in main validation		
Validation parameters	Method validation summary		Source location
Standard calibration curve performance	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	Table 6.2 Page 15, Table 6.3 Page 16
Standard calibration curve performance	Cortisol cumulative accuracy (% bias) in standard calibrators from LLOQ to ULOQ 6β-Hydroxycortisol cumulative accuracy (% bias) in standard calibrators from LLOQ to ULOQ	-5.5 to 3.3% -2.5 to 2.0%	Table 6.2 Page 15, Table 6.3 Page 16
Performance of QCs during validation runs	Cortisol cumulative accuracy (% bias) in QCs 6β-Hydroxycortisol cumulative accuracy (% bias) in QCs	-1.7 to 2.5% -3.9% to 4.1%	Table 6.2 Page 15, Table 6.3 Page 16
Long-term storage	3.00 ng/mL 1.0% bias, 13.7 ng/mL -0.7% bias, 320 ng/mL 1.9% bias, 2000 ng/mL 1.5% bias (n=6) frozen matrix storage stability for cortisol in human urine following storage for 218 or 224 days at -10°C to -30°C 3.00 ng/mL -1.7% bias, 13.7 ng/mL 0.0% bias, 320 ng/mL 2.5% bias, 2000 ng/mL 2.0% bias (n=6) frozen matrix storage stability for cortisol in human urine following storage for 218 or 224 days at -60°C to -80°C 7.28 ng/mL 7.0% bias, 158 ng/mL 1.9% bias, 795 ng/mL 5.9% bias, 5000 ng/mL -3.4% bias (n=6) frozen matrix storage stability for 6β-Hydroxycortisol in human urine following storage for 218 or 224 days at -10°C to -30°C 7.28 ng/mL 8.2% bias, 158 ng/mL 3.8% bias, 795 ng/mL 8.6% bias, 5000 ng/mL -2.6% bias (n=6) frozen matrix storage stability for 6β-Hydroxycortisol in human urine following storage for 218 or 224 days at -60°C to -80°C		Table 6.4 Page 17 Table 6.5 Page 18
Interference & specificity	No significant interference peaks		
Carryover	No significant interference peaks		

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

表 5.1.3: 13 ヒト尿中 6ß-ヒドロキシコルチゾール及びコルチゾール定量法バリデーション - 変更 4

Bioanalytical method validation report name and hyperlink	Validation of a Method for the Determination of Cortisol and 6-beta-Hydroxycortisol in Human Urine using Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection Amend4 to VR 8261924 [CTD 5.3.1.4-28_n00306266]		
Changes in method	Method Transfer to [redacted]		
Materials used for standard calibration curve and concentration	Cortisol (Lot Number: FN06151801, purity: 100%, MW 362.46 g/mol, correction factor: 1.000) 6β-Hydroxycortisol (Lot Number: 5-YMK-137-2, purity: 96%, MW 378.46 g/mol, correction factor 0.960) Cortisol-d4 (Lot Number: FN05141906, MW 366.48 g/mol, purity: 100%, correction factor: 1.00) 6β-Hydroxycortisol-d4 (Lot Number: J1121, MW 382.48 g/mol, purity: 99.14%, correction factor: 0.991)		
New validated assay range if any	Same range as in main validation		
Validation parameters	Method validation summary		Source location
Standard calibration curve performance	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	Table 6.2-6.3 Page 27
Standard calibration curve performance	Cortisol cumulative accuracy (% bias) in standard calibrators from LLOQ to ULOQ	-4.4 to 5.3%	Table 6.2 Page 27
	6β-Hydroxycortisol cumulative accuracy (% bias) in standard calibrators from LLOQ to ULOQ	-1.6 to 3.0%	Table 6.3 Page 27
	Cortisol cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤ 3.8%	Table 6.2 Page 27
	6β-Hydroxycortisol cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤ 3.4%	Table 6.3 Page 27
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cortisol cumulative intra-batch accuracy (%bias)	1.5 to 6.9%	Table 6.6 Page 29
	6β-Hydroxycortisol cumulative intra-batch accuracy (%bias)	-3.6 to 7.2%	Table 6.7 Page 30
	Cortisol cumulative intra-batch % CV	≤ 7.7%	Table 6.6 Page 29
	6β-Hydroxycortisol cumulative intra- batch % CV	≤ 8.8%	Table 6.7 Page 30
Performance of QCs during additional validation runs (statistics for LQC and HQC only, six replicates, duplicate run acceptance QC meet criteria)	Cortisol cumulative intra-batch accuracy (%bias)	3.3 and 0.3%	Table 6.10 Page 35
	6β-Hydroxycortisol cumulative intra-batch accuracy (%bias)	5.7 and 0.4%	Table 6.11 Page 36
	Cortisol cumulative intra-batch % CV	≤ 3.0%	Table 6.10 Page 35
	6β-Hydroxycortisol cumulative intra- batch % CV	≤ 4.5%	Table 6.11 Page 36

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

表 5.1.3: 13 ヒト尿中 6ß-ヒドロキシコルチゾール及びコルチゾール定量法バリデーション - 変更 4（続き）

Process stability	LQC 1.3% bias, HQC 4.7% bias (n=6) processed sample stability for cortisol in human urine after storage for 190 hours at 2°C to 8°C LQC 6.3% bias, HQC 3.0% bias (n=6) processed sample stability for 6β-Hydroxycortisol in human urine after storage for 190 hours at 2°C to 8°C	Table 6.12 Page 37 Table 6.13 Page 37
Selectivity & matrix effect	Selectivity: The endogenous concentration of all six individual matrices tested was calculated and each individual was spiked with analytes to the HQC sample concentration to generate the HNQC (high native QC) Cortisol HNQC: 4.3% overall bias 6β-Hydroxycortisol HNQC: -1.5% overall bias All six individual matrices tested demonstrated lack of significant interference (≤5.0% of ISTD response in the control zero sample) in the chromatographic regions of the ISTD.	Table 6.14 Page 38, Table 6.15 Page 38 Table 6.16 Page 39 Table 6.17 Page 39 Figure 7.7 Page 48 to Figure 7.12 Page 53
Solution stability	Cortisol-d4 Internal Standard Working Solution Stability Stored at Room Temperature for 24 Hours (200 ng/mL prepared in Acetonitrile: Water (50:50)): %Difference from control: -2.1% (CV: 1.6%) 6β-Hydroxycortisol-d4 Internal Standard Working Solution Stability Stored at Room Temperature for 24 Hours (2000 ng/mL prepared in Acetonitrile: Water (50:50)): %Difference from control: -0.5% (CV: 2.0%)	Table 6.18 Page 40 Table 6.19 Page 40
Interference & specificity	No significant interference peaks	Chapter 5.2 Page 23
Carryover	No significant interference peaks	Chapter 4.8 Page 21

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

表 5.1.3: 14 ヒト尿中 6ß-ヒドロキシコルチゾール及びコルチゾール定量法バリデーション - 変更 5

Bioanalytical method validation report name and hyperlink	Validation of a Method for the Determination of Cortisol and 6β-Hydroxy cortisol in Human Urine by HPLC with MS/MS Detection Amend5 to VR 8261-924 [CTD 5.3.1.4-29_n00306267]		
Changes in method	Additional matrix frozen stability assessments		
Materials used for standard calibration curve and concentration	Cortisol (Lot Number: 20-ANR-93-1, purity: 98%, MW 362.46 g/mol, correction factor: 0.980) 6β-Hydroxycortisol (Lot Number: 5-YMK-137-2, purity: 98% MW 378.46 g/mol, correction factor 0.980) Cortisol-d4 (Lot Number: 5-KSS-11-4, MW 366.48 g/mol, purity: 98%, correction factor: 0.980) 6β-Hydroxycortisol-d4 (Lot Number: 1-JMR-119-2, MW 382.48 g/mol, purity: 95%, correction factor: 0.950)		
New validated assay range if any	Same range as in main validation		
Validation parameters	Method validation summary		Source location
Standard calibration curve performance	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	Table 6.2 Page 17, Table 6.3 Page 18
Standard calibration curve performance	Cortisol cumulative accuracy (% bias) in standard calibrators from LLOQ to ULOQ 6β-Hydroxycortisol cumulative accuracy (% bias) in standard calibrators from LLOQ to ULOQ	-7.8 to 8.3% -4.0 to 4.0%	Table 6.2 Page 17, Table 6.3 Page 18
Performance of QCs during validation runs	Cortisol cumulative accuracy (% bias) in QCs 6β-Hydroxycortisol cumulative accuracy (% bias) in QCs	-7.6% to 1.0% -8.3% to 1.2%	Table 6.6 Page 21, Table 6.7 Page 22
Long-term storage	3.00 ng/mL -4.0% bias, 30.0 ng/mL -5.0% bias, 320 ng/mL -5.6% bias, 2000 ng/mL -4.4% bias (n=6) matrix frozen storage stability for cortisol in human urine following storage for 716 days at -10°C to -30°C 13.2 ng/mL -6.1% bias (n=6) matrix frozen storage stability for cortisol at END QC level in human urine following storage for 435 days at -10°C to -30°C 7.50 ng/mL -7.9% bias, 75.0 ng/mL -13.3% bias, 800 ng/mL -20.3% bias, 5000 ng/mL -10.2% bias (n=6) matrix frozen storage stability for 6β-Hydroxycortisol in human urine following storage for 716 days at -10°C to -30°C 94.2 ng/mL -4.5% bias (n=6) matrix frozen storage stability for 6β-Hydroxycortisol at END QC level in human urine following storage for 435 days at -10°C to -30°C		Table 6.8 Page 23 Table 6.9 Page 24
Interference & specificity	No significant interference peaks		
Carryover	No significant interference peaks		

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

表 5.1.3: 15 ヒト血漿中カルバマゼピン定量法バリデーション

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Validation Report N-X-BIO-21-006 ([redacted] Project Code) [CTD 5.3.1.4-30_n00306092] Validation of an LC-MS/MS method for the determination of Carbamazepine and Carbamazepine 10,11-epoxide in human K2-EDTA plasma + Amendment 1 to N-X-BIO-21-006 (includes Long term stability) [CTD 5.3.1.4-31_n00306093]		
Method description	LC-MS/MS, EDTA-Plasma. The method uses protein precipitation with acetonitrile followed by sample dilution and standard LC-MS/MS conditions. Contrary to the original method, only carbamazepine is listed within this summary.		
Materials used for standard calibration curve and concentration	100; 250; 500; 1000; 2500; 4000; 8000; 10000 ng/mL Carbamazepine (Lot Number: 5-XJZ-184-1, HPLC purity: 99.74%, MW 236.27 g/mol, correction factor: 0.9974) [$^2H_{10}$]Carbamazepine (Lot Number: 2-NWY-79-1, MW 246.33 g/mol, correction factor 1.00)		
Validated assay range	100 – 10000 ng/mL		
Material used for quality controls (QCs) and concentration	100, 300, 5000, 7500; 25000 ng/mL Carbamazepine (Lot Number: 5-XJZ-184-1, HPLC purity: 99.74%, MW 236.27 g/mol, correction factor: 0.9974) [$^2H_{10}$]Carbamazepine (Lot Number: 2-NWY-79-1, MW 246.33 g/mol, correction factor 1.00)		
Source and lot of reagents	EDTA Plasma used - details in raw data		
Regression model and weighting	Linear regression $1/x^2$		
Validation parameters	Method validation summary		Source location
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	Table 15 Page 29
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	-1.7 to 1.0%	Table 15 Page 29
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤ 7.5%	Table 15 Page 29
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative inter-batch accuracy (%bias)	-5.9 to 0.2%	Table 21 Page 33
	Inter-batch %-CV	≤ 5.3%	Table 21 Page 33

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

表 5.1.3: 15 ヒト血漿中カルバマゼピン定量法バリデーション（続き）

Selectivity & matrix effect	Selectivity: All six individual matrices tested demonstrated lack of significant interference (≤20.0% of the mean (acceptable) LLOQ calibration standard response and ≤5.0% of ISTD response in the control zero sample) in the chromatographic regions of the analyte and ISTD. Matrix effect: ISTD-normalized matrix factor Low 0.993 with 2.1% CV High 1.008 with 1.5% CV No uncompensated matrix effect occurred in the experiment.	Table 23 Page 35 Table 24 Page 35 Table 56 Page 51
Interference & specificity	No interference noted.	
Hemolysis/Lipedemic effect	ISTD-normalized matrix factor including 2 hemolytic and 2 hyperlipidemic matrices Low 0.993 with 2.1% CV High 1.008 with 1.5% CV Hemolysis/Lipemic effect for Carbamazepine in individual matrix including 1 hemolytic and hyperlipidemic matrix <5% of the average ISTD response in individual matrix including 1 hemolytic and hyperlipidemic matrix Hemolytic: Plasma diluted with 5% hemolyzed whole blood, prepared in-house Hyperlipidemic: Plasma diluted with 2.5% lipid emulsion (200 g/L)	 Table 56 Page 51 Table 28 Page 37 Table 29 Page 37
Dilution linearity & hook effect	-5.9% bias and 3.5% CV inter batch at 25000 ng/mL (5-fold dilution)	Table 21 Page 33
Whole blood stability	2.5% Difference from Baseline for Carbamazepine in human whole blood following storage for 2 hours at room temperature CV 3.8% at 300 ng/mL level. 0.2% Difference from Baseline for Carbamazepine in human whole blood following storage for 2 hours at room temperature CV 1.3% at 300 ng/mL level.	Table 38 Page 42
Bench-top/process stability	LQC -1.5% bias, HQC -2.5% bias (n=6) Matrix Bench Top Stability Data for Carbamazepine in Human Plasma after Storage for 24 Hours at Room Temperature	Table 40 Page 43
Freeze-thaw stability	LQC -4.4% bias, HQC -3.3% bias (n=6, Matrix Freeze-Thaw Stability Data for Carbamazepine in Human Plasma Following Four Cycles at -20°C±5°C) LQC -4.4% bias, HQC -4.0% bias (n=6, Matrix Freeze-Thaw Stability Data for Carbamazepine in Human Plasma Following Four Cycles at -75°C ±15°C)	Table 42 Page 44

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

表 5.1.3: 15 ヒト血漿中カルバマゼピン定量法バリデーション（続き）

Long-term storage	Matrix Frozen Storage Stability Data for Carbamazepine in Human Plasma after Storage at -20°C±5°C for up to 356 Days: LQC 1.7% bias, HQC 7.0% bias (n=6) at -75°C±15°C for up to 356 Days: LQC 1.9% bias (n=6), HQC 6.5% bias (n=6)	AMD 01: [CTD 5.3.1.4-31_n00306093] Table 9 Page 16
Carryover	No significant carryover was observed.	Table 32 Page 39
Solution stability	Stock solution stability for Carbamazepine (1000 µg/mL prepared in methanol) Stored Refrigerated at (2°C to 8°C), for 7 Days: -0.1% Difference from baseline, 2.3% CV Stored at room temperature for 24 hours: 4.0% Difference from baseline, 3.5% CV Working solution (lowest concentration) stability for Carbamazepine (200 µg/mL prepared in methanol) Stored Refrigerated at (2°C to 8°C), for 7 Days: 5.6% Difference from baseline, 0.5% CV Stored at room temperature for 24 hours: -0.2% Difference from baseline, 1.8% CV	Table 48 Page 47 Table 50 Page 48

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

表 5.1.3: 16 ヒト血漿中レパグリニド及び代謝物 M1・M4 の定量法バリデーション

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Validation of an LC-MS/MS method for the determination of Repaglinide and metabolites M1 and M4 in human K_2-EDTA plasma; Assay number N-X-BIO-20-010 [CTD 5.3.1.4-47_n00301216], AMD01: [CTD 5.3.1.4-48_n00301218]		
Method description	Supported Liquid Extraction (SLE) followed by HPLC with tandem mass spectrometric detection		
Materials used for standard calibration curve and concentration	Pools of K_2-EDTA blank human plasma Repaglinide: 20.0, 40.0, 100, 500, 3000, 9000, 17500 and 20000 pmol/L Metabolite M1: 20.0, 40.0, 100, 500, 3000, 9000, 17500 and 20000 pmol/L Metabolite M4: 20.0, 40.0, 100, 500, 3000, 9000, 17500 and 20000 pmol/L		
Validated assay range	Repaglinide: 20.0 – 20000 pmol/L Metabolite M1: 20.0 – 20000 pmol/L Metabolite M4: 20.0 – 20000 pmol/L		
Material used for quality controls (QCs) and concentration	Pools of K_2-EDTA blank human plasma Repaglinide: 20.0, 60.0, 10000, 15000 and 100000 pmol/L Metabolite M1: 20.0, 60.0, 10000, 15000 and 100000 pmol/L Metabolite M4: 20.0, 60.0, 10000, 15000 and 100000 pmol/L		
Source and lot of reagents	Repaglinide Batch 22-SSR-148-1, Retest Date: [redacted]20[redacted] [$^2H_5$]Repaglinide Batch 5-WLI-14-1, Retest Date: [redacted]20[redacted] Metabolite M1 Batch CRC-2726-R&D-57, Retest Date: [redacted]20[redacted] [$^2H_5$]M1 Batch CRC-2858-R&D-11, Retest Date: [redacted]20[redacted] Metabolite M4 Batch CRC-2714-R&D-14, Retest Date: [redacted]20[redacted] [$^2H_5$]M4 Batch CRC-2715-R&D-32, Retest Date: [redacted]20[redacted]		
Regression model and weighting	All calibration curves were fitted with a linear $1/x^2$ weighting.		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location**
Standard calibration curve performance over all runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ Repaglinde (20.0 – 20000 pmol/L) Metabolite M1 (20.0 – 20000 pmol/L) Metabolite M4 (20.0 – 20000 pmol/L)	 8 standards 8 standards 8 standards	Appendix I, Table 15, Page 30 Appendix I, Table 16, Page 31 Appendix I, Table 17, Page 32
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ Repaglinde (20.0 – 20000 pmol/L) Metabolite M1 (20.0 – 20000 pmol/L) Metabolite M4 (20.0 – 20000 pmol/L)	 -2.7 to 2.8% -5.9 to 1.8% -3.0 to 2.3%	Appendix I, Table 15, Page 30 Appendix I, Table 16, Page 31 Appendix I, Table 17, Page 32
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ Repaglinde (20.0 – 20000 pmol/L) Metabolite M1 (20.0 – 20000 pmol/L) Metabolite M4 (20.0 – 20000 pmol/L)	 ≤ 5.2% ≤ 6.1% ≤ 5.0%	Appendix I, Table 15, Page 30 Appendix I, Table 16, Page 31 Appendix I, Table 17, Page 32
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) in 4 QCs Repaglinide QCs at 20.0, 60.0, 10000 and 15000 pmol/L Metabolite M1 QCs at 20.0, 60.0, 10000 and 15000 pmol/L Metabolite M4 QCs at 20.0, 60.0, 10000 and 15000 pmol/L	 -3.1 to 1.7% 1.2 to 11.7% -0.8 to 8.6%	 Appendix I, Table 24, Page 36 Appendix I, Table 25, Page 37 Appendix I, Table 26, Page 38

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

表 5.1.3: 16 ヒト血漿中レパグリニド及び代謝物 M1・M4 の定量法バリデーション（続き）

Performance of QCs during accuracy and precision runs (continued)	Inter-batch %CV Repaglinide QCs at 20.0, 60.0, 10000 and 15000 pmol/L Metabolite M1 QCs at 20.0, 60.0, 10000 and 15000 pmol/L Metabolite M4 QCs at 20.0, 60.0, 10000 and 15000 pmol/L	 ≤ 12.8% ≤ 7.9% ≤ 10.6%	 Appendix I, Table 24, Page 36 Appendix I, Table 25, Page 37 Appendix I, Table 26, Page 38
Selectivity & matrix effect	Selectivity, 6 lots tested Repaglinide Metabolite M1 Metabolite M4 [$^2H_5$]Repaglinide [$^2H_5$]M1 [$^2H_5$]M4 Matrix Factor, 10 lots tested, (2 hemolytic and hyperlypidemic matrices included), ISTD normalized Matrix Factor	 passed passed passed passed passed passed	 Appendix I, Table 34, Page 43 Appendix I, Table 36, Page 44 Appendix I, Table 38, Page 45 Appendix I, Table 35, Page 43 Appendix I, Table 37, Page 44 Appendix I, Table 39, Page 45
	Repaglinide: 60.0 and 15000 pmol/L	overall low: 1.021 (CV 5.7%) overall high: 0.998 (CV 2.3%)	Appendix I, Table 76, Page 66
	Metabolite M1: 60.0 and 15000 pmol/L	overall low: 0.967 (CV 3.9%) overall high: 1.000 (CV 2.5%)	Appendix I, Table 77, Page 67
	Metabolite M4: 60.0 and 15000 pmol/L	overall low: 1.027 (CV 2.2%) overall high: 1.070 (CV 1.8%)	Appendix I, Table 78, Page 68

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

表 5.1.3: 16 ヒト血漿中レパグリニド及び代謝物 M1・M4 の定量法バリデーション（続き）

Interference & specificity	Repaglinide, Metabolite M1, Metabolite M4, $[^2H_5]$Repaglinide, $[^2H_5]$M1, $[^2H_5]$M4	no significant interference noted from analytes no significant interference noted from internal standards	Appendix I, Table 27, Page 39 Appendix I, Table 29, Page 40 Appendix I, Table 31, Page 41 Appendix I, Table 28, Page 39 Appendix I, Table 30, Page 40 Appendix I, Table 32, Page 41
Hemolysis effect	ISTD normalized Matrix Factor Repaglinide: 60.0 and 15000 pmol/L Metabolite M1: 60.0 and 15000 pmol/L Metabolite M4: 60.0 and 15000 pmol/L	no hemolysis effect noted low conc.: 1.007 and 0.933 high conc.: 1.020 and 0.963 low conc.: 1.000 and 0.975 high conc.: 0.978 and 0.983 low conc.: 0.984 and 1.016 high conc.: 1.067 and 1.063	 Appendix I, Table 76, Page 66 Appendix I, Table 77, Page 67 Appendix I, Table 78, Page 68

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

表 5.1.3: 16 ヒト血漿中レパグリニド及び代謝物 M1・M4 の定量法バリデーション（続き）

Lipemic effect	ISTD normalized Matrix Factor Repaglinide: 60.0 and 15000 pmol/L Metabolite M1: 60.0 and 15000 pmol/L Metabolite M4: 60.0 and 15000 pmol/L	no lipemic effect noted low conc.: 1.039 and 0.943 high conc.: 0.981 and 0.975 low conc.: 0.961 and 0.896 high conc.: 1.015 and 1.044 low conc.: 1.007 and 1.021 high conc.: 1.075 and 1.044	 Appendix I, Table 76, Page 66 Appendix I, Table 77, Page 67 Appendix I, Table 78, Page 68
Dilution linearity	Accuracy (%bias) Repaglinide: 100000 pmol/L (Dilution Factor of 10-fold) Metabolite M1: 100000 pmol/L (Dilution Factor of 10-fold) Metabolite M4: 100000 pmol/L (Dilution Factor of 10-fold) Precision (%CV) Repaglinide: 100000 pmol/L (Dilution Factor of 10-fold) Metabolite M1: 100000 pmol/L (Dilution Factor of 10-fold) Metabolite M4: 100000 pmol/L (Dilution Factor of 10-fold)	 -3.1% 1.6% 0.0% 3.4% 3.5% 4.0%	 Appendix I, Table 24, Page 36 Appendix I, Table 25, Page 37 Appendix I, Table 26, Page 38 Appendix I, Table 24, Page 36 Appendix I, Table 25, Page 37 Appendix I, Table 26, Page 38
Whole blood stability	Difference to Reference (%) Repaglinide - 4 hours at ambient temperature (60.0 and 10000 pmol/L) Metabolite M1 - 4 hours at ambient temperature (60.0 and 10000 pmol/L) Metabolite M4 - 4 hours at ambient temperature (60.0 and 10000 pmol/L)	 -1.0 and -0.6% 3.8 and 0.8% -1.9 and 0.1%	 Appendix I, Table 49, Page52 Appendix I, Table 50, Page 52 Appendix I, Table 51, Page 53
Benchtop stability	Accuracy (%bias) Repaglinide - 24 hours at ambient temperature (60.0 and 15000 pmol/L) Metabolite M1 - 24 hours at ambient temperature (60.0 and 15000 pmol/L) Metabolite M4 - 24 hours at ambient temperature (60.0 and 15000 pmol/L)	 -2.6 and -3.7% -9.3 and 1.4% -2.8 and -1.4%	 Appendix I, Table 52, Page53 Appendix I, Table 53, Page 54 Appendix I, Table 54, Page 54

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

表 5.1.3: 16 ヒト血漿中レパグリニド及び代謝物 M1・M4 の定量法バリデーション（続き）

Extract stability	Accuracy (%bias) Repaglinide - 78 hours at 10°C (60.0 and 15000 pmol/L) Metabolite M1 - 78 hours at 10°C (60.0 and 15000 pmol/L) Metabolite M4 - 78 hours at 10°C (60.0 and 15000 pmol/L)	 -8.9 and -7.9% -11.2 and -4.2% -10.6 and -6.6%	 Appendix I, Table 58, Page 56 Appendix I, Table 59, Page 57 Appendix I, Table 60, Page 57
Freeze-thaw stability	Accuracy (%bias) Repaglinide - 5 F/T cycles at -20°C ±5°C between cycles (60.0 and 15000 pmol/L) Metabolite M1 - 5 F/T cycles at -20°C ±5°C between cycles (60.0 and 15000 p0 pmol/L) Metabolite M4 - 5 F/T cycles at -20°C ±5°C between cycles (60.0 and 15000 pmol/L)	 -3.3 and -3.9% -7.8 and 0.7% -6.6 and -3.9%	 Appendix I, Table 55, Page 55 Appendix I, Table 56, Page 55 Appendix I, Table 57, Page 56
Long-term storage	Accuracy (%bias) Repaglinide - 393 days at -20°C ± 5°C (60.0 and 15000 pmol/L) Repaglinide – 707 days at -75°C ± 15°C (60.0 and 15000 pmol/L) Metabolite M1 - 393 days at -20°C ± 5°C (60.0 and 15000 pmol/L) Metabolite M1 – 707 days at -75°C ± 15°C (60.0 and 15000 pmol/L) Metabolite M4 - 393 days at -20°C ± 5°C (60.0 and 15000 pmol/L) Metabolite M4 – 707 days at -75°C ± 15°C (60.0 and 15000 pmol/L)	 4.3 and 10.3% -1.0 and 2.0% 0.5 and 12.1% -6.8 and 3.3% 8.7 and 6.4% -1.3 and 4.5%	 AMD01: Table 12, Page 17 AMD01: Table 13, Page 18 AMD01: Table 14, Page 18
Reinjection reproducibility	N/A		
Stability solution	Difference to Reference (%) Repaglinide (200 µmol/L) in methanol - 24 hours at room temperature Repaglinide (200 µmol/L) in methanol - 20 days at 5°C ± 3°C Metabolite M1 (200 µmol/L) in methanol - 24 hours at room temperature Metabolite M1 (200 µmol/L) in methanol - 20 days at 5°C ± 3°C Metabolite M4 (200 µmol/L) in methanol - 24 hours at room temperature Metabolite M4 (200 µmol/L) in methanol - 20 days at 5°C ± 3°C Repaglinide working solution (1000 nmol/L) in methanol - 24 hours at room temperature Repaglinide working solution (1000 nmol/L) in methanol - 13 days at 5°C ±3°C	 1.1% 5.0% 1.4% 3.4% 2.6% -2.8% 0.7% 5.2%	 Appendix I, Table 64, Page 59 Appendix I, Table 64, Page 59 Appendix I, Table 65, Page 60 Appendix I, Table 65, Page 60 Appendix I, Table 66, Page 60 Appendix I, Table 66, Page 60 Appendix I, Table 67, Page 61 Appendix I, Table 67, Page 61

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

表 5.1.3: 16 ヒト血漿中レパグリニド及び代謝物 M1・M4 の定量法バリデーション（続き）

Stability solution (continued)	Metabolite M1 working solution (1000 nmol/L) in methanol - 24 hours at room temperature	-0.5%	Appendix I, Table 68, Page 61
	Metabolite M1 working solution (1000 nmol/L) in methanol - 13 days at 5°C ±3°C	3.1%	Appendix I, Table 68, Page 61
	Metabolite M4 working solution (1000 nmol/L) in methanol - 24 hours at room temperature	0.8%	Appendix I, Table 69, Page 61
	Metabolite M4 working solution (1000 nmol/L) in methanol - 13 days at 5°C ±3°C	2.0%	Appendix I, Table 69, Page 61
Recovery	Difference to Reference (%) Repaglinide: 60.0, 10000 and 15000 pmol/L	86.9%, 85.8% and 89.7%	Appendix I, Table 70, Page 63
	Metabolite M1: 60.0, 10000 and 15000 pmol/L	82.1%, 82.9% and 85.3%	Appendix I, Table 72, Page 64
	Metabolite M4: 60.0, 10000 and 15000 pmol/L	83.3%, 87.7% and 89.8%	Appendix I, Table 74, Page 65
Carry over	Repaglinide: no relevant carryover determined in the first, second and third blank sample after ULOQ. Metabolite M1: no relevant carryover determined in the first, second and third blank sample after ULOQ. Metabolite M4: no relevant carryover determined in the first, second and third blank sample after ULOQ.		Appendix I, Table 40, Page 46 Appendix I, Table 42, Page 47 Appendix I, Table 44, Page 47
Additional experiments if applicable	N/A		

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

表 5.1.3: 17 ヒト血漿中オメプラゾール及び 5-OH オメプラゾールの定量法バリデーション

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Validation of an LC-MS/MS method for the determination of Omeprazole and 5-OH-Omeprazole in human K2-EDTA plasma; Assay number N-X-BIO-20-012 [CTD 5.3.1.4-49_n00286343], AMD01: [CTD 5.3.1.4-50_n00299447]		
Method description	Protein precipitation followed by HPLC with tandem mass spectrometric detection		
Materials used for standard calibration curve and concentration	Pools of K_2-EDTA blank human plasma Omeparzole: 1.00, 2.00, 10.0, 50.0, 200, 800, 1250 and 1500 ng/mL 5-OH-Omeprazole: 1.00, 2.00, 10.0, 50.0, 200, 800, 1250 and 1500 ng/mL		
Validated assay range	Omeprazole: 1.00 – 1500 ng/mL 5-OH-Omeprazole: 1.00 – 1500 ng/mL		
Material used for quality controls (QCs) and concentration	Pools of K_2-EDTA blank human plasma (obtained from [redacted]) Omeprazole: 1.00, 3.00, 500, 1200 and 7500 ng/mL 5-OH-Omeprazole: 1.00, 3.00, 500, 1200 and 7500 ng/mL		
Source and lot of reagents	Omeprazole Batch 2-BKG-48-1, Retest Date: [redacted]20[redacted] [$^{13}C^2H_3$]Omeprazole Batch CRC-0411-169P, Retest Date: [redacted]20[redacted] 5-OH-Omeprazole Batch SVI-ALS-20-236, Expiry Date: [redacted]20[redacted]; Batch 7-AKS-23-2, Retest Date: [redacted]20[redacted] [$^2H_3$]5-OH-Omeprazole Batch B1714, Retest Date: N/A		
Regression model and weighting	All calibration curves were fitted with a linear $1/x^2$ weighting.		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location**
Standard calibration curve performance over all runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ Omeprazole (1.00 – 1500 ng/mL) 5-OH-Omeprazole (1.00 – 1500 ng/mL)	 8 standards 8 standards	Appendix I, Table 15, Page 28 Appendix I, Table 16, Page 29
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ Omeprazole (1.00 – 1500 ng/mL) 5-OH-Omeprazole (1.00 – 1500 ng/mL)	 -1.5 to 2.1% -2.6 to 2.6%	 Appendix I, Table 15, Page 28 Appendix I, Table 16, Page 29
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ Omeprazole (1.00 – 1500 ng/mL) 5-OH-Omeprazole (1.00 – 1500 ng/mL)	 ≤ 4.9% ≤ 9.7%	 Appendix I, Table 15, Page 28 Appendix I, Table 16, Page 29
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) in 4 QCs Omeprazole QCs at 1.00, 3.00, 500 and 1200 ng/mL 5-OH-Omeprazole QCs at 1.00, 3.00, 500 and 1200 ng/mL	 -1.8 to 3.0% -2.5 to 2.5%	 Appendix I, Table 21, Page 32 Appendix I, Table 22, Page 33
	Inter-batch %CV Omeprazole QCs at 1.00, 3.00, 500 and 1200 ng/mL 5-OH-Omeprazole QCs at 1.00, 3.00, 500 and 1200 ng/mL	 ≤ 5.5% ≤ 8.2%	 Appendix I, Table 21, Page 32 Appendix I, Table 22, Page 33

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

表 5.1.3: 17 ヒト血漿中オメプラゾール及び 5-OH オメプラゾールの定量法バリデーション（続き）

Selectivity & matrix effect	Selectivity, 6 lots tested Omeprazole, 5-OH-Omeprazole, [$^{13}C^{2}H_3$]Omeprazole, [$^{2}H_3$]5-OH-Omeprazole	passed passed	Appendix I, Table 27 + Table 28, Page 36
	Matrix Factor, 10 lots tested, (2 hemolytic and hyperlypidemic matrices included), ISTD normalized Matrix Factor Omeprazole: 3.00 and 1200 ng/mL	overall low: 1.003 (CV 2.6%) overall high: 0.993 (CV 1.9%)	Appendix I, Table 29 + Table 30, Page 37 Appendix I, Table 57, Page 53
	Matrix Factor, 10 lots tested, (2 hemolytic and hyperlypidemic matrices included), ISTD normalized Matrix Factor 5-OH-Omeprazole: 3.00 and 1200 ng/mL	overall low: 0.969 (CV 4.7%) overall high: 1.009 (CV 1.3%)	Appendix I, Table 58, Page 54
Interference & specificity	Omeprazole, 5-OH-Omeprazole	no significant interference noted from analytes	Appendix I, Table 23 + Table 24, Page 34
	[$^{13}C^{2}H_3$]Omeprazole, [$^{2}H_3$]5-OH-Omeprazole	no significant interference noted from internal standards	Appendix I, Table 25 + Table 26, Page 35
Hemolysis effect	ISTD normalized Matrix Factor	no hemolysis effect noted	
	Omeprazole: 3.00 and 1200 ng/mL	low conc.: 1.049 and 0.981 high conc.: 0.994 and 0.970	Appendix I, Table 57, Page 53
	5-OH-Omeprazole: 3.00 and 1200 ng/mL	low conc.: 0.920 and 0.966 high conc.: 1.009 and 1.011	Appendix I, Table 58, Page 54

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

表 5.1.3: 17 ヒト血漿中オメプラゾール及び 5-OH オメプラゾールの定量法バリデーション（続き）

Lipemic effect	ISTD normalized Matrix Factor Omeprazole: 3.00 and 1200 ng/mL 5-OH-Omeprazole: 3.00 and 1200 ng/mL	no lipemic effect noted low conc.: 1.007 and 1.008 high conc.: 0.998 and 0.996 low conc.: 0.976 and 0.922 high conc.: 0.998 and 0.993	 Appendix I, Table 57, Page 53 Appendix I, Table 58, Page 54
Dilution linearity	Accuracy (%bias) Omeprazole 7500 ng/mL (Dilution Factor of 10-fold) 5-OH-Omeprazole 7500 ng/mL (Dilution Factor of 10-fold) Precision (%CV) Omeprazole 7500 ng/mL (Dilution Factor of 10-fold) 5-OH-Omeprazole 7500 ng/mL (Dilution Factor of 10-fold)	 0.0% -0.9% 2.9% 3.3%	 Appendix I, Table 21, Page 32 Appendix I, Table 22, Page 33 Appendix I, Table 21, Page 32 Appendix I, Table 22, Page 33
Whole blood stability	Difference to Reference (%) Omeprazole - 4 hours at ambient temperature (3.00 and 750 ng/mL) 5-OH-Omeprazole - 4 hours at ambient temperature (3.00 and 750 ng/mL)	 0.2 and -2.0% -2.2 and -6.1%	 Appendix I, Table 39, Page 43 Appendix I, Table 40, Page 44
Benchtop stability	Accuracy (%bias) Omeprazole - 24 hours at ambient temperature (3.00 and 1200 ng/mL) 5-OH-Omeprazole - 24 hours at ambient temperature (3.00 and 1200 ng/mL)	 2.4 and 0.8% 3.2 and 3.5%	 Appendix I, Table 41, Page 45 Appendix I, Table 42, Page 45
Extract stability	Accuracy (%bias) Omeprazole - 169 hours at 10°C (3.00 and 1200 ng/mL) 5-OH-Omeprazole - 169 hours at 10°C (3.00 and 1200 ng/mL)	 3.8 and 0.6% 1.3 and -1.0%	 Appendix I, Table 45, Page 47 Appendix I, Table 46, Page 47
Freeze-thaw stability	Accuracy (%bias) Omeprazole - 5 F/T cycles at -20°C ±5°C between cycles (3.00 and 1200 ng/mL) 5-OH-Omeprazole - 5 F/T cycles at -20°C ± 5°C between cycles (3.00 and 1200 ng/mL)	 -1.8 and 1.4% -4.0 and 4.8%	 Appendix I, Table 43, Page 46 Appendix I, Table 44, Page 46

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

表 5.1.3: 17 ヒト血漿中オメプラゾール及び 5-OH オメプラゾールの定量法バリデーション（続き）

Long-term storage	Accuracy (%bias) Omeprazole - 724 days at -20°C ± 5°C (3.00 and 1200 ng/mL) 5-OH-Omeprazole - 724 days at -20°C ± 5°C (3.00 and 1200 ng/mL)	1.3 and 0.3% 2.2 and 2.2%	AMD01: Table 9, Page 17 AMD01: Table 10, Page 18
Reinjection reproducibility	N/A		
Stability solution	Difference to Reference (%) Omeprazole (1000 µg/mL) in methanol - 24 hours at room temperature Omeprazole (1000 µg/mL) in methanol - 43 days at 5°C ± 3°C 5-OH-Omeprazole (1000 µg/mL) in methanol - 24 hours at room temperature 5-OH-Omeprazole (1000 µg/mL) in methanol - 43 days at 5°C ± 3°C Omeprazole working solution (50.0 µg/mL in methanol) – 24 hours at room temperature Omeprazole working solution (50.0 µg/mL in methanol) – 43 days at 5°C ±3°C 5-OH-Omeprazole working solution (50.0 µg/mL in methanol) – 24 hours at room temperature 5-OH-Omeprazole working solution (50.0 µg/mL in methanol) – 43 days at 5°C ± 3°C	 0.4% -9.1% 2.7% 2.1% -1.0% 1.1% -2.3% 6.3%	 Appendix I, Table 49, Page 49 Appendix I, Table 49, Page 49 Appendix I, Table 50, Page 49 Appendix I, Table 50, Page 49 Appendix I, Table 51, Page 50 Appendix I, Table 51, Page 50 Appendix I, Table 52, Page 50 Appendix I, Table 52, Page 50
Recovery	Difference to Reference (%) Omeprazole: 3.00, 500 and 1200 ng/mL 5-OH-Omeprazole: 3.00, 500 and 1200 ng/mL	 76.7%, 76.4% and 78.1% 74.7%, 76.5% and 78.8%	 Appendix I, Table 53, Page 51 Appendix I, Table 55, Page 52
Carry over	Omeprazole: no relevant carry over determined in the first, second and third blank samples after ULOQ. 5-OH-Omeprazole: no relevant carry over determined in the first, second and third blank samples after ULOQ.		Appendix I, Table 33, Page 39 Appendix I, Table 35, Page 40
Additional experiments if applicable	N/A		

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

表 5.1.3: 18 ヒト血漿中ダビガトランの定量法バリデーション

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Validation of an LC-MS/MS method for the determination of total dabigatran (unconjugated plus conjugated) in human K_2-EDTA plasma, Assay No. N-X-BIO-17-008 [CTD 5.3.1.4-51_206893_11130863] Amendment 01 and amendment 02 for LTS [CTD 5.3.1.4-52_206893_11130871 and CTD 5.3.1.4-53_206893_11130873]		
Method description	Sample incubation (alkaline cleavage of the glucuronide) and protein precipitation followed by HPLC with tandem mass spectrometric detection		
Materials used for standard calibration curve and concentration	Pools of K_2-EDTA blank human plasma Dabigatran: 1.00, 2.50, 5.00, 25.0, 100, 450, 900 and 1000 ng/mL		
Validated assay range	Dabigatran: 1.00 – 1000 ng/mL		
Material used for quality controls (QCs) and concentration	Pools of K_2-EDTA blank human plasma (obtained from BioChemed) Dabigatran: 1.00, 3.00, 500, 800 and 8000 ng/mL		
Source and lot of reagents	Dabigatran: TRC, Batch 1-JYS-153-1, Retest Date: [redacted]20[redacted] [$^{13}C_6$]Dabigatran: TRC, Batch 6-YHU-88-2, Retest Date: [redacted]20[redacted]		
Regression model and weighting	All calibration curves were fitted with a linear $1/x^2$ weighting.		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location**
Standard calibration curve performance over all runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ Dabigatran (1.00 – 1000 ng/mL)	8 standards	Table 16, Page 30
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ Dabigatran (1.00 – 1000 ng/mL)	-3.2 to 2.2%	Table 16, Page 30
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ Dabigatran (1.00 – 1000 ng/mL	≤ 7.9%	Table 16, Page 30
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) in 4 QCs Dabigatran (at 1.00, 3.00, 500 and 800 ng/mL)	-3.2 to 7.5%	Table 20, Page 32
	Inter-batch %CV Dabigatran (at 1.00, 3.00, 500 and 800 ng/mL)	≤ 9.5%	Table 20, Page 32
Selectivity & matrix effect	Selectivity, 6 lots tested Dabigatran [$^{13}C_6$]Dabigatran Matrix Factor, 10 lots tested (2 hemolytic and hyperlypidemic matrices included), ISTD normalized Matrix Factor Dabigatran 3.00 and 800 ng/mL	 no interference noted no interference noted 1.0022 and 0.9994 %CV 3.3 and 1.7	 Table 22, Page 37/38 Table 23, Page 39 Table 33, Page 52

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

表 5.1.3: 18 ヒト血漿中ダビガトランの定量法バリデーション（続き）

Interference & specificity	Dabigatran [$^{13}C_6$]Dabigatran	no significant interference noted from internal standards no significant interference noted from analytes	Figure 2, Page 36 Figure 3, Page 37
Hemolysis effect	Selectivity, 1 lot tested Dabigatran [$^{13}C_6$]Dabigatran Matrix factor, 2 lots tested, ISTD normalized Matrix Factor Dabigatran 3.00 ng/mL 800 ng/mL	 passed passed no hemolysis effect noted 1.0296 – 0.9814 0.9870 – 0.9698	 Table 22, Page 37/38 Table 23, Page 39 Table 33, Page 52
Lipemic effect	Selectivity, 1 lot tested Dabigatran [$^{13}C_6$]Dabigatran Matrix factor, 2 lots tested, ISTD normalized Matrix Factor Dabigatran 3.00 ng/mL 800 ng/mL	 passed passed no lipemic effect noted 1.0486 – 0.9888 0.9852 – 0.9892	 Table 22, Page 37/38 Table 23, Page 39 Table 33, Page 52
Dilution linearity	Accuracy (% Bias) Dabigatran 8000 ng/mL (Dilution Factor of 10-fold) Precision (% CV) Dabigatran 8000 ng/mL (Dilution Factor of 10-fold)	 -8.0 % 7.9%	 Table 37, Page 55 Table 37, Page 55
Whole blood stability	Difference to Reference (%) Dabigatran - 2 hours at ambient temperature (3.00 and 500 ng/mL)	 1.4 and 10.3 %	 Table 28, Page 44
Benchtop stability	Accuracy (%bias) Dabigatran - 24 hours at ambient temperature (3.00 and 800 ng/mL)	 2.2 and 1.4%	 Table 24, Page 40
Extract stability	Accuracy (%bias) Dabigatran – 7 days at 10°C (3.00 and 800 ng/mL)	 4.5 and 1.7%	 Table 27, Page 43
Freeze-thaw stability	Accuracy (%bias) Dabigatran - 4 F/T cycles at -20°C ± 5°C between cycles (3.00 and 800 ng/mL) 4 F/T cycles at -75°C ± 15°C between cycles (3.00 and 800 ng/mL)	 9.3 and 0.1% -1.2 and 0.7%	 Table 25, Page 41 Table 26, Page 42
Long-term storage	Accuracy (%bias) Dabigatran – 1268 days at -20°C ± 5°C (3.00 and 800 ng/mL) 1268 days at -75°C ±15°C (3.00 and 800 ng/mL)	 -1.8 and 5.9% -3.4 and 5.0%	 AMD 02: Table 6, Page 13 AMD 02: Table 6, Page 13

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

表 5.1.3: 18 ヒト血漿中ダビガトランの定量法バリデーション（続き）

Reinjection reproducibility	N/A	N/A	N/A
Stability solution	Difference to Reference (%) Dabigatran (500 µg/mL) in 0.02 M HCl in DMF – 24 hours at room temperature 43 days at 5°C ± 3°C Dabigatran (40.0 ng/mL) in water 24 hours at room temperature 43 days at 5°C ± 3°C Dabigatran (40000 ng/mL) in water 24 hours at room temperature 43 days at 5°C ± 3°C	 1.9% -6.4% 2.0% -7.0% 0.7% 0.0%	 Table 29, Page 46 Table 29, Page 46 Table 30, Page 47 Table 30, Page 48 Table 30, Page 47 Table 30, Page 47
Recovery	Difference to Reference (%) Dabigatran 3.00, 500 and 800 ng/mL	 82.4, 86.0 and 86.8%	 Table 31, Page 49
Carry over	Dabigatran: carryover determined was ≤ 10.2% of LLOQ in the first blank sample after ULOQ.		Table 34, Page 53
Additional experiments if applicable	N/A		N/A

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

表 5.1.3: 19 ヒト血漿中コプロポルフィリン I 及び III の定量法バリデーション

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Fit for purpose validation of an LC-MS/MS method for the determination of Coproporphyrin I and Coproporphyrin III in human K_2-EDTA plasma, Assay No. N-X-BIO-22-001 [CTD 5.3.1.4-54_n00303639]; Amendment 01 for LTS [CTD 5.3.1.4-55_206893_11207932]		
Method description	Solid phase extraction followed by UPLC with tandem mass spectrometric detection		
Materials used for standard calibration curve and concentration	Surrogate matrix (2% BSA in 0.9% NaCl solution) Coproporphyrin I: 0.0200, 0.0400, 0,120, 0.500, 1.60, 6.00, 16.0 and 20.0 nmol/L Coproporphyrin III: 0.0200, 0.0400, 0,120, 0.500, 1.60, 6.00, 16.0 and 20.0 nmol/L		
Validated assay range	Coproporphyrin I: 0.0200 - 20.0 nmol/L Coproporphyrin III: 0.0200 - 20.0 nmol/L		
Material used for quality controls (QCs) and concentration	Surrogate matrix (s) / human K_2-EDTA plasma (p) (obtained from [redacted]) Coproporphyrin I: 0.0200 (s), 0.0600 (s), 15.0 (s), eL (endogenous level) (p), 10.0 + eL (p), 15.0 + eL (p) nmol/L Coproporphyrin III: 0.0200 (s), 0.0600 (s), 15.0 (s), eL (p), 10.0 + eL (p), 15.0 + eL (p) nmol/L		
Source and lot of reagents	Coproporphyrin I dihydrochloride: abcr GmbH, Batch 1415233, Retest Date: [redacted]20[redacted] [$^{15}N_4$]Coproporphyrin I (sodium bisulfate salt): TRC, Batch 8-JGC-70-1 / 5-NWY-121-1, Retest Date: [redacted]20[redacted] / [redacted]20[redacted] Coproporphyrin III dihydrochloride: Frontier Scientific, Batch JY22-15727, Retest Date: [redacted]20[redacted] [$^{15}N_4$]Coproporphyrin III (sodium bisulfate salt): TRC, Batch 7-MSI-51-3, Retest Date: [redacted]20[redacted] / [redacted]20[redacted]		
Regression model and weighting	All calibration curves were fitted with a linear $1/x^2$ weighting.		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location**
Standard calibration curve performance over all runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ Coproporphyrin I: 0.0200 - 20.0 nmol/L Coproporphyrin III: 0.0200 - 20.0 nmol/L	 8 standards 8 standards	 Table 15, Page 33 Table 16, Page 34
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ Coproporphyrin I: 0.0200 - 20.0 nmol/L Coproporphyrin III: 0.0200 - 20.0 nmol/L	 -6.5 to 2.5% -2.5 to 3.3%	 Table 15, Page 33 Table 16, Page 34
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ Coproporphyrin I: 0.0200 - 20.0 nmol/L Coproporphyrin III: 0.0200 - 20.0 nmol/L	 ≤ 9.0% ≤ 5.4%	 Table 15, Page 33 Table 16, Page 34

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

表 5.1.3: 19 ヒト血漿中コプロポルフィリン I 及び III の定量法バリデーション（続き）

Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) in 6 QCs Coproporphyrin I: QCs at 0.0200 (s), 0.0600 (s), 0.870 (p), 10.9 (p), 15.0 (s) and 15.9 (p) nmol/L Coproporphyrin III: QCs at 0.0200 (s), 0.0600 (s), 0.150 (p), 10.1 (p), 15.0 (s) and 15.1 (p) nmol/L	 -3.8 to 3.7% -3.2 to 1.9%	 Table 21, Page 37 Table 22, Page 38
	Inter-batch %CV Coproporphyrin I: QCs at 0.0200 (s), 0.0600 (s), 0.870 (p), 10.9 (p), 15.0 (s) and 15.9 (p) nmol/L Coproporphyrin III: QCs at 0.0200 (s), 0.0600 (s), 0.150 (p), 10.1 (p), 15.0 (s) and 15.1 (p) nmol/L	 ≤ 8.9% ≤ 8.9%	 Table 21, Page 37 Table 22, Page 38
Selectivity & matrix effect	Selectivity, 6 lots tested Coproporphyrin I Coproporphyrin III [$^{15}N_4$]Coproporphyrin I [$^{15}N_4$] Coproporphyrin III Matrix Factor, 10 lots tested (2 hemolytic and hyperlypidemic matrices included), ISTD normalized Matrix Factor Coproporphyrin I: 15.0 + eL nmol/L Coproporphyrin III: 15.0 + eL nmol/L	 N/A N/A no inter-ference noted no inter-ference noted 1.033 (CV 4.5%) 1.014 (CV 4.1%)	 Table 29, Page 42 Table 31, Page 43 Table 30, Page 42 Table 32, Page 43 Table 57, Page 59 Table 58, Page 60
Interference & specificity	Coproporphyrin I, Coproporphyrin III [$^{15}N_4$]Coproporphyrin I, [$^{15}N_4$] Coproporphyrin III	no significant interference noted from internal standards and other analyte no significant interference noted from analytes	Table 23, Page 39 Table 25, Page 40 Table 27, Page 41 Table 28, Page 41 Table 24, Page 39 Table 26, Page 40
Hemolysis effect	Selectivity, 1 lot tested Coproporphyrin I Coproporphyrin III [$^{15}N_4$]Coproporphyrin I [$^{15}N_4$] Coproporphyrin III Matrix factor, 2 lots tested, ISTD normalized Matrix Factor Coproporphyrin I: 15.0 + eL Coproporphyrin III: 15.0 + eL	 N/A N/A passed passed 1.056 – 1.054 1.012 – 0.986	 Table 29, Page 42 Table 31, Page 43 Table 30, Page 42 Table 32, Page 43 Table 57, Page 59 Table 58, Page 60

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

表 5.1.3: 19 ヒト血漿中コプロポルフィリン I 及び III の定量法バリデーション（続き）

Lipemic effect	Selectivity, 1 lot tested Coproporphyrin I Coproporphyrin III [$^{15}N_4$]Coproporphyrin I [$^{15}N_4$] Coproporphyrin III Matrix factor, 2 lots tested, ISTD normalized Matrix Factor Coproporphyrin I: 15.0 + eL Coproporphyrin III: 15.0 + eL	 N/A N/A passed passed 1.057 -1.111 1.088 – 1.0	 Table 29, Page 42 Table 31, Page 43 Table 30, Page 42 Table 32, Page 43 Table 57, Page 59 Table 58, Page 60
Dilution linearity	N/A	N/A	N/A
Whole blood stability	Difference to Reference (%) Coproporphyrin I – 4.0 hours at ambient temperature (eL and 10.0 + eL nmol/L) Coproporphyrin III – 4.0 hours at ambient temperature (eL and 10.0 + eL nmol/L)	 10.3 and -1.1% -13.3 and 4.3%	 Table 39, Page 48 Table 40, Page 48
Benchtop stability	Accuracy (%bias) Coproporphyrin I – 5.0 hours at ambient temperature (light protected) (0.0600 (s), 0.870 (p), 15.0 (s) and 15.9 (p) nmol/L) 1.5 hours at ambient temperature (without light protection) (0.0600 (s), 0.870 (p), 15.0 (s) and 15.9 (p) nmol/L) Coproporphyrin III – 5.0 hours at ambient temperature (light protected) (0.0600 (s), 0.150 (p), 15.0 (s) and 15.1 (p) nmol/L) 1.5 hours at ambient temperature (without light protection) (0.0600 (s), 0.150 (p), 15.0 (s) and 15.1 (p) nmol/L)	 -3.5, 7.5, 5.3 and 2.5% -0.5, 6,2, 2,7 and 0.0% -6.5, 4.8, 5.3 and 3.3% -3.7, 5.7, 4.0 and -0.7%	 Table 41, Page 49 Table 41, Page 49 Table 42, Page 50 Table 42, Page 50
Extract stability	Accuracy (%bias) Coproporphyrin I – 153.1 hours at 10°C (0.0600 (s), 0.870 (p), 15.0 (s) and 15.9 (p) nmol/L) Coproporphyrin III – 153.1 hours at 10°C (0.0600 (s), 0.150 (p), 15.0 (s) and 15.1 (p) nmol/L)	 2.3, 6.1, 5.3 and 1.9% 15.3, 16.2, 3.3 and 2.0%	 Table 45, Page 52 Table 46, Page 52
Freeze-thaw stability	Accuracy (%bias) Coproporphyrin I - 4 F/T cycles at -20°C ± 5°C between cycles (0.0600 (s), 0.870 (p), 15.0 (s) and 15.9 (p) nmol/L) Coproporphyrin III - 4 F/T cycles at -20°C ± 5°C between cycles (0.0600 (s), 0.150 (p), 15.0 (s) and 15.1 (p) nmol/L)	 -2.5, 7.4, 5.3 and 0.0% 0.0, 5.7, -1.3, and 2.0%	 Table 43, Page 51 Table 44, Page 51

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

表 5.1.3: 19 ヒト血漿中コプロポルフィリン I 及び III の定量法バリデーション（続き）

Long-term storage	Accuracy (%bias) Coproporphyrin I - 736 days at -20°C ±5°C (0.0600 (s), 0.870 (p), 15.0 (s) and 15.9 (p) nmol/L) Coproporphyrin III - 736 days at -20°C ±5°C (0.0600 (s), 0.150 (p), 15.0 (s) and 15.1 (p) nmol/L)	 -5.8, 6.3, -8.7 and -2.5% -13.0, 0.0, -7.3 and -2.0%	 AMD 01: Table 9, Page 18 AMD 01: Table 10, Page 19
Reinjection reproducibility	N/A	N/A	N/A
Stability solution	Difference to Reference (%) Coproporphyrin I (200000 nmol/L) in DMF - 24.1 hours at room temperature 108 days at 5°C ± 3°C Coproporphyrin I (1000 nmol/L) in DMF - 24.1 hours at room temperature 8 days at 5°C ± 3°C Coproporphyrin III (200000 nmol/L) in DMF - 24.1 hours at room temperature 108 days at 5°C ± 3°C Coproporphyrin III (1000 nmol/L) in DMF - 24.1 hours at room temperature 8 days at 5°C ± 3°C	 0.5% 0.2% -4.7% -3.3% -3.3% -1.8% -5.3% -5.5%	 Table 49, Page 55 Table 49, Page 55 Table 51, Page 56 Table 51, Page 56 Table 50, Page 55 Table 50, Page 55 Table 52, Page 56 Table 52, Page 56
Recovery	Difference to Reference (%) Coproporphyrin I: 0.0600, 10.9 and 15.9 nmol/L Coproporphyrin III: 0.0600, 10.1 and 15.1 nmol/L	 100.7, 91.4 and 88.9% 84.2, 80.9 and 76.6%	 Table 53, Page 57 Table 55, Page 58
Carry over	Coproporphyrin I: carryover determined was < 8.0% of LLOQ in the first blank sample after ULOQ. Coproporphyrin III: no carryover was detected in the first blank sample after ULOQ.		Table 33, Page 44 Table 35, Page 45
Additional experiments if applicable	N/A		-

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

表 5.1.3: 20 ヒト血漿中 1-メチルニコチンアミド定量法バリデーション

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Validation of an LC-MS/MS method for the determination of 1-Methylnicotinamide in human K_2-EDTA plasma; Assay Number N-A-BIO-21-021 [CTD 5.3.1.4-56_n00295059] Amendment 01 for LTS [CTD 5.3.1.4-57_n00305061]		
Method description	Protein Precipitation followed by HPLC with tandem mass spectrometric detection		
Materials used for standard calibration curve and concentration	Surrogate matrix (5% BSA in 0.9% NaCl solution) 1-Methylnicotinamide: 10.0, 20.0, 50.0, 200, 1000, 2000, 4500 and 5000 nmol/L		
Validated assay range	1-Methylnicotinamide: 10.0 – 5000 nmol/L		
Material used for quality controls (QCs) and concentration	Surrogate matrix (s) / human K_2-EDTA plasma (p) (obtained from [redacted]) 1-Methylnicotinamide: 10.0 (s), 30.0 (s), 3750 (s), eL (endogenous level) (p), 1500 + eL (p), 3750 + eL (p) and 15000 + eL (p) nmol/L		
Source and lot of reagents	1-Methylnicotinamide chloride, TRC, Batch 6-AZP-130-1, Retest Date: [redacted]20[redacted] [$^2H_3$]3-Carbamoyl-1-methyl-pyridinium chloride, TRC, Batch 1-KJK-120-1, Retest Date: [redacted]20[redacted]		
Regression model and weighting	All calibration curves were fitted with a linear $1/x^2$ weighting.		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location**
Standard calibration curve performance over all runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ 1-Methylnicotinamide (10.0 – 5000 nmol/L)	8 standards	Appendix I, Table 15, Page 27
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ 1-Methylnicotinamide (10.0 – 5000 nmol/L)	-5.6 to 4.5%	Appendix I, Table 15, Page 27
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ 1-Methylnicotinamide (10.0 – 5000 nmol/L)	≤ 4.9%	Appendix I, Table 15, Page 27
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) in 6 QCs 1-Methylnicotinamide: 10.0 (s), 30.0 (s), 113 (p), 1610 (p), 3750 (s) and 3860 (p) nmol/L	-4.1 to 6.8%	Appendix I, Table 18, Page 29
	Inter-batch %CV 1-Methylnicotinamide: 10.0 (s), 30.0 (s), 113 (p), 1610 (p), 3750 (s) and 3860 (p) nmol/L	≤ 5.6%	Appendix I, Table 18, Page 29
Selectivity & matrix effect	Selectivity, 6 lots tested 1-Methylnicotinamide 1-MNA-[$^2H_3$]	N/A no interference noted	- Appendix I, Table 21, Page 31
	Matrix Factor, 10 lots tested, (2 hemolytic and hyperlypidemic matrices included), ISTD normalized Matrix Factor 1-Methylnicotinamide: 3750 (+ eL) nmol/L	overall: 1.025 (%CV 1.2)	Appendix I, Table 35, Page 40

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

表 5.1.3: 20 ヒト血漿中 1-メチルニコチンアミド定量法バリデーション（続き）

Interference & specificity	1-Methylnicotinamide 1-MNA-[$^2H_3$]	no significant interference noted from internal standards no significant interference noted from analytes	Appendix I, Table 19, Page 30 Appendix I, Table 20, Page 30
Hemolysis effect	Selectivity, 1 lot tested 1-Methylnicotinamide 1-MNA-[$^2H_3$] Matrix factor, 2 lots tested, ISTD normalized Matrix factor 1-Methylnicotinamide: 3750 (+ eL) nmol/L	N/A passed 1.034 + 1.020	- Appendix I, Table 21, Page 31 Appendix I, Table 35, Page 40
Lipemic effect	Selectivity, 1 lot tested 1-Methylnicotinamide 1-MNA-[$^2H_3$] Matrix factor, 2 lots tested, ISTD normalized Matrix factor 1-Methylnicotinamide: 3750 (+ eL) nmol/L	N/A passed 1.027 + 1.018	- Appendix I, Table 21, Page 31 Appendix I, Table 21, Page 31
Dilution linearity	Accuracy (%bias) 1-Methylnicotinamide: 15100 (p) nmol/L (Dilution Factor of 10-fold) Precision (%CV) 1-Methylnicotinamide: 15100 (p) nmol/L (Dilution Factor of 10-fold)	2.9% 7.9%	Appendix I, Table 18, Page 29 Appendix I, Table 18, Page 29
Whole blood stability	Difference to Reference (%) 1-Methylnicotinamide - 4 hours at ambient temperature (36.8 and 1540 nmol/L)	-0.7 and -1.7%	Appendix I, Table 25, Page 34
Benchtop stability	Accuracy (%bias) 1-Methylnicotinamide - 24 hours at ambient temperature (30.0 (s), 113 (p), 3750 (s) and 3860 (p) nmol/L)	-6.4, 0.9, 2.9 and 2.6%	Appendix I, Table 26, Page 34
Extract stability	Accuracy (%bias) 1-Methylnicotinamide - 154 hours at 10°C (30.0 (s), 113 (p), 3750 (s) and 3860 (p) nmol/L)	-7.3, -1.8, 0.3 and 0.5%	Appendix I, Table 29, Page 36
Freeze-thaw stability	Accuracy (%bias) 1-Methylnicotinamide - 5 F/T cycles at -20°C ± 5°C between cycles (30.0 (s), 113 (p), 3750 (s) and 3860 (p) nmol/L) 1-Methylnicotinamide - 5 F/T cycles at -75°C ± 15°C between cycles (30.0 (s), 113 (p), 3750 (s) and 3860 (p) nmol/L)	-6.5, 2.6, 5.5 and 3.5% -5.2, -0.4, 5.6 and 2.5%	Appendix I, Table 27, Page 35 Appendix I, Table 28, Page 35

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

表 5.1.3: 20 ヒト血漿中 1-メチルニコチンアミド定量法バリデーション（続き）

Long-term storage	Accuracy (%bias) 1-Methylnicotinamide - 754 days at -20°C ± 5°C (30.0 (s), 113 (p), 3750 (s) and 3860 (p) nmol/L) 1-Methylnicotinamide - 754 days at -75°C ± 15°C (30.0 (s), 113 (p), 3750 (s) and 3860 (p) nmol/L)	1.0, 3.5, 0.8 and -0.3% 13.3, 7.1, 0.0 and 2.8%	AMD 01: Table 6, Page 14 AMD 01: Table 7, Page 15
Reinjection reproducibility	N/A		
Stability solution	Difference to Reference (%) 1-Methylnicotinamide (50000 µmol/L) in methanol - 24 hours at room temperature 1-Methylnicotinamide (50000 µmol/L) in methanol - 15 days at 5°C ± 3°C 1-Methylnicotinamide working solution (0.400 µmol/L) in methanol - 24 hours at room temperature 1-Methylnicotinamide working solution (0.400 µmol/L) in methanol - 7 days at 5°C ± 3°C	 -1.6% 1.1% -1.1% -2.7%	 Appendix I, Table 32, Page 39 Appendix I, Table 32, Page 39 Appendix I, Table 33, Page 39 Appendix I, Table 33, Page 39
Recovery	N/A		
Carry over	1-Methylnicotinamide: no relevant carryover determined in the first, second and third blank sample after ULOQ.		Appendix I, Table 22, Page 32
Additional experiments if applicable	N/A		

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

表 5.1.3: 21 ヒト血漿中 1-メチルアデノシン（m1A）定量法バリデーション

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Development and fit-for-purpose validation of an LC-MS/MS method for the determination of endogenous N1-methyladenosine (m1A) in human K_2-EDTA plasma; Assay Number N-A-BIO-22-273 [CTD 5.3.1.4-56_n00295059] Amendment 01 [CTD 5.3.1.4-57_n00305061] Amendment 02 for LTS [CTD 5.3.1.4-60_206893_11133359]		
Method description	Protein Precipitation followed by HPLC with tandem mass spectrometric detection		
Materials used for standard calibration curve and concentration	Surrogate matrix (5% BSA in 0.9% NaCl solution) N1-Methyladenosine: 1.00, 2.00, 6.00, 25.0, 50.0, 300, 800 and 1000 ng/mL		
Validated assay range	N1-Methyladenosine: 1.00 – 1000 ng/mL		
Material used for quality controls (QCs) and concentration	Surrogate matrix (s) / human K_2-EDTA plasma (p) (obtained from [redacted]) N1-Methyladenosine: 1.00 (s), 3.00 (s), 750 (s), 1/3 eL (endogenous level) (p/s), 300 + eL (p), 750 + eL (p), 5000 + eL (p) ng/mL		
Source and lot of reagents	N1-Methyladenosine chloride, TRC, Batch 1-EJR-64-3, Retest Date: [redacted]20[redacted] [$^2H_3$]N1-Methyladenosine, TRC, Batch 7-EJR-49-2, Retest Date: [redacted]20[redacted]		
Regression model and weighting	All calibration curves were fitted with a linear $1/x^2$ weighting.		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location**
Standard calibration curve performance over all runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ N1-Methyladenosine (1.00 – 1000 ng/mL)	8 standards	Appendix I, Table 15, Page 26, 27
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ N1-Methyladenosine (1.00 – 1000 ng/mL)	-3.2 to 3.0%	Appendix I, Table 15, Page 26, 27
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ N1-Methyladenosine (1.00 – 1000 ng/mL)	≤ 3.9%	Appendix I, Table 15, Page 26, 27
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) in 6 QCs N1-Methyladenosine: 1.00 (s), 3.00 (s), 9.50 (p/s), 329 (p), 750 (s) and 779 (p)	-11.8 to 19.0%	Appendix I, Table 17, Page 29
	Inter-batch %CV N1-Methyladenosine: 1.00 (s), 3.00 (s), 9.50 (p/s), 329 (p), 750 (s) and 779 (p)	≤ 7.7%	Appendix I, Table 17, Page 29
Selectivity & matrix effect	Selectivity, 6 lots tested N1-Methyladenosine [$^2H_3$]N1-Methyladenosine Matrix Factor: N/A	N/A no interference noted	- Appendix I, Table 20, Page 31

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

表 5.1.3: 21 ヒト血漿中 1-メチルアデノシン（m1A）定量法バリデーション（続き）

Interference & specificity	N1-Methyladenosine $[^2H_3]$N1-Methyladenosine	no significant interference noted from internal standards no significant interference noted from analytes	Appendix I, Table 18, Page 30 Appendix I, Table 19, Page 30
Hemolysis effect	N/A		
Lipemic effect	N/A		
Dilution linearity	Accuracy (%bias) N1-Methyladenosine: 5030 (p) ng/mL (Dilution Factor of 10-fold) Precision (%CV) N1-Methyladenosine: 5030 (p) ng/mL (Dilution Factor of 10-fold)	0.2% 1.5%	Appendix I, Table 17, Page 29 Appendix I, Table 17, Page 29
Whole blood stability	Difference to Reference (%) N1-Methyladenosine - 2 hours at ambient temperature (low and mid conc.)	-4.0 and -5.3%	Appendix I, Table 25, Page 35
Benchtop stability	Accuracy (%bias) N1-Methyladenosine – 24.9 hours at ambient temperature (3.00 (s), 9.50 (p/s), 750 (s) and 779 (p) ng/mL)	3.7, -17.3, 3.3 and -12.1%	Appendix I, Table 26, Page 35
Extract stability	Accuracy (%bias) N1-Methyladenosine - 122 hours at 10°C (3.00 (s), 9.50 (p/s), 750 (s) and 779 (p) ng/mL)	6.0, -14.3, 8.3 and -0.1%	Appendix I, Table 28, Page 36 +AMD 01
Freeze-thaw stability	Accuracy (%bias) N1-Methyladenosine - 6 F/T cycles at -20°C ± 5°C between cycles (3.00 (s), 9.50 (p/s), 750 (s) and 779 (p) ng/mL)	1.7, -18.0, -0.3 and -7.8%	Appendix I, Table 27, Page 36
Long-term storage	Accuracy (%bias) N1-Methyladenosine - 425 days at -20°C ± 5°C (3.00 (s), 750 (s) and 779 (p) ng/mL) - 210 days at -20°C ± 5°C 9.50 (p/s)	9.3, 8.9 and -1.7% -14.1%	AMD 02: Table 6, Page 14
Reinjection reproducibility	Accuracy (%bias) N1-Methyladenosine: 3.00 (s), 9.50 (p/s), 329 (p), 750 (s) and 779 (p) ng/mL	8.0, -14.4, 1.2, 6.1 and 0.0%	Appendix I, Table 23, Page 33

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

表 5.1.3: 21 ヒト血漿中 1-メチルアデノシン（m1A）定量法バリデーション（続き）

Stability solution	Difference to Reference (%) N1-Methyladenosine (1000 µg/mL) in DMF – 24.5 hours at room temperature N1-Methyladenosine (1000 µg/mL) in DMF - 149 days at 5°C ± 3°C N1-Methyladenosine working solution (100 µg/mL) in methanol – 24.5 hours at room temperature N1-Methyladenosine (100 µg/mL) in methanol - 43 days at 5°C ± 3°C N1-Methyladenosine working solution (0.100 µg/mL) in methanol – 24.5 hours at room temperature N1-Methyladenosine (0.100 µg/mL) in methanol - 43 days at 5°C ± 3°C	 -8.6% -0.2% -2.1% -6.4% 6.0% 6.0%	 Appendix I, Table 30, Page 38 Appendix I, Table 30, Page 38 Appendix I, Table 31, Page 38 Appendix I, Table 31, Page 38 Appendix I, Table 31, Page 38 Appendix I, Table 31, Page 38
Recovery	N/A		
Carry over	N1-Methyladenosine: no carryover determined in the first, second and third blank sample after ULOQ.		Appendix I, Table 21, Page 32
Additional experiments if applicable	N/A		

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

表 5.1.3: 22 ヒト尿中 1-メチルアデノシン（m1A）定量法バリデーション

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Development and fit-for-purpose validation of an LC-MS/MS method for the determination of endogenous N1-methyladenosine (m1A) in human urine; Assay Number. N-A-BIO-22-274 [CTD 5.3.1.4-61_n00307686]		
Method description	Sample dilution with ISTD followed by HPLC with tandem mass spectrometric detection		
Materials used for standard calibration curve and concentration	Surrogate matrix UriSub® N1-Methyladenosine: 10.0, 20.0, 80.0, 300, 1250, 5000, 16000 and 20000 ng/mL		
Validated assay range	N1-Methyladenosine: 10.0 – 20000 ng/mL		
Material used for quality controls (QCs) and concentration	Surrogate matrix UriSub® (s) / human urine (u) (obtained from [redacted]) N1-Methyladenosine: 10.0 (s), 30.0 (s), 15000 (s), 1/3 eL (endogenous level) (u/s), 5000 + eL (u), 15000 + eL (u) and 100000 +eL (u) ng/mL		
Source and lot of reagents	N1-Methyladenosine chloride, TRC, Batch 1-EJR-64-3, Retest Date: [redacted]20[redacted]4 [$^2H_3$]N1-Methyladenosine, TRC, Batch 7-EJR-49-2, Retest Date: [redacted]20[redacted]		
Regression model and weighting	All calibration curves were fitted with a linear $1/x^2$ weighting.		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location**
Standard calibration curve performance over all runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ N1-Methyladenosine (10.0 – 20000 ng/mL)	8 standards	Appendix I, Table 15, Page 24
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ N1-Methyladenosine (10.0 – 20000 ng/mL)	-1.9 to 2.2%	Appendix I, Table 15, Page 24
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ N1-Methyladenosine (10.0 – 20000 ng/mL)	≤ 5.9%	Appendix I, Table 15, Page 24
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) in 6 QCs N1-Methyladenosine: 10.0 (s), 30.0 (s), 331 (u/s), 5990 (u), 15000 (s) and 16000 (u) ng/mL	-3.5 to 4.0%	Appendix I, Table 18, Page 27
	Inter-batch %CV N1-Methyladenosine: 10.0 (s), 30.0 (s), 331 (u/s), 5990 (u), 15000 (s) and 16000 (u) ng/mL	≤ 8.2%	Appendix I, Table 18, Page 27
Selectivity & matrix effect	Selectivity, 6 lots tested N1-Methyladenosine [$^2H_3$]N1-Methyladenosine Matrix Factor: N/A	N/A no interference noted	- Appendix I, Table 21, Page 29

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

表 5.1.3: 22 ヒト尿中 1-メチルアデノシン（m1A）定量法バリデーション（続き）

Interference & specificity	N1-Methyladenosine [$^{2}H_{3}$]N1-Methyladenosine	no significant interference noted from internal standards no significant interference noted from analytes	Appendix I, Table 19, Page 28 Appendix I, Table 20, Page 28
Hemolysis effect	N/A		
Lipemic effect	N/A		
Dilution linearity	Accuracy (%bias) N1-Methyladenosine: 101000 (u)ng/mL (Dilution Factor of 10-fold) Precision (%CV) N1-Methyladenosine: 101000 (u) ng/mL (Dilution Factor of 10-fold)	2.0% 1.0%	Appendix I, Table 17, Page 26 Appendix I, Table 17, Page 26
Whole blood stability	N/A		
Benchtop stability	Accuracy (%bias) N1-Methyladenosine – 47.1 hours at ambient temperature (30.0 (s), 331 (u/s), 16000 (u) and 15000 (s) ng/mL)	-5.0, -11.2, -1.9 and -5.3%	Appendix I, Table 26, Page 32
Extract stability	Accuracy (%bias) N1-Methyladenosine – 193.2 hours at 10°C (30.0 (s), 331 (u/s), 16000 (u) and 15000 (s) ng/mL)	4.7, -2.4, 1.9 and 4.7%	Appendix I, Table 28, Page 33
Freeze-thaw stability	Accuracy (%bias) N1-Methyladenosine - 5 F/T cycles at -20°C ± 5°C between cycles (30.0 (s), 331 (u/s), 16000 (u) and 15000 (s) ng/mL)	0.0, -4.2, 1.3 and -1.3%	Appendix I, Table 27, Page 32
Long-term storage	Accuracy (%bias) N1-Methyladenosine – 86 days at -20°C ± 5°C (331 (u/s), 15000 (s) and 16000 (u) ng/mL) and 87 days at -20°C ± 5°C (30.0 (s) and 15000 (s) ng/mL	-0.9, -0.7 and 0.6% 1.3 and 0.0%	Appendix I, Table 29, Page 34
Reinjection reproducibility	Accuracy (%bias) N1-Methyladenosine: 30.0 (s), 331 (u/s), 5990 (u), 15000 (s) and 16000 (u) ng/mL	0.3, -3.9, 1.5, 1.3 and -0.6%	Appendix I, Table 24, Page 31
Stability solution	Difference to Reference (%) N1-Methyladenosine (4.00 mg/mL) in DMF – 25.6 hours at room temperature N1-Methyladenosine (4.00 mg/mL) in DMF - 93 days at 5°C ± 3°C	-9.8% -8.8%	Appendix I, Table 30, Page 35 Appendix I, Table 30, Page 35
Recovery	N/A		
Carry over	N1-Methyladenosine: no carryover determined in the first, second and third blank sample after ULOQ.		Appendix I, Table 22, Page 30
Additional experiments if applicable	N/A		

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

表 5.1.3: 23 ヒト血漿中ジゴキシン及びフロセミド及びロスバスタチンの定量法バリデーション

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Development and validation of an LC-MS/MS method for the determination of digoxin, furosemide and rosuvastatin in human plasma; Study/Assay No. CP200201[CTD 5.3.1.4-62_n00287985] Complementary validation of an LC-MS/MS method for the determination of digoxin, furosemide and rosuvastatin in human plasma; Study/Assay No. CP200202[CTD 5.3.1.4-63_n00306660]		
Method description	Protein Precipitation followed by HPLC with tandem mass spectrometric detection		
Materials used for standard calibration curve and concentration	Blank human plasma obtained from blood collected on K_2-EDTA Digoxin: 0.100, 0.250, 1.00, 2.00, 10.0, 25.0, 50.0 and 100 nmol/L Furosemide: 0.200, 0.500, 2.00, 4.00, 20.0, 50.0, 100 and 200 nmol/L Rosuvastatin: 0.200, 0.500, 2.00, 4.00, 20.0, 50.0, 100 and 200 nmol/L		
Validated assay range	Digoxin: 0.100 - 100 nmol/L Furosemide: 0.200 - 200 nmol/L Rosuvastatin: 0.200 - 200 nmol/L		
Material used for quality controls (QCs) and concentration	Blank human plasma obtained from blood collected on K_2-EDTA Digoxin: 0.100, 0.300, 30.0 and 75.0 nmol/L. QC Dil 1000 nmol/L Furosemide: 0.200, 0.600, 60.0 and 150 nmol/L. QC Dil 2000 nmol/L Rosuvastatin: 0.200, 0.600, 60.0 and 150 nmol/L. QC Dil 2000 nmol/L		
Source and lot of reagents	Digoxin: Batch BCBX1189, Retest Date: [redacted]20[redacted] Batch BCCF1947, Retest Date: [redacted]20[redacted] Furosemide: Batch MKCM2678, Retest Date: [redacted]20[redacted] Rosuvastatin calcium salt: Batch 1-ZPK-95-1, Retest Date: [redacted]20[redacted] extended to [redacted]20[redacted] Batch 6-SSC-177-1, Retest Date: [redacted]20[redacted] [$^2H_3$]-Digoxin: Batch HL-ALS-12-059-P7, Retest Date: [redacted]20[redacted] extended to [redacted]20[redacted] Furosemide-D_5: Batch C-197, Retest Date: [redacted]20[redacted] [^{13}C,$^2H_4$]-Rosuvastatin sodium salt: Batch TF-ALS-12-076-P1, Retest Date: [redacted]20[redacted] extended to [redacted]20[redacted]		
Regression model and weighting	All calibration curves were fitted with a linear $1/x^2$ weighting.		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location**
Standard calibration curve performance over all runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ Digoxin: 0.100 - 100 nmol/L Furosemide: 0.200 - 200 nmol/L Rosuvastatin: 0.200 - 200 nmol/L	8 standards	Study/Assay No. CP200201 Table 16.31, Pages 67-68 Table 16.32, Pages 69-70 Table 16.33, Pages 71-72
	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ Digoxin: 0.100 - 100 nmol/L Furosemide: 0.200 - 200 nmol/L Rosuvastatin: 0.200 - 200 nmol/L	8 standards	Study/Assay No. CP200202 Table 16.2, Page 18 Table 16.3, Page 19 Table 16.4, Page 20
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ Digoxin: 0.100 - 100 nmol/L Furosemide: 0.200 - 200 nmol/L Rosuvastatin: 0.200 - 200 nmol/L	 -2.50 to 3.00% -3.00 to 2.00% -0.80 to 1.00%	Study/Assay No. CP200201 Table 16.31, Pages 67-68 Table 16.32, Pages 69-70 Table 16.33, Pages 71-72

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

表 5.1.3: 23 ヒト血漿中ジゴキシン及びフロセミド及びロスバスタチンの定量法バリデーション（続き）

Standard calibration curve performance over all runs (continued)	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ Digoxin: 0.100 - 100 nmol/L Furosemide: 0.200 - 200 nmol/L Rosuvastatin: 0.200 - 200 nmol/L	 -1.20 to 2.00% -2.00 to 1.50% -4.40 to 4.00%	Study/Assay No. CP200202 Table 16.2, Page 18 Table 16.3, Page 19 Table 16.4, Page 20
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ Digoxin: 0.100 - 100 nmol/L Furosemide: 0.200 - 200 nmol/L Rosuvastatin: 0.200 - 200 nmol/L	 ≤ 5.58% ≤ 4.99% ≤ 5.35%	Study/Assay No. CP200201 Table 16.31, Pages 67-68 Table 16.32, Pages 69-70 Table 16.33, Pages 71-72
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ Digoxin: 0.100 - 100 nmol/L Furosemide: 0.200 - 200 nmol/L Rosuvastatin: 0.200 - 200 nmol/L	 ≤ 7.25% ≤ 11.29% ≤ 5.32%	Study/Assay No. CP200202 Table 16.2, Page 18 Table 16.3, Page 19 Table 16.4, Page 20
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) in 4 QCs Digoxin: 0.100, 0.300, 30.0 and 75.0 nmol/L. Furosemide: 0.200, 0.600, 60.0 and 150 nmol/L. Rosuvastatin: 0.200, 0.600, 60.0 and 150 nmol/L.	 -0.93 to 7.33% 3.50 to 7.33% 5.33 to 11.00%	Study/Assay No. CP200201 Table 16.39, Page 78 Table 16.40, Page 79 Table 16.41, Page 80
	Inter-batch %CV Digoxin: 0.100, 0.300, 30.0 and 75.0 nmol/L. Furosemide: 0.200, 0.600, 60.0 and 150 nmol/L. Rosuvastatin: 0.200, 0.600, 60.0 and 150 nmol/L.	 ≤ 8.32% ≤ 7.39% ≤ 5.54%	Study/Assay No. CP200201 Table 16.39, Page 78 Table 16.40, Page 79 Table 16.41, Page 80
Selectivity & matrix effect	Selectivity, 8 or 9 lots tested (including one haemolysed and one lipaemic samples) Digoxin, Furosemide, Rosuvastatin, [$^{2}H_3$]-Digoxin, Furosemide-D_5, [^{13}C,$^{2}H_4$]-Rosuvastatin: Matrix Factor, 10 lots tested (including two haemolysed and two lipaemic samples), ISTD normalized Matrix Factor Digoxin 0.300 and 75.0 nmol/L Furosemide 0.600 and 150 nmol/L	 passed 0.92 and 0.97 %CV 11.92 and 6.20% 0.93 and 1.00 %CV 7.52 and 1.76%	Study/Assay No. CP200201 Tables 16-2 to 16.18, Pages 38 to 54 Table 16.66, Page 104 Table 16.67, Page 105

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

表 5.1.3: 23 ヒト血漿中ジゴキシン及びフロセミド及びロスバスタチンの定量法バリデーション（続き）

Selectivity & matrix effect (continued)	Rosuvastatin 0.600 and 150 nmol/L	0.94 and 0.97 %CV 4.86 and 6.64%	Table 16.68, Page 106
Interference & specificity	Digoxin, Furosemide, Rosuvastatin, [$^{2}H_3$]-Digoxin, Furosemide-D_5, [^{13}C,$^{2}H_4$]-Rosuvastatin	no significant interference noted from analytes	Study/Assay No. CP200201 Tables 16-25 to 16.27, Pages 61 to 63 Tables 16-28 to 16.30, Pages 64 to 66
Hemolysis and Lipemic effect	Digoxin, Furosemide, Rosuvastatin, [$^{2}H_3$]-Digoxin, Furosemide-D_5, [^{13}C,$^{2}H_4$]-Rosuvastatin:	no impact noted on selectivity no impact noted on matrix effect	Study/Assay No. CP200201 Tables 16-2 to 16.18, Pages 38 to 54 Table 16.66 to 16.68, Page 104 to 106
Dilution linearity	Accuracy (%bias) Digoxin 1000 nmol/L (Dilution Factor of 20-fold) Furosemide 2000 nmol/L (Dilution Factor of 20-fold) Rosuvastatin 2000 nmol/L (Dilution Factor of 20-fold) Precision (%CV) Digoxin 1000 nmol/L (Dilution Factor of 20-fold) Furosemide 2000 nmol/L (Dilution Factor of 20-fold) Rosuvastatin 2000 nmol/L (Dilution Factor of 20-fold)	 5.00% 10.00% 9.00% 2.83% 4.39% 6.88%	Study/Assay No. CP200201 Table 16.69, Page 107 Table 16.70, Page 108 Table 16.71, Page 109 Table 16.69, Page 107 Table 16.70, Page 108 Table 16.71, Page 109
Whole blood stability	Difference to Reference (%) Digoxin: 4 hours at ambient temperature (0.300 and 75.0 nmol/L) 4 hours in ice bath (0.300 and 75.0 nmol/L) Furosemide : 4 hours at ambient temperature (0.600 and 150 nmol/L) **Not passed (also not passed after 1h00 and 2h00 of storage)** 4 hours in ice bath (0.600 and 150 nmol/L) Rosuvastatin : 4 hours at ambient temperature (0.600 and 150 nmol/L) 4 hours in ice bath (0.600 and 150 nmol/L)	 2.14 and 3.82% 10.89 and 6.18% **-22.36 and -25.67%** 6.11 and 0.69% 4.36 and 3.53% 2.90 and 1.26%	Study/Assay No. CP200201 Table 16.115, Page 150 Table 16.115, Page 150 Table 16.116, Page 151 Table 16.116, Page 151 Table 16.117, Page 152 Table 16.117, Page 152

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

表 5.1.3: 23 ヒト血漿中ジゴキシン及びフロセミド及びロスバスタチンの定量法バリデーション（続き）

Benchtop stability	24 hours at ambient temperature Accuracy (%bias) Digoxin: 0.300 and 75.0 nmol/L Furosemide: 0.600 and 150 nmol/L Rosuvastatin: 0.600 and 150 nmol/L	 9.33 and 1.33% 7.67 and 6.00% 11.50and 6.00%	Study/Assay No. CP200201 Table 16.106, Page 141 Table 16.107, Page 142 Table 16.108, Page 143
Extract stability	Not Applicable	Not Applicable	Not Applicable
Freeze-thaw stability	6 freeze/thaw cycles (-24°C±6°C / ambient T°C) Accuracy (%bias) Digoxin: 0.300 and 75.0 nmol/L Furosemide: 0.600 and 150 nmol/L Rosuvastatin: 0.600 and 150 nmol/L	 13.00 and 6.93% 4.50 and 8.67% 14.33 and 3.33%	Study/Assay No. CP200201 Table 16.103, Page 138 Table 16.104, Page 139 Table 16.105, Page 140
Long-term storage	756 days at -24°C±6°C Accuracy (%bias) Digoxin: 0.300 and 75.0 nmol/L, Furosemide: 0.600 and 150 nmol/L, Rosuvastatin: 0.600 and 150 nmol/L **Not passed** 84 days at -24°C±6°C Rosuvastatin: 0.600 and 150 nmol/L	 1.00 and -4.53% 9.33 and 6.67% **20.33** and 9.33% 14.50 and 7.33%	Study/Assay No. CP200202 Table 16.11, Page 27 Table 16.12, Page 28 Table 16.13, Page 29 Study/Assay No. CP200201 Table 16.114, Page 149
Reinjection reproducibility	88 hours at +10°C Accuracy (%bias) Digoxin: 0.100, 0.300, 30.0 and 75.0 nmol/L. Furosemide: 0.200, 0.600, 60.0 and 150 nmol/L. Rosuvastatin: 0.200, 0.600, 60.0 and 150 nmol/L.	 -4.40, 2.00, -1.67 and -4.67% 8.00, 8.67, 2.67 and 3.33% 1.50, 9.00, 1.67 and -0.67%	Study/Assay No. CP200201 Table 16.81, Page 116 Table 16.82, Page 117 Table 16.83, Page 118
Stability of stock solutions	At 1000 µmol/L, in methanol and glass tube protected from light Difference to Reference (%) Digoxin 16 hours at room temperature 106 days at +5°C±3°C Furosemide 16 hours at room temperature 106 days at +5°C±3°C Rosuvastatin 16 hours at room temperature 57 days at +5°C±3°C 106 days at +5°C±3°C **Not passed**	 0.82% 0.00% 2.01% 3.17% 4.51% 3.36% **5.46%**	Study/Assay No. CP200201 Table 16.86, Page 121 Table 16.85, Page 120 Table 16.89, Page 124 Table 16.88, Page 123 Table 16.93, Page 128 Table 16.91, Page 126 Table 16.92, Page 127

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

表 5.1.3: 23 ヒト血漿中ジゴキシン及びフロセミド及びロスバスタチンの定量法バリデーション（続き）

Stability of working solutions	In methanol/water (1/1; v/v) and glass tube protected from light Difference to Reference (%) Digoxin – 33 days at +5°C±3°C from 2.50 to 25000 nmol/L 49 days at +5°C±3°C from 2.50 to 25000 nmol/L Furosemide – 33 days at +5°C±3°C from 5.00 to 50000 nmol/L 49 days at +5°C±3°C from 5.00 to 50000 nmol/L Rosuvastatin – 33 days at +5°C±3°C from 5.00 to 50000 nmol/L 49 days at +5°C±3°C from 5.00 to 50000 nmol/L **Not passed**	 1.18 and 2.73% 7.76 and 2.40% -1.32 and -0.12% 2.40 and 3.80% 4.32 and -1.48% **16.19%** and 4.33%	Study/Assay No. CP200201 Table 16.94, Page 129 Table 16.95, Page 130 Table 16.96, Page 131 Table 16.97, Page 132 Table 16.98, Page 133 Table 16.99, Page 134
Recovery	Recovery (%) Digoxin 0.300, 30.0 and 75.0 nmol/L Furosemide 0.600, 60.0 and 150 nmol/L Rosuvastatin 0.600, 60.0 and 150 nmol/L	 92.61, 83.51 and 89.33% 83.34, 81.75 and 84.40% 86.42, 82.76 and 85.54%	Study/Assay No. CP200201 Table 16.45, Page 83 Table 16.46, Page 84 Table 16.47, Page 85
Carry over	Due to the increasing of the carryover on rosuvastatin, chromatographic conditions were changed from run No. 12		Section 11.5, Page 23
Additional experiments if applicable	Not Applicable		Not Applicable

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

表 5.1.3: 24 ヒト尿中ジゴキシン及びフロセミド及びロスバスタチンの定量法バリデーション

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Development and validation of an LC-MS/MS method for the determination of digoxin, furosemide and rosuvastatin in human urine; Study/Assay No. CP200205 [CTD 5.3.1.4-64_n00288342] Complementary validation of an LC-MS/MS method for the determination of digoxin, furosemide and rosuvastatin in human urine; Study/Assay No. CP200206 [CTD 5.3.1.4-65_n00306289]		
Method description	Dilution followed by HPLC with tandem mass spectrometric detection		
Materials used for standard calibration curve and concentration	Pools of blank human urine Digoxin: 1.00, 2.50, 10.0, 20.0, 100, 250, 500, 1000 nmol/L Furosemide: 3.00, 7.50, 30.0, 60.0, 300, 750, 1500, 3000 nmol/L Rosuvastatin: 10.0, 25.0, 100, 200, 1000, 2500, 5000, 10000 nmol/L		
Validated assay range	Digoxin: 1.00 - 1000 nmol/L Furosemide: 3.00 - 3000 nmol/L Rosuvastatin: 10.0 - 10000 nmol/L		
Material used for quality controls (QCs) and concentration	Pools of blank human urine Digoxin: 1.00, 3.00, 300 and 750 nmol/L. QC Dil 10000 nmol/L Furosemide: 3.00, 9.00, 900 and 2250 nmol/L. QC Dil 10000 nmol/L Rosuvastatin: 10.0, 30.0, 3000 and 7500 nmol/L. QC Dil 20000 nmol/L		
Source and lot of reagents	Digoxin: Batch BCBX1189, Retest Date: [redacted]20[redacted] Batch BCCF1947, Retest Date: [redacted]20[redacted] Furosemide: Batch MKCM2678, Retest Date: [redacted]20[redacted] Rosuvastatin calcium salt: Batch 1-ZPK-95-1, Retest Date: [redacted]20[redacted] extended to [redacted]20[redacted] Batch 6-SSC-177-1, Retest Date: [redacted]20[redacted] [$^{2}H_3$]-Digoxin: Batch HL-ALS-12-059-P7, Retest Date: [redacted]20[redacted] extended to [redacted]20[redacted] Furosemide-D_5: Batch C-197, Retest Date: [redacted]20[redacted] [^{13}C,$^{2}H_4$]-Rosuvastatin sodium salt: Batch TF-ALS-12-076-P1, Retest Date: [redacted]20[redacted] extended to [redacted]20[redacted]		
Regression model and weighting	All calibration curves were fitted with a linear $1/x^2$ weighting.		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location**
Standard calibration curve performance over all runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ Digoxin: 1.00 - 1000 nmol/L Furosemide: 3.00 - 3000 nmol/L Rosuvastatin: 10.0 - 10000 nmol/L	8 standards	Study/Assay No. CP200205 Table 9.1, Page 14
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ Digoxin: 1.00 - 1000 nmol/L Furosemide: 3.00 - 3000 nmol/L Rosuvastatin: 10.0 - 10000 nmol/L	 -3.60 to 3.00% -1.33 to 2.13% -4.80 to 3.00%	Study/Assay No. CP200205 Table 16.14, Page 38 Table 16.15, Page 39 Table 16.16, Page 40
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ Digoxin: 1.00 - 1000 nmol/L Furosemide: 3.00 - 3000 nmol/L Rosuvastatin: 10.0 - 10000 nmol/L	 -3.00 to 4.00% -2.17 to 2.67% -2.00 to 3.20%	Study/Assay No. CP200206 Table 16.2, Page 18 Table 16.3, Page 19 Table 16.4, Page 20

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

表 5.1.3: 24 ヒト尿中ジゴキシン及びフロセミド及びロスバスタチンの定量法バリデーション（続き）

Standard calibration curve performance over all runs (continued)	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ Digoxin: 1.00 - 1000 nmol/L Furosemide: 3.00 - 3000 nmol/L Rosuvastatin: 10.0 - 10000 nmol/L	 ≤ 7.63% ≤ 8.05% ≤ 4.37%	Study/Assay No. CP200205 Table 16.14, Page 38 Table 16.15, Page 39 Table 16.16, Page 40
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ Digoxin: 1.00 - 1000 nmol/L Furosemide: 3.00 - 3000 nmol/L Rosuvastatin: 10.0 - 10000 nmol/L	 ≤ 7.16% ≤ 6.91% ≤ 10.61%	Study/Assay No. CP200206 Table 16.2, Page 18 Table 16.3, Page 19 Table 16.4, Page 20
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) in 4 QCs Digoxin: 1.00, 3.00, 300 and 750 nmol/L Furosemide: 3.00, 9.00, 900 and 2250 nmol/L Rosuvastatin: 10.0, 30.0, 3000 and 7500 nmol/L	 -2.00 to 3.67% -3.00 to 3.00% -4.60 to 3.00%	Study/Assay No. CP200205 Table 16.20, Page 44 Table 16.21, Page 45 Table 16.22, Page 46
	Inter-batch %CV Digoxin: 1.00, 3.00, 300 and 750 nmol/L Furosemide: 3.00, 9.00, 900 and 2250 nmol/L Rosuvastatin: 10.0, 30.0, 3000 and 7500 nmol/L	 ≤ 13.27% ≤ 13.85% ≤ 4.97%	Study/Assay No. CP200205 Table 16.20, Page 44 Table 16.21, Page 45 Table 16.22, Page 46
Selectivity & matrix effect	Selectivity, 6 lots tested Digoxin, Furosemide, Rosuvastatin, [$^{2}H_3$]-Digoxin, Furosemide-D_5, [^{13}C,$^{2}H_4$]-Rosuvastatin Matrix Factor, 6 lots tested, ISTD normalized Matrix Factor Digoxin 3.00 and 750 nmol/L Furosemide 9.00 and 2250 nmol/L Rosuvastatin 30.0 and 7500 nmol/L	 passed 0.87 and 0.90 %CV 11.42 and 11.13 1.02 and 1.09 %CV 12.73 and 6.33 1.00 and 0.97 %CV 3.42 and 4.15	Study/Assay No. CP200205 Table 16.2 to 16.13, Page 26 to 37 Table 16.29, Page 53 Table 16.30, Page 54 Table 16.31, Page 55
Interference & specificity	Digoxin, Furosemide, Rosuvastatin, [$^{2}H_3$]-Digoxin, Furosemide-D_5, [^{13}C,$^{2}H_4$]-Rosuvastatin:	no significant interference noted from analytes no significant interference noted from analytes	Study/Assay No. CP200205 Table 16.8 to 16.10, Page 32 to 34 Table 16.11 to 16.13, Page 35 to 37

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

表 5.1.3: 24 ヒト尿中ジゴキシン及びフロセミド及びロスバスタチンの定量法バリデーション（続き）

Hemolysis effect	Not Applicable	Not Applicable	Not Applicable
Lipemic effect	Not Applicable	Not Applicable	Not Applicable
Dilution linearity	Accuracy (%bias) Digoxin 10000 nmol/L (Dilution Factor of 20-fold) Furosemide 10000 nmol/L (Dilution Factor of 20-fold) Rosuvastatin 20000 nmol/L (Dilution Factor of 20-fold) Precision (%CV) Digoxin 10000 nmol/L (Dilution Factor of 20-fold) Furosemide 10000 nmol/L (Dilution Factor of 20-fold) Rosuvastatin 20000 nmol/L (Dilution Factor of 20-fold)	 4.00% 1.00% 2.50% 4.26% 1.58% 3.79%	Study/Assay No. CP200205 Table 16.38, Page 62 Table 16.39, Page 63 Table 16.40, Page 64 Table 16.38, Page 62 Table 16.39, Page 63 Table 16.40, Page 64
Whole blood stability	Not Applicable	Not Applicable	Not Applicable
Short-term stability (benchtop and at +5°C±3°C)	72 hours at ambient temperature Accuracy (%bias) Digoxin 3.00 and 750 nmol/L Furosemide 9.00 and 2250 nmol/L Rosuvastatin 30.0 and 7500 nmol/L 72 hours at +5°C±3°C Accuracy (%bias) Digoxin 3.00 and 750 nmol/L Furosemide 9.00 and 2250 nmol/L Rosuvastatin 30.0 and 7500 nmol/L	 3.00 and 2.53% 1.00 and -1.78% 3.67 and 2.67% 12.33 and 2.93% -2.56 and 0.89% 3.33 and 2.67%	Study/Assay No. CP200205 Table 16.59, Page 80 Table 16.60, Page 81 Table 16.61, Page 82 Table 16.62, Page 83 Table 16.63, Page 84 Table 16.64, Page 85
Extract stability	Not requested by the sponsor	Not Applicable	Not Applicable
Freeze-thaw stability	6 freeze/thaw cycles (-24°C±6°C / ambient T°C) Accuracy (%bias) Digoxin 3.00 and 750 nmol/L Furosemide 9.00 and 2250 nmol/L Rosuvastatin 30.0 and 7500 nmol/L	 -2.33 and -2.53% -12.00 and -4.00% 0.00 and 1.87%	Study/Assay No. CP200205 Table 16.56, Page 77 Table 16.57, Page 78 Table 16.58, Page 79
Long-term storage	746 days at -24°C±6°C Accuracy (%bias) Digoxin 3.00 and 750 nmol/L Furosemide 9.00 and 2250 nmol/L Rosuvastatin 30.0 and 7500 nmol/L	 -8.67 and -7.33% -11.78 and -7.56% -5.00 and -1.73%	Study/Assay No. CP200206 Table 16.11, Page 27 Table 16.12, Page 28 Table 16.13, Page 29
Reinjection reproducibility	85 hours at +10°C Accuracy (%bias) Digoxin: 1.00, 3.00, 300 and 750 nmol/L. Furosemide: 3.00, 9.00, 900 and 2250 nmol/L Rosuvastatin: 0.200, 0.600, 60.0 and 150 nmol/L.	 -5.80, 10.00, 3.00 and -1.07% 6.33, -0.89, 0.56 and 3.11% -2.50, 1.67, 0.33 and 0.00%	Study/Assay No. CP200205 Table 16.41, Page 65 Table 16.44, Page 67 Table 16.47, Page 69

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

表 5.1.3: 24 ヒト尿中ジゴキシン及びフロセミド及びロスバスタチンの定量法バリデーション（続き）

Stability of stock solution	At 1000 µmol/L, in methanol and glass tube protected from light Digoxin (Source: [redacted] France Study No. CP200201) 16 hours at room temperature 106 days at +5°C±3°C Furosemide (Source: [redacted] France Study No. CP200201) 16 hours at room temperature 106 days at +5°C±3°C Rosuvastatin: (Source: [redacted] France Study No. CP200201) 16 hours at room temperature 57 days at +5°C±3°C	Passed acceptance	See human plasma method validation CP200201 [CTD 5.3.1.4-62_n00287985]
Stability of working solutions	In methanol/water (1/1; v/v) and glass tube protected from light Difference to Reference (%) Digoxin 27 days at +5°C±3°C from 2.50 to 25000 nmol/L Furosemide 27 days at +5°C±3°C from 5.00 to 50000 nmol/L Rosuvastatin 27 days at +5°C±3°C from 5.00 to 50000 nmol/L	 0.97 and 5.04% -1.01 and 2.23% -1.65 and 2.43%	Study/Assay No. CP200205 Table 16.50, Page 71 Table 16.51, Page 72 Table 16.52, Page 73
Recovery	Recovery (%) Digoxin: 3.00, 300 and 750 nmol/L Furosemide: 9.00, 900 and 2250 nmol/L Rosuvastatin: 30.0, 3000 and 7500 nmol/L	 97.69, 101.46 and 100.45% 100.64, 100.66 and 100.68% 97.91, 102.11 and 102.48%	Study/Assay No. CP200205 Table 16.23, Page 47 Table 16.24, Page 48 Table 16.25, Page 49
Carry over	Digoxin: carryover determined was < 20% in the first blank sample after ULOQ. Furosemide: carryover determined was < 20% in the first blank sample after ULOQ. Rosuvastatin: carryover determined was < 20% in the first blank sample after ULOQ.		Study/Assay No. CP200205 Section 11.5, Page 16
Additional experiments if applicable	Not applicable		Not applicable

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

表 5.1.3: 25 ヒト血漿中メトホルミン定量法バリデーション

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Development and validation of an LC-MS/MS method for the determination of metformin in human plasma; Study/Assay No. CP200203 [CTD 5.3.1.4-66_n00285073] Complementary validation of an LC-MS/MS method for the determination of metformin in human plasma; Study/Assay No. CP200204 [CTD 5.3.1.4-67_n00300448]		
Method description	Solid Phase Extraction (SPE) followed by HPLC with tandem mass spectrometric detection		
Materials used for standard calibration curve and concentration	Pools of blank human plasma obtained from blood collected on K_2-EDTA Metformin: 1.00, 5.00, 10.0, 50.0, 100, 200, 500 and 1000 nmol/L		
Validated assay range	Metformin: 1.00 – 1000 nmol/L		
Material used for quality controls (QCs) and concentration	Pools of blank human plasma obtained from blood collected on K_2-EDTA Metformin: 1.00, 3.00, 300 and 750 nmol/L. QC Dil 4000 nmol/L		
Source and lot of reagents	Metformin hydrochloride Batch 1-MJS-112-1, Retest Date: [redacted]20[redacted] Metformin-D_6 hydrochloride Batch M-206, Retest Date: [redacted]20[redacted]		
Regression model and weighting	All calibration curves were fitted with a linear $1/x^2$ weighting.		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location**
Standard calibration curve performance over all runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ Metformin: 1.00 – 1000 nmol/L	8 standards	Study/Assay No. CP200203 Table 9.1, Page 13
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ Metformin: 1.00 – 1000 nmol/L	-4.70 to 5.00%	Study/Assay No. CP200203 Table 16.6, Page 27
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ Metformin: 1.00 – 1000 nmol/L	-2.00 to 1.20%	Study/Assay No. CP200204 Table 16.2, Page 16
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ Metformin: 1.00 – 1000 nmol/L	≤ 6.36%	Study/Assay No. CP200203 Table 16.6, Page 27
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ Metformin: 1.00 – 1000 nmol/L	≤ 4.84%	Study/Assay No. CP200204 Table 16.2, Page 16
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) in 4 QCs Metformin: 1.00, 3.00, 300 and 750 nmol/L	-11.00 to -3.00%	Study/Assay No. CP200203 Table 16.8, Page 29-30
	Inter-batch %CV Metformin: 1.00, 3.00, 300 and 750 nmol/L	≤ 3.40%	Study/Assay No. CP200203 Table 16.8, Page 29-30

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

表 5.1.3: 25 ヒト血漿中メトホルミン定量法バリデーション（続き）

Selectivity & matrix effect	Selectivity, 8 lots tested (including one haemolysed and one lipaemic samples) Metformin Metformin-D_6 Matrix Factor, 10 lots tested (including two haemolysed and two lipaemic samples), ISTD normalized Matrix Factor Metformin 3.00 and 750 nmol/L	 passed passed 0.98 and 1.01 %CV 2.11 and 1.03%	Study/Assay No. CP200203 Table 16.2, Page 23 Table 16.3, Page 24 Table 16.13, Page 35
Interference & specificity	Metformin Metformin-D_6	no significant interference noted from digoxin, furosemide and rosuvastatin no significant interference noted from digoxin, furosemide and rosuvastatin	Study/Assay No. CP200203 Table 16.4, Page 25 Table 16.5, Page 26
Hemolysis and Lipemic effect	Metformin Metformin-D_6	No impact noted on selectivity No impact noted on matrix effect	Study/Assay No. CP200203 Table 16.2, Page 23 Table 16.3, Page 24 Table 16.13, Page 35
Dilution linearity	Accuracy (%bias) Metformin 4000 nmol/L (Dilution Factor of 10-fold) Precision (%CV) Metformin 4000 nmol/L (Dilution Factor of 10-fold)	 3.50% 4.76%	Study/Assay No. CP200203 Table 16.14, Page 36 Table 16.14, Page 36
Whole blood stability	Difference to Reference (%) Metformin 4 hours at ambient temperature (3.00 and 750 nmol/L) Metformin 4 hours in ice bath (3.00 and 750 nmol/L)	 -2.53 and -2.04% -3.09 and -1.59%	Study/Assay No. CP200203 Table 16.23, Page 44 Table 16.24, Page 45
Benchtop stability	Accuracy (%bias) Metformin 20 hours at ambient temperature: 3.00 and 750 nmol/L	 -9.67 and -6.00%	Study/Assay No. CP200203 Table 16.21, Page 42
Extract stability	Not applicable	Not applicable	Not applicable

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

表 5.1.3: 25 ヒト血漿中メトホルミン定量法バリデーション（続き）

Freeze-thaw stability	Accuracy (%bias) Metformin 6 F/T cycles (-24±6°C / ambient T°C) : 3.00 and 750 nmol/L	-11.67 and -4.27%	Study/Assay No. CP200203 Table 16.20, Page 41
Long-term storage	Accuracy (%bias) Metformin 742 days at -24±6°C (3.00 and 750 nmol/L)	-7.00 and -5.33%	Study/Assay No. CP200204 Table 16.5, Page 19
Reinjection reproducibility	Accuracy (%bias) Metformin 113 hours à +10°C (1.00, 3.00, 300 and 750 nmol/L)	-10.00, -9.00, -3.00 and -3.60%	Study/Assay No. CP200203 Table 16.15, Page 37
Stability of stock solution	Metformin (2500 µg/mL) in acetonitrile/water (50/50; v/v) and glass tube protected from light - 23 hours at room temperature Metformin (2500 µg/mL) in acetonitrile/water (50/50; v/v) and glass tube protected from light - 37 days at +5 ±3°C	Passed acceptance criteria	See validation high range: CP185196 [n00266545]
Stability of working solutions	Difference to Reference (%) Metformin: from 25 nmol/L to 125000 nmol/L in acetonitrile/water (50/50; v/v) and glass tube protected from light, 18 days at +5±3°C	-0.82% and -0.64%	Study/Assay No. CP200203 Table 16.18, Page 39
Recovery	Recovery (%) Metformin: 3.00, 300 and 750 nmol/L	100.39, 95.67 and 96.77%	Study/Assay No. CP200203 Table 16.9, Page 31
Carry over	Metformin: carryover determined was < 20% in the first blank sample after ULOQ.		Not applicable
Additional experiments if applicable	Not applicable		Not applicable

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

表 5.1.3: 26 ヒト尿中メトホルミン定量法バリデーション

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Development and validation of an LC-MS/MS method for the determination of metformin in human urine; Study/Assay No. CP200293 [CTD 5.3.1.4-68_n00284956] Complementary validation of an LC-MS/MS method for the determination of metformin in human urine; Study/Assay No. CP200294 [CTD 5.3.1.4-69_n00300531]		
Method description	Dilution followed by HPLC with tandem mass spectrometric detection		
Materials used for standard calibration curve and concentration	Pools of blank human urine Metformin: 0.400, 1.00, 4.00, 10.0, 40.0, 100, 200 and 400 µmol/L		
Validated assay range	Metformin: 0.400 – 400 µmol/L		
Material used for quality controls (QCs) and concentration	Pools of blank human urine Metformin: 0.400, 1.20, 120 and 300 µmol/L. QC Dil 800 µmol/L		
Source and lot of reagents	Metformin hydrochloride Batch 1-MJS-112-1, Retest Date: [redacted]20[redacted] Metformin -D_6 hydrochloride Batch M-206, Retest Date: [redacted]20[redacted]		
Regression model and weighting	All calibration curves were fitted with a linear $1/x^2$ weighting.		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location**
Standard calibration curve performance over all runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ Metformin: 0.400 – 400 µmol/L	8 standards	Study/Assay No. CP200293 Table 9.1, Page 12
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ Metformin: 0.400 – 400 µmol/L	-3.25 to 3.00%	Study/Assay No. CP200293 Table 16.6, Page 25
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ Metformin: 0.400 – 400 µmol/L	-2.25 to 3.00%	Study/Assay No. CP200294 Table 16.2, Page 16
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ Metformin: 0.400 – 400 µmol/L	≤ 5.70%	Study/Assay No. CP200293 Table 16.6, Page 25
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ Metformin: 0.400 – 400 µmol/L	≤ 3.56%	Study/Assay No. CP200294 Table 16.2, Page 16
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) in 4 QCs Metformin: 0.400, 1.20, 120 and 300 µmol/L	-3.00 to 1.67%	Study/Assay No. CP200293 Table 16.8, Page 27
	Inter-batch %CV Metformin: 0.400, 1.20, 120 and 300 µmol/L	≤ 6.46%	Study/Assay No. CP200293 Table 16.8, Page 27
Selectivity & matrix effect	Selectivity, 6 lots tested Metformin Metformin-D_6 Matrix Factor, 6 lots tested, ISTD normalized Matrix Factor Metformin 1.20 and 300 µmol/L	 passed passed 1.01 and 1.02 %CV 1.40 and 0.96%	Study/Assay No. CP200293 Table 16.2, Page 21 Table 16.3, Page 22 Table 16.13, Page 32

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

表 5.1.3: 26 ヒト尿中メトホルミン定量法バリデーション（続き）

Interference & specificity	Metformin	no significant interference noted from digoxin, furosemide and rosuvastatin	Study/Assay No. CP200293 Table 16.4, Page 23
	Metformin-D_6	no significant interference noted from digoxin, furosemide and rosuvastatin	Table 16.5, Page 24
Hemolysis effect	Not applicable	Not applicable	Not applicable
Lipemic effect	Not applicable	Not applicable	Not applicable
Dilution linearity	Accuracy (%bias) Metformin 800 µmol/L (Dilution Factor of 10-fold)	-11.13%	Study/Assay No. CP200293 Table 16.14, Page 33
	Precision (%CV) Metformin 800 µmol/L (Dilution Factor of 10-fold)	8.86%	Table 16.14, Page 33
Whole blood stability	Not applicable	Not applicable	Not applicable
Short-term stability (benchtop and at +5±3°C)	Accuracy (%bias) Metformin 72 hours and 30 minutes at ambient temperature (1.20 and 300 µmol/L)	0.00 and -0.33%	Study/Assay No. CP200293 Table 16.23, Page 41
	Metformin 72 hours and 30 minutes at +5±3°C (1.20 and 300 µmol/L)	-0.83 and 0.67%	Table 16.24, Page 42
Extract stability	Not applicable	Not applicable	Not applicable
Freeze-thaw stability	Accuracy (%bias) Metformin 6 F/T cycles (at -24±6°C / ambient T°C) : 1.20 and 300 µmol/L	1.67 and 1.67%	Study/Assay No. CP200293 Table 16.22, Page 40
Long-term storage	Accuracy (%bias) Metformin 735 days at -24±6°C (1.20 and 300 µmol/L)	-8.33 and -8.67%	Study/Assay No. CP200294 Table 16.5, Page 19
Reinjection reproducibility	Accuracy (%bias) Metformin 113 hours à +10°C (0.400, 1.20, 120 and 300 µmol/L)	-2.75, 1.67, -1.67 and -7.33%	Study/Assay No. CP200293 Table 16.15, Page 34
Stability of stock solution	Difference to Reference (%) Metformin (40000 µmol/L) in acetonitrile/water (50/50; v/v) and glass tube protected from light, 26 hours at room temperature	-1.18%	Study/Assay No. CP200293 Table 16.18, Page 36
	Metformin (40000 µmol/L) in acetonitrile/water (50/50; v/v) and glass tube protected from light, 28 days at +5±3°C	0.45%	Table 16.19, Page 37

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

表 5.1.3: 26 ヒト尿中メトホルミン定量法バリデーション（続き）

Stability of working solution	Difference to Reference (%) Metformin: from 10.0 µmol/L to 10000 µmol/L in acetonitrile/water (50/50; v/v) and glass tube protected from light - 28 days at +5±3°C	-8.44% and 1.12%	Study/Assay No. CP200293 Table 16.20, Page 38
Recovery	Recovery (%) Metformin: 1.20, 120 and 300 µmol/L	92.28, 96.31 and 93.03%	Study/Assay No. CP200293 Table 16.9, Page 28
Carry over	Metformin: carryover determined was < 20% in the first blank sample after ULOQ.		Not applicable
Additional experiments if applicable	Not applicable		Not applicable

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

5.1.4 その他の化合物：臨床試験における定量法の要約

表 5.1.4: 1 1479-0001 試験における定量法の要約：4β-ヒドロキシコレステロール

Method performance in trial 1479-0001 **Part: Report at the timepoint of Primary Analysis of BI 1810631– Plasma and Urine [CTD 5.3.1.4-32_c44809936]**		
Assay passing rate	19 out of 22 runs are accepted (trial runs excluded)	Table 10: 40
Standard curve performance	Cumulative bias range in study: -2.5 to 2.8% Cumulative precision: in study: ≤ 5.3% CV	Table 10: 21
QC performance	4-beta hydroxycholesterol Cumulative bias range: 0.5 to 0.8% Cumulative precision: ≤ 6.9% CV Endogenous 4-beta hydroxycholesterol Cumulative bias range: -3.1 to -0.9% Cumulative precision: ≤ 5.0% CV	Table 10: 29 Table 10: 30
Method reproducibility	A total of 80 plasma samples (11.6% of the total plasma samples analysed for 4-beta hydroxycholesterol) were selected for ISR for 4-beta hydroxycholesterol. There were 78 samples (97.5%) which generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration meeting the acceptance criteria.	Chapter 4.13 page 56
Study sample analysis/ stability	All plasma samples analysed for 4-beta hydroxycholesterol were analysed within the known stability period of 400 days when stored at -50°C to -90°C (4BCHHPC) or 1398 days, when stored at -50°C to -90°C (low range (4 to 100 µg/L). The low range stability data was used to support 26 samples that were received after 400 days storage and generated concentration data <100 µg/L.	Chapter 4.7 page 53
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Cumulative bias range: -5.3 to 9.3%	Table 10: 4

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

表 5.1.4: 2 1479-0001 試験における定量法の要約：コプロポルフィリン I，コプロポルフィリン III

Method performance in trial 1479-0001 Part: Analytical Report – Coproporphyrin I + Coproporphyrin III in Human Plasma [CTD 5.3.1.4-34_c41347848]		
Assay passing rate	24 out of 26 sample runs are accepted	Table 3.1: 1
Standard curve performance	Coproporphyrin I Cumulative bias range in study: -2.5 to 2.0% Cumulative precision: in study: ≤ 6.4% CV Coproporphyrin III Cumulative bias range in study: -3.8 to 1.5% Cumulative precision: in study: ≤ 6.0% CV	Table 8: 6 Table 8: 7
QC performance	Coproporphyrin I Cumulative bias range: -8.4 to 7.6% Cumulative precision: ≤ 11.9% CV Coproporphyrin III Cumulative bias range: -13.5 to 3.5% Cumulative precision: ≤ 14.7% CV	Table 8: 16 Table 8: 17
Method reproducibility	A total of 140 samples were selected for ISR and reanalyzed. At timepoint of this interim report, 94 of 140 (67.1%) selected samples for coproporphyrin I and 102 of 140 (72.9%) selected samples for coproporphyrin III were within ±25.0% deviation	Chapter 3.3 page 27
Study sample analysis/ stability	All samples were stored at -75°C ± 15°C upon arrival. The documented stability data for this analyte is 731 days at -75°C ± 15°C. One sample was analyzed outside the validated stability. No result is given for this sample in the data file.	Executive Summary page 10
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Done but not listed separately	

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

表 5.1.4: 3 1479-0001 試験における定量法の要約：1-N-メチルニコチンアミド

Method performance in Trial 1479-0001 Part: Analytical Report – 1-Methylnicotinamide in human urine [CTD 5.3.1.4-35_c41347849]		
Assay passing rate	12 out of 13 sample runs are accepted	Table 3.1: 1
Standard curve performance	Cumulative bias range in study: -1.9 to 5.1% Cumulative precision: in study: ≤ 8.8% CV	Table 8: 4
QC performance	Cumulative bias range: -5.7 to 1.8% Cumulative precision: ≤ 6.4% CV	Table 8: 9
Method reproducibility	A total of 80 samples (10% of samples analyzed for NMN) were selected for incurred sample reproducibility. 75 samples (93.8%) generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration.	Chapter 3.3 page 30
Study sample analysis/ stability	All samples were stored at -75°C ± 15°C upon arrival and analyzed within established stability. The documented stability data for this analyte is 720 days at -75°C ± 15°C.	Executive Summary page 10
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Done but not listed separately	

表 5.1.4: 4 1479-0003 試験における定量法の要約：ラベプラゾール

Method performance in trial 1479-0003 Part: Analytical-Final Report – BI 1810631– Plasma [CTD 5.3.1.4-36_c40238758]		
Assay passing rate	Rabeprazole: 4 out of 4 runs are accepted.	Table 9: 22
Standard curve performance	Cumulative bias range in study: -3.3 to 4.7% Cumulative precision: in study: ≤ 6.9% CV	Table 9: 11
QC performance	Cumulative bias range: 0.9 to 6.2% Cumulative precision: ≤ 6.5% CV	Table 9: 15
Method reproducibility	A total of 24 plasma samples (55% of samples analyzed for Rabeprazole from 11 subjects) were selected for incurred sample reproducibility. 24 samples (100%) generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration.	Table 9: 21
Study sample analysis/ stability	Rabeprazole clinical plasma samples, calibration standards and QC samples were analysed within the known stability period of 77 days when stored at -10°C to -30°C.	Chapter 4.5 page 23
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Cumulative bias range: -2.7 to 2.7% Cumulative precision: ≤ 3.0% CV (8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ.)	Table 9: 2

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

表 5.1.4: 5 1479-00011 試験における定量法の要約：4β-ヒドロキシコレステロール（血漿中），コルチゾール及び 6ß-ヒドロキシコルチゾール（尿中）

Method performance in trial 1479-0011 Part: Analytical-Final Report BI 1810631 and 4-beta hydroxycholesterol – Plasma; cortisol and 6 beta hydroxycortisol – Urine [CTD 5.3.1.4-40_c43437450]		
Assay passing rate	4-beta hydroxycholesterol: 4 out of 4 runs are accepted. 6-beta-hydroxycortisol, Cortisol: 2 out of 2 runs are accepted.	Table 9: 30
Standard curve performance	4-beta hydroxycholesterol: Cumulative bias range: -1.8 to 2.0% Cumulative precision: ≤ 6.4% CV 6-beta-hydroxycortisol, Cortisol: Cumulative bias range: -2.0 to 2.3%, -4.1 to 1.8%, Cumulative precision: ≤ 7.1% CV, ≤ 6.2% CV	Table 9: 9 Table 9: 11, Table 9: 10
QC performance	4-beta hydroxycholesterol: Cumulative bias range: -5.3 to 0.8% Cumulative precision: ≤ 6.7% CV 6-beta-hydroxycortisol, Cortisol: Cumulative bias range: -1.3 to 6.5%, -5.3 to 4.4% Cumulative precision: ≤ 6.5% CV, ≤ 6.2% CV	Table 9: 17, Table 9: 18 Table 9: 20, Table 9: 19
Method reproducibility	4-beta hydroxycholesterol: A total of 24 plasma samples (17.8% of the total plasma samples analysed for 4-beta hydroxycholesterol) were selected for ISR for 4-beta hydroxycholesterol. There were 24 samples (100%) which generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration meeting the acceptance criteria. 6-beta-hydroxycortisol, Cortisol: A total of 24 urine samples (17.8% of the total urine samples analysed) were selected for ISR for cortisol and 6-beta-hydroxycortisol. There were 23 samples (95.8%) which generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration for cortisol. There were 24 samples (100%) which generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration for 6-beta-hydroxycortisol. The acceptance criteria were met for both analytes.	Table 9: 27 Table 9: 29, Table 9: 28
Study sample analysis/ stability	4-beta hydroxycholesterol: All plasma samples analysed for 4-beta hydroxycholesterol were analysed within the known stability period of 400 days when stored at -50°C to -90°C. 6-beta-hydroxycortisol, Cortisol: All urine samples were analysed within the known stability period of 716 days (for cortisol) and within the known stability period of 218 days (for 6-beta-hydroxycortisol) when stored at -10°C to -30°C.	Chapter 4.5 page 29
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	4-beta hydroxycholesterol: Cumulative bias range: -8.5 to 3.6% (9 standard calibrators from LLOQ to ULOQ) No A&P run performed in the study for 6-beta-hydroxycortisol, Cortisol	Table 9: 2

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

表 5.1.4: 6 1479-00011 試験における定量法の要約：カルバマゼピン

Method performance in Trial 1479-0011 Part: Analytical Report – Carbamazepine in Human Plasma [CTD 5.3.1.4-41_c43437449]		
Assay passing rate	3 out of 3 runs are accepted	Table 3.1: 1
Standard curve performance	Cumulative bias range: -3.6 to 4.9%, Accuracy: 96.4 to 104.9% Cumulative precision: ≤ 7.3% CV	Table 8: 3
QC performance	Cumulative bias range: -1.0 to 2.1%, Accuracy: 99.0 to 102.1% Cumulative precision: ≤ 5.5% CV	Table 8: 8
Method reproducibility	A total of 20 samples (15% of the total plasma samples analysed for carbamazepine) were selected for ISR and reanalyzed. The results of these reassays were not used for the evaluation of the final results. All selected samples (100%) were within a deviation of ±20.0%.	Table 8: 2
Study sample analysis/ stability	All samples were stored at -20°C ± 5°C upon arrival and analyzed within established stability. The documented stability data for this analyte is 356 days at -20°C ± 5°C	Executive Summary Page 10
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Standard calibration curve performance included in sample run statistics (see above) QC performance during accuracy and precision runs Cumulative bias range: -0.4 to 13.0%, Accuracy: 99.6 to 113.0% Cumulative precision: ≤ 9.1% CV (8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ.)	Table 8: 5

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

表 5.1.4: 7 1479-0014 試験における定量法バリデーション：ミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラム

	Method performance in 1479-0014 ***Analytical Report – Midazolam and 1-Hydroxymidazolam in Human Plasma*** **[CTD 5.3.1.4-70_c44550619]**	
Assay passing rate	7 out of 7 runs were accepted.	Table 3.1: 1, Page 18
Standard curve performance	Midazolam: Cumulative bias range in study: -3.9 to 3.9% Cumulative precision in study: ≤ 3.9% CV 1-Hydroxymidazolam: Cumulative bias range in study: -1.4 to 0.9% Cumulative precision in study: ≤ 4.8% CV	Table 8: 6, Page 70 Table 8: 7, Page 71
QC performance	Midazolam: Cumulative bias range in study: -2.0 to -0.4% Cumulative precision in study: ≤ 4.5% CV 1-Hydroxymidazolam: Cumulative bias range in study: -4.1 to 1.8% Cumulative precision in study: ≤ 4.8% CV	Table 8: 16, Page 75 Table 8: 17 Page 75
Method reproducibility	For both analytes, a total of 55 plasma samples were selected for incurred sample reproducibility. Midazolam: 54 samples (98.2%) generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration. 1-Hydroxymidazolam: 54 samples (98.2%) generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration.	Section 3.3 Page 18 Table 8: 4, Page 66 Table 8: 5, Page 68
Study sample analysis/ stability	All samples, calibration standards and QC samples were analyzed within the known stability period of 359 days when stored at -20°C ± 5°C.	Section Executive Summary, Page 10
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Midazolam and 1-Hydroxymidazolam: 8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ. One pre-qualification run was performed	Table 8: 6 and Table 8: 7, Page 70, 71

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

表 5.1.4: 8 1479-0014 試験における定量法バリデーション：レパグリニド及び代謝物 M1・M4

	Method performance in 1479-0014 ***Analytical Report – Repaglinide and Metabolites M1 and M4 in Human Plasma* [CTD 5.3.1.4-71_c44550621]**	
Assay passing rate	8 out of 8 runs were accepted.	Table 3.1: 1, Page 19
Standard curve performance	Repaglinide: Cumulative bias range in study: -3.6 to 1.0% Cumulative precision in study: ≤ 4.8% CV Metabolite M1: Cumulative bias range in study: -1.7 to 2.0% Cumulative precision in study: ≤ 7.1% CV Metabolite M4: Cumulative bias range in study: -5.4 to 3.0% Cumulative precision in study: ≤ 7.9% CV	 Table 8: 8, Page 102 Table 8: 9, Page 103 Table 8: 10, Page 104
QC performance	Repaglinide: Cumulative bias range in study: -5.3 to 3.0% Cumulative precision in study: ≤ 4.2% CV Metabolite M1: Cumulative bias range in study: -6.3 to -1.6% Cumulative precision in study: ≤ 7.0% CV Metabolite M4: Cumulative bias range in study: -3.0 to 3.0% Cumulative precision in study: ≤ 5.4% CV	 Table 8: 23, Page 111 Table 8: 24 Page 111 Table 8: 25, Page 112
Method reproducibility	For all 3 analytes, a total of 56 plasma samples were selected for incurred sample reproducibility. Repaglinide: 56 samples (100%) generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration. Metabolite M1: 56 samples (100%) generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration. Metabolite M4: The ISR samples for the analyte M4 metabolite could not be evaluated, as there were no concentrations >LLOQ in the study samples.	Section 3.3 Page 20 Table 8: 5, Page 96 Table 8: 6, Page 98 Table 8: 7, Page 100
Study sample analysis/ stability	All samples, calibration standards and QC samples were analyzed within the known stability period of 707 days when stored at -20°C ± 5°C.	Section Executive Summary, Page 10
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Repaglinide and Metabolites M1 and M4: 8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ One pre-qualification run was performed	Table 8: 8, Table 8: 9 and Table 8: 10, Page 102-104

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

表 5.1.4: 9 1479-0014 試験における定量法バリデーション：オメプラゾール及び 5-OH オメプラゾール

	Method performance in 1479-0014 ***Analytical Report – Omeprazole and 5-Hydroxyomeprazole in Human Plasma*** **[CTD 5.3.1.4-72_c44550620]**	
Assay passing rate	6 out of 6 runs were accepted.	Table 3.1: 1, Page 18
Standard curve performance	Omeprazole: Cumulative bias range in study: -8.5 to 4.0% Cumulative precision in study: ≤ 3.3% CV 5-Hydroxyomeprazole: Cumulative bias range in study: -7.0 to 2.9% Cumulative precision in study: ≤ 7.3% CV	 Table 8: 6, Page 71 Table 8: 7, Page 72
QC performance	Omeprazole: Cumulative bias range in study: 2.5 to 3.8% Cumulative precision in study: ≤ 4.2% CV 5-Hydroxyomeprazole: Cumulative bias range in study: 1.3 to 1.7% Cumulative precision in study: ≤ 4.9% CV	 Table 8: 16, Page 76 Table 8: 17 Page 76
Method reproducibility	For both analytes, a total of 55 plasma samples were selected for incurred sample reproducibility. Omeprazole: 55 samples (100%) generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration. 5-Hydroxyomeprazole: 55 samples (100%) generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration.	Section 3.3 Page 19 Table 8: 4, Page 67 Table 8: 5, Page 69
Study sample analysis/ stability	All samples, calibration standards and QC samples were analyzed within the known stability period of 724 days when stored at -20°C ± 5°C.	Section Executive Summary, Page 10
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Omeprazole and 5-Hydroxyomeprazole: 8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ. One pre-qualification run was performed	Table 8: 6 and Table 8: 7, Page 71, 72

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

表 5.1.4: 10 1479-0014 試験における定量法バリデーション：ダビガトラン

	Method performance in 1479-0015 ***Analytical Report – Dabigatran in Human Plasma*** **[CTD 5.3.1.4-73_206893_10800806]**	
Assay passing rate	6 out of 6 runs were accepted.	Table 3.1: 1, Page 18
Standard curve performance	Cumulative bias range in study: -2.7 to 3.0% Cumulative precision in study: ≤ 6.9% CV	Table 8: 3, Page 38
QC performance	Cumulative bias range in study: -0.3 to 4.8% Cumulative precision in study: ≤ 8.3% CV	Table 8: 8, Page 40
Method reproducibility	A total of 56 plasma samples were selected for incurred sample reproducibility. 53 samples (94.6%) generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration.	Section 3.3 Page 18 Table 8: 2, Page 36
Study sample analysis/ stability	All samples, calibration standards and QC samples were analyzed within the known stability period of 1268 days when stored at -20°C ± 5°C.	Section Executive Summary, Page 10
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ. One pre-qualification run was performed	Table 8: 3, Page 38

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

表 5.1.4: 11 1479-0014 試験における定量法バリデーション：コプロポルフィリン I 及び III

	Method performance in 1479-0015 ***Analytical Report – Determination of Coproporphyrin I and Coproporphyrin III in Human Plasma*** **[CTD 5.3.1.4-74_c44986101]**	
Assay passing rate	6 out of 6 runs were accepted.	Table 3.1: 1, Page 19
Standard curve performance	Coproporphyrin I: Cumulative bias range in study: -6.7 to 2.5% Cumulative precision in study: ≤ 11.2% CV Coproporphyrin III: Cumulative bias range in study: -3.3 to 2.5% Cumulative precision in study: ≤ 11.6% CV	Table 8: 4, Page 43 Table 8: 5, Page 44
QC performance	Coproporphyrin I: Cumulative bias range in study: -2.2 to 3.2% Cumulative precision in study: ≤ 8.5% CV Coproporphyrin III: Cumulative bias range in study: -4.5 to 0.7% Cumulative precision in study: ≤ 8.3% CV	Table 8: 14, Page 48 Table 8: 15 Page 48
Method reproducibility	For both analytes, a total of 58 plasma samples were selected for incurred sample reproducibility. Coproporphyrin I: 58 samples (100%) generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration. Coproporphyrin III: 51 samples (87.9%) generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration.	Section 3.3 Page 20 Table 8: 2, Page 39 Table 8: 3, Page 41
Study sample analysis/ stability	All samples, calibration standards and QC samples were analyzed within the known stability period of 366 days when stored at -20°C ± 5°C (light protected).	Section Executive Summary, Page 10
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Coproporphyrin I and Coproporphyrin III: 8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ. One pre-qualification run was performed	Table 8: 4 and Table 8: 5, Page 43, 44

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

表 5.1.4: 12 1479-0015 試験における定量法バリデーション：血漿中 1-メチルニコチンアミド

	Method performance in 1479-0015 ***Analytical Report – 1-Methylnicotinamide in Human Plasma*** **[CTD 5.3.1.4-75_c44986103]**	
Assay passing rate	5 out of 5 runs were accepted.	Table 3.1: 1, Page 18
Standard curve performance	Cumulative bias range in study: -2.0 to 2.7% Cumulative precision in study: ≤ 7.4% CV	Table 8: 3, Page 38
QC performance	Cumulative bias range in study: -4.4 to 4.0% Cumulative precision in study: ≤ 6.5% CV	Table 8: 5, Page 40
Method reproducibility	A total of 58 plasma samples were selected for incurred sample reproducibility. 56 samples (96.6%) generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration.	Section 3.3 Page 18 Table 8: 2, Page 36
Study sample analysis/ stability	All samples, calibration standards and QC samples were analyzed within the known stability period of 754 days when stored at -20°C ± 5°C.	Section Executive Summary, Page 10
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ. No pre-qualification run was performed	Table 8: 3, Page 38

表 5.1.4: 13 1479-0015 試験における定量法バリデーション：血漿中 1-メチルアデノシン (m1A)

	Method performance in 1479-0015 ***Analytical Report – N1-methyladenosine (m1A) in Human Plasma*** **[CTD 5.3.1.4-76_c44986100]**	
Assay passing rate	5 out of 5 runs were accepted.	Table 3.1: 1, Page 18
Standard curve performance	Cumulative bias range in study: -1.5 to 1.4% Cumulative precision in study: ≤ 5.0% CV	Table 8: 3, Page 38
QC performance	Cumulative bias range in study: -4.0 to -2.8% Cumulative precision in study: ≤ 4.5% CV	Table 8: 5, Page 39
Method reproducibility	A total of 68 plasma samples were selected for incurred sample reproducibility. 67 samples (98.5%) generated repeat results that were within 20.0% of their original calculated concentration.	Section 3.3 Page 18 Table 8: 2, Page 36
Study sample analysis/ stability	All samples, calibration standards and QC samples were analyzed within the known stability period of 210 days when stored at -20°C ± 5°C.	Section Executive Summary, Page 10
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ. No pre-qualification run was performed	Table 8: 3, Page 38

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

表 5.1.4: 14 1479-0015 試験における定量法バリデーション：尿中 1-メチルニコチンアミド (m1A)

	Method performance in 1479-0015 ***Analytical Report – 1-Methylnicotinamide in Human Urine*** **[CTD 5.3.1.4-77_206893_10738495]**	
Assay passing rate	2 out of 2 runs were accepted.	Table 3.1: 1, Page 17
Standard curve performance	Cumulative bias range in study: -6.0 to 4.0% Cumulative precision in study: ≤ 4.0% CV	Table 8: 3, Page 28
QC performance	Cumulative bias range in study: 1.9 to 11.8% Cumulative precision in study: ≤ 3.2% CV	Table 8: 5, Page 29
Method reproducibility	A total of 23 urine samples were selected for incurred sample reproducibility. 23 samples (100%) generated repeat results that were within 25.0%% of their original calculated concentration.	Section 3.3 Page 18 Table 8: 2, Page 27
Study sample analysis/ stability	All samples, calibration standards and QC samples were analyzed within the known stability period of 720 days when stored at -20°C ± 5°C.	Section Executive Summary, Page 10
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ. No pre-qualification run was performed	Table 8: 3, Page 28

表 5.1.4: 15 1479-0015 試験における定量法バリデーション：尿中 1-メチルアデノシン

	Method performance in 1479-0015 ***Analytical Report – N1-Methyladenosine in Human Urine*** **[CTD 5.3.1.4-78_206893_10782694]**	
Assay passing rate	2 out of 2 runs were accepted.	Table 3.1: 1, Page 18
Standard curve performance	Cumulative bias range in study: -3.4 to 5.5% Cumulative precision in study: ≤ 2.1% CV	Table 8: 3, Page 28
QC performance	Cumulative bias range in study: -4.4 to 10.2% Cumulative precision in study: ≤ 6.0% CV	Table 8: 5, Page 30
Method reproducibility	A total of 23 urine samples were selected for incurred sample reproducibility. 21 samples (91.3%) generated repeat results that were within 25.0% of their original calculated concentration.	Section 3.3 Page 18 Table 8: 2, Page 27
Study sample analysis/ stability	All samples, calibration standards and QC samples were analyzed within the known stability period of 379 days when stored at -20°C ± 5°C.	Section Executive Summary , Page 10
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ. No pre-qualification run was performed	Table 8: 3, Page 28

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

表 5.1.4: 16 1479-0015 試験における定量法バリデーション：血漿中及び尿中メトホルミン，ロスバスタチン及びフロセミド

	Method performance in 1479-0015 ***Analytical Study Report – Metformin, rosuvastatin and furosemide in human plasma and urine*** **CTD 5.3.1.4-79_206893_10840952**	
Assay passing rate	Furosemide and rosuvastatin : 12 out of 13 runs were accepted. Metformin: 8 out of 12 runs were accepted.	Table 5.4: 1, Page 53 Table 5.4: 2, Page 53, 54
Standard curve performance	Furosemide plasma: Cumulative bias range in study: -1.70 to 3.60% Cumulative precision in study: ≤ 6.74% CV Rosuvastatin plasma: Cumulative bias range in study: -1.50 to 1.00% Cumulative precision in study: ≤ 6.04% CV Furosemide urine: Cumulative bias range in study: -1.67 to 5.33% Cumulative precision in study: ≤ 13.90% CV Rosuvastatin urine: Cumulative bias range in study: -3.00 to 2.40% Cumulative precision in study: ≤ 6.60% CV Metformin plasma: Cumulative bias range in study: -1.00 to 1.00% Cumulative precision in study: ≤ 9.14% CV Metformin urine: Cumulative bias range in study: -3.50 to 3.50% Cumulative precision in study: ≤ 2.63% CV	Table 11: 10, Page 154 Table 11: 11, Page 155 Table 11: 16, Page 160 Table 11: 17, Page 161 Table 11: 22, Page 166 Table 11: 25, Page 169
QC performance	Furosemide plasma: Cumulative bias range in study: -4.00 to -2.50% Cumulative precision in study: ≤ 10.74% CV Rosuvastatin plasma: Cumulative bias range in study: -6.33 to -3.50% Cumulative precision in study: ≤ 7.89% CV Furosemide urine: Cumulative bias range in study: 4.89 to 6.00% Cumulative precision in study: ≤ 8.43% CV Rosuvastatin urine: Cumulative bias range in study: -2.33 to 3.33% Cumulative precision in study: ≤ 6.48% CV Metformin plasma: Cumulative bias range in study: -4.67 to 6.67% Cumulative precision in study: ≤ 6.29% CV Metformin urine: Cumulative bias range in study: 1.67 to 3.33% Cumulative precision in study: ≤ 4.76% CV	Table 11: 14, Page 158 Table 11: 15 Page 159 Table 11: 20, Page 164 Table 11: 21, Page 165 Table 11: 24, Page 168 Table 11: 27, Page 171

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

表 5.1.3: 16 1479-0015 試験における定量法バリデーション：血漿中及び尿中メトホルミン，ロスバスタチン及びフロセミド（続き）

Method reproducibility	Furosemide plasma: A total of 58 samples were selected for incurred sample reproducibility. 54 samples (93.1%) generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration. Rosuvastatin plasma: A total of 58 samples were selected for incurred sample reproducibility. 51 samples (87.9%) generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration. Furosemide urine: A total of 23 samples were selected for incurred sample reproducibility. 16 samples (>69.6%) generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration. Rosuvastatin urine: A total of 23 samples were selected for incurred sample reproducibility. 16 samples (>69.6%) generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration. Metformin plasma: A total of 58 samples were selected for incurred sample reproducibility. 58 samples (100%) generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration. Metformin urine: A total of 23 samples were selected for incurred sample reproducibility. 23 samples (100%) generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration.	Section 5.13 Page 61 Table 5.13.1: 1, Table 11: 34 Page 269-271 Table 5.13.1: 1, Table 11: 35 Page 272-274 Table 5.13.2: 1, Table 11: 36 Page 275 Table 5.13.2: 1, Table 11: 37 Page 276 Section 5.13.3, Page 61, Table 11: 38 Page 277-279 Section 5.13.4, Page 62, Table 11: 39 Page 280
Study sample analysis/ stability	Furosemide and rosuvastation plasma: All samples, calibration standards and QC samples were analyzed within the known stability period of 756 and 84 days when stored at -24°C±6°C. Furosemide and rosuvastation urine: All samples, calibration standards and QC samples were analyzed within the known stability period of 746 days when stored at -24°C±6°C. Metformin plasma: All samples, calibration standards and QC samples were analyzed within the known stability period of 742 days when stored at -24°C±6°C. Metformin urine: All samples, calibration standards and QC samples were analyzed within the known stability period of 735 days when stored at -24°C±6°C.	Section 3.2.2, Page 19, 20 Section 4.2.2, Page 34, 35

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

表 5.1.3: 16 1479-0015 試験における定量法バリデーション：血漿中及び尿中メトホルミン，ロスバスタチン及びフロセミド（続き）

Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Furosemide and rosuvastation in plasma and urine: 8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ One pre-qualification run was performed for plasma Metformin in human plasma and urine 8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ One pre-qualification run was performed for urine	Table 11: 1, Table 11: 2 Page 149 Table 11: 7, Page 152

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

表 5.1.4: 17 バイオアベイラビリティ試験の要約

Type of study[1]	**Study No. (Report No.)**	**Study objectives**	**Study design; population age: mean (SD)**	**Treatments (dose, dosage form, route) [product ID]**[2]	**Subjects N (M/F)**	**Results - study parameters [unit] (e.g., gMean (gCV%))**					
						C_{max}	**t_{max}**[1]	**$AUC_{0-\infty}$**,[2]	**$t_{1/2}$**[3]	**ANOVA gMean ratio% (90% CI)**	
						[nmol/L]	**[h]**	**[nmol*h/L]**	**[h]**	**C_{max}**	**AUC**
FIM	1479-0001	relative bioavailability; food effect	Open-label dose escalation; patients	60 mg QD, Oral, TF1 tablets, fasted	4 (4/0)	1230 (54.3)	2.04 (1.07 – 2.93)	11600 (48.4)		---	---
				120 mg QD, Oral, TF1 tablets, fasted	3 (2/1)	2830 (20.6)	2.05 (1.03 – 3.97)	28900 (23.2)		---	---
				180 mg QD, Oral, TF1 tablets, fasted	4 (2/2)	3770 (58.0)	2.54 (1.08 – 3.03)	35800 (41.5)		---	---
				60 mg QD, Oral, [redacted] tablets, fasted	3 (3/0)	1510 (12.5)	2.97 (1.98 – 3.03)	13100 (10.2)		72.19[4] (45.82 – 113.75)	69.90[4] (42.42 – 115.18)

1 t_{max} は中央値（最小値-最大値）を示す

2 1479-0001 試験については，TF1 製剤での定常状態における PK パラメータ（C_{max}，t_{max} 及び $AUC_{0-tau,ss}$）の値を示す

3 1479-0001 試験での相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響の解析では，試料採取期間が短かった（投与後 24 時間）ため，消失半減期（$t_{1/2}$）の適切な推定はできなかった

4 [redacted] fasted/TF1 fasted

*1479-0001 試験で使用されたバッチ番号は CTD 5.3.5.3-02_c41347833 参照

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

表 5.1.4: 17 バイオアベイラビリティ試験の要約（続き）

Type of study[1]	Study No. (Report No.)	Study objectives	Study design; population age: mean (SD)	Treatments (dose, dosage form, route) [product ID] [2]	Subjects N (M/F)	Results - study parameters [unit] (e.g., gMean (gCV%))					
						C_{max}	t_{max}[1]	$AUC_{0-\infty}$,[2]	$t_{1/2}$[3]	ANOVA gMean ratio% (90% CI)	
						[nmol/L]	[h]	[nmol*h/L]	[h]	C_{max}	AUC
				120 mg QD, Oral, [redacted] tablets, fasted	1 (1/0)	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)		106.16[4] (57.68 – 195.39)	136.42[4] (69.80 – 266.63)
				180 mg QD, Oral, [redacted] tablets, fasted	2 (1/1)	5770 (6.25)	1.57 (1.10 – 2.03)	47900 (27.6)		77.66[4] (47.19 – 127.79)	94.41[4] (54.62 – 163.17)
				60 mg QD, Oral, [redacted] tablets, fed	2 (2/0)	889 (48.4)	3.44 (2.97 – 3.92)	11400 (24.0)		190.03[5] (83.46 – 432.68)	126.21[5] (50.81 – 313.48)
				120 mg QD, Oral, [redacted] tablets, fed	0 (0/0)	ND	ND	ND		NA (NA)	NA (NA)

1 t_{max} は中央値（最小値-最大値）を示す

2 1479-0001 試験については，TF1 製剤での定常状態における PK パラメータ（C_{max}，t_{max} 及び $AUC_{0-tau,ss}$）の値を示す

3 1479-0001 試験での相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響の解析では，試料採取期間が短かった（投与後 24 時間）ため，消失半減期（$t_{1/2}$）の適切な推定はできなかった

4 [redacted] fasted/TF1 fasted

5 [redacted] fed/[redacted] fasted

*1479-0001 試験で使用されたバッチ番号は CTD 5.3.5.3-02_c41347833 参照

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

表 5.1.4: 17 バイオアベイラビリティ試験の要約（続き）

Type of study[1]	**Study No. (Report No.)**	**Study objectives**	**Study design; population age: mean (SD)**	**Treatments (dose, dosage form, route) [product ID]**[2]	**Subjects N (M/F)**	**Results - study parameters [unit] (e.g., gMean (gCV%))**					
						C_{max}	**t_{max}**[1]	**$AUC_{0-\infty}$**,[2]	**$t_{1/2}$**[3]	**ANOVA gMean ratio% (90% CI)**	
						[nmol/L]	**[h]**	**[nmol*h/L]**	**[h]**	**C_{max}**	**AUC**
				180 mg QD, Oral, [redacted] tablets, fed	2 (1/1)	4140 (17.5)	7.79 (3.95 – 11.60)	NA (NA)		139.40 (71.20 – 272.92)	109.87 (44.23 – 272.91)
Relative bioavaila-bility	1479-0003	Relative bioavailability, food effect, rabeprazole DDI	Open label 4-way cross-over; healthy volunteers; 34.8y (5.8y)	Single dose 30 mg, oral TF1 fasted [B211001190/ 21118; B221000134/ 21277]	12 (12/-)	291 (93.1)	1.75 (1.00-4.00)	4550 (52.7)	33.4 (25.1)		
				Single dose 30 mg, oral [redacted] fasted [B211001897/ FP-21084]	12 (12/-)	399 (37.3)	1.50 (1.00-4.00)	5980 (19.2)	36.3 (18.3)	139.3[4] (87.7-221.3)	129.1[4] (96.2-173.4)
				Single dose 30 mg, oral [redacted] fed [B211001897/ FP-21084]	9 (9/-)	208 (31.4)	3.00 (1.00-8.00)	4310 (14.2)	34.9 (25.6)	53.5[5] (40.5-70.8)	74.9[5] (68.6-81.7)

1 t_{max} は中央値（最小値-最大値）を示す

2 1479-0001 試験については，TF1 製剤での定常状態における PK パラメータ（C_{max}，t_{max} 及び $AUC_{0-tau,ss}$）の値を示す

3 1479-0001 試験での相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響の解析では，試料採取期間が短かった（投与後 24 時間）ため，消失半減期（$t_{1/2}$）の適切な推定はできなかった

4 [redacted] fasted/TF1 fasted

5 [redacted] fed/[redacted] fasted

*1479-0001 試験で使用されたバッチ番号は CTD 5.3.5.3-02_c41347833 参照

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

表 5.1.4: 17 バイオアベイラビリティ試験の要約（続き）

Type of study[1]	**Study No. (Report No.)**	**Study objectives**	**Study design; population age: mean (SD)**	**Treatments (dose, dosage form, route) [product ID]**[2]	**Subjects N (M/F)**	**Results - study parameters [unit] (e.g., gMean (gCV%))**					
						C_{max}	**t_{max}**[1]	**$AUC_{0-\infty}$**,[2]	**$t_{1/2}$**[3]	**ANOVA gMean ratio% (90% CI)**	
						[nmol/L]	**[h]**	**[nmol*h/L]**	**[h]**	**C_{max}**	**AUC**
				Single dose 30 mg, oral [redacted] fasted [B211001897/ FP-21084] + rabeprazole [129801]	11 (11/-)	327 (34.2)	4.00 (1.50-6.00)	5660 (28.8)	33.2 (21.6)	87.0[4] (66.8-113.2)	96.9[4] (85.3-110.2)
DDI	1479-0004	DDI Itraconazole	Open label, 2-way fixed sequence healthy volunteers; 33.3y (8.6y)	Single dose 15 mg, oral [redacted] [B221001554/ FP-22072]	16 (16/-)	138 (40.7)	2.02 (1.50-4.00)	3010 (26.5)	43.2 (16.9)		
				Single dose 15 mg, oral [redacted] [B221001554/ FP-22072] + itraconazole [MFB4W00, MIB2S00]	16 (16/-)	175 (33.5)	3.00 (1.00-24.00)	4250 (26.8)	50.6 (25.6)	126.9[5] (106.6-151.0)	141.2[5] (126.3-157.7)

1 t_{max} は中央値（最小値-最大値）を示す

2 1479-0001 試験については，TF1 製剤での定常状態における PK パラメータ（C_{max}，t_{max} 及び $AUC_{0-tau,ss}$）の値を示す

3 1479-0001 試験での相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響の解析では，試料採取期間が短かった（投与後 24 時間）ため，消失半減期（$t_{1/2}$）の適切な推定はできなかった

4 ([redacted] fasted+ rabeprazole)/[redacted] fasted

5 ([redacted] + itraconazole)/[redacted]

*1479-0001 試験で使用されたバッチ番号は CTD 5.3.5.3-02_c41347833 参照

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

表 5.1.4: 17 バイオアベイラビリティ試験の要約（続き）

Type of study[1]	**Study No. (Report No.)**	**Study objectives**	**Study design; population age: mean (SD)**	**Treatments (dose, dosage form, route) [product ID][2]**	**Subjects N (M/F)**	**Results - study parameters [unit] (e.g., gMean (gCV%))**					
						C_{max}	**t_{max}[1]**	**$AUC_{0-\infty}$,[2]**	**$t_{1/2}$[3]**	**ANOVA gMean ratio% (90% CI)**	
						[nmol/L]	**[h]**	**[nmol*h/L]**	**[h]**	**C_{max}**	**AUC**
hADME, absolute BA	1479-0006	hADME,	Open label, parallel two group healthy volunteers; hADME: 27.8y (8.9y); abs BA: 29.3y (8.5y)	Single dose, 60 mg, oral solution [BID22453/ ^{14}COral/ 31AUG2023]	8 (8/-)	1160 (17.2)	1.00 (0.500-2.00)	14200 (13.9)	52.9 (8.18)		
		absolute BA		Single dose, 60 mg, [redacted], [B221002326/ FP-22121; labelled B231001381] +iv microdose [BID22453/ ^{14}CIVsoln/ 11Sep2023]	7 (7/-)	994 (32.8)	2.50 (1.00-4.00)	13400 (21.2)	45.2 (15.4)		
Food effect [redacted]	1479-0010	Food effect	Open label 2-way cross over healthy volunteers; 47.9y (8.9y)	Single dose, 240 mg, [redacted] fasted [B221002326/ FP-22121; labelled B231002171]	16 (16/-)	3700 (45.5)	2.00 (1.50-6.00)	47600 (37.1)	30.9 (30.9)		
				Single dose, 240 mg, [redacted] fed [B221002326/ FP-22121; labelled B231002171]	16 (16/-)	4670 (15.7)	4.00 (1.98-6.00)	60000 (15.3)	28.4 (22.7)	126.12[4] (106.34-149.58)	126.04[4] (111.70-142.21)

1 t_{max} は中央値（最小値-最大値）を示す

2 1479-0001 試験については，TF1 製剤での定常状態における PK パラメータ（C_{max}，t_{max} 及び $AUC_{0-tau,ss}$）の値を示す

3 1479-0001 試験での相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響の解析では，試料採取期間が短かった（投与後 24 時間）ため，消失半減期（$t_{1/2}$）の適切な推定はできなかった

4 [redacted] fed/[redacted] fasted

*1479-0001 試験で使用されたバッチ番号は CTD 5.3.5.3-02_c41347833 参照

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

表 5.1.4: 17 バイオアベイラビリティ試験の要約（続き）

Type of study[1]	Study No. (Report No.)	Study object-tives	Study design; population age: mean (SD)	Treatments (dose, dosage form, route) [product ID][2]	Subjects N (M/F)	Results - study parameters [unit] (e.g., gMean (gCV%))					
						C_{max}	t_{max}[1]	$AUC_{0-\infty}$,[2]	$t_{1/2}$[3]	ANOVA gMean ratio% (90% CI)	
						[nmol/L]	[h]	[nmol*h/L]	[h]	C_{max}	AUC
DDI	1479-0011	DDI Carbama-zepine	Open label, 2-way fixed sequence healthy volunteers; 41.5y (11.0y)	Single dose, 60 mg, [redacted] [B221002326/ FP-22121, labelled B231001136]	16 (16/-)	914 (45.1)	2.00 (1.00-3.00)	12300 (27.2)	38.7 (10.7)		
				Single dose, 60 mg, [redacted] [B221002326/ FP-22121, labelled B231001136] + carbamazepine [220124, V10/25; 220221, 11/25]	15 (15/)	516 (28.8)	1.50 (1.00-4.00)	4500 (14.6)	23.9 (26.0)	56.44[4] (45.11-70.60)	36.48[4] (31.96-41.64)

1 t_{max} は中央値（最小値-最大値）を示す

2 1479-0001 試験については，TF1 製剤での定常状態における PK パラメータ（C_{max}，t_{max} 及び $AUC_{0-tau,ss}$）の値を示す

3 1479-0001 試験での相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響の解析では，試料採取期間が短かった（投与後 24 時間）ため，消失半減期（$t_{1/2}$）の適切な推定はできなかった

4 ([redacted] + carbamazepine)/[redacted]

*1479-0001 試験で使用されたバッチ番号は CTD 5.3.5.3-02_c41347833 参照

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

表 5.1.4: 17 バイオアベイラビリティ試験の要約（続き）

Type of study[1]	**Study No. (Report No.)**	**Study object-tives**	**Study design; population age: mean (SD)**	**Treatments (dose, dosage form, route) [product ID]**[2]	**Subjects N (M/F)**	**Results - study parameters [unit] (e.g., gMean (gCV%))**					
						C_{max}[4]	**t_{max}**[1, 4]	**$AUC_{0-\infty}$**[2,4]	**$t_{1/2}$**[3, 4]	**ANOVA gMean ratio% (90% CI)**	
						[nmol/L]	**[h]**	**[nmol*h/L]**	**[h]**	**C_{max}**	**AUC**
DDI	1479-0014	DDI CYP cocktail	Open label, 2-way fixed sequence healthy volunteers; 35.6y (12.1y)	Single dose, 120 mg, [redacted] [B231000531 / FP-22201 labelled B231001136]	16 (16/-)	2130 (26.5)	2.00 (1.00-4.03)	21300 (29.7)	8.19 (11.5)		
				Mulitple dose, 120 mg, [redacted] [B231000531 / FP-22201 labelled B231001136] repaglinide [220124, V10/25; 220221,V11/25] midazolam [220124, V10/25; 220221,V11/25] omeprazole [220124, V10/25; 220221,V11/25]	14 (14/-)	2630 (24.7)	2.03 (1.00-2.52)	24 700 (21.3)	8.48 (12.1)		

1 t_{max} は中央値（最小値-最大値）を示す

2 1479-0001 試験については，TF1 製剤での定常状態における PK パラメータ（$C_{max,ss}$，$t_{max,ss}$ 及び $AUC_{0-tau,ss}$）の値を示す

3 1479-0001 試験での相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響の解析では，試料採取期間が短かった（投与後 24 時間）ため，消失半減期（$t_{1/2}$）の適切な推定はできなかった

4 1479-0014 試験と 1479-0015 試験の [redacted] の定常状態での PK パラメータ（$C_{max,ss}$, $t_{max,ss}$, $AUC_{0-tau,ss}$ and $t_{1/2,ss}$）の値を示す

*1479-0001 試験で使用されたバッチ番号は CTD 5.3.5.3-02_c41347833 参照

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

表 5.1.4: 17 バイオアベイラビリティ試験の要約（続き）

Type of study[1]	**Study No. (Report No.)**	**Study object-tives**	**Study design; population age: mean (SD)**	**Treatments (dose, dosage form, route) [product ID][2]**	**Subjects N (M/F)**	**Results - study parameters [unit] (e.g., gMean (gCV%))**					
						C_{max}[4]	**t_{max}[1, 4]**	**$AUC_{0-\infty}$[2,4]**	**$t_{1/2}$[3, 4]**	**ANOVA gMean ratio% (90% CI)**	
						[nmol/L]	**[h]**	**[nmol*h/L]**	**[h]**	**C_{max}**	**AUC**
DDI	1479-0015	DDI Transporter cocktail	2-part, open-label, 2-period, fixed-sequence cross-over trial healthy volunteers; 35.9y (9.4y)	Mulitple dose, 120 mg, [redacted] [B231000531/ FP-22201] dabigatran etexilate [303938] furosemide [3KLW46DM] metformin [301549] rosuvastatin [SH 400]	16 (16/-)	2800 (33.7)	2.50 (1.00-5.00)	26200 (27.8)	8.37 (9.91)		

1 t_{max} は中央値（最小値-最大値）を示す

2 1479-0001 試験については，TF1 製剤での定常状態における PK パラメータ（$C_{max,ss}$，$t_{max,ss}$ 及び $AUC_{0-tau,ss}$）の値を示す

3 1479-0001 試験での相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響の解析では，試料採取期間が短かった（投与後 24 時間）ため，消失半減期（$t_{1/2}$）の適切な推定はできなかった

4 1479-0014 試験と 1479-0015 試験の [redacted] の定常状態での PK パラメータ（$C_{max,ss}$, $t_{max,ss}$, $AUC_{0-tau,ss}$ and $t_{1/2,ss}$）の値を示す

*1479-0001 試験で使用されたバッチ番号は CTD 5.3.5.3-02_c41347833 参照

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

表 5.1.4: 17　　バイオアベイラビリティ試験の要約（続き）

Type of study[1]	**Study No. (Report No.)**	**Study object-tives**	**Study design; population age: mean (SD)**	**Treatments (dose, dosage form, route) [product ID]**[2]	**Subjects N (M/F)**	**Results - study parameters [unit] (e.g., gMean (gCV%))**					
						C_{max}	**t_{max}**[1]	**$AUC_{0-\infty}$**[2]	**$t_{1/2}$**[3]	**ANOVA gMean ratio% (90% CI)**	
						[nmol/L]	**[h]**	**[nmol*h/L]**	**[h]**	**C_{max}**	**AUC**
Bioequiva-lence	1479-0019	Bioequiv a-lence batch [redacted] vs Batch - [redacted]	Open label 2-way cross over; healthy volunteers; Xy (Xy)	Single dose, 60 mg, [redacted]; [redacted] batch [B231001767/ 20VB1202. HQ00003]	N (56/-)	1140 (29.7)	2.50 (1.00-4.00)	14100 (26.3)	22.6 (14.6)		
				Single dose, 60 mg, [redacted]; [redacted] batch [B231000091/ FP-22136; B231000919/ FP-23011]	N (56/-)	1130 (33.0)	2.01 (1.00-4.03)	14200 (25.0)	23.1 (23.2)	100.83[4] (96.43-105.44)	99.89[4] (97.08-102.78)

1　t_{max} は中央値（最小値-最大値）を示す

2　1479-0001 試験については，TF1 製剤での定常状態における PK パラメータ（C_{max}，t_{max} 及び $AUC_{0-tau,ss}$）の値を示す

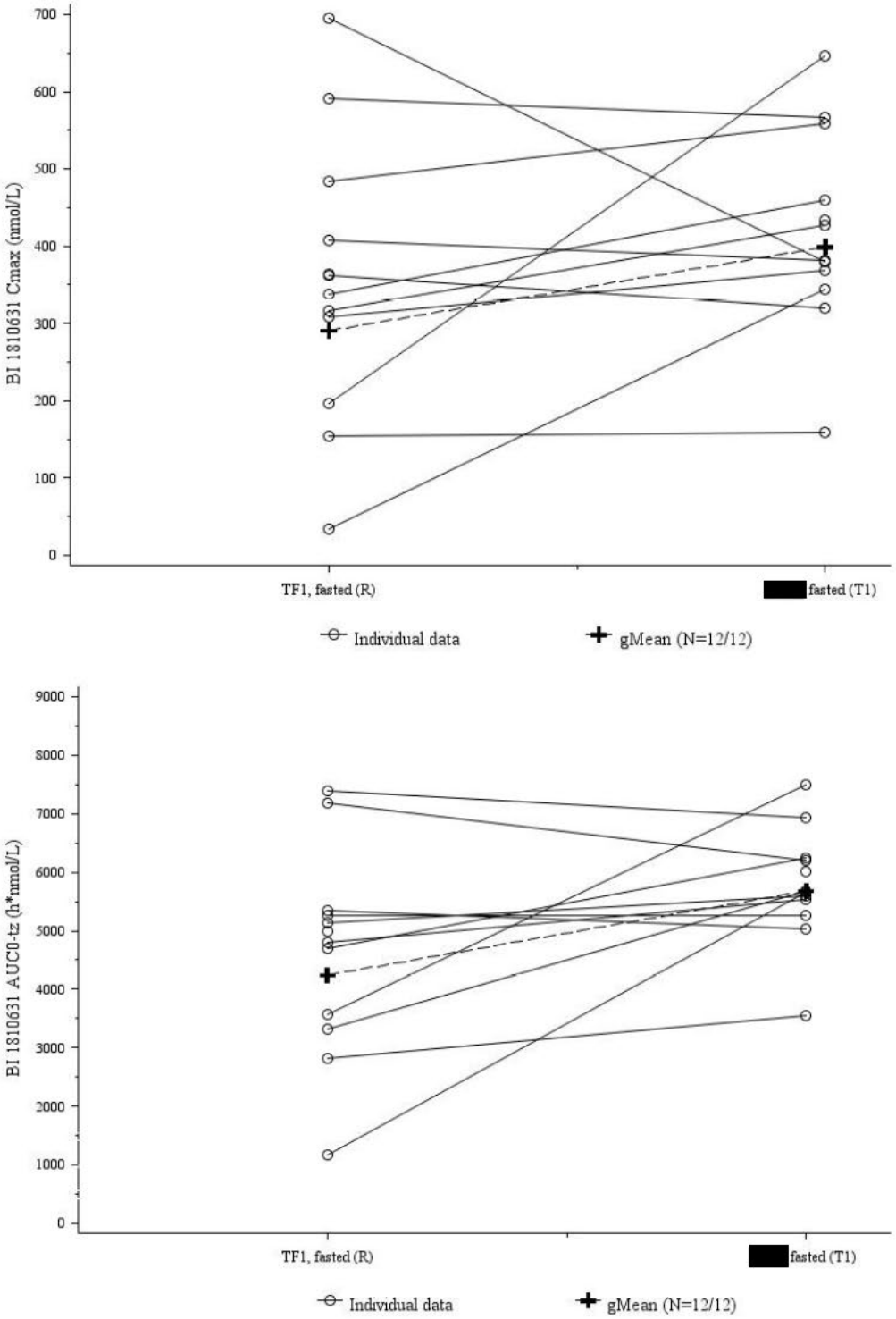
3　1479-0001 試験での相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響の解析では，試料採取期間が短かった（投与後 24 時間）ため，消失半減期（$t_{1/2}$）の適切な推定はできなかった

4　[redacted];[redacted]/[redacted];[redacted]

*1479-0001 試験で使用されたバッチ番号は CTD 5.3.5.3-02_c41347833 参照

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

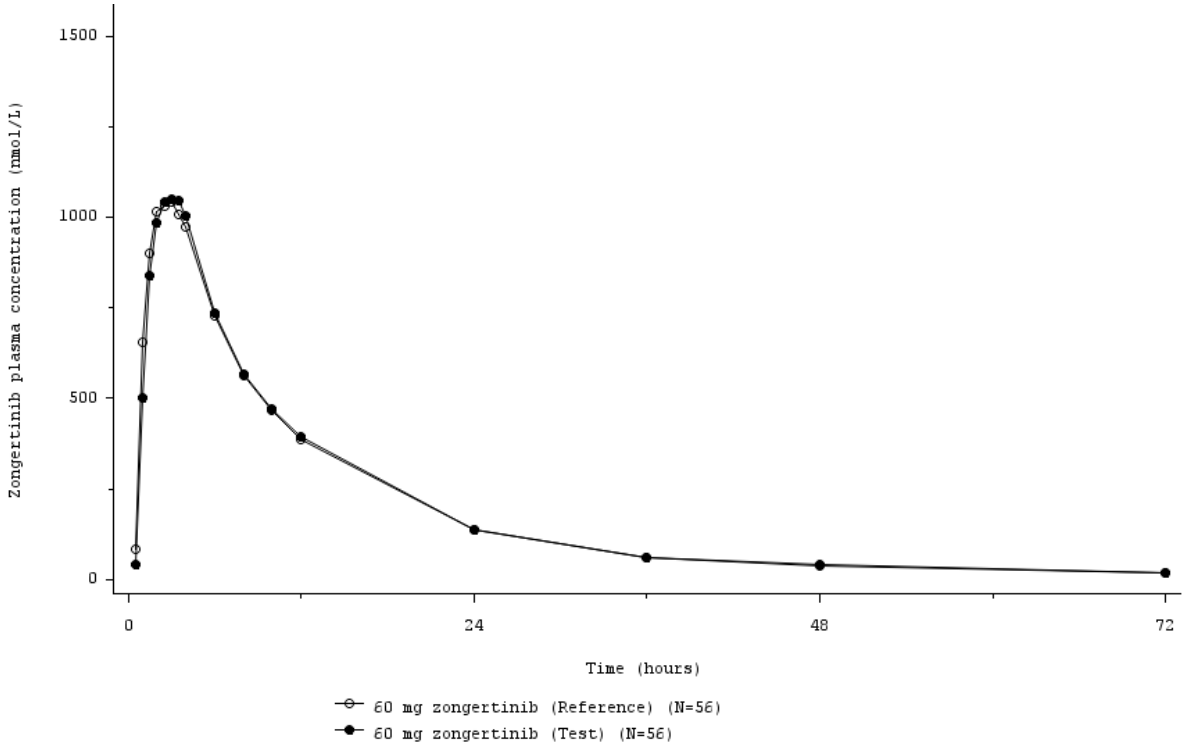
5.2 本文中には含めないが，引用する図



引用元：CTD 5.3.1.1-02_1479-0003 試験_c40238670

図 5.2: 1 ゾンゲルチニブ 30 mg を TF1 製剤（空腹時，R）と [redacted] 製剤（空腹時，T1）として単回経口投与したときのゾンゲルチニブ（BI 1810631）の PK パラメータの個別値及び幾何平均値の比較（上図：C_{max}，下図：AUC_{0tz}）

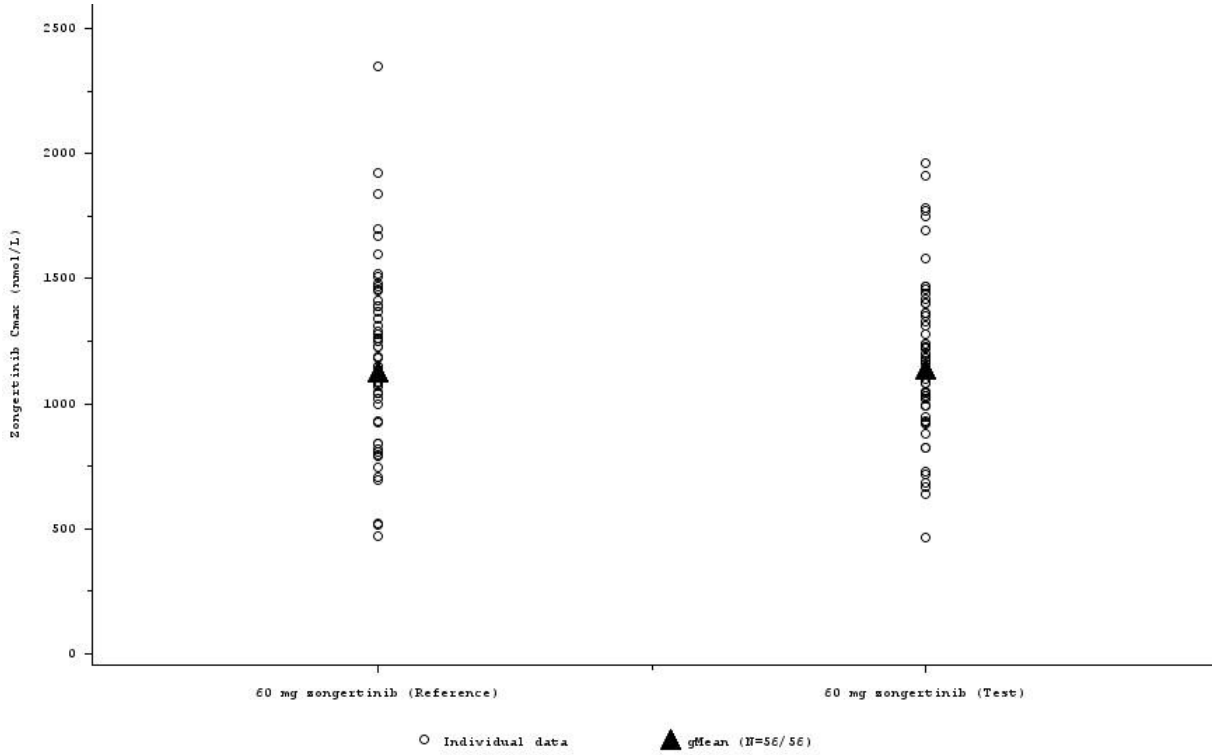
Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



引用元：CTD 5.3.1.2-01_1479-0019 試験_c43999034

図 5.2: 2 [redacted]（reference）と[redacted]（test）で製造されたゾンゲルチニブ 60 mg [redacted]錠を単回経口投与したときのゾンゲルチニブの血漿中濃度-時間プロファイル（幾何平均）（1479-0019 試験［生物学的同等性試験］）

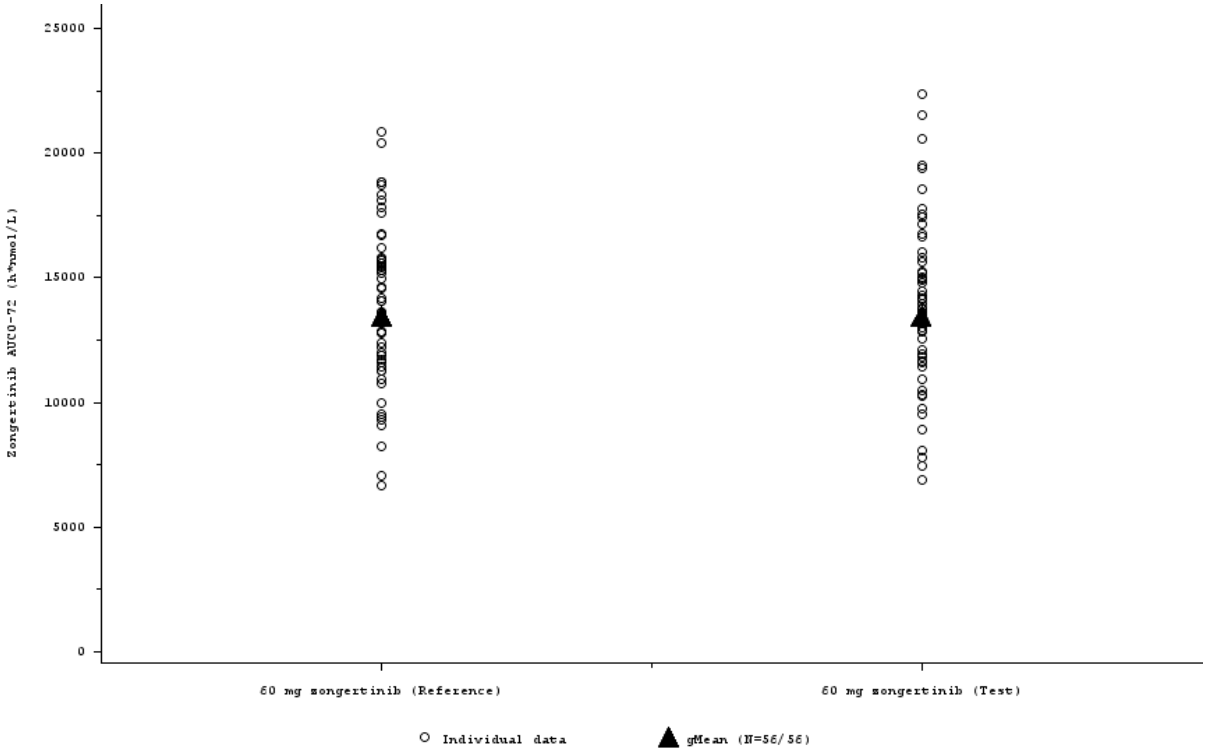
Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



引用元：CTD 5.3.1.2-01_1479-0019 試験_c43999034

図 5.2: 3 [redacted]（reference）と[redacted]（test）で製造されたゾンゲルチニブ 60 mg [redacted]錠を単回経口投与したときのゾンゲルチニブの C_{max} の個別値及び幾何平均値の比較（1479-0019 試験［生物学的同等性試験］）

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



引用元：CTD 5.3.1.2-01_1479-0019 試験_c43999034

図 5.2: 4 [redacted]（reference）と[redacted]（test）で製造されたゾンゲルチニブ 60 mg [redacted]錠を単回経口投与したときのゾンゲルチニブの AUC_{0-72} の個別値及び幾何平均値の比較（1479-0019 試験［生物学的同等性試験］）

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：	2.7.2 臨床薬理の概要
文書作成日：	31 July 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 4
1. 背景及び概観 8
1.1 薬物動態 10
1.1.1 吸収 10
1.1.2 分布 10
1.1.3 代謝 11
1.1.4 排泄 12
1.1.5 用量比例性，変動性及び累積性 12
1.1.6 対象集団におけるゾンゲルチニブの薬物動態 13
1.1.7 内因性要因/人口統計学的指標（ベースライン時） 13
1.1.7.1 人口統計学的変数 13
1.1.7.2 疾患特異的変数 15
1.1.8 外因性要因 15
1.1.8.1 ライフスタイル関連変数（喫煙，飲酒，食事） 15
1.1.8.2 薬物相互作用 15
1.2 薬力学 19
1.2.1 薬力学バイオマーカー 19
1.2.2 QT 間隔に対する影響 19
1.2.3 曝露‐有効性相関関係 20
1.2.4 曝露‐安全性相関関係 20
2. 個々の試験結果の要約 22
2.1 進行癌患者における基本的な薬物動態及び薬力学 23
2.1.1 進行又は転移性固形癌患者を対象とした Beamion LUNG-1 試験（1479-0001 試験）第 I 相サブスタディ 23
2.1.2 進行又は転移性固形癌患者を対象とした Beamion LUNG-1 試験（1479-0001 試験）第 I 相サブスタディ‐QT の評価 30
2.2 健康被験者を対象とした臨床薬理試験 31
2.2.1 1479-0006 試験：ヒト ADME 試験 31
2.3 薬物相互作用試験 36
2.3.1 1479-0004 試験：第 I 相イトラコナゾールとの薬物相互作用試験 36
2.3.2 1479-0011 試験：第 I 相カルバマゼピンとの薬物相互作用試験 39
2.3.3 1479-0014 試験：第 I 相 CYP 基質カクテルとの薬物相互作用試験 41
2.3.4 1479-0015 試験：第 I 相トランスポーター基質カクテルとの薬物相互作用試験 46
2.4 ゾンゲルチニブの CYP/UGT 阻害及び CYP 誘導作用の Basic 法及びメカニズムに基づく静的薬物速度論モデル予測 52
2.5 NSCLC 患者を対象とするゾンゲルチニブの承認申請を支持するための母集団 PK モデリング 56

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

2.6 NSCLC 患者における薬物相互作用の可能性の評価を裏付けるための生理学的薬物速度論モデリング解析 65
2.6.1 CYP3A 阻害剤及び／又は誘導剤との DDI を検討した PBPK 解析 65
2.6.2 リファンピシンのゾンゲルチニブに対する影響を評価するための PBPK モデルの追加解析 67
2.7 曝露‐有効性及び曝露‐安全性解析 68
2.7.1 Beamion LUNG-1 試験に基づくゾンゲルチニブの曝露‐有効性及び曝露‐安全性解析 68
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 77
3.1 健康被験者におけるゾンゲルチニブの基本的薬物動態 77
3.2 対象患者集団におけるゾンゲルチニブの薬物動態 83
3.3 内因性要因及び特別な患者集団 93
3.3.1 体重 93
3.3.2 性別 94
3.3.3 年齢 94
3.3.4 人種/患者の出身 94
3.3.5 腎機能 98
3.3.6 肝機能 99
3.3.7 疾患関連変数 100
3.4 外因性要因 101
3.4.1 食事，喫煙状況，飲酒の影響 101
3.4.2 薬物相互作用 102
3.4.3 ゾンゲルチニブの膜透過性，能動輸送及びトランスポーター阻害 107
3.5 薬力学 111
3.5.1 薬力学/標的結合バイオマーカー 111
3.5.2 QT 間隔に対する影響 111
3.6 曝露‐有効性解析 112
3.7 曝露‐安全性解析 114
4. 特別な試験 116
5. 参考文献 116
6. 付録 117
6.1 本文中には含めないが，引用する表 117

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

略号一覧表

AE	Adverse event	有害事象
ADME	Absorption, distribution, metabolism, excretion	吸収，分布，代謝，排泄
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANOVA	Analysis of variance	分散分析
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 (plasma or serum or tissue) concentration-time curve	血漿［血清，組織］中濃度時間曲線下面積
$AUC_{Tau,ss}$	Area under the plasma concentration-time curve over a uniform dosing interval of Tau at steady-state	定常状態における投与間隔 Tau における血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-tz}	Area under the plasma concentration-time curve from timepoint 0 h to the timepoint of last measurable plasma concentration t_z	投与後時間 0 から最終定量可能時間 t_z までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	Area under the plasma concentration-time curve from timepoint 0 h to infinity	投与後時間 0 から無限大時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-24}	Area under the plasma concentration-time curve from timepoint 0 h to 24 h post dose	投与後時間 0 から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0-24,ss}$	Area under the plasma concentration-time curve over 24 hours at steady-state	定常状態における投与後時間 0 から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\ tz,norm}$	Dose normalized area under the plasma concentration-time curve from timepoint 0 h to the timepoint of last measurable plasma concentration t_z	用量補正した投与後時間 0 から最終定量可能時間 t_z までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0-24,norm}$	Dose normalized area under the plasma concentration-time curve over 24 hours	用量補正した投与後時間 0 から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
4ß-OH-Chol	4-beta-hydroxy cholesterol	4-β-ヒドロキシコレステロール
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BICR	Blinded independent central review	盲検下中央独立判定（機関）
BID	Bis in die, twice daily	1 日 2 回
BMI	Body mass index	体格指数
^{14}C	Radiocarbon, a radioactive isotope of carbon with an atomic nucleus containing 6 protons and 8 neutrons	放射性炭素，6 個の陽子と 8 個の中性子を含む原子核を有する炭素の放射性同位体
C1D1	Cycle 1 Day 1	第 1 サイクル 1 日目
Caco-2	Immortalized cell line of human colorectal adenocarcinoma cells	ヒト大腸腺癌細胞の不死化細胞株
CI	Confidence interval(s)	信頼区間
CKD-EPI	Chronic kidney disease epidemiology collaboration formular for GFR estimation	慢性腎臓病疫学共同研究 GFR 推定式
cm	Centimeter(s)	センチメーター
CPH	Cox proportional hazard	Cox 比例ハザード
CPI	Coproporphyrin I	コプロポルフィリン I
CPIII	Coproporphyrin III	コプロポルフィリン III
CL/F	Apparent clearance	見かけのクリアランス
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
$C_{max,ss}$	Maximum plasma concentration at steady-state	定常状態における最高血漿中濃度

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

CNS	Central nervous system	中枢神経系
ctDNA	Circulating tumor DNA	循環腫瘍 DNA
$C_{trough,ss}$	Trough plasma concentration at steady-state	定常状態における血漿中トラフ濃度
CV	Coefficient of variation	変動係数
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DDI	Drug-drug interaction	薬物相互作用
DOR	Duration of 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
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
EGFR	Epidermal growth factor receptor	上皮成長因子受容体
EQ	Equivalent	当量
ER	Exposure-response	曝露-反応
F	Absolute bioavailability	絶対的バイオアベイラビリティ
F_a	Fraction absorbed	吸収率
F_aF_g	Intestinal availability	消化管アベイラビリティ
FDA	US food and drug administration	米国食品医薬品局
fe	Fraction of the analyte excreted in urine	尿中排泄率
$fe_{0\text{-}tz,\ faeces}$	Fraction excreted in urine as percentage of the administered dose over the time interval from 0 to the last quantifiable time point	投与後時間 0 から最終定量可能時間までの投与量に対する割合で表した糞中排泄率
$fe_{0\text{-}tz,\ urine}$	Fraction excreted in urine as percentage of the administered dose over the time interval from 0 to the last quantifiable time point	投与後時間 0 から最終定量可能時間までの投与量に対する割合で表した尿中排泄率
F_g	Fraction available after intestinal metabolism	消化管内代謝後の利用可能分画
F_{rel}	Relative bioavailability	相対的アベイラビリティ
g	gram(s)	グラム
gCV	Geometric Coefficient of Variation	幾何変動係数
gMean	Geometric mean	幾何平均
gSE	Geometric standard error	幾何標準誤差
h	Hour(s)	時間
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2	ヒト上皮増殖因子受容体 2
HR	Heart Rate	心拍数
IC_{50}	Concentration of inhibitor at which enzyme or transporter activity is reduced to 50% of the uninhibited control activity	50%阻害濃度（酵素又はトランスポーター活性を，阻害されていない対照の活性の 50%に低下させる阻害剤濃度）
iCF	Intended commercial formulation	市販予定製剤
ICI	Immune checkpoint inhibitors	免疫チェックポイント阻害薬
ID	Identification	識別
IIV	Inter-individual variability	個体間変動
IOV	Inter-occasion variability	時期間変動
i.v.	Intravenous	静脈内
Ka	Absorption rate	吸収速度
K_i	Inhibitory constant of the enzyme-inhibitor complex	酵素‐阻害剤複合体の阻害定数
L	Liter(s)	リッター
MAT	Mean absorption time	平均吸収時間
MATE	Multidrug and toxin extrusion proteins	多剤排出輸送体
MaxVAF	Maximal variant allelel frequency	最大バリアントアレル頻度
MBq	Mega-becquerel	メガベクレル
mg	Milligram(s)	ミリグラム

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

min	Minute(s)	分
mol	Mole(s)	モル
mRNA	Messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MSM	Mechanistic static model	メカニズムに基づく静的薬物速度論モデル
MTD	Maximum tolerated dose	最大耐量
N	Number	-
NCA	Non-compartmental analysis	ノンコンパートメント解析
NCI-ODWG	National cancer institute organ dysfunction working group	米国国立がん研究所臓器機能障害ワーキンググループ
NONMEM	Nonlinear fixed effect modelling	非線形混合効果モデリング
NSCLC	Non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
OAT	Organic anion transporter	有機アニオン輸送体
OATP	organic anion 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
p	p-value; probability under the null hypothesis	p 値，帰無仮説下での確率
P_{app}	Apparent permeability	見かけの膜透過係数
PBPK	Physiologically based pharmacokinetic	生理学的薬物速度論
P-gp	Permeability glycoprotein, multi drug resistance protein MDR-1	透過性糖タンパク質，多剤耐性タンパク質 MDR-1
pH	Potential/power of hydrogen; logarithmic scale, inversely indicating the activity of hydrogens in solution	水素イオン指数（溶液中の水素イオン活量の逆数の対数）
PD	Pharmacodynamic	薬力学
PFS	Progression free survival	無増悪生存期間
PI	Prediction interval	予測区間
PK	Pharmacokinetic	薬物動態
PopPK	Population pharmacokinetic (analysis)	母集団薬物動態（解析）
QD	Quaque die, once a day	1 日 1 回
QT	QT interval on an electrocardiogram	心電図での QT 間隔
R	Reference (treatment)	Reference（投与）
RP2D	Recommended Phase 2 dose	第 II 相試験推奨用量
RSE	Relative standard error	相対標準誤差
RUV	Residual unexplained variability	残差変動
SCM	Stepwise covariate modeling	段階的共変量モデリング
SD	Standard deviation	標準偏差
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
sec	Seconds	秒
sHER2-ECD	Soluble extra-cellular domain of the HER2 receptor	HER2 受容体の可溶性細胞外ドメイン
$t_{1/2}$	Half-life	半減期
T	Test (treatment)	Test（投与）
TF1	Trial formulation 1	治験用製剤 1
TKD	Tyrosine kinase domain	チロシンキナーゼドメイン
t_{max}	Timepoint of maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
t_z	Timepoint of last measurable plasma concentration	最終定量可能時間
UDAEC	User defined adverse event category	治験依頼者が定義した有害事象カテゴ

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

		リー
UGT	Uridine diphosphate glucuronosyltransferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
ULN	Upper limit of normal	正常範囲上限
V_z/F	Apparent volume of distribution	見かけの分布容積
YVMA	HER2 kinase domain mutation with a 12 base pair insertion YVMA (p.A775_G776insYVMA)	12 塩基対 YVMA 挿入 HER2 キナーゼドメイン変異（p.A775_G776insYVMA）

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

1. 背景及び概観

本承認申請における臨床薬理データは，全身療法による治療歴がある，HER2（ERBB2）変異を有する切除不能又は転移性非小細胞肺癌（NSCLC）の成人患者（脳転移を有する患者を含む）の治療薬としてのゾンゲルチニブ（BI 1813061）単剤療法の使用を裏付けるものである。

本文書に示すゾンゲルチニブの臨床薬理データは，健康被験者を対象とする 8 つの試験及び癌患者を対象とする 1 つの治験から得られた。これらの試験は，ゾンゲルチニブの一般的な薬物動態（PK）及び薬力学（PD），ADME 特性及び DDI 被相互作用薬及び相互作用薬としてのゾンゲルチニブの特性を評価する第 I 相試験から構成される。Beamion LUNG-1 試験のデータを用いて，対象集団である NSCLC 患者におけるゾンゲルチニブの PK の特性並びに安全性及び有効性に対するゾンゲルチニブの曝露の影響を評価した。15～150 mg BID 及び 60～360 mg QD の 2 つの用法で患者における PK データを取得した。患者を対象とした Beamion LUNG-1 試験第 Ia 相の用量漸増及び用量拡大パート内で，QT 間隔及び心拍数に対するゾンゲルチニブの影響を検討した。これらの治験及び臨床薬理に関する目的を表 1: 1 及び 2 項に要約する（詳細は Tabular Summary of All Clinical Trials［すべての臨床試験の概要表］を参照［CTD 5.2-01］）。

薬物動態特性及び曝露 - 反応関係の特徴を明らかにし，体重，人種，年齢，腎機能障害，肝機能障害などの内因性要因及び食事又は併用薬などの外因性要因がゾンゲルチニブの曝露及び曝露 - 反応関係に及ぼす影響を評価するため，包括的な母集団 PK（PopPK）モデリング並びに曝露 - 有効性及び曝露 - 安全性解析を実施した。

他剤に対するゾンゲルチニブの作用は，*in vitro* で，Basic 法及びメカニズムに基づく静的薬物速度論モデル（MSM）又は生理学的薬物速度論（PBPK）モデル解析を用いて評価した。また，*In vivo* でカクテル相互作用試験を実施した。

本申請で記載している製剤は経口投与用フィルムコート錠である。ゾンゲルチニブの予定用法及び用量は，1 日 1 回 120 mg の経口投与である。

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

表 1: 1　　本 CTD に記載するゾンゲルチニブの臨床薬理に関する情報が得られた治験又は検討

Trial	**Reference**	**Population**	**Clinical Pharmacology Objective**	**Dose**
Beamion LUNG-1 (1479-0001)	[CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760]	Cancer patients	Basic PK in patients, dose-finding, dose proportionality, attainment of steady-state, PK-QT evaluation	15 to 150 mg BID and 60 – 360 mg QD
1479-0003	[CTD 5.3.1.1-02_1479-0003 試験_c40238670]	Healthy volunteers	Relative bioavailability of zongertinib as TF1 and [redacted] formulation and food effect on zongertinib as [redacted] formulation DDI with or without PPI rabeprazole	30 mg Single dose
1479-0004	[CTD 5.3.3.4-01_1479-0004 試験_c42362953]	Healthy volunteers	To investigate the effect of multiple oral doses of itraconazole on the PK of a single dose of zongertinib	15 mg Single dose
1479-0006	[CTD 5.3.3.1-01_1479-0006 試験_c43542365]	Healthy volunteers	[^{14}C] hADME and absolute bioavailability of zongertinib	60 mg Single dose
1479-0010	[CTD 5.3.1.1-01_1479-0010 試験_c43722140]	Healthy volunteers	Food effect and BA of a single oral dose of zongertinib as [redacted]	240 mg Single dose
1479-0011	[CTD 5.3.3.4-02_1479-0011 試験_c43437359]	Healthy volunteers	To investigate the effect of multiple oral doses of carbamazepine on the PK of a single dose of zongertinib	60 mg Single dose
1479-0014	[CTD 5.3.3.4-05_1479-0014 試験_206893_2688280]	Healthy volunteers	To investigate the effect of multiple zongertinib doses on the PK of repaglinide, midazolam and omeprazole as a cocktail	120 mg Multiple dose
1479-0015	[CTD 5.3.3.4-06_1479-0015 試験_206893_3075312]	Healthy volunteers	To investigate the effect of single zongertinib dose on the PK of single dose of dabigatran-etexilate and multiple zongertinib doses on the PK of single doses of furosemide, metformin and rosuvastatin as a cocktail	120 mg Single and Multiple dose
1479-0019	[CTD 5.3.1.2-01_1479-0019 試験_c43999034]	Healthy volunteers	To investigate bioequivalence of zongertinib tablets from the manufacturer [redacted] vs. [redacted]	60 mg Single dose
Beamion LUNG-1 (1479-0001)	[CTD 5.3.3.5-01_1479-0001 試験_c44247865]	Cancer patients	Population PK analysis	15 to 150 mg BID and 60 – 360 mg QD
Beamion LUNG-1 (1479-0001)	[CTD 5.3.3.5-02_1479-0001 試験_c44247870]	Cancer patients	Exposure-response analyses	15 to 150 mg BID and 60 – 360 mg QD
Beamion LUNG-1 (1479-0001), -0003, 0004, 0006, 0010, 0011	[CTD 5.3.3.5-03_c44842476] [CTD 5.3.3.5-04_206893_1099 6048]	Healthy volunteers and cancer patients	DDI evaluation for zongertinib applying physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modelling	15 to 150 mg BID and 60 – 360 mg QD

[redacted]

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

1.1 薬物動態

ゾンゲルチニブの薬物動態（PK）の特徴は，迅速な吸収，高いバイオアベイラビリティ及び定常状態での血漿中曝露の用量比例性である。ゾンゲルチニブの有効半減期は 11.7 時間であり，1 日 1 回経口投与に適している。曝露量の定常状態への到達時間は約 2.5 日である。ゾンゲルチニブは高い血漿タンパク結合率を有し，主に肝臓で代謝され，ゾンゲルチニブ関連物質（ゾンゲルチニブの代謝物を含む）は主に糞に排泄される。腎消失はゾンゲルチニブの排泄に重要な役割を果たしていない。体重，人種及び年齢によるゾンゲルチニブの PK への影響は，統計学的に有意であるが，臨床的に問題とならない。ゾンゲルチニブは腸管の BCRP トランスポーターを阻害し感度の高い BCRP 基質の曝露を増加させる可能性がある。ゾンゲルチニブは，*in vivo* で，強力な CYP3A4 誘導剤及び阻害剤の被相互作用薬である。ゾンゲルチニブは 360 mg までの用量で，臨床的に問題となる QT 間隔延長や心拍数増加を引き起こさなかった。

1.1.1 吸収

空腹時に経口投与すると，ゾンゲルチニブは急速に吸収され，t_{max} の中央値は 2 時間で 1.5～6.0 時間の範囲である。ゾンゲルチニブの絶対的バイオアベイラビリティは高く，調整後 gMean は 76.2%，範囲は 70.2%～82.7%であった。

1479-0019 試験において健康被験者に空腹時投与したときのゾンゲルチニブの PK の個体間変動は中程度であり（$AUC_{0\text{-}72}$ の gCV%：26.4%，C_{max} の gCV%：29.7%），個体内変動は小さかった（$AUC_{0\text{-}72}$ の gCV%：9.0%，C_{max} の gCV%：14.2%）。

食後投与では空腹時投与と比べて，ゾンゲルチニブの吸収が遅延する（t_{max} 中央値：空腹時投与 2.0 時間，食後投与 4.0 時間）。高脂肪・高カロリー食の摂取により，ゾンゲルチニブの曝露量（C_{max} 及び AUC）が 26%増加した。1479-0010 試験の健康被験者では，空腹時投与と比べて食後投与での個体間変動が明らかに小さく，AUC の gCV は空腹時投与 37.1%に対し食後投与では 15.3%，C_{max} の gCV は空腹時投与 45.5%に対し食後投与では 15.7%であった。空腹時投与と食後投与の曝露量の違いは小さく，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（詳細は［CTD 2.7.1_3.2 項］参照）。

ゾンゲルチニブは pH 依存性の溶解性を示す。しかし，ゾンゲルチニブ[redacted]錠をプロトンポンプ阻害剤であるラベプラゾールと併用投与した場合，pH は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かった。

1.1.2 分布

ゾンゲルチニブの *in vitro* での血漿タンパク結合率は高く（99.5%），血漿中での主な結合タンパク質はアルブミンであった。ゾンゲルチニブは血球よりも血漿に分布し，血液/血漿分配率は 0.7，血球/血漿分配率は 0.3 であり，これは，健康被験者における[^{14}C]ゾンゲルチニブ経口投与 1～8 時

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

間後の *in vivo* での薬物由来放射能の血球/血漿分配率と一致している。ゾンゲルチニブはタンパク質と共有結合する。

ゾンゲルチニブはヒトにおいて多相性の分布動態を示すとみられ，絶対的バイオアベイラビリティ試験において健康被験者にマイクロトレーサー用量の[^{14}C]ゾンゲルチニブを静脈内投与したときの分布容積（V_{ss}）（gMean）は 138 L である。

1.1.3 代謝

ゾンゲルチニブは主に代謝よって消失する。ゾンゲルチニブの代謝には，酸化（主に CYP3A4/5 を介する），グルクロン酸抱合（UGT1A4，UGT1A1，UGT1A3 及び UGT2B17）及びグルタチオン抱合（グルタチオン抱合体の分解も含む）の 3 つの代謝経路が関与している。

ゾンゲルチニブの 1 日 2 回経口投与で定常状態となった癌患者の血漿中に 11 種類の代謝物が検出された。これらは一酸素付加，*N*-脱メチル化，二重水酸化，グルクロン酸抱合及びこれらの組合せによって生成された。また，グルタチオン抱合体及びその代謝物（主にシステイン抱合体）も検出された。ヒト血漿中の薬物関連物質の総曝露量（$AUC_{Tau,ss}$）の 83%～88%は未変化体であった。血漿中に最も多く存在する代謝物はシステイン抱合体（M656(1)）であり，ヒト血漿中の薬物関連物質の総曝露量（$AUC_{Tau,ss}$）の 6.3%~8.8%に相当した。2 番目に多く存在する代謝物は一酸化付加体（M551(1)）であり，ヒト血漿中の薬物関連物質の総曝露量（$AUC_{Tau,ss}$）の 2.7%～5.2%に相当した。

健康男性被験者に[^{14}C]ゾンゲルチニブ 60 mg を単回経口投与したときの血漿，尿及び糞中の代謝物のプロファイリング及び構造同定を実施した（1479-0006 試験）。健康男性被験者に[^{14}C]ゾンゲルチニブ 60 mg を経口投与したとき，血漿中に 6 種類，評価したマトリックス全体（血漿，尿及び糞）で計 14 種類の代謝物が検出された。血漿中総放射能量（$AUC_{0\text{-}168}$）の大部分（75%）は未変化体であった。血漿中に最も多く存在した 2 つの代謝物は M551(1)（一酸素付加体）及び M656(1)（システイン抱合体）であり，それぞれ血漿中総放射能量（$AUC_{0\text{-}168}$）の 5.7%及び 2.5%に相当した。M521(1)，M537(1)，M711(1)，M713(1)などその他の血漿中微量代謝物はいずれも，$AUC_{0\text{-}168}$ の 2.1%以下であった。ヒト ADME 試験で同定された代謝物は，Beamion LUNG-1 試験における反復投与で定常状態に達したときの代謝物データ（前の段落参照）によっても確認された。以上，両試験の結果から，主代謝物は存在せず，MIST に関連する安全性上の考慮事項［CTD 5.4-106_R20-2297］又は曝露量が薬物関連物質の総曝露量の 10%を超える代謝物及び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。

糞中では，経口投与量の 31%が未変化体であった。糞中で最も多かった 4 種類のゾンゲルチニブ代謝物は M656(1)，M537(1)，M551(1)及び M569(1)であり，投与した放射能量のそれぞれ 8.9%，7.6%，6.9%及び 4.9%に相当した。糞中のその他の代謝物はいずれも投与量の 2.5%以下であった。

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

尿中では，経口投与量の 0.2%が未変化体であった。尿中で最も多かった代謝物は M656(1)であり，投与量の 0.3%に相当した。尿中のその他の代謝物はいずれも投与量の 0.1%以下であった。

1.1.4 排泄

ゾンゲルチニブを静脈内投与したときの血漿クリアランスは 106 mL/min であり，これは 6.36 L/h に相当し，ゾンゲルチニブがクリアランスの低い薬物であることを示している。絶対的バイオアベイラビリティ試験において健康被験者にマイクロトレーサー用量の[^{14}C]ゾンゲルチニブを静脈内投与したときの[^{14}C]ゾンゲルチニブの消失半減期は 42.7 時間であった。

ゾンゲルチニブ由来放射能はほぼ完全に排泄され，11 日後の総回収率は経口投与量の約 94%（範囲：91%～100%）であった。ゾンゲルチニブの主な消失経路は代謝である。[^{14}C]ゾンゲルチニブ由来放射能の主な排泄経路は糞中であり，糞中回収率は投与量の約 93%であった。[^{14}C]ゾンゲルチニブ由来放射能の尿中排泄率は投与量の 1.3%であった。ゾンゲルチニブの腎クリアランスは 0.25 mL/min 未満であった。これは全身クリアランス 106 mL/min と比べると無視できるレベルである（3.1 項）。したがって，腎排泄はゾンゲルチニブの重要な消失経路ではないと考えられる（3.1 項）。

1.1.5 用量比例性，変動性及び累積性

ゾンゲルチニブの血漿中曝露量は 15 mg～360 mg QD の範囲でほぼ用量に比例して増加する（3.2 項）。これは，PopPK 解析で，用量比例性からの有意な逸脱が認められなかったことと合致している［CTD 5.3.3.5-01_1479-0001 試験_c44247865］。

ゾンゲルチニブは QD 反復経口投与によって累積し，累積係数は C_{max} で 1.31，AUC で 1.47 である。これは，母集団 PK モデルによって求めたゾンゲルチニブの有効半減期が 11.7 時間であることと合致しており，定常状態への到達が約 2.5 日であることを裏付けている。

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 28.6%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。また，PopPK 解析によって，クリアランスが非時間依存的であるとみなした場合から有意な逸脱はないことが示された［CTD 5.3.3.5-01_1479-0001 試験_c44247865］。

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

1.1.6 対象集団におけるゾンゲルチニブの薬物動態

HER2 変異を有する進行固形癌（第 Ia 相）及び NSCLC 患者（第 Ib 相）を対象にノンコンパートメント解析（NCA）及び PopPK 解析を実施した。Beamion LUNG-1 試験の患者の PK プロファイル及び曝露量は健康被験者と同様であった。NSCLC 患者とその他の進行固形癌患者で，PK プロファイルに明らかな違いはなかった（3.2 項）。

1.1.7 内因性要因/人口統計学的指標（ベースライン時）

1.1.7.1 人口統計学的変数

Beamion LUNG-1 試験の PopPK 解析において，ベースライン時の体重，年齢，性別，人種，転移の種類，アジア人の地理学的地域，肝機能障害，腎機能障害，固形腫瘍の種類及び ECOG ステータスなどの内因性要因がゾンゲルチニブの PK 及ぼす影響を評価した。ゾンゲルチニブの PK に影響を及ぼす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。特定された共変量を図 2.5: 2 に要約する［CTD 5.3.3.5-01_c44247865_Section 2.5］。

体重：

体重はゾンゲルチニブの PK に影響を及ぼすため，アロメトリックスケーリングによって母集団 PK モデルに組み込まれた。観察された体重の影響に基づくと，典型的な体重 70 kg の患者と比べて，50 kg の患者では $AUC_{0\text{-}24,ss}$ が 29%高く，体重 90 kg の患者では 17%低いと予測された。

年齢及び性別：

母集団 PK モデルにおいてベースライン時の体重の影響を調整するとゾンゲルチニブの PK に対する年齢の影響はわずかであった。62 歳（中央値）の被験者と比べて，42 歳（第 Ib 相集団の 5 パーセンタイル）の被験者では $AUC_{0\text{-}24,ss}$ が 10%低く，78 歳（第 Ib 相集団の 95 パーセンタイル）の被験者では 9%高いと予測された。性別はゾンゲルチニブの PK に影響を及ぼさなかった。

人種：

PopPK 解析において，アジア人（人種）の影響は有意な共変量として特定された。ベースライン時の体重でモデルを調整すると，アジア人患者のゾンゲルチニブの曝露量はアジア人以外の患者より 9%高かった。全体として，アジア人患者の $AUC_{0\text{-}24,ss}$ は白人患者と比べて 26%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，すなわち，アジア人患者は白人患者よりも体重が低いことを考慮した結果に基づく）。したがって，アジア人患者の曝露量が高かったことは，主にアジア人患者のベースライン時の平均体重が白人患者よりも低いことに起因する。黒人及びアフリカ系アメリカ人患者については，例数が少なすぎる（N=5）ため結論は得られなかった。アメリカインディアン又はアラスカ先住民及びハワイ先住民又はその他の太平洋諸島民の患者は組み入れられなかったため，これらの患者の PK データは得られなかった。

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

アジア人の地理学的地域

PopPK 解析において，アジアの異なる地域に在住するアジア人患者（実施医療機関の所在地によって，中国人，日本人，中国人及び日本人以外の東アジア人及びその他のアジア人［すなわち，東アジア以外に在住するアジア人患者］に分類）の間に，有意な曝露量の違いは認められなかった。

特定の患者集団

腎機能障害

薬物関連放射能（$fe_{urine,0\text{-}tz}$［gMean］：投与量の 1.3%）及びゾンゲルチニブの未変化体（投与量の 0.14%）の尿中排泄は無視できる程度であったため，腎機能障害によるゾンゲルチニブの曝露への影響は問題にならないと予想される。

PopPK 解析では，ゾンゲルチニブの PK に対する eGFR の有意な影響は認められなかった。特に，腎機能が正常な患者（N=191）と軽度の腎機能障害を有する患者（N=124）で，ゾンゲルチニブの曝露量は同程度であった。中等度の腎機能障害を有する患者数は少なすぎたため（N=23）結論は得られなかったが，これらの患者で曝露量が増加する傾向は認められなかった。Beamion LUNG-1 試験には eGFR が 50 mL/min/1.73 m^2 超の患者のみが組み入れられた。このため，重度の腎機能障害又は末期腎不全を有する患者のデータは得られていない。消失全体に対する腎臓の寄与はわずかであり，軽度から中等度の腎機能障害を有する患者の曝露量は腎機能が正常な患者と同程度であったため，腎機能障害を有する患者を対象とする試験はこれまで実施されておらず，今後も計画していない。

肝機能障害

PopPK 解析では，ベースライン時の AST 及び総ビリルビンを用い，米国国立がん研究所臓器機能障害ワーキンググループ（NCI-ODWG）基準によって，肝機能障害を定義した。計 23%の患者（N=91）が軽度の肝機能障害を有していた。これらの患者と肝機能が正常な患者のゾンゲルチニブの曝露量に明らかな差はなかった。したがって，軽度の肝機能障害がゾンゲルチニブの曝露量に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。中等度の肝機能障害を有する患者は限られており，重度の肝機能障害を有する患者は 1 名のみであったため，PopPK 解析に基づいて，中等度又は重度の肝機能障害に関する結論は得られなかった。

肝臓がゾンゲルチニブ消失の主要臓器であることを考慮し，軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者を対象とした試験を計画している（1479-0020 試験）。結果は 2025 年末までに得られる予定である。重度の肝機能障害を有する被験者は組入れず，検討しない。

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

1.1.7.2 疾患特異的変数

スクリーニング時の肝転移

PopPK 解析によると，スクリーニング時の肝転移の存在はゾンゲルチニブの曝露に影響しなかった（3.3.7 項及び［CTD 5.3.3.5-01_1479-0001 試験_c44247865］）。

ECOG パフォーマンススコア/ステータス

治験実施計画書に従い，Beamion LUNG-1 試験では ECOG が 0 又は 1 の患者を登録した。PopPK 解析に基づくと，ベースライン時の ECOG パフォーマンススコアはゾンゲルチニブの曝露に影響しなかった（3.3.7 項，［CTD 5.3.3.5-01_1479-0001 試験_c44247865］）。

1.1.8 外因性要因

1.1.8.1 ライフスタイル関連変数（喫煙，飲酒，食事）

喫煙状況

PopPK 解析に含まれた患者のうち大部分（59%）が非喫煙者で，前喫煙者は 37%，現喫煙者は数名のみであった（2.0%）。前喫煙者と非喫煙者の間で，ゾンゲルチニブの PK に臨床的に意味のある違いは認められなかった。

飲酒

飲酒によるゾンゲルチニブの PK への影響は評価していない。

食事

1.1.1 項に記載したように，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。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。ゾンゲルチニブのバイオアベイラビリティに対する食事の影響は［CTD 2.7.1_3.2 項］及び［CTD 5.3.1.1-01_1479-0010 試験_c43722140］に詳述する。

1.1.8.2 薬物相互作用

ゾンゲルチニブに対する他剤の作用

***In vitro* での結果**

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に薬物相互作用が生じ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 阻害剤又は誘導剤（ゾンゲルチニブは CYP3A4/5 によって代謝される）
- P-gp 及び BCRP 阻害剤（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）。ヒトにおける経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティが高いことから，両トランスポーターがゾンゲルチニブの吸収に及ぼす作用は軽微であると考えられる

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

・ 胃内 pH を上昇させる薬剤（ゾンゲルチニブの溶解性が pH 依存的であることに基づく）

In vivo 試験の結果

ゾンゲルチニブに対する CYP3A4 及び P-gp 阻害剤の作用

臨床 DDI 試験である 1479-0004 試験において強力な CYP3A4 及び P-gp 阻害剤であるイトラコナゾールと併用したとき，ゾンゲルチニブの曝露量は C_{max} が 27%増加し，$AUC_{0-\infty}$が 41%増加した。このようなゾンゲルチニブの曝露に対する軽度な影響を考慮すると，ゾンゲルチニブを強力，中程度，弱い CYP3A4 又は P-gp 阻害剤と併用したとき，臨床的に問題となるような薬物相互作用が生じるとは考えられない。

ゾンゲルチニブに対する CYP3A4 誘導剤の作用

1479-0011 試験において強力な CYP3A4 誘導剤であるカルバマゼピンと併用したとき，ゾンゲルチニブの曝露量は $AUC_{0-\infty}$が 63%減少し，C_{max} が 43%減少した。中程度の誘導剤の作用を検討するため，バリデートされたエファビレンツの PBPK モデルを用いて，エファビレンツがゾンゲルチニブ 120 mg 及び 240 mg の経口投与に及ぼす作用を予測した。イトラコナゾールとの DDI から最適化された CYP3A 活性をモデル予測に用いた。その結果，エファビレンツによる中程度の CYP3A4 誘導により，ゾンゲルチニブの $AUC_{0-\infty}$が約 28%～30%，C_{max} が約 15%～20%減少することが示された。したがって，中程度又は弱い CYP3A4 誘導剤とゾンゲルチニブを併用する場合に用量調整の必要はない。カルバマゼピンよりも更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と予想された。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。

胃内 pH を上昇させる薬剤（制酸剤，H2-拮抗薬及びプロトンポンプ阻害剤）

ゾンゲルチニブは pH 依存性の溶解性を示した。ゾンゲルチニブの [redacted] 製剤と胃内 pH を上昇させるプロトンポンプ阻害剤ラベプラゾールの併用は，ゾンゲルチニブの曝露に影響を及ぼさなかった（3.4.2 項）。したがって，ゾンゲルチニブは胃内 pH を上昇させる薬剤と併用することができる。

他剤に対するゾンゲルチニブの作用

In vitro での結果

In vitro データ及びゾンゲルチニブ 120 mg での臨床血漿中曝露量（$C_{max,ss}$：3210 nmol/L）（IB 第 6 版［CTD_1.13.4.01-03_c32836122］参照）に基づき，相互作用薬としてのゾンゲルチニブに薬物相互作用が生じる可能性が特定された（詳細は 3.4.2 項及び 3.5.2 項参照）。

相互作用薬としてのゾンゲルチニブ：

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

- 時間依存的な CYP3A4 阻害（中程度から強力）
- CYP2C8（中程度）及び CYP3A4（中程度から強力）の誘導
- CYP3A4 の阻害と誘導を考慮した正味の影響：メカニズムに基づく静的薬物速度論モデル（MSM）予測に基づく，ミダゾラムに対する時間依存的阻害及び誘導を加味した AUCR の予測値は 1.29 となる
- UGT2B17 の阻害
- 薬物トランスポーターP-gp，BCRP，OATP1B1，OATP1B3，MATE1 及び MATE2-K の阻害

In vivo 試験の結果

CYP に対するゾンゲルチニブの可逆的及び時間依存的な阻害，並びに誘導

健康被験者を対象とした試験（1479-0014 試験）で，相互作用薬としてのゾンゲルチニブ 120 mg の反復経口投与がミダゾラム（影響を受けやすい CYP3A4 の基質），レパグリニド（影響を受けやすい CYP2C8 の基質）及びオメプラゾール（影響を受けやすい CYP2C19 の基質）の曝露に及ぼす影響を検討した。

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。また，Beamion LUNG-1 試験で得られた CYP3A4 誘導のバイオマーカーである 4β-OH-コレステロールの探索的データによると，120 mg QD の用量での，4β-OH-コレステロールの増加は約 10%と軽微であり，問題となるような正味の CYP3A4 誘導作用はないことが示唆された。

CYP2C8 の感度の高い基質であるレパグリニドの曝露はやや増加（C_{max} が 44%，AUC が 30%の増加）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。

主要トランスポーターに対するゾンゲルチニブの阻害

健康被験者を対象とした試験（1479-0015 試験）で，ゾンゲルチニブ 120 mg の反復経口投与が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）に及ぼす影響を検討した。

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 糖タンパク質（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

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

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。一方，腎クリアランス及びコプロポルフィリン I（CPI）（肝有機アニオン輸送ポリペプチド 1B1/1B3［OATP1B1/1B3］阻害を評価するための内因性バイオマーカー）の曝露は増加しなかった。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。

OATP1B1/B3 阻害の探索的バイオマーカーとして測定したコプロポルフィルン I（CPI）及びコプロポルフィルン III（CPIII）の患者での血漿中濃度は，ゾンゲルチニブ 60～360 mg QD 反復経口投与によって明らかな変化を示さなかった。データから，*in vivo* での OATP1B1/1B3 阻害作用はない又は弱いことが示唆された（3.4.3 項参照）。

ゾンゲルチニブの 120 mg QD と基質となるメトホルミンとフロセミドを併用投与した結果から，ゾンゲルチニブは OAT1，OAT3，OCT2，MATE-1 及び MATE-2K の基質となる薬剤の曝露を変化させることはないと予想される。

2 つの臨床薬物相互作用試験（1479-0014 及び 1479-0015 試験）の結果を表 1.1.8.2: 1 に要約する。

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

表 1.1.8.2: 1　　ゾンゲルチニブの他の薬剤に対する影響

Concomitant Drug (Dose) or endogenous biomarker	Zongertinib dose	Ratio (90% CI) of exposure of concomitant drug with/without zongertinib		Ratio of renal clearance
		C_{max}	AUC	$RCL_{R,0-24}$ (gCV%)
CYP3A4 Substrate Midazolam (1 mg)	120 mg once daily	1.17 (1.08, 1.27)	1.06 (0.95, 1.17)	NA
CYP2C8 Substrate Repaglinide (0.5 mg)		1.44 (1.24, 1.69)	1.30 (1.10, 1.53)	NA
P-gp Substrate Dabigatran etexilate (150 mg)[1]		1.24 (0.96, 1.60)	1.34 (1.06, 1.70)	NA
OAT1/OAT3/BCRP Substrate[2] Furosemide (1 mg)		1.50 (1.16, 1.93)	1.38 (1.20, 1.58)	0.93 (15.4)
OCT2/ MATE-1/2-K Substrate[3] Metformin (10 mg)		0.76 (0.68, 0.84)	0.83 (0.76, 0.90)	0.92 (19.9)
BCRP/OATP1B1/1B3 substrate[4] Rosuvastatin (10 mg)		3.02 (2.47, 3.68)	2.30 (1.96, 2.71)	0.93 (16.2)
OATP1B1/1B3 Biomarker Coproporphyrin I		0.94 (0.89, 0.98)	0.86 (0.82, 0.91)	NA

1　ゾンゲルチニブの単回投与後にダビガトランエテキシレートを投与した。
2　フロセミドに対するゾンゲルチニブの影響は OAT1/OAT3 でなく BCRP 阻害による可能性が高い。
3　ゾンゲルチニブのメトホルミンに対する影響は OCT2/ MATE-1/2K 阻害によるものではない。
4　ゾンゲルチニブのロスバスタチンに対する影響は OAT1B1/1B3 阻害ではなく BCRP 阻害による可能性が高い。

引用元：CTD 5.3.3.4-05_1479-0014 試験_206893_2688280，CTD 5.3.3.4-06_1479-0015 試験_206893_3075312

1.2　薬力学

1.2.1　薬力学バイオマーカー

Beamion LUNG-1 試験の患者を対象に，可溶性 HER2 及び循環腫瘍 DNA（ctDNA）を含むいくつかの探索的バイオマーカーを検討した。結果は 3.5.1 項に要約し，治験総括報告書に報告する。

1.2.2　QT 間隔に対する影響

非臨床データに基づくと，ゾンゲルチニブの催不整脈作用の潜在的可能性は低いと考えられた。ビーグル犬を用いた 4 週間（強制）経口投与毒性試験（GLP）では心拍数の減少が認められたが，検討したいずれの時点でも徐脈は認められなかった［CTD 4.2.1.3-02_n00282101］。Beamion LUNG-1 試験の癌患者では，ランダム係数モデルによる QTcF のベースラインからの平均変化量の予測値の最大値及び両側 90%信頼区間（CI）の上限の最大値は，すべての用量群及び 360 mg QD 群に対応する C_{max}（gMean）の最高値で，10 msec（すなわち，ICH E14 に基づく規制当局が関心をもつ基準値）未満であった。心拍数（HR）のベースラインからの平均変化量の予測値は，360 mg QD で 4.5 回/分であった。これらの知見から，ゾンゲルチニブは，検討した 360 mg までの用量での曝露量で，規制当局が関心をもつ基準値を超える QT 延長や心拍数への問題となる影響を引き起こすことはないと結論づけた（2.1.2 項及び 3.5.2 項）。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［CTD 2.7.4］に示す。

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

1.2.3 曝露 - 有効性相関関係

客観的奏効（OR），奏効期間（DOR）及び無増悪生存期間（PFS）について，中央独立判定（BICR）による RECIST 1.1 に基づき，第 Ib 相コホート 1 及びコホート 5 の 120 mg QD 又は 240 mg QD 投与を受けた患者 171 名から得られたデータを解析した。6 週目及び 12 週目の早期腫瘍縮小並びに非中枢神経系（CNS）病変の最大腫瘍縮小について，治験担当医師の評価による RECIST 1.1 に基づくデータを視覚的に探索した。これらのデータには，第 Ia 相（15～150 mg BID 及び 60～360 mg QD）及び第 Ib 相のコホート 1 及びコホート 5（120 mg 及び 240 mg QD）の広い用量範囲から得られた NSCLC 患者 222 名のデータが含まれた。

要約するとコホート 1 の 120 mg QD 及び 240 mg QD での曝露量の範囲を通じて，臨床的に意味のある曝露 - 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。ORR は，評価した曝露量範囲の下端でのみわずかに低かった。感度分析の結果から，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 - OR 又は曝露 - DOR 関係に有意な影響を及ぼさなかった。6 週目及び 12 週目の早期腫瘍縮小並びに最大腫瘍縮小については，120 mg QD に相当する曝露よりも更に低い曝露域では正の関係が認められ，120 mg QD 及び 240 mg QD の曝露量付近では平坦であった。

1.2.4 曝露 - 安全性相関関係

Beamion LUNG-1 試験第 Ia 相及び第 Ib 相（コホート 1～5）の患者 441 名のデータに基づいて，曝露 - 安全性解析を実施した。検討した安全性評価項目は，Beamion LUNG-1 試験の第 Ia 相及び第 Ib 相（コホート 1，2，3，4 及び 5）の併合データに基づく，下痢（治験依頼者が定義した有害事象カテゴリー［UDAEC］），肝機能関連の臨床検査所見（UDAEC），発疹（UDAEC），各グレードの有害事象，用量減量に至った有害事象，投与中断に至った有害事象，用量制限毒性及び特に注目すべきすべての有害事象であった。

薬物曝露量が高いほど，下痢（すべてのグレード及びグレード 2 以上），発疹（すべてのグレード及びグレード 2 以上），すべての有害事象（グレード 2 以上）及び用量減量又は投与中断に至った有害事象発現までの期間が短く，発現リスクが高かった。用量制限毒性，発疹（すべてのグレード及びグレード 2 以上）及び特に注目すべき有害事象については，主に曝露量の四分位が最も高い（240 mg QD 以上での曝露量）群において，発現までの期間が短く，発現割合が高かった。下痢（すべてのグレード），下痢（グレード 3 以上），肝機能関連の臨床検査所見（すべてのグレード，グレード 2 以上及びグレード 3 以上），発疹（グレード 3 以上），重篤な有害事象及びすべての有害事象（すべてのグレード及びグレード 3 以上）の持続期間など，その他の安全性事象には明らかな曝露依存性は認められなかった。ただし，Beamion LUNG-1 試験ではグレードの高い発疹（グレード 3 以上）（0.7%）又は下痢（グレード 3 以上）（3.1%）の被験者数は限られていた［CTD 2.7.4］。

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

全体として，曝露―安全性解析に基づくと，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，240 mg QD よりも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），肝機能関連の事象（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った有害事象についての曝露 - 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

2. 個々の試験結果の要約

ゾンゲルチニブの臨床薬理に関する情報を得るため，以下の試験を実施した。

進行固形癌及び NSCLC 患者における基本的な PK 及び QT に対する影響

- 1479-0001（Beamion LUNG-1）試験：第 Ia/b 相単剤療法［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760］；
  生体試料中薬物濃度分析カットオフ日：2024 年 6 月 10 日

健康被験者を対象とした臨床薬理試験：

- 1479-0003 試験：食事の影響の評価及びラベプラゾールとの薬物相互作用の検討を含む相対的バイオアベイラビリティ試験（［CTD 2.7.1］参照）［CTD 5.3.1.1-02_1479-0003 試験_c40238670］
- 1479-0004 試験：イトラコナゾールとの薬物相互作用［CTD 5.3.3.4-01_1479-0004 試験_c42362953］
- 1479-0006 試験：hADME 及び絶対的バイオアベイラビリティ試験［CTD 5.3.3.1-01_1479-0006 試験_c43542365］
- 1479-0010 試験：[redacted] を用いた食事の影響の評価（［CTD 2.7.1］参照）［CTD 5.3.1.1-01_1479-0010 試験_c43722140］
- 1479-0011 試験：カルバマゼピンとの薬物相互作用［CTD 5.3.3.4-02_1479-0011 試験_c43437359］
- 1479-0014 試験：相互作用薬としてのゾンゲルチニブと CYP 基質薬剤のカクテル薬物相互作用［CTD 5.3.3.4-05_1479-0014 試験_206893_2688280］
- 1479-0015 試験：相互作用薬としてのゾンゲルチニブとトランスポーター基質のカクテル薬物相互作用［CTD 5.3.3.4-06_1479-0015 試験_206893_3075312］
- 1479-0019 試験：[redacted] で製造された 60 mg[redacted] と [redacted] で製造された 60 mg[redacted] の生物学的同等性評価［CTD 5.3.1.2-01_1479-0019 試験_c43999034］

また，以下の解析の結果を示す。

- Beamion LUNG-1 試験に基づくゾンゲルチニブの PopPK 解析［CTD 5.3.3.5-01_1479-0001 試験_c44247865］
- Beamion LUNG-1 試験，1479-0003 試験，1479-0004 試験，1479-0006 試験，1479-0010 試験及び 1479-0011 試験に基づくゾンゲルチニブの生理学的薬物速度論モデル（PBPK）解析［CTD 5.3.3.5-03_c44842476］
- リファンピシンとゾンゲルチニブの薬物相互作用を評価するための PBPK の追加解析［CTD 5.3.3.5-04_206893_10996048］
- ゾンゲルチニブの CYP/UGT 阻害作用及び CYP 誘導作用の Basic 法及びメカニズムに基づく静的薬物速度論モデルに基づく予測［CTD 5.3.2.2-01_c44687416］

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

- Beamion LUNG-1 試験に基づくゾンゲルチニブの曝露 - 反応解析［CTD 5.3.3.5-02_1479-0001 試験_c44247870］

これらの臨床試験の薬物動態の結果を以下に記載する。上述したように，1479-0003 試験，1479-0010 試験及び 1479-0019 試験は生物薬剤学的検討を主目的としていたため，それらの記載は［CTD2.7.1_2 項］に含める。表 1: 1 にゾンゲルチニブの臨床薬理に関する情報を得た試験について要約する。

複数の試験のデータを含む解析の概要を 2.5 項～2.6 項に示す。

2.1 進行癌患者における基本的な薬物動態及び薬力学

2.1.1 進行又は転移性固形癌患者を対象とした Beamion LUNG-1 試験（1479-0001 試験）第 I 相サブスタディ

標題：BEAMION-LUNG-1: AN OPEN LABEL, PHASE I DOSE ESCALATION TRIAL, WITH DOSE CONFIRMATION AND EXPANSION, OF BI 1810631 (ZONGERTINIB) AS MONOTHERAPY IN PATIENTS WITH ADVANCED OR METASTATIC SOLID TUMORS WITH HER2 ABERRATIONS

参考文献：［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760］

目的：本治験は用量漸増パート（第 Ia 相）と用量拡大パート（第 Ib 相）から構成される。本治験の第 Ia 相パートの主要目的は，患者を対象に単剤療法としてのゾンゲルチニブ漸増投与の安全性，忍容性，及び薬物動態を検討することであった。第 Ib 相パートの主要目的は，ゾンゲルチニブの抗腫瘍活性を評価し，安全性，忍容性及び薬物動態をさらに評価することであった。本治験の第 Ib 相パートには以下の患者コホートを組み入れた（生体試料中薬物濃度分析カットオフ日：PK データは 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，有効性及び安全性データは 2024 年 8 月 29 日）。

コホート 1：前治療歴のある HER2 チロシンキナーゼドメイン（TKD）変異陽性非扁平上皮非小細胞肺癌（NSCLC）患者
コホート 2：一次治療として本治療を受ける HER2 TKD 変異陽性非扁平上皮 NSCLC 患者
コホート 3：治療歴がある TKD 変異以外の HER2 変異陽性 NSCLC 患者及び HER2 TKD 変異陽性扁平上皮 NSCLC 患者（探索的）
コホート 4：未治療又は治療歴のある活動性の脳転移を有する HER2 TKD 変異陽性 NSCLC 患者（探索的）
コホート 5：HER2 標的抗体薬物複合体（ADC）による治療歴がある HER2 TKD 変異陽性非扁平上皮 NSCLC 患者
コホート 6：米国の患者集団でリアルワールドデータを収集するためのコホート 1 と同様の選択基準を用いたコホート

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

コホート 7：日本の患者集団でリアルワールドデータを収集するためのコホート 1 と同様の選択基準を用いたコホート

表 2.1.1: 1 に Beamion LUNG-1 試験のデザイン及び目的の概要を示す。

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

表 2.1.1: 1 Beamion LUNG-1 試験の第 Ia 相及び第 Ib 相の概要

	Trial 1479-0001: Beamion-LUNG 1: An open label, Phase I dose escalation trial, with dose confirmation and expansion, of BI 1810631 (zongertinib) as monotherapy in patients with advanced or metastatic solid tumors with HER2 aberrations				
	ClinPharm Objective	Design	Number of patients in PK analysis set	Doses of zongertinib	Location of results
Phase Ia Dose escalation**	Investigate the safety, tolerability, and pharmacokinetics (PK) of escalating doses of zongertinib as monotherapy Determine the maximum tolerated dose (MTD) and/or the recommended Phase II dose (RP2D) Exploratory food effect and relative bioavailability PK-QTc evaluation 4β-OH-Cholesterol as biomarker for CYP3A4 induction Coproporphyrin I and III as biomarker for OATP1B1/B3 inhibition	Phase I, open-label, multi-center trial of zongertinib administered orally as a single agent	99 patients	Zongertinib BID: 15 mg, 30 mg, 60 mg, 100 mg, 150 mg Zongertinib QD: 60 mg, 120 mg, 180 mg, 240 mg, 300 mg, 360 mg	[CTD 2.7.2_2.1.1項] for Basic PK and DDI Biomarker and [CTD 2.7.2_2.1.2項] for QT evaluation [CTD 2.7.1_2.1.1項] for dose proportionality analysis and relative bioavailability/ food effect investigation
Phase Ib dose expansion**	All cohorts: Population PK analysis Cohort 1 and 5: Exposure-response analysis	Open-label, multi-center trial of zongertinib administered orally as a single agent For Cohort 1, the expansion part included a randomized (1:1) dose optimization with the 120 mg and 240 mg once daily dose	285 patients	Cohort 1: 120 mg or 240 mg Cohort 5: 120 mg or 240 mg	[CTD 2.7.2_2.1.1項] for Basic PK [CTD 2.7.2_2.5] for PopPK analysis [CTD 2.7.2_2.7項] for Exposure-response analysis

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

方法：Beamion LUNG-1 試験は用量漸増第 Ia 相パートと用量拡大第 Ib 相パートの 2 つのパートから構成された治験である。用量漸増は 15 mg BID から開始し，30 mg BID，60 mg BID，100 mg BID 及び 150 mg BID 並びに 60 mg QD，120 mg QD，180 mg QD，240 mg QD，300 mg QD 及び 360 mg QD 用量群で継続した。第 Ia 相用量漸増パートは，第 Ib 相パート開始までゾンゲルチニブ TF1 製剤を用いて実施し，第 Ib 相ではすべての患者が新製剤[redacted] で投与を開始した。第 Ib 相開始後，第 Ia 相に参加中の患者は徐々に[redacted] に移行した。

第 Ib 相パートには複数のコホートを組み入れた。第 Ib 相の用量選択に基づき，ゾンゲルチニブ QD 投与で継続することとした（統計解析用スナップショット：2023 年 3 月 9 日；用量選択報告：［CTD 5.3.5.2-03_c41347438］）。コホート 1 には 120 mg QD と 240 mg QD の 2 つの用量レベルでのランダム化用量最適化パートを含めた。40 名の患者を対象とした中間解析後，その後の臨床開発用に 120 mg QD を選択し，240 mg QD へのランダム化は中止した（Beamion LUNG-1 試験）の CTR 参照［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Section 9.7.1.3.5］）。

第 Ib 相のコホート 1 は今回の承認申請を支持するための主要有効性解析対象集団である。コホート 1 では 132 名が治験薬の投与を受け，そのうち 70 名（53.0%）がデータカットオフ時点で投与を継続していた。コホート 1 の患者 75 名（100.0%）が 120 mg QD の投与を受け，そのうち 40 名（53.3%）がデータカットオフ時点で投与を継続していた。

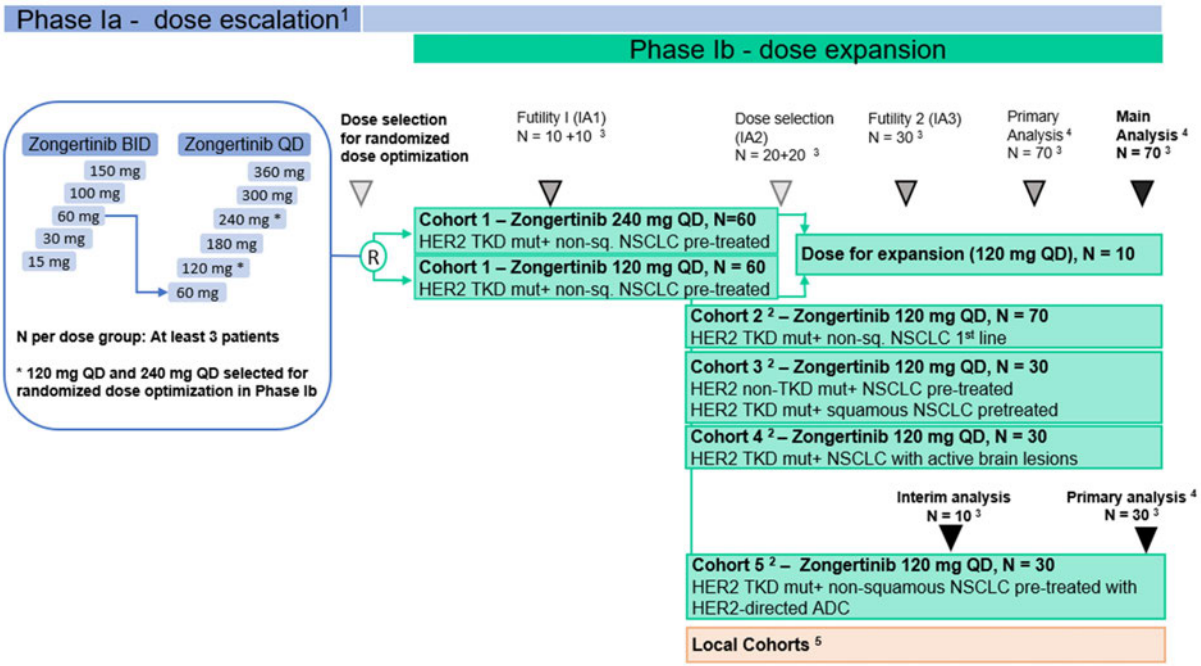
コホート 1 の患者 57 名が 240 mg QD の投与を受け，そのうち 30 名（52.6%）が 2024 年 8 月 29 日のデータカットオフ時点で投与を継続していた［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.1.2.1: 1］。

第 Ia 相パートでは，初回投与後，BID コホートは投与後 48 時間まで，QD コホートは投与後 24 時間まで薬物動態用試料を頻回に採取した。反復投与では，投与間隔である投与後 24 時間後まで PK 用頻回採血を行い，第 1 サイクル 15 日目に PK プロファイルを取得した。さらに，第 1 サイクル 8 日目及びその他のすべてのサイクルの 1 日目に血漿中トラフ濃度測定用に投与前試料を採取した。

第 Ib 相パートでは，初回投与後及び第 1 サイクル 15 日目の投与 4 時間後まで薬物動態用試料の採取を実施した。さらに，第 1 サイクル 8 日目及びその他のすべてのサイクルの 1 日目に血漿中トラフ濃度測定用に投与前試料を採取した。

標準的な計算法に従って，ノンコンパートメント解析を実施した。

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



1 第 Ia 相は第 Ib 相の開始以降も継続し，DEC は第 Ia 相で新規の用量コホート（360 mg QD）を開始した。
2 ランダム化用量最適化後，120 mg で継続することとした。コホート 2～5 はこの決定の前に開始していた。したがって，これらのコホートの数名は 240 mg QD で開始した。コホート 5 の主要解析対象患者 30 名は用量拡大パートで選択された用量での患者であるが，コホート 3，4 及び 5 の被験者数は用量を問わない。
3 各解析時の予定患者数。実際の中間解析対象患者数は［CTD 2.7.3_9.7.1.3.5 項］に示す。
4 コホート 1 における OR の主解析（データカットオフ：2024 年 5 月 23 日，中央判定のデータカットオフ：2024 年 4 月 12 日）の検証的検定を実施した。DOR を十分に追跡するため，その後，ここで報告するコホート 1 の主要解析を実施した（データカットオフ：2024 年 8 月 29 日，中央判定のデータカットオフ：2024 年 7 月 22 日）。コホート 5 の主要解析のカットオフ日はコホート 1 の主要解析のカットオフ日と同じとした。
5 国別の治験実施計画書の改訂を通じて，コホート 1 と同じ選択基準で 2 つのコホートを追加した。米国での改訂 2.0 版でコホート 6，日本での改訂 2.0 でコホート 7 を追加した。［CTD 2.7.3_9.8.1.4 項，9.8.1.6 項］を参照のこと。

図 2.1.1: 1　　Beamion LUNG-1 試験（1479-0001 試験）のデザイン

結果：

第 Ia 相：

15 mg BID～360 mg QD でゾンゲルチニブを空腹時に単回又は反復経口投与したとき，すべての投与群が同様の PK プロファイルを示し，急速な吸収相とそれに続く多相性の分布相を特徴としていた。血漿中濃度は用量とともに増加した。個体間変動は，すべての投与群及びレジメンを通じて中程度から高度であった。

ゾンゲルチニブ 15 mg～360 mg を空腹時で単回経口投与したときの最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）の中央値は 2～3 時間で，範囲は 1.99～4.58 時間であった。曝露量はおおむね用量とともに増加し，C_{max}（gMean）は 76.6～6760 nmol/L であった。消失半減期（gMean）は 8.97～25.3 時間であった（表 6.1: 2 及び表 6.1: 3）。本試験の採血スケジュールはゾンゲルチニブの半減期を適切に評価できる長さではなかったことに留意すべきである。全体として，曝露量の増加はほぼ用量

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

に比例しており，$AUC_{0\text{-}24}$ は 894～70000 h*nmol/L であった（表 3.2: 1，図 3.2: 4～5）。個体間変動は大きく，QD 投与群の gCV%は C_{max} が 31.2%～75.1%，$AUC_{0\text{-}24}$ が 23.2%～61.8%であった。用量が低いほど変動が大きかったのは，被験者数が少ないことによるものであると考えられる。第 Ia 相において QD 及び BID で単回投与したときの PK パラメータをそれぞれ付録の表 6.1: 1 及び表 6.1: 3 に要約する。

ゾンゲルチニブ 15～360 mg を BID 又は QD で反復経口投与したときの最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）の中央値は 0.467～2.98 時間であった。曝露量は用量に比例して増加し，血漿中濃度は単回投与と比べておおむね高く，C_{max}（gMean）は 522～9730 nmol/L であった。全体として，曝露量の増加は用量に比例し，$AUC_{Tau,ss}$ は 3750～79800 h*nmol/L であった。

また，個体間変動はすべてのパラメータで大きく，gCV%は $C_{max,ss}$ が 20.6%～58.0%，$AUC_{Tau,ss}$ が 23.2%～67.4%であった。$AUC_{Tau,ss}$ は，QD では $AUC_{0\text{-}24,ss}$，BID では $AUC_{0\text{-}12,ss}$ とする。データを併合すると，BID 投与したときの累積係数（gMean）は，C_{max} が 4.81，AUC が 5.68 であり，QD 投与での累積係数は，C_{max} が 1.31（gCV：53.4%），AUC が 1.47（gCV：53.7%）であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760］。第 Ia 相における QD 及び BID での反復投与での PK パラメータをそれぞれ付録の表 6.1: 2 及び表 6.1: 4 に要約する。

ゾンゲルチニブ 15～360 mg を反復経口投与したとき，CYP3A4 誘導の探索的バイオマーカーである 4β-OH ヒドロキシコレステロール（4β-OH-Chol）値は，定常状態における曝露量で，ベースライン値から約±15%を超える変化は示さなかった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760］。

ゾンゲルチニブ 15～360 mg を反復経口投与したとき，CPI，CPIII 値ともにベースラインから上昇した。ベースラインからの増加率は用量依存的な傾向はなく，増加率の平均値は CPI が約 25%以内，CPIII が約 30%以内であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760］。

<u>第 Ib 相：</u>

ゾンゲルチニブを 120 mg 又は 240 mg QD 空腹時単回経口投与したときの最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）の中央値は 120 mg が 2.07 時間，240 mg が 2.17 時間であった。最高血漿中濃度及び曝露量はおおむね用量とともに増加し，C_{max}（gMean）は 120 mg 群が 2560 nmol/L，240 mg 群が 4440 nmol/L であった。$AUC_{0\text{-}4}$ は 120 mg が 6900 h*nmol/L，240 mg が 10700 h*nmol/L であった。これらのパラメータの個体間変動は大きく，gCV%は 38.4%～73.5%であった。第 Ib 相における単回投与での PK パラメータを付録の表 6.1: 5 に要約する。

ゾンゲルチニブを 120 mg QD 又は 240 mg QD で空腹時反復経口投与したときの最高血漿中濃度到達時間（$t_{max,ss}$）の中央値は 120 mg QD が 2.05 時間，240 mg QD が 2.10 時間であった。最高血漿中濃度及び曝露量はおおむね用量とともに増加し，血漿中濃度は単回投与と比べておおむね高

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

く，$C_{max,ss}$（gMean）は 120 mg QD が 3180 nmol/L，240 mg QD が 4810 nmol/L であった。$AUC_{0-4,ss}$ は 120 mg QD が 9480 h*nmol/L，240 mg QD が 14200 h*nmol/L であった。これらのパラメータの個体間変動は大きく，gCV%は 60%以下であった。ゾンゲルチニブの値にはばらつきがあり，$R_{A,Cmax}$（gMean）は 120 mg QD が 1.28，240 mg QD が 1.10 であった。第 Ib 相における反復投与での PK パラメータを付録の表 6.1: 6 に要約する。

第 Ib 相パートの各コホートは互いに類似の薬物動態を示した。ゾンゲルチニブを 120 mg QD 反復経口投与したときのコホート 1 の患者 66 名における C_{max}（gMean）は 3490 nmol/L で，$t_{max,ss}$ 中央値は 2.03 時間であり，コホート 5 の患者 23 名ではそれぞれ 3110 nmol 及び 2.23 時間であった。全体として，曝露量は同程度で，$AUC_{0-4,ss}$ はコホート 1 が 10400 h*nmol/L，コホート 5 が 8420 h*nmol/L であった。コホート 1 とコホート 5 で個体間変動は同程度であった。第 Ib 相における単回及び反復投与でのコホート別の PK パラメータをそれぞれ付録の表 6.1: 7 及び表 6.1: 8 に要約する。

第 Ib 相において [redacted] 製剤を 120 mg QD 投与したときのゾンゲルチニブの PK の個体間変動については，曝露量の gCV%は $AUC_{0-4,ss}$ で 43.2%，$C_{max,ss}$ で 41.2%であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.6.2.5:1］。[redacted] 120 mg 投与患者の第 Ib 相における $C_{pre,ss,norm}$ の個体内変動は 28.6%（gCV）であった［CTD 5.3.5.2-30_206893_3746401］。

定常状態に達する時間は，120 mg QD が約 36.8 時間（N=168），240 mg が約 40.0 時間（N=82）であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.5.2.2: 3］。

ゾンゲルチニブの累積係数は小さく，120 mg QD での $R_{A,Cmax}$ は 1.28（gCV：36.5%），240 mg QD での $R_{A,Cmax}$ は 1.10（gCV：41.0%）であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.6.2.5:1］。

結論：

ゾンゲルチニブ 15～360 mg を経口投与すると，急速な吸収相に続き多相性の分布相を示す。ゾンゲルチニブの定常状態における血漿中濃度は用量に比例して増加した。ゾンゲルチニブを [redacted] 製剤として 120 mg QD 投与したときの PK の被験者間変動は中程度から高度であった。個体内変動は中程度であった。ゾンゲルチニブは 36.8 時間後には既に定常状態に達しており，C_{max} 及び AUC の累積係数は小さかった。

DDI のバイオマーカーに関しては，CYP3A4 誘導の探索的バイオマーカーである 4β-OH-Chol 値は，用量範囲全体を通じて，ベースラインと比べて明らかな変化を示さなかった。同様に，OATP1B1/B3 阻害の探索的バイオマーカーである CPI 及び CPIII 値もベースラインと比べて一貫

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

した変化は示さなかった。この結果から，ゾンゲルチニブは *in vivo* で CYP3A4 の誘導も OATP1B1/B3 の阻害もしないことが示唆された。

2.1.2 進行又は転移性固形癌患者を対象とした Beamion LUNG-1 試験（1479-0001 試験）第 I 相サブスタディ - QT の評価

標題：BEAMION-LUNG-1: AN OPEN LABEL, PHASE I DOSE ESCALATION TRIAL, WITH DOSE CONFIRMATION AND EXPANSION, OF BI 1810631 (ZONGERTINIB) AS MONOTHERAPY IN PATIENTS WITH ADVANCED OR METASTATIC SOLID TUMORS WITH HER2 ABERRATIONS

参考文献：［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760］

目的：主要目的については 2.1.1 項を参照のこと。その他の目的は血漿中濃度と QTcF のベースラインからの変化量の関係を検討することであった。

方法：PK 用採血に時間を合わせて 3 回測定した心電図の中央判定に基づいて心電図の曝露-反応解析を実施した。ゾンゲルチニブの 15～150 mg BID 投与又は 60～360 mg QD 投与を受けた患者を解析対象とした。120 mg QD と 240 mg QD については，第 Ia 相と第 Ib 相の患者を対象とした。ベースライン時の心電図値に欠測がある又は人工ペースメーカーを使用している患者は解析から除外した。ゾンゲルチニブの血漿中濃度と QTcF のベースラインからの変化量のペアについて，時間が一致していない（すなわち，PK 用採血時刻と心電図記録の時間差が許容できない）場合，あるいは PK 用採血時間又は心電図記録時間が不明の場合は解析から除外した。365 名の患者から得られたゾンゲルチニブの血漿中濃度と QTcF のベースラインからの変化量のデータを曝露-反応解析の対象とした。本治験では陽性対照群は設けなかった。用量漸増パートでは第 1 サイクル 1 日目の 24 時間又は 48 時間まで及び第 1 サイクル 15 日目の 12 時間又は 24 時間まで PK 用に頻回採血を実施し，用量拡大パートでは第 1 サイクル 1 日目及び 15 日目にスパースサンプリングを実施した。頻回採血日は，1 日目の投与後 24 時間又は 48 時間まで，15 日目の投与後 12 時間又は 24 時間まで試料採取及び心電図記録を実施した。

t_{max} 推定値付近の追加データを収集するため，用量拡大パートでの採血計画には投与後 6 時間又は 4 時間の試料も含めた。心電図記録は，15 日目の投与 30 分後並びに 1 日目及び 15 日目の投与 3 時間後を除くすべての PK 用試料採取時点で実施した。PK 用採血の 10 分前にデジタル心電図 3 回測定を実施した。2 サイクル以降では各サイクルの 1 日目と治療終了時に心電図 3 回記録を実施した。3 回の心電図単回測定記録それぞれについて，RR 及び QT 間隔を含む心電図上の間隔を中央で半自動的に判定した。

補正 QT 間隔（一般的に QTc として示される）は Fridericia 補正法を用いて算出した（QTcF）。ゾンゲルチニブの血漿中濃度と QTcF のベースライン値からの変化量（ΔQTcF）の関係を，ランダ

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

ム係数モデルを用いて探索した。このモデルは，時間を一致させた血漿中濃度と対応する心電図のデータを有するすべての患者（第 Ia 相用量漸増及び第 Ib 相用量拡大パート）から得られた併合データに基づき，ゾンゲルチニブの血漿中濃度を連続共変量として組み込んだ，患者ごとのランダム切片及び傾きモデルとした［CTD 5.4-69_R08-0437］（［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760］参照）。本モデルに基づき，360 mg QD までの投与でのゾンゲルチニブの血漿中濃度の範囲全体にわたって調整後 QTcF のベースラインからの平均変化量とその両側 90%CI を推定した。

結果：

単回投与（1 日目）及び反復投与（15 日目）したときの C_{max}（gMean）での，QTcF 間隔のベースラインからの平均変化量の予測値を示した。すべての用量群で，両側 90%CI の上限は 10 msec（すなわち，ICH E14 に基づく規制当局が関心をもつ基準値レベル）未満であったことから，検討した曝露量では，ベースライン時と投与下の時点で，QTcF 間隔に臨床的に意義のある変化はないことが示された。したがって，ゾンゲルチニブは，検討したいずれの用量群でも，臨床的に意義のある QT/QTcF 間隔の延長はもたらさないと結論付けられる。HR については，すべてのサイクルから得られたすべての投与下データに基づいて解析した結果，ベースラインからの平均変化量の予測値は，360 mg QD 群での $C_{max,ss}$（gMean）の最高値においても，すべて 10 回/分を下回った。

結論：ゾンゲルチニブは，検討したすべての用量群において，臨床的に意義のある QT/QTcF 間隔の延長はもたらさなかった。また，検討したすべての曝露量においてもゾンゲルチニブによる心拍数への影響はなかった。

2.2 健康被験者を対象とした臨床薬理試験

2.2.1 1479-0006 試験：ヒト ADME 試験

標題：*A PHASE I, OPEN-LABEL TRIAL IN TWO PARALLEL PARTS TO INVESTIGATE MASS BALANCE, METABOLISM, AND BASIC PHARMACOKINETICS OF BI 1810631 (C-14) ADMINISTERED AS ORAL SOLUTION (PART A) AND TO INVESTIGATE ABSOLUTE BIOAVAILABILITY OF BI 1810631 ADMINISTERED AS FILM-COATED TABLET TOGETHER WITH AN INTRAVENOUS MICROTRACER DOSE OF BI 1810631 (C-14) (PART B) IN HEALTHY MALE VOLUNTEERS*

参考文献：［CTD 5.3.3.1-01_1479-0006 試験_c43542365］

目的：2 つのパートからなる本治験の目的は以下を検討することであった。

パート A：[^{14}C]ゾンゲルチニブを溶液として経口投与したときの，マスバランス，代謝及び排泄経路を含むゾンゲルチニブ及び[^{14}C]総放射能の基本的な薬物動態（ADME パート）

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

パート B：非標識ゾンゲルチニブ 60 mg を[redacted]錠として経口投与し，併せてマイクロトレーサー用量の[^{14}C]ゾンゲルチニブを静脈内投与したときのゾンゲルチニブの絶対的バイオアベイラビリティ（abs BA パート）

方法：本治験は 2 つの並行パートからなる非盲検，非ランダム化，単期間デザインで実施した。ADME を検討するパート A には健康男性被験者 8 名を組入れ，放射線量約 3.7 MBq を含有するゾンゲルチニブ 60 mg の経口溶液 10 mL を投与した。治験薬は一晩（10 時間以上）絶食後，240 mL の水とともに経口投与した。尿，糞及び血液試料の採取は退院基準を満たすまで，ただし投与後少なくとも 15 日まで連続採取した。ADME パートの主要評価項目はマスバランス及び[^{14}C]放射能の尿中及び糞中総回収率とした。副次評価項目は，血漿中のゾンゲルチニブ及び[^{14}C]放射能（ゾンゲルチニブ EQ として評価）の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}tz}$ とした。すべての評価項目について記述統計量を算出した。血漿，尿及び糞中の代謝物の同定については 3.1 項に詳述する。

絶対的バイオアベイラビリティを検討するパート B には健康男性被験者 7 名を組入れ，一晩（10 時間以上）絶食後，ゾンゲルチニブ 60 mg[redacted]錠 1 錠を 240 mL の水とともに投与した（Test［T］）。この投与の 2 時間後に，[^{14}C]ゾンゲルチニブ 10 µg（0.03 MBq）を含有するゾンゲルチニブ 100 µg の点滴静注液 10 mL を 15 分間かけて点滴静注した（Reference［R］）。血漿試料を投与後 168 時間まで連続採取した。主要評価項目は $AUC_{0\text{-}\infty}$，副次評価項目はゾンゲルチニブ及び[^{14}C]ゾンゲルチニブの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}tz}$ とした。絶対的バイオアベイラビリティ（F）は用量補正した $AUC_{0\text{-}\infty}$の幾何平均の比（T/R）により推定した。さらに，それらの比の両側 90%信頼区間（CI）も算出した。本解析は，それぞれ有意水準が 5%の 2 つの片側 t 検定に対応している。統計モデルは，「投与」を固定効果，「被験者」をランダム効果として含めた対数スケールの分散分析（ANOVA）とした。CI は ANOVA からの残差に基づいて算出した。すべての評価項目について記述統計量を算出した。

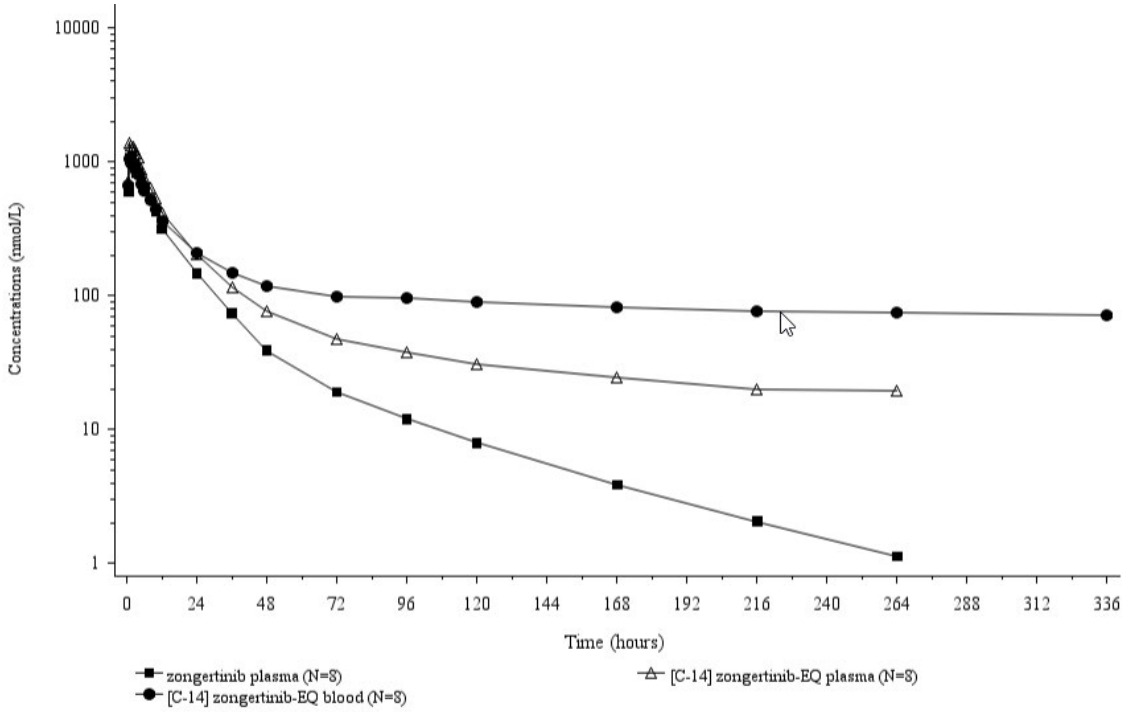
結果：

パート A（hADME）：

血漿，全血，尿及び糞中のゾンゲルチニブ及び[^{14}C]総放射能の薬物動態を求めた。全血中及び血漿中の[^{14}C]総放射能の最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）の中央値は 1 時間（範囲：0.5～2.0 時間）であった。C_{max} 到達後，全血中及び血漿中の[^{14}C]濃度は多相性の減少を示した。ゾンゲルチニブの血漿中からの消失は，[^{14}C]総放射能の血漿（$t_{1/2}$：260 時間）又は全血（$t_{1/2}$：1250 時間）からの消失と比べて速かった（図 2.2.1: 1 及び表 2.2.1: 1）。24 時間までは血漿中の標識薬物のうち 78.18%をゾンゲルチニブが占めた。24 時間後以降，[^{14}C]総放射能の総血漿中曝露量に占めるゾンゲルチニブの割合は，治験期間中減少し続けた。血漿中のゾンゲルチニブ及び血漿及び全血中の総放射能の $AUC_{0\text{-}tz}$，C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$値を表 2.2.1: 1 に示す。血漿，尿及び糞中に同定された代謝物は 3.1 項に詳述する。

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

[^{14}C]ゾンゲルチニブ 60 mg を経口溶液として投与したときの[^{14}C]総放射能の全血中及び血漿中濃度時間推移並びにゾンゲルチニブの血漿中濃度時間推移は，初期の急速な濃度減少に続く終末相の緩徐な減衰を示した（図 2.2.1: 1）。



引用元：CTD 5.3.3.1-01_1479-0006 試験_c43542365

図 2.2.1: 1 [^{14}C]ゾンゲルチニブ 60 mg 溶液を単回経口投与したときの血漿中及び血中[^{14}C]総放射能並びに血漿中ゾンゲルチニブの濃度（幾何平均）時間推移（片対数軸）

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

表 2.2.1: 1 [^{14}C]標識ゾンゲルチニブ 60 mg 溶液を単回経口投与したときの血漿中のゾンゲルチニブ並びに血漿及び全血中の[^{14}C]総放射能の薬物動態パラメータの比較（1479-0006 試験）

		Zongertinib in plasma (n=8)		[^{14}C] total radioactivity in plasma (n=8)		[^{14}C] total radioactivity in whole blood (n=8)	
Parameter	Unit	gMean	gCV%	gMean	gCV%	gMean	gCV%
$AUC_{0-\infty}$	h*nmol/L	14200	13.9	30500	18.5	-	-
AUC_{0-tz}	h*nmol/L	14100	14.0	23700	17.3	38700	7.51
C_{max}	nmol/L	1160	17.2	1450	18.8	1110	19.1
t_{max}	h	1.00	0.5 -2.0	1.01	0.5 -2.0	1.00	0.5 -2.0
Terminal $t_{1/2}$	h	52.9	8.18	260	47.1	1250	60.8
CL/F	mL/min	127	13.9	-	-	-	-
V_z/F	L	580	18.9	-	-	-	-

1 t_{max} 以外の値は gMean 及び gCV%を示す。t_{max} は中央値及び最小値から最大値までの範囲を示す。
2 算出値が不正確であったため，全血中の[^{14}C]ゾンゲルチニブ-EQ についての評価項目は非表示
引用元：CTD 5.3.3.1-01_1479-0006 試験_c43542365

[^{14}C]ゾンゲルチニブ溶液を経口投与したときの尿及び糞中マスバランス回収の主要評価項目パラメータは，$fe_{0-tz,\ urine}$（gMean）が 1.30%（gCV：16.8%），$fe_{0-tz,\ faeces}$（gMean）が 92.5%（gCV：3.66%）であった。総回収率（fe_{0-tz}）（gMean）は 93.8%（gCV：3.62%）で，投与量の 90.8%～100%であった。個体間変動は小さかった。標識薬物は主に糞中に排泄され（89.8%～98.9%），尿中には少量が回収された（1.09%～1.79%）。

表 2.2.1: 2 [^{14}C]標識ゾンゲルチニブ 60 mg 溶液を単回経口投与したときの[^{14}C]放射能の尿及び糞中排泄率（投与量に対する割合［%］）の比較（n=8）

		[^{14}C]-zongertinib-EQ in urine		[^{14}C]-zongertinib-EQ in feces		[^{14}C]-zongertinib-EQ in urine + feces	
Parameter	Unit	gMean	gCV%	gMean	gCV%	gMean	gCV%
fe_{0-tz}	%	1.30	16.8	92.5	3.66	93.8	3.62

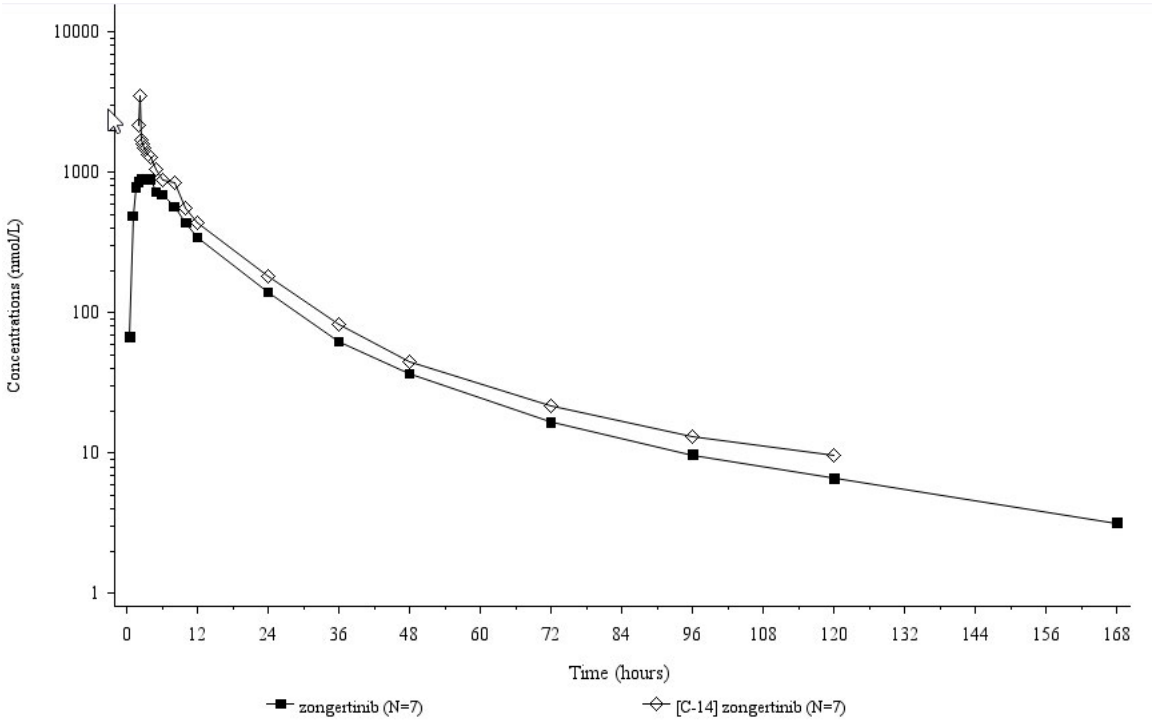
引用元：CTD 5.3.3.1-01_1479-0006 試験_c43542365

パート B（絶対的バイオアベイラビリティ）：

絶対的バイオアベイラビリティ：健康な男性被験者 7 名に基づくゾンゲルチニブの絶対的バイオアベイラビリティは 76%（90% CI：70.2%～82.7%）であった。

ゾンゲルチニブ 60 mg 錠を経口投与したときのゾンゲルチニブの最高血漿中濃度到達時間の中央値は 2.5 時間（範囲：1.0～4.0 時間）であった。t_{max} 到達後，ゾンゲルチニブの血漿中濃度は多相性の減少を示した（図 2.2.1: 2）。ゾンゲルチニブの消失半減期は，経口投与と静脈内投与で同程度であり，gMean 値はゾンゲルチニブの経口投与では 45.2 時間，[^{14}C]ゾンゲルチニブ点滴静注では 42.7 時間であった。静脈内投与での[^{14}C]ゾンゲルチニブの血漿クリアランスは 106 mL/min，V_{ss} は 138 L であった。

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



引用元：CTD 5.3.3.1-01_1479-0006 試験_c43542365

図 2.2.1: 2　ゾンゲルチニブ 60 mg [redacted] 錠を単回経口投与し，2 時間後に[^{14}C]ゾンゲルチニブ 10 µg（hot）を含有する放射能標識溶液 100 µg（warm）を静脈内投与したときの用量補正したゾンゲルチニブ及び[^{14}C]ゾンゲルチニブの血漿中濃度（幾何平均）時間推移（片対数軸）

表 2.2.1: 3　ゾンゲルチニブ 60 mg [redacted] 錠を単回経口投与し，2 時間後にマイクロトレーサーとして[^{14}C]ゾンゲルチニブ 10 µg（hot）を含有する放射能標識溶液 100 µg（warm）を 15 分かけて点滴静注したときの絶対的バイオアベイラビリティの解析及びゾンゲルチニブの PK の比較

PK parameters		Zongertinib 60 mg tablet (T)		[^{14}C]-zongertinib 10 µg i.v. (R)		Ratio T/R (%)	90% CI of gMean ratio		Intra-ind. gCV (%)
	N	adjusted gMean	gSE	adjusted gMean	gSE		Lower (%)	Upper (%)	
$AUC_{0-\infty,norm}$ [h*mmol/L/kg]	7	223.39	1.07	293.26	1.07	76.18	70.21	82.65	7.9
$AUC_{0-tz,norm}$ [h*mmol/L/kg]	7	219.72	1.07	285.38	1.07	76.99	70.92	83.59	7.9

norm：用量補正した PK パラメータ
引用元：CTD 5.3.3.1-01_1479-0006 試験_c43542365

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

表 2.2.1: 4　放射能標識[^{14}C]ゾンゲルチニブ 10 µg を単回静脈内投与したときの血漿中の[^{14}C]ゾンゲルチニブの薬物動態パラメータの要約

Parameter	[^{14}C]zongertinib 10 µg i.v.	
	gMean	gCV%
$AUC_{0-\infty}$ [h*nmol/L]	2.69	14.8
C_{max} [nmol/L]	0.583	19.6
$AUC_{0-\infty,norm}$ [h*mmol/L/kg]	293	14.8
t_{max} [h][1]	0.233	0.167 – 0.233
$t_{1/2}$ [h]	42.7	50.4
CL [mL/min]	106	14.8
V_z [L]	391	49.1
V_{ss} (L)	138	40.2

1　中央値（最小値 - 最大値）
引用元：CTD 5.3.3.1-01_1479-0006 試験_c43542365

結論：
パート A
[^{14}C]ゾンゲルチニブ溶液を経口投与したときの[^{14}C]放射能の総回収率は高く，幾何平均は投与量の 93.8%，範囲は 90.8%～100%であった。[^{14}C]ゾンゲルチニブは主に糞中に排泄され（gMean：92.5%［gCV%：3.66］，範囲：89.8%～98.9%），尿中への排泄はわずか（gMean：1.3%［gCV%：16.8］，範囲：1.09%～1.79%）であった。ゾンゲルチニブの用量比例性に基づくと，ゾンゲルチニブのほかの臨床用量でも同様の結果が予想される。

パート B：
フィルムコート錠としてのゾンゲルチニブを経口投与したときの絶対的アベイラビリティは約 76.2%（90%CI：70.2，82.7）であった。ゾンゲルチニブ（C-14）100 µg の点滴静注として[^{14}C]ゾンゲルチニブ 10 µg を投与したときの[^{14}C]ゾンゲルチニブの血漿クリアランスは 106 mL/min であった。これは，ゾンゲルチニブのクリアランスが低いことを示している。[^{14}C]ゾンゲルチニブの V_{ss} は 138 L であった。

2.3　薬物相互作用試験

2.3.1　1479-0004 試験：第 I 相イトラコナゾールとの薬物相互作用試験

標題：*THE EFFECT OF MULTIPLE DOSES OF ITRACONAZOLE ON THE PHARMACOKINETICS OF A SINGLE ORAL DOSE OF BI 1810631 IN HEALTHY MALE SUBJECTS (AN OPEN-LABEL, TWO-PERIOD, FIXED-SEQUENCE TRIAL)*

参考文献：［CTD 5.3.3.4-01_1479-0004 試験_c42362953］

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

目的: 本治験の目的は，チトクローム P450 3A（CYP3A）の強力な阻害剤かつ P-糖タンパク質（P-gp）阻害剤として推奨されるイトラコナゾールの反復経口投与がゾンゲルチニブを単回経口投与したときの血漿中薬物動態（PK）に及ぼす影響を検討することであった。

方法: 本治験は，非ランダム化，非盲検，2 投与法，2 期，固定順序クロスオーバー試験であった。本治験は単一群（n=16）から成り，各被験者は Reference 投与（R）後に Test 投与（T）を行う固定順序で投与を受けた。Reference 投与では，第 1 期の Day 1 の朝にゾンゲルチニブ 15 mg[redacted]錠を単回投与し，Test 投与では第 2 期の Day −3～11 の朝にイトラコナゾール 200 mg を 1 日 1 回 14 日間投与するとともに第 2 期の Day 1 の朝にゾンゲルチニブ 15 mg[redacted]錠を単回投与した（ゾンゲルチニブの 2 回の投与の間に，少なくとも 14 日の休薬期間を設けた）。ゾンゲルチニブ濃度測定用の血漿試料を第 1 期は投与後 167 時間，第 2 期は投与後 287 時間まで連続採取した。

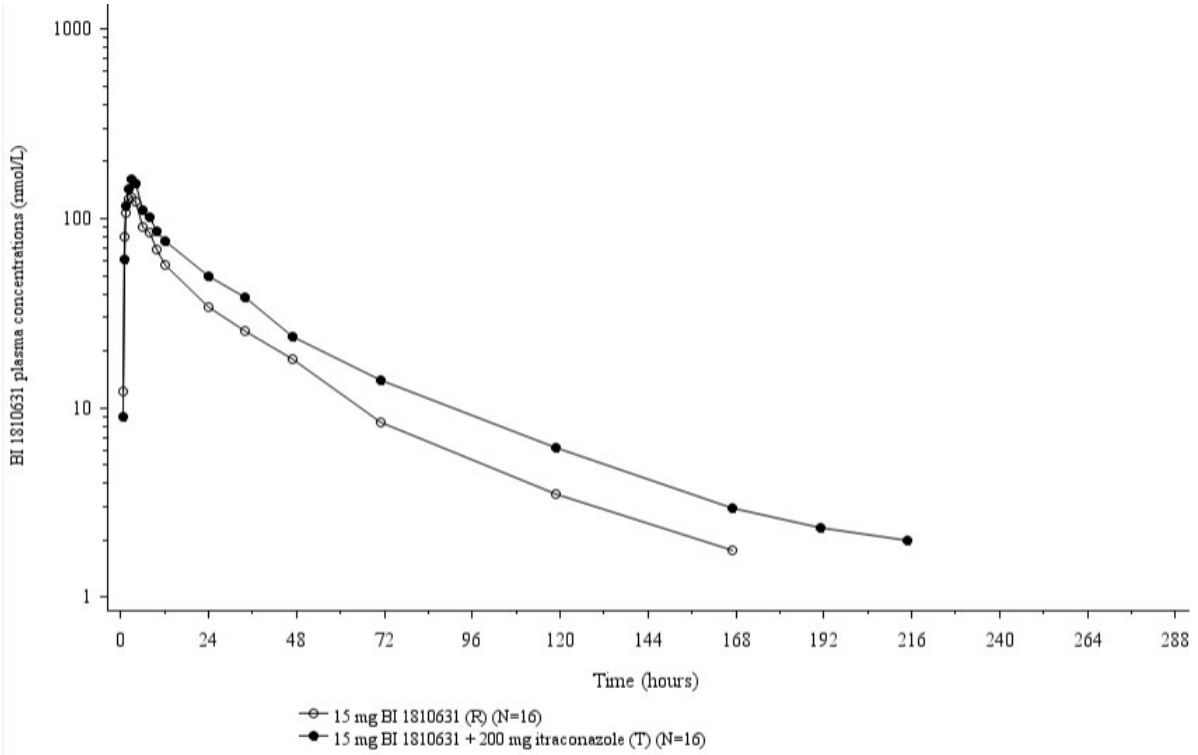
PK の主要評価項目は，ゾンゲルチニブの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} とした。PK の副次評価項目は，ゾンゲルチニブの AUC_{0-tz} とした。

統計解析手法：薬物相互作用の程度は，PK の主要評価項目及び副次評価項目の幾何平均の比（T/R）によって推定した。さらに，それらの両側 90%信頼区間（CI）も算出した。本解析は，それぞれ有意水準が 5%の 2 つの片側 t 検定に対応している。検定ではなく推定に主眼を置いていたため，正式な仮説検定とそれに関連する許容範囲は規定しなかった。解析に用いた統計モデルは，「被験者」及び「投与」の効果を含む，対数スケールの分散分析（ANOVA）モデルとした。CI は ANOVA からの残差と分布からの分位数に基づいて算出した。すべての PK 評価項目について記述統計量を算出した。

結果: 計 16 名の健康男性被験者が本治験に組み入れられた。1 名が有害事象（複視）のためにイトラコナゾールの投与を早期に中止した（第 2 期，ゾンゲルチニブ+イトラコナゾール）。その他の 15 名（93.8%）は，全例が，ゾンゲルチニブの投与間に 14 日以上の休薬期間を空けて実施した両投与期間を予定どおり完了した。16 名全例が規定の観察期間を完了した。

解析した 3 つの曝露パラメータは，いずれもゾンゲルチニブとイトラコナゾールの併用投与時の方がゾンゲルチニブ単剤投与時よりも高かった。イトラコナゾールの影響は C_{max} よりも AUC に対して顕著であり，調整後幾何平均（gMean）は C_{max} で 27%，$AUC_{0-\infty}$で 41%，AUC_{0-tz} で 43%高かった（表 2.3.1: 1）。これらの曝露パラメータの個体内変動（幾何変動係数［gCV］%）は小さかった。ゾンゲルチニブとイトラコナゾールの併用投与では AUC の増加に伴い，クリアランス（CL/F）が約 30%減少した。ゾンゲルチニブをイトラコナゾールと併用投与することにより，消失半減期が 43.2 時間から 50.6 時間に延長し，終末相の見かけの分布容積（V_z/F）が 580 L から 480 L に減少した（表 6.1: 9 参照）。

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



引用元：CTD 5.3.3.4-01_1479-0004 試験_c42362953

図 2.3.1: 1　イトラコナゾール 200 mg QD 併用下及び非併用下でゾンゲルチニブ 15 mg を経口投与（n=16）したときのゾンゲルチニブの血漿中濃度（幾何平均）時間推移（片対数軸）

表 2.3.1: 1　イトラコナゾール 200 mg 反復投与併用下及び非併用下でゾンゲルチニブ 15 mg を単回経口投与したときの投与別のゾンゲルチニブの PK パラメータの調整後幾何平均及び相対的バイオアベイラビリティ

PK parameters	Zongertinib + itraconazole (T) N=16		Zongertinib alone (R) N=16		Adjusted gMean ratio T/R	90% CI of gMean ratio		Intra-ind. gCV (%)
	adjusted gMean	gSE	adjusted gMean	gSE	(%)	Lower (%)	Upper (%)	
Primary endpoints								
$AUC_{0-\infty}$ [nmol•h/L]	4255	1.068	3014	1.068	141.2	126.3	157.7	18.0
C_{max} [nmol/L]	175	1.094	138	1.094	126.9	106.6	151.0	28.7
Secondary endpoint								
AUC_{0-tz} [nmol•h/L]	4130	1.071	2892	1.071	142.8	126.0	161.9	20.4

引用元：CTD 5.3.3.4-01_1479-0004 試験_c42362953

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

結論：強力な CYP3A 阻害剤かつ P-gp 阻害剤として推奨されるイトラコナゾールの反復経口投与と併用してゾンゲルチニブ 15 mg を単回経口投与すると，ゾンゲルチニブの曝露量が，$AUC_{0-\infty}$は 41%，C_{max} は 27%増加した。

2.3.2 1479-0011 試験：第 I 相カルバマゼピンとの薬物相互作用試験

標題：*THE EFFECT OF MULTIPLE DOSES OF CARBAMAZEPINE ON THE PHARMACOKINETICS OF A SINGLE ORAL DOSE OF ZONGERTINIB IN HEALTHY MALE SUBJECTS (AN OPEN-LABEL, TWO-PERIOD, FIXED-SEQUENCE TRIAL)*

参考文献：［CTD 5.3.3.4-02_1479-0011 試験_c43437359］

目的：本治験の目的は，強力な CYP3A 誘導剤であるカルバマゼピンの反復経口投与が，ゾンゲルチニブを単回投与したときの血漿中薬物動態に及ぼす影響を検討することであった。

方法：本治験は，非盲検，2 投与法，2 期，固定順序クロスオーバー試験であった。すべての被験者が固定順序（R-T）で 2 つの投与法を受けた。Reference 投与では，16 名の健康男性被験者にゾンゲルチニブ 60 mg 錠（[redacted] 製剤）を，一晩（10 時間以上）絶食後，240 mL の水とともに単回経口投与した。ゾンゲルチニブ濃度測定用の血漿試料を投与後 168 時間まで連続採取した。Test 投与では同じ被験者に，カルバマゼピン錠を夕食後，1 日 1 回反復経口投与（200 mg QD を 4 日間，400 mg QD を 7 日間，600 mg QD を 13 日間）し，カルバマゼピン 18 日間投与後にゾンゲルチニブ 60 mg 錠の単回経口投与を行った。ゾンゲルチニブ濃度測定用の血漿試料を投与後 168 時間まで連続採取した。Test 投与では，カルバマゼピン濃度及び 4-β-OH コレステロール濃度測定用血漿試料並びに 6-β-OH コルチゾール及びコルチゾール濃度測定用尿試料を，カルバマゼピン初回投与直前からゾンゲルチニブ投与後 156 時間まで採取した。

主要評価項目はゾンゲルチニブの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max}，副次評価項目はゾンゲルチニブの AUC_{0-tz}とした。薬物相互作用の程度は，主要評価項目及び副次評価項目の幾何平均（gMean）の比（T/R）により推定した。さらに，それらの両側 90%信頼区間（CI）も算出した。本解析は，それぞれ有意水準が 5%の 2 つの片側 t 検定に対応していた。検定ではなく推定することを主な目的としていたため，正式な仮説検定とそれに関連する許容範囲は規定しなかった。統計モデルは，「被験者」及び「投与」の効果を含む，対数スケールの分散分析（ANOVA）とした。信頼区間は ANOVA からの残差に基づいて算出した。

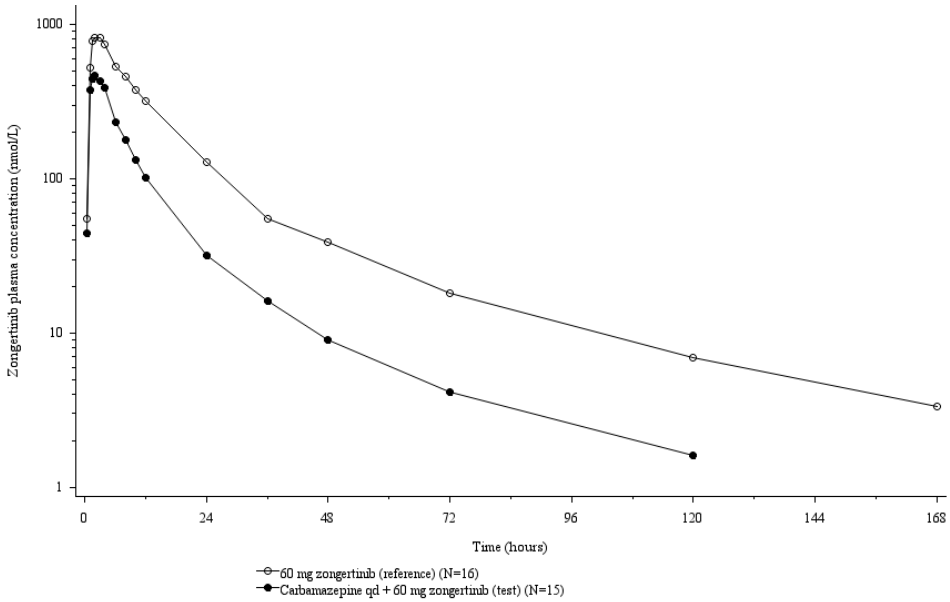
結果：

健康男性被験者 16 名が Reference 投与（R，第 1 期），15 名が Test 投与（T，第 2 期）で治験薬の投与を受けた。1 名は Test 投与（ゾンゲルチニブ+カルバマゼピン）の投与を早期に中止した。治験実施計画書からの重要な逸脱は報告されなかった。16 名全員が白人男性であった。ヒスパニック又はラテン系の被験者はいなかった。被験者の平均年齢は 41.5 歳（標準偏差［SD］: 11.0 歳，

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

範囲：26～55 歳）であった。体格指数（BMI）の平均は 25.9 kg/m^2（SD：3.1 kg/m^2，範囲：20～30 kg/m^2 であった。8 名（50%）は前喫煙者であり，その他の被験者は非喫煙者であった。

カルバマゼピンの反復投与と併用してゾンゲルチニブを投与したときのゾンゲルチニブの $AUC_{0-\infty}$及び AUC_{0-tz} は，ゾンゲルチニブ単剤投与と比べて約 63%減少し，C_{max} は約 43%減少した（図 2.3.2: 1，表 2.3.2: 1）。また，併用時のゾンゲルチニブの $t_{1/2}$ は，14.8 時間短く（T：23.9 時間，R：38.7 時間），CL/F は 2.75 倍，V_z/F は 1.69 倍であった（表 6.1: 10）。t_{max} には意義のある変化は認められなかった。主な PK パラメータの個体間変動は低度～中程度であった。



引用元：CTD 5.3.3.4-02_1479-0011 試験_c43437359

図 2.3.2: 1　カルバマゼピン 1 日 1 回反復経口投与併用下及び非併用下でゾンゲルチニブ 60 mg を単回経口投与したときのゾンゲルチニブの血漿中濃度（幾何平均）時間推移（片対数軸）

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

表 2.3.2: 1 カルバマゼピン反復経口投与併用下（T）及び非併用下（R）でゾンゲルチニブ 60 mg を単回経口投与したときの投与別のゾンゲルチニブ PK パラメータの調整後幾何平均（gMean）及び相対的バイオアベイラビリティ

PK parameters	Zongertinib 60 mg + carbamazepine (T) N=15		Zongertinib 60 mg (R) N=16		Adjusted gMean ratio T/R (%)	90% CI of gMean ratio		Intra-ind. gCV (%)
	adjusted gMean	gSE	adjusted gMean	gSE		Lower (%)	Upper (%)	
Primary endpoints								
$AUC_{0-\infty}$ [nmol•h/L]	4500.05	1.06	12334.87	1.06	36.48	31.96	41.64	21.9
C_{max} [nmol/L]	515.84	1.10	914.01	1.10	56.44	45.11	70.60	37.9
Secondary endpoint								
AUC_{0-tz} [nmol•h/L]	4430.05	1.06	12138.26	1.06	36.50	31.91	41.74	22.3

gSE：幾何標準誤差，gCV：幾何変動係数
引用元：CTD 5.3.3.4-02_1479-0011 試験_c43437359

結論：

強力な CYP3A 誘導剤かつ P-gp 誘導剤であるカルバマゼピンの反復経口投与と併用してゾンゲルチニブ 60 mg を単回経口投与すると，ゾンゲルチニブの曝露量（C_{max} 及び AUC）が中程度の減少を示した。

2.3.3 1479-0014 試験：第 I 相 CYP 基質カクテルとの薬物相互作用試験

標題：*THE EFFECT OF MULTIPLE DOSES OF ZONGERTINIB ON THE SINGLE-DOSE PHARMAOKINETICS OF MIDAZOLAM, OMEPRAZOLE AND REPAGLINIDE IN HEALTHY MALE SUBJECTS (AN OPEN-LABEL, 2-PERIOD, FIXED-SEQUENCE TRIAL)*

参考文献：［CTD 5.3.3.4-05_1479-0014 試験_206893_2688280］

目的：本治験の目的は，CYP プローブ基質単回投与時の薬物動態にゾンゲルチニブ反復投与が及ぼす影響を評価することであった。CYP3A4 の基質であるミダゾラム，CYP2C8 の基質であるレパグリニド，CYP2C19 の基質であるオメプラゾールをプローブ薬として用いた。

方法：本治験は健康男性被験者（16 名）を対象とした非ランダム化，非盲検，2 期，固定順序試験であった。Reference 投与では，Day 1（R1）でレパグリニド 0.5 mg を単回投与，Day 2（R2）でミダゾラム 1 mg 及びオメプラゾール 20 mg を単回投与した。Test 投与では，ゾンゲルチニブ 120 mg QD を反復投与するとともに，Day 1（T1）及び Day 14（T3）ではレパグリニド 0.5 mg を併用投与

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

し，Day 2（T2）及び Day 15（T4）ではミダゾラム 1 mg 及びオメプラゾール 20 mg をカクテルとして併用投与した。

主要評価項目は，プローブ薬物基質の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} であり，副次評価項目はプローブ薬物基質の AUC_{0-tz} であった。薬物間相互作用の程度は，主要及び副次評価項目における幾何平均の比（Test/Reference）及びその両側 90%信頼区間（CI）により推定した。統計モデルは，「被験者」及び「投与」の効果を含む，対数スケールの分散分析（ANOVA）とした。

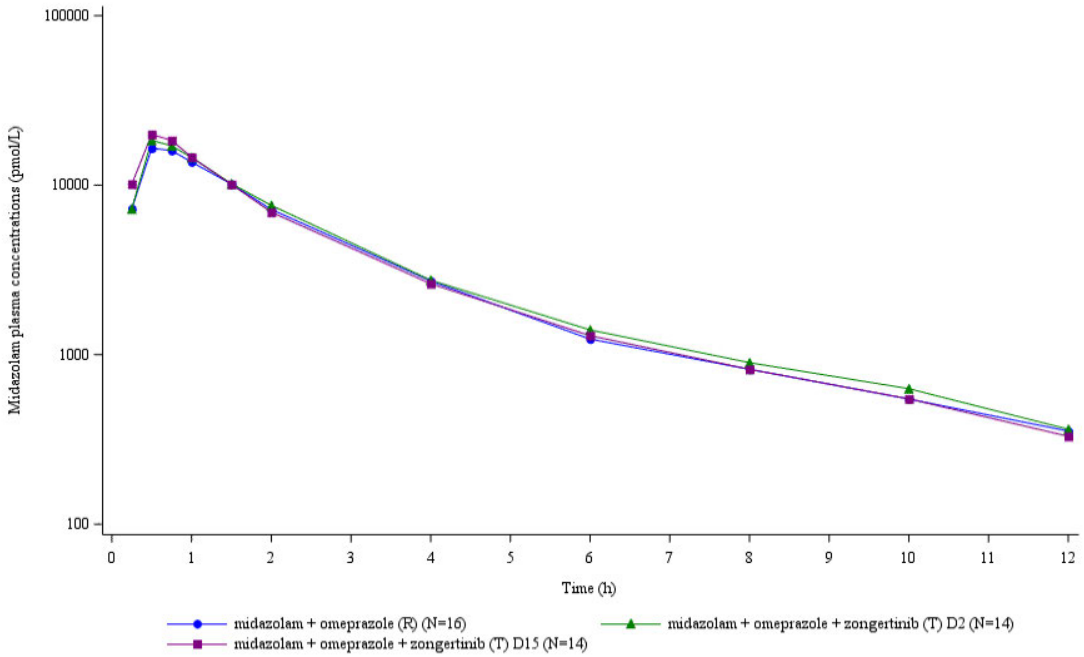
結果：16 名の健康男性被験者が試験に参加した。すべての被験者が Reference 投与と最初の Test 投与（ゾンゲルチニブとレパグリニドの併用投与）を受け，うち 14 名の被験者（87.5%）が Test 投与期間においてすべての治験薬の投与を受けた。

Day 2 において，ゾンゲルチニブの反復投与と併用してミダゾラムを投与したとき，ミダゾラム単剤投与時と比較して，ミダゾラムの調整後幾何平均 $AUC_{0-\infty}$及び AUC_{0-tz} は，それぞれ約 8%及び 9%増加し，C_{max} は約 11%増加した。Day 15 では，ミダゾラム単剤投与時と比較して，ゾンゲルチニブと併用時のミダゾラムの $AUC_{0-\infty}$及び AUC_{0-tz} は約 6%増加し，C_{max} は約 17%増加した（図 2.3.3: 1，表 2.3.3: 1）。

Day 1 において，ゾンゲルチニブの単回投与とレパグリニドを併用投与したとき，レパグリニド単剤投与と比較して，レパグリニドの調整後幾何平均 $AUC_{0-\infty}$及び AUC_{0-tz} は約 11%増加し，レパグリニドの C_{max} は約 17%増加した。Day 14 の併用投与後には，レパグリニド単剤投与時と比較してレパグリニドの $AUC_{0-\infty}$及び AUC_{0-tz} は，いずれも約 30%増加し，C_{max} は約 44%増加した（図 2.3.3: 2，表 2.3.3: 2）。

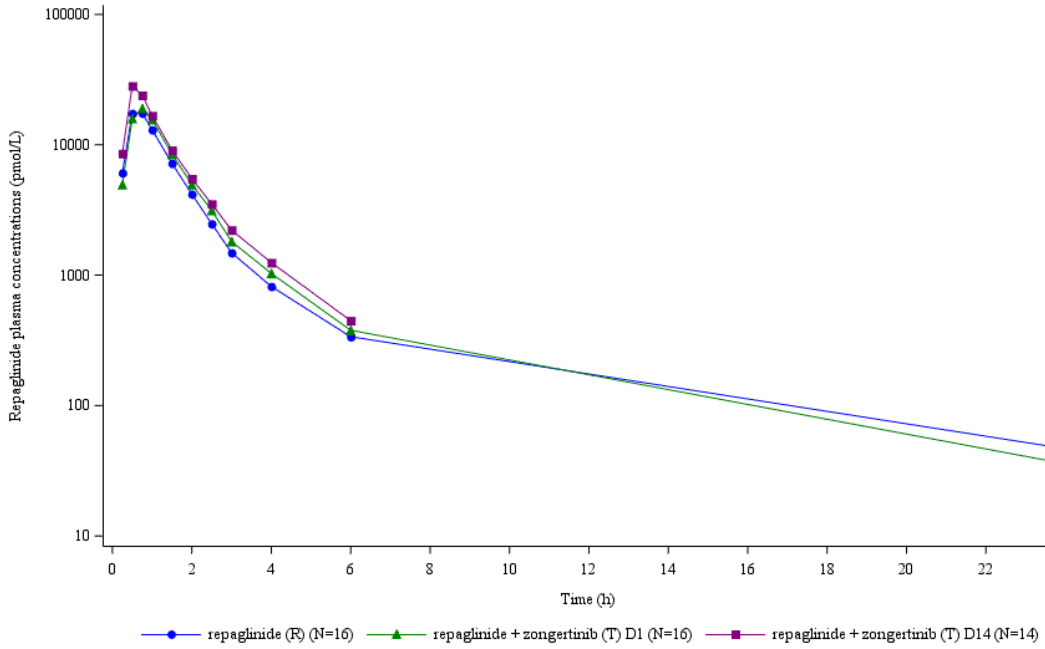
オメプラゾールについては，ゾンゲルチニブの投与有無にかかわらず，吸収のばらつきが大きかったため，結果の解釈はできなかった。完全性の観点で以下に結果を提示する。Day 2 において，ゾンゲルチニブの反復投与と併用してオメプラゾールを投与したとき，オメプラゾール単剤投与時と比較して，オメプラゾールの調整後幾何平均 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は，それぞれ約 21%及び 3%減少し，AUC_{0-tz} は約 8%増加した。Day 15 では，オメプラゾール単剤投与時と比較して，ゾンゲルチニブと併用時のオメプラゾールの $AUC_{0-\infty}$及び AUC_{0-tz} は約 10%及び 2%減少し，C_{max} は約 38%減少した（図 2.3.3: 3，表 2.3.3: 3）。

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



引用元：CTD 5.3.3.4-05_1479-0014 試験_206893_2688280

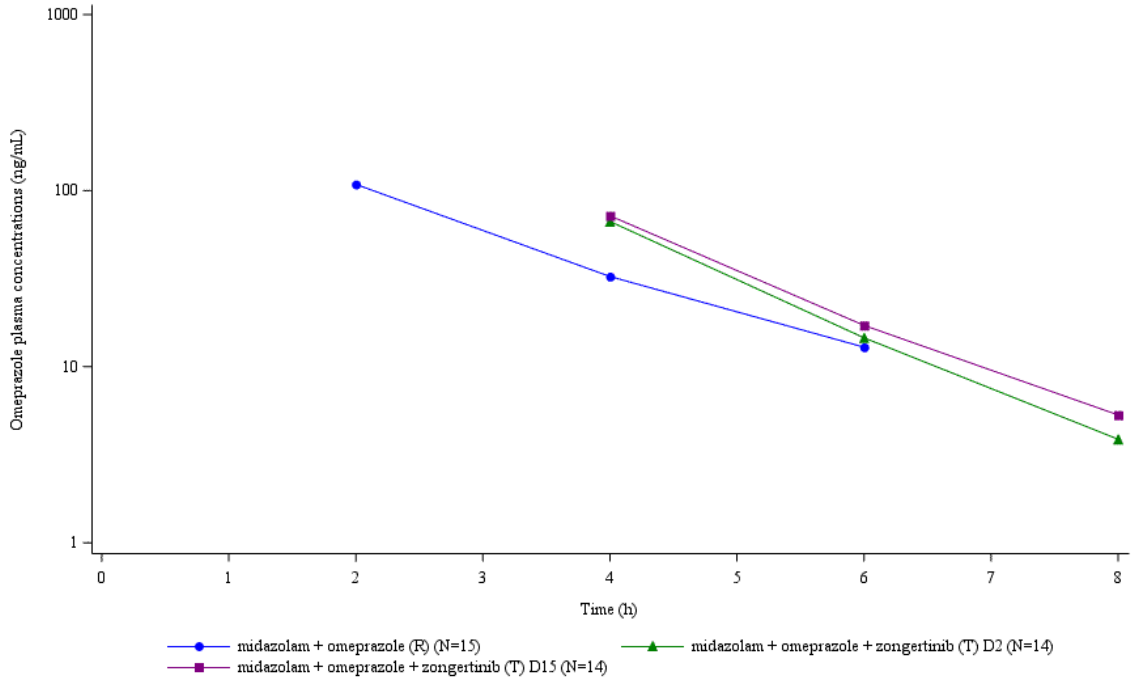
図 2.3.3: 1　ゾンゲルチニブ 120 mg を 1 日 1 回反復経口投与併用下（T）及び非併用下（R）でミダゾラム 1 mg を単回投与したとき（Day 2 及び Day 15）のミダゾラムの血漿中濃度（幾何平均）時間推移（片対数軸）



引用元：CTD 5.3.3.4-05_1479-0014 試験_206893_2688280

図 2.3.3: 2　ゾンゲルチニブ 120 mg を 1 日 1 回反復経口投与併用下（T）及び非併用下（R）でレパグリニド 0.5 mg を単回投与したとき（Day 1 及び Day 14）のレパグリニドの血漿中濃度（幾何平均）時間推移（片対数軸）

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



引用元：CTD 5.3.3.4-05_1479-0014 試験_206893_2688280

図 2.3.3: 3 ゾンゲルチニブ 120 mg を 1 日 1 回反復経口投与併用下（T）及び非併用下（R）でオメプラゾール 20 mg を単回投与したとき（Day 2 及び Day 15）のオメプラゾールの血漿中濃度（幾何平均）時間推移（片対数軸）

表 2.3.3: 1 ゾンゲルチニブ 120 mg を 1 日 1 回反復経口投与併用下（T）及び非併用下（R）でミダゾラム 1 mg を単回経口投与したとき（Day 2 及び Day 15）の投与別のミダゾラム PK パラメータの調整後幾何平均（gMean）及び相対的バイオアベイラビリティ

PK parameter	Midazolam + zongertinib (T) N=14		Midazolam alone (R) N=16		Adjusted gMean ratio of T to R	90% CI of gMean ratio		Intra-individual gCV
	Adjusted gMean	gSE	Adjusted gMean	gSE	[%]	Lower [%]	Upper [%]	[%]
Test Period, Day 2								
Primary endpoints								
C_{max} [pmol/L]	19 655.48	1.08	17 749.62	1.07	110.74	100.92	121.52	14.1
$AUC_{0-\infty}$ [h·pmol/L]	44 592.16	1.09	41 363.91	1.09	107.80	98.57	117.90	13.5
Secondary endpoint								
AUC_{0-tz} [h·pmol/L]	43 022.63	1.09	39 610.66	1.09	108.61	98.79	119.41	14.3
Test Period, Day 15								
Primary endpoints								
C_{max} [pmol/L]	20 801.64	1.07	17 749.62	1.06	117.19	108.30	126.81	11.9
$AUC_{0-\infty}$ [h·pmol/L]	43 690.37	1.08	41 363.91	1.08	105.62	95.41	116.93	15.4
Secondary endpoint								
AUC_{0-tz} [h·pmol/L]	41 999.16	1.08	39 610.66	1.08	106.03	95.49	117.73	15.9

gSE：幾何標準誤差，gCV：幾何変動係数
引用元：CTD 5.3.3.4-05_1479-0014 試験_206893_2688280

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

表 2.3.3: 2 ゾンゲルチニブ 120 mg を 1 日 1 回反復経口投与併用下（T）及び非併用下（R）でレパグリニド 0.5 mg を単回経口投与したとき（Day 1 及び Day 14）の投与別のレパグリニド PK パラメータの調整後幾何平均（gMean）及び相対的バイオアベイラビリティ

PK parameter	Repaglinide + zongertinib (T) N=16[1]		Repaglinide alone (R) N=16		Adjusted gMean ratio of T to R	90% CI of gMean ratio		Intra-individual gCV
	Adjusted gMean	gSE	Adjusted gMean	gSE	[%]	Lower [%]	Upper [%]	[%]
Test Period, Day 1								
Primary endpoints								
C_{max} [pmol/L]	23 626.62	1.12	20 181.10	1.12	117.07	105.56	129.84	16.8
$AUC_{0-\infty}$ [h·pmol/L]	31 165.51	1.13	28 083.14	1.13	110.98	96.90	127.10	22.1
Secondary endpoint								
AUC_{0-tz} [h·pmol/L]	30 700.35	1.14	27 693.90	1.14	110.86	96.58	127.24	22.5
Test Period, Day 14								
Primary endpoints								
C_{max} [pmol/L]	29 134.34	1.12	20 181.10	1.11	144.36	123.53	168.71	23.9
$AUC_{0-\infty}$ [h·pmol/L]	36 536.33	1.14	28 083.14	1.13	130.10	110.35	153.39	25.2
Secondary endpoint								
AUC_{0-tz} [h·pmol/L]	35 947.79	1.14	27 693.90	1.13	129.80	109.70	153.59	25.8

gSE：幾何標準誤差，gCV：幾何変動係数，CI：信頼区間，（gMean：幾何平均）

1 Day 14 では N=14

引用元：CTD 5.3.3.4-05_1479-0014 試験_206893_2688280

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

表 2.3.3: 3 ゾンゲルチニブ 120 mg を 1 日 1 回反復経口投与併用下（T）及び非併用下（R）でオメプラゾール 20 mg を単回経口投与したとき（Day 2 及び Day 15）の投与別のオメプラゾール PK パラメータの調整後幾何平均（gMean）及び相対的バイオアベイラビリティ

PK parameter	Omeprazole + zongertinib (T) N=13[1]		Omeprazole alone (R) N=15[2]		Adjusted gMean ratio of T to R	90% CI of gMean ratio		Intra-individual gCV
	Adjusted gMean	gSE	Adjusted gMean	gSE	[%]	Lower [%]	Upper [%]	[%]
Test Period, Day 2								
Primary endpoints								
C_{max} [ng/mL]	130.97	1.23	164.98	1.21	79.39	49.90	126.30	77.6
$AUC_{0-\infty}$ [h·ng/mL]	348.29	1.19	360.74	1.19	96.55	75.96	122.72	24.5
Secondary endpoint								
AUC_{0-tz} [h·ng/mL]	307.74	1.20	284.59	1.18	108.13	79.90	146.35	44.9
Test Period, Day 15								
Primary endpoints								
C_{max} [ng/mL]	100.65	1.22	162.17	1.20	62.07	44.69	86.20	49.1
$AUC_{0-\infty}$ [h·ng/mL]	310.12	1.21	345.55	1.20	89.75	61.86	130.20	39.6
Secondary endpoint								
AUC_{0-tz} [h·ng/mL]	272.32	1.18	278.42	1.17	97.81	75.01	127.53	38.5

gSE：幾何標準誤差，gCV：幾何変動係数，CI：信頼区間，（gMean：幾何平均）
1 AUC は N=10（Day 2）又は N=9（Day 15）
2 AUC は N=10（Day 2 及び Day 15）
引用元：CTD 5.3.3.4-05_1479-0014 試験_206893_2688280

結論: ゾンゲルチニブとの併用の結果, 感度の高い CYP3A4 基質であるミダゾラムの曝露に対し，臨床的に意味のある影響は認められなかった。ゾンゲルチニブの単回及び反復経口投与との併用時において，感度の高い CYP2C8 基質であるレパグリニドの曝露がわずかに増加したことから，ゾンゲルチニブによ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，結果のばらつきが大きかったため，結果の解釈が困難であった。

2.3.4 1479-0015 試験：第 I 相トランスポーター基質カクテルとの薬物相互作用試験

標題： *THE EFFECT OF ZONGERTINIB ON THE PHARMACOKINETICS OF DABIGATRAN, ROSUVASTATIN, METFORMIN AND FUROSEMIDE IN HEALTHY MALE SUBJECTS (AN OPEN-LABEL, TWO-PART, FIXED-SEQUENCE TRIAL)*

参考文献： ［CTD 5.3.3.4-06_1479-0015 試験_206893_3075312］

目的: 本治験の目的は，ゾンゲルチニブがダビガトラン（Part 1）及びロスバスタチン，メトホルミン，フロセミド（Part 2）の血漿中曝露に与える影響を調べることであった。

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

方法: 本治験は非ランダム化，非盲検，2 期，固定順序試験であった。すべての被験者が固定順序（R-T）で 2 つの投与法を受けた。Part 1 において健康男性被験者（16 名）に Reference 投与（R）でダビガトランエテキシラート 150 mg を単剤投与し，Test 投与（T）でダビガトランエテキシラート 150 mg とゾンゲルチニブ 120 mg を併用投与した。Part 2 において健康男性被験者（16 名）に Reference 投与（R）でロスバスタチン 10 mg，メトホルミン 10 mg，フロセミド 1 mg を含む基質カクテルを投与し，Test 投与（T）ではゾンゲルチニブ 120 mg の 1 日 1 回反復投与（12 日間）と併用して基質の薬剤をカクテル投与した。

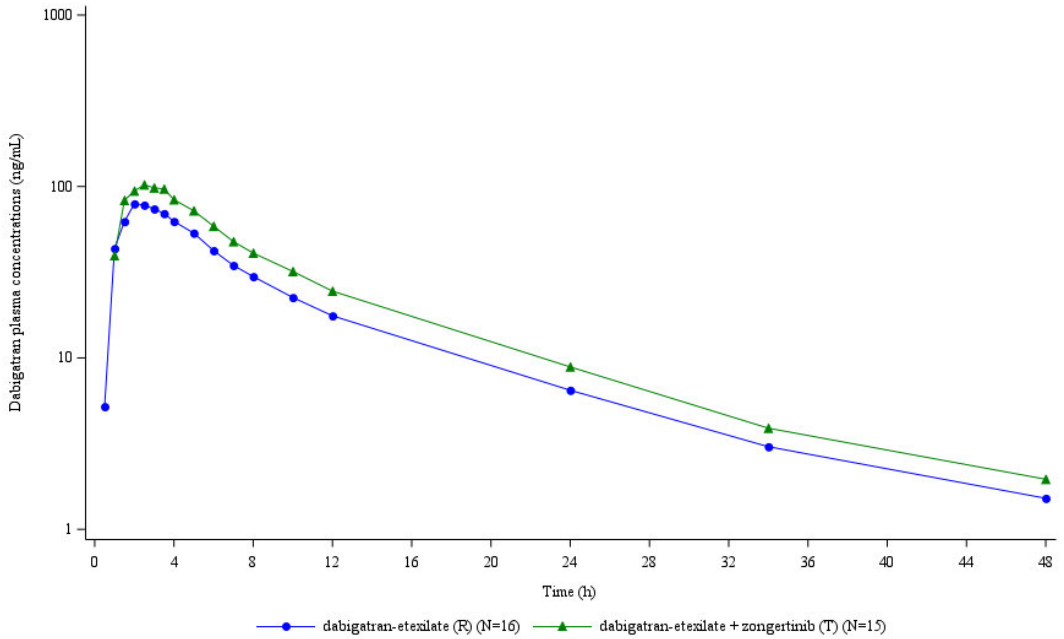
主要評価項目は，プローブ薬物の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} であり，副次評価項目はプローブ薬物の AUC_{0-tz} であった。薬物間相互作用の程度は，主要及び副次評価項目における幾何平均の比（Test/Reference）及びその両側 90%信頼区間（CI）により推定した。統計モデルは，「被験者」及び「投与」の効果を含む，対数スケールの分散分析（ANOVA）とした。

結果: Part 1 において，ダビガトランとゾンゲルチニブを併用投与したとき，ダビガトラン単剤投与時と比較して，ダビガトランの調整後幾何平均 $AUC_{0-\infty}$及び AUC_{0-tz} は，どちらも約 34%増加し，C_{max} は約 24%増加した（図 2.3.4: 1，表 2.3.4: 1）。

Part 2 において基質カクテルとゾンゲルチニブ反復投与後の併用投与時，フロセミドの調整後幾何平均値は C_{max} で 50%，$AUC_{0-\infty}$で 38%，AUC_{0-tz} で 43%増加した（図 2.3.4: 2，表 2.3.4: 2）。腎クリアランス（$CL_{R,\,0-24}$）はわずかに 7%減少した一方で，尿中排泄率（fe_{0-24}）は約 40%増加した。メトホルミンの調整後幾何平均 $AUC_{0-\infty}$及び AUC_{0-tz} は 17%減少，C_{max} は 24%減少した（図 2.3.4: 3，表 2.3.4: 3）。腎クリアランス（$CL_{R,\,0-24}$）は 8%とわずかに減少し，尿中排泄率（fe_{0-24}）は約 24%減少した。

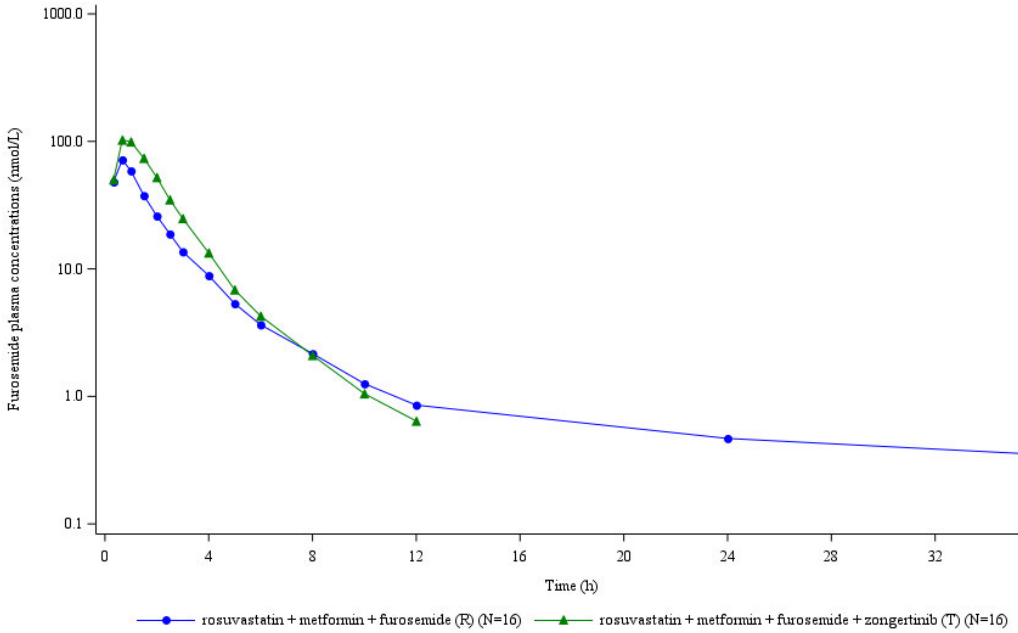
ロスバスタチンの調整後幾何平均値は，ゾンゲルチニブを併用投与したとき，C_{max} で 202%（3 倍），$AUC_{0-\infty}$で 130%（2.3 倍），AUC_{0-tz} で 149%（2.5 倍）増加した（図 2.3.4: 4，表 2.3.4: 4）。なお，腎クリアランス（$CL_{R,\,0-24}$）はわずかに 7%減少し，尿中排泄率（fe_{0-24}）は約 148%（2.5 倍）増加した。なお，OATP1B の内因性基質バイオマーカーの CPI の曝露はゾンゲルチニブとの併用による低下がみられ，調整後幾何平均値は C_{max} で約 6%（93.87%，90%CI：89.48%，98.48%），AUC_{0-tz} で約 14%（86.13%，90%CI：81.93%，90.54%）減少した。

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



引用元：CTD 5.3.3.4-06_1479-0015 試験_206893_3075312

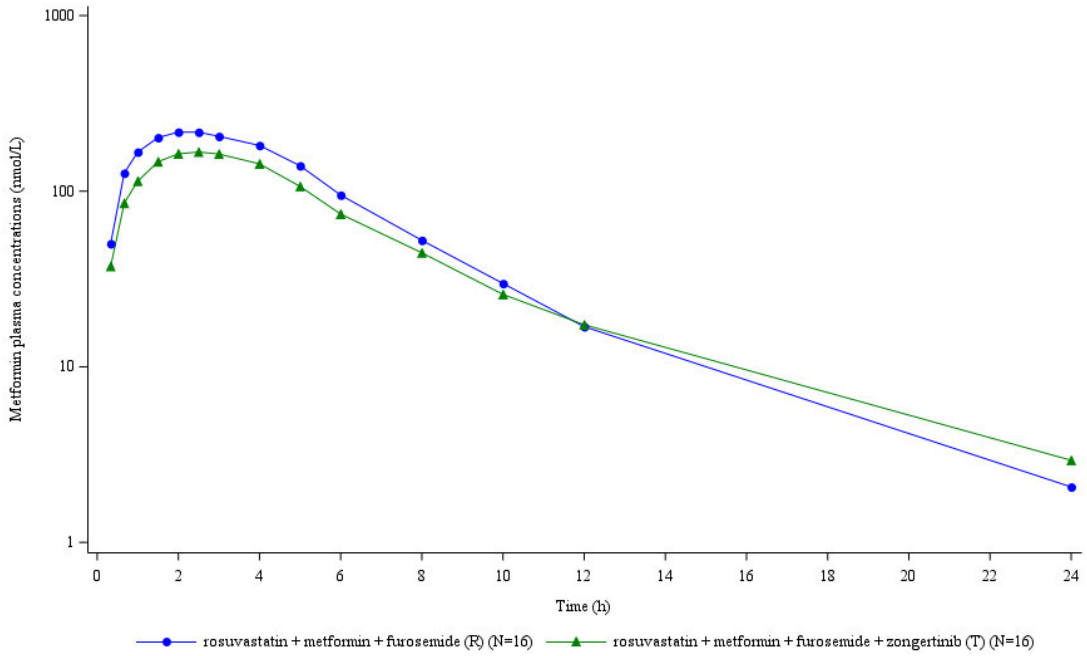
図 2.3.4: 1　ゾンゲルチニブ 120 mg を単回経口投与併用下（T）及び非併用下（R）でダビガトラン 150 mg を投与したときのダビガトランの血漿中濃度（幾何平均）時間推移（片対数軸）



引用元：CTD 5.3.3.4-06_1479-0015 試験_206893_3075312

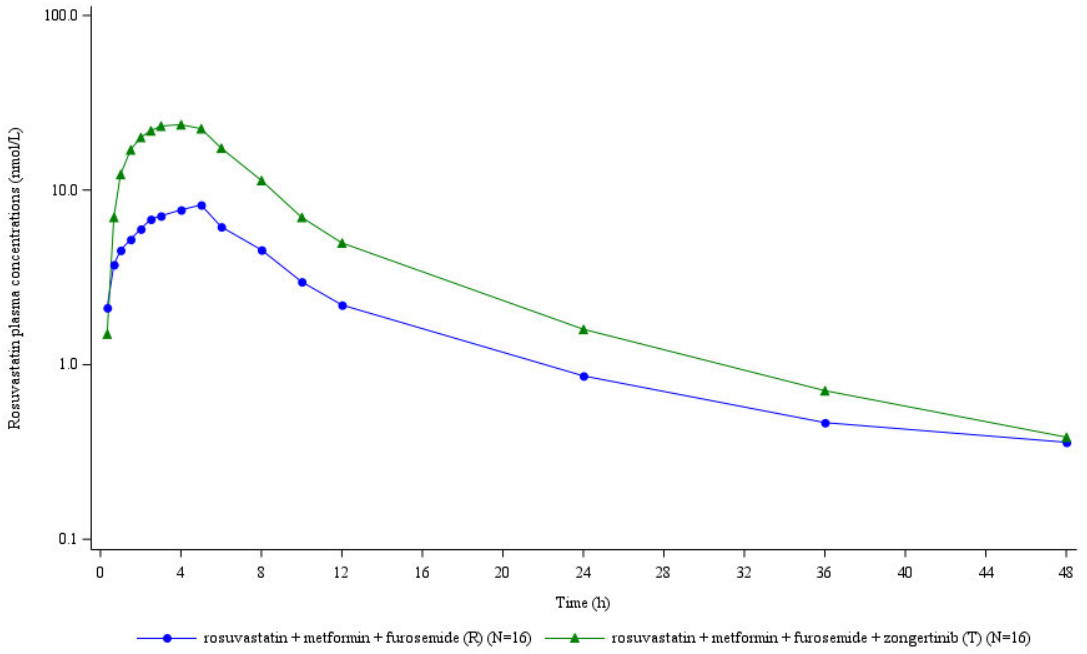
図 2.3.4: 2　ゾンゲルチニブ 120 mg を 1 日 1 回反復経口投与併用下（T）及び非併用下（R）でフロセミド 1 mg を投与したときのフロセミドの血漿中濃度（幾何平均）時間推移（片対数軸）

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



引用元： CTD 5.3.3.4-06_1479-0015 試験_206893_3075312

図 2.3.4: 3 ゾンゲルチニブ 120 mg を 1 日 1 回反復経口投与併用下（T）及び非併用下（R）でメトホルミン 10 mg を投与したときのメトホルミンの血漿中濃度（幾何平均）時間推移（片対数軸）



引用元：CTD 5.3.3.4-06_1479-0015 試験_206893_3075312

図 2.3.4: 4 ゾンゲルチニブ 120 mg を 1 日 1 回反復経口投与併用下（T）及び非併用下（R）でロスバスタチン 10 mg を投与したときのロスバスタチンの血漿中濃度（幾何平均）時間推移（片対数軸）

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

表 2.3.4: 1 ゾンゲルチニブ 120 mg を単回経口投与併用下（T）及び非併用下（R）でダビガトラン 150 mg を単回経口投与したときの投与別のダビガトラン PK パラメータの調整後幾何平均（gMean）及び相対的バイオアベイラビリティ

	Dabigatran + zongertinib (T) N = 15		Dabigatran (R) N = 16		Adjusted gMean ratio of T to R	90% CI of gMean ratio		Intra-individual gCV
Endpoint/ PK parameter	Adjusted gMean	gSE	Adjusted gMean	gSE	[%]	Lower [%]	Upper [%]	[%]
Primary endpoints								
C_{max} [ng/mL]	110.53	1.13	89.01	1.13	124.19	96.13	160.43	42.0
$AUC_{0-\infty}$ [h·ng/mL]	971.67	1.12	725.25	1.12	133.98	105.52	170.11	39.0
Secondary endpoint								
AUC_{0-tz} [h·ng/mL]	942.02	1.13	700.45	1.12	134.49	105.56	171.34	39.5

gSE：幾何標準誤差，gCV：幾何変動係数，CI：信頼区間，（gMean：幾何平均）
引用元：CTD 5.3.3.4-06_1479-0015 試験_206893_3075312

表 2.3.4: 2 ゾンゲルチニブ 120 mg を 1 日 1 回反復経口投与併用下（T）及び非併用下（R）でフロセミド 1 mg を単回経口投与したときの投与別のフロセミド PK パラメータの調整後幾何平均（gMean）及び相対的バイオアベイラビリティ

	Furosemide + zongertinib (T) N = 16		Furosemide (R) N = 16		Adjusted gMean ratio of T to R	90% CI of gMean ratio		Intra-individual gCV
Endpoint/ PK parameter	Adjusted gMean	gSE	Adjusted gMean	gSE	[%]	Lower [%]	Upper [%]	[%]
Primary endpoints								
C_{max} [nmol/L]	113.45	1.11	75.73	1.11	149.80	116.12	193.25	44.4
$AUC_{0-\infty}$ [h·nmol/L]	238.43	1.07	172.84	1.07	137.95	120.17	158.36	22.5
Secondary endpoint								
AUC_{0-tz} [h·nmol/L]	235.33	1.07	164.01	1.07	143.49	123.78	166.33	24.2

gSE：幾何標準誤差，gCV：幾何変動係数，CI：信頼区間，（gMean：幾何平均）
引用元：CTD 5.3.3.4-06_1479-0015 試験_206893_3075312

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

表 2.3.4: 3 ゾンゲルチニブ 120 mg を 1 日 1 回反復経口投与併用下（T）及び非併用下（R）でメトホルミン 10 mg を単回経口投与したときの投与別のメトホルミンの PK パラメータの調整後幾何平均（gMean）及び相対的バイオアベイラビリティ

	Metformin + zongertinib (T) N = 16		Metformin (R) N = 16		Adjusted gMean ratio of T to R	90% CI of gMean ratio		Intra-individual gCV
Endpoint/ PK parameter	Adjusted gMean	gSE	Adjusted gMean	gSE	[%]	Lower [%]	Upper [%]	[%]
Primary endpoints								
C_{max} [nmol/L]	174.00	1.06	230.25	1.06	75.57	68.03	83.95	17.1
$AUC_{0-\infty}$ [h·nmol/L]	1125.52	1.04	1355.69	1.04	83.02	76.48	90.12	13.3
Secondary endpoint								
AUC_{0-tz} [h·nmol/L]	1113.21	1.04	1343.93	1.04	82.83	76.27	89.96	13.4
Further endpoint								
$CL_{R, 0-24}$ [mL/min]	550.12	1.05	595.80	1.05	92.33	84.68	100.68	14.0

gSE：幾何標準誤差，gCV：幾何変動係数，CI：信頼区間，（gMean：幾何平均）
引用元：CTD 5.3.3.4-06_1479-0015 試験_206893_3075312

表 2.3.4: 4 ゾンゲルチニブ 120 mg を 1 日 1 回反復経口投与併用下（T）及び非併用下（R）でロスバスタチン 10 mg を単回経口投与したときの投与別のロスバスタチンの PK パラメータの調整後幾何平均（gMean）及び相対的バイオアベイラビリティ

	Rosuvastatin + zongertinib (T) N = 16		Rosuvastatin (R) N = 16		Adjusted gMean ratio of T to R	90% CI of gMean ratio		Intra-individual gCV
Endpoint/ PK parameter	Adjusted gMean	gSE	Adjusted gMean	gSE	[%]	Lower [%]	Upper [%]	[%]
Primary endpoints								
C_{max} [nmol/L]	26.75	1.12	8.87	1.12	301.68	247.19	368.19	33.0
$AUC_{0-\infty}$ [h·nmol/L]	237.15	1.10	102.98	1.10	230.30	195.68	271.04	26.7
Secondary endpoint								
AUC_{0-tz} [h·nmol/L]	231.53	1.10	93.10	1.10	248.69	211.03	293.07	27.0

gSE：幾何標準誤差，gCV：幾何変動係数，CI：信頼区間，（gMean：幾何平均）
引用元：CTD 5.3.3.4-06_1479-0015 試験_206893_3075312

結論：この試験の結果，ゾンゲルチニブはダビガトランの曝露をわずかに増加させ，それは P-gp 阻害を介していると考えられる。ゾンゲルチニブと併用投与すると，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，いずれも腎クリアランスの変化を伴わないことから，ゾンゲルチニブは OAT1，OAT3，OCT2，MATE-1 及び MATE-2K トランスポーターを問題となる程度まで阻害しないことが示唆された。また，ゾンゲルチニブはロスバスタチンの曝露を顕著に増加させたが，腸管 BCRP の阻害を介した作用であり，OATP1B トランスポーターを介した作用はないと考えられる。

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

2.4 ゾンゲルチニブの CYP/UGT 阻害及び CYP 誘導作用の Basic 法及びメカニズムに基づく静的薬物速度論モデル予測

標題：BASIC AND MECHANISTIC STATIC MODEL PREDICTIONS FOR CYP/UGT INHIBITION AND CYP INDUCTION POTENTIAL OF ZONGERTINIB

参考文献：［CTD 5.3.2.2-01_c44687416］

目的：CYP 及び UGT 酵素に対する相互作用薬としてのゾンゲルチニブによる薬物相互作用の可能性を Basic 法及びメカニズムに基づく静的薬物速度論モデル予測に基づいて予測を検討することが目的であった。

方法：本評価では，相互作用薬としてのゾンゲルチニブがチトクローム P450 酵素（CYP）を阻害又は誘導及び UDP-グルクロン酸転移酵素（UGT）を阻害する可能性を明らかにする。「薬物相互作用試験に関するガイドライン（医薬品規制調和国際会議［ICH］M12）（医薬薬審発 1127 第 2 号 令和 6 年 11 月 27 日。以下，ICH M12 ガイドライン）に記載されている Basic 法及びメカニズムに基づく静的薬物速度論モデル（MSM）に基づいて，薬物動態学的薬物相互作用（DDI）の可能性を評価した［CTD 5.4-23_P24-05985］。

臨床的に意義のある *in vivo* での薬物相互作用のリスクを評価するため，Pharmapendium Drug Drug Interaction Risk Calculator（DDIRC2）を用いて，ゾンゲルチニブ存在下及び非存在下での被相互作用薬の AUC 比を算出した。DDIRC2 で実施される方法は一般的な *in vitro - in vivo* 外挿（IVIVE）法に基づいており，メカニズムに基づく MSM を使用している（詳細は［CTD 5.3.2.2-01_c44687416］参照）。臨床プローブ基質の分類は FDA ウェブサイト（For Healthcare Professionals | FDA's Examples of Drugs that Interact with CYP Enzymes and Transporter Systems | FDA［https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/healthcare-professionals-fdas-examples-drugs-interact-cyp-enzymes-and-transporter-systems］；アクセス日：2024 年 10 月 11 日）で閲覧可能である。

患者にゾンゲルチニブを反復経口投与したとき又は健康被験者に[^{14}C]放射能標識ゾンゲルチニブを単回経口投与したとき，主代謝物は検出されなかったため（3.1 項），ゾンゲルチニブの代謝物が相互作用薬として DDI に寄与する可能性については検討しなかった。

薬物動態入力パラメータ：

C_{max} の入力に用いた薬物動態データは Beamion LUNG-1 試験から得た。本報告書作成時に Beamion LUNG-1 試験は実施中であったため，最後の薬物動態スナップショット（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）から得たデータを用いて評価を実施した。120 mg 1 日 1 回（QD）反復投与時のゾンゲルチニブの C_{max}（幾何平均［gMean］）を入力パラメータとした。120 mg QD は，報告書作成時に，NSCLC 患者を対象とした開発用に選択された臨床用量であった。臨床用量での定常状態における曝露量

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

（C_{max}［gMean］）は 1721 ng/mL（3210 nmol/L）であった。C_{max} を用いて，各 MSM 予測の$[I]_{in,\ max}$を算出した。

血漿中での非結合型分率（$f_{u,p}$）及び F_aF_g などいくつかのパラメータは，ワーストケースの仮定を反映しており，実際の肝臓中の非結合型ゾンゲルチニブの最高濃度は MSM による推定値よりも低いと予測されることに留意すべきである。さらに，関連するガイダンスに従って，$[I]_{in,\ max}$ をすべての算出に用いたが，関連文献は，メカニズムに基づく阻害及び誘導に C_{max} 又は C_{avg} を用いることを推奨している。

血液/血漿濃度比（Rb）を 0.7，$f_{u,p}$ 値を 0.01 として算出した。関連するガイドラインに従い，保守的な予測アプローチのために $f_{u,p}$ の実測値 0.0046 を 0.01 に置き換えた。DDIRC2 での既定値として吸収率（F_a）及び F_g は 1 とした。ゾンゲルチニブの吸収速度定数（k_a 又は k_{abs}）は，関連するガイダンスに従って 0.02 min^{-1} に設定した［CTD 5.4-23_P24-05985］。k_a は母集団 PK モデルを用いて，臨床データから推定した［CTD 5.3.3.5-01_1479-0001 試験_c44247865］。最終のスナップショット（20■ 年■ 月■ 日）のデータを評価に用いた。完全な全身バイオアベイラビリティ（DDIRC2 でのワーストケースシナリオ）を仮定し，F_aF_g は 1 に設定した。F_aF_g は F_a と F_g の積であり，吸収され，腸壁での代謝を免れたゾンゲルチニブの全体的な全分画を表す。肝血流量（Q_h）は，すべての算出で，FDA のガイダンスに従い，DDIRC2 での既定値である 1.61 L/min とした［CTD 5.4-35_R20-0261］。入力パラメータは，ICH M12 ガイドラインに基づき，保守的なアプローチに従って設定した。

結果：

Basic 法に基づいたゾンゲルチニブの DDI の可能性の評価

ゾンゲルチニブとともにインキュベートしたヒト肝ミクロソームにおいて，CYP2C8, 2C9, 2C19, 2D6，UGT1A4，UGT2B7，UGT2B17 の可逆的阻害及び CYP3A の不可逆的阻害が認められた。また，ヒト肝細胞において，CYP2C8 及び CYP3A4/5 発現の誘導が認められた。FDA の *in vitro* DDI ガイダンスに記載された Basic モデル及びゾンゲルチニブ 120 mg QD での定常状態における C_{max} 値（3210 nmol/L）に基づくと，臨床的に問題となる CYP2C8，2C9，2C19，3A4/5 並びに UGT1A4 及び UGT2B17 の阻害並びに CYP2C8 及び CYP3A4 の誘導の可能性がある。

メカニズムに基づく静的薬物速度論（MSM）モデルを用いたゾンゲルチニブの DDI の可能性の評価

DDI としての AUCR の予測では，すべての算出をゾンゲルチニブ 120 mg 1 日 1 回経口投与について実施し，薬物動態入力パラメータの項で前述した入力パラメータを用いた。

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

表 2.4: 1 ゾンゲルチニブによる CYP 及び UGT 阻害の *in vitro* での結果並びに Basic 法及びメカニズムに基づく MSM 予測に基づいて予測された *in vivo* での相互作用の要約

Dose (mg)	Isoform	Inhibition	Inactivation		Induction		Basic Model **R-value**[b c d]		Mechanistic Static Model[e] **AUCR**		
		K_{iu}, μM	$K_{I,u}$, μM	k_{inact}, min^{-1}	$EC_{50,I}$, μM	E_{max}, fold	Inhibition[b c]	Induction[d]	Inhibition	Induction	Net effect
120 mg	CYP2C8	0.28	N/A	N/A	0.08	3.2	1.115	0.281	1.09[f]	0.6[f]	0.66[f]
	CYP2C9	0.46	N/A	N/A	N/A	N/A	1.070	N/A	1.06 [g]	N/A	N/A
	CYP2C19	0.50	N/A	N/A	N/A	N/A	1.064	Not done	1.07[h]	Not done	N/A
	CYP2D6	1.97	N/A	N/A	N/A	N/A	1.016	N/A	N/A	N/A	N/A
	[a]CYP3A	N/A	0.98	0.01	0.01	2.6	5.40 [k]	0.284	3.89[i]	0.15[i]	1.29[i]
	UGT1A4	0.26	N/A	N/A	N/A	N/A	1.123	N/A	1.05[j]	N/A	N/A
	UGT2B7	3.6	N/A	N/A	N/A	N/A	1.009	N/A	N/A	N/A	N/A
	UGT2B17	0.13	N/A	N/A	N/A	N/A	1.247	N/A	Not done	N/A	Not done

a 不活性化及び誘導
b R1 値が 1.02 以上：阻害の DDI の可能性あり
c R2 値が 1.25 以上：不活化の DDI の可能性あり
d R3 値が 0.8 以下：誘導の DDI の可能性あり
e ワーストケースのメカニズムに基づく MSM 予測
f 臨床での指標薬となる影響を受けやすい CYP2C8 基質レパグリニド
g 臨床での指標薬となる影響を受けやすい CYP2C9 基質トルブタミド
h 臨床での指標薬となる影響を受けやすい CYP2C19 基質オメプラゾール
i 臨床での指標薬となる影響を受けやすい CYP3A4 基質ミダゾラム
j 臨床での指標薬となる影響を受けやすい UGT1A4 プローブ基質 pexidartinib
k R2 値は ICHM12 式を用いると R2=1.25
l *In vitro* での $K_{i,u}$ 値の引用元：CTD 4.2.2.4-11_n00279830
m Basic 法及びメカニズムに基づく MSM の引用元：CTD 5.3.2.2-01_c44687416
n N/A：該当せず

ゾンゲルチニブの CYP3A4 阻害作用

相互作用薬としてのゾンゲルチニブ 120 mg QD による時間依存的な CYP3A4 阻害（不活性化）に基づく DDI としての AUCR の予測値は, 承認されている影響を受けやすい臨床プローブ基質については 1.73～19.45 である。臨床での指標薬となる影響を受けやすい基質であるミダゾラムの AUCR（gMean）の予測値は 3.89 であり，臨床的に中程度の CYP3A4 阻害に相当する（すなわち，AUCR：2 以上～5 未満）。

ゾンゲルチニブの CYP3A4 誘導作用

相互作用薬としてのゾンゲルチニブ 120 mg QD による CYP3A4 誘導に基づく DDI としての AUCR の予測値は，承認されている影響を受けやすいプローブ基質については 0.1～0.38 である。臨床での指標薬となる影響を受けやすい基質であるミダゾラムの AUCR（gMean）の予測値は 0.15 であり，臨床的に強力な CYP3A4 誘導に相当する（すなわち，AUCR：0.2 未満）。

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

ゾンゲルチニブの CYP3A4 に対する正味の作用

相互作用薬としてのゾンゲルチニブ 120 mg QD による CYP3A4 阻害及び誘導の両方を考慮した正味の作用に基づく DDI としての AUCR の予測値は，承認されている影響を受けやすい臨床プローブ基質については 0.72～3.07 である。臨床での指標薬となる影響を受けやすい基質であるミダゾラムの AUCR（gMean）の予測値は 1.29 であり，臨床的に弱い CYP3A4 阻害に相当する（すなわち，AUCR：1.25 以上～2 未満）。

ゾンゲルチニブの CYP2C8 阻害作用

相互作用薬としてのゾンゲルチニブ 120 mg QD による CYP2C8 阻害に基づく DDI としての AUCR の予測値は，承認されている影響を受けやすい又は中程度の臨床プローブ基質については 1.07～1.11 である。臨床での指標薬となる影響を受けやすい基質であるレパグリニドの AUCR（gMean）の予測値は 1.09 であり，CYP2C8 に対する臨床的に意義のある影響はない（すなわち，AUCR：0.8 以上～1.25 未満）。

ゾンゲルチニブの CYP2C8 誘導作用

相互作用薬としてのゾンゲルチニブ 120 mg QD による CYP2C8 誘導に基づく DDI としての AUCR の予測値は，承認されている影響を受けやすい又は中程度の臨床プローブ基質については 0.54～0.63 である。臨床での指標薬となる影響を受けやすい基質であるレパグリニドの AUCR（gMean）の予測値は 0.60 であり，臨床的に弱い CYP2C8 誘導作用に相当する（すなわち，AUCR：0.5 以上～0.8 未満）。

ゾンゲルチニブの CYP2C8 に対する正味の作用

相互作用薬としてのゾンゲルチニブ 120 mg QD による CYP2C8 阻害及び誘導の正味の作用に基づく DDI としての AUCR の予測値は，承認されている影響を受けやすい又は中程度の臨床プローブ基質については 0.61～0.69 である。臨床での指標薬となる影響を受けやすい基質であるレパグリニドの AUCR（gMean）の予測値は 0.66 であり，臨床的に弱い CYP2C8 誘導作用に相当する（すなわち，AUCR：0.5 以上～0.8 未満）。

ゾンゲルチニブの CYP2C9 阻害作用

相互作用薬としてのゾンゲルチニブ 120 mg QD による CYP2C9 阻害に基づく DDI としての AUCR の予測値は，承認されている影響を受けやすい又は中程度の臨床プローブ基質については 1.05～1.07 である。臨床での指標薬となる影響を受けやすい基質であるトルブタミドの AUCR（gMean）の予測値は 1.06 であり，CYP2C9 に対する臨床的に意義のある影響はない（すなわち，AUCR：0.8 以上～1.25 未満）。

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

ゾンゲルチニブの CYP2C19 阻害作用

相互作用薬としてのゾンゲルチニブ 120 mg QD による CYP2C19 阻害に基づく DDI としての AUCR の予測値は，承認されている影響を受けやすい又は中程度の臨床プローブ基質については 1.03～1.07 である。臨床での指標薬となる影響を受けやすい基質であるオメプラゾールの AUCR（gMean）の予測値は 1.07 であり，CYP2C19 に対する臨床的に問題となる影響はない（すなわち，AUCR：0.8 以上～1.25 未満）。

ゾンゲルチニブの UGT1A4 阻害作用

相互作用薬としてのゾンゲルチニブ 120 mg QD による UGT1A4 阻害に基づく DDI としての AUCR の予測値は，承認されているすべての基質については 1.00～1.05 であり，臨床プローブ基質である pexidartinib でも，AUCR（gMean）の予測値は 1.05 であり，UGT1A4 に対する臨床的に問題となる影響はない（すなわち，AUCR：0.8 以上～1.25 未満）。

結論：Basic 法及びメカニズムに基づく MSM 予測に基づくと，ゾンゲルチニブは CYP3A4 及び CYP2C8 に対して臨床的に問題となる影響を及ぼすと予測された。臨床での指標薬となる影響を受けやすい基質であるミダゾラムを用いた正味の影響予測（net effect prediction）により，臨床的に弱い CYP3A4 阻害が示唆された。ミダゾラムを用いた阻害だけに着目した予測（isolated inhibition prediction）では，臨床的に中程度の CYP3A4 阻害が示唆され，誘導だけに着目した予測（isolated induction prediction）では臨床的に強い CYP3A4 誘導が示唆された。臨床での指標薬となる影響を受けやすい基質であるレパグリニドを用いた正味の影響予測の結果，臨床的に弱い CYP2C8 誘導が示唆された。レパグリニドを用いた阻害だけに着目した予測の結果では，CYP2C8 に対する臨床的に問題となるような影響は認められなかった。

2.5 NSCLC 患者を対象とするゾンゲルチニブの承認申請を支持するための母集団 PK モデリング

標題：POPULATION PHARMACOKINETICS MODELING TO SUPPORT THE SUBMISSION OF ZONGERTINIB IN PATIENTS WITH NSCLC

参考文献：［CTD 5.3.3.5-01_1479-0001 試験_c44247865］

目的：本解析の目的は，ゾンゲルチニブの薬物動態（PK）を評価し，内因性要因（例：体重，人種，年齢）及び外因性要因（例：食事，製剤）がゾンゲルチニブの曝露に及ぼす影響を探索し，この後の解析用に個々の曝露パラメータを求めることであった。

データ：本解析のデータは Beamion LUNG-1 試験（1479-0001 試験）で得られたものである。本治験は PopPK 解析時点で治験実施中であったため，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日のデータカットオフまでのデータを本解析に使用した。ゾンゲルチニブの PK 解析データセットの主な特徴を表 6.1: 14 に示す。

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

方法：NONMEM を用いてゾンゲルチニブの母集団 PK 解析を実施した。見かけのクリアランス（CL/F），中心コンパートメントの見かけの分布容積（V_c/F），末梢コンパートメントの見かけの分布容積及び見かけのコンパートメント間クリアランスに対して，ベースライン時の体重が固定指数を用いたアロメトリックスケーリングにより組み込まれている（クリアランス及び分布容積に対してそれぞれ 0.75 及び 1）。内因性又は外因性要因（共変量）が PK に影響を及ぼす可能性を，adaptive scope reduction を伴うステップワイズ法（SCM）を用いて評価した。評価した共変量は，被験者背景，固形腫瘍の種類及び転移の種類，米国東海岸癌共同研究グループ（ECOG）パフォーマンスステータス，肝及び腎機能マーカー，時間依存性共変量である製剤，制酸薬，H2 拮抗薬又は PPI の併用並びに食事であった。

有意な共変量が特定の PK パラメータに及ぼす影響をフォレストプロット（以下，「SCM に基づくフォレストプロット」と称する）によって示した。また，経験的フォレストプロットを用いて，有意な（時間非依存性）共変量の影響並びにその共変量とデータセット内のその他の有意又は有意でない共変量との関係を視覚化した。本プロットにおける有意でない共変量のサブカテゴリー間の差異は，有意な共変量の影響及びそれらと有意でない共変量との相関によって生じる間接的な影響を表している。

結果：

ゾンゲルチニブの最終母集団 PK モデルは，0 次及び 1 次の逐次吸収過程と中心コンパートメントからの 1 次消失過程を有する 2 コンパートメントモデルである。平均吸収時間，中心コンパートメントの見かけの分布容積及び見かけのクリアランスには個体間変動（IIV）パラメータが組み込まれている。平均吸収時間及び相対的バイオアベイラビリティには時期間変動（IOV）パラメータが組み込まれている。最終モデルを図 2.5: 1 に示し，最終母集団 PK モデルパラメータの推定値を表 2.5: 1 に示す。

視覚的な探索及びモデル診断の結果，ゾンゲルチニブの PK に構造的な時間依存性の影響は認められなかった。また，PK の用量比例性からの逸脱は認められなかった。ベースライン時の体重の共変量効果が最も大きく，定常状態における投与後時間 0 から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}24,ss}$）の中央値の予測値は体重 70 kg の患者と比べて体重 50 kg の患者（13%の患者が体重 50 kg 以下）は 29%高かった。体重 90 kg の患者（患者の 7.3%が体重 90 kg 以上）の $AUC_{0\text{-}24,ss}$ の中央値の予測値は体重 70 kg の患者と比べて 17%低かった（図 2.5: 2）。

製剤が相対的バイオアベイラビリティに及ぼす影響も検出されたため，モデルに組み込んだ。[redacted] 又は [redacted] 製剤を投与したときの $AUC_{0\text{-}24,ss}$ の予測値は TF1 製剤を投与したときと比べて 22%高かった（図 2.5: 2）。

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

共変量としての人種の検討では，アジア人を地理学的地域によってさらに中国人，日本人，東アジア人（中国人及び日本人以外）及びその他のアジア民族のサブグループに分類した。共変量の評価でこれらのアジア人サブグループ間に有意な差は認められなかった。アジア人サブグループをアジア人として一つにすると，人種（アジア人）は見かけのクリアランスに有意な影響を及ぼし，アジア人被験者はアジア人以外の被験者と比べて見かけのクリアランスが低かった。その結果，体重が同じであると仮定すると，典型的なアジア人被験者は，典型的なアジア人以外の被験者と比べて，$AUC_{0\text{-}24,ss}$ が 9%高かった（図 2.5: 2）。体重と人種の影響及びそれらの相関を考慮すると，アジア人患者は全体として白人患者と比べて $AUC_{0\text{-}24,ss}$ が 26%高かった（図 2.5: 3）。

また，見かけのクリアランスに対して年齢の有意な影響が認められたことから，年齢が高いほどゾンゲルチニブの見かけのクリアランスが低いことが示唆された。その結果，典型的な 78 歳（第 Ib 相の 95 パーセンタイル）の被験者は，典型的な 62 歳（第 Ib 相の中央値）の被験者と比べて，$AUC_{0\text{-}24,ss}$ が 9%高く，典型的な 42 歳（第 Ib 相の 5 パーセンタイル）の被験者は，典型的な 62 歳の被験者と比べて，$AUC_{0\text{-}24,ss}$ が 10%低かった。

腎機能障害患者及び肝機能障害患者など特別な集団については，共変量効果は特定されなかった。ただし，ほとんどの患者には肝機能障害はない若しくは軽度の肝機能障害のみ（NCI-ODWG 基準を用い，ALT 及び総ビリルビンを連続共変量として探索することによって分類）又は軽度の腎機能障害のみが認められた（eGFR を連続共変量として評価し，Beamion LUNG-1 試験の選択基準では推算糸球体濾過量［eGFR］が 50 mL/min/1.73 m^2 以上の被験者のみを組み入れた）。

ゾンゲルチニブの曝露量に対する，軽度の肝機能障害又は軽度の腎機能障害の影響は認められなかった（図 2.5: 4）。中等度若しくは重度な腎機能障害又は中等度若しくは重度の肝機能障害の患者数は限られていたため，これらの影響に関する結論は得られなかった。

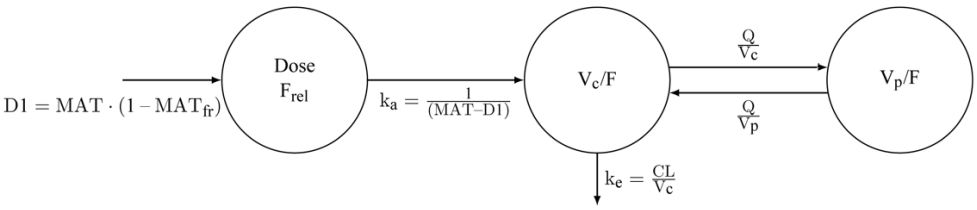
食事，H2 拮抗薬又は PPI の併用は当初，吸収関連パラメータに対する共変量として特定されたが，モデル最終化の過程で，IOV を考慮するとパラメータが不確かである可能性が高い又は有意性がないことから，最終的に共変量効果から除外した。全体として，効果量が小さく，（食事摂取又は併用薬使用に関する）観測数が少なく，投与に対する食事の摂取のタイミングも不確かであるため，本解析では，PK に対する食事及び併用薬使用の影響に関する結論は得られなかった。

モデル最終化の過程で，相対的バイオアベイラビリティの IOV に対する製剤の共変量効果を組み込んだいくつかのモデルを検討した。相対的バイオアベイラビリティの IOV に対して Box-Cox 変換を実施し，TF1 製剤の共変量効果を組み込むことでモデル適合性が顕著に改善されたため，これらを最終モデルに組み込んだ。このモデルに基づくと，[redacted] 及び [redacted] 製剤は TF1 製剤に比べて相対的バイオアベイラビリティの IOV が低いと推定された。

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

共変量解析では, 喫煙状態, 腫瘍の種類, 転移の種類又はECOGパフォーマンスステータス（PS）によってゾンゲルチニブのPKに有意な差は認められなかった（ただし，ECOG PS及び喫煙状態についてはデータが限られており，ECOG PSはすべての被験者が1以下，喫煙状態はほとんどの患者が非喫煙者又は前喫煙者であった）。

また，経験的フォレストプロットでは，有意な共変量及びそれらとその他の有意な又は有意でない共変量との相関を考慮すると，問題となる可能性のあるPKへの影響は認められなかった（図 2.5: 3，図 2.5: 4）



V_c/F：中心コンパートメントの見かけの分布容積，V_p/F：末梢コンパートメントの見かけの分布容積，Q/F：見かけのコンパートメント間クリアランス，CL/F：見かけのクリアランス，k_e：中心コンパートメントからの1次消失速度定数，D1：投与時（格納）コンパートメントへの0次入力時間，F_{rel}：相対的バイオアベイラビリティ，MAT：中心コンパートメントの見かけの分布容積への1次吸収の平均吸収時間，MAT_{fr}：平均吸収時間の1次吸収の割合
引用元：CTD 5.3.3.5-01_1479-0001 試験_c44247865_Figure 16

図 2.5: 1　　ゾンゲルチニブの最終母集団PKモデルの模式図

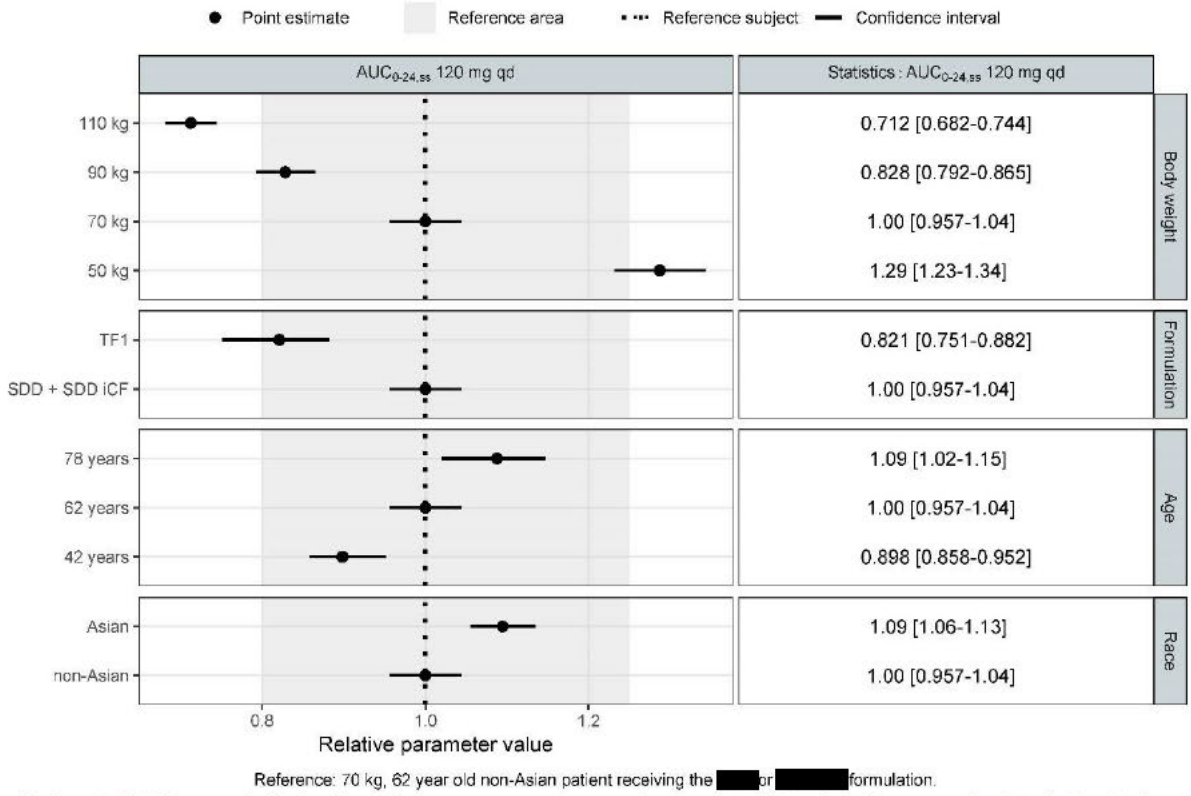
Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.5: 1 ゾンゲルチニブの最終 PK モデルのパラメータ推定値

OFV		-6259.86		
Condition number		320		
Parameters	Unit	Value	RSE (%)	SHR (%)
CL/F	L/h	7.22	2.15	
V_c/F	L	82.6	4.59	
V_p/F	L	48.2	9.65	
Q/F	L/h	3.55	29.6	
MAT	h	1.85	7.66	
MAT_{fr}	-	0.443	1.92	
D1	h	1.03	6.75	
k_a	/h	1.22	8.97	
F_{rel}	-	1.00	FIX	
Effect of TF1 on F_{rel}	-	-0.180	20.1	
Effect of age on CL/F	-	-0.00534	21.7	
Effect of non-Asian race on CL/F	-	0.0991	30.2	
Lambda for Box-Cox transformation IOV F_{rel}	-	-1.43	28.5	
Effect of TF1 on IOV F_{rel}	-	1.15	26.1	
WT on CL/F	-	0.750	FIX	
WT on V_c/F	-	1.00	FIX	
WT on V_p/F	-	1.00	FIX	
WT on Q/F	-	0.750	FIX	
IIV CL/F	CV	0.244	4.59	6.34
IIV V_c/F	CV	0.285	10.8	12.6
Correlation CL/F ~ V_c/F	-	0.601	9.28	-
IIV MAT	CV	0.415	7.84	27.8
IOV F_{rel}	CV	0.164	8.61	9.34
IOV MAT	CV	0.515	4.61	22.0
IIV RUV	CV	0.519	12.3	0
RUV	CV	0.240	6.64	1.84

OFV：目的関数値，RSE：相対標準誤差，SHR：縮小，CL/F：見かけのクリアランス，V_c/F：中心コンパートメントの見かけの分布容積，V_p/F：末梢コンパートメントの見かけの分布容積，Q/F：見かけのコンパートメント間クリアランス，MAT：平均吸収時間，MAT_{fr}：平均吸収時間の 1 次吸収の割合，D1：0 次入力時間，k_a：1 次吸収速度，F_{rel}：相対的バイオアベイラビリティ，TF1：治験用製剤，IOV：時期間変動，WT：ベースライン時の体重，IIV：個体間変動，RUV：残差変動，CV：変動係数
引用元：CTD 5.3.3.5-01_1479-0001 試験_c44247865_Table S2

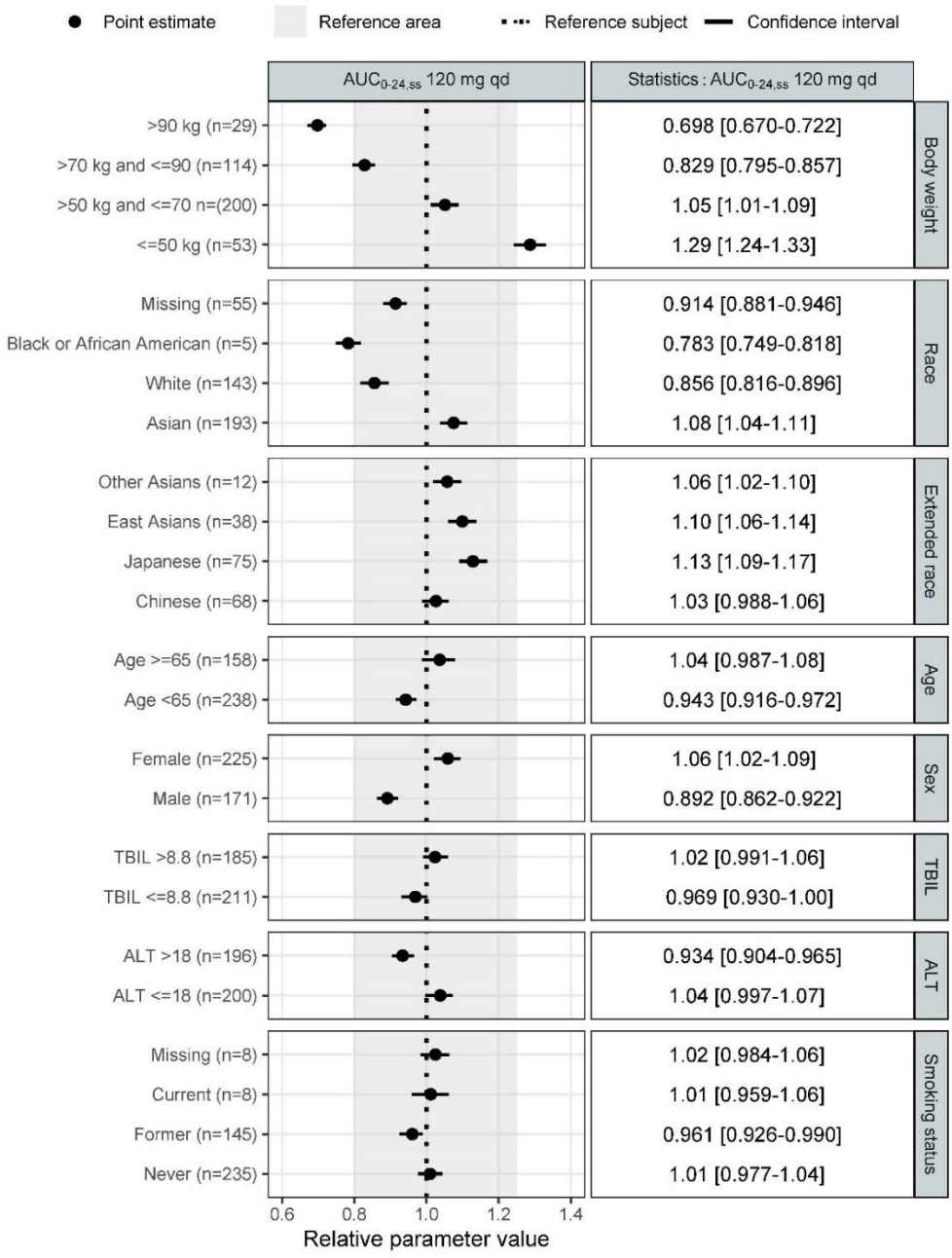
Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



Y 軸上の共変量値は，本試験の第 Ib 相パートにおけるカテゴリカル共変量の観測値，又は連続共変量の場合は共変量の中央値並びに 5 及び 95 パーセンタイルを示す。体重は，50 kg，70 kg，90 kg 及び 110 kg を示した。黒丸は reference 被験者（点線の縦線）に対する相対値の予測値の中央値，エラーバーは reference 被験者の不確かさを含む中央値の 90%CI を表す。右側の「統計量」のボックスに中央値及び 90%CI を示す。網掛け領域は reference に対して 80%～125%の範囲（共通領域）を示す。
引用元：CTD 5.3.3.5-01_1479-0001 試験_c44247865_Figure S1

図 2.5: 2　120 mg QD での $AUC_{0\text{-}24,ss}$ に対するゾンゲルチニブの最終 PK モデルにおける有意な共変量の相対的効果を示すフォレストプロット（SCM に基づく）

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

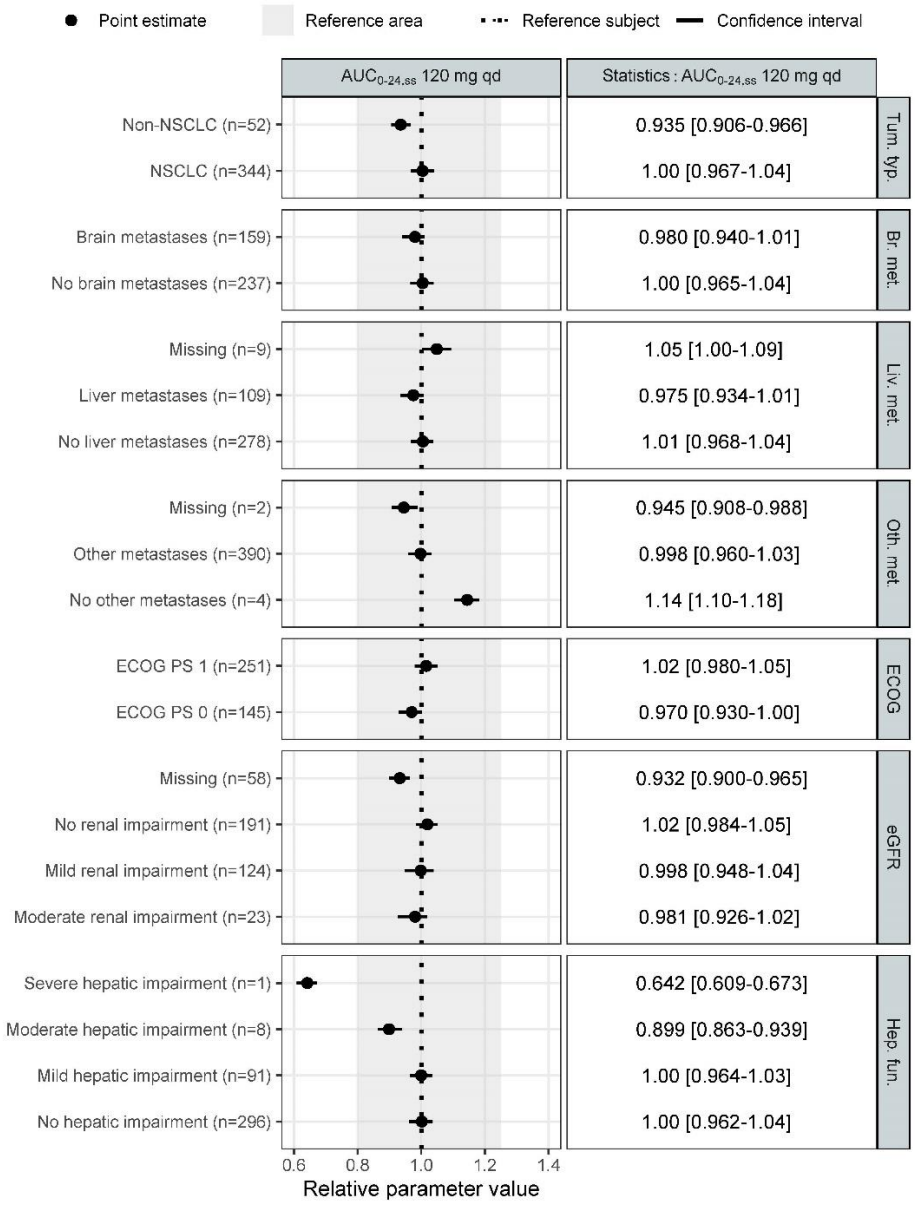


The reference line is the average of the individual parameter estimates of the final model with IIV set to zero.

Y 軸上の共変量値は，観測データのカテゴリカル共変量の値又は連続共変量の層を示しており，これらを用いてパラメータ予測を生成した。黒丸は reference 被験者（点線の縦線）に対する相対値の予測値の中央値，エラーバーは reference 被験者の不確かさを含む中央値の 90%CI を表す。右側の「統計量」のボックスに中央値及び 90%CI を示す。網掛け領域は reference に対して 80%～125%の範囲（共通領域）を示す。TBIL：総ビリルビン
引用元：CTD 5.3.3.5-01_1479-0001 試験_c44247865_Figure S2

図 2.5: 3 解析データセットに含まれた患者のゾンゲルチニブの最終 PK モデルに基づく，120 mg QD でのゾンゲルチニブの曝露量（$AUC_{0\text{-}24,SS}$）と特定の共変量の関係を示す経験的フォレストプロット

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



The reference line is the average of the individual parameter estimates of the final model with IIV set to zero.

Y 軸上の共変量値は，観測データのカテゴリカル共変量の値又は連続共変量の層を表しており，これらを用いてパラメータ予測を生成した。黒丸は reference 被験者（点線の縦線）に対する相対値の予測値の中央値，エラーバーは reference 被験者の不確かさを含む中央値の 90%CI を表す。右側の「統計量」のボックスに中央値及び 90%CI を示す。網掛け領域は reference に対して 80%～125%の範囲（共通領域）を示す。PS：パフォーマンスステータス

引用元：CTD 5.3.3.5-01_1479-0001 試験_c44247865_Figure S3

図 2.5: 4　解析データセットに含まれた患者のゾンゲルチニブの最終 PK モデルに基づく，120 mg QD でのゾンゲルチニブの曝露量（$AUC_{0\text{-}24,SS}$）と特定の共変量の関係を示す経験的フォレストプロット

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

結論：

ゾンゲルチニブの最終母集団 PK モデルにより，観測データは全体としても，また様々な時期や部分集団（ベースライン時の体重，人種，製剤及び用量レベルなど）に対しても適切に記述された。視覚的な探索では用量比例性からの逸脱も PK の時間依存性も認められなかった。このようなゾンゲルチニブの最終 PK モデルを用いて, ER 解析用に個々の副次 PK パラメータを求めた。

体重，年齢及び人種（アジア人）を共変量として最終 PK モデルに組み込んだ。体重の共変量効果が最も大きく，体重 70 kg の被験者と比べて，低体重の患者ではゾンゲルチニブの曝露量が高く（体重 50 kg の被験者の $AUC_{0\text{-}24,ss}$ は 29%高い），高体重の患者ではゾンゲルチニブの曝露量が低かった（体重 90 kg の被験者の $AUC_{0\text{-}24,ss}$ は 17%低い）。

ゾンゲルチニブの曝露量に対する人種（アジア人）及び年齢の限定的な共変量効果が特定された。人種の影響については，典型的なアジア人被験者は，典型的なアジア人以外（non Asian）の被験者と比べて，$AUC_{0\text{-}24,ss}$ の推定値が 9%高かった（同じ体重と仮定）。体重及び人種の影響及びそれらの相関を考慮すると，アジア人患者は全体として，白人患者よりも $AUC_{0\text{-}24,ss}$ が 26%高かった。年齢に関しては，典型的な 78 歳の被験者は 62 歳の被験者よりも $AUC_{0\text{-}24,ss}$ の推定値が 9%高く，典型的な 42 歳の被験者は 62 歳の被験者よりも $AUC_{0\text{-}24,ss}$ の推定値が 10%低かった。

製剤も重要な共変量として特定された。ゾンゲルチニブを [redacted] 又は [redacted] 製剤として投与したときのゾンゲルチニブの曝露量（$AUC_{0\text{-}24,ss}$）は，TF1 製剤として投与したときと比べて 22%高かった。また，曝露量のばらつきは [redacted] 又は [redacted] 製剤の方が TF1 製剤と比べて小さかった。

軽度の肝機能障害又は軽度の腎機能障害はゾンゲルチニブの曝露量に有意な影響を及ぼさなかった。中等度若しくは重度な腎機能障害又は中等度若しくは重度な肝機能障害の患者数は限られていたため，これらの影響に関する結論は得られなかった。

その他の共変量については，ゾンゲルチニブの曝露量に対する性別，固形腫瘍の種類（NSCLC vs NSCLC 以外）及び転移の種類（主に脳転移及び肝転移を検討）の影響はなかった。喫煙状態及び ECOG PS についても有意な影響はなかったが，データは限られていた（ECOG PS はすべての被験者が 1 以下，喫煙状態はほとんどの患者が非喫煙者又は前喫煙者）。

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

2.6 NSCLC 患者における薬物相互作用の可能性の評価を裏付けるための生理学的薬物速度論モデリング解析

2.6.1 CYP3A 阻害剤及び／又は誘導剤との DDI を検討した PBPK 解析

標 題 ： EVALUATION OF THE PHARMACOKINETICS (PK) OF ZONGERTINIB APPLYING PHYSIOLOGICALLY BASED PHARMACOKINETIC (PBPK) MODELLING AND ASESSMENT OF POTENTIAL DDIS WITH ZONGERTINIB AS A VICTIM

参考文献 : ［CTD 5.3.3.5-03_c44842476］

目的 : 本生理学的薬物速度論（PBPK）モデル解析の主要な目的は，強力な CYP3A4 阻害剤及び/又は誘導剤の被相互作用薬としての定常状態におけるゾンゲルチニブの DDI 並びに中程度及び/又は弱い CYP3A4 阻害剤及び/又は誘導剤の被相互作用薬としての単回投与時及び定常状態におけるゾンゲルチニブの DDI を予測することであった。

方法 : PK-Sim によって PBPK 解析を実施した。モデル開発には Beamion LUNG-1（1479-0001）試験，1479-0003 試験，1479-0006 試験及び 1479-0004 試験での臨床 PK データを用いた。具体的には，絶対的バイオアベイラビリティ及びヒト ADME 試験（1479-0006 試験）の血漿データ，1479-0003 試験の TF1 製剤 30 mg 空腹時投与群及び[redacted] 製剤 30 mg 空腹時投与群，患者試験（Beamion LUNG-1 試験）の 15 mg QD，60 mg QD，60 mg BID，150 mg BID，180 mg QD 及び 360 mg QD 群のデータ，並びにイトラコナゾールとの DDI 試験（1479-0004 試験）のデータをモデル開発に用い，1479-0003 試験のゾンゲルチニブ [redacted] 製剤 30 mg+ラベプラゾール（PPI）群のデータ，食事の影響試験（1479-0010 試験）のすべてのデータ，カルバマゼピンとの DDI 試験（1479-0011 試験）のデータ及び Beamion LUNG-1 試験の残りの用量群のデータをモデルの適格性評価に用いた。

シミュレーション：ゾンゲルチニブの PBPK モデルの確立後，イトラコナゾール（200 mg QD 経口溶液）存在下又はエファビレンツ（600 mg QD）存在下でのゾンゲルチニブ 15 mg，120 mg 及び 240 mg の単回及び反復投与についてシミュレーションを実施した。最後に，感度分析を実施し，特定のパラメータ（P-gp に対する k_{cat} 値など）を変化させた場合の，ゾンゲルチニブの PK に対する影響を検討した。

結果 : P-gp 及び BCRP 輸送並びに理論的標的結合パートナー（HER2 及び/又はその他の結合パートナー）を含む CYP3A4，CYP1A1 及びグルタチオン S-転移酵素代謝プロセスを組み込んだゾンゲルチニブの PBPK モデルを開発した。このモデルは，健康被験者又は患者にゾンゲルチニブ 15～240 mg を単回及び反復経口投与したときのゾンゲルチニブ [redacted] 製剤の吸収及び消失相を適切に記述していた。

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

ゾンゲルチニブと強力な CYP3A 及び P-gp 阻害剤であるイトラコナゾールとの DDI を検討したところ，臨床的試験で観察された相互作用を全般的に正しく予測していた。単剤投与及びイトラコナゾール存在下での投与いずれの場合も概してゾンゲルチニブの C_{max} がわずかに過大予測される傾向があった。その結果，シミュレートされた DDI 比は 1479-0004 試験での観測値よりも小さかった（C_{max} の gMean 比：PBPK と 1479-0004 それぞれ 106%，127%；$AUC_{0-\infty}$の gMean 比：PBPK と 1479-0004 それぞれ 118%，141%）。ただし，シミュレーションの結果と観測結果の違いは一般的に許容される 2 倍以内であった。

強力な CYP3A 誘導剤であるカルバマゼピンとの DDI に関して，本モデルは 1479-0011 試験で認められたような完全な誘導作用を検出することはできなかった。カルバマゼピンがグルタチオン S-転移酵素及びゾンゲルチニブの代謝に関与しているいくつかの UGT の誘導剤でもあることを示唆する証拠がある［CTD 5.4-73_R24-3841］。したがって，カルバマゼピンとの DDI 試験で認められた予想を上回る誘導作用は，CYP3A4 誘導作用だけでなく，複数の誘導作用の組合せによるものであるという仮説が立てられる。

追加の誘導作用をモデルに組み入れると，DDI の効果を検出することができた。ただし，CYP3A 活性をカルバマゼピンの作用にフィットさせて，ゾンゲルチニブの PBPK モデルでこの高い活性を適用すると，イトラコナゾールの作用が過大予測された。このことから，カルバマゼピンで認められた影響を CYP3A 活性の誘導のみで説明することはできないと考えられる。

イトラコナゾールとの DDI 試験のデータにフィットさせた CYP3A 活性を用いて，中程度の誘導剤であるエファビレンツの存在下でのゾンゲルチニブ 120 mg の単回投与及び反復投与についてシミュレーションを実施した。いずれの投与でも，C_{max} に対する意味のある影響はなかった（単回投与での比：0.875，反復投与での：0.800）。一方，ゾンゲルチニブの AUC は約 30%減少した（単回投与での比：0.723，反復投与での比：0.699）。

全体的なゾンゲルチニブの曝露量に対する P-gp 活性の影響を検討する感度分析の結果から，P-gp 活性の変化によるゾンゲルチニブの PK プロファイルの変化は無視できる程度であることが示された。詳細は［CTD 5.3.3.5-03_c44842476］参照のこと。

結論：イトラコナゾールとの DDI 試験のシミュレーション結果と観測結果の比較から，CYP3A の阻害が適切に記述された。シミュレーションに基づくと，中程度の CYP3A 誘導剤をゾンゲルチニブ 120 mg と併用したとき，曝露量の減少はわずかにすぎないと予想される。最後に，感度分析では P-gp 活性の変化によるゾンゲルチニブの曝露量への影響は無視できる程度であることが示されたことから，P-gp による DDI はないと考えられる。

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

2.6.2 リファンピシンのゾンゲルチニブに対する影響を評価するための PBPK モデルの追加解析

標 題 : *PREDICTED EXPOSURE OF ZONGERTINIB ADMINISTERED TOGETHER WITH RIFAMPICIN USING PHYSIOLOGICALLY-BASED PHARMACOKINETIC MODELLING*

参考文献 : ［CTD 5.3.3.5-04_206893_10996048］

目的 : この PBPK モデル解析の主な目的は次のとおりである。

1. 強力な CYP3A4 誘導剤であるリファンピシンの反復経口投与が, ゾンゲルチニブの 120 mg, 240 mg，360 mg の単回又は 1 日 1 回反復投与時の曝露に与える影響を検討すること。
2. リファンピシンの投与を中止後，ゾンゲルチニブの濃度が定常状態に戻るまでにどれくらいの時間がかかるかを検討すること。

方法 : PK-Sim® （バージョン 11.2）ソフトウェアを使用して PBPK モデリングと解析を実施した。リファンピシン（600 mg，1 日 1 回投与）の反復投与下で，ゾンゲルチニブを 120 mg，240 mg，360 mg で単回及び反復投与した場合をシミュレーションした。カルバマゼピンで観察された予想以上の誘導効果を考慮するために，2 つのシナリオを検討した。1 つは，カルバマゼピンの PBPK モデルに実装したような CYP 以外の誘導作用を説明する追加の誘導を考慮したモデルを使った「ベストケース」シナリオ，もう 1 つは，カルバマゼピンとの臨床試験の結果に基づいて最適化した CYP3A 及びグルタチオン S-トランスフェラーゼ活性を考慮した「現実的」なシナリオである。仮想試験は，1479-0001 試験の患者背景データに基づき，200 人の患者を対象とした。さらに，リファンピシン投与中止後のゾンゲルチニブの定常状態への回復を調べるために，360 mg 及び 120 mg の投与量でシミュレーションを行った。

結果 : *リファンピシンがゾンゲルチニブの曝露に与える影響を予測した結果は，評価した 3 つの*用量レベル（120 mg，240 mg，360 mg）でおおむね類似していた。CYP3A4 誘導の影響は，ゾンゲルチニブの単回投与時及び定常状態の曝露のいずれも同程度であった。「ベストケース」シナリオでは，リファンピシンを併用した場合，ゾンゲルチニブの C_{max} は約 31.7%減少（比 : 0.683），AUC は約 57.5%減少（比 : 0.425）した。「現実的」シナリオでは，ゾンゲルチニブの C_{max} は約 61.3%減少（比 : 0.387），AUC は約 80.5%減少（比 : 0.195）した。CYP3A4 誘導剤の投与を中止した後，ゾンゲルチニブの定常状態の曝露レベルは約 10～13 日後に再び到達すると予想され，より強い誘導効果がある場合には以前の曝露レベルに再到達するまでの時間が長くなると考えられる。

結論 : 強力な CYP3A4 誘導剤であるリファンピシンを併用投与した場合，ゾンゲルチニブの曝露は約 60～80%減少すると予想された。強力な CYP3A4 誘導剤の投与終了後，約 10～13 日で再びゾンゲルチニブの定常状態の曝露に到達すると予想された。

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

2.7 曝露 - 有効性及び曝露 - 安全性解析

2.7.1 Beamion LUNG-1 試験に基づくゾンゲルチニブの曝露 - 有効性及び曝露 - 安全性解析

標題 : EXPOSURE-RESPONSE ANALYSES FOR ZONGERTINIB BASED ON BEAMION LUNG-1TRIAL SUPPORTING SUBMISSION IN 2L NSCLC

参考文献 : ［CTD 5.3.3.5-02_1479-0001 試験_c44247870］

目的 : ゾンゲルチニブの曝露 - 反応解析の目的は，ゾンゲルチニブの曝露と有効性及び安全性との関係を視覚的に探索し，特定の有効性及び安全性評価項目に関する曝露 - 反応モデルの開発を通じて曝露と反応の関係を明らかにし，これらの関係に対する内因性要因及び外因性要因の影響を評価することであった。

データ : Beamion LUNG-1（1479-0001）から得られたデータを解析に用いた。OR，DOR 及び PFS についての有効性の解析は，用量レベルをランダム化した 120 mg QD と 240 mg QD を含む第 Ib 相用量拡大パートのコホート 1 及び 5 のデータを用いた。非 CNS 病変の 6 週目及び 12 週目の早期腫瘍縮小並びに最大腫瘍縮小についての有効性の解析には，広い用量範囲（15 mg～150 mg BID 及び 60 mg～360 mg QD 投与）を含む第 Ia 相と第 Ib 相のコホート 1 及び 5 の NSCLC 患者のデータを用いた。安全性の解析は，第 Ia 相と第 Ib 相のコホート 1，2，3，4 及び 5 から得られたすべての利用可能なデータを用いた。OR，DOR 及び安全性解析のデータセットの重要な特性について，それぞれ表 6.1: 15～17 に示す。

方法 :

ゾンゲルチニブの曝露の指標

ゾンゲルチニブの母集団 PK モデルを用いて，各患者の開始用量レベルを用いた経験的ベイズ（事後）推定値に基づき，定常状態における個々の薬物動態（PK）パラメータ（$AUC_{0\text{-}24,ss}$，定常状態における最高血漿中濃度［$C_{max,ss}$］及び定常状態における血漿中トラフ濃度［$C_{trough,ss}$］）を求めた。有効な血漿中濃度がない患者については，母集団予測（投与及び共変量の情報を考慮）を適用した。曝露 - 反応評価用に BID 及び QD スケジュールでのデータを併合した。すべての曝露の指標について視覚的な探索を実施した。モデリングプロセスにおいて，基本モデル開発開始時に 1 つの曝露の指標を選択した。予測性が同程度であった場合，すべての評価項目を通じて，その後のモデル開発用に $AUC_{0\text{-}24,ss}$ を選択した。

有効性及び安全性の視覚的な探索及び評価項目

ゾンゲルチニブの曝露量と各種有効性及び安全性評価項目の関係は，カテゴリカルな評価項目については曝露量の四分位で層別化した Kaplan-Meier プロット，連続又はバイナリ評価項目につ

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

いては連続的な曝露量との関係を示す回帰プロットを用いて視覚的に探索した。評価した有効性評価項目は，中央独立判定（BICR）による RECIST 1.1 に基づく，第 Ib 相コホート 1 及び 5 の OR，PFS 及び DOR であった。6 週目及び 12 週目の早期腫瘍縮小並びに最大腫瘍縮小の評価には，非 CNS 病変の RECIST 1.1 に基づく治験担当医師評価によるデータを用い，Beamion LUNG-1 試験の第 Ia 相及び第 Ib 相（コホート 1 及び 5）での NSCLC 患者の測定値を併合した。検討した安全性評価項目は，Beamion LUNG-1 試験の第 Ia 相及び第 Ib 相（コホート 1，2，3，4 及び 5）の併合データに基づく，UDAEC の下痢，UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見，UDAEC の発疹及び各グレードの有害事象，用量減量に至った有害事象，投与中断に至った有害事象，用量制限毒性，重篤な有害事象及び特に注目すべき有害事象であった。視覚的な探索後，選択した有効性評価項目を用いて，共変量の評価も含め曝露 - 反応モデリングを実施した。

曝露 - 有効性モデリング

OR は 2 値評価項目としてロジスティック回帰モデルを用いてモデル化した。DOR は time to first event を評価項目として Cox 比例ハザード（CPH）モデルを用いてモデル化した。内因性要因及び外因性要因が OR 及び DOR に及ぼす共変量の影響はフルモデル法と変数減少法（最終モデルでは p<0.001 の共変量を保持）によって評価した。

評価した共変量は腫瘍変異（HER2 遺伝子変異）の状況，性別，拡大人種（アジアの地理学的地域別にアジア人をさらに分類するサブカテゴリーがある。人種に相当），年齢，ベースライン時の BMI, ベースライン時の ECOG PS, ベースライン時の脳転移の有無, ベースライン時の腎機能，ベースライン時の肝機能及び前治療の免疫チェックポイント阻害薬（ICI）による治療からの期間であった。変数減少法のプロセスにおいて，第 Ib 相コホート（コホート 1 又は 5）の影響は，統計学的有意性の有無にかかわらず最終的な曝露 - OR モデルから除外しなかった。OR 及び DOR に対する特定された共変量の影響を，フォレストプロットを用いて示した。

また，120 mg QD コホート 1 の曝露量の中央値及びそこからの偏差（−30%～+100%まで 10%刻み）に対してシミュレーションを実施した。この偏差は，PopPK 解析において，特定された PK に対する内因性要因及び外因性要因の影響により，曝露量が−30%～30%の範囲内で変化すること［CTD 5.3.3.5-01_1479-0001 試験_c44247865］を踏まえるとともに，120 mg QD と 240 mg QD との比較を容易にすることを目的に設定した。結果を $AUC_{0\text{-}24,ss}$ とともに示した。

曝露 - 安全性モデリング

下痢（グレード 2 以上）発現までの期間，肝機能関連の臨床検査所見（グレード 2 以上）発現までの期間，用量減量又は投与中断に至った有害事象発現までの期間及びすべての有害事象（グレード 3 以上）発現までの期間を，Cox 比例ハザードモデルを用いてモデル化した。内因性要因及び外因性要因の影響はフルモデル法と変数減少法（最終モデルでは p<0.001 の共変量を保持）によって評価した。

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

評価した共変量として，年齢，性別，ベースライン時の ECOG PS，ベースライン時の体格指数（BMI），拡大人種，前治療の ICI による治療からの期間及びコホートを検討した。また，肝機能関連の臨床検査所見（グレード 2 以上）発現までの期間，用量減量又は投与中断に至った有害事象発現までの期間，すべての有害事象（グレード 3 以上）発現までの期間のモデルについては，ベースライン時の肝転移，ベースライン時の肝胆道系障害及びベースライン時のウイルス性肝炎も評価した。生存期間の中央値における有害事象の発現割合に対する共変量の影響を，フォレストプロットを用いて示した。

曝露 - 有効性モデリングで述べたのと同じ理由により，曝露 - 安全性モデリングにおいて，120 mg QD での曝露量の中央値及び曝露量の中央値からの偏差（−30%～+100%まで 10%刻み）に対し，25 週目の有害事象の発現割合をシミュレートし，$AUC_{0\text{-}24,ss}$ とともに示した。

結果 :

曝露 - 有効性解析

視覚的な探索

第 Ib 相コホート 1 の DOR 及び PFS の評価項目については，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 - 反応関係は認められなかった。コホート 5 に関しては DOR 及び PFS を評価するための治療期間が十分ではなかったため，解析時点で結論は得られなかった。

第 Ib 相コホート 1 の ORR については，曝露量の四分位が最低の群（ORR : 46.4%）は他の 3 つの高四分位群（3 つの高四分位を通じた ORR：75.0%～87.1%）と比べてレスポンダー率が低いようであった。コホート 5 については，曝露量の範囲が限られており（コホート 5 のほとんどの患者は 120 mg QD 投与を受けた），患者数が少なかったため，客観的奏効の曝露量依存性に関する確固たる結論は得られなかった。

第 Ia 相及び Ib 相での広い用量範囲（15 mg～150 mg BID 及び 60 mg～360 mg QD 投与）に基づいて，6 週目及び 12 週目の早期腫瘍縮小及び最大腫瘍縮小に関する視覚的解析を実施した。120 mg QD 未満の用量での曝露量では，曝露量とこれらの評価項目との間に正の関係が認められ，120 mg QD 及び 240 mg QD での曝露量レベルではその関係が平坦化した。

モデリング

モデル開発の段階で 3 つの曝露の指標（$C_{min,ss}$，$C_{max,ss}$ 及び $AUC_{0\text{-}24,ss}$）は同程度の予測性を示した。曝露 - 有効性解析全体を通じて $AUC_{0\text{-}24,ss}$ を曝露量マーカーとして選択した。

DOR の最終モデルは，DOR に対する $AUC_{0\text{-}24,ss}$ の線形効果を伴う Cox 比例ハザードモデルを採用した。最終モデルでは共変量は残らなかった。$AUC_{0\text{-}24,ss}$ の影響は統計学的に有意ではなかった

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

ため, DOR は曝露量によって増減しなかった。したがって, DOR のシミュレーションから, 120 mg QD 及び 240 mg QD での曝露量の中央値（5 パーセンタイル，95 パーセンタイル）で 25 週目に奏効が持続している OR レスポンダー率は，それぞれ 72%（90%Prediction Interval［PI］: 73%，72%）及び 71%（90%PI：72%，68%）であると考えられた。

PopPK 解析によると，特定された内因性要因及び外因性要因の PK に対する影響により，曝露量は−30%～30%の範囲内で変化する［CTD 5.3.3.5-01_1479-0001 試験_c44247865］。この曝露量の変化が DOR に及ぼす影響を評価したところ, DOR に対する曝露量の有意な影響はなかったため，曝露量の 30%の増減によって DOR に意義のある影響があるとは考えられない。

OR の最終モデルは OR に対する $AUC_{0\text{-}24,ss}$ の対数線形効果を組み込んだロジスティック回帰モデルであり，曝露量の増加とともに ORR が増加することが示唆される（図 2.7.1: 2）。コホート 5 では，コホート 1 と比べて前治療としての全身療法の種類が異なり，患者数が少なく，曝露量範囲が限られていると考えられたため，コホート 1 とコホート 5 については，統計学的有意性の有無にかかわらず，別々に切片と曝露量の効果を評価した。追加の共変量は特定されなかった。モデルでの推定値によると，コホート 1 における ORR の推定値は，120 mg QD 及び 240 mg QD での曝露量の中央値（5 パーセンタイル，95 パーセンタイル）でそれぞれ 65%（90%PI : 35%，85%）及び 87%（90%PI：68%，95%）であった。120 mg QD での曝露量の中央値と比較することによって，最大 30%の曝露量の変化が ORR に及ぼす影響を評価した。ORR の推定値は，120 mg での曝露量と比べて 30%低い曝露量では 47%（90%CI : 33%，65%），30%高い曝露量では 75%（90%CI : 68%，82%）であった。ロジスティック回帰の一般的な限界として，特にデータが限られている場合，評価する曝露量範囲の下端及び上端での予測の信頼性が低い可能性がある。本解析でも，曝露量の 2.5 パーセンタイル（コホート 1 の 132 名中 4 名）を除外するだけで，曝露量が増加すると ORR も増加する傾向を示していた関係性が弱くなり，統計学的有意性が失われる（当初の p=0.00873 に対し，p>0.05 ; 図 2.7.1: 2）ことが感度分析で示されている。また，このモデルは，曝露-OR 関係に単調性を仮定しているため, 評価した曝露量範囲の上端では ORR の予測が実際よりも高くなる可能性がある。この点から，評価した曝露量範囲の下端に近い，30%低い曝露量での ORR の結果は慎重に解釈すべきである。

曝露 - 安全性解析

<u>視覚的な探索</u>

視覚的な探索によると, 薬物曝露量が高いほど, 下痢（すべてのグレード及びグレード 2 以上），発疹（すべてのグレード及びグレード 2 以上），すべての有害事象（グレード 2 以上）の発現リスクが高く，用量減量又は投与中断に至った有害事象発現までの期間が短かった。下痢（すべてのグレード）の発現期間については，わずかな曝露依存性が認められた。用量制限毒性，発疹（すべてのグレード及びグレード 2 以上）及び特に注目すべき有害事象については，主に曝露量の四分位が最も高い（240 mg QD 以上での曝露量）群において発現までの期間が短く，発現割合が高

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

かった。下痢（グレード 3 以上），肝機能関連の臨床検査所見（すべてのグレード，グレード 2 以上及びグレード 3 以上），発疹（グレード 3 以上），重篤な有害事象及びすべての有害事象（すべてのグレード及びグレード 3 以上）の持続期間など，その他の安全性事象には明らかな曝露量依存性は認められなかった。ただし，Beamion LUNG-1 試験ではグレードの高い発疹（グレード 3 以上）（0.7%）又は下痢（グレード 3 以上）（3.1%）を発現した被験者数は限られていたことに注意が必要である［CTD 2.7.4］。

モデリング

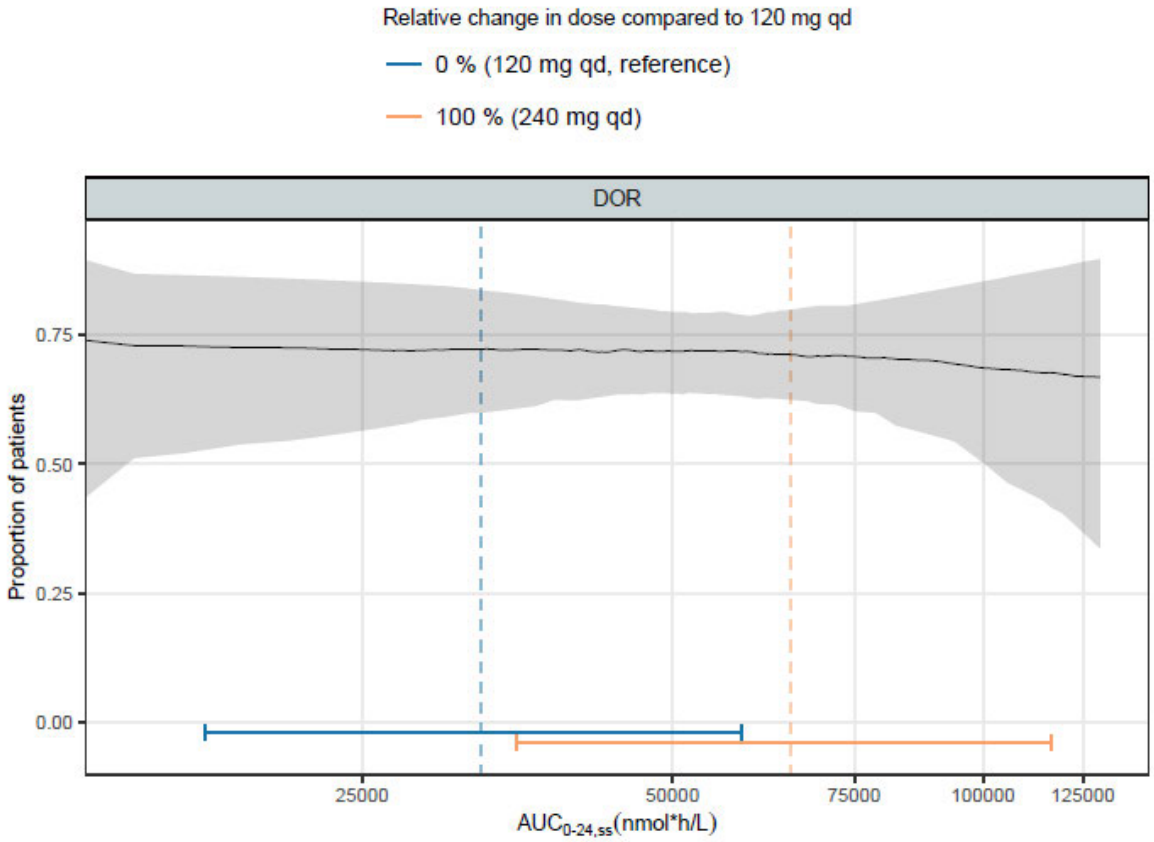
ゾンゲルチニブの曝露量（$AUC_{0\text{-}24,ss}$）と下痢（グレード 2 以上），肝機能関連の臨床検査所見（グレード 2 以上），用量減量又は投与中断に至った有害事象及びすべての有害事象（グレード 3 以上）の初回発現までの期間の関係は，線形の薬効を考慮した Cox 比例ハザードモデルによって適切に記述された。評価した 3 つの曝露の指標は，4 つの安全性評価項目を通じて同様の予測性を示し，曝露 - 安全性解析全体を通じて $AUC_{0\text{-}24,ss}$ を曝露量マーカーとして選択した。開発したモデルによると，ゾンゲルチニブの曝露量が高いほど，下痢（グレード 2 以上），肝機能関連の臨床検査所見（グレード 2 以上）及び用量減量又は投与中断に至った有害事象発現までの期間が短く，発現割合が高かった。一方，すべての有害事象（グレード 3 以上）については有意な曝露量依存性はなかった（図 2.7.1: 3）。

25 週目までの下痢（グレード 2 以上）の発現割合の推定値は，120 mg QD 及び 240 mg QD での曝露量の中央値（5 パーセンタイル，95 パーセンタイル）でそれぞれ 10%（90%PI：8.0%，16%）及び 17%（90%PI：11%，38%）であった。肝機能関連の臨床検査所見（グレード 2 以上）の発現割合は，120 mg では 16%（90%PI：14%，20%），240 mg では 21%（90%PI：16%，33%）であった。用量減量又は投与中断に至った有害事象の発現割合は 120 mg では 27%（90%PI：23%，34%），240 mg では 36%（90%PI：27%，56%）であった。すべての有害事象（グレード 3 以上）については，異なる曝露量を通じて同等の安全性プロファイルが得られた。25 週目までの下痢（グレード 2 以上）の発現割合の予測値は，120 mg での曝露量と比べて 30%低い曝露量では 9.0%（90%PI：6.0%，12%），30%高い曝露量では 12%（90%PI：9.0%，14%）であった。肝機能関連の臨床検査所見（グレード 2 以上）の発現割合の予測値は，120 mg での曝露量と比べて 30%低い曝露量では 14%（90%PI：10%，18%），30%高い曝露量では 17%（90%PI：14%，20%）であった。用量減量又は投与中断に至った有害事象の発現割合の予測値は，120 mg での曝露量と比べて 30%低い曝露量では 24%（90%PI：19%，29%），30%高い曝露量では 29%（90%PI：25%，33%）であった。

内因性要因及び外因性要因が曝露 - 安全性関係に及ぼす影響を評価したところ，コホート 5 の患者（N=39）は，解析データセットの生存期間の中央値の時点で，Beamion LUNG-1 試験のほかの患者（N=402）と比べてゾンゲルチニブ投与中の用量減量又は投与中断に至った有害事象のリスクが 13%低かった（絶対変化）。ただし，コホート 5 での治療期間はコホート 1 と比べて限られていたため，現段階では，検出された共変量効果に関する明確な結論は得られていない。また，

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

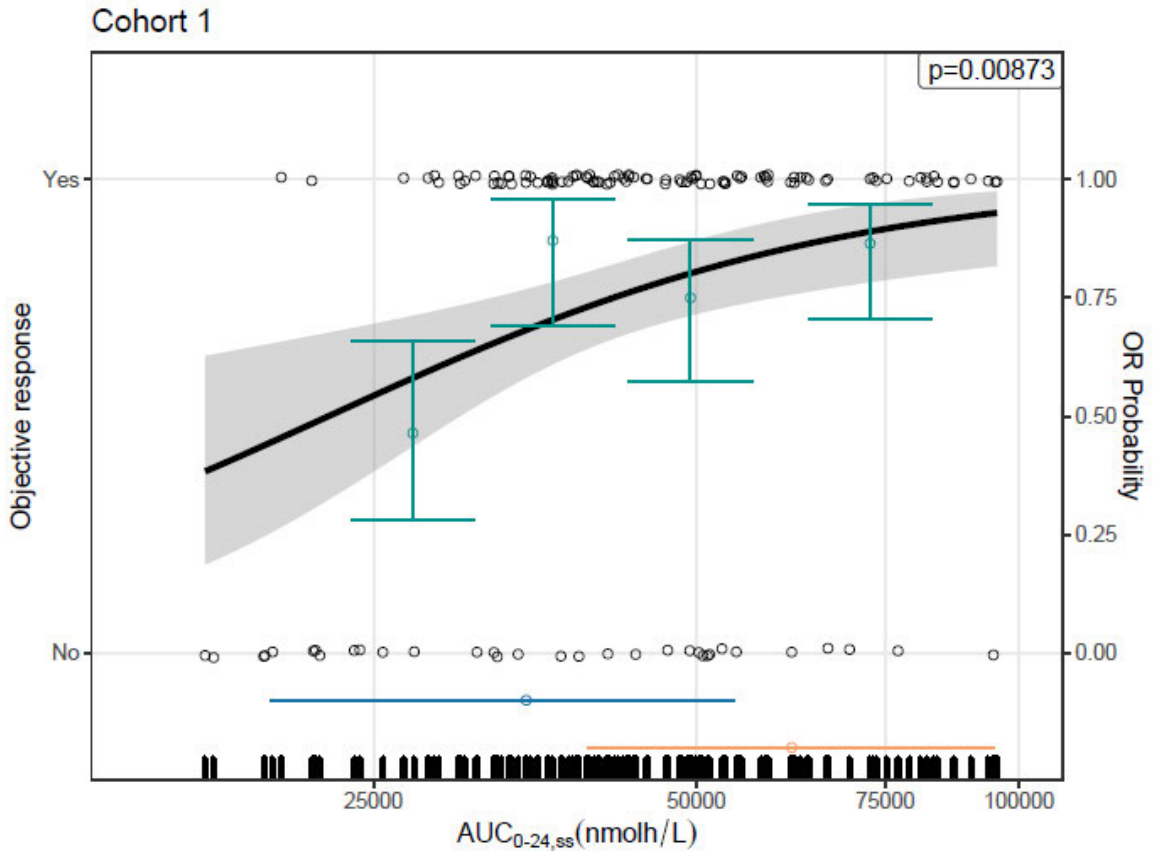
肝転移のある患者は，肝転移のない患者と比べて，すべての有害事象（グレード 3 以上）の発現リスクが 7.4%高い（絶対変化）と推定された。ECOG PS が 1 の患者は 0 の患者と比べて，すべての有害事象（グレード 3 以上）の発現リスクが中央値で 9.3%高い（絶対変化）と推定された。全体として，これらの共変量の影響は臨床的に意義がないと考えられた。曝露 - 下痢（グレード 2 以上）及び曝露 - 肝機能関連の臨床検査所見（グレード 2 以上）の関係に対する内因性要因及び外因性要因の影響は認められなかった。



黒色の実線は奏効が 25 週間持続した患者の割合の予測値の中央値，網掛け領域は 90%CI を示す。青色の縦の点線は 120 mg QD での $AUC_{0\text{-}24,ss}$ の中央値，オレンジ色の縦の点線は 240 mg QD での $AUC_{0\text{-}24,ss}$ の中央値を表し，横ひげは用量別の $AUC_{0\text{-}24,ss}$ の 5 パーセンタイル及び 95 パーセンタイルを表す。DOR：奏効期間
引用元：CTD 5.3.3.5-02_1479-0001 試験_c44247870_Figure S2

図 2.7.1: 1 Beamion LUNG-1 試験第 Ib 相コホート 1 における $AUC_{0\text{-}24,ss}$ に対する DOR が 25 週間持続した奏効例の割合のモデル予測

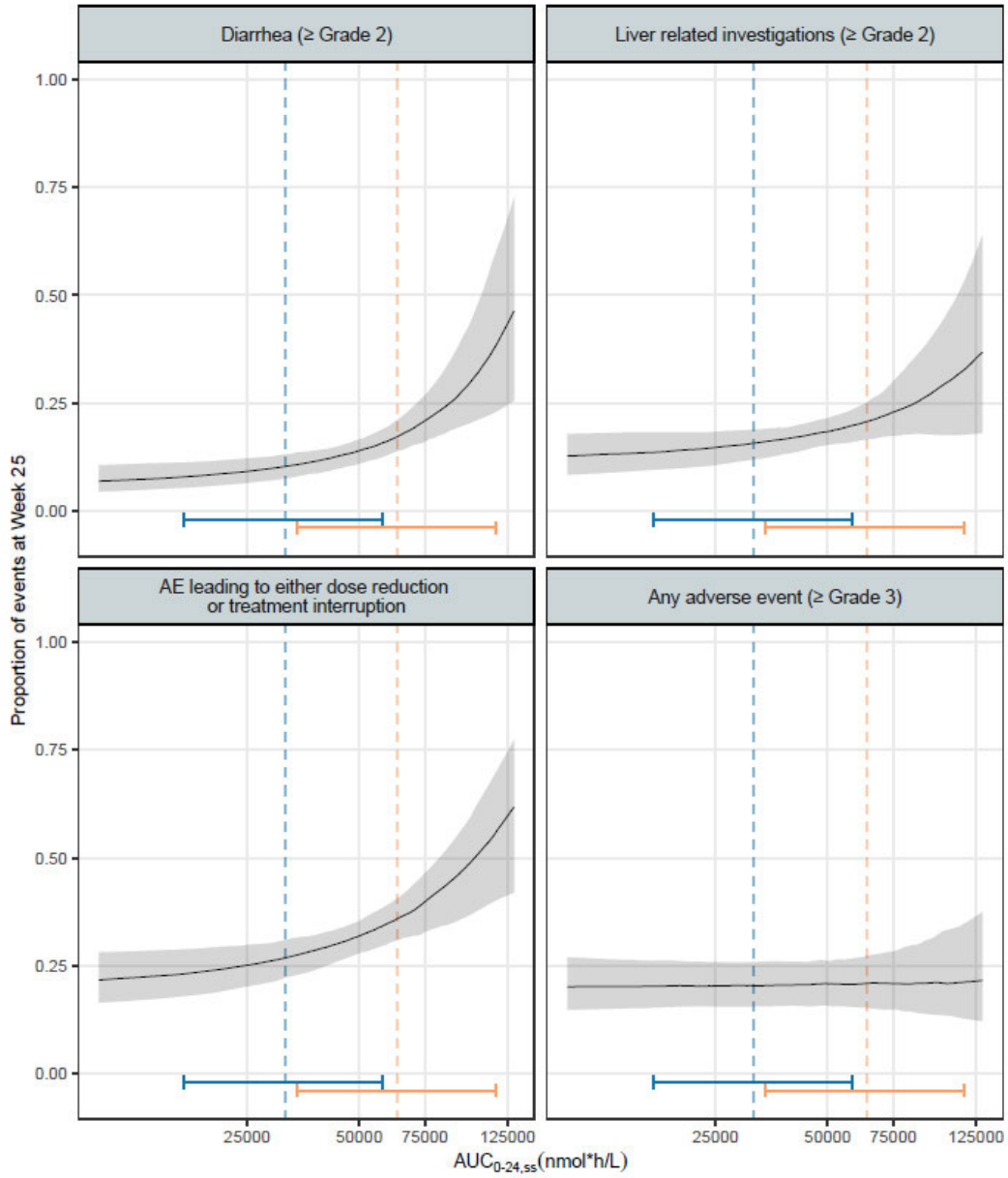
Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



黒色の実線はロジスティック回帰の適合，灰色の網掛け領域は 95%信頼区間（又はロジスティック回帰適合の不確かさ）を示す。X 軸上の短い縦の黒線は曝露量の値を示す。黒線で囲まれた白丸は各被験者の観測値の 2 値ペア（OR に関する曝露 - 反応）を表す。青線で囲まれた丸は 120 mg QD での曝露量の中央値，オレンジ線で囲まれた丸は 240 mg QD での曝露量の中央値を表し，横線は用量別の $AUC_{0\text{-}24,ss}$ の 5 パーセンタイル及び 95 パーセンタイルを表す。OR：客観的奏効
引用元：CTD 5.3.3.5-02_1479-0001 試験_c44247870_Figure S2

図 2.7.1: 2　　第 Ib 相コホート 1 におけるゾンゲルチニブの $AUC_{0\text{-}24,ss}$ の範囲に対する OR のロジスティック回帰（片対数軸）

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



黒色の実線は発現割合の予想値の中央値，網掛け領域は 90%CI を示す。点線の縦線はゾンゲルチニブの曝露量（$AUC_{0\text{-}24,ss}$）の中央値，色付きのエラーバーは各ケースの予測区間の 5 パーセンタイル及び 95 パーセンタイルを示す。
引用元：CTD 5.3.3.5-02_1479-0001 試験_c44247870_Figure S3

図 2.7.1: 3 Beamion LUNG-1 試験のデータに基づく $AUC_{0\text{-}24,ss}$ に対する，25 週目の下痢（グレード 2 以上），肝機能関連の臨床検査所見（グレード 2 以上），用量減量又は投与中断に至った有害事象及びすべての有害事象（グレード 3 以上）の発現割合のモデル予測

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

結論：

曝露‐有効性解析

コホート 1 における 120 mg QD 及び 240 mg QD での曝露量の範囲を通じて，有意な曝露‐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の増加に伴い，ORR の増加が認められた。ただし，上述した限界を考慮すると，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。内因性要因又は外因性要因は曝露‐OR 又は曝露‐DOR 関係に有意な影響を及ぼさなかった。

曝露‐安全性解析

120 mg QD 投与レジメンでの曝露量は，240 mg QD と比較して軽度又は中等度の安全性事象に関して，より良好な忍容性プロファイルを示すと考えられる。グレード 3 以上の安全性事象については，120 mg QD と 240 mg QD で同様の安全性プロファイルがみとめられた。内因性要因及び外因性要因は，下痢（グレード 2 以上），肝機能関連の臨床検査所見（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った有害事象に対して臨床的に意義のあ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

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 健康被験者におけるゾンゲルチニブの基本的薬物動態

1479-0003 試験，1479-0004 試験，1479-0006 試験，1479-0010 試験，1479-0011 試験及び 1479-0019 試験に基づいて，健康被験者におけるゾンゲルチニブの薬物動態特性を明らかにした。詳細は 2 項及び［CTD 2.7.1］に記載する。ゾンゲルチニブの臨床開発を通じて，TF1，[redacted]，及び[redacted] の 3 種類の製剤を使用した。これらの詳細は［CTD 2.7.1］に記載する。1479-0003 試験を除く，健康被験者を対象としたすべての試験で[redacted] を使用した。1479-0003 試験では[redacted] 製剤と TF1 製剤を使用した（概要は表 1: 1 参照）。

吸収：

[redacted] 錠製剤を空腹時に経口投与すると，ゾンゲルチニブは急速に吸収される。t_{max} の中央値は 2 時間，範囲は 1.5～6.0 時間である。これはすべての試験を通じて一貫している。t_{max} 値は投与量には依存しないと考えられる。[redacted] 錠を経口投与したときのゾンゲルチニブの絶対的バイオアベイラビリティは高く，平均値（gMean）は 76.2%，範囲は 70.2%～82.7%である。したがって，P-gp 及び BCRP による排出輸送によってゾンゲルチニブの消化管からの吸収が制限される可能性は低い。

健康被験者に[redacted] 錠製剤 60 mg を空腹時投与したときのゾンゲルチニブの PK の個体間変動は中程度であった（$AUC_{0\text{-}72}$ の gCV%：26.4%，C_{max} の gCV%：29.7%）。個体間変動は，健康被験者を対象としたすべての試験を通じて同程度であった。

生物学的同等性試験である 1479-0019 試験［CTD 5.3.1.2-01_1479-0019 試験_c43999034］において同じ製剤を空腹時投与したときの個体内変動は低かった（$AUC_{0\text{-}72}$ の gCV%：9%，C_{max} の gCV%：14.2%）。これは 1479-0004 試験及び 1479-0011 試験での結果と比べてわずかに低く，1479-0004 試験及び 1479-0011 試験では，$AUC_{0\text{-}\infty}$の gCV は 18%～22%，C_{max} の gCV は 29%～38%である（2 項参照）。

全体として，ゾンゲルチニブは食事の有無にかかわらず投与できる（詳細は［CTD 2.7.1_3.2 項］参照）。食後投与では空腹時投与と比べて，ゾンゲルチニブの吸収が遅延する（t_{max} 中央値［最小値 - 最大値］：空腹時投与 2 時間［1.50～6.00 時間］，食後投与 4 時間［1.98～6.00 時間］）。ゾンゲルチニブ[redacted] 製剤を高脂肪・高カロリー食とともに投与したときのゾンゲルチニブの曝露量（C_{max} 及び AUC）は 26%増加する。1479-0010 試験での AUC の gCV は空腹時投与 37.1%に対し，食後投与では 15.3%，C_{max} の gCV は空腹時投与 45.5%に対し，食後投与では 15.7%で，空腹時投与と比べて食後投与での個体間変動は顕著に小さかった。

ゾンゲルチニブは pH 依存性の溶解性を示す。しかし，ゾンゲルチニブ[redacted] 錠をプロトンポンプ阻害剤ラベプラゾールと併用投与したときのゾンゲルチニブのバイオアベイラビリティに，臨

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

床的に問題となる影響は認められなかった（3.4.2 項も参照）（1479-0003 試験，［CTD 5.3.1.1-02_1479-0003 試験_c40238670］）。

分布：

[^{14}C]ゾンゲルチニブの血漿タンパク結合率（PPB）は高く，99%を超えており，平衡透析法によって *in vitro* で測定した健康被験者の血漿試料中での非結合型分率（f_u）は 0.46%であった。ヒト血清アルブミンがヒト血漿中でのゾンゲルチニブの主な結合タンパク質であった［CTD 4.2.2.3-03_n00279937］。ヒトでの[^{14}C]ゾンゲルチニブの血球/血漿分配率は低かった（0.3）。全血/血漿分配率は 0.7 であった［CTD 4.2.2.3-04_n00290147］（［CTD 2.6.4］を参照）。

非臨床試験においてラットにゾンゲルチニブを経口投与したときのゾンゲルチニブの組織分布を定量的全身オートグラフィーにより検討したところ，体の質量を構成する主要な組織中の[^{14}C]ゾンゲルチニブ由来放射能濃度は概して低度から中程度であった［CTD 4.2.2.3-01_n00282411，CTD 4.2.2.3-02_n00292304］（［CTD 2.6.4］参照）。

In vivo では，1479-0006 試験で健康男性被験者に[^{14}C]ゾンゲルチニブ 100 µg を静脈内（i.v.）投与したときにみられたように，ゾンゲルチニブは血漿及び血液中で多相性の分布動態を示すようである（2 項参照）。[^{14}C]ゾンゲルチニブの見かけの分布容積（V_{ss}）（gMean）は 138 L であった（gCV：40.2%）。

Caco-2 細胞単層膜を介したゾンゲルチニブの見かけの膜透過係数（P_{app}）は，2%ウシ血清アルブミン（BSA）存在下で中程度（P_{app} = 6.8～9×10^{-6} cm/sec）であり，efflux ratio は 2.1 であった。BSA 非存在下での膜透過係数は高く（P_{app}=16～20×10^{-6} cm/sec），efflux ratio は 1.3 未満であった［CTD 4.2.2.6-01_n00282184］。ゾンゲルチニブは，2% BSA 存在下で efflux ratio の測定値が低く（2.1），0.5%以下の BSA 存在下で輸送の方向性が失われ，BSA 非存在下では膜透過性が高いことから，P-gp 及び BCRP の弱い基質と考えられた。また，ゾンゲルチニブのヒトでの絶対的バイオアベイラビリティは高く（76%），第 I 相臨床試験において定常状態におけるゾンゲルチニブの血漿中曝露量は 60～360 mg QD の範囲で用量に比例して増加した。

ゾンゲルチニブは取込みトランスポーターである OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではないことから，肝取込みは受動拡散を介して生じる可能性が示唆された。ヒトにおけるゾンゲルチニブの脳組織への分布は十分には解明されていない。健康なラットでは，ゾンゲルチニブの脳への有意な分布は認められなかった。しかし，P-gp 及び/又は BCRP の基質であるその他の抗癌剤に関する公表文献［CTD 4.3-7_R23-1147，CTD 4.3-8_R23-2883］に基づくと，CNS では腫瘍の成長及び腫瘍の誘発する血管新生に伴い血液脳関門（BBB）の完全性が損なわれるため，ゾンゲルチニブが CNS 内腫瘍に分布する可能性がある。

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

代謝：

[^{14}C]ADME 試験（1479-0006 試験）において健康男性被験者に[^{14}C]ゾンゲルチニブ 60 mg を単回投与したとき［CTD 5.3.3.1-01_1479-0006 試験_c43542365］及び Beamion LUNG-1 試験において患者に 30 及び 60 mg BID 投与したときの定常状態におけるゾンゲルチニブの代謝に関する検討を *in vitro* 及び *in vivo* で実施した。

In vitro 代謝：

ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 代謝プロファイリング試験の結果に基づくと，CYP を介するゾンゲルチニブの代謝は肝代謝全体の 48%～62%に相当すると推定された［CTD 4.2.2.4-05_n00282018］。

ゾンゲルチニブは CYP3A4，CYP3A5 及び CYP1A1 によって代謝される［CTD 4.2.2.4-06_n00282230，CTD 4.2.2.4-07_n00282422］。ヒト肝ミクロソーム及びヒト組換え CYP を用いた検討の結果に基づくと，ゾンゲルチニブの肝での酸化的代謝に寄与する主な第 I 相代謝酵素は CYP3A4/5 であると考えられた。*In vivo* では，一般的に CYP3A5 と比べて CYP3A4 の発現量がはるかに高いため，CYP3A4 がゾンゲルチニブの酸化的代謝に関与する主な CYP であると推定された。

ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 代謝物プロファイリングの結果に基づくと，ゾンゲルチニブの抱合代謝はグルクロン酸抱合及びグルタチオン抱合によるものであった［CTD 4.2.2.4-05_n00282018］。グルクロン酸抱合は肝代謝全体の 13%～25%，グルタチオン抱合（グルタチオン抱合体の分解経路も含む）は肝代謝全体の 13%～26%に相当すると推定された。

ヒト肝ミクロソーム及びヒト組換えウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素を用いた試験の結果から，ゾンゲルチニブのグルクロン酸抱合体 M711(1)は主に UGT1A4，UGT1A1，UGT1A3 及び UGT2B17 によって生成されることが確認された。グルクロン酸抱合は肝代謝全体の 13%～25%に相当した。このうち UGT1A4 は肝代謝全体の 8%～16%に寄与し，UGT1A1，UGT1A3 及び UGT2B17 は合わせて 5%～9%に寄与すると推定された［CTD 4.2.2.4-08_n00299024］（臨床的意義の考察については 3.4.2 項参照）。したがって，ゾンゲルチニブのクリアランスに対する各 UGT 分子種の寄与は肝代謝に対して 25%を超えないことから，UGT 活性を変化させる薬剤を併用しても，ゾンゲルチニブの血漿中曝露量に臨床的に意味のある変化は生じないと考えられた。

In vitro 代謝の詳細は［CTD 2.6.4］を参照のこと。

健康被験者における *in vivo* 代謝：

健康男性被験者に[^{14}C]ゾンゲルチニブ 60 mg を単回経口投与したときの血漿，尿及び糞中の代謝物のプロファイリング及び構造同定を実施した（1479-0006 試験）［CTD 4.2.2.4-03_n00308022］。健康男性被験者に[^{14}C]ゾンゲルチニブを経口投与したとき，血漿中に 6 種類，評価したマトリッ

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

クス（血漿，尿及び糞）全体で計 14 種類の代謝物が検出された。これらの代謝物は第 I 相酸化代謝反応，グルクロン酸抱合，グルタチオン抱合によって生成された。第 I 相酸化代謝には一酸素付加，*N*-脱メチル化，二重水酸化，水和及び脱アルキル化が含まれる。一部の酸化代謝物は，グルクロン酸抱合又は還元によりさらに代謝された。ただし，これらの還元代謝物は糞中のみにごくわずかに検出されたことから，還元代謝は腸内微生物叢の微生物によって生じる可能性が高い。hADME 試験において血漿，尿及び糞中に検出されたゾンゲルチニブのすべての代謝物の相対量を，ごくわずかに検出されたものを含め表 3.1: 1 に示す。

表 3.1: 1　　hADME 試験におけるヒト血漿及び排泄物中のゾンゲルチニブ及びその代謝物の相対存在比

Compounds	Plasma (% of AUC_{0-168})	Feces (% of Dose)	Urine (% of Dose)
Zongertinib	74.6	31.4	0.18
M521(1)	0.52 [a]	1.77	--
M537(1)	1.16	7.60	0.02
M551(1)	5.68	6.91	0.03
M551(2)	-- [b]	2.50	--
M553(1)	--	1.41	--
M569(1)	--	4.94	--
M569(2)	--	1.26	--
M585(2)	--	1.61	--
M585(3)	--	1.46	--
M585(4)	--	1.08	--
M656(1)	2.48	8.86	0.31
M673(1)	--	0.867	--
M711(1)	0.52 [a]	2.14	--
M713(1)	2.12	--	--

a　代謝物 M521(1)及び M711(1)は共溶出されるため，値は両代謝物の合計を表す
b　－：検出せず
引用元：CTD 4.2.2.4-03_n00308022

血漿中総放射能量（AUC_{0-168}）の大部分（75%）はゾンゲルチニブの未変化体であった。血漿中に最も多く存在した 2 つの代謝物は M551(1)（一酸化付加体）及び M656(1)（システイン抱合体）であり，それぞれ血漿中総放射能量（AUC_{0-168}）の 5.7%及び 2.5%に相当した。M521(1)，M537(1)，M711(1)，M713(1)などその他の血漿中微量代謝物はいずれも，血漿中総放射能量（AUC_{0-168}）の 2.1%以下であった。第 I 相試験の解析で算出されたように，各代謝物の曝露量は薬物関連物質の総曝露量（AUC_{0-168}）の 10%未満であり，ゾンゲルチニブの主代謝物は存在しないことがヒト ADME 試験におけるこれらの代謝物データによって確認された。これは，Safety Testing of Drug Metabolites（医薬品代謝物の安全性試験）ガイダンスに記載されている主代謝物の具体的な定義に基づく［CTD 4.3-14_R20-2297］分類である。したがって，安全性試験での代謝物に関する考慮事項の点で問題となる代謝物はない。また，いずれの代謝物の曝露量も未変化体の曝露量の 25%を超えなかったことから，薬物相互作用への寄与の観点で問題となるとみなされる代謝物はない。

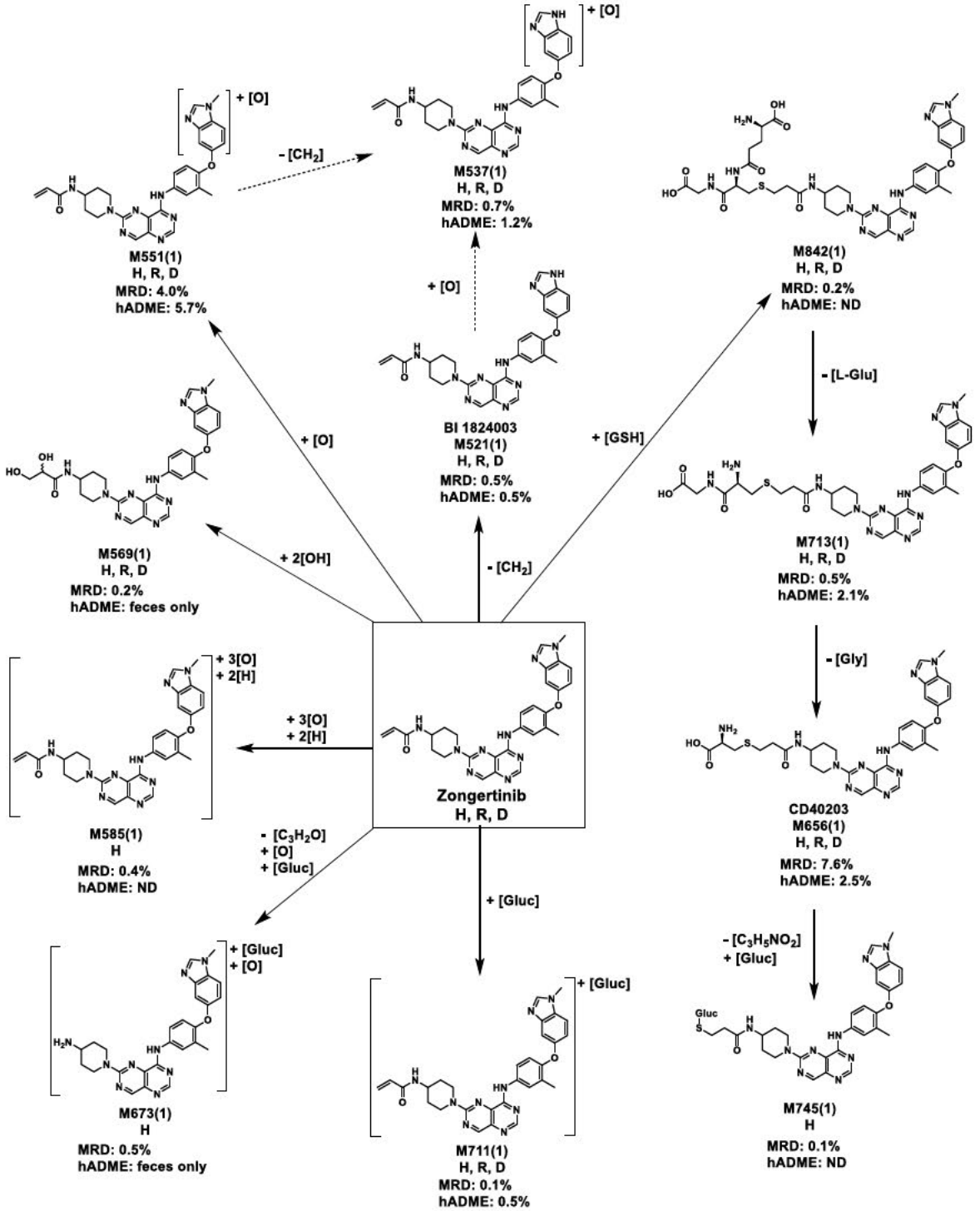
Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

糞及び尿中には，13 種類の代謝物が検出され，経口投与量のそれぞれ 31%及び 0.2%が未変化体として検出された。糞中で最も多かった 4 種類の代謝物は M656(1), M537(1), M551(1)及び M569(1)であり，投与した放射能量のそれぞれ 8.9%，7.6%，6.9%及び 4.9%に相当した。糞中のその他の代謝物はいずれも投与量の 2.5%以下であった。尿中で最も多かった代謝物は M656(1)であり，投与量の 0.3%であった。尿中のその他の代謝物はいずれも投与量の 0.1%以下であった。

ヒト血漿中のゾンゲルチニブの代謝経路の概要を図 3.1: 1 に示す。主代謝物とみなされる（薬物関連物質の総曝露量の 10%超）又は未変化体の曝露量の 25%を超える代謝物はない。

Beamion LUNG-1 試験の患者における *in vivo* での血漿中代謝プロファイリングの結果は，おおむね健康被験者と同様であった。ゾンゲルチニブの未変化体は薬物関連物質の曝露量（$AUC_{Tau,ss}$）の 83%～88%であり，健康被験者よりわずかに高かった。最も多く存在した代謝物は M656(1)（システイン抱合体）であり，ヒト血漿中の薬物関連物質の総曝露量（$AUC_{Tau,ss}$）の 8.8%（30 mg BID）及び 6.3%（60 mg BID）に相当し，2 番目に多く存在した代謝物は M551(1)であり，5.2%（30 mg BID）及び 2.7%（60 mg BID）に相当した（［CTD 2.6.4_5.2.2 項］又は［CTD 4.2.2.4-02_n00300054］参照）。この検討においても，Safety Testing of Drug Metabolites（医薬品代謝物の安全性試験）ガイダンスに基づく主代謝物はなかった［CTD 4.3-14_R20-2297］。

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



H：ヒト，R：ラット，D：イヌ，Cys：システイン，Gluc：グルクロン酸，Gly：グリシン，GSH：グルタチオン，L-Glu：L-グルタミン酸，MRD：反復漸増投与，hADME：^{14}C 標識ヒト ADME 試験，ND：検出せず
引用元：CTD 4.2.2.4-02_n00300054，CTD 4.2.2.4-03_n00308022，CTD 4.2.2.4-04_n00308186，CTD 4.2.2.4-05_n00282018，CTD 4.2.2.4-01_n00295804

図 3.1: 1　ヒト血漿中のゾンゲルチニブの代謝物の相対存在比並びにラット及びイヌにおけるこれらの代謝物の存在

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

排泄

放射性ゾンゲルチニブを静脈内投与したときの全身血漿クリアランスの gMean は 106 mL/min であった。これにより，ゾンゲルチニブはクリアランスの低い薬物に分類される。ゾンゲルチニブの消失半減期は，経口投与と静脈内投与で同程度であり，消失半減期の gMean 値は経口投与が 45.2 時間，静脈内投与が 42.7 時間であった［CTD 5.3.3.1-01_1479-0006 試験_c43542365］。hADME 試験では，[^{14}C]放射能の血漿中の消失半減期は長く，260 時間であった。この長い半減期はゾンゲルチニブの PK にとって重要ではなく，タンパク質との共有結合によるものであると考えられている。

健康男性被験者（n=8）を対象に，放射能標識ゾンゲルチニブ 60 mg を経口投与したときの尿及び糞中の[^{14}C]放射能のマスバランスを評価した。ゾンゲルチニブは 60～360 mg QD の用量でほぼ線形の PK を示したため，選択した 60 mg の用量はゾンゲルチニブの ADME を代表すると考えられる。総回収率（$f_{e0\text{-}tz}$）の gMean は 93.8%（gCV：3.62%）で，投与量の 90.8%～100%の範囲であった。標識薬物は主に糞中に排泄され，$f_{e0\text{-}tz,feces}$ の gMean は 92.5%，範囲は 89.8%～98.9%であり，尿中には少量が回収され，$f_{e0\text{-}tz,urine}$ の gMean は 1.3%，範囲は 1.09%～1.79%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，腎クリアランスは低いことが示された。総放射能に対する尿及び糞中排泄の累積割合が平坦に到達した時間は，それぞれ投与後 96 時間及び 312 時間であった。

これらの知見から，ゾンゲルチニブ由来物質の主な排泄経路は糞中であり，総クリアランスに対する腎クリアランスの寄与はわずかである。したがって，ゾンゲルチニブの主な消失経路は代謝である。ゾンゲルチニブ関連物質の主な排泄経路は糞中である。

3.2 対象患者集団におけるゾンゲルチニブの薬物動態

Beamion-LUNG-1 試験のコホート 1 において，1 ライン以上の全身療法による治療歴のある NSCLC 患者を対象にゾンゲルチニブ単剤療法の薬物動態を検討した（試験の詳細は 2 項参照）。第 Ia 相では，まず，TF1 又は[redacted] 製剤を患者に投与し，その後[redacted] 錠製剤を患者に投与した。第 Ib 相コホート 1 では，患者に[redacted] 錠製剤のみを投与した。母集団 PK モデルに基づくと，[redacted] 製剤の投与を受けた患者の曝露量は，TF1 製剤の投与を受けた患者と比べて 22%高かった（TF1 は第 Ia 相でのみ投与）。NDA 申請時点では，ゾンゲルチニブ反復経口投与試験での健康被験者の PK データが得られていないため，患者と健康被験者の単回投与での薬物動態を比較する。

Beamion LUNG-1 試験第 Ia 相の患者における薬物動態の結果

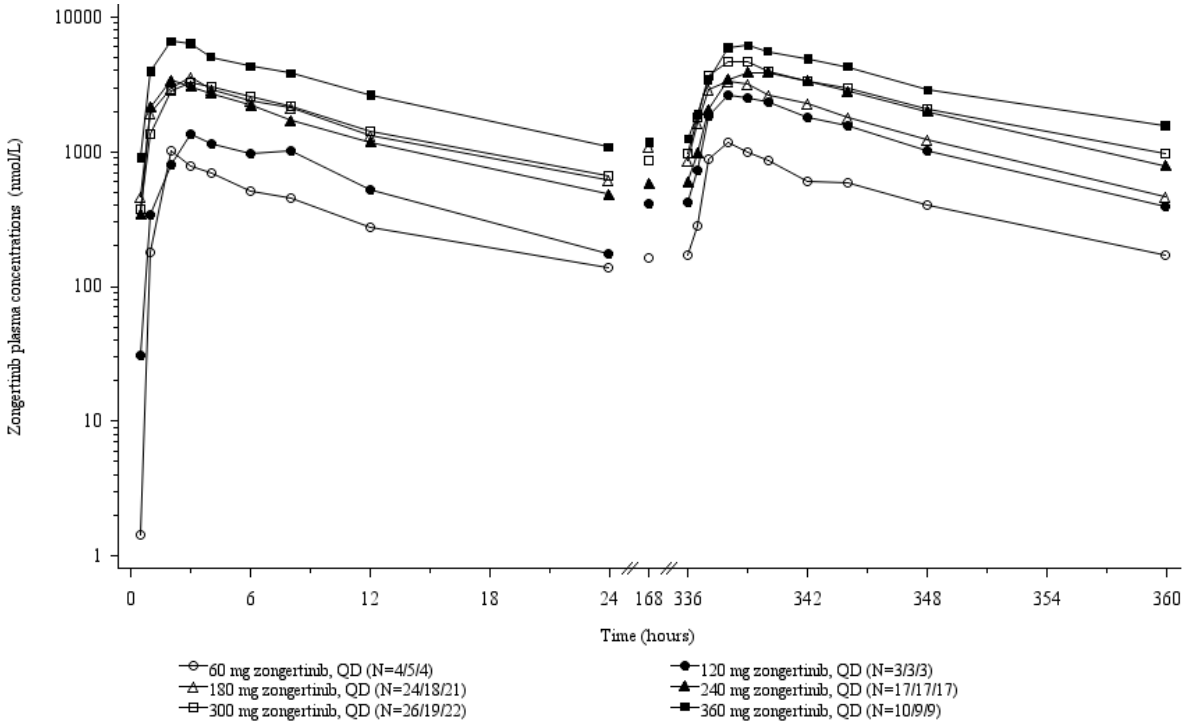
ゾンゲルチニブ初回投与後（BID 群は投与後 48 時間まで，QD 群は投与後 24 時間まで）並びに反復投与後に薬物動態用試料採取を行い，初回投与後及び投与 15 日目は頻回採血により PK プロファイルを求めた。生体試料中薬物濃度分析カットオフ日である 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点での，第

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

Ia 相で 15 mg BID～150 mg BID 又は 60 mg QD～360 mg QD の投与を受けた患者 99 名の PK パラメータを解析に含めた。

ゾンゲルチニブの申請用量及び用法は 120 mg QD であるため，本項では QD 投与での薬物動態の結果を中心に記載する（BID 投与での PK の結果については付録の表 6.1: 3 及び表 6.1: 4 参照）。

血漿中濃度-時間推移の形状は，主に投与 1～3 時間後にピークとなる急速な吸収相とそれに続く多相性の減衰から成り，用量群間で類似しているようであった。全体として，血漿中濃度は用量の増加とともに増加したが，患者間で大きなばらつきがあり，第 Ia 相の用量群間で曝露量の一部に重複が認められた（図 3.2: 1）。反復投与により曝露量の累積性が認められた。視覚的な検討では，投与前血漿中濃度はその後も第 16 サイクルまで安定していた（図 3.2: 2）。



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

図 3.2: 1　Beamion LUNG-1 試験第 Ia 相における各 QD 用量群の初回投与後（左）及び反復投与後（15 日目）（右）のゾンゲルチニブの血漿中薬物濃度（幾何平均）時間推移（片対数軸）

第 Ia 相における初回投与後及び反復投与後の特定の PK パラメータ（gMean）の概要をそれぞれ表 3.2: 1～2 に示す。すべての PK パラメータについて大きなばらつきが認められた。数名の患者では単回投与後の血漿中曝露量が比較的低かった。これは TF1 での吸収が低かった個々の事象によって説明できる可能性がある。投与後 48 時間までの PK 用試料採取期間は適切な半減期の推

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

定には短すぎるため，消失半減期は示していない。このことは，$AUC_{0-\infty}$など半減期に依存する他のパラメータについても考慮する必要がある。

表 3.2: 1 Beamion LUNG-1 試験用量漸増期における初回投与後のゾンゲルチニブの PK パラメータ（gMean［CV%］）

Treatment (N)	t_{max}[1] (h)	C_{max} (nmol/L)	AUC_{0-24} (nmol*h/L)	$AUC_{0-\infty}$ (nmol*h/L)[#]	$\%AUC_{tz_inf}$ (%)	$C_{max,\ norm}$ (nmol/mg)	$AUC_{0-24,\ norm}$ (nmol*h/L/mg)
60 mg QD (4)	1.99 (1.97 – 2.05)	1020 (44.2)	8240 (37.0)	10000 (38.7)	16.2 (27.3)	17.1 (44.2)	137 (37.0)
120 mg QD (3)	3.03 (2.03 – 3.95)	1610 (75.1)	14000 (61.8)	17300 (61.8)	17.8 (15.1)	13.4 (75.1)	117 (61.8)
180 mg QD (24)	2.97 (0.983 – 7.98)	4050 (45.0)	37600 (45.8)[2]	45200 (47.2)[2]	15.9 (34.0)[2]	22.5 (45.0)	209 (45.8)[2]
240 mg QD (17)	2.07 (0.967 – 5.95)	3630 (45.1)	33900 (48.9)[3]	41100 (49.7)[3]	17.0 (61.1)[3]	15.1 (45.1)	141 (48.9)[3]
300 mg QD (26)	2.52 (0.567 – 6.17)	3950 (51.5)	40900 (53.2)[4]	48700 (53.9)[5]	17.3 (38.0)[5]	13.2 (51.5)	136 (53.2)[4]
360 mg QD (10)	2.54 (1.98 – 3.08)	6760 (31.2)	70000 (23.2)	84500 (25.6)	16.1 (33.1)	18.8 (31.2)	194 (23.2)

1 中央値（最小値 - 最大値）
2 n=22
3 n=15
4 n=25
5 n=24
試料採取期間は初回投与後 24/48 時間までと短く，半減期が過小評価されている可能性があるため，AUC_{0-Inf} 値は慎重に検討する必要がある
引用元：CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760

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

表 3.2: 2 Beamion LUNG-1 試験用量漸増期における反復投与後（15 日目）のゾンゲルチニブの PK パラメータ（gMean［CV%］）

Treatment (N)	$t_{max,ss}$ [1] (h)	$C_{max,ss}$ (nmol/L)	$AUC_{Tau,ss}$ (nmol*h /L)	$C_{pre,ss}$ C1D15 (nmol/L)	CL/F_{ss} (mL/min)	V_z/F_{ss} (L)	$R_{A,Cmax}$ [2]	$R_{A,AUC,\tau}$ [3]	$C_{max,ss,norm}$ (nmol/L/mg)	$AUC_{\tau,ss,norm}$ (nmol*h /L/mg)
60 mg QD (4)	2.04 (1.07 – 2.93)	1230 (54.3)	11600 (48.4)	171 (55.5)	161 (48.4)	130 (51.9)	1.20 (23.3)	1.41 (36.9)	20.5 (54.3)	194 (48.4)
120 mg QD (3)	2.05 (1.03 – 3.97)	2830 (20.6)	28900 (23.2)	419 (100)	129 (23.2)	95.3 (26.6)	1.76 (70.6)	2.06 (43.4)	23.6 (20.6)	241 (23.2)
180 mg QD (4)	2.54 (1.08 – 3.03)	3770 (58.0)	35800 (41.5)	860 (48.9)[4]	157 (41.5)	117 (55.4)	1.21 (12.3)	1.39 (25.5)	20.9 (58.0)	199 (41.5)
240 mg QD (17)	2.95 (1.03 - 6.00)	4760 (41.4)	52100 (43.2)	598 (107)	143 (43.2)	119 (46.6)	1.34 (43.9)[5]	1.54 (51.2)[6]	19.8 (41.4)	217 (43.2)
300 mg QD (22)	2.08 (1.08 – 11.8)	5170 (44.7)	56400 (42.6)[7]	964 (67.4)[4]	165 (42.6)[7]	141 (51.9)[7]	1.41 (68.4)	1.56 (66.6)[7]	17.2 (44.7)	188 (42.6)[7]
360 mg QD (9)	2.98 (1.02 – 4.00)	7150 (42.0)	79800 (30.6)	1240 (55.4)	140 (30.6)	138 (53.2)	1.01 (45.7)	1.10 (42.4)	19.9 (42.0)	222 (30.6)

1 中央値（最小値 - 最大値）
2 $C_{max,ss}/C_{max}$
3 $AUC_{t,ss}/AUC_{t,0-24}$
4 n=21
5 n=16
6 n=14
7 n=20
R_A：累積係数，C1D15：Cycle 1 Day 15
引用元：CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760

Beamion LUNG-1 試験第 Ib 相コホート 1 の治療歴のある NSCLC 患者におけるゾンゲルチニブの曝露量

NSCLC 患者におけるゾンゲルチニブの用法用量は，市販予定錠剤製剤（[redacted]）120 mg の 1 日 1 回経口投与の予定である。本項ではこの用法用量での曝露について記載する。

Beamion LUNG-1 試験第 Ib 相コホート 1 の治療歴のある NSCLC 患者を対象に，単回投与及び反復投与したときのゾンゲルチニブの薬物動態を評価した。初回投与後及び反復投与後に数時点 PK 用の検体採取を実施した。2024 年 6 月 10 日のデータカットオフ時点で, 120 mg QD 及び 240 mg QD 投与を受けた患者 285 名の PK データを評価した。Beamion LUNG-1 試験コホート 1 の 120 mg QD 群は本申請におけるピボタル群であるため，本投与群の曝露量を以下に記載する。

初回投与後（1 日目）の最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）中央値は 2.06 時間（範囲：0.97～6.1 時間），最高血漿中濃度（C_{max}）は 2650 nmol/L，幾何変動係数（gCV%）は 34.3%であった（表 3.2: 3）。

反復投与後（15 日目）の $t_{max,ss}$ は 2 時間（範囲：0.47～4.1 時間）で，初回投与後から一定であった。一方，$C_{max,ss}$ は 3490 nmol/L に増加したことから，ゾンゲルチニブの濃度は反復投与後の方

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

が高いことが示され，gCV%は初回投与後と同程度で 36.0%であった。定常状態（15 日目）における投与前濃度（$C_{pre,ss}$ C1D15）は 551 nmol/L で gCV%は 55.6%であった。単回投与時の C_{max} に対する反復投与時の $C_{max,ss}$ の累積係数（$R_{A,Cmax}$）は 1.30 で，ゾンゲルチニブの反復投与による累積性は中程度であると考えられる（表 3.2: 4）。

第 Ib 相の 8 サイクル以上にわたり（第 8 サイクルでは N=53，それ以降で患者数は減少），最大 16 サイクル（N=6）まで，定常状態におけるトラフ濃度（$C_{pre,ss}$）は一定であり，時間依存性の PK は認められなかった。12 カ月以上経過した 16 サイクル後の患者数は少なかったにもかかわらず，ゾンゲルチニブのトラフ曝露量は早期サイクルと同様の範囲内であった（図 3.1: 1）。

第 Ib 相コホート 1 の PK 用試料採取は数時点であったため，母集団 PK モデルを用いて $AUC_{0\text{-}24,ss}$ を求め，薬物動態プロファイルのシミュレーションを実施した。シミュレーションでは，ベースライン時の体重 63.1 kg，年齢 62 歳（解析データセットでの中央値）のアジア人以外の患者（non Asian）を参照となる典型的患者と定義し，[redacted] 製剤としてゾンゲルチニブ 120 mg QD 投与を受けたと想定した。このシミュレーションに基づく血漿中濃度推移を図 3.2: 3 に示す。$C_{max,ss}$，$AUC_{0\text{-}24,ss}$ 及び $C_{min,ss}$ の幾何中央値（gCV%）の予測値は，それぞれ 2730 nmol/L（21.0%），30500 nmol*h/L（24.4%）及び 467 nmol/L（52.8%）であった。

以上より，治療歴のある NSCLC 患者では，単回投与と比べて反復投与のゾンゲルチニブの血漿中濃度が増加し，中程度の累積性が認められたが，最高血漿中濃度到達時間は一定であった。定常状態でのゾンゲルチニブの曝露は高く，多相性の分布動態を示した。時間依存的な PK は認められなかった。Beamion LUNG-1 試験第 Ib 相の全コホートを通じて，120 mg QD での曝露量は同程度であった（表 3.2: 3 及び表 3.2: 4）。

表 3.2: 3 Beamion LUNG-1 試験第 Ib 相コホート 1，コホート 5 及び全コホートにおける 120 mg QD 初回投与後（1 日目）のゾンゲルチニブの PK パラメータ（gMean［CV%］）

Treatment (N)	t_{max} [1] (h)	C_{max} (nmol/L)
120 mg QD (Cohort 1) (72)	2.06 (0.967 – 6.07)	2650 (34.3)
120 mg QD (Cohort 5) (25)	2.07 (1.00 – 4.08)	2460 (44.0)
120 mg QD (All cohorts) (188)	2.07 (0.417 – 6.07)	2560 (38.4)

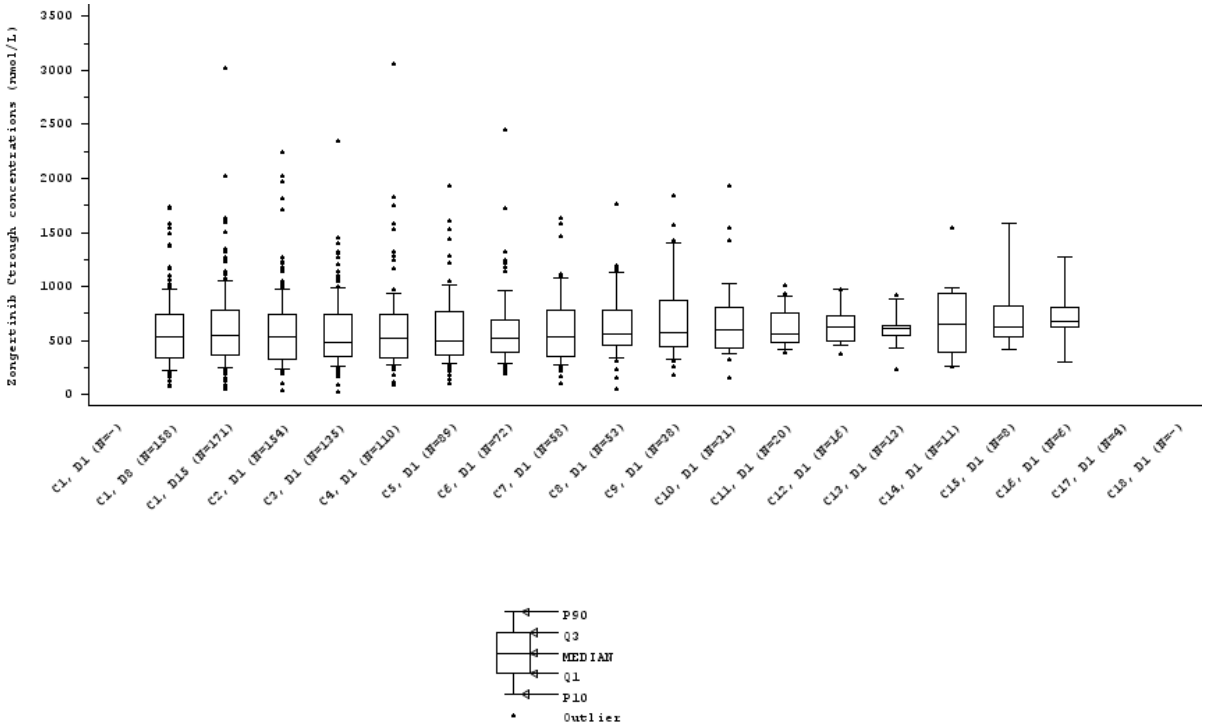
1 中央値（最小値 - 最大値）

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

表 3.2: 4 Beamion LUNG-1 試験第 Ib 相コホート 1，コホート 5 及び全コホートにおける 120 mg QD 反復投与後（15 日目）のゾンゲルチニブの PK パラメータ（gMean［CV%］）

Treatment (N)	$t_{max,ss}$[1] (h)	$C_{max,ss}$ (nmol/L)	$C_{pre,ss}C1D15$ (nmol/L)	$R_{A,Cmax}$[2]
120 mg QD (Cohort 1) (66)	2.03 (0.467 – 4.10)	3490 (36.0)	551 (55.6)[3]	1.30 (32.1)[4]
120 mg QD (Cohort 5) (23)	2.23 (1.00 – 5.28)	3110 (42.9)	384 (76.9)	1.23 (38.1)[5]
120 mg QD (All cohorts) (175)	2.05 (0.467 – 7.17)	3180 (41.2)	529 (66.5)[6]	1.28 (36.5)[7]

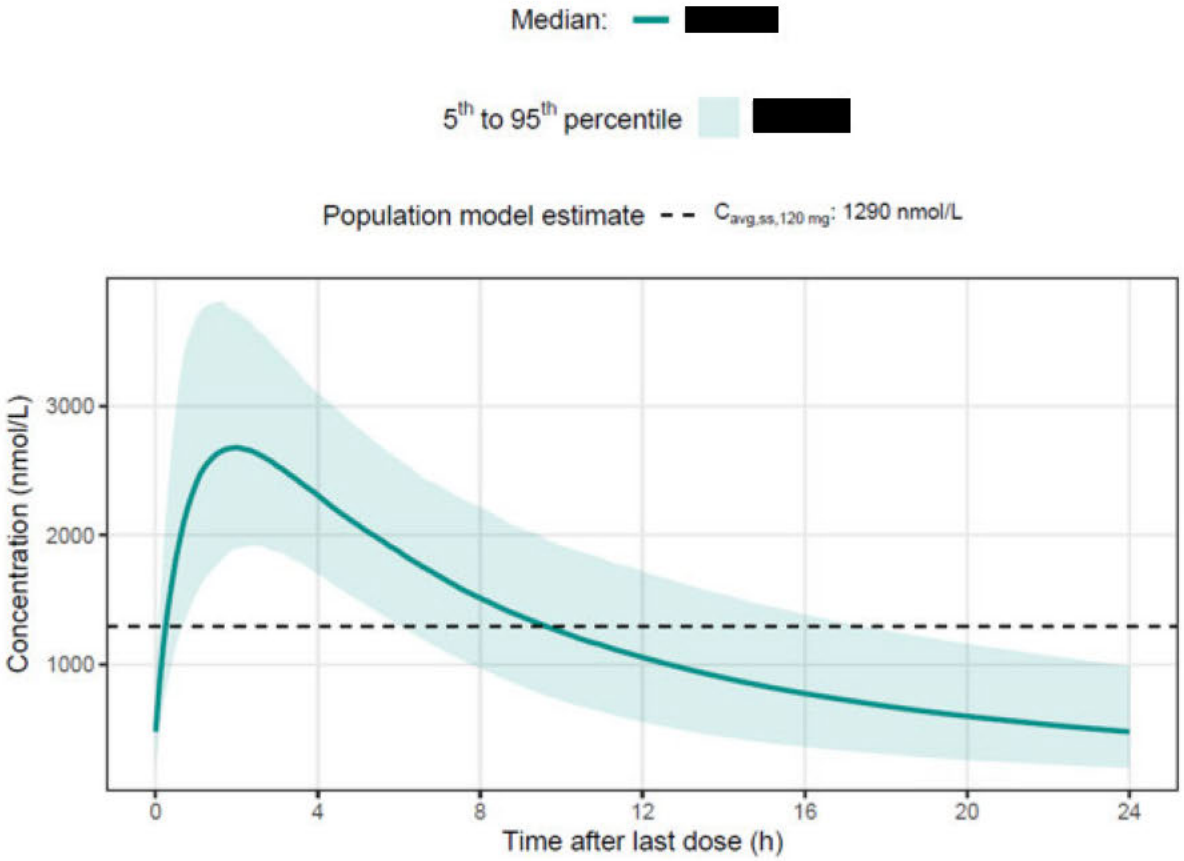
1 中央値（最小値 - 最大値）
2 $C_{max,ss}/C_{max}$
3 n=65
4 n=64
5 n=20
6 n=171
7 n=161



横線：中央値及び四分位範囲；ひげ：10 パーセンタイル～90 パーセンタイル；点：外れ値
引用元：CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760

図 3.2: 2 120 mg QD を反復投与したときのゾンゲルチニブの定常状態における血漿中トラフ濃度（$C_{pre,ss}$） - 時間推移の箱ひげ図

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



黒色の横線は 120 mg QD 投与レジメンでの典型的な $C_{avg,ss}$ を示す。体重 63.1 kg，年齢 62 歳のアジア人以外（nonAsian）の患者（参照）に[redacted] 又は[redacted] 製剤を投与した想定で 1000 回シミュレートしたプロファイルの血漿中濃度の中央値を 90%予測区間とともに示す。
引用元：CTD 5.3.3.5-01_1479-0001 試験_c44247865_Figure 29

図 3.2: 3 **[redacted] 錠として 120 mg QD 経口投与したときの定常状態（第 1 サイクル 15 日目）におけるゾンゲルチニブの 24 時間血漿中濃度 - 時間推移のモデルシミュレーション**

用量比例性，変動性及び累積性：

Beamion LUNG-試験第 Ia 相において，ゾンゲルチニブを 15～150 mg BID 及び 60～360 mg QD の用量範囲で単回及び反復経口投与したときの用量比例性をパワーモデルを用いて評価した。用量比例性からの逸脱の評価を表 3.2: 5 に示す。

15～150 mg BID の用量で反復投与したときの定常状態（15 日目）におけるゾンゲルチニブの曝露量はほぼ用量に比例して増加し，傾き β は $AUC_{0\text{-}24,ss}$ が 1.068（90%CI：0.602，1.534），C_{max} が 1.092（90%CI：0.634，1.549）であった。BID レジメンでは両パラメータの 90%CI は 0.80～1.25 の範囲を超えていた。これは，当該レジメンでのサンプルサイズが小さかったことに起因する可能性が高い。

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

60～360 mg QD の用量範囲では，定常状態における用量比例性が認められ，傾き β は $AUC_{0\text{-}24,ss}$ が 0.997（90%CI：0.808，1.186），C_{max} が 0.895（90%CI：0.694，1.096）であった（表 3.2: 5 及び図 3.2: 4）。したがって，この用量範囲で用量比例性からの逸脱は示されなかった。

ゾンゲルチニブを単回経口投与したときの C_{max} 及び AUC は，15 mg BID～360 mg QD の全用量範囲で用量比例性をわずかに逸脱しており，β はそれぞれ 1.303（90%CI：1.126，1.479）及び 1.324（90%CI：1.164，1.485）であった（図 3.2: 4）。この評価は，Beamion LUNG-1 において，180 mg 以上の高用量群では製剤を TF1 から [redacted] に切り替えたことによる影響を受けていた。単回投与でわずかに用量比例性を上回っていたことは，[redacted] のバイオアベイラビリティがわずかに高いことによる説明が可能であった（詳細は［CTD 2.7.1_3.1.4 項］参照）。また，TF1 錠を単回投与したときの吸収及び曝露量の変動が大きく，低用量群での患者数が少なかったこともこの結果に影響した可能性が高い。

単回投与時の用量比例性が示されたと結論付けるのに十分なエビデンスはないが，反復投与時の用量比例性から，ゾンゲルチニブの曝露量は 15 mg BID～360 mg QD の用量範囲でほぼ用量に比例していたと考えられる。これは，PopPK 解析で，線形性からの有意な逸脱が認められなかったことによっても裏付けられる［CTD 5.3.3.5-01_1479-0001 試験_c44247865］。

ゾンゲルチニブを 1 日 1 回反復経口投与したときの累積はわずかであった（$R_{A,AUC}$：1.47［gCV%：53.7］及び $R_{A,Cmax}$：1.31［gCV%：53.4］）（第 Ia 相，QD 投与の併合データ）。Beamion LUNG-1 試験の統計解析によると，遅くとも投与開始から 2 日後には定常状態に達していた（120 mg QD［N=168］では約 36.8 時間後に定常状態に到達）。ゾンゲルチニブの有効半減期は 11.7 時間であり，これは，定常状態到達時間が約 2.5 日（有効半減期の 5 倍として算出）であることを裏付けている。

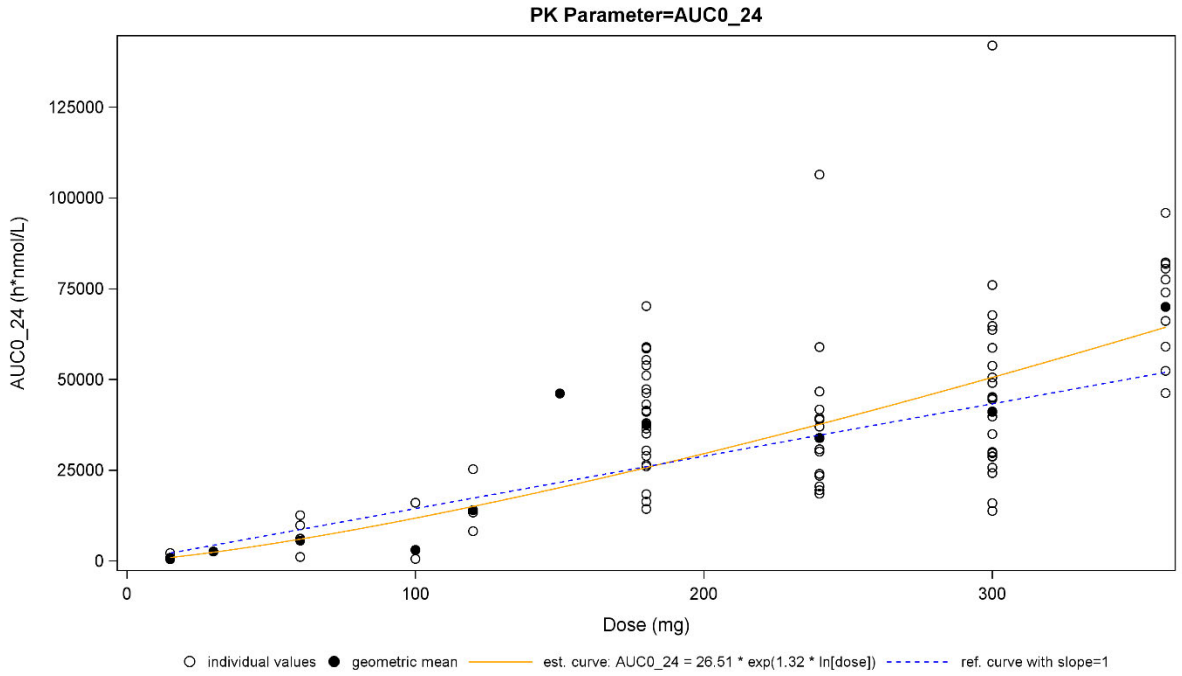
Beamion LUNG-1 試験第 Ib 相の対象集団に [redacted] 製剤として 120 mg QD 投与したときのゾンゲルチニブの PK の個体間変動は大きく，曝露量の gCV%は 43.2%（$AUC_{0\text{-}4,ss}$）及び 41.2%（$C_{max,ss}$）であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760］。第 Ib 相において [redacted] 120 mg を投与した患者における $C_{pre,ss,norm}$ の個体内変動は 28.6%（gCV）であった［CTD 5.3.5.2-30_206893_3746401］。

一方，1479-0019 試験の健康被験者における空腹時投与でのゾンゲルチニブの PK の個体間変動は中程度であり（$AUC_{0\text{-}72}$ の gCV%：26.4%，C_{max} の gCV%：29.7%），健康被験者における個体内変動は小さかった（$AUC_{0\text{-}72}$ の gCV%：9.0%，C_{max} の gCV%：14.2%）。

曝露量の変動の一部は，Beamion LUNG-1 試験の PopPK 解析で特定されたような体重，年齢及び人種などの内因性要因によって説明可能であった。腫瘍の種類（NSCLC vs NSCLC 以外）は，

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

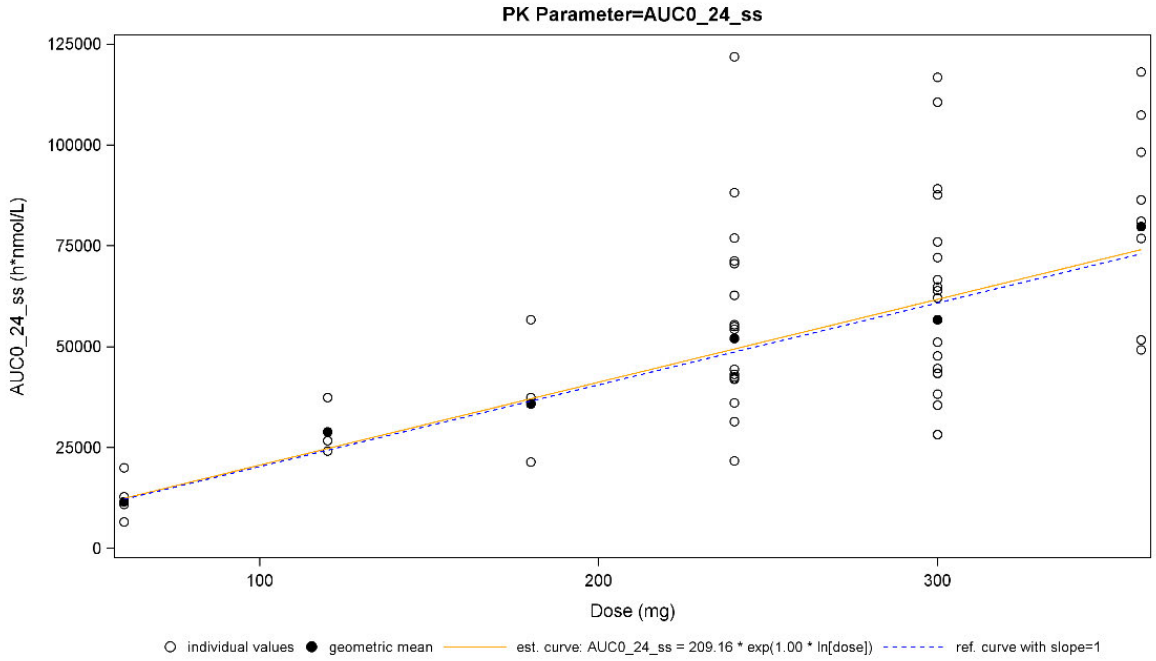
ゾンゲルチニブの母集団 PK モデル開発において，有意な共変量として特定されなかった［CTD 5.3.3.5-01_1479-0001 試験_c44247865］。



引用元：CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Figure 15.5.1.2: 1

図 3.2: 4 Beamion LUNG-1 試験第 Ia 相用量漸増パートにおける 15 mg BID～360 mg QD の用量範囲での単回投与後（1 日目）の AUC_{0-24} の用量比例性解析

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



引用元：CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Figure 15.5.1.2: 5

図 3.2: 5　Beamion LUNG-1 試験第 Ia 相用量漸増期における 60～360 mg QD の用量範囲での定常状態（15 日目）における $AUC_{0\text{-}24,ss}$ の用量比例性解析

表 3.2: 5　第 Ia 相用量漸増期における BID スケジュールと QD スケジュールを合わせた用量補正した $AUC_{0\text{-}24}$ 若しくは C_{max}（1 日目）又は $AUC_{0\text{-}24,ss}$ 及び $C_{max,ss}$（15 日目）のパワーモデルに基づく用量比例性からの逸脱の評価（PK 解析対象集団）

Dose range/ PK parameters	N	Slope β	SE	90% CI of slope β Lower	Upper
15 mg – 360 mg BID and QD, Day 1					
$AUC_{0\text{-}24}$ [h*nmol/L]	87	1.324	0.097	1.164	1.485
C_{max} [nmol/L]	92	1.303	0.106	1.126	1.479
15 mg – 150 mg BID Day 15					
$AUC_{0\text{-}24,ss}$ [h*nmol/L][1]	11	1.068	0.254	0.602	1.534
$C_{max,ss}$ [nmol/L]	11	1.092	0.249	0.634	1.549
60 mg – 360 mg QD Day 15					
$AUC_{0\text{-}24,ss}$ [h*nmol/L] [1]	56	0.997	0.113	0.808	1.186
$C_{max,ss}$ [nmol/L]	58	0.895	0.120	0.694	1.096

1　$AUC_{0\text{-}24,ss}$ は QD レジメンでは $AUC_{Tau,ss}$，BID レジメンでは $2\times AUC_{Tau,ss}$

引用元：CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_15.5.1.1: 4～6

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

健康被験者と患者におけるゾンゲルチニブの薬物動態の比較

健康被験者と患者に空腹時単回投与したときのゾンゲルチニブの用量補正した PK パラメータを比較した。NSCLC 患者（治療歴あり）と健康被験者におけるゾンゲルチニブの薬物動態はおおむね合致している（表 3.2: 6）。

表 3.2: 6　患者と健康被験者にゾンゲルチニブを単回投与したときの PK パラメータの比較

	Healthy volunteers			Patients
PK parameter (gMean, gCV%)	Fasted 1479-0011 N = 16	Fasted 1479-0010 N = 16	Fasted 1479-0019 N=56 (Test, [redacted])	Fasted 1479-0001 Population PK N=379
	60 mg [redacted] single dose	240 mg [redacted] single dose	60 mg [redacted] Single dose	[redacted] Cycle 1 Day 1[3]
t_{max}[1] (h)	2.00 (1.00-3.00)	2.00 (1.50-6.00)	2.50 (1.00 - 4.00)	2.08 (0.57 – 8.03)[2]
$C_{max,norm}$ (nmol/L/mg)	15.2 (45.1)	15.4 (45.5)	18.9 (29.7)	17.4 (42.8)
$AUC_{0-24,norm}$ (nmol/L*h/mg)	149 (33.8)	161 (40.0)	184 (27.4)	186 (37.0)

1479-0010 試験及び 1479-0011 試験については，用量補正した値を再計算しており，CTR には記載していない
1　中央値（最小値 - 最大値）
2　N=283，記述的解析による
3　TF1 の投与を受けた 31 例を含む

3.3　内因性要因及び特別な患者集団

Beamion LUNG-1 試験第 Ia 相及び第 Ib 相（全コホート）の患者 396 名から得られたデータに基づく第 I 相 PopPK 解析に基づいて，以下の項に記載する。

PopPK 解析では，ステップワイズ法で内因性要因の影響を評価した。ゾンゲルチニブの PK 解析データセットに含まれる患者背景データを表 6.1: 14 に要約する。特定された内因性要因がゾンゲルチニブの $AUC_{0-24,ss}$ に及ぼす影響を図 2.5: 2 に示す。

3.3.1　体重

ベースライン時の体重はゾンゲルチニブの PK に影響を及ぼすため，固定指数を用いたアロメトリックスケーリングによって母集団 PK モデルに組み込んだ［CTD 5.3.3.5-01_1479-0001 試験_c44247865］。図 2.5: 2 に示すように，ゾンゲルチニブの曝露量（$AUC_{0-24,ss}$）の推定値は，体重 70 kg の患者と比べて，体重 50 kg の患者では 29%高く，体重 90 kg の患者では 17%低かった。ベースライン時の体重別の Beamion LUNG-1 試験の患者の各曝露指標（PopPK 解析による経験ベイズ推定に基づく）を表 3.3.1: 1 に要約する。$AUC_{0-24,ss}$ の幾何平均値は，体重 50 kg 未満の患者で 40600 nmol*h/L，体重 90 kg 超の患者で 22900 nmol*h/L であった。

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

曝露 - 反応関係に基づくと（3.7 項参照），ゾンゲルチニブの曝露量に対する体重の影響は，臨床評価項目に対して軽微な影響しかないと考えられる。したがって，体重による用量調整の必要はない。

表 3.3.1: 1　PopPK 解析より算出した体重別のゾンゲルチニブの各曝露のパラメータ（定常状態）の幾何平均値及び幾何変動係数（Beamion LUNG-1 試験；[redacted] 120 mg QD 空腹時投与）

	<50 kg N=48	≥50 kg and <70 kg N=191	≥70 kg and <90 kg N=118	≥90 kg N=29
$AUC_{0\text{-}24,ss}$ (nmol*h/L)	40600 (35.0)	32700 (33.0)	26900 (32.2)	22900 (31.4)
$C_{max,ss}$ (nmol/L)	3640 (30.4)	2870 (37.0)	2300 (35.8)	1910 (34.7)
$C_{trough,ss}$ (nmol/L)	627 (54.8)	528 (47.3)	453 (42.9)	386 (47.4)

引用元：CTD 5.3.3.5-01_1479-0001 試験_c44247865_Table 32

3.3.2　性別

PopPK 解析で体重を考慮すると，男女間で曝露量に有意差は認められなかった。したがって，女性の方が男性に比べてゾンゲルチニブの曝露量がわずかに高いという結果（表 6.1: 18）は，女性の平均体重が低いことによって説明できる。

3.3.3　年齢

PopPK 解析において年齢を連続共変量として検討すると，年齢はゾンゲルチニブの曝露量に影響を及ぼすことが明らかになった。本解析対象の年齢は中央値 62 歳，範囲 30～88 歳で，37%の患者が 65 歳を超えていた。解析結果から，年齢が高いほどゾンゲルチニブのクリアランスが低いことが示唆され，典型的な 62 歳（第 Ib 相の中央値）の被験者と比べて，78 歳（第 Ib 相の 95 パーセンタイル）の被験者は，曝露量が 9%高く，42 歳（第 Ib 相の 5 パーセンタイル）の被験者は，曝露量が 10%低かった（図 2.5: 2）。ベースライン時の年齢で層別化した Beamion LUNG-1 試験の患者の曝露のパラメータ（PopPK 解析による）を表 6.1: 19 に示す。年齢による曝露量の違いは臨床的に意味があるとは考えられない。したがって，高齢患者に対する用量調整の必要はない。

小児又は高齢者を対象としたゾンゲルチニブの試験は実施していない。

3.3.4　人種/患者の出身

PopPK 解析において，アジア人人種の影響は有意な共変量として特定された。ベースライン時の体重で調整後，アジア人患者の曝露はアジア人以外の患者より 9%高かった。Beamion LUNG-1 試験の人種間で曝露を比較すると，白人患者と比べてアジア人患者では曝露量（$AUC_{0\text{-}24,ss}$）が 20%～26%高かった（図 2.5: 3 及び表 3.3.4: 1）。これはアジア人人種の影響及び表 3.3.4: 1 に示すよう

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

に，アジア人患者の体重が白人患者と比べて平均 17%低いことに起因する。黒人及びアフリカ系アメリカ人患者については非常に限られたデータ（N=5）しか得られなかったため，解析中，白人患者と同じカテゴリーにまとめた。このため，黒人又はアフリカ系アメリカ人患者における潜在的な曝露量の違いに関する結論は得られなかった。アメリカインディアン又はアラスカ先住民及びハワイ先住民又はその他の太平洋諸島民の患者のデータは得られなかった。

解析ではアジア人患者を，実施医療機関の所在地によって，さらに，中国人（中国本土，香港及び台湾），日本人，東アジア人（例：韓国，シンガポール，その他［中国人及び日本人以外］）及びその他のアジア人（例：インド，南アジア，米国在住アジア人）のサブグループに分類した。アジア人サブグループ間でゾンゲルチニブの曝露量は類似しており，PopPK 解析で有意差は認められなかった（表 3.3.4: 2）。

表 3.3.4: 1 PopPK 解析より算出した，人種別のゾンゲルチニブの各曝露パラメータ（定常状態）の幾何平均及び幾何変動係数（Beamion LUNG-1 試験；[redacted] 120 mg QD 空腹時投与）

	Asian N=185	Black or African American N=5	White N=142	(Missing) N=54
Weight (kg)	58.4 (20.6)	77.6 (35.3)	70.0 (21.3)	74.2 (22.4)
$AUC_{0\text{-}24h,ss}$ (nmol*h/L)	33800 (36.2)	22800 (48.9)	28300 (34.8)	28900 (33.2)
$C_{max,ss}$ (nmol/L)	2890 (39.5)	1940 (53.4)	2520 (38.7)	2500 (39.1)
$C_{trough,ss}$ (nmol/L)	563 (47.1)	355 (57.5)	446 (49.3)	485 (41.3)

引用元：CTD 5.3.3.5-01_1479-0001 試験_c44247865_Table 33

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

表 3.3.4: 2 PopPK 解析による，アジアの地理学的地域別のゾンゲルチニブの各曝露指標（定常状態）の幾何平均及び変動係数（Beamion LUNG-1 試験；[redacted] 120 mg QD 空腹時投与）

	Chinese N=65	Japanese N=70	East Asians N=38	Other Asians N=12
Weight (kg)	61.5 (18.4)	56.1 (21.2)	55.6 (22.1)	64.6 (15.0)
$AUC_{0\text{-}24h,ss}$ (nmol*h/L)	31000 (34.4)	36100 (36.8)	37700 (29.7)	25600 (36.8)
$C_{max,ss}$ (nmol/L)	2680 (39.3)	3050 (38.8)	3270 (34.4)	2200 (40.1)
$C_{trough,ss}$ (nmol/L)	510 (47.4)	615 (45.8)	626 (43.0)	413 (41.5)
Effective half-life (h)	11.7 (21.1)	12.1 (18.0)	11.9 (22.5)	11.3 (15.0)
Terminal half-life (h)	17.0 (13.3)	17.2 (11.3)	17.1 (14.1)	16.5 (8.69)

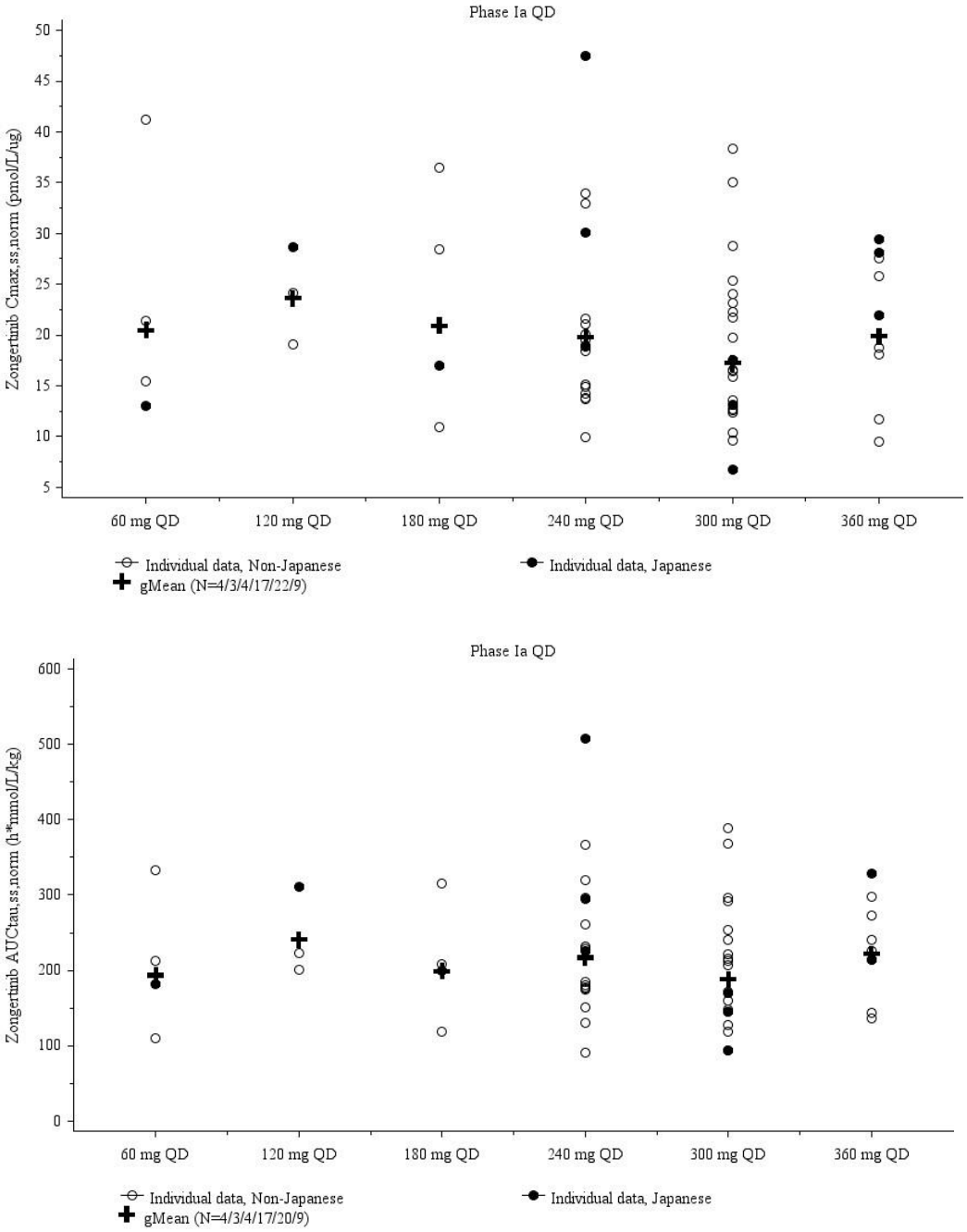
引用元：CTD 5.3.3.5-01_1479-0001 試験_c44247865_Table 34

日本人の PK の結果が得られた Beamion LUNG-1 試験の実測値の成績に基づいて，さらに PK の国内外差を考察した。第 Ia 相では，定常状態での PK の用量比例性が示されていることから，投与量で補正した曝露のパラメータ（$C_{max,ss,norm}$ 及び $AUC_{Tau,ss,norm}$）を用いて評価した。反復投与後では，日本人と非アジア人（主に白人）の曝露の幾何平均値に違いはなく（表 3.3.4: 3），個別値の分布は日本人以外の外国人とよく重なっていた（図 3.3.4: 1）。

第 Ib 相の定常状態における日本人患者の曝露（$C_{max,ss,\ norm}$，$AUC_{0\text{-}4,ss,norm}$，及び $t_{max,ss}$）は中国人や東アジア人の曝露と同程度で，非アジア人と比べて大きな違いはなかった（表 3.3.4: 4）。

母集団 PK 解析での最終 PK モデルにおいて，年齢，アジア人種が有意な共変量として特定されたものの CL/F に対する非アジア人の共変量効果は 9%と小さく，体重が最大の共変量効果であった。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。

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



引用元：CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Figure 15.6.5.3.1: 2

図 3.3.4: 1　Beamion LUNG-1 試験第 Ia 相における反復投与後の投与群別の曝露の幾何平均値及び日本人と外国人の個別値

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

表 3.3.4: 3　投与量で補正した 60 mg～360 mg QD 投与後の定常状態での曝露の比較（Beamion LUNG-1 試験，第 Ia 相）

Parameter [unit]	Chinese		Japanese		Non-Asian		Entire population	
$C_{max,ss,\ norm}$ ［nmol/L/mg］	5	19.1 (54.3)	12	20.3 (55.0)	33	19.6 (38.0)	59	19.1 (43.0)
$AUC_{Tau,ss,norm}$ ［nmol*h/L/mg］	5	166 (60.6)	12	221 (45.6)	31	217 (32.9)	57	205 (39.7)
$t_{max,ss}$ ［h］ [1]	5	2.05 (1.97-2.07)	12	2.99 (1.98-5.95)	33	2.08 (1.02-11.8)	59	2.08 (1.02-11.8)

1　中央値（最小値 - 最大値）
引用元：CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.6.2.4: 1，Table 15.6.2.1: 3

表 3.3.4: 4　ゾンゲルチニブ 120 mg QD 投与後の定常状態での投与量で補正した曝露の比較（Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相）

Parameter [unit]	Chinese		Japanese		East Asian		Non-Asian		Entire population	
	N	gMean (gCV%)	N	gMean (gCV%)	N	gMean (gCV%)	N	gMean (gCV%)	N	gMean (gCV%)
$C_{max,ss,\ norm}$ ［nmol/L/mg］	32	29.5 (35.3)	18	29.4 (37.9)	71	29.3 (35.1)	66	24.5 (46.5)	175	26.5 (41.2)
$AUC_{0-4,ss,norm}$ ［nmol*h/L/mg］	32	84.8 (39.4)	18	94.1 (37.4)	71	87.7 (39.4)	65	72.7 (47.2)	174	79.0 (43.2)
$t_{max,ss}$ ［h］ [1]	32	2.03 (1.03-4.07)	18	2.02 (0.967-3.97)	71	2.05 (0.967-4.08)	66	2.08 (0.567-5.28)	175	2.05 (0.467-7.17)

1　中央値（最小値 - 最大値）
引用元：CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.6.2.5: 1，15.6.2.6: 1～2

3.3.5　腎機能

ゾンゲルチニブはほとんど腎排泄されないことから，腎機能障害患者を特に対象とした試験は実施していない。ゾンゲルチニブのバイオアベイラビリティは 76%と高いにもかかわらず，腎排泄は薬物関連物質の 1.3%であり，ゾンゲルチニブは未変化体として 0.1%～0.2%しか尿中に排泄されなかった（2.2.1 項又は［CTD 5.3.3.1-01_1479-0006 試験_c43542365］参照）。

PopPK 解析では，CKD-EPI 式によって算出した推算糸球体濾過量（eGFR）を腎機能障害のサロゲートマーカーとして用い，連続共変量としてその影響を評価した。この共変量については，統計的に有意ではなかった。解析データセットに含まれた患者のうち 48%は腎機能が正常であり，31%は軽度の腎機能障害を有していた。中等度の腎機能障害については，組入れに関して eGFR 値の範囲が制限されており（Beamion LUNG-1 試験には eGFR が 50 mL/min/1.73 m^2 超の患者のみが組み入れられた），患者数は限られていた（6%, N=23）。

表 3.3.5: 1 に示すように，Beamion LUNG-1 における腎機能障害のサブグループ間を通じて曝露は同じであった。

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

上述の評価に基づくと，軽度の腎機能障害を有する患者に対する用量調整は必要ない。中等度の腎機能障害を有する患者については，eGFR の範囲が制限されており，評価した患者数が限られていたため，結論は得られなかった。

表 3.3.5: 1 PopPK 解析による，腎機能別のゾンゲルチニブの各曝露のパラメータ（定常状態）の幾何平均及び幾何変動係数（Beamion LUNG-1 試験；[redacted] 120 mg QD 空腹時投与）

	Normal N=187	Mild renal impairment N=120	Moderate renal impairment N=23	Unknown N=56
eGFR (mL/min/1.73 m^2)	≥90	60 to 90	30 to 60[a]	-
Weight (kg)	61.0 (22.2)	66.5 (23.6)	67.5 (23.7)	73.4 (22.7)
$AUC_{0\text{-}24,ss}$ (nmol*h/L)	30800 (38.0)	31700 (36.9)	31200 (32.5)	28900 (32.6)
$C_{max,ss}$ (nmol/L)	2730 (40.6)	2690 (40.7)	2600 (36.4)	2520 (38.8)
$C_{trough,ss}$ (nmol/L)	484 (52.7)	538 (46.9)	541 (40.2)	480 (41.1)

a 1479-0001 試験での eGFR に関する選択基準は 50 mL/min/1.73 m^2 以上であった
引用元：CTD 5.3.3.5-01_1479-0001 試験_c44247865_Table 38

3.3.6 肝機能

軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者を対象とした試験を計画している（1479-0020 試験）。結果は 2025 年末までに得られる予定である。健康被験者を対象として重度の肝機能障害の影響については検討する予定はない。

ゾンゲルチニブの曝露量に対する肝機能障害の潜在的な影響を，NCI-ODWG 基準を用いて PopPK 解析により検討した。共変量の影響の評価の対象とした重要な PK パラメータは，ゾンゲルチニブの吸収，バイオアベイラビリティ及びクリアランスであった（2.5 項）。患者の大部分（73%，N=288）はベースライン時の肝機能が正常であり，23%（N=90）は軽度の肝機能障害を有していた。データセットに含まれている患者のうち，中等度の肝機能障害を有する患者は限られており（2%，N=7），重度の肝機能障害を有する患者は 1 名のみであった。このため，解析ではこれらのサブグループを軽度の肝機能障害と同じカテゴリーにまとめた。AST は NCI-ODWG 分類との相関が高い（相関係数=0.75）ため，その影響は共変量として評価しなかった。肝機能に関連する連続マーカーとして，総ビリルビン及び ALT を評価した（解析データセットでは NCI-ODWG との相関は低い）。

軽度の肝機能障害は，ゾンゲルチニブの曝露量に対して有意な影響を及ぼさなかった。同様に，連続マーカーである総ビリルビン及び ALT についても，有意な影響を及ぼさなかった。これらの

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

結果に合致して，Beamion LUNG-1 試験における肝機能が正常な患者と軽度の肝機能障害を有する患者のゾンゲルチニブの曝露量は同程度であった（表 3.3.6: 1）。

中等度の肝機能障害を有する患者は限られており，重度の肝機能障害を有する患者は 1 名のみであったため，PopPK 解析に基づいて，中等度又は重度の肝機能障害に関する結論は得られなかった。

表 3.3.6: 1 PopPK 解析より算出した肝機能別のゾンゲルチニブの各曝露パラメータ（定常状態）の幾何平均及び幾何変動係数（Beamion LUNG-1 試験；[redacted] 120 mg QD 空腹時投与）

	Normal N=288	Mild hepatic impairment N=90	Moderate hepatic impairment N=7	Severe hepatic impairment N=1
NCI-ODWG criteria	Total bilirubin ≤ upper limit of normal (ULN) and AST ≤ ULN]	Total bilirubin ≤ ULN and AST > ULN or Total bilirubin > 1.0 to 1.5 x ULN and any AST	Total bilirubin > 1.5 to 3.0 x ULN and any AST	Total bilirubin . 3.0x ULN and any AST
Weight (kg)	64.9 (23.4)	64.2 (24.1)	61.4 (25.4)	110 (NA)
$AUC_{0\text{-}24h,ss}$ (nmol*h/L)	31000 (35.9)	30500 (37.0)	32500 (50.4)	12600 (NA)
$C_{max,ss}$ (nmol/L)	2700 (39.0)	2630 (41.5)	2970 (50.3)	929 (NA)
$C_{trough,ss}$ (nmol/L)	504 (48.7)	505 (48.0)	499 (60.2)	206 (NA)

引用元：CTD 5.3.3.5-01_1479-0001 試験_c44247865_Table 37

3.3.7 疾患関連変数

ECOG パフォーマンススコア

PopPK 解析では，ゾンゲルチニブの曝露量に対する ECOG パフォーマンススコアの有意な影響は認められなかった。ただし，Beamion LUNG-1 試験は，ECOG スコア 0（全く問題なく活動できる）又は 1（肉体的に激しい活動は制限される）の患者のみが組み入れられた。肉体的に激しい活動におけるパフォーマンスが制限されている患者に対して，用量調整の必要はない。

スクリーニング時の転移の種類

PopPK 解析では，スクリーニング時の転移の種類はゾンゲルチニブの曝露量に有意な影響を及ぼさないことが示された。ベースライン時の転移の種類は，脳転移，肝転移及びその他の臓器への転移に分類して評価した。Beamion LUNG-1 試験では，ベースライン時に，40%の患者に脳転移があり，28%の患者に肝転移があった。

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

脳転移又は肝転移を有する患者と転移のない患者の間でゾンゲルチニブの曝露量に違いは認められなかった［CTD 5.3.3.5-01_1479-0001 試験_c44247865］。ベースライン時に脳転移又は肝転移を有する患者に対する用量調整の必要はない。

腫瘍の種類（NSCLC vs. NSCLC 以外）

PopPK 解析では，腫瘍の種類（NSCLC vs. NSCLC 以外）はゾンゲルチニブの曝露量に対して有意な影響を及ぼさなかった。Beamion LUNG-1 患者の大部分（87%）は NSCLC 患者であった。 このため，NSCLC とその他の腫瘍の間での曝露量の違いに関して結論は得られなかった。

3.4 外因性要因

2 つの臨床試験（1479-0003 試験，1479-0010 試験）で，食事の影響を評価した（詳細は［CTD 2.7.1_2 項］参照）。また，PopPK 解析において，ステップワイズ法を用いて外因性要因の影響を評価した。ゾンゲルチニブの PK 解析データセットに含まれた患者の背景情報を表 6.1: 14 に要約する。

3.4.1 食事，喫煙状況，飲酒の影響

食事の影響

高脂肪・高カロリー食の食後に [redacted] 製剤 240 mg を投与すると，ゾンゲルチニブの吸収が 2 時間遅延し，曝露量は 26%増加した。［CTD 2.7.1_3.2 項］に詳述したように，この違いは臨床的に意味があるとは考えられないため，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。

喫煙状況

PopPK 解析では，喫煙状況による有意な影響は認められなかった。この解析では，喫煙状況及びそれが PK に及ぼす影響を，Beamion LUNG-1 試験での喫煙に関する情報（非喫煙者，前喫煙者，現喫煙者及び不明に分類）に基づいて検討した。現喫煙者は数名のみ（8 名）であったため，これらの患者を前喫煙者と同じカテゴリーにまとめて解析した。全体として，前喫煙者と非喫煙者の間で，曝露量に違いは認められなかった。現喫煙者については，例数が極めて少ないため，結論が得られなかった。喫煙状況の分類毎にゾンゲルチニブの曝露量に明らかな違いは認められないことから，喫煙による CYP1A1 誘導がゾンゲルチニブの代謝に及ぼす影響は軽微であることが示された（以下の 3.4.2 項参照）。

飲酒

ゾンゲルチニブの PK に対する飲酒の影響は評価していない。

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

3.4.2 薬物相互作用

ゾンゲルチニブに対する他剤の作用

In vitro での結果

In vitro での代謝及びトランスポーターのデータに基づき，ゾンゲルチニブが *in vivo* で被相互作用薬としていくつかの薬物相互作用に関与する可能性が特定された（詳細は［CTD 2.6.4］参照）。

薬剤の被相互作用薬としてのゾンゲルチニブ：

- CYP3A4/5 阻害剤又は誘導剤（ゾンゲルチニブは CYP3A4/5 によって代謝される）
- CYP1A1 誘導剤（例：喫煙を通じて）
- P-gp 及び BCRP 阻害剤（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）。ヒトにおける経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティが高いことから，両トランスポーターの阻害がゾンゲルチニブの吸収に及ぼす作用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性が pH 依存性であることに基づく）

in vivo 試験の結果

胃内 pH を上昇させる薬剤（制酸剤，H2-拮抗薬及びプロトンポンプ阻害剤）の作用

ゾンゲルチニブは pH 依存性の水溶性を示し，酸性条件下での溶解性は高かった。健康男性被験者を対象とした 1479-0003 試験で，初期の製剤である [redacted] 製剤を空腹時投与し，胃内 pH を上昇させるプロトンポンプ阻害剤ラベプラゾールの反復投与による胃内 pH 上昇の影響を検討した。

30 mg [redacted] 錠として投与したゾンゲルチニブの相対的バイオアベイラビリティは，ラベプラゾール非併用下と併用下で同程度であり，AUC 比は 97.1%（90%CI：86%，110%），C_{max} 比は 87%（90%CI：67%，113%）であった。最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）はラベプラゾール存在下では遅延するようにみとめられ，ラベプラゾール非存在下では 1.5 時間，ラベプラゾール存在下では 4 時間であった。詳細は［CTD 2.7.1_2.1 項］を参照。ゾンゲルチニブの PK はほぼ用量に比例するため，ゾンゲルチニブ 30 mg を用いた本治験の結果を，治療用量である 120 mg に外挿することができる。

強力な CYP3A 阻害剤かつ P-gp 及び BCRP 阻害剤であるイトラコナゾールの作用

ヒト肝ミクロソームのデータに基づくと，ゾンゲルチニブの肝酸化的代謝に関与する主要な第 I 相酵素は CYP3A4/5 であり，総肝代謝の 48%～62%を占める（3.1 項参照）。したがって，CYP3A4/5 の阻害は，*in vivo* で，臨床的に問題となるようなゾンゲルチニブの曝露量の増加をもたらす可能性がある。また，ゾンゲルチニブは P-gp 及び BCRP の弱い基質である。

健康被験者を対象とした 1479-0004 試験（[redacted] 錠製剤）で，強力な CYP3A4 阻害剤であり，P-gp 阻害剤として推奨されているイトラコナゾールの 200 mg QD 14 日間連続投与が，ゾンゲルチニブ [redacted] 製剤 15 mg を単回投与したときの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$に及ぼす影響を検討した。イ

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

トラコナゾールとの併用によるゾンゲルチニブの相対的バイオアベイラビリティの増加はわずかであった（C_{max}：27%増加［90%CI：7%，51%］；$AUC_{0-\infty}$：41%増加［90%CI：26%，58%］）（詳細は 2.3.1 項参照）。イトラコナゾールは，P-gp 及び CYP3A4 に加えて，BCRP も強力に阻害することが示されている［CTD 5.4-74_R24-3927］。P-gp，BCRP 及び CYP3A4 阻害の個々の寄与を区別することはできないが，ゾンゲルチニブの吸収における P-gp 及び BCRP の役割は小さいと考えられる。治療用量である 120 mg QD でのイトラコナゾールの阻害はさらに小さいと予想される。

ゾンゲルチニブの曝露量に対するイトラコナゾールの影響は弱いため，強力な，中程度の又は弱い CYP3A4，P-gp 又は BCRP 阻害剤が臨床的に問題となる影響は及ぼさないと考えられる。

ゾンゲルチニブに対する強力な CYP3A 誘導剤の作用

1479-0011 試験において，強力な CYP3A 誘導剤であるカルバマゼピンがゾンゲルチニブ（[redacted] 錠製剤）60 mg の単回経口投与に及ぼす影響を検討した。カルバマゼピンの併用によりゾンゲルチニブの曝露量は $AUC_{0-\infty}$が 63%，C_{max} が 43%減少した。（詳細は 2.3.1 項参照）。

ゾンゲルチニブの曝露量に対する中程度の誘導剤の作用を検討するため，バリデートされたエファビレンツの PBPK モデルを用いて，エファビレンツがゾンゲルチニブ 120 mg の経口投与に及ぼす影響を予測した。モデル予測にはイトラコナゾールとの DDI から最適化された CYP3A 活性を用いた。その結果，エファビレンツによる中程度の CYP3A4 誘導により，ゾンゲルチニブの $AUC_{0-\infty}$が約 28%～30%，C_{max} が約 15%～20%減少することが示された。弱い誘導剤についてはバリデートされたモデルがないため，モデルによる弱い誘導剤の影響は検討していない。中程度の誘導剤よりも弱い誘導剤の方が，ゾンゲルチニブの曝露量の減少の程度は小さいと考えられる。

したがって，エファビレンツなど中程度の CYP3A 誘導剤又は弱い誘導剤は臨床的に問題となる影響はなく，ゾンゲルチニブを中程度又は弱い CYP3A4 誘導剤と併用する場合に用量調整の必要はない。

カルバマゼピンよりも更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［CTD 5.3.3.5-04_206893_10996048］，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と予想された。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。

喫煙を介した CYP1A1 誘導の作用

併用薬や喫煙によって CYP1A1 が誘導されるとしても，*in vivo* でのゾンゲルチニブの全体的なクリアランスに対する CYP1A1 の寄与は，CYP3A4/A5 と比べて極めて小さいと考えられる。Beamion LUNG-1 試験の現喫煙者数は少なすぎたため，経験的フォレストプロットの視覚的な検

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

討によって喫煙の影響に関する結論は得られなかったが，現喫煙者（N=8），前喫煙者（N=145）及び非喫煙者（N=235）の間で，ゾンゲルチニブの曝露量に臨床的に問題となるような違いはない（詳細は 2.5 項参照）。

他剤に対するゾンゲルチニブの影響

***In vitro* での結果**

相互作用薬としてのゾンゲルチニブの薬物動態学的薬物相互作用の可能性を *in vitro* で検討し，FDA，MHLW 及び ICH M12 ガイドライン［CTD 5.4-35_R20-0261，CTD 5.4-08_P19-01288，CTD 5.4-23_P24-05985］で推奨されているような Basic 法及びメカニズムに基づく静的薬物速度論モデリング（MSM）などの計算法を用いて予測した（*in vitro* データ及びモデル予測については 2.4 項及び表 3.4.3: 1 参照）。ゾンゲルチニブの主代謝物は存在せず，未変化体の曝露量の 25%を超える代謝物はないため，薬物相互作用に対する代謝物の寄与は考慮しなかった。

チトクローム P450 阻害

ゾンゲルチニブは，*in vitro* で，CYP2C8（$K_{i,u}$：0.28 μnmol/L），CYP2C9（$K_{i,u}$：0.46 μmol/L），CYP2C19（$K_{i,u}$：0.50 μmol/L）及び CYP2D6（$K_{i,u}$：1.97 μmol/L）を可逆的に阻害した［CTD 4.2.2.4-11_n00279830］。Basic 法での予測に基づくと，120 mg QD（$C_{max,ss}$：3.21 μmol/L）で，臨床的に意味のある薬物相互作用として CYP2C8，CYP2C9 及び CYP2C19 を阻害する可能性が予測された（表 2.4: 1 及び［CTD 2.6.4］）。

影響を受けやすい臨床での指標となる CYP2C8 の基質であるレパグリニドに関する MSM 予測によると，*in vivo* での CYP2C8 阻害による AUCR は 1.09 である。これは，臨床的に意味のある閾値未満であるが，臨床 DDI 試験である 1479-0014 試験には，ゾンゲルチニブの CYP2C8 誘導作用を評価するために，レパグリニドが含まれている。

MSM での計算に基づくと，CYP2C9 の AUCR の予測値は 1.05～1.07 であり，臨床的意義の閾値未満である。CYP2C9 阻害については，これ以上の臨床での検討は予定していない。

In vivo での CYP2C19 阻害の可能性は低く，オメプラゾールなどの影響を受けやすい CYP2C19 基質の AUCR の予測値は 1.03～1.07 であり，臨床的意義の閾値未満である。

時間依存的なチトクローム P450 阻害

CYP3A4 を介する代謝反応に対してメカニズムに基づく阻害を示す所見が認められた。Basic 法での計算から，ゾンゲルチニブは 120 mg QD（$C_{max,ss}$：3.21 μM）で，臨床的に意味のある CYP3A の阻害をもたらす可能性があることが示された（表 2.4: 1 及び［CTD 2.6.4］）。MSM 予測による

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

と，ゾンゲルチニブ 120 mg は臨床的に意味のある CYP3A4 の阻害をもたらし，影響を受けやすい CYP3A4 の基質として推奨されているミダゾラムの AUCR の予測値は 3.89 である。

しかし，ゾンゲルチニブ 120 mg QD による CYP3A4 の阻害及び誘導の両方を考慮した相互作用薬としての DDI の AUCR の予測値は，承認されている影響を受けやすい臨床プローブ基質で 0.72～3.07 である。臨床指標となる影響を受けやすい基質であるミダゾラムの AUCR（gMean）の予測値は 1.29 であり，臨床的に弱い CYP3A4 阻害に相当する（すなわち，AUCR : 1.25 以上～2 未満）［CTD 5.3.2.2-01_c44687416］。

ゾンゲルチニブによるチトクローム P450 誘導

初代ヒト肝細胞において，CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19 及び CYP3A4 の mRNA 発現に対するゾンゲルチニブの誘導作用を評価した（［CTD 4.2.2.4-09_n00278549，CTD 4.2.2.4-10_n00279936］）。CYP2C8 及び CYP3A4 の mRNA 発現量は濃度依存的に 2 倍を超えて増加した（詳細は［CTD 2.6.4］参照）。

TruVivo™モデルシステムでヒト内皮細胞及び間質細胞と共培養した 3 名のドナーの初代ヒト肝細胞を用いて，ゾンゲルチニブの CYP2C19 誘導能を評価する *in vitro* 試験を行った。ゾンゲルチニブを細胞毒性の上限である 10 μM までの様々な濃度で添加したところ，CYP2C19 の mRNA 発現又は酵素活性の 2 倍を超える濃度依存的な増加は認められなかった［CTD 5.3.2.3-01_206893_10915446］。これらの結果は，CYP DDI 試験である 1479-0014 試験の計画時には得られていなかったため，オメプラゾールは臨床指標基質として本試験に含まれた。

相互作用薬としてのゾンゲルチニブ 120 mg QD による CYP3A4 誘導に基づく DDI の MSM による AUCR の予測値は，承認されている影響を受けやすい臨床プローブ基質で 0.1～0.38 である。臨床指標であり影響を受けやすい CYP3A4 の基質であるミダゾラムの AUCR（gMean）の予測値は 0.15 で，臨床的に強力な CYP3A4 誘導に相当する（すなわち，AUCR : 0.2 未満）。しかしながら，上述したように，CYP3A4 に対する正味の作用としては，臨床的に弱い阻害と予測される。

Beamion LUNG-1 試験における CYP3A4 誘導のバイオマーカーである 4β-OH-コレステロールに関する探索的データによると，120 mg QD での第 2 サイクル 1 日目の 4β-OH-コレステロール値の増加は約 10%とわずかであることから，CYP3A4 誘導作用はないことが示唆された。60 mg QD～360 mg QD の用量範囲全体で，用量依存的な 4β-OH-コレステロールの増加傾向は認められず，ベースラインからの最大変化率（gMean）は±20%以内で，臨床的に問題となる影響はないことが示唆された［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760］。

MSM での計算に基づくと，*in vivo* において，ゾンゲルチニブは 120 mg QD で CYP2C8 を中程度に誘導すると予測される。AUCR の予測値は，承認されている影響を受けやすい又は中程度に

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

影響を受けやすい CYP2C8 基質については 0.54～0.63 であり，レパグリニドの AUCR の予測値は 0.60 であった。影響を受けやすい基質であるレパグリニドの阻害及び誘導の両方を考慮した正味の作用による AUCR の予測値は 0.66 であり，感受性の高い又は中程度の基質については 0.61～0.69 であった。

UGT 依存的反応の阻害

ヒト肝ミクロソームを用いて，ゾンゲルチニブの UGT1A1，UGT1A3，UGT1A4，UGT2B7 及び UGT2B17 阻害作用の可能性を評価した［CTD 4.2.2.4-12_n00303501，CTD 4.2.2.3-05_n00282022］。ゾンゲルチニブは，最も高いインキュベーション濃度である 50 μM まで，UGT1A1 又は UGT1A3 に対して 50%を超える阻害を引き起こさなかった。実験的に求めた IC_{50} 値から算出した $K_{i,u}$ 値を用いて，Basic 法により DDI の可能性を評価した。

UGT1A4，UGT2B7 及び UGT2B17 に対する $K_{i,u}$ 値は，それぞれ 0.26，3.6 及び 0.13 であった［CTD 5.3.2.2-01_c44687416］。これらの計算から，Basic 法による評価に基づくと，ゾンゲルチニブは 120 mg QD（$C_{max,ss}$：3.21 μM）で，UGT1A4（R1 値：1.12）及び UGT2B17（R1 値：1.25）に対して臨床的に意味のある阻害作用を示す可能性があるが，UGT2B7 に対してはそのような可能性はない。FDA の MSM モデルに基づくと，ゾンゲルチニブは，臨床プローブ基質である pexidartinib（AUCR：1.05）を含め，UGT1A4（AUCR：1.00～1.05）に対して臨床的に問題となる阻害作用は示さないと予測される（すなわち，AUCR：0.8 以上～1.25 未満）。UGT2B17 の MSM モデル予測データはない。

UGT1A4 基質（MSM 予測）及び UGT2B7 基質（Basic 法による予測）に対して予測される作用はないことから，UGT2B17 についても，同様に臨床的意義はないと考えられるが，影響する可能性を除外することはできない。全体として，全体的な代謝に対する UGT の経路の寄与が小さいこと及び UGT によって代謝される多くの化合物について知られているように，UGT 系では複数の UGT アイソザイムが同じ代謝経路を担う場合があるので［CTD 5.4-70_R13-2016］，UGT の相互作用薬としてのゾンゲルチニブによる薬物相互作用は，120 mg QD では臨床的に意味がないと考えられる。また，臨床 DDI 試験では UGT2B17 の影響を受けやすい特異的基質の検討を行っていない。

in vivo 試験の結果

In vitro で特定された，臨床的に問題となる可能性があるすべての CYP に関連した DDI を確認するために，健康被験者を対象とする試験（1479-0014 試験）でゾンゲルチニブを 120 mg QD 反復投与し，影響を受けやすい CYP3A4 の基質であるミダゾラム，影響を受けやすい CYP2C8 の基質であるレパグリニド，及び影響を受けやすい CYP2C19 の基質であるオメプラゾールに対する影響を検討した。

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

ゾンゲルチニブのミダゾラム（CYP3A4 基質）に対する影響

ゾンゲルチニブ 120 mg QD 併用下で，影響を受けやすい CYP 3A4 の基質であるミダゾラム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，ミダゾラムの C_{max} が 17%（90%信頼区間［CI］：8%，27%）増加し，AUC は 6%（90% CI：-5%，17%）増加した。全体として，ゾンゲルチニブはミダゾラムの曝露に対して臨床的に問題となる影響を示さなかった。したがって，ゾンゲルチニブは，CYP3A4 の基質となる薬剤の曝露に対して臨床的に意義のある影響を及ぼさないと予想される［CTD5.3.3.4-5_1479-0014 試験_206893_2688280］。

ゾンゲルチニブのレパグリニド（CYP2C8 基質）に対する影響

ゾンゲルチニブ 120 mg QD 併用下で，影響を受けやすい CYP2C8 の基質であるレパグリニド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，レパグリニドの C_{max} が 44%（90%CI：24%，69%）増加し，AUC が 30%（90%CI：10%，53%）増加した。全体として，ゾンゲルチニブの併用投与により生じたレパグリニドの曝露の変化は，CYP2C8 の弱い阻害作用を示唆したに過ぎなかった。したがって，ゾンゲルチニブは，CYP2C8 の基質となる薬物の曝露に対して臨床的に意義のある影響を及ぼさないと予想される［CTD5.3.3.4-5_1479-0014 試験_206893_2688280］。

ゾンゲルチニブのオメプラゾール（CYP2C19 基質）に対する影響

CYP2C19 の誘導に関する *in vitro* データは 1479-0014 試験計画時に得られていなかったので，1479-0014 試験では，CYP2C19 の基質であるオメプラゾールを含めて評価した。1479-0014 試験では，ゾンゲルチニブの併用とは無関係に，オメプラゾールの吸収を表すパラメータ（C_{max}）の個体間及び個体内変動が大きかったため，CYP2C19 に対する相互作用薬としてのゾンゲルチニブについては解釈できなかった［CTD5.3.3.4-5_1479-0014 試験_206893_2688280］。阻害に関する *in vitro* データ（ゾンゲルチニブの CYP2C19 に対する $K_{i,u}$ 0.5 μM）と 120 mg QD での $C_{max,ss}$ が 3.21 μM であることを考慮すると，ゾンゲルチニブが CYP2C19 の基質となる薬剤と臨床的に問題となる相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられる。以上より，ゾンゲルチニブと CYP2C19 の *in vivo* で相互作用が生じる可能性は低い。オメプラゾールとの臨床薬物相互作用試験を再度実施する予定はない。

3.4.3 ゾンゲルチニブの膜透過性，能動輸送及びトランスポーター阻害

トランスポーター基質としてのゾンゲルチニブ

ゾンゲルチニブが主要なヒト取込み及び排出トランスポーターの基質となる可能性を *in vitro* で検討した［CTD 4.2.2.6-01_n00282184］。Caco-2 細胞単層におけるゾンゲルチニブの見かけの膜透過性は，2%ウシ血清アルブミン（BSA）存在下で中程度（見かけの透過係数［P_{app}］：6.8～9.0×10^{-6} cm/sec）であり，efflux ratio（ER）は 2.1 であった。また，BSA 非存在下での膜透過性は高く（P_{app} 値：16～20×10^{-6} cm/sec），efflux ratio は 1.3 未満であった。ゾンゲルチニブは，取込みトランスポーターである OATP1B1 又は OATP1B3 の基質ではない。efflux ratio が 2.1 と，基質とする定義の閾値（efflux ratio の閾値：2 超）をわずかに上回ることから，ゾンゲルチニブは，*in vitro*

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

において排出トランスポーターである P-gp 及び BCRP の弱い基質である。しかし，ゾンゲルチニブは P-gp 及び BCRP の基質であるにもかかわらず，ヒトにおける経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは 76%と高く，ヒトに 60～360 mg QD 経口投与したときの定常状態における血漿中曝露量はほぼ用量に比例して増加する。また，ゾンゲルチニブを CYP3A4，P-gp 及び BCRP 阻害剤であるイトラコナゾール［CTD 5.4-74_R24-3927］と併用すると，ゾンゲルチニブの曝露量がわずかに増加した（C_{max}：27%増加；$AUC_{0-\infty}$：41%増加）。この作用は主に CYP3A4 阻害に起因すると考えられる（詳細は 2.3.1 項参照）。したがって，ゾンゲルチニブの吸収における P-gp 及び BCRP の役割は小さいと考えられる。これはさらに PBPK モデルによっても裏付けられ，本モデル内で P-gp 活性を変えてもゾンゲルチニブの曝露量の変化は無視できる程度である。したがって，ゾンゲルチニブと P-gp 及び/又は BCRP 阻害剤の併用により臨床的に問題となるゾンゲルチニブの曝露量の増加は生じないと考えられる。

トランスポーター基質に対するゾンゲルチニブの作用

In vitro 試験に基づくと，ゾンゲルチニブ 120 mg による臨床的に意味のある P-gp，BCRP，OATP1B1，OATP1B3，MATE1 及び MATE2-K 阻害の可能性がある。データを表 3.4.3: 1 にまとめる。

表 3.4.3: 1　主要な薬物トランスポーターの潜在的な基質又は阻害剤としてのゾンゲルチニブのプロファイル（$C_{max,ss}$ 及び用量の閾値を含む）

Transporter		**Substrate**	**Inhibition**		
			Normalized IC_{50} (μM) [a]	**Threshold $C_{max,ss}$ (μM)** [b]	**Threshold Dose (mg)** [c]
ABC transporter	**P-gp**	Yes	0.14	**0.28**	0.18
	BCRP	Yes	0.080	**0.16**	0.10
SLC transporter	**OATP1B1**	No	0.18	**Possible** [d]	N.A. [e]
	OATP1B3	No	0.094	**Possible** [d]	N.A.
	OAT1	N.D. [f]	>1.6 [g]	≥16	N.A.
	OAT3	N.D.	>1.6 [g]	≥16	N.A.
	OCT2	N.D.	>1.6 [g]	≥16	N.A.
	MATE1	N.D.	0.74	**1.48**	N.A.
	MATE2-K	N.D.	0.60	**1.19**	N.A.

a　補正 IC_{50} 値は（理論上濃度ではなく）回収した培地濃度に基づいて算出した
b　消化管トランスポーター阻害の用量の閾値
c　$C_{max,ss}$ の閾値は EMA の最も保守的なガイダンスに基づく
d　120 mg QD での門脈濃度の推定値（$C_{max,ss}$：3.21 μM）に基づくと，ゾンゲルチニブによる臨床的に意味のある OATP1B1 及び OATP1B3 阻害の可能性が予想される
e　N.A.（該当せず）（これらのトランスポーターは GI 管内で発現していない又は重要ではない）
f　N.D.（測定せず）（腎排泄はゾンゲルチニブの消失経路として重要ではない［投与量の約 0.2%］ため，腎トランスポーターの阻害がゾンゲルチニブの曝露量に影響を及ぼすとは考えられない）
g　ゾンゲルチニブは，検討した最高濃度である 1.6 μM（測定値）までの濃度で，50%を超える OAT1，OAT3 又は OCT2 阻害をもたらなかったため，IC_{50} 値は 1.6 μM 超と推定された

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

In vivo 試験の結果

ゾンゲルチニブによる *in vivo* でのトランスポーター阻害を評価するため，ダビガトラン（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）を含むトランスポーター基質カクテルを用いた試験（1479-0015 試験）を実施した。

ゾンゲルチニブのダビガトランエテキシラート（P-gp 基質）に対する影響

ゾンゲルチニブ 120 mg の単回投与併用下でダビガトラ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，ダビガトランの C_{max} が 24%（90%CI：-4%，60%）増加し，AUC が 34%（90%CI：6%，70%）増加した。全体として，ゾンゲルチニブの併用投与により生じたダビガトランの曝露の変化により，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 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［CTD5.3.3.4-6_1479-0015 試験_206893_3075312］。

ゾンゲルチニブのフロセミド（OAT1/OAT3 基質及び BCRP 基質）に対する影響

ゾンゲルチニブ 120 mg QD 併用下で OAT1 及び OAT3 の基質であるフロセミド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，フロセミドの C_{max} が 50%（90%CI：16%，93%）増加し，$AUC_{0-\infty}$が 38%（90%CI：20%，58%）増加した。フロセミド（$CL_{R,0-24}$）の腎クリアランスはわずかに（7%）減少し，fe_{0-24} は約 40%増加した［CTD5.3.3.4-6_1479-0015 試験_206893_3075312］。ゾンゲルチニブがフロセミドの腎クリアランスに及ぼす影響は無視できるほど小さかったことから，腎臓の OAT1 又は OAT3 トランスポーターに対して意義のある阻害はしないことが示唆された。しかしながら，フロセミドの腎クリアランスに意義のある変化はなく，fe_{0-24} の増加とともに曝露が増加したことから，腸管でゾンゲルチニブが排出トランスポーターである BCRP を阻害している可能性が考えられる。フロセミドは最近，BCRP の基質であることが同定され［CTD 5.4-114_R24-4751］，ゾンゲルチニブによる腸管での BCRP 阻害が *in vitro* 及び *in vivo* で示されている（後述のロスバスタチンとの DDI に関するデータを参照）。これらの結果から，ゾンゲルチニブは OAT1 及び OAT3 の基質となる薬物の曝露に対して臨床的に意義のある影響を及ぼさないと予想される。

ゾンゲルチニブのメトホルミン（OCT2, MATE-1, MATE-2K 基質）に対する影響

ゾンゲルチニブの 120 mg QD 併用下で OCT2，MATE-1 及び MATE-2K の基質であるメトホルミ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，メトホルミンの C_{max} が 24%（90%CI：-32%，-16%），AUC が 17%（90%CI：-24%，-10%）とわずかに減少した。メトホルミンの腎クリアランス（$CL_{R,\ 0-24}$）は 8%とわずかに減少し，尿中排泄率（fe_{0-24}）は約 24%減少した［CTD5.3.3.4-6_1479-0015 試験_206893_3075312］。

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

メトホルミンの $CL_{R,0-24}$ に問題となるような変化は認められなかったことから，OCT2，MATE-1，MATE-2K のような腎のトランスポーターが阻害される可能性は低いと考えられる。ゾンゲルチニブ併用下での尿中排泄率の低下やメトホルミンの C_{max} 及び AUC のわずかな減少は，メトホルミンの吸収のわずかな低下に起因する可能性がある。このメトホルミンとゾンゲルチニブの相互作用の機序は不明である。

これらの結果から，ゾンゲルチニブは OCT2，MATE-1 及び MATE-2K の基質となる薬物の曝露に対して臨床的に意義のある影響を及ぼさないと考えられる。

ゾンゲルチニブのロスバスタチン（BCRP, OATP1B1, OATP1B3 基質）に対する影響

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（90%CI：2.47，3.68），AUC が 2.3 倍（90%CI：1.96，2.71）増加した。ロスバスタチンの $CL_{R,\ 0-24}$ はわずかに減少した（7%）一方，fe_{0-24} は約 148%増加した［CTD5.3.3.4-6_1479-0015 試験_206893_3075312］。

ICH M12 DDI ガイドラインで推奨されているように，肝臓の OATP1B1/1B3 阻害の評価のための内因性バイオマーカーとしてコプロポルフィリン I（CPI）の血漿中濃度を評価した。このバイオマーカーでベースラインと比較した AUC 比の上昇が 25%（又は 1.25）を下回る場合，OATP1B1/1B3 阻害を介した臨床における DDI の可能性は低いと考えられる。

Beamion LUNG-1 試験で，コプロポルフィルン I（CPI）及びコプロポルフィルン III（CPIII）の血漿中濃度を測定した。CPI 又は CPIII は，ゾンゲルチニブ 60～360 mg QD 反復経口投与によって有意な変化を示さなかった。データから，*in vivo* での OATP1B1/1B3 阻害作用はない又は弱いことが示唆された［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760］。1479-0015 試験におけるゾンゲルチニブ 120 mg QD 併用下では，ゾンゲルチニブ非併用下と比較して，CP I の C_{max} は 6%，AUC_{0-tz} は 14%低かった（調整後幾何平均値）。以上より，ゾンゲルチニブが肝臓での取り込みトランスポーターOATP1B1/1B3 に対して，臨床的に問題となるような阻害を引き起こす可能性は低いと考えられる。

これらの結果は，ゾンゲルチニブ併用投与下でロスバスタチンの吸収又はバイオアベイラビリティは増加し，ゾンゲルチニブが腸管において排出トランスポーターである BCRP を阻害することを示している。したがって，ゾンゲルチニブとの併用により，影響を受けやすい BCRP の基質である薬剤の曝露が臨床的に意義のある程度まで上昇すると予想される。併用投与は推奨されず，他の薬剤への切替えを考慮すべきである。併用投与が避けられない場合は，副作用の発現について患者を注意深くモニタリングすべきであり，併用する BCRP の基質である薬剤の添文の推奨事項に従うべきである。

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

OATP1B1 又は OATP1B3 の基質となる薬剤と併用する場合の併用薬のゾンゲルチニブの用量調節は不要である。

3.5 薬力学

3.5.1 薬力学/標的結合バイオマーカー

薬力学/標的結合マーカーの結果は探索的なものであり，Beamion LUNG-1 の治験総括報告書に記載する。

第 Ia 相では，投与前及び投与下のペア生検検体を用いて，薬力学/標的制御マーカー（pHER2，DUSP6 mRNA，Ki-67）を評価した。第 Ia 相における探索的評価の目的は，ゾンゲルチニブが腫瘍に到達し，HER2 受容体に作用すると，1）メカニズムから予測され非臨床モデルで示されたように，標的のリン酸化体（pHER2）を抑制し，2）pHER2 活性のサロゲートマーカーとなり得る HER2 受容体シグナル伝達経路下流での DUSP6 転写を制御することにより，細胞増殖・分化を停止させ，3）薬物活性のサロゲートマーカーである Ki-67 値の低下（腫瘍細胞増殖の抑制を示す）をもたらすことを実証することであった。

- 評価した 15 ペアの検体のうち 13 ペアにおいて，投与後，Ki-67 が低下しており，腫瘍の増殖が抑制されたことが示唆された。
- 評価した 15 ペアの検体のうち 9 ペアにおいて，投与下で DUSP6 mRNA が低下した。この結果は，ゾンゲルチニブによって DUSP6 mRNA が有意に低下した *in vitro* データと一致している（IB［CTD 1.13.4.01-03_c32836122_5.1.1.2 項］参照）。

第 Ia 相及び第 Ib 相では，HER2 受容体の可溶性細胞外ドメイン（sHER2-ECD）及び ctDNA 中の最大バリアントアレル頻度（MaxVAF）の測定のため，血液試料を縦断的に採取した。

- 部分奏効（PR）例及び安定（SD）例では，sHER2-ECD の低値のシェディングが認められ，進行（PD）例はサンプルサイズが小さかったため，結論は得られなかった。sHER2-ECD のシェディング動態及び動態と腫瘍の生物学的特性との関係は十分には解明されておらず，今後の検討が必要である。
- 第 Ia 相及び第 Ib 相において奏効（CR）例及び安定（SD）例では第 1 サイクル内で MaxVAF が減少する傾向が認められたが，これは，反応の早期マーカーとしての ctDNA の可能性を示した他の公表文献と合致している。さらなる解析を計画している。

3.5.2 QT 間隔に対する影響

非臨床データに基づくと，癌患者において，ゾンゲルチニブが 120 mg QD での曝露量で hERG チャネルと相互作用する可能性は低い［CTD 4.2.1.3-02_n00282101］。したがって，ゾンゲルチニブによる催不整脈作用の可能性は極めて低い。

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

Beamion LUNG-1 試験の癌患者を対象に，15～150 mg BID 及び 60～360 mg QD の用量範囲全体にわたり，初回投与後及び定常状態で PK 採血に時間を合わせて 3 回測定した心電図の中央判定に基づいて，心電図の曝露-反応解析を実施した（2.1.2 項）。癌患者におけるゾンゲルチニブの血漿中濃度と QTcF のベースラインからの変化量の関係を解析したところ，360 mg QD までの用量で，ΔQTcF の両側 90%CI の上限は 10 msec 未満であった。

QTcF のベースラインからの平均変化量の予測値の最大値は，360 mg QD 群での $C_{max,ss}$（gMean）の最高値に相当する値で，2.2 msec（両側 90%CI の上限の最大値は 3.6 msec）であった。心拍数（HR）については，すべてのサイクルのすべての治療中データに基づくと，HR のベースラインからの平均変化量の予測値は，360 mg QD 群での $C_{max,ss}$（gMean）の最高値に相当する値で，4.5 回/分であった。これらの知見から，ゾンゲルチニブは，検討した 360 mg QD までの用量での曝露量で，規制当局が関心をもつ基準値レベルを超える QT 延長も心拍数への重要な影響も引き起こさないという結論が裏付けられる。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［CTD 2.7.4］に示す。

3.6 曝露 - 有効性解析

RECIST 1.1 に基づく BICR により評価された OR，DOR 及び PFS について，第 Ib 相コホート 1 及びコホート 5 の 120 mg QD 又は 240 mg QD 投与を受けた患者 171 名から得られたデータを解析した。6 週目及び 12 週目の早期腫瘍縮小並びに非 CNS 病変の最大腫瘍縮小率について，RECIST 1.1 に基づく治験担当医師の評価によるデータを視覚的に探索した。第 Ia 相（15～150 mg BID 及び 60～360 mg QD）及び第 Ib 相のコホート 1 及びコホート 5（120 mg 及び 240 mg QD）の広範な用量範囲から得られた NSCLC 患者 222 名のデータを対象に解析を行った。

コホート 1 では，120 mg QD 及び 240 mg QD での曝露量の範囲を通じて，臨床的に意味のある曝露-DOR 又は曝露-PFS 関係は認められなかった。解析時点では，コホート 5 の DOR 及び PFS に関するデータは治療期間が十分ではなく，当該コホートについて結論を得ることができなかった。曝露量の四分位別（コホート 1 における 120 mg 及び 240 mg QD で検討）の OR を探索したところ，ゾンゲルチニブの曝露量が高いほど奏効例の割合が高かった。この傾向は曝露量の四分位が最低の群（ORR : 46%）で顕著であったが，それより曝露の高い四分位群では曝露量の増加に伴う ORR の増加は緩やかであった（3 つの四分位を通じた ORR：75%～87%）。曝露-OR 関係のロジスティック回帰分析に基づくと，120 mg 及び 240 mg QD での曝露量の中央値（5 パーセンタイル，95 パーセンタイル）での奏効例の割合の推定値は，それぞれ 65%（90%PI : 35%，85%）及び 87%（90%PI：68%，95%）であった。OR の最終モデルのモデル診断を行った結果，観測データの予測性は十分であった。ただし，ロジスティック回帰の一般的な限界として，曝露量範囲の下端及び上端での観測値がロジスティック回帰の傾きに大きく影響し，潜在的な外れ値が大きな影響を及ぼす可能性がある。さらに，特にデータが限られている場合，評価する曝露量範囲の下端及び上端での予測の信頼性が低い可能性がある。本解析でも，曝露量の 2.5 パーセンタイル（コホート

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

1 の 137 名中 4 名）を除外するだけで，曝露量が増加すると ORR も増加する傾向を示していた関係性が弱くなり，統計学的有意性が失われる（すべてのデータを使用した場合の p=0.00873 に対し，p>0.05［図 2.7.1: 2］）ことが感度分析で示された（［CTD 5.3.3.5-02_1479-0001 試験_c44247870_Figure A2-3～A2-4］参照）。また，このモデルは，曝露-OR 関係に単調性を仮定しているため，評価した曝露量範囲の上端では ORR の予測が実際よりも高くなる可能性がある。したがって，評価した曝露量範囲の下端及び上端での ORR 推定値は慎重に解釈する必要がある。コホート 5 については，曝露量の範囲が限られており（コホート 5 の患者のうち 79%は 120 mg QD 投与を受けた），患者数が少なかったため，曝露量と OR の関係に関する結論は得られなかった。6 週目及び 12 週目の早期腫瘍縮小及び最大腫瘍縮小に関する視覚的な解析では，血漿中曝露量とこれらの評価項目との間に正の相関が認められ，120 mg QD 及び 240 mg QD での曝露量レベル付近ではプラトーに達し始めた。

内因性又は外因性要因による曝露‐ORR 関係及び曝露‐DOR 関係への有意な影響は認められなかった。

ゾンゲルチニブの曝露量を減少させる要因は，主に有効性の結果に影響を及ぼし得るため，これらの共変量効果について，以下に考察する。極めて体重の高い患者（110 kg 以上）又は中程度の CYP3A4 誘導剤の併用を要する患者については，それぞれ PopPK 解析（［CTD 5.3.3.5-01_1479-0001 試験_c44247865］，2.5 項）及び PBPK モデリング（［CTD 5.3.3.5-03_c44842476］，2.6 項）において，ゾンゲルチニブの曝露量が最大 30%減少すると予測された。DOR に対する曝露量の有意な影響はないため，曝露量が 30%減少しても DOR に対する重要な影響はないと考えられる。ORR については，120 mg QD での曝露量（中央値）での ORR 推定値は 65%（90%CI : 55%，73%）であるのに対し，曝露量が 30%減少すると ORR 推定値は 47%（90%CI : 33%，65%）となった。ORR の点推定値は減少するが，信頼区間の重複は顕著である。また，曝露量が 30%減少したときの ORR の結果は，評価した曝露量範囲の下端付近の結果であるため，慎重に解釈する必要がある。これらの結果を総合すると，ゾンゲルチニブの曝露量を減少させる共変量（高体重又は中程度の CYP3A4 誘導剤の併用）は，ゾンゲルチニブの有効性に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと結論付けられた。

以上，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，臨床的に意味のある曝露‐DOR 又は曝露‐PFS 関係は認められなかった。ゾンゲルチニブの曝露量が高いほど，ORR が高く，評価した曝露量範囲の下端ではわずかに低かった。上述したとおり，データが限られていることから，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。

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

3.7 曝露 - 安全性解析

Beamion LUNG-1 試験第 Ia 相及び第 Ib 相（全コホート）の患者 441 名のデータに基づいて，曝露 - 安全性解析を実施した。

薬物曝露量が高いほど，下痢（すべてのグレード及びグレード 2 以上），発疹（すべてのグレード及びグレード 2 以上），すべての有害事象（グレード 2 以上）及び用量減量又は投与中断に至った有害事象発現までの期間が短く，発現リスクが高かった。下痢（すべてのグレード）の発現期間については，わずかな曝露依存性が認められた。用量制限毒性，発疹（すべてのグレード及びグレード 2 以上）及び特に注目すべき有害事象については，主に曝露量の四分位が最も高い（240 mg QD 以上での曝露量）群において，発現までの期間が短く，発現割合が高かった。下痢（グレード 3 以上），肝機能関連の臨床検査所見（すべてのグレード，グレード 2 以上及びグレード 3 以上），発疹（グレード 3 以上），重篤な有害事象及びすべての有害事象（すべてのグレード及びグレード 3 以上）などのその他の安全性事象には明らかな曝露量依存性は認められなかった。ただし，Beamion LUNG-1 試験ではグレードの高い発疹（グレード 3 以上）（0.7%）又は下痢（グレード 3 以上）（3.1%）を発現した被験者数は限られていた［CTD 2.7.4］。

安全性評価項目である下痢（グレード 2 以上），肝機能関連の臨床検査所見（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った有害事象を，Cox 比例ハザードモデルによってさらに探索した。その後，曝露 - 安全性関係に対する内因性要因及び外因性要因の影響を評価した。

120 mg QD 及び 240 mg QD での曝露量の中央値（5 パーセンタイル，95 パーセンタイル）で推定した 25 週目までの発現割合は，下痢（グレード 2 以上）がそれぞれ 10%（90%PI：8.0%，16%）及び 17%（90%PI：11%，38%）であった。肝機能関連の臨床検査所見（グレード 2 以上）の発現割合は，120 mg QD 及び 240 mg QD でそれぞれ 16%（90%PI：14%，20%）及び 21%（90%PI：16%，33%）であった。用量減量又は投与中断に至った有害事象がそれぞれ 27%（90%PI：23%，34%）及び 36%（90%PI：27%，56%）であった。120 mg QD 及び 240 mg QD の曝露量の範囲を通じて，顕著な曝露依存性は認められなかった。

曝露 - 安全性関係に対する内因性要因及び外因性要因の影響を評価したところ，コホート 5 の患者（N=39）は，Beamion LUNG-1 のその他の患者（N=402）と比べて，解析データセットの生存期間の中央値の時点におけるゾンゲルチニブ投与期間中の用量減量又は投与中断に至る有害事象発現のリスクが 13%低いと推定された。ただし，コホート 5 の治療期間はコホート 1 と比べて短かったため，解析時点では，検出された共変量効果に関する明確な結論は得られなかった。また，肝転移のある患者は，肝転移のない患者と比べて，すべての有害事象（グレード 3 以上）の発現リスクが平均 7.4%高く（絶対変化），ECOG PS が 1 の患者は，0 の患者と比べて，すべての有害事象（グレード 3 以上）の発現リスクが 9.3%高いと推定された。全体として，これらの共変量効

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

果は，臨床的に意味があるとはみなされなかった。曝露 - 下痢（グレード 2 以上）関係及び曝露 - 肝機能関連の臨床検査所見（グレード 2 以上）関係に対する内因性又は外因性要因の影響は認められなかった。

ゾンゲルチニブの曝露量を増加させる要因は，主に安全性の結果に影響を及ぼすと考えられるため，これらの共変量効果について以下に考察する。低体重（50 kg 未満）の患者又は強力な CYP3A4 阻害剤の併用を要する患者については，それぞれ PopPK 解析（［CTD 5.3.3.5-01_1479-0001 試験_c44247865］，2.5 項）及び 1479-0004 試験（2.3.1 項）において，ゾンゲルチニブの曝露量が最大 30%及び 40%増加すると推定された。25 週以内に下痢（グレード 2 以上）を発現する確率は，120 mg QD での曝露量（中央値）が 40%増加すると，10%（90%CI : 7.0%，13%）から 13%（90%CI : 10%，15%）に増加すると推定された。25 週目までに用量減量又は投与中断に至る有害事象を発現する確率は，120 mg QD での曝露量（中央値）が 40%増加すると，27%（90%CI：22%，31%）から 30%（90%CI：26%，34%）に増加すると推定された。

肝機能関連の臨床検査所見（グレード 2 以上）及びすべての有害事象（グレード 3 以上）の発現確率は，曝露量が 40%増加すると 3%未満の増加を示すと推定され，90%CI は重複していた。

全体として，ゾンゲルチニブの曝露を増加させる共変量（低体重又は強力な CYP3A4 阻害剤の併用）は，ゾンゲルチニブの安全性に，臨床的に問題となる影響を及ぼさないと結論付けられた。

以上より，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，240 mg QD 投与よりも良好な忍容性プロファイルを示すと考えられる。Beamion LUNG-1 試験での頻度は限られていたが，発疹や下痢などグレードの高い（グレード 3 以上）安全性事象については，120 mg QD と 240 mg QD で安全性プロファイルは同様であった。

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

4. 特別な試験

該当なし

5. 参考文献

P19-01288 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 5.4-08)

P24-05985 European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use: ICH M12 guideline on drug interaction studies: step 5 (21 May 2024, EMA/CHMP/ICH/652460/2022). https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-m12-guideline-d rug-interaction-studies-step-5_en.pdf (access date: 2024-08-28); 2024. (CTD 5.4-23)

R08-0437 Garnett CE, Beasley N, Bhattaram VA, Jadhav PR, Madabushi R. Stockbridge N Tornoe CWWang Y Zhu H Gobburu JV. Concentration-QT relationships play a key role in the evaluation of proarrhythmic risk during regulatory review. J Clin Pharmacol; 48, p. 13-18; 2008. (CTD 5.4-69)

R13-2016 Williams JA, Hyland R, Jones BC, Smith DA, Hurst S, Goosen TC, Peterkin V, Koup JR, Ball SE. Drug-drug interactions for UDP-glucuronosyltransferase substrates: a pharmacokinetic explanation for typically observed low exposure (AUCI/AUC) ratios. Drug Metab Dispos; 32(11), p. 1201-1208; 2004. (R13-2016)

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)

R20-2297 Guidance for industry: safety testing of drug metabolites (March 2020, pharmacology/toxicology, revision 2). https://www.fda.gov/media/72279/download (access date: 2020-07-20); 2020. (CTD 4.3-14)

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

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

R24-3841 Skibinsk DAG, Jones LA, Zhu YO, Xue LW, Au B, Lee B et al. Induction of human T-celland cytokine responses following vaccination with a novel influenza vaccine. Sci Rep; 8, p. 18007; 2018. (CTD 5.4-73)

R24-3927 Vermeer LMM, Isringhausen CD, Ogilvie BW, Buckley DB. Evaluation of ketoconazole and its alternative clinical CYP3A4/5 inhibitors as inhibitors of drug transporters: the *in vitro* effects of ketoconazole, ritonavir, clarithromycin, and itraconazole on 13 clinically-relevant drug transporters. Drug Metab Dispos; 44(3), p. 453-459; 2016. (CTD 5.4-74)

R24-4751 Chapa R, Li CY, Basit A, et al. Contribution of uptake and efflux transporters to oral pharmacokinetics of furosemide. ACS Omega 2020; 5(51),32939-32950 (CTD 5.4-114)

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

6. 付録

6.1 本文中には含めないが，引用する表

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

表 6.1: 1 Beamion LUNG-1 試験第 Ia 相用量漸増期 QD 投与群における初回投与後のゾンゲルチニブの薬物動態パラメータ

Type of Trial/Trial no: PK / **1479-0001** (Phase Ia dose escalation)									
Trial Objectives: The main objectives of the Phase Ia part of this trial were to: A) Investigate the safety, tolerability, and pharmacokinetics (PK) of escalating doses of zongertinib as monotherapy (administered orally twice daily [BID] or once daily [QD]) in patients with advanced and/or metastatic solid tumors harboring human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) aberrations and B) Determine the maximum tolerated dose (MTD) and/or the recommended Phase II dose (RP2D) of zongertinib monotherapy administered orally in any studied regimen.									
Trial Design: Open-label, dose escalation, zongertinib administered orally as monotherapy once or twice daily									
Route/dosage form: Oral, tablet									
Trial subjects: Male and Female patients									
Treatments (Dose, regimen, cycle) [Product ID] *	**Subjects**	**Results - Trial Parameters [unit] Geometric mean (% gCV)**							
		C_{max} [nmol/L]	t_{max}[1] [h]	$AUC_{0-\infty}$ [h*nmol/L]	AUC_{0-24} [h*nmol/L]	AUC_{0-tz} [h*nmol/L]	$t_{1/2}$ [h]	V_z/F [L]	CL/F [mL/min]
60 mg, QD C1,D1	4	1020 (44.2)	1.99 (1.97 – 2.05)	10000 (38.7)	8240 (37.0)	8340 (36.8)	9.41 (17.4)	152 (37.2)	186 (38.7)
120 mg, QD C1,D1	3	1610 (75.1)	3.03 (2.03 – 3.95)	17300 (61.8)	14000 (61.8)	14200 (62.4)	9.51 (9.87)	178 (63.3)	216 (61.8)
180 mg, QD C1,D1	24	4050 (45.0)	2.97 (0.983 – 7.98)	45200 (47.2)[2]	37600 (45.8)[2]	38300 (44.3)	9.03 (19.5)[2]	96.8 (45.9)[2]	124 (47.2)[2]

1 中央値（範囲）
2 n=22
3 n=15
4 n=24
5 n=25
* 製剤 ID 及びロット ID については［CTD 3.2.P.2.1「治験製剤及びロット」］参照

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

表 6.1: 1 Beamion LUNG-1 試験第 Ia 相用量漸増期 QD 投与群における初回投与後のゾンゲルチニブの薬物動態パラメータ（続き）

Type of Trial/Trial no: PK / **1479-0001** (Phase Ia dose escalation)									
Trial Objectives: The main objectives of the Phase Ia part of this trial were to: A) Investigate the safety, tolerability, and pharmacokinetics (PK) of escalating doses of zongertinib as monotherapy (administered orally twice daily [BID] or once daily [QD]) in patients with advanced and/or metastatic solid tumors harboring human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) aberrations and B) Determine the maximum tolerated dose (MTD) and/or the recommended Phase II dose (RP2D) of zongertinib monotherapy administered orally in any studied regimen.									
Trial Design: Open-label, dose escalation, zongertinib administered orally as monotherapy once or twice daily									
Route/dosage form: Oral, tablet									
Trial subjects: Male and Female patients									
Treatments (Dose, regimen, cycle) [Product ID] *	**Subjects**	**Results - Trial Parameters [unit] Geometric mean (% gCV)**							
		C_{max} [nmol/L]	t_{max}[1] [h]	$AUC_{0-\infty}$ [h*nmol/L]	AUC_{0-24} [h*nmol/L]	AUC_{0-tz} [h*nmol/L]	$t_{1/2}$ [h]	V_z/F [L]	CL/F [mL/min]
240 mg, QD C1,D1	17	3630 (45.1)	2.07 (0.967 – 5.95)	41100 (49.7)[3]	33900 (48.9)[3]	32500 (47.2)	9.19 (29.3)[3]	144 (57.0)[3]	182 (49.7)[3]
300 mg, QD C1,D1	26	3950 (51.5)	2.52 (0.567 – 6.17)	48700 (53.9)[4]	40900 (53.2)[5]	38600 (60.6)	9.04 (27.5)[4]	150 (57.7)[4]	192 (53.9)[4]
360 mg, QD C1,D1	10	6760 (31.2)	2.54 (1.98 – 3.08)	84500 (25.6)	70000 (23.2)	70100 (22.9)	8.97 (18.5)	103 (24.5)	133 (25.6)

1 中央値（範囲）
2 n=22
3 n=15
4 n=24
5 n=25
* 製剤 ID 及びロット ID については［CTD 3.2.P.2.1「治験製剤及びロット」］参照

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

表 6.1: 2 Beamion LUNG-1 試験第 Ia 相用量漸増期 QD 投与群における反復投与後（15 日目）のゾンゲルチニブの薬物動態パラメータ

Type of Trial/Trial no: PK / **1479-0001** (Phase Ia dose escalation)									
Trial Objectives: The main objectives of the Phase Ia part of this trial were to: A) Investigate the safety, tolerability, and pharmacokinetics (PK) of escalating doses of zongertinib as monotherapy (administered orally twice daily [BID] or once daily [QD]) in patients with advanced and/or metastatic solid tumors harboring human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) aberrations and B) Determine the maximum tolerated dose (MTD) and/or the recommended Phase II dose (RP2D) of zongertinib monotherapy administered orally in any studied regimen.									
Trial Design: Open-label, dose escalation, zongertinib administered orally as monotherapy once or twice daily									
Route/dosage form: Oral, tablet									
Trial subjects: Male and Female patients									
Treatments (Dose, regimen, cycle) [Product ID][1] *	**Subjects**	**Results - Trial Parameters [unit] Geometric mean (% gCV)**							
		$C_{max,ss}$ [nmol/L]	$t_{max,ss}$[1] [h]	$AUC_{0-\infty}$ [h*nmol/L]	$AUC_{Tau,ss}$ [h*nmol/L]	$AUC_{0-tz,ss}$ [h*nmol/L]	$t_{1/2,ss}$ [h]	V_z/F_{ss} [L]	CL/F_{ss} [mL/min]
60 mg, QD C1, D15	4	1230 (54.3)	2.04 (1.07 – 2.93)	---	11600 (48.4)	---	9.37 (15.2)	130 (51.9)	161 (48.4)
120 mg, QD C1, D15	3	2830 (20.6)	2.05 (1.03 – 3.97)	---	28900 (23.2)	---	8.52 (9.39)	95.3 (26.6)	129 (23.2)
180 mg, QD C1, D15	4	3770 (58.0)	2.54 (1.08 – 3.03)	---	35800 (41.5)	---	8.63 (13.5)	117 (55.4)	157 (41.5)
240 mg, QD C1, D15	17	4760 (41.4)	2.95 (1.03 - 6.00)	---	52100 (43.2)	---	9.58 (30.1)	119 (46.6)	143 (43.2)
300 mg, QD C1, D15	22	5170 (44.7)	2.08 (1.08 – 11.8)	---	56400 (42.6)[2]	---	9.86 (23.7)[2]	141 (51.9)[2]	165 (42.6)[2]
360 mg, QD C1, D15	9	7150 (42.0)	2.98 (1.02 – 4.00)	---	79800 (30.6)	---	11.3 (30.9)	138 (53.2)	140 (30.6)

* 製剤 ID 及びロット ID については［CTD 3.2.P.2.1「治験製剤及びロット」］参照

1 中央値（範囲）

2 n=20

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

表 6.1: 3 Beamion LUNG-1 試験第 Ia 相用量漸増期 BID 投与群における初回投与後のゾンゲルチニブの薬物動態パラメータ

Type of Trial/Trial no: PK / **1479-0001** (Phase Ia dose escalation)									
Trial Objectives: The main objectives of the Phase Ia part of this trial were to: A) Investigate the safety, tolerability, and pharmacokinetics (PK) of escalating doses of zongertinib as monotherapy (administered orally twice daily [BID] or once daily [QD]) in patients with advanced and/or metastatic solid tumors harboring human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) aberrations and B) Determine the maximum tolerated dose (MTD) and/or the recommended Phase II dose (RP2D) of zongertinib monotherapy administered orally in any studied regimen.									
Trial Design: Open-label, dose escalation, zongertinib administered orally as monotherapy once or twice daily									
Route/dosage form: Oral, tablet									
Trial subjects: Male and Female patients									
Treatments (Dose, regimen, cycle) [Product ID]*	**Subjects**	**Results - Trial Parameters [unit] Geometric mean (% gCV)**							
		C_{max} [nmol/L]	t_{max}[1] [h]	$AUC_{0-\infty}$ [h*nmol/L]	AUC_{0-12} [h*nmol/L]	AUC_{0-tz} [h*nmol/L]	$t_{1/2}$ [h]	V_z/F [L]	CL/F [mL/min]
15 mg, BID C1, D1	3	76.6 (133)	2.08 (2.02 – 8.03)	1920 (54.7)	521 (104)	1350 (78.4)	25.3 (54.9)	532 (118)	243 (54.7)
30 mg, BID C1, D1	1	296	1.98	4470	1670	3610	19.4	351	209
60 mg, BID C1	2	261 (372)	2.48 (0.950 – 4.00)	4200 (116)	1670 (254)	3510 (151)	17.2 (52.9)	663 (256)	445 (116)
100 mg, BID C1, D1	2	242 (4280)	4.58 (3.03 – 6.12)	6050 (379)	2030 (2300)	4160 (958)	23.5 (158)	1050 (4640)	514 (379)
150 mg, BID C1, D1	1	6350	1.98	55100	35900	53000	11.2	82.1	84.8

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

表 6.1: 4 Beamion LUNG-1 試験第 Ia 相用量漸増期 BID 投与群における反復投与後（15 日目）のゾンゲルチニブの薬物動態パラメータ

Type of Trial/Trial no: PK / **1479-0001** (Phase Ia dose escalation)									
Trial Objectives: The main objectives of the Phase Ia part of this trial were to: A) Investigate the safety, tolerability, and pharmacokinetics (PK) of escalating doses of zongertinib as monotherapy (administered orally twice daily [BID] or once daily [QD]) in patients with advanced and/or metastatic solid tumors harboring human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) aberrations and B) Determine the maximum tolerated dose (MTD) and/or the recommended Phase II dose (RP2D) of zongertinib monotherapy administered orally in any studied regimen.									
Trial Design: Open-label, dose escalation, zongertinib administered orally as monotherapy once or twice daily									
Route/dosage form: Oral, tablet									
Trial subjects: Male and Female patients									
Treatments (Dose, regimen, cycle) [Product ID]*	**Subjects**	**Results - Trial Parameters [unit] Geometric mean (% gCV)**							
		$C_{max,ss}$ [nmol/L]	$t_{max,ss}$[1] [h]	$AUC_{0-\infty}$ [h*nmol/L]	$AUC_{Tau,ss}$ [h*nmol/L]	$AUC_{0-tz,ss}$ [h*nmol/L]	$t_{1/2,ss}$ [h]	V_z/F_{ss} [L]	CL/F_{ss} [mL/min]
15 mg, BID C1,D15	2	522 (28.9)	2.53 (2.08 – 2.98)	---	3750 (37.1)	---	12.2 (2.02)	131 (39.3)	124 (37.1)
30 mg, BID C1, D15	2	1210 (57.7)	2.53 (2.07 – 2.98)	---	9750 (38.5)	---	11.7 (65.2)	96.7 (124)	95.7 (38.5)
60 mg, BID C1, D15	3	897 (39.7)	0.467 (0.00 – 1.07)	---	7210 (52.8)	---	9.15 (26.1)	205 (74.1)	259 (52.8)
100 mg, BID C1, D15	2	2990 (43.9)	1.53 (1.03 – 2.03)	---	20000 (67.4)	---	8.05 (7.80)	109 (57.4)	156 (67.4)
150 mg, BID C1, D15	2	9730 (47.7)	2.03 (2.00 – 2.05)	---	70700 (58.2)	---	8.26 (1.58)	47.2 (60.2)	66.0 (58.2)

* 製剤 ID 及びロット ID については［CTD 3.2.P.2.1「治験製剤及びロット」］参照

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

表 6.1: 5 Beamion LUNG-1 試験第 Ib 相用量拡大期 QD 投与群における初回投与後（1 日目）のゾンゲルチニブの薬物動態パラメータ

Type of Trial/Trial no: PK / **1479-0001** (Phase Ib dose expansion)									
Trial Objectives: The main objective of the Phase Ib part were to assess anti-tumor activity of zongertinib and further evaluate safety, tolerability and pharmacokinetics.									
Trial Design: Open-label, dose expansion, zongertinib administered orally as monotherapy agent once daily									
Route/dosage form: Oral, tablet									
Trial subjects: Male and Female patients									
Treatments (Dose, regimen, cycle) [Product ID]*	**Subjects**	**Results - Trial Parameters [unit] Geometric mean (% gCV)**							
		C_{max} [nmol/L]	t_{max}[1] [h]	$AUC_{0-\infty}$ [h*nmol/L]	AUC_{0-4} [h*nmol/L]	AUC_{0-tz} [h*nmol/L]	$t_{1/2}$ [h]	V_z/F [L]	CL/F [mL/min]
120 mg, QD C1,D1	188	2560 (38.4)	2.07 (0.417 – 6.07)	---	6900 (48.5)[2]	7630 (50.6)	---	---	---
240 mg, QD C1,D1	80	4440 (45.2)	2.17 (1.00 – 6.12)	---	10700 (73.5)[3]	14700 (63.3)	---	---	---

1 中央値（範囲）

2 n=155

3 n=73

* 製剤 ID 及びロット ID については［CTD 3.2.P.2.1「治験製剤及びロット」］参照

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

表 6.1: 6 Beamion LUNG-1 試験第 Ib 相用量拡大期 QD 投与群における反復投与後（15 日目）のゾンゲルチニブの薬物動態パラメータ

Type of Trial/Trial no: PK / **1479-0001** (Phase Ib dose expansion)									
Trial Objectives: The main objective of the Phase Ib part were to assess anti-tumor activity of zongertinib and further evaluate safety, tolerability and pharmacokinetics.									
Trial Design: Open-label, dose expansion, zongertinib administered orally as monotherapy once daily									
Route/dosage form: Oral, tablet									
Trial subjects: Male and Female patients									
Treatments (Dose, regimen, cycle) [Product ID]*	**Subjects**	**Results - Trial Parameters [unit] Geometric mean (% gCV)**							
		$C_{max,ss}$ [nmol/L]	$t_{max,ss}$[1] [h]	$AUC_{0-4,ss}$ [h*nmol/L]	$AUC_{Tau,ss}$[2] [h*nmol/L]	$AUC_{0-tz,ss}$[2] [h*nmol/L]	$t_{1/2,ss}$ [h]	V_z/F_{ss} [L]	CL/F_{ss}[2] [mL/min]
120 mg, QD C1, D15	175	3180 (41.2)	2.05 (0.467 – 7.17)	9480 (43.2)[3]	35600 (39.0)[4]	33900 (52.0)	---	---	105 (39.0)[4]
240 mg, QD C1, D15	75	4810 (51.0)	2.10 (0.483 – 6.02)	14200 (47.3)	56900 (42.5)[5]	56700 (42.3)	---	---	131 (42.5)[5]

* 製剤 ID 及びロット ID については［CTD 3.2.P.2.1「治験製剤及びロット」］参照

1 中央値（範囲）

2 投与前濃度と 24 時間後の濃度を同じとして求めた

3 n=174

4 n=169

5 n=74

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

表 6.1: 7 Beamion LUNG-1 試験第 Ib 相用量拡大期コホート群における初回投与後のゾンゲルチニブの薬物動態パラメータ

Type of Trial/Trial no: PK / **1479-0001** (Phase Ib dose expansion)									
Trial Objectives: The main objective of the Phase Ib part were to assess anti-tumor activity of zongertinib and further evaluate safety, tolerability and pharmacokinetics.									
Trial Design: Open-label, dose expansion, zongertinib administered orally as monotherapy once daily									
Route/dosage form: Oral, tablet									
Trial subjects: Male and Female patients									
Treatments (Dose, regimen, cycle) [Product ID]*	**Subjects**	**Results - Trial Parameters [unit] Geometric mean (% gCV)**							
		C_{max} [nmol/L]	t_{max}[1] [h]	$AUC_{0-\infty}$ [h*nmol/L]	AUC_{0-4} [h*nmol/L]	AUC_{0-tz} [h*nmol/L]	$t_{1/2}$ [h]	V_z/F [L]	CL/F [mL/min]
120 mg, QD, Cohort 1 C1,D1	72	2650 (34.3)	2.06 (0.967 – 6.07)	---	7120 (44.5)[2]	8960 (43.9)	---	---	---
120 mg, QD, Cohort 2 C1,D1	61	2500 (37.4)	2.07 (0.950 – 4.07)	---	6770 (47.5)[3]	6970 (49.0)	---	---	---
120 mg, QD, Cohort 3 C1,D1	7	2890 (61.4)	3.00 (0.417 – 4.00)	---	7210 (91.9)[4]	7250 (82.3)	---	---	---
120 mg, QD, Cohort 4 C1,D1	23	2480 (41.6)	2.08 (0.550 – 4.07)	---	6880 (53.7)[5]	6910 (55.0)	---	---	---
120 mg, QD, Cohort 5 C1,D1	25	2460 (44.0)	2.07 (1.00 – 4.08)	---	6350 (50.5)[5]	6640 (49.1)	---	---	---

1 中央値（範囲）
2 n=69
3 n=44
4 n=6
5 n=18
* 製剤 ID 及びロット ID については［CTD 3.2.P.2.1「治験製剤及びロット」］参照

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

表 6.1: 8 Beamion LUNG-1 試験第 Ib 相用量拡大期コホート群における反復投与後（15 日目）のゾンゲルチニブの薬物動態パラメータ

Type of Trial/Trial no: PK / **1479-0001** (Phase Ib dose expansion)									
Trial Objectives: The main objective of the Phase Ib part were to assess anti-tumor activity of zongertinib and further evaluate safety, tolerability and pharmacokinetics.									
Trial Design: Open-label, dose expansion, zongertinib administered orally as monotherapy once daily									
Route/dosage form: Oral, tablet									
Trial subjects: Male and Female patients									
Treatments (Dose, regimen, cycle) [Product ID]*	**Subjects**	**Results - Trial Parameters [unit] Geometric mean (% gCV)**							
		$C_{max,ss}$ [nmol/L]	$t_{max,ss}$[1] [h]	$AUC_{0-4,ss}$ [h*nmol/L]	$AUC_{Tau,ss}$[2] [h*nmol/L]	$AUC_{0-tz,ss}$[2] [h*nmol/L]	$t_{1/2,ss}$ [h]	V_z/F_{ss} [L]	CL/F_{ss}[2] [mL/min]
120 mg, QD, Cohort 1 C1,D15	66	3490 (36.0)	2.03 (0.467 – 4.10)	10400 (39.2)	37400 (35.2)[3]	36700 (38.6)	---	---	99.7 (35.2)[3]
120 mg, QD, Cohort 2 C1,D15	57	3150 (36.9)	2.05 (0.717 – 7.17)	9340 (38.5)	35800 (38.6)[4]	35200 (40.9)	---	---	104 (38.6)[4]
120 mg, QD, Cohort 3 C1,D15	7	2710 (48.6)	2.33 (1.10 – 4.03)	8800 (51.1)	40000 (36.4)[5]	34100 (56.4)	---	---	93.5 (36.4)[5]
120 mg, QD, Cohort 4 C1,D15	22	2690 (56.4)	2.62 (0.567 – 4.03)	8610 (49.8)[6]	33800 (44.1)[7]	26900 (109)	---	---	111 (44.1)[7]
120 mg, QD, Cohort 5 C1,D15	23	3110 (42.9)	2.23 (1.00 – 5.28)	8420 (53.5)	30600 (45.3)[8]	30700 (44.2)	---	---	122 (45.3)[8]

* 製剤 ID 及びロット ID については［CTD 3.2.P.2.1「治験製剤及びロット」］参照
1 中央値（範囲）
2 投与前濃度と 24 時間後の濃度を同じとして求めた
3 n=65
4 n=56
5 n=6
6 n=21
7 n=20
8 n=22

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

表 6.1: 9 薬物相互作用 PK 試験の要約

Trial No. (Report No.) 1479-0004													
Trial Objective To investigate the effect of multiple oral doses of itraconazole, a strong inhibitor of cytochrome P450 3A (CYP3A) and a recommended inhibitor of P-glycoprotein (P-gp), on the pharmacokinetics (PK) of a single dose of zongertinib in plasma following oral administration.													
Trial Design and Type of Control open-label, two-period, fixed-sequence **Treatments:** Zongertinib (substrate), itraconazole (perpetrator)													
Test Product ID (Batch), Dosage[1]	**# Subjects Entered/ Completed (M/F)[2]**	**Healthy Subjects or Diagnosis of patients Age; mean, range**	**Geometric Mean Pharmacokinetic Parameters (%gCV)**								**Geometric mean ratio (%; T/R; 90%confidence interval)[3]**		
			C_{max} [nmol/L]	T_{max} [h][4]	$AUC_{0-\infty}$ [h*nmol/L]	AUC_{0-24} [h*nmol/L]	AUC_{0-tz} [h*nmol/L]	$t_{1/2}$ [h]	CL/F [mL/min]	V_z/F [L]	$AUC_{0-\infty}$	C_{max}	AUC_{0-tz}
15 mg single dose [[redacted]] (R), [B221001554/ FP-22072]	16/16 (16/0)	Healthy subjects Age; 33.3, 23 to 49	138 (40.7)	2.02 (1.50 – 4.00)	3010 (26.5)	1590 (35.8)	2890 (27.9)	43.2 (16.9)	155 (26.5)	580 (35.0)	141.2 (126.3 to 157.7)	126.9 (106.6 to 151.0)	142.8 (126.0 to 161.9)
15 mg single dose [[redacted]] [B221001554/ FP-22072] + 200 mg itraconazole QD (T), [MFB4W00, MIB2S00]	16/15 (15/0)		175 (33.5)	3.00 (1.00 – 24.00)	4250 (26.8)	2050 (25.6)	4130 (28.2)	50.6 (25.6)	110 (26.8)	480 (29.3)			

1 製剤（例：開発段階で数種類の錠剤製剤を使用している可能性がある），当該製剤のロット及び含量の正確な識別のため，製剤コードの一覧を記載
2 複数の製品/用量/レジメンがある場合は，全体及びそれぞれの N を記載
3 ゾンゲルチニブ+相互作用薬併用投与時の値/ゾンゲルチニブ単独投与時の値
4 中央値（最小値 - 最大値）
NA：該当せず

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

表 6.1: 10 薬物相互作用 PK 試験の要約

Trial No. (Report No.) 1479-0011													
Trial Objective Investigate the PK of zongertinib given alone or in combination after multiple doses of the strong CYP3A inducer carbamazepine in healthy volunteers													
Trial Design and Type of Control open-label, two-period, fixed-sequence **Treatments:** Zongertinib (substrate), carbamazepine (perpetrator)													
Test Product ID (Batch), Dosage[1]	**# Subjects Entered/ Completed (M/F)[2]**	**Healthy Subjects or Diagnosis of patients Age (years); mean, range**	**Geometric Mean Pharmacokinetic Parameters (%gCV)**								**Geometric mean ratio (%; T/R; 90%confidence interval)[3]**		
			C_{max} [nmol/L]	T_{max} [h][4]	$AUC_{0-\infty}$ [h*nmol/L]	AUC_{0-24} [h*nmol/L]	AUC_{0-tz} [h*nmol/L]	$t_{1/2}$ [h]	CL/F [mL/min]	V_z/F [L]	$AUC_{0-\infty}$	C_{max}	AUC_{0-tz}
60 mg single dose [[redacted]] (R) [B221002326/ FP-22121, labelled B231001136]	16/16 (16/0)	Healthy subjects Age; 41.5, 26 to 55	914 (45.1)	2.00 (1.00 to 3.00)	12300 (27.2)	8970 (33.8)	12100 (27.6)	38.7 (10.7)	151 (27.2)	508 (31.3)	36.48 (31.96 to 41.64)	56.44 (45.11 to 70.60)	36.50 (31.91 to 41.74)
60 mg single dose [[redacted]] [B221002326/ FP-22121, labelled B231001136] + carbamazepine 200 mg QD titrated to 400 mg QD, and to a final dose of 600 mg QD (T) [220124, V10/25; 220221, 11/25]	15/15 (15/0)		516 (28.8)	1.50 (1.00 to 4.00)	4500 (14.6)	3750 (16.5)	4430 (14.8)	23.9 (26.0)	415 (14.6)	859 (31.1)			

1 製剤（例：開発段階で数種類の錠剤製剤を使用している可能性がある），当該製剤のロット及び含量の正確な識別のため，製剤コードの一覧を記載
2 複数の製品/用量/レジメンがある場合は，全体及びそれぞれの N を記載
3 ゾンゲルチニブ+相互作用薬併用投与時の値/ゾンゲルチニブ単独投与時の値
4 中央値（最小値 - 最大値）

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

表 6.1: 11　薬物相互作用 PK 試験の要約

Trial No. (Report No.) 1479-0014												
Trial Objective To assess the effect of multiple oral doses of zongertinib on the pharmacokinetics of midazolam, omeprazole and repaglinide												
Trial Design and Type of Control open-label, two-period, fixed-sequence **Treatments:** midazolam, omeprazole and repaglinide (substrate), zongertinib (perpetrator)												
			Treatments		**Geometric Mean Pharmacokinetic Parameters (%gCV)**					**Geometric mean ratio (%; T/R; 90%confidenceinterval)[3]**		
Test Product ID (Batch), Dosage[1]	**# Subjects Entered/ Completed (M/F)[2]**	**Healthy Subjects or Diagnosis of patients Age (years); mean, range**	Substrate (Analyte)	Interacting Drug	C_{max} [pmol/L]	T_{max} [h][4]	$AUC_{0-\infty}$ [h*pmol/L]	AUC_{0-tz} [h*pmol/L]	$t_{1/2}$ [h]	$AUC_{0-\infty}$	C_{max}	AUC_{0-tz}
Midazolam ratiopharm® 2 mg/mL orale Lösung [A69306B] NovoNorm® 0.5 mg Tabletten [ML42460] Omeprazol STADA® protect 20 mg magensaftresistente Tabletten [143ELA] 60 mg single dose [[redacted]] (T) [B231000531]	16/16 (16/0)	Healthy subjects Age; 35.6, 18 to 55	midazolam	-	17700 (25.8)	0.517 (0.500-1.00)	41400 (33.5)	39600 (33.6)	3.19 (22.6)			
	14/14 (14/0)		midazolam (Day 2)	Zongertinib QD	19700 (33.0)	0.525 (0.500-1.00)	44200 (37.3)	42700 (38.1)	3.47 (34.5)	107.80 (98.57 to 117.90)	110.74 (100.92 to 121.52)	108.61 (98.79 to 119.41)
	14/14 (14/0)		midazolam (Day 15)		20800 (26.0)	0.525 (0.500-0.767)	43400 (27.9)	41700 (27.7)	3.09 (22.7)	105.62 (95.41 to 116.93)	117.19 (108.30 to 126.81)	106.03 (95.49 to 117.73)

1　製剤（例：開発段階で数種類の錠剤製剤を使用している可能性がある），当該製剤のロット及び含量の正確な識別のため，製剤コードの一覧を記載
2　複数の製品/用量/レジメンがある場合は，全体及びそれぞれの N を記載
3　ゾンゲルチニブ+相互作用薬併用投与時の値/ゾンゲルチニブ単独投与時の値
4　中央値（最小値 - 最大値）

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

表 6.1: 11 薬物相互作用 PK 試験の要約（続き）

Trial No. (Report No.) 1479-0014												
Trial Objective To assess the effect of multiple oral doses of zongertinib on the pharmacokinetics of midazolam, omeprazole and repaglinide												
Trial Design and Type of Control open-label, two-period, fixed-sequence **Treatments:** midazolam, omeprazole and repaglinide (substrate), zongertinib (perpetrator)												
			Treatments		**Geometric Mean Pharmacokinetic Parameters (%gCV)**					**Geometric mean ratio (%; T/R; 90%confidenceinterval)[3]**		
Test Product ID (Batch), Dosage[1]	**# Subjects Entered/ Completed (M/F)[2]**	**Healthy Subjects or Diagnosis of patients Age (years); mean, range**	Substrate (Analyte)	Interacting Drug	C_{max} [pmol/L]	T_{max} [h][4]	$AUC_{0-\infty}$ [h*pmol/L]	AUC_{0-tz} [h*pmol/L]	$t_{1/2}$ [h]	$AUC_{0-\infty}$	C_{max}	AUC_{0-tz}
Midazolam ratiopharm® 2 mg/mL orale Lösung [A69306B] NovoNorm® 0.5 mg Tabletten [ML42460] Omeprazol STADA® protect 20 mg magensaftresistente Tabletten [143ELA] 60 mg single dose [[redacted]] (T) [B231000531]	16/16 (16/0)	Healthy subjects Age; 35.6, 18 to 55	repaglinide	-	20200 (52.6)	0.634 (0.500-1.00)	28100 (58.0)	27700 (58.3)	3.95 (56.1)			
	16/16 (16/0)		repaglinide (Day 1)	zongertinib QD	23600 (40.9)	0.750 (0.500-1.03)	31200 (49.2)	30700 (50.5)	3.03 (61.2)	110.98 (96.90 to 127.10)	117.07 (105.56 to 129.84)	110.86 (96.58 to 127.24)
	14/14 (14/0)		repaglinide (Day 14)		29700 (36.8)	0.500 (0.500-0.750)	37300 (48.7)	36700 (48.7)	2.58 (63.3)	130.10 (110.35 to 153.39)	144.36 (123.53 to 168.71)	129.80 (109.70 to 153.59)

1 製剤（例：開発段階で数種類の錠剤製剤を使用している可能性がある），当該製剤のロット及び含量の正確な識別のため，製剤コードの一覧を記載
2 複数の製品/用量/レジメンがある場合は，全体及びそれぞれの N を記載
3 ゾンゲルチニブ+相互作用薬併用投与時の値/ゾンゲルチニブ単独投与時の値
4 中央値（最小値 - 最大値）

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

表 6.1: 11 薬物相互作用 PK 試験の要約（続き）

Trial No. (Report No.) 1479-0014												
Trial Objective To assess the effect of multiple oral doses of zongertinib on the pharmacokinetics of midazolam, omeprazole and repaglinide												
Trial Design and Type of Control open-label, two-period, fixed-sequence **Treatments:** midazolam, omeprazole and repaglinide (substrate), zongertinib (perpetrator)												
			Treatments		**Geometric Mean Pharmacokinetic Parameters (%gCV)**					**Geometric mean ratio (%; T/R; 90%confidenceinterval)[3]**		
Test Product ID (Batch), Dosage[1]	**# Subjects Entered/ Completed (M/F)[2]**	**Healthy Subjects or Diagnosis of patients Age (years); mean, range**	Substrate (Analyte)	Interacting Drug	C_{max} [pmol/L]	T_{max} [h][4]	$AUC_{0-\infty}$ [h*pmol/L]	AUC_{0-tz} [h*pmol/L]	$t_{1/2}$ [h]	$AUC_{0-\infty}$	C_{max}	AUC_{0-tz}
Midazolam ratiopharm® 2 mg/mL orale Lösung [A69306B] NovoNorm® 0.5 mg Tabletten [ML42460] Omeprazol STADA® protect 20 mg magensaftresistente Tabletten [143ELA] 60 mg single dose [[redacted]] (T) [B231000531]	16/16 (16/0)	Healthy subjects Age; 35.6, 18 to 55	omeprazole	-	165 (91.7)[5]	2.00 (0.500-6.00)[5]	378 (69.7)[6]	287 (78.3)[5]	0.994 (29.3)[6]			
	14/14 (14/0)		omeprazole (Day 2)	zongertinib QD	131 (78.3)[7]	2.07 (1.52-6.02)[7]	359 (66.9)[6]	304 (72.8)[7]	1.04 (16.8)[6]	96.55 (75.96 to 122.72)	79.39 (49.90 to 126.30)	108.13 (79.90 to 146.35)
	14/14 (14/0)		omeprazole (Day 15)		101 (79.3)[7]	4.00 (2.00-4.07)[7]	296 (60.2)[8]	267 (61.8)[7]	1.26 (33.6)[8]	89.75 (61.86 to 130.20)	62.07 (44.69 to 86.20)	97.81 (75.01 to 127.53)

1 製剤（例：開発段階で数種類の錠剤製剤を使用している可能性がある），当該製剤のロット及び含量の正確な識別のため，製剤コードの一覧を記載
2 複数の製品/用量/レジメンがある場合は，全体及びそれぞれの N を記載
3 ゾンゲルチニブ+相互作用薬併用投与時の値/ゾンゲルチニブ単独投与時の値
4 中央値（最小値 - 最大値）
5 N=15
6 N=10
7 N=13
8 N=9

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

表 6.1: 12 薬物相互作用 PK 試験の要約

Trial No. (Report No.) 1479-0015												
Trial Objective To assess the effect of multiple oral doses of zongertinib on the pharmacokinetics of dabigatran, rosuvastatin, metformin and furosemide.												
Trial Design and Type of Control open-label, two-period, fixed-sequence **Treatments:** dabigatran, rosuvastatin, metformin and furosemide (substrate), zongertinib (perpetrator)												
		Healthy Subjects or Diagnosis of patients Age (years); mean, range	**Treatments**		**Geometric Mean Pharmacokinetic Parameters (%gCV)**					**Geometric mean ratio (%; T/R; 90%confidenceinterval)[3]**		
Test Product ID (Batch), Dosage[1]	**# Subjects Entered/ Completed (M/F)[2]**		Substrate (Analyte)	Interacting Drug	C_{max} [ng/mL]	T_{max} [h][4]	$AUC_{0-\infty}$ [h*pmol/L]	AUC_{0-tz} [h*pmol/L]	$t_{1/2}$ [h]	$AUC_{0-\infty}$	C_{max}	AUC_{0-tz}
Pradaxa® 150 mg Hartkapseln [303938] Lasix® liquidium 10 mg/mL [3KLW46DM]	16/16 (16/0)	Healthy subjects Age; 35.9, 20 to 54	dabigatran	-	89.0 (43.1)	2.00 (1.00-4.00)	725 (38.4)	700 (39.6)	9.76 (13.7)			
MetfoLiquid GeriSan® 1000 mg/5 mL Lösung zum Einnehmen [301549] Crestor® 10 mg Filmtabletten [SH 400] 60 mg single dose [[redacted]] (T) [B231000531/ FP-22201]	15/16 (15/0)		dabigatran	zongertinib	110 (60.2)	2.50 (1.50-3.50)	968 (56.5)	938 (58.2)	9.75 (19.2)	133.98 (105.52 to 170.11)	124.19 (96.13 to 160.43)	134.49 (105.56 to 171.34)

1 製剤（例：開発段階で数種類の錠剤製剤を使用している可能性がある），当該製剤のロット及び含量の正確な識別のため，製剤コードの一覧を記載
2 複数の製品/用量/レジメンがある場合は，全体及びそれぞれの N を記載
3 ゾンゲルチニブ+相互作用薬併用投与時の値/ゾンゲルチニブ単独投与時の値
4 中央値（最小値 - 最大値）

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

表 6.1: 12 薬物相互作用 PK 試験の要約（続き）

Trial No. (Report No.) 1479-0015												
Trial Objective To assess the effect of multiple oral doses of zongertinib on the pharmacokinetics of dabigatran, rosuvastatin, metformin and furosemide.												
Trial Design and Type of Control open-label, two-period, fixed-sequence **Treatments:** dabigatran, rosuvastatin, metformin and furosemide (substrate), zongertinib (perpetrator)												
		Healthy Subjects or Diagnosis of patients Age (years); mean, range	**Treatments**		**Geometric Mean Pharmacokinetic Parameters (%gCV)**					**Geometric mean ratio (%; T/R; 90%confidenceinterval)[3]**		
Test Product ID (Batch), Dosage[1]	**# Subjects Entered/ Completed (M/F)[2]**		Substrate (Analyte)	Interacting Drug	C_{max} [ng/mL]	T_{max} [h][4]	$AUC_{0-\infty}$ [h*pmol/L]	AUC_{0-tz} [h*pmol/L]	$t_{1/2}$ [h]	$AUC_{0-\infty}$	C_{max}	AUC_{0-tz}
Pradaxa® 150 mg Hartkapseln [303938] Lasix® liquidium 10 mg/mL [3KLW46DM] MetfoLiquid GeriSan® 1000 mg/5 mL Lösung zum Einnehmen [301549] Crestor® 10 mg Filmtabletten [SH 400] 60 mg single dose [[redacted]] (T) [B231000531/ FP-22201]	16/16 (16/0)	Healthy subjects Age; 37.8, 21 to 52	furosemide	-	75.7 (60.1)	0.667 (0.333-1.02)	173 (32.2)	164 (33.0)	14.9 (82.8)			
			furosemide (steady state)	zongertinib	113 (23.1)	0.683 (0.667-1.52)	238 (17.1)	235 (17.5)	4.91 (111)	137.95 (120.17 to 158.36)	149.80 (116.12 to 193.25)	143.49 (123.78 to 166.33)

1 製剤（例：開発段階で数種類の錠剤製剤を使用している可能性がある），当該製剤のロット及び含量の正確な識別のため，製剤コードの一覧を記載
2 複数の製品/用量/レジメンがある場合は，全体及びそれぞれの N を記載
3 ゾンゲルチニブ+相互作用薬併用投与時の値/ゾンゲルチニブ単独投与時の値
4 中央値（最小値 - 最大値）

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

表 6.1: 12 薬物相互作用 PK 試験の要約（続き）

Trial No. (Report No.) 1479-0015												
Trial Objective To assess the effect of multiple oral doses of zongertinib on the pharmacokinetics of dabigatran, rosuvastatin, metformin and furosemide.												
Trial Design and Type of Control open-label, two-period, fixed-sequence **Treatments:** dabigatran, rosuvastatin, metformin and furosemide (substrate), zongertinib (perpetrator)												
		Healthy Subjects or Diagnosis of patients Age (years); mean, range	**Treatments**		**Geometric Mean Pharmacokinetic Parameters (%gCV)**					**Geometric mean ratio (%; T/R; 90%confidenceinterval)[3]**		
Test Product ID (Batch), Dosage[1]	**# Subjects Entered/ Completed (M/F)[2]**		Substrate (Analyte)	Interacting Drug	C_{max} [ng/mL]	T_{max} [h][4]	$AUC_{0-\infty}$ [h*pmol/L]	AUC_{0-tz} [h*pmol/L]	$t_{1/2}$ [h]	$AUC_{0-\infty}$	C_{max}	AUC_{0-tz}
Pradaxa® 150 mg Hartkapseln [303938] Lasix® liquidium 10 mg/mL [3KLW46DM] MetfoLiquid GeriSan® 1000 mg/5 mL Lösung zum Einnehmen [301549] Crestor® 10 mg Filmtabletten [SH 400] 60 mg single dose [[redacted]] (T) [B231000531/ FP-22201]	16/16 (16/0)	Healthy subjects Age; 37.8, 21 to 52	metformin	-	230 (23.1)	2.06 (1.50-4.02)	1360 (17.2)	1340 (17.4)	4.26 (49.9)			
			metformin (steady state)	zongertinib	174 (23.2)	2.53 (2.00-3.02)	1130 (17.3)	1110 (17.4)	5.11 (41.8)	83.02 (76.48 to 90.12)	75.57 (68.03 to 83.95)	82.83 (76.27 to 89.96)
			rosuvastatin		8.87 (46.2)	5.00 (2.50-6.00)	103 (38.0)	93.1 (39.2)	20.4 (54.3)			
			rosuvastatin (steady state)	zongertinib	26.8 (50.6)	3.03 (1.00-5.03)	237 (39.2)	232 (40.1)	11.9 (21.1)	230.30 (195.68 to 271.04)	301.68 (247.19 to 368.19)	248.69 (211.03 to 293.07)

1 製剤（例：開発段階で数種類の錠剤製剤を使用している可能性がある），当該製剤のロット及び含量の正確な識別のため，製剤コードの一覧を記載
2 複数の製品/用量/レジメンがある場合は，全体及びそれぞれの N を記載
3 ゾンゲルチニブ+相互作用薬併用投与時の値/ゾンゲルチニブ単独投与時の値
4 中央値（最小値 - 最大値）

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

表 6.1: 13 バイオアベイラビリティ試験以外の臨床薬理試験の要約

Trial No. (Report No.) 1479-0006									
Trial Objective	Part A: the basic pharmacokinetics of zongertinib and total [^{14}C]-radioactivity, including mass balance, metabolism and excretion pathways following an oral dose of zongertinib (C-14) administered as solution (ADME part) Part B: the absolute bioavailability of zongertinib after administration of an oral dose of 60 mg unlabeled zongertinib given as [redacted] tablet and an intravenous microtracer of 100 µg zongertinib (C-14) (abs BA part)								
Trial Design and Type of Control Non-randomized, open-label, single period design with two parallel parts **Treatments:**Part A: oral solution; Part B: [redacted] tablet and iv infusion.									
Treatments (Dose, dosage Form Route, Analyte) [Product ID][1]	Subjects (No. M/F) type Age: mean (range)	Results - Trial Parameters [unit] Geometric Mean Pharmacokinetic Parameters (% gCV)							
Part A: hADME Zongertinib (C14), 60 mg oral solution, [BID22453/ ^{14}COral/ 31AUG2023]	8 male subjects, Age: 27.8 (19 – 44) years	C_{max} [nmol/L]	t_{max} [h]	$AUC_{0-\infty}$ [h*nmol/L]	AUC_{0-24} [h*nmol/L]	$t_{1/2}$ [h]	CL/F [mL/min]	V_z/F [L]	Other: total recovery (fe_{0-_tz}) [%]
		1450 (18.8)	1.01 (0.500-2.00)	30500 (18.5)	13300 (16.2)	260 (47.1)	NA	NA	93.8 (3.62)
Part B: absolute BA	7 male subjects, Age: 29.3 (22 – 42) years	C_{max} [nmol/L]	t_{max} [h]	$AUC_{0-\infty}$ [h*nmol/L]	AUC_{0-24} [h*nmol/L]	$t_{1/2}$ [h]	CL/F [mL/min]	V_z/F [L]	Absolute BA [%]
Zongertinib 60 mg [redacted] tablet, [B221002326/ FP-22121; labelled B231001381]		994 (32.8)	2.50 (1.00-4.00)	13400 (21.2)	10000 (27.6)	45.2 (15.4)	139 (21.2)	545 (19.3)	75.9 (11.1)
[^{14}C]Zongertinib after 100 µg iv solution, [BID22453/ ^{14}CIVsoln/ 11Sep2023]		C_{max} [nmol/L]	t_{max} [h]	$AUC_{0-\infty}$ [h*nmol/L]	AUC_{0-24} [h*nmol/L]	$t_{1/2}$ [h]	CL [mL/min]	V_z [L]	
		0.583 (19.6)	0.233 (0.167-0.233)	2.69 (14.8)	2.07 (18.9)	42.7 (50.4)	106 (14.8)	391 (49.1)	

製品 ID，治験デザイン，平均（範囲）

hADME 1479-0006 試験結果

1 製剤（例：開発段階で数種類の錠剤製剤を使用している可能性がある），当該製剤のロット及び含量の正確な識別のため，製剤コードの一覧を記載

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

表 6.1: 14　　第 I 相 PopPK 解析において共変量として評価した内因性及び外因性要因

		Phase Ia N=105	Phase Ib N=291	Overall N=396
Continuous variable				
Body weight (kg)	Mean (SD)	67.6 (17.0)	65.9 (15.1)	66.3 (15.6)
	Median (Min, Max)	66.2 (35.7, 120)	63.1 (33.6, 122)	64.2 (33.6, 122)
Age (year)	Mean (SD)	58.8 (10.7)	61.7 (11.2)	60.9 (11.2)
	Median (Min, Max)	60.0 (31.0, 81.0)	62.0 (30.0, 88.0)	62.0 (30.0, 88.0)
Aspartate aminotransferase (AST) (U/L)	Mean (SD)	30.2 (21.2)	29.1 (14.6)	29.4 (16.6)
	Median (Min, Max)	24.0 (8.00, 142)	25.0 (8.00, 122)	25.0 (8.00, 142)
Alanine aminotransferase (ALT) (U/L)	Mean (SD)	20.9 (13.9)	23.2 (17.5)	22.6 (16.7)
	Median (Min, Max)	18.0 (5.00, 83.0)	19.0 (5.00, 165)	18.0 (5.00, 165)
Total bilirubin (umol/L)	Mean (SD)	10.1 (4.12)	9.94 (8.38)	9.98 (7.48)
	Median (Min, Max)	9.00 (3.42, 23.9)	8.80 (0.300, 128)	8.80 (0.300, 128)
eGFR (mL/min/1.73 m^2)	Mean (SD)	88.5 (18.3)	90.6 (17.3)	90.1 (17.6)
	Median (Min, Max)	92.3 (43.0, 129)	93.1 (43.5, 136)	92.9 (43.0, 136)
	Missing (N %)	10 (9.5%)	48 (16%)	58 (15%)
Categorical variable				
Sex	Female	56 (53%)	169 (58%)	225 (57%)
	Male	49 (47%)	122 (42%)	171 (43%)
Race	Asian	53 (50%)	140 (48%)	193 (49%)
	Black or African American	1 (0.95%)	4 (1.4%)	5 (1.3%)
	White	41 (39%)	102 (35%)	143 (36%)
	Missing	10 (9.5%)	45 (15%)	55 (14%)

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

表 6.1: 14 第 I 相 PopPK 解析において共変量として評価した内因性及び外因性要因（続き）

		Phase Ia N=105	Phase Ib N=291	Overall N=396
Extended race[a,b]	Chinese	7 (6.7%)	61 (21%)	68 (17%)
	Japanese	44 (42%)	31 (11%)	75 (19%)
	East Asians	0 (0%)	38 (13%)	38 (9.6%)
	Other Asians	2 (1.9%)	10 (3.4%)	12 (3.0%)
	Black or African Americans	1 (0.95%)	4 (1.4%)	5 (1.3%)
	White	41 (39%)	102 (35%)	143 (36%)
	Missing	10 (9.5%)	45 (15%)	55 (14%)
Smoking status	Non-smoker	53 (50%)	182 (63%)	235 (59%)
	Former smoker	41 (39%)	104 (36%)	145 (37%)
	Current smoker	5 (4.8%)	3 (1.0%)	8 (2.0%)
	Missing	6 (5.7%)	2 (0.69%)	8 (2.0%)
Tumor subtype	NSCLC	53 (50%)	291 (100%)	344 (87%)
	Non-NSCLC	52 (50%)	0 (0%)	52 (13%)
Hepatic impairment[c]	No impairment	75 (71%)	221 (76%)	296 (75%)
	Mild impairment	26 (25%)	65 (22%)	91 (23%)
	Moderate hepatic impairment	4 (3.8%)	4 (1.4%)	9 (2.0%)
	Severe hepatic impairment	0 (0%)	1 (0.34%)	1 (0.25%)

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

表 6.1: 14 第 I 相 PopPK 解析において共変量として評価した内因性及び外因性要因（続き）

		Phase Ia N=105	Phase Ib N=291	Overall N=396
Renal impairment[d]	No impairment	53 (50%)	138 (47%)	191 (48%)
	Mild renal impairment	34 (32%)	90 (31%)	124 (31%)
	Moderate renal impairment	8 (7.6%)	15 (5.2%)	23 (5.8%)
	Missing	10 (9.5%)	48 (16%)	58 (15%)
Brain metastases at baseline	No	79 (75%)	158 (54%)	237 (60%)
	Yes	26 (25%)	133 (46%)	159 (40%)
Liver metastases at baseline	No	67 (64%)	211 (73%)	278 (70%)
	Yes	36 (34%)	73 (25%)	109 (28%)
	Missing	2 (1.9%)	7 (2.4%)	9 (2.3%)
Other metastases at baseline	No	3 (2.9%)	1 (0.34%)	4 (1.0%)
	Yes	100 (95%)	290 (100%)	390 (98%)
	Missing	2 (1.9%)	0 (0%)	2 (0.51%)
ECOG performance status	ECOG 0	42 (40%)	103 (35%)	145 (37%)
	ECOG 1	63 (60%)	188 (65%)	251 (63%)

ヘッダーの「N」は各層及び全体の総被験者数を示す。カテゴリカル変数については，各カテゴリーの被験者数を示し，割合（%）は列のヘッダーに記載した総被験者数に対する割合（%）を示す

a 変数「拡大人種」はアジア人人種をアジアの地理学的地域によってさらにサブグループに分類した人種に相当する

b 東アジア人には中国人及び日本人被験者以外のすべての東アジア人被験者が含まれる

c 肝機能障害は米国国立がん研究所臓器機能障害ワーキンググループ（NCI-ODWG）分類に基づく

d Beamion LUNG-1（1479-0001）試験の推算糸球体濾過量（eGFR）の選択基準は 50 mL/min/1.73 m^2 以上

引用元：CTD 5.3.3.5-01_1479-0001 試験_c44247865_Table 2～3

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

表 6.1: 15 OR の解析データセットに含まれた患者のベースラインの背景情報

		120 mg QD N=106	240 mg QD N=65	Overall N=171
Continuous variable				
BMI (kg/m^2)	Mean (SD)	23.0 (4.34)	24.2 (4.18)	23.4 (4.31)
	Median (min, max)	22.3 (15.4, 42.4)	24.0 (15.0, 39.7)	23.0 (15.0, 42.4)
	Missing (N (%))	1 (0.94%)	0 (0%)	1 (0.58%)
Age (years)	Mean (SD)	59.5 (12.3)	60.0 (10.6)	59.7 (11.7)
	Median (min, max)	61.0 (30.0, 85.0)	61.0 (32.0, 82.0)	61.0 (30.0, 85.0)
Categorical variable				
Sex	Female	72 (68%)	30 (46%)	102 (60%)
	Male	34 (32%)	35 (54%)	69 (40%)
Tumor mutation status	p.A775-G776 ins mutation	66 (62%)	40 (62%)	106 (62%)
	p.P780-Y781 ins mutation	12 (11%)	5 (7.7%)	17 (9.9%)
	Other TKD mutation	25 (24%)	19 (29%)	44 (26%)
	Other HER2 alteration	3 (2.8%)	1 (1.5%)	4(2.3%)
Extended race	Japanese	10 (9.4%)	9 (14%)	19 (11%)
	Chinese	22 (21%)	16 (25%)	38 (22%)
	East Asian	19 (18%)	9 (14%)	28 (16%)
	Asian Others	0 (0%)	2 (3.1%)	2 (1.2%)
	White	38 (36%)	19 (29%)	57 (33%)
	(Missing)	17 (16%)	10 (15%)	27 (16%)
ECOG	0 (Fully active)	35 (33%)	20 (31%)	55 (32%)
	1 (Restricted)	71 (67%)	45 (69%)	116 (68%)
Presence of brain metastases	No	55 (52%)	37 (57%)	92 (54%)
	Yes	51 (48%)	28 (43%)	79 (46%)
Renal function	Normal	56 (53%)	30 (46%)	86 (50%)
	Mild impairment	44 (42%)	31 (48%)	75 (44%)
	Moderate impairment	6 (5.7%)	4 (6.2%)	10 (5.8%)

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

表 6.1: 15 OR の解析データセットに含まれた患者のベースラインの背景情報（続き）

		120 mg QD N=106	240 mg QD N=65	Overall N=171
Hepatic function	Normal	80 (75%)	45 (69%)	125 (73%)
	Mild impairment	25 (24%)	19 (29%)	44 (26%)
	Moderate impairment	1 (0.94%)	1 (1.5%)	2 (1.2%)
Cohort	Phase Ib Cohort 1	75 (71%)	57 (88%)	132 (77%)
	Phase Ib Cohort 5	31 (29%)	8 (12%)	39 (23%)
Prior checkpoint inhibitor use	No	24 (23%)	14 (22%)	38 (22%)
	Yes, at most 90 days	40 (38%)	25 (28%)	65 (38%)
	Yes, > 90 days	41 (39%)	26 (40%)	67 (39%)
	Yes, with unknown date	1 (0.94%)	0 (0%)	1 (0.58%)
PK exposure metrics				
$AUC_{0\text{-}24,ss}$ (nmol*h/L)	Mean (SD)	35400 (10100)	63600 (17800)	46100 (19300)
	Median (min, max)	34700 (15100, 58400)	61400 (30400, 103000)	41400 (15100, 103000)
$C_{max,ss}$ (nmol/L)	Mean (SD)	3190 (899)	5260 (1420)	3970 (1510)
	Median (min, max)	3130 (1630, 5710)	5210 (2390, 7880)	3760 (1630, 7880)
$C_{trough,ss}$ (nmol/L)	Mean (SD)	585 (238)	1120 (415)	788 (409)
	Median (min, max)	574 (98.4, 1380)	1020 (355, 2110)	701 (98.4, 2110)

引用元: CTD 5.3.3.5-02_1479-0001 試験_c44247870_Table 3～5

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

表 6.1: 16 DOR の解析データセットに含まれた患者のベースラインの背景情報

		120 mg QD N=66	240 mg QD N=50	Overall N=116
Continuous variable				
BMI (kg/m^2)	Mean (SD)	22.8 (4.15)	24.1 (3.78)	23.4 (4.03)
	Median (min, max)	22.6 (15.4, 38.6)	23.9 (15.0, 34.9)	23.0 (15.0, 38.6)
	Missing (N (%))	1 (1.5%)	0 (0%)	1 (0.86%)
Age (years)	Mean (SD)	62.3 (10.0)	59.2 (10.9)	61.0 (10.5)
	Median (min, max)	63.0 (35.0, 85.0)	59.5 (32.0, 79.0)	62.0 (32.0, 85.0)
Categorical variable				
Sex	Female	49 (74%)	23 (46%)	72 (62%)
	Male	17 (26%)	27 (54%)	44 (38%)
Tumor mutation status	p.A775-G776 ins mutation	47 (71%)	32 (64%)	79 (68%)
	p.P780-Y781 ins mutation	7 (11%)	3 (6.0%)	10 (8.6%)
	Other TKD mutation	12 (18%)	15 (30%)	27 (23%)
Extended race	Japanese	7 (11%)	7 (14%)	14 (12%)
	Chinese	17 (26%)	15 (30%)	32 (28%)
	East Asian	13 (20%)	6 (12%)	19 (16%)
	Asian Others	0 (0%)	2 (4.0%)	2 (1.7%)
	White	28 (27%)	13 (26%)	31 (27%)
	(Missing)	11 (17%)	7 (14%)	18 (16%)
ECOG	0 (Fully active)	23 (35%)	15 (30%)	38 (33%)
	1 (Restricted)	43 (65%)	35 (70%)	78 (67%)
Presence of brain metastases	No	36 (55%)	30 (60%)	66 (57%)
	Yes	30 (45%)	20 (40%)	50 (43%)
Renal function	Normal	29 (44%)	22 (44%)	51 (44%)
	Mild impairment	33 (50%)	26 (52%)	59 (51%)
	Moderate impairment	4 (6.1%)	2 (4.0%)	6 (5.2%)
Hepatic function	Normal	51 (77%)	34 (68%)	85 (73%)
	Mild impairment	14 (21%)	15 (30%)	29 (25%)
	Moderate impairment	1 (1.5%)	1 (2.0%)	2 (1.7%)

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

表 6.1: 16 DOR の解析データセットに含まれた患者のベースラインの背景情報（続き）

		120 mg QD N=66	240 mg QD N=50	Overall N=116
Cohort	Phase Ib Cohort 1	53 (80%)	46 (92%)	99 (85%)
	Phase Ib Cohort 5	13 (20%)	6 (8%)	17 (15%)
Prior checkpoint inhibitor use	No	15 (23%)	10 (20%)	25 (22%)
	Yes, at most 90 days	28 (42%)	22 (44%)	50 (43%)
	Yes, > 90 days	22 (33%)	18 (36%)	40 (34%)
	Yes, with unknown date	1 (1.5%)	0 (0%)	1 (0.86%)
PK exposure metrics				
$AUC_{0\text{-}24,ss}$ (nmol*h/L)	Mean (SD)	38900 (8710)	64500 (18600)	50000 (18800)
	Median (min, max)	38200 (20500, 58400)	61700 (30400, 103000)	43700 (20500, 103000)
$C_{max,ss}$ (nmol/L)	Mean (SD)	3450 (845)	5310 (1470)	4250 (1480)
	Median (min, max)	3380 (1630, 5710)	5340 (2390, 7880)	3980 (1630, 7880)
$C_{trough,ss}$ (nmol/L)	Mean (SD)	663 (212)	1140 (434)	869 (402)
	Median (min, max)	624 (311, 1380)	1050 (355, 2110)	765 (311, 2110)

引用元: CTD 5.3.3.5-02_1479-0001 試験_c44247870_Table 9～11

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

表 6.1: 17 AE の解析データセットに含まれた患者のベースラインの背景情報

		Overall N=441
Continuous variables		
BMI (kg/m^2)	Mean (SD)	24.1 (4.62)
	Median (min, max)	23.4 (13.3, 43.0)
	Missing (N (%))	3 (0.68%)
Age (years)	Mean (SD)	61.0 (11.2)
	Median (min, max)	62.0 (27.0, 88.0)
Categorical variables		
Sex	Female	246 (56%)
	Male	195 (44%)
Extended race	Japanese	86 (20%)
	Chinese	80 (18%)
	East Asian	40 (9.1%)
	Asian Others	14 (3.2%)
	Black or African American	5 (1.1%)
	White	157 (36%)
	(Missing)	59 (13%)
ECOG	0 (Fully active)	167 (38%)
	1 (Restricted)	274 (62%)
Cohort	Phase Ia	121 (27%)
	Phase Ib Cohort 1	132 (30%)
	Phase Ib Cohort 2	89 (20%)
	Phase Ib Cohort 3	29 (6.6%)
	Phase Ib Cohort 4	31 (7.0%)
	Phase Ib Cohort 5	39 (8.8%)
Presence of liver metastases	No	310 (70%)
	Yes	124 (28%)
	Missing	7 (1.6%)

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

表 6.1: 17 AE の解析データセットに含まれた患者のベースラインの背景情報（続き）

		Overall N=441
Presence of hepatobiliary disorders	No	409 (93%)
	Yes	32 (7.3%)
Presence of viral hepatitis	No	425 (96%)
	Yes	16 (3.6%)
Prior checkpoint inhibitor use	No	209 (47%)
	Yes, at most 90 days	102 (23%)
	Yes, > 90 days	125 (28%)
	Yes, with unknown date	5 (1.1%)
PK exposure metrics		
$AUC_{0\text{-}24,ss}$ (nmol*h/L)	Mean (SD)	45000 (20500)
	Median (min, max)	40600 (3050, 147000)
$C_{max,ss}$ (nmol/L)	Mean (SD)	3850 (1680)
	Median (min, max)	3600 (155, 10600)
$C_{trough,ss}$ (nmol/L)	Mean (SD)	776 (426)
	Median (min, max)	676 (85.9, 3120)

引用元: CTD 5.3.3.5-02_1479-0001 試験_c44247870_Table 18～20

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

表 6.1: 18 PopPK 解析による，性別のゾンゲルチニブの各曝露指標（定常状態）の幾何平均及び幾何変動係数（Beamion LUNG-1 試験；[redacted] 120 mg QD 空腹時投与）

	Female N=220	Male N=166
Weight (kg)	59.5 (23.3)	72.5 (18.8)
$AUC_{0\text{-}24,ss}$ (nmol*h/L)	33900 (36.8)	27100 (31.8)
$C_{max,ss}$ (nmol/L)	2970 (41.0)	2340 (34.0)
$C_{trough,ss}$ (nmol/L)	554 (49.5)	443 (44.2)

引用元：CTD 5.3.3.5-01_1479-0001 試験_c44247865_Table 35

表 6.1: 19 PopPK 解析による，年齢別のゾンゲルチニブの各曝露指標（定常状態）の幾何平均及び幾何変動係数（Beamion LUNG-1 試験；[redacted] 120 mg QD 空腹時投与）

	≤65 years N=244	>65 years and ≤75 years N=111	>75 years N=31
Weight (kg)	64.8 (23.0)	64.7 (25.3)	64.7 (24.0)
$AUC_{0\text{-}24h,ss}$ (nmol*h/L)	29700 (37.3)	33100 (34.5)	32200 (34.5)
$C_{max,ss}$ (nmol/L)	2660 (40.6)	2770 (39.5)	2530 (37.9)
$C_{trough,ss}$ (nmol/L)	464 (50.6)	572 (41.8)	594 (41.7)

引用元：CTD 5.3.3.5-01_1479-0001 試験_c44247865_Table 36