**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：** | 2.7.3 臨床的有効性の概要 |
| **文書作成日：** | 9 January 2025 |



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

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

目　次

目　次 ..... 2
略号一覧表 ..... 6
1. 背景及び概観 ..... 10
1.1 臨床開発プログラムのデザイン ..... 10
1.2 有効性評価項目 ..... 14
1.2.1 主要評価項目：客観的奏効 ..... 14
1.2.2 腫瘍縮小効果 ..... 15
1.2.3 無増悪生存期間 ..... 15
1.2.4 患者報告アウトカム ..... 15
1.3 解析方法 ..... 16
1.3.1 解析対象集団 ..... 16
1.3.2 腫瘍縮小効果の解析 ..... 16
1.3.3 無増悪生存期間の解析 ..... 18
1.3.4 患者報告アウトカム ..... 19
1.3.5 欠測データの取扱い ..... 20
1.3.6 サブグループ解析 ..... 20
1.3.7 解析のタイミング ..... 21
1.4 患者集団の特性 ..... 22
2. 個々の試験結果の要約 ..... 24
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 ..... 28
3.1 試験対象集団 ..... 28
3.1.1 人口統計学的特性及びベースライン特性 ..... 28
3.1.1.1 第 Ib 相コホート 1－治療歴がある HER2 TKD 変異陽性非扁平上皮 NSCLC 患者 ..... 28
3.1.1.2 第 Ia 相の NSCLC 患者（第 Ib 相コホート 1 の補助データ） ..... 30
3.1.1.3 第 Ib 相コホート 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（中間データ，探索的，第 Ib 相コホート 1 の補助データ） ..... 31
3.1.1.4 第 Ib 相コホート 4－未治療又は治療歴がある，活動性の脳転移を有する HER2 TKD 変異陽性 NSCLC 患者（中間解析，探索的，第 Ib 相コホート 1 の補助データ） ..... 31
3.1.1.5 第 Ib 相コホート 5－HER2 を標的とした ADC による治療歴がある，HER2 TKD 変異陽性非扁平上皮 NSCLC 患者（第 Ib 相コホート 1 の補助データ） ..... 31
3.1.2 がんの病歴 ..... 31
3.1.3 Beamion LUNG-1 試験で対象とする疾患のベースライン特性 ..... 32
3.1.3.1 第 Ib 相コホート 1－治療歴がある HER2 TKD 変異陽性非扁平上皮 NSCLC 患者 ..... 32

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

3.1.3.2 第 Ia 相の NSCLC 患者（第 Ib 相コホート 1 の補助データ）.....35
3.1.3.3 第 Ib 相コホート 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（中間データ，探索的，第 Ib 相コホート 1 の補助データ）.....36
3.1.3.4 第 Ib 相コホート 4－未治療又は治療歴がある，活動性の脳転移を有する HER2 TKD 変異陽性 NSCLC 患者（中間解析，探索的，第 Ib 相コホート 1 の補助データ）.....36
3.1.3.5 第 Ib 相コホート 5－HER2 を標的とした ADC による治療歴がある，HER2 TKD 変異陽性非扁平上皮 NSCLC 患者（第 Ib 相コホート 1 の補助データ）.....37
3.1.4 全般的な曝露状況.....39
3.1.4.1 第 Ib 相コホート 1－治療歴がある HER2 TKD 変異陽性非扁平上皮 NSCLC 患者.....39
3.1.4.2 第 Ib 相コホート 1－RS（用量の比較）.....42
3.1.4.3 第 Ia 相の NSCLC 患者（第 Ib 相コホート 1 の補助データ）.....43
3.1.4.4 第 Ib 相コホート 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（中間データ，探索的，第 Ib 相コホート 1 の補助データ）.....43
3.1.4.5 第 Ib 相コホート 4－未治療又は治療歴がある，活動性の脳転移を有する HER2 TKD 変異陽性 NSCLC 患者（中間解析，探索的，第 Ib 相コホート 1 の補助データ）.....44
3.1.4.6 第 Ib 相コホート 5－HER2 を標的とした ADC による治療歴がある，HER2 TKD 変異陽性非扁平上皮 NSCLC 患者（第 Ib 相コホート 1 の補助データ）.....44
3.2 全有効性試験の結果の比較検討.....46
3.2.1 腫瘍縮小効果.....47
3.2.1.1 客観的奏効（RECIST 第 1.1 版，中央独立判定）.....47
3.2.1.1.1 第 Ib 相コホート 1－治療歴がある HER2 TKD 変異陽性非扁平上皮 NSCLC 患者.....47
3.2.1.1.2 第 Ib 相コホート 1－RS での用量の比較.....48
3.2.1.1.3 感度分析.....49
3.2.1.1.4 事前に定義したサブグループ解析.....50
3.2.1.1.5 第 Ib 相コホート 3（補助データ）－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（中間データ，探索的）.....55
3.2.1.1.6 第 Ib 相コホート 5（補助データ）－HER2 を標的とした ADC による治療歴がある，HER2 TKD 変異陽性非扁平上皮 NSCLC 患者.....55
3.2.1.2 奏効期間（RECIST 第 1.1 版）.....56
3.2.1.2.1 第 Ib 相コホート 1－治療歴がある HER2 TKD 変異陽性非扁平上皮 NSCLC 患者.....56
3.2.1.2.2 第 Ia 相の NSCLC 患者の DOR（RECIST 第 1.1 版）（補助データ）.66
3.2.1.2.3 第 Ib 相コホート 5－HER2 を標的とした ADC による治療歴がある，HER2 TKD 変異陽性非扁平上皮 NSCLC 患者.....67
3.2.1.3 病勢コントロール及び病勢コントロール期間（RECIST 第 1.1 版）.....67

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

3.2.1.3.1 第 Ib 相コホート 1－治療歴がある HER2 TKD 変異陽性非扁平上皮 NSCLC 患者 ....67
3.2.1.3.2 第 Ib 相コホート 5（補助データ）－HER2 を標的とした ADC による治療歴がある，HER2 TKD 変異陽性非扁平上皮 NSCLC 患者 ....68
3.2.1.4 客観的奏効及び奏効期間（RANO-BM） ....69
3.2.1.4.1 第 Ib 相コホート 1－治療歴がある HER2 TKD 変異陽性非扁平上皮 NSCLC 患者 ....69
3.2.1.4.2 第 Ib 相コホート 4（中間解析，探索的，RANO-BM，補助データ）－未治療又は治療歴がある，活動性の脳転移を有する HER2 TKD 変異陽性 NSCLC 患者 ....71
3.2.1.5 病勢コントロール及び病勢コントロール期間（RANO-BM） ....72
3.2.1.5.1 第 Ib 相コホート 1－治療歴がある HER2 TKD 変異陽性非扁平上皮 NSCLC 患者 ....72
3.2.1.5.2 第 Ib 相コホート 4（中間解析，探索的，RANO-BM，補助データ）－未治療又は治療歴がある，活動性の脳転移を有する HER2 TKD 変異陽性 NSCLC 患者 ....73
3.2.1.6 腫瘍縮小 ....74
3.2.2 無増悪生存期間 ....74
3.2.2.1 第 Ib 相コホート 1－治療歴がある HER2 TKD 変異陽性非扁平上皮 NSCLC 患者 ....74
3.2.3 患者報告アウトカム ....77
3.2.4 探索的バイオマーカー及び HER2 変異型別の奏効 ....78
3.2.5 有効性の要約 ....79
3.3 部分集団における結果の比較 ....84
3.3.1 TS での部分集団解析 ....84
3.3.2 rTS での部分集団解析 ....84
3.3.2.1 試験対象集団 ....84
3.3.2.1.1 人口統計学的特性及びベースライン特性 ....84
3.3.2.1.2 がんの病歴 ....84
3.3.2.1.3 Beamion LUNG-1 試験で対象とする疾患のベースライン特性 ....84
3.3.2.1.4 全般的な曝露状況 ....85
3.3.2.2 有効性の結果 ....86
3.3.2.2.1 腫瘍縮小効果 ....86
3.3.2.2.1.1 客観的奏効（RECIST 第 1.1 版，中央独立判定） ....86
3.3.2.2.1.2 奏効期間（RECIST 第 1.1 版） ....86
3.3.2.2.1.3 病勢コントロール及び病勢コントロール期間（RECIST 第 1.1 版） ....87
3.3.2.2.1.4 客観的奏効及び奏効期間（RANO-BM） ....87
3.3.2.2.1.5 病勢コントロール及び病勢コントロール期間（RANO-BM） ....88
3.3.2.2.1.6 腫瘍縮小 ....89
3.3.2.2.2 無増悪生存期間 ....89
3.3.2.2.3 患者報告アウトカム ....90

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

3.3.2.2.4 有効性の要約 ....90
3.3.3 日本人集団での成績（rTS） ....92
3.3.3.1 試験対象集団 ....92
3.3.3.1.1 人口統計学的特性及びベースライン特性 ....92
3.3.3.1.2 がんの病歴 ....92
3.3.3.1.3 Beamion LUNG-1 試験で対象とする疾患のベースライン特性 ....92
3.3.3.1.4 全般的な曝露状況 ....93
3.3.3.2 有効性の結果 ....94
3.3.3.2.1 腫瘍縮小効果 ....94
3.3.3.2.1.1 客観的奏効（RECIST 第 1.1 版，中央独立判定） ....94
3.3.3.2.1.2 奏効期間（RECIST 第 1.1 版） ....94
3.3.3.2.1.3 病勢コントロール及び病勢コントロール期間（RECIST 第 1.1 版） ....95
3.3.3.2.1.4 客観的奏効及び奏効期間（RANO-BM） ....95
3.3.3.2.1.5 病勢コントロール及び病勢コントロール期間（RANO-BM） ....96
3.3.3.2.1.6 腫瘍縮小 ....97
3.3.3.2.2 無増悪生存期間 ....97
3.3.3.2.3 患者報告アウトカム ....97
3.3.3.2.4 有効性の要約 ....98
4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 ....100
5. 効果の持続，耐薬性 ....102
6. 参考文献 ....103
6.1 公表資料 ....103
7. 付録 ....104

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

## 略号一覧表

| | | |
|---|---|---|
| ADC | Antibody-drug-conjugate | 抗体薬物複合体 |
| ALT | Alanine aminotransferase | アラニンアミノトランスフェラーゼ |
| AST | Aspartate aminotransferase | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ |
| BID | Bis in die (twice daily) | 1 日 2 回 |
| BLRM | Bayesian latent response model | ベイズ流ロジスティック回帰モデル |
| BMI | Body mass index | 体格指数 |
| CXD1 | Cycle X Day 1 | サイクル X Day 1 |
| CI | Confidence interval | 信頼区間 |
| CNS | Central nervous system | 中枢神経系 |
| COSMIC | Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer | – |
| CR | Complete response | 完全奏効 |
| CTCAE | Common terminology criteria for adverse events | 有害事象共通用語規準 |
| CTD | Common technical document | コモンテクニカルドキュメント |
| ctDNA | Circulating tumor DNA | 血中循環腫瘍 DNA |
| DC | Disease control | 病勢コントロール |
| DCR | Disease control rate | 病勢コントロール率 |
| DEC | Dose escalation committee | 用量漸増委員会 |
| DLT | Dose limiting toxicity | 用量制限毒性 |
| DNA | Deoxyribonucleic acid | デオキシリボ核酸 |
| DOR | Duration of response | 奏効期間 |
| ECOG | Eastern Cooperative Oncology Group | 米国東海岸癌共同研究グループ |
| eCRF | Electronic case report form | 電子症例報告書 |
| EORTC | European Organisation for Research and Treatment of Cancer | 欧州がん研究治療機関 |
| EORTC IL46 | European Organisation for Research and Treatment of Cancer Item List 46 | – |
| ERBB2 | Human epidermal growth factor receptor 2 (also known as HER2) | ヒト上皮成長因子受容体 2 |
| GCP | Good Clinical Practice | 医薬品の臨床試験の実施の基準 |
| GFR | Glomerular filtration rate | 糸球体濾過量 |
| HER2 | Human epidermal growth factor receptor 2 (also known as ERBB2) | ヒト上皮成長因子受容体 2 |
| ICH | International Council for Harmonisation | 医薬品規制調和国際会議 |
| ICI | Immune checkpoint inhibitor | 免疫チェックポイント阻害薬 |
| Ki-67 | Antigen Kiel 67 | Ki-67 抗原 |
| LCL | Lower control limit | 下方管理限界 |
| MAR | Missing at random | ランダム推定の欠測 |
| Med | Median | 中央値 |
| MMRM | Mixed model with repeated measurements | 混合反復測定効果モデル |
| MTD | Maximum tolerated dose | 最大耐量 |
| NC/n.c. | Not calculated | 算出不能 |
| NRG1 | Neuregulin 1 | ニューレグリン 1 |
| NSCLC | Non-small cell lung cancer | 非小細胞肺癌 |
| NSCLC-SAQ | Non-small cell lung cancer symptom assessment questionnaire | 非小細胞肺癌症状評価質問票 |
| OR | Objective response | 客観的奏効 |
| ORR | Objective response rate | 客観的奏効率 |
| PD | Progressive disease | 進行 |
| PFS | Progression-free survival | 無増悪生存期間 |

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

| | | |
|---|---|---|
| PK | Pharmacokinetics | 薬物動態 |
| PMDA | Pharmaceuticals and Medical Devices Agency | 医薬品医療機器総合機構 |
| PopPK | Population pharmacokinetics | 母集団薬物動態 |
| PR | Partial response | 部分奏効 |
| PRO | Patient reported outcome | 患者報告アウトカム |
| PS | Performance status | パフォーマンスステータス |
| Q1 | First quartile | 第 1 四分位数 |
| Q3 | Third quartile | 第 3 四分位数 |
| QD | Quique die (once a day) | 1 日 1 回 |
| QLQ | Quality of life questionnaire | 生活の質に関する質問票 |
| QOL | Quality of life | 生活の質 |
| RANO-BM | Response Assessment in Neuro-Oncology brain metastasis | Response Assessment in Neuro-Oncology 脳転移基準 |
| RECIST | Response evaluation criteria in solid tumors | 固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン |
| RS | Randomized set | ランダム割付けされた集団 |
| rTS | Restricted treated set | 治験薬を投与された集団のうち，特に注目すべき HER2 TKD 変異を有する患者集団 |
| SCE | Summary of clinical efficacy | 臨床的有効性の概要 |
| SD | Stable disease | 安定 |
| SOP | Standard operating procedure | 標準作業手順書 |
| StD | Standard deviation | 標準偏差 |
| TKD | Tyrosine kinase domain | チロシンキナーゼドメイン |
| TKI | Tyrosine kinase inhibitor | チロシンキナーゼ阻害剤 |
| TS | Treated set | 治験薬を投与された集団 |
| TSAP | Trial statistical analysis plan | 統計解析計画書 |
| UCL | Upper control limit | 上方管理限界 |
| ULN | Upper limit of normal range | 正常範囲上限 |

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

**有効性の結果の要約**

本申請において有効性評価に用いた Beamion LUNG-1 試験は，第 I 相，非盲検，多施設共同，国際共同試験であった。ヒト上皮成長因子受容体 2（HER2）異常を有する進行及び/又は転移性固形がん患者を対象とした用量漸増パート（第 Ia 相）と HER2 変異陽性非小細胞肺癌（NSCLC）患者を対象とした用量拡大パート（第 Ib 相）の 2 パートで構成され，その結果の要約を以下に示した。

第 Ia 相（用量漸増パート）

第 Ia 相の用量漸増パートでは，2 つの投与方法で用量を漸増した（1 日 2 回［BID］：ゾンゲルチニブ 15～150 mg，1 日 1 回［QD］：60～360 mg）。第 Ia 相の目的は，最大耐量（MTD）評価期間中に認められた用量制限毒性（DLT）に基づいてゾンゲルチニブの MTD を決定すること，加えて第 Ib 相の用量最適化相で使用する用法及び用量を決定することであった。BID 投与を受けた患者では，MTD 評価期間中に DLT は発現しなかった。QD 投与を受けた患者では，MTD 評価期間中に 2 名で DLT が発現した（240 mg QD 群の 1 名：グレード 3 の下痢，360 mg QD 群の 1 名：グレード 3 の血小板数減少）。2024 年 8 月 29 日のデータカットオフ時点で，BID 及び QD のいずれの投与方法でも MTD には達しなかった。ベイズ流ロジスティック回帰モデル（BLRM）解析によると，検討されたすべての用量で過剰投与基準を満たしており，すなわち検討されたすべての用量での DLT の発現率が 33%を超える確率は 25%以下であった。第 Ia 相の NSCLC 患者でみられたゾンゲルチニブの安全性プロファイルは，第 Ib 相でみられたものと同様であった。ゾンゲルチニブの有効性の徴候は，第 Ia 相の時点で既にみられていた。

第 Ib 相コホート 1 での用量最適化相で使用する用法及び用量は，2023 年 3 月 9 日のデータカットオフ時点で利用可能な第 Ia 相のデータに基づいて決定した。2023 年 3 月 9 日のデータカットオフ時点で MTD に達していなかったため，母集団薬物動態（PopPK）及び曝露‐反応解析だけではなく，有効性，安全性，薬物動態（PK）及びバイオマーカーデータを含むデータ全体を考慮した。ゾンゲルチニブ 120 mg QD 及び 240 mg QD を第 Ib 相コホート 1 での用量最適化相の用法及び用量として選択した。

第 Ib 相（用量拡大パート）

第 Ib 相は，複数の参加国の患者が組み入れられた 5 つのコホート及び米国又は日本のみの患者がそれぞれ組み入れられた 2 つのコホートで実施した。ゾンゲルチニブの有効性及び安全性に関する主要なエビデンスは，コホート 1（本申請での有効性評価の主要データ対象集団：治療歴がある HER2 チロシンキナーゼドメイン［TKD］変異陽性非扁平上皮 NSCLC 患者）で治験薬を投与されたすべての患者集団から得られた。有効性の補助データは，コホート 3（TKD 変異以外の HER2 変異陽性非扁平上皮 NSCLC 患者に焦点を当てた中間データ），コホート 4（活動性の脳転移を有する HER2 TKD 変異陽性 NSCLC 患者）の中間解析及びコホート 5（HER2 を標的とした抗

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

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）の主解析から得られた。

第 Ib 相は，コホート 1 のランダム化用量最適化相をゾンゲルチニブ 120 mg QD 及び 240 mg QD で開始した。その後，用量最適化相のデータカットオフ時点（2023 年 9 月 15 日）で得られていたデータ全体に基づき，以降の用量拡大パートでの第 Ib 相コホート 1 及びその他のすべてのコホートの用量として 120 mg QD を選択し，その時点で 240 mg QD 群への組入れを中止した。

第 Ib 相コホート 1 の客観的奏効（OR）の主解析（データカットオフ日：2024 年 5 月 23 日，中央独立判定による画像評価のデータカットオフ日：2024 年 4 月 12 日）では，検証的検定を実施した。OR は，客観的奏効率（ORR：最良総合効果が完全奏効［CR］又は部分奏効［PR］である患者の割合）で解析した。基準とする ORR 30%に対して，ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群及び 240 mg QD 群の両用量群で統計学的に有意な有効性が示された。

本臨床的有効性の概要（以下，本 SCE）に示す第 Ib 相コホート 1 の本申請のための主要解析（データカットオフ日：2024 年 8 月 29 日，中央独立判定による画像評価のデータカットオフ日：2024 年 7 月 22 日）は，奏効期間（DOR）の解析のための追加のフォローアップ期間を確保するため，第 Ib 相コホート 1 の最後の患者の治験薬投与開始から約 6 カ月後に実施した。主要解析の結果に基づき，奏効の持続性が認められた。

コホート 3（中間データ），コホート 4（中間解析）及びコホート 5（主解析）で得られたデータは，有効性評価の補助データとして解析した。コホート 3 の中間データに基づき，TKD 変異以外の HER2 変異陽性非扁平上皮 NSCLC 患者での奏効が認められた。さらに，コホート 4（活動性の脳転移を有する患者）の中間解析では，活動性の中枢神経系（CNS）病変に対する抗腫瘍活性が認められた。コホート 5 の主解析の結果より，HER2 を標的とした ADC による治療歴がある患者での有効性が認められた。

ゾンゲルチニブは 120 mg QD 及び 240 mg QD の両用量で忍容性が良好であり，現在利用可能な HER2 変異陽性 NSCLC 患者に対する治療選択肢と比べて，好ましい安全性プロファイルを示した。ゾンゲルチニブ投与により認められた有害事象は医薬品リスク管理計画書に記載する医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動で管理可能であり，可逆的であった。

PK 及びバイオマーカーの結果を含む詳細な要約データは［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760］に示す。

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

## 1. 背景及び概観

本 SCE では，活性化された HER2（ERBB2）変異を有し，全身治療の治療歴がある，進行，切除不能又は転移性 NSCLC 成人患者を対象とした 1479-0001（Beamion-LUNG-1）試験の有効性データを評価した結果を提示する。本 SCE の構成は，医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドライン M4E 内のコモンテクニカルドキュメント（CTD）に提示されている概要に従っている。

### 1.1 臨床開発プログラムのデザイン

本製造販売承認申請でのゾンゲルチニブの有効性の根拠は，Beamion-LUNG-1 試験から得られた。ゾンゲルチニブの NSCLC に対する適応取得を目的とする臨床開発プログラムは，臨床概括評価［CTD 2.5_1.3 項］を参照のこと。

Beamion LUNG-1 試験は, 単剤療法としてゾンゲルチニブを経口投与する, first-in-human, 単群, 非盲検，多施設共同試験であった。本試験は，用量漸増パート（第 Ia 相）と用量拡大パート（第 Ib 相）で構成された（図 1.1: 1）。第 Ia 相の用量漸増パートでは，HER2 異常を有する進行固形がん患者を対象として，ゾンゲルチニブ単剤療法の MTD を決定し，安全性プロファイルを明らかにすることを目的とした。第 Ib 相の用量拡大パートでは，HER2 変異の NSCLC を有する様々な患者集団でのゾンゲルチニブの臨床的有用性を示すことを目的とした。

第 Ia 相は，米国，オランダ，日本，及び中国で実施された国際共同試験であった。第 Ia 相では，ゾンゲルチニブ 360 mg までの用量を検討したが，MTD には達しなかった。第 Ia 相で収集したデータ（データカットオフ日：2023 年 3 月 9 日）に基づき，第 Ib 相コホート 1 でランダム化による用量最適化を行うために，120 mg QD 及び 240 mg QD を選択した［CTD 5.3.5.2-03_1479-0001 試験_c41347438］。用量最適化相終了後（データカットオフ日：2023 年 9 月 15 日，有効性の早期データカットオフ日：2023 年 7 月 28 日，第 Ib 相コホート 1 の 2 回目の中間解析及び用量選択に関する要約報告書［CTD 5.3.5.2-04_1479-0001 試験_c42938800］），用量拡大パートでの用量として 120 mg QD を選択した。

第 Ib 相には 18 カ国が参加し，実施中である。本試験の第 Ib 相は，以下のコホートで実施している：

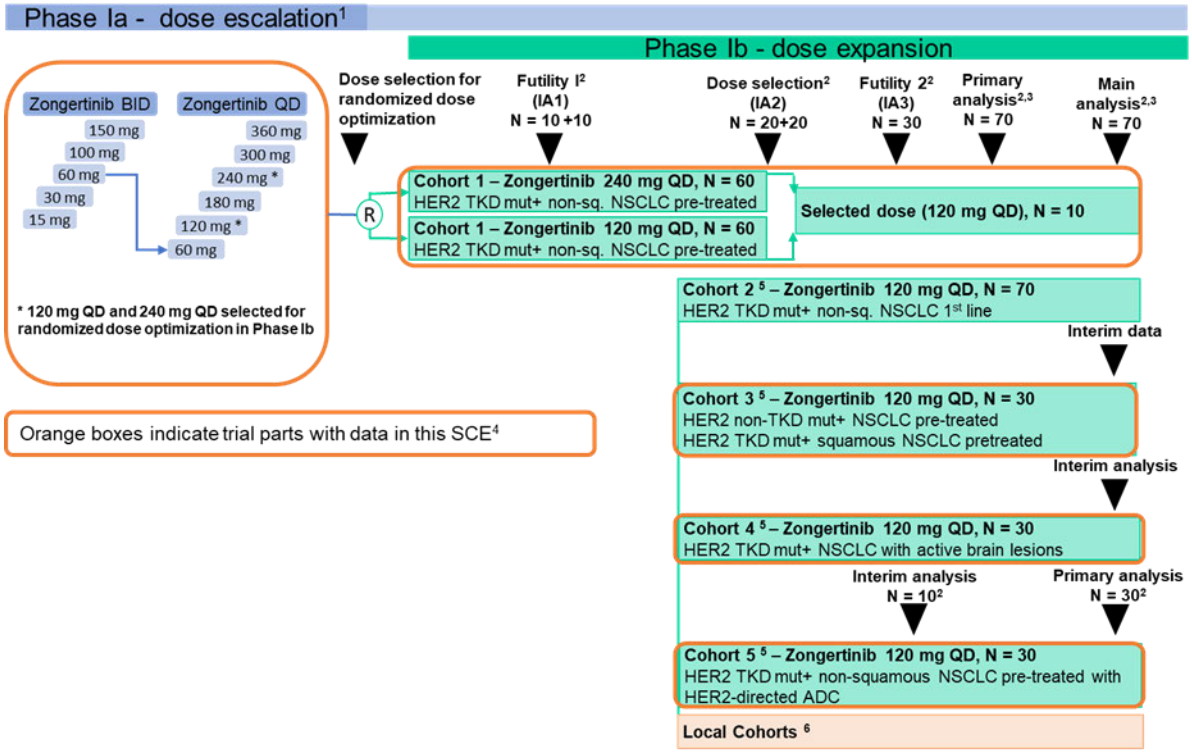
- コホート 1：治療歴がある HER2 TKD 変異陽性非扁平上皮 NSCLC 患者
- コホート 2：未治療の HER2 TKD 変異陽性非扁平上皮 NSCLC 患者
- コホート 3：治療歴がある TKD 変異以外の HER2 変異陽性 NSCLC 患者及び HER2 TKD 変異陽性扁平上皮 NSCLC 患者（探索的）
- コホート 4：活動性の脳転移を有する HER2 TKD 変異陽性 NSCLC 患者（探索的）
- コホート 5：HER2 を標的とした ADC による治療歴がある HER2 TKD 変異陽性非扁平上皮 NSCLC 患者

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

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

図 1.1: 1 のオレンジ色の枠で囲む試験パートの有効性データを本 SCE に含めた。

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




ADC：抗体薬物複合体，BID：1 日 2 回，CNS：中枢神経系，DEC：用量漸増委員会，DOR：奏効期間，HER2：ヒト上皮成長因子受容体 2，IA：中間解析，mut：変異，non-sq：非扁平上皮，NSCLC：非小細胞肺癌，OR：客観的奏効，QD：1 日 1 回，SCE：臨床的有効性の概要，TKD：チロシンキナーゼドメイン

1 第 Ia 相は第 Ib 相試験開始後も継続し，DEC は第 Ib 相実施中に第 Ia 相の新たな用量コホート（ゾンゲルチニブ 360 mg QD）を開始した。

2 各解析の計画した患者数。これらの解析時の実際の患者数は［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験 _c41347760_Section 9.7.1.3.5］を参照のこと。

3 治験実施計画書で定義していた第 Ib 相コホート 1 の OR の主解析（データカットオフ日：2024 年 5 月 23 日，中央独立判定による画像評価のデータカットオフ日：2024 年 4 月 12 日）では，検証的解析を実施した。本 SCE に示すコホート 1 の本申請のための主要解析（データカットオフ日：2024 年 8 月 29 日，中央独立判定による画像評価のデータカットオフ日：2024 年 7 月 22 日）は，DOR の解析のための追加のフォローアップ期間を確保するため，コホート 1 の最後の患者の治験薬投与開始から約 6 カ月後に実施した。第 Ib 相コホート 5 の主解析及び第 Ib 相コホート 3 とコホート 4 の中間データの評価のデータカットオフ日は，コホート 1 の主要解析と同日（2024 年 8 月 29 日）に設定した。

4 オレンジ色の枠で囲む試験パートの有効性データを本 SCE で示す。第 Ib 相コホート 1 が本申請で適応取得を目標とする対象疾患の患者集団である。第 Ia 相のデータは，第 Ib 相コホート 1 の補助的なデータであり，より長期間の曝露データを含む。第 Ib 相コホート 3 は，第 Ib 相コホート 4 と同様に中間データである。第 Ib 相コホート 4 は，活動性の脳転移を有する患者集団（未治療の患者も含む）で，CNS に対する本剤の有効性を確認するデータを含む。第 Ib 相コホート 5 の治験実施計画書で定義していた主解析では，HER2 を標的とした ADC による治療歴がある患者での有効性を示す。

5 第 Ib 相コホート 2～5 は用量最適化前に開始した。そのため，一部の患者が 240 mg QD で試験を開始した。

6 以下の 2 つのコホート（第 Ib 相コホート 1 と同様の適格基準を定義）を治験実施計画書の各地域のローカル改訂で追加した：
・米国でのローカル改訂 2.0 で追加したコホート 6
・日本でのローカル改訂 2.0 で追加したコホート 7
これらのコホートでは米国（コホート 6）及び日本（コホート 7）の実臨床に近い患者データを収集する。コホート 6 及び 7 のデータは本 SCE には含めない。

図 1.1: 1 Beamion LUNG-1 試験デザインの概要

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

### HER2 変異陽性 NSCLC 患者でのゾンゲルチニブの有効性/有用性のエビデンス

Beamion LUNG-1 試験で, 活性化された HER2（ERBB2）変異を有し, 全身治療の治療歴がある, 進行, 切除不能又は転移性 NSCLC 成人患者に対するゾンゲルチニブの臨床的有効性を検討した（第 Ib 相コホート 1 の有効性の主要解析）。本 SCE では, 第 Ib 相コホート 1（本申請での有効性評価の主要データ対象集団）のデータに焦点を当てて示す。その他のコホートのデータは補助的であり, 有効性を裏付けるデータとして, 一部の項目のみを本 SCE に記載する。

第 Ib 相コホート 1－本申請での有効性評価の主要データ対象集団

本 SCE では, Beamion LUNG-1 試験の第 Ib 相コホート 1（本申請での有効性評価の主要データ対象集団）の結果を要約し, ゾンゲルチニブの本申請を裏付ける（図 1.1: 1）。第 Ib 相コホート 1 では, HER2 TKD 変異陽性非扁平上皮 NSCLC が確定診断され, 進行/転移性癌に対する治療として, プラチナ製剤併用化学療法を含む全身治療を少なくとも 1 ライン受けた患者（HER2 を標的としたチロシンキナーゼ阻害剤［TKI］治療歴がない患者を対象としており, 治験実施計画書第 4.0 版以降は, HER2 を標的とした何らかの治療歴がある患者は除外した）を組み入れた。主要解析のデータカットオフ日は 2024 年 8 月 29 日であった。

本申請での有効性評価の補助データの対象集団

以下の結果を補助データとして示す。

- 第 Ia 相（用量漸増パート）: 第 Ib 相の前に開始しており, 固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（RECIST）第 1.1 版に従った評価による DOR に基づき, 治療効果の持続性を裏付ける
- 第 Ib 相コホート 3（中間データ, 探索的）: TKD 変異以外の HER2 変異陽性非扁平上皮 NSCLC 患者での有効性（RECIST 第 1.1 版に従った評価による OR）
- 第 Ib 相コホート 4（中間解析, 探索的）: 活動性の CNS 病変を有する患者での有効性（Response Assessment in Neuro-Oncology 脳転移基準［RANO-BM］に従った評価による OR, 病勢コントロール［DC］）
- 第 Ib 相コホート 5（主解析）: HER2 を標的とした ADC による治療歴がある患者での有効性（RECIST 第 1.1 版に従った評価による OR, DC）

重要な点として, 第 Ib 相コホート 3 及び 4 のデータは事前に規定していなかった中間解析の結果であり, 本剤の有効性を暫定的に確認する予備データであることを考慮する必要がある。第 Ib 相コホート 2 はコホート 1 よりも組入れ開始時期が遅く, 本申請のデータカットオフ時点で有効性解析のタイムポイントに達していないため, コホート 2 の有効性の結果は本 SCE に含めない。

Beamion LUNG-1 試験の要約は 2 項を, 有効性の結果の詳細は 3 項を参照のこと。

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

## 1.2 有効性評価項目

有効性解析の主要な論点を以下及び 1.3 項に要約する。有効性解析計画の詳細は，統計解析計画書（TSAP）［CTD 5.3.5.2-06_1479-0001 試験_c38057979］を参照のこと。

主解析は，中央独立判定に基づいていた（治験担当医師による判定のみで評価した，第 Ib 相コホート 3 の中間データを除く）。患者の画像評価は，RECIST 第 1.1 版及び RANO-BM（CNS 病変）を用いた。

なお，RECIST 第 1.1 版に基づく評価は，第 Ia 相と第 Ib 相で異なっていた（表 1.2: 1）。第 Ia 相及び第 Ib 相の両方で，CNS 病変の評価には RANO-BM を用いた。第 Ia 相では，CNS 領域での奏効を非 CNS 領域での奏効と区別するため，RECIST 第 1.1 版に基づく評価は非 CNS 病変に限定するよう治験担当医師に指示した。

表 1.2: 1 Beamion LUNG-1 試験の腫瘍評価方法

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

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

### 1.2.1 主要評価項目：客観的奏効

客観的奏効（OR）は確定が必要であった。

**第 Ib 相コホート 1－本申請での有効性評価の主要データ対象集団**

第 Ib 相コホート 1 の主要評価項目は，中央独立判定による OR であった。OR は，治験薬の投与開始から病勢進行，死亡又は後続の抗がん治療開始前の評価可能な最終腫瘍評価，追跡不能，又は同意撤回のいずれか早い時点までの最良総合効果が CR 又は PR であることと定義し，RECIST 第 1.1 版に従って評価した。本評価項目である OR は確定が必要であった（1.3.2 項を参照のこと）。

**本申請での有効性評価の補助データの対象集団**

第 Ib 相コホート 3 の主要評価項目は，RECIST 第 1.1 版に従った治験担当医師の評価による OR であった。

第 Ib 相コホート 4 の主要評価項目は，CNS 病変での中央独立判定による OR（RANO-BM に従って評価）であった。

第 Ib 相コホート 5 の主要評価項目は，コホート 1 と同様，RECIST 第 1.1 版に従った中央独立判定による OR であった。

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

注：第 Ia 相の主要評価項目は，安全性の評価項目であり，Beamion LUNG-1 試験の治験総括報告書［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Section 12.1.1.1］に記載している。第 Ia 相では，治験担当医師による評価に基づく OR はその他の評価項目であり，DOR データとともに 3.2.1.2.2 項に示す。

### 1.2.2 腫瘍縮小効果

奏効期間（DOR）は，RECIST 第 1.1 版又は RANO-BM に従い，OR が認められた患者で CR 又は PR が最初に確認された時点から，病勢進行又は死亡のいずれか早い時点までと定義し，中央独立判定により評価した。第 Ia 相及び第 Ib 相コホート 3 では，治験担当医師の判定により DOR を評価した。

病勢コントロール（DC）は，最良総合効果が CR，PR 又は安定（SD）と定義し，標的病変部位に応じて RECIST 第 1.1 版又は RANO-BM に従い，中央独立判定により評価した。本評価項目である DC は確定が必要であった（詳細は TSAP［CTD 5.3.5.2-06_1479-0001 試験_c38057979］参照）。第 Ia 相及び第 Ib 相コホート 3 では，治験担当医師の判定により DC を評価した。

### 1.2.3 無増悪生存期間

無増悪生存期間（PFS）は，治験薬の初回投与から腫瘍進行（中央独立判定機関が RECIST 第 1.1 版又は RANO-BM に従い判定）又は原因を問わない死亡（以下，全死因死亡）のいずれか早い時点までの期間と定義した。第 Ia 相及び第 Ib 相コホート 3 では，治験担当医師の判定により PFS を評価した。

### 1.2.4 患者報告アウトカム

第 Ib 相では，治験実施計画書第 4.0 版以降に同意した患者に対し，以下の多次元質問票を用いて患者報告アウトカム（PRO）を評価した。

- 欧州がん研究治療機関（EORTC）が開発した生活の質に関する質問票（EORTC QLQ-C30）の身体機能ドメイン（EORTC IL19）は，がん患者の健康状態に関連する生活の質（QOL）を評価するために確立された質問票（EORTC QLQ-C30）に含まれる身体機能の評価に特化した 5 項目の機能スケールである［CTD 5.4-68_R99-1213，CTD 5.4-26_R07-2064］。
- 非小細胞肺癌症状評価質問票（NSCLC-SAQ）は，進行 NSCLC の 5 つの症状ドメイン（咳嗽［1 項目］，疼痛［2 項目］，呼吸困難［1 項目］，疲労［2 項目］及び食欲［1 項目］）を評価する 7 項目の質問票である［CTD 5.4-33_R17-1127］。
- EORTC IL46（item 168）は，バリデート済みの 1 項目の質問であり，全体的な副作用の影響を評価する。
- PRO-有害事象共通用語規準（CTCAE）の項目ライブラリーは，がん治療の臨床試験に参加している被験者から得られる症候性毒性の情報を評価する［CTD 5.4-39_R22-1290］。本治験

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

では，口の中や喉の痛み，食べ物や飲み物の味がわからない又は変わった，吐き気，嘔吐，下痢，発疹，肌の乾燥，皮膚の痒み及び手足の痺れやピリピリ感を選択した。

PRO（PRO-CTCAE を除く）はベースラインからサイクル 5 Day 1（C5D1）時までの変化を副次評価項目とし，ベースラインから C9D1 時までの変化をその他の評価項目とした。患者の回答に影響してバイアスが生じることを避けるため，来院日の医師の診察，臨床評価，治験実施医療機関での処置及び疾患の状態に関する新しい情報の提供前に，患者が質問票へ回答することを強く推奨した。

## 1.3 解析方法

### 1.3.1 解析対象集団

治験薬を投与された集団（TS）：有効性の評価は，治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての患者集団（treated set［TS］）を対象にした。

ランダム割付けされた集団（RS）：第 Ib 相コホート 1 では，用量最適化相終了後も用量拡大パートの選択用量（ゾンゲルチニブ 120 mg QD）への組入れを継続したため，第 Ib 相コホート 1 の有効性評価項目のうち一部の評価項目は RS でも解析した。RS では，2 つの用量群に 1 : 1 でランダム割付けされた 2 用量群の患者を比較することで，2 用量の均衡な比較を可能としている。

NSCLC set : 第 Ia 相の NSCLC set を用いて第 Ib 相コホート 1 データの評価を裏付けた。NSCLC set は，第 Ia 相の TS のうち，主たる診断（治験参加による治療目的のがん）が治験実施医療機関により「NSCLC」又は「肺癌」と入力された患者と定義した。

本邦での申請では，医薬品医療機器総合機構（PMDA）との相談に基づき［CTD 2.5_1.4 項］，有効性解析対象集団として，上述の患者集団（TS）に加え，TS のうち下記の条件に該当する HER2 遺伝子変異を有する患者集団（restricted Treat Set［rTS］）を設定した。

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

なお，TSAP で定義する「特に注目すべき HER2 TKD 変異を有する患者集団」が rTS に該当する［CTD 5.3.5.2-06_1479-0001 試験_c38057979］。本 SCE には Beamion LUNG-1 試験第 Ib 相コホート 1 で選択された用法・用量で本剤が投与された rTS を対象とした有効性解析の結果も含める。本解析は階層的検定手順で TS での第 1 検定及び第 2 検定で有意な結果が得られたことの確認後に実施した（詳細は，TSAP［CTD 5.3.5.2-06_1479-0001 試験_c38057979］を参照のこと）。

### 1.3.2 腫瘍縮小効果の解析

第 Ib 相コホート 1 の OR の治験実施計画書で定義していた主解析では，検証的な統計的検定を実施した（要約報告書［CTD 5.3.5.2-02_1479-0001 試験_c44330729］を参照のこと）。本 SCE に

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

示す本申請のための主要解析では，第 Ib 相コホート 1 の OR の評価に探索的な p 値を用いた。第 Ib 相コホート 5 の治験実施計画書で定義していた主解析では検証的な統計的検定を実施し，本 SCE に含めている。その他のすべての腫瘍縮小効果のエンドポイントは，記述統計を用いた。解析のタイミングは，1.3.7 項を参照のこと。

**客観的奏効（OR）**

第 Ib 相の主要評価項目（中央独立判定による OR）の解析では，RECIST 第 1.1 版又は RANO-BM に従い，各患者に対する本剤の効果を CR，PR，SD，進行（PD），又は評価不能に割り当てた。最良総合効果が CR 又は PR の場合は，次の腫瘍評価で確定しなければならなかった。つまり，奏効の確定には，4 週間以上の間隔で 2 回続けて観察されることが必要であった。最良総合効果が SD の場合は，最短で 36 日間（画像評価期間を考慮して 6 週間の間隔に対して−1 週間の許容範囲を設ける）が必要であった。詳細は，TSAP［CTD 5.3.5.2-06_1479-0001 試験_c38057979_Section 10.1］を参照のこと。

第 Ib 相コホート 1－主解析（データカットオフ日：2024 年 5 月 23 日）

2 用量（ゾンゲルチニブ 120 mg QD 及び 240 mg QD）を検討するため，それぞれの用量について，OR は 1 標本 z 検定（有意水準は片側 0.0125）を用いて，基準とする ORR の 30%に対して検定した。OR は ORR 及び Wilson 法による 95%信頼区間（CI）を示す（使用した有意水準に合わせて 97.5% CI も示す）。主解析の結果は，要約報告書［CTD 5.3.5.2-02_1479-0001 試験_c44330729］を参照のこと。

第 Ib 相コホート 1－主要解析（データカットオフ日：2024 年 8 月 29 日）

OR は ORR（最良総合効果が CR 又は PR である患者の割合）で解析した。結果を本 SCE に要約する。

第 Ib 相コホート 5－主解析（データカットオフ日：2024 年 8 月 29 日）

ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群では，OR は 1 標本 z 検定（有意水準は片側 0.025）を用いて，基準とする ORR の 25%に対して検定した。OR は，ORR 及び対応する 95% CI（Wilson 法による）を示す。

感度分析は，治験担当医師の評価による OR で行った。主要評価項目に対して実施した感度分析の詳細及び ORR の妥当性の確保並びに評価方法は，TSAP［CTD 5.3.5.2-06_1479-0001 試験_c38057979］を参照のこと。OR のサブグループ解析は，1.3.6 項に記載したサブグループで行った。

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

第 Ib 相コホート 3 並びに 4，及び第 Ia 相では，記述的解析のみを行った。コホート 4 では OR の感度分析（治験担当医師の評価による OR）を実施し，第 Ia 相及び第 Ib 相コホート 3 では治験担当医師の評価によるデータのみを解析し，感度分析は実施しなかった。

**奏効期間（DOR）**

DOR は，記述統計に加えて，Kaplan-Meier 法を用いて推定し，Greenwood 式に基づく分散推定値を用いて 95% CI を算出した。

DOR は，OR が認められた患者で以下のように算出した。

進行が認められた又は死亡した患者：

- DOR（カ月）=転帰日−OR が認められた 1 回目の評価日+1

進行及び死亡のいずれも認められなかった患者：

- DOR（打ち切り）（カ月）=転帰日−OR が認められた 1 回目の評価日+1

治験担当医師の評価による感度分析は，第 Ib 相コホート 1，4 及び 5 で実施した。第 Ia 相では治験担当医師の評価によるデータのみを解析し，感度分析は実施しなかった。

DOR の打ち切りルール（転帰及び転帰日）は，治験実施計画書［CTD 5.3.5.2-05_1479-0001 試験_c33699649］を参照のこと。OR が認められた 1 回目の評価後の放射線学的評価のみを考慮する。

**病勢コントロール（DC）**

DC は，病勢コントロール率（DCR：最良総合効果が，CR，PR，又は SD である患者の割合）で解析した。DC は，DCR 及び Wilson 法による 95% CI を示す。

### 1.3.3 無増悪生存期間の解析

PFS は，中央独立判定による腫瘍の画像評価に基づいて解析した。

PFS は Kaplan-Meier 法を用いて推定し，Greenwood 式に基づく分散推定値を用いて 95% CI を算出した。

PFS は以下のように算出した。

転帰が「イベント発生」の患者の PFS（すなわち，死亡又は中央独立判定により PD が確認された場合）：

- PFS（日数）=転帰日−治験薬の初回投与日+1

転帰が「打ち切り」の患者の PFS：

- PFS（打ち切り）（日数）=転帰日−治験薬の初回投与日+1

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

PFS の打ち切りルール（転帰及び転帰日）は［CTD 5.3.5.2-05_1479-0001 試験_c33699649］を参照のこと。

### 1.3.4 患者報告アウトカム

PRO の解析は，身体機能（EORTC QLQ-C30［IL19］），咳嗽，疼痛，呼吸困難，疲労及び食欲（NSCLC-SAQ），全体的な副作用の影響（EORTC IL46，item 168），口の中や喉の痛み，食べ物や飲み物の味がわからない又は変わった，吐き気，嘔吐，下痢，発疹，肌の乾燥，皮膚の痒み及び手足の痺れやピリピリ感（PRO-CTCAE）に焦点を当てた。これらの質問票は，第 Ib 相で治験実施計画書第 4.0 版以降に同意説明文書により同意した患者でのみ収集した。第 Ia 相では PRO の解析を行わなかった。

EORTC QLQ-C30 身体機能ドメインスコア，NSCLC-SAQ 総スコア，及び EORTC IL46 項目スコアは，PRO 測定マニュアル及び公表されたスコアリングアルゴリズムに従って算出した。詳細は TSAP［CTD 5.3.5.2-06_1479-0001 試験_c38057979］を参照のこと。

EORTC QLQ-C30 身体機能ドメインスコアは，EORTC スコアリングマニュアル［CTD 5.4-26_R07-2064］に従い，スケールの項目の平均値として素点を算出した後，スケールのスコアを 0～100 のスケールに変換し算出した。

NSCLC-SAQ 総スコアは, 5 つすべてのドメインスコアの合計をスコアリングアルゴリズムとして算出した。欠測データがある場合，総スコアは算出しなかった。スコアの範囲は 0～20 で，スコアが高いほど重症であることを示す。

EORTC IL46 はスコアの範囲が 1～4 の単一項目の質問票であり，スコアを素点として扱った。

副次評価項目である 3 種類の PRO のベースラインから C5D1 までの変化量は，混合反復測定効果モデル（MMRM）を用いた制限付き最尤法に基づくアプローチにより解析して推定した。解析には各 PRO の評価で, 用量のカテゴリカルデータの固定効果を含めた。各 visit のそれぞれの PRO スコアも固定効果として含めた。PRO の評価は，患者内測定をモデル化するために無構造の共分散構造を用いて，反復測定として取り扱うこととした。統計モデルの詳細は TSAP［CTD 5.3.5.2-06_1479-0001 試験_c38057979］を参照のこと。

副次評価項目である PRO（EORTC QLQ-C30，NSCLC-SAQ，及び EORTC IL46）評価の基本的尺度は，コホート 1 及びコホート 4 のベースラインから C5D1 時までの絶対変化とした。PRO-CTCAE 評価では各 PRO-CTCAE 項目に対する各回答カテゴリーの割合を visit ごとに記述した。また，ベースラインで調整した PRO-CTCAE 評価の最大値を PRO-CTCAE の項目ごとに記述した。ベースラインで調整した PRO-CTCAE 評価の各項目の最大値は，以下のとおりに定義した：

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

- ベースライン後の評価がベースラインの評価よりも大きい場合は，ベースライン後の評価の最大値
- ベースライン後のすべての評価がベースラインの評価以下の場合は 0 とした

その他の評価項目に定義された PRO の解析結果は［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760］を参照のこと。

### 1.3.5 欠測データの取扱い

有効性に関する欠測データの補完は行わなかった。Time-to-event データは，イベントの発現が認められた患者のイベント発現日（例：進行が認められた患者の進行日）の情報を得るために最大限努力した。Time-to-event 評価項目の打ち切りルールの詳細は，TSAP［CTD 5.3.5.2-06_1479-0001 試験_c38057979］を参照のこと。

第 Ia 相の中間事象は次のように扱った。

- MTD 評価期間中に患者が治験薬の投与中止（DLT と関連なし），病勢進行，死亡（DLT と関連なし），若しくは用量減量（DLT と関連なし）した場合，又は MTD 評価期間中に visit を実施できない原因となった DLT 以外のイベントが認められた場合は，解析（主要層）から除外した。
- MTD 評価期間中，DLT により患者が治験薬の投与を中止又は用量を減量した場合，解析に含めた（複合ストラテジー）。

第 Ib 相の中間事象は次のように扱った。

- 病勢進行，死亡，後続の抗がん治療の開始，追跡不能，又は同意撤回は，治療下ストラテジーに従って扱った。
- 治験薬の投与中止及び治験実施計画書の不遵守は，治療方針ストラテジーに従って扱った。

詳細は，治験実施計画書［CTD 5.3.5.2-05_1479-0001 試験_c33699649］を参照のこと。

PRO の欠測データはいずれも，ランダム推定の欠測（MAR）に従って取り扱ったが，この仮説の検証はできない。PRO の解析では，治験薬の投与中止，PD，又は死亡による欠測データは取り扱わなかった。

### 1.3.6 サブグループ解析

第 Ib 相コホート 1 及び 5 でサブグループ解析を行った。表 1.3.6: 1 に規定したサブグループのカテゴリー間で，主要評価項目である OR（RECIST 第 1.1 版に従った中央独立判定による評価）及び副次評価項目の DOR（RECIST 第 1.1 版に従った中央独立判定による評価）に対する本剤の治療効果の一貫性を検討した。

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

表 1.3.6: 1　　OR 又は DOR に対するサブグループ解析（Beamion LUNG-1 試験）

| Subgroup factors | Categories |
|---|---|
| HER2 mutations in exon 20[1] | Yes vs. no |
| Sex | Male vs. Female |
| Race group | Asian vs. Non-Asian |
| Race, as collected in the eCRF | Each race as collected in the eCRF[2] |
| Ethnicity | Hispanic vs. Non-Hispanic |
| Age group | <65 years vs. ≥65 years |
| BMI (kg/m$^2$) | <18.5 vs. ≥18.5 and <25 vs. ≥25 and <30 vs. ≥30 |
| Weight group (kg) | <60 vs. ≥60 |
| ECOG | 0 vs. 1 |
| Geographical region | Asia vs. Europe vs. North America vs. South America vs. Other |
| Tumor mutation status | A775_G776insYVMA vs. P780_Y781insGSP vs. other vs. unknown/missing |
| Presence of brain metastases at screening | Yes vs. no |
| Tobacco use | Never vs. Current/Former |
| Prior ICI treatment | Yes, no date vs. Yes ≤90 days vs. Yes, >90 days vs. No |

BMI：体格指数，DOR：奏効期間，ECOG：米国東海岸癌共同研究グループ，eCRF：電子症例報告書，HER2：ヒト上皮成長因子受容体 2，ICI：免疫チェックポイント阻害薬，OR：客観的奏効

1　HER2 遺伝子のエクソン 20 に変異を有する患者のサブグループでは正式な階層的検定を行った［CTD 5.3.5.2-02_1479-0001 試験_c44330729］。

2　黒人又はアフリカ系アメリカ人 vs.アメリカ先住民又はアラスカ先住民 vs.アジア人 vs.ハワイ先住民又はその他太平洋諸島住民 vs.白人 vs.多人種

**日本人集団の解析**

日本の治験実施施設で登録された患者のうち，人種がアジア人又は不明である患者を日本人集団と定義した［CTD 5.3.5.2-06_1479-0001 試験_c38057979］。

第 Ib 相コホート 1 の rTS のうちの日本人集団で有効性評価項目を解析した。第 Ib 相コホート 1 で治験薬を投与され TS に含まれた日本人患者（ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群：9 名，240 mg QD 群：9 名［CTD 5.3.5.2-07_1479-0001 試験_c45076271_Table 15.1.2.1: 1］）全員が rTS に該当した［CTD 5.3.5.2-07_1479-0001 試験_c45076271_Table 15.1.2.4: 3，CTD 5.3.5.2-12_1479-0001 試験_c45076276_Listing 2.4，CTD 5.3.5.2-05_1479-0001 試験_c33699649_Section 10.9］。

## 1.3.7　　解析のタイミング

**第 Ib 相コホート 1－本申請での有効性評価の主要データ対象集団**

第 Ib 相コホート 1 の主解析（本申請での有効性評価の主要データ対象集団，データカットオフ日：2024 年 5 月 23 日）は両用量（ゾンゲルチニブ 120 mg QD 及び 240 mg QD）について実施し，要約報告書［CTD 5.3.5.2-02_1479-0001 試験_c44330729］に示している。

第 Ib 相コホート 1 の主要解析のためのデータカットオフ日は 2024 年 8 月 29 日であり，中央独立判定（2024 年 7 月 22 日）及び PK（2024 年 7 月 10 日）のデータカットオフ日は主要解析のた

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

めのデータカットオフ日より早かった。中央独立判定による評価のデータカットオフ日は，奏効が認められた患者の大多数が奏効後のフォローアップ期間が 6 カ月に確実に到達できることを考慮して設定した。このため，第 Ib 相コホート 1 の主要解析は，コホート 1 での奏効の持続性に関する追加データの収集のため実施した。コホート 1 の TS の患者数は，合計 132 名（ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群：75 名，240 mg QD 群：57 名）であった。

**本申請での有効性評価の補助データの対象集団**

第 Ib 相コホート 1 の OR の主要解析時（データカットオフ日：2024 年 8 月 29 日）にコホート 5 の主解析を実施し，コホート 3 及び 4 の中間データも同日（2024 年 8 月 29 日）にデータカットオフを実施した。治験薬を投与された患者数は，コホート 3 で 29 名（本 SCE では TKD 変異以外の HER2 変異陽性非扁平上皮 NSCLC 患者 23 名を示す），コホート 4 で 31 名，及びコホート 5 で 39 名であった。

第 Ia 相のデータには治験薬を投与された全被験者を含む TS（121 名）から得られたデータも含めているが, 本 SCE では, 第 Ib 相コホート 1 により関連の高い補助データとして, 第 Ia 相の NSCLC set（53 名）のデータを示す。

## 1.4 患者集団の特性

Beamion LUNG-1 試験の第 Ia 相（用量漸増パート）は，HER2 遺伝子の異常陽性の測定可能病変を 1 つ以上有する，進行，切除不能及び/又は転移性の固形がんが確定診断された成人男女の患者を対象とした。第 Ib 相（用量拡大パート）では，HER2 遺伝子変異陽性の測定可能病変を 1 つ以上有する，進行，切除不能及び/又は転移性の NSCLC が確定診断された成人男女の患者を対象とした。主要な選択基準を以下に示す。すべての選択基準及び除外基準は，治験実施計画書［CTD 5.3.5.2-05_1479-0001 試験_c33699649_Section 3.3.2～3.3.3］を参照のこと。

**主要な選択基準**

第 Ia 相（用量漸増パート）

第 Ia 相では，HER2 遺伝子の異常（すなわち，過剰発現，遺伝子増幅，非同義変異，又は HER2 若しくはニューレグリン 1［NRG1］の遺伝子再構成）が確定診断された切除不能な進行及び/又は転移性固形がんの成人患者を組み入れた。そのため，第 Ia 相で対象とする主な診断名は，第 Ib 相（下記参照）より広範囲であった。

第 Ia 相の目的は，HER2 異常を有する進行固形がん患者を対象として，ゾンゲルチニブ単剤療法の MTD 及び以降の開発での推奨用量を決定すること，加えて用量漸増時の安全性，忍容性及び PK を明らかにし，ゾンゲルチニブ単剤療法の有効性を暫定的に評価することであった。第 Ia 相の用量漸増パートでは，ゾンゲルチニブ 15～150 mg BID 及び 60～360 mg QD の用法・用量を

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

検討した。120 mg QD 及び 240 mg QD を第 Ib 相のランダム化用量最適化相で使用する用法・用量として選択した（根拠は，臨床概括評価［CTD 2.5_6.2 項］を参照のこと）。

第 Ib 相（用量拡大パート）

第 Ib 相の用量拡大パートでは，複数の参加国の進行/転移性の HER2 変異陽性 NSCLC 患者が組み入れられた 5 つのコホートで実施した。コホート 1，2，4 及び 5 の組入れは完了した。各コホートの主要な適格基準を以下に示す：

- コホート 1 : HER2 TKD 変異陽性非扁平上皮 NSCLC が確定診断され，進行/転移性癌に対する治療として，プラチナ製剤併用化学療法を含む全身治療を少なくとも 1 ライン受けた患者
- コホート 2 : HER2 TKD 変異陽性非扁平上皮 NSCLC が確定診断された患者で，NSCLC に対する全身治療歴のない患者（ただし，術前又は術後に行われる補助化学療法，化学放射線療法又は放射線療法を実施後，疾患進行までに 6 カ月以上経過している場合は治験参加可能とした）。なお，本申請のデータカットオフ時点で有効性解析のタイムポイントに達していないため，コホート 2 のデータは本 SCE に含めない。
- コホート 3（探索的）: 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 が確定診断された患者で，進行/転移性癌に対する治療として，プラチナ製剤併用化学療法を含む全身治療を少なくとも 1 ライン受けた患者。本申請では TKD 変異以外の HER2 変異陽性非扁平上皮 NSCLC 患者に焦点を当てる。
- コホート 4（探索的）: 活動性の脳転移を有する HER2 TKD 変異陽性の NSCLC が確定診断され，未治療又は進行/転移性癌に対する治療として NSCLC の治療歴（ライン数は不問）がある患者
- コホート 5 : HER2 TKD 変異陽性非扁平上皮 NSCLC が確定診断され，進行/転移性癌に対する治療として，プラチナ製剤併用化学療法を含む全身治療を少なくとも 1 ライン受け，かつ HER2 を標的とした ADC による治療歴があり, ADC による治療中又は治療終了後に進行が認められた患者

注：治験実施計画書の初版では，HER2 を標的とした TKI 治療歴がある患者は除外基準に抵触するとして，第 Ib 相に組み入れないこととしていた。治験実施計画書の改訂（第 4.0 版；コホート 4 及び 5 を追加した改訂）で HER2 を標的とした何らかの治療歴がある患者をコホート 1，3 及び 4 に組み入れないこととした。

Beamion LUNG-1 試験の患者の人口統計学的特性，ベースライン特性，がんの病歴，及び治験薬への曝露を 3.1 項に記載した。

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

有効性を評価した臨床試験である Beamion-LUNG-1（1479-0001）試験の概要を表 2: 1 に示す。

表 2: 1 有効性を評価した臨床試験（Beamion-LUNG-1 試験）

**患者を対象とした試験** [1]

| 試験名<br>報告書<br>実施状況 | 試験デザイン | 試験対象集団 | 主要目的 | 検討した用量 | 投与した患者数: N<br>日本人 (n) |
|---|---|---|---|---|---|
| Beamion LUNG-1 (1479-0001) c41347760 実施中 [2] | 非盲検，非対照，多施設共同，用量漸増（第 Ia 相）及び用量拡大（第 Ib 相）試験，5 つのグローバルコホート（コホート 1～5）及び 2 つのローカルコホート（米国［コホート 6］及び日本［コホート 7］） | | | | 合計: 448 (89) |
| | | **第 Ia 相：**<br>HER2 異常を有する進行及び/又は転移性固形がん | 用量漸増時の安全性，忍容性及び PK，並びに MTD 及び以降の開発での推奨用量の決定 | ゾンゲルチニブ BID : 15～150 mg<br>ゾンゲルチニブ QD：60～360 mg | 合計: 121 (53)<br>BID: 17 (9)<br>QD: 104 (44) |
| | | **第 Ib 相：**<br>進行/転移性の HER2 変異陽性 NSCLC（患者コホートの詳細は 1.4 項参照） | ゾンゲルチニブの抗腫瘍活性，有効性，安全性，PK，患者報告アウトカムの詳細な評価 | ゾンゲルチニブ 120 mg QD<br>240 mg QD | 合計: 327 (36)<br>120 mg: 241 (26)<br>240 mg: 86 (10) |

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

1 患者にゾンゲルチニブを投与した 4 試験（Beamion LUNG-1［1479-0001］試験，Beamion LUNG-2［1479-0008］試験，Beamion BCGC-1［1479-0012］試験，及び Beamion PANTUMOR-1［1479-0009］試験）は現在実施中である。Beamion LUNG-2 試験では，様々な部分（中央独立判定，データクリーニング，並びにデータを医学及び品質の観点で確認する中央レビューなど）を盲検的に実施している。盲検性を保つため，本試験は本申請には含めない。Beamion PANTUMOR-1 試験の最初の患者のスクリーニング（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）は，本申請のためのデータカットオフ（2024 年 8 月 29 日）より後に実施した。Beamion BCGC-1 試験の最初の患者のスクリーニングは 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に実施し，本申請のデータカットオフ時点でゾンゲルチニブの併用投与を受けた患者数が少なかった。したがって，この 2 試験のデータは本申請に含めない。また，指定患者への開発対象外使用プログラム（1479-0018 試験，［CTD 5.3.5.4-05_1479-0018 試験_c44819474］）は本申請のデータカットオフ時点で実施中であった。

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

引用元：CTD 2.5_表 1.3: 2

Beamion LUNG-1 試験［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760］は，HER2 異常を有する進行又は転移性固形がん患者を対象とした，ゾンゲルチニブ単剤療法の非盲検，第 I 相用量漸増，用量確認及び用量拡大試験であった。

**目的**：

第 Ia 相の主要目的は，HER2 異常を有する進行及び/又は転移性固形がん患者を対象として，ゾンゲルチニブ単剤療法（BID 又は QD 経口投与）の用量漸増時の安全性，忍容性及び PK を評価することであった。加えて，検討した各投与スケジュールで経口投与したときのゾンゲルチニブ単剤療法の MTD 及び/又は用量最適化相及び用量拡大パートの用量を決定することであった。

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

第 Ib 相の主要目的は，HER2 変異陽性 NSCLC 患者を治験実施計画書で規定した観察対象の属性を同一とする患者集団（コホート）のうち該当するコホートに組み入れ，異なる患者集団でのゾンゲルチニブの抗腫瘍活性を評価することであった。本申請では，コホート 1 の主要解析，コホート 3 の TKD 変異以外の HER2 変異陽性非扁平上皮 NSCLC 患者での中間データ，コホート 4 の中間解析及びコホート 5 の主解析の有効性データを示す。また，第 Ia 相の有効性評価項目を NSCLC set を対象に解析し，補助データとして本 SCE で示す。

Beamion LUNG-1 試験の第 Ib 相のコホート別の主要目的を以下に示す。

- コホート 1（過去に治療歴のある，HER2 TKD 変異陽性非扁平上皮 NSCLC 患者）：RECIST 第 1.1 版に従った中央独立判定により OR が認められた患者の割合を特に注目すべき評価尺度とし，ゾンゲルチニブの抗腫瘍活性を評価すること
- コホート 3（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 患者で，過去に治療歴がある患者）：RECIST 第 1.1 版に従った治験担当医師の評価により OR が認められた患者の割合を特に注目すべき評価尺度とし，ゾンゲルチニブの抗腫瘍活性を予備的に評価すること
- コホート 4（未治療又は過去に治療歴［ライン数は不問］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］）：RANO-BM に基づいた中央独立判定により OR が認められた患者の割合を特に注目すべき評価尺度とし，CNS でのゾンゲルチニブの抗腫瘍活性を評価すること
- コホート 5（HER2 を標的とした ADC による治療歴がある HER2 TKD 変異陽性非扁平上皮 NSCLC 患者）：RECIST 第 1.1 版に従った中央独立判定により OR が認められた患者の割合を特に注目すべき評価尺度とし，ゾンゲルチニブの抗腫瘍活性を評価すること

全コホートの副次目的は，その他の有効性，安全性，及び PRO を評価することであった。

**方法**：

Beamion LUNG-1 試験は，HER2 異常（種類は不問）を有する固形がん患者（第 Ia 相），HER2 TKD 変異陽性非扁平上皮 NSCLC 患者（第 Ib 相コホート 1），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（第 Ib 相コホート 3），活動性の脳転移を有する HER2 TKD 変異陽性 NSCLC 患者（第 Ib 相コホート 4）又は HER2 を標的とした ADC による治療歴がある HER2 TKD 変異陽性非扁平上皮 NSCLC 患者（第 Ib 相コホート 5）を対象とした，第 I 相，非盲検，用量漸増及び拡大試験であった。第 Ib 相のその他のコホートは実施中のため，本 SCE では提示しない。

安全性プロファイル及びリスク/ベネフィット比，並びに用量を決定するために，用量漸増委員会（DEC）が安全性及び有効性データを定期的に評価した。第 Ia 相のデータに基づき，ゾンゲルチニブ 120 mg QD 及び 240 mg QD を第 Ib 相コホート 1 でのランダム化による用量最適化のため

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

に選択した［CTD 5.3.5.2-03_1479-0001 試験_c41347438］。用量最適化を行った結果，120 mg QD を以降の用量拡大パートの用量とした。第 Ib 相コホート 2～5 への組入れを用量選択前に開始したため，一部の患者は 240 mg QD で治験を開始し，当該用量での投与を継続した。それ以外の患者は，治験担当医師との同意後に 120 mg QD に変更した。

Beamion-LUNG-1 試験の試験デザイン，コホート，及び主要評価項目の概要は図 1.1: 1 を参照のこと。

腫瘍縮小効果は，第 Ia 相及び第 Ib 相コホート 3 では治験担当医師の判定により評価した。第 Ib 相コホート 1，4 及び 5 のデータは，中央独立判定により評価した。第 Ib 相コホート 1，4 及び 5 の OR 及び DOR の感度分析は，治験担当医師の評価によるデータを用いた。

有効性評価項目の解析方法は 1.3 項を参照のこと。安全性データは，記述的に要約した。

本治験は治験実施計画書, ヘルシンキ宣言の原則, ICH 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP），適用される規制要件，及びベーリンガーインゲルハイム社の標準業務手順書（SOP）に従って実施した。

**安全性の結果**：
安全性の結果は，［CTD 2.7.4］を参照のこと。

**有効性の結果**：
有効性の要約は，3.2.5 項を参照のこと。

**結論**：
ゾンゲルチニブ 120 mg QD 及び 240 mg QD の有効性及び安全性を裏付ける根拠が示された。第 Ib 相コホート 1 の主要解析の結果，ORR は 120 mg QD 群で 70.7%（95% CI：59.6，79.8），240 mg QD 群で 80.7%（95% CI：68.7，88.9）であった。また，6 カ月時点で進行又は死亡が確認されず奏効が維持されていた患者の割合（95% CI）の Kaplan-Meier 法による推定値は 120 mg QD 群で 73（56，84）%，240 mg QD 群で 76（60，86）%であり，奏効の持続性が認められた。以上の結果より，活性化された HER2（ERBB2）変異を有し，全身治療の治療歴のある，進行，切除不能又は転移性 NSCLC 成人患者に対するゾンゲルチニブのベネフィットが裏付けられた。さらに，第 Ib 相より早期に開始した第 Ia 相から得られたデータ（第 Ib 相コホート 1 の補助データ）より，NSCLC 患者の非 CNS 病変での RECIST 第 1.1 版に基づく ORR は 43.4%（23/53 名, 95% CI：31.0, 56.7）であり，DOR の中央値（95% CI）の Kaplan-Meier 法による推定値は 15.80（6.93，NC）カ月であった。安定した脳転移を有する患者（第 Ib 相コホート 1）の CNS 病変での RANO-BM に基づく ORR は，120 mg QD 群で 37.0%（95% CI：21.5，55.8），240 mg QD 群で 40.0%（95% CI：

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

23.4，59.3），活動性の脳転移を有する患者（第 Ib 相コホート 4）の CNS 病変での RANO-BM に基づく ORR は，120 mg QD 群で 26.7%（95% CI：14.2，44.4）であり，CNS 病変に対する抗腫瘍活性が認められた。加えて，120 mg QD 投与により，TKD 変異以外の HER2 変異陽性患者（第 Ib 相コホート 3）では 12 名中 5 名（41.7%）で奏効が認められ，HER2 を標的とした ADC による治療歴がある患者（第 Ib 相コホート 5）で認められた ORR は 41.9%（95% CI：26.4，59.2）であった。

ゾンゲルチニブ投与により認められた有害事象は管理可能であり，概して可逆的であった。比較的よくみられた有害事象は下痢，肝酵素上昇，貧血及び発疹であり，そのほとんどのグレードは低く，治療を必要としないか，治療又は投与中断により対処可能であった。発現割合の低い有害事象でも，そのほとんどのグレードは低かった。治験全体で，有害事象により治験薬の投与を中止した患者はほとんどおらず，患者はベネフィットが持続する限り投与を受け続けることができた。さらに，治験担当医師によりゾンゲルチニブとの因果関係ありと判断された死亡は認められなかった。したがって，ゾンゲルチニブの安全性プロファイルは，原疾患の重篤度及び生命を脅かす性質，並びに臨床診療でその他の治療選択肢が少ないことを考慮すると，医薬品リスク管理計画書に記載する医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動で管理可能で受容可能である。

結論として，活性化された HER2（ERBB2）変異を有し，全身治療の治療歴がある，進行，切除不能又は転移性 NSCLC 成人患者に対するゾンゲルチニブ 120 mg QD 及び 240 mg QD のベネフィット・リスクプロファイルは，良好である。

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

## 3.1 試験対象集団

### 3.1.1 人口統計学的特性及びベースライン特性

#### 3.1.1.1 第 Ib 相コホート 1－治療歴がある HER2 TKD 変異陽性非扁平上皮 NSCLC 患者

全体で，女性（57.6%）の方が男性（42.4%）より多かった。ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群では女性（68.0%）の方が男性（32.0%）より多い一方，240 mg QD 群では男性（56.1%）の方が女性（43.9%）より多かった。患者はアジア人（55.3%），白人（29.5%），又は人種不明（15.2%）であった。平均年齢（標準偏差［StD］）は 59.9（11.4）歳であり，ベースライン時の平均体重（StD）は 65.1（15.2） kg，平均体格指数（BMI）（StD）は 23.6（4.5） kg/$m^2$ であった。体重カテゴリー（60 kg 未満 vs. 60 kg 以上）では 2 用量群間で差が認められ，120 mg QD 群ではいずれのカテゴリーに該当する患者の割合も同程度（50.7% vs. 49.3%）である一方，240 mg QD 群では体重が 60 kg 未満の患者の方が，60 kg 以上の患者より少なかった（31.6% vs. 68.4%）。半数以上が非喫煙者（61.4%）であり，すべての患者は選択基準に従って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（PS）が 0（34.1%）又は 1（65.9%）であった。性別及び体重でのみ 2 用量群間の差が認められた（表 3.1.1.1: 1）。

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

表 3.1.1.1: 1 ベースライン時の用量群別人口統計学的特性（Beamion LUNG-1 試験，コホート 1）－TS

| | Zongertinib 120 mg QD | | Zongertinib 240 mg QD | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of patients (N, %) | 75 | 100.0 | 57 | 100.0 | 132 | 100.0 |
| Sex (N, %) | | | | | | |
| Male | 24 | 32.0 | 32 | 56.1 | 56 | 42.4 |
| Female | 51 | 68.0 | 25 | 43.9 | 76 | 57.6 |
| Ethnicity (N, %) | | | | | | |
| Hispanic or Latino | 1 | 1.3 | 0 | 0.0 | 1 | 0.8 |
| Not Hispanic or Latino | 69 | 92.0 | 49 | 86.0 | 118 | 89.4 |
| Missing | 5 | 6.7 | 8 | 14.0 | 13 | 9.8 |
| Race (N, %)[1] | | | | | | |
| Asian | 40 | 53.3 | 33 | 57.9 | 73 | 55.3 |
| White | 24 | 32.0 | 15 | 26.3 | 39 | 29.5 |
| Missing | 11 | 14.7 | 9 | 15.8 | 20 | 15.2 |
| Age [years] (mean, StD) | 59.7 | 12.2 | 60.3 | 10.3 | 59.9 | 11.4 |
| Age [years] (median, range) | 62.0 | 30 – 80 | 62.0 | 36 – 82 | 62.0 | 30 – 82 |
| Age groups (N, %) | | | | | | |
| 18 to <65 years | 43 | 57.3 | 35 | 61.4 | 78 | 59.1 |
| 65 to <75 years | 26 | 34.7 | 19 | 33.3 | 45 | 34.1 |
| ≥75 years | 6 | 8.0 | 3 | 5.3 | 9 | 6.8 |
| Weight [kg] (mean, StD) | 62.9 | 14.4 | 68.0 | 15.9 | 65.1 | 15.2 |
| Weight groups (N, %) | | | | | | |
| <60 kg | 38 | 50.7 | 18 | 31.6 | 56 | 42.4 |
| ≥60 kg | 37 | 49.3 | 39 | 68.4 | 76 | 57.6 |
| BMI [kg/m$^2$] (mean, StD) | 23.2 | 4.6 | 24.3 | 4.2 | 23.6 | 4.5 |
| Tobacco use[2] (N, %) | | | | | | |
| Never | 49 | 65.3 | 32 | 56.1 | 81 | 61.4 |
| Current | 2 | 2.7 | 0 | 0.0 | 2 | 1.5 |
| Former | 24 | 32.0 | 25 | 43.9 | 49 | 37.1 |
| ECOG performance score (N, %) | | | | | | |
| 0 | 28 | 37.3 | 17 | 29.8 | 45 | 34.1 |
| 1 | 47 | 62.7 | 40 | 70.2 | 87 | 65.9 |
| Hepatic function (N, %)[3,4,5] | | | | | | |
| Normal | 59 | 78.7 | 39 | 68.4 | 98 | 74.2 |
| Mild Impairment | 15 | 20.0 | 17 | 29.8 | 32 | 24.2 |
| Moderate Impairment | 1 | 1.3 | 1 | 1.8 | 2 | 1.5 |
| Renal function (GFR), (N, %)[3,6] | | | | | | |
| Normal | 35 | 46.7 | 24 | 42.1 | 59 | 44.7 |
| Mild Impairment | 36 | 48.0 | 30 | 52.6 | 66 | 50.0 |
| Moderate Impairment | 4 | 5.3 | 3 | 5.3 | 7 | 5.3 |

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

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，BMI：体格指数，ECOG：米国東海岸癌共同研究グループ，GFR：糸球体濾過量，QD：1 日 1 回，StD：標準偏差，TS：治験薬を投与された集団，ULN：正常範囲上限

1 黒人又はアフリカ系アメリカ人，アメリカ先住民又はアラスカ先住民，ハワイ先住民又はその他太平洋諸島住民，若しくは多人種の患者は含まれなかった。人種不明の 20 名中 19 名（ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群：10 名，240 mg QD 群：9 名）は，治験実施国の法規範又は道徳規範に従い，人種に関するデータを収集しなかった。

2 本項目は電子煙草の使用は除く。ニコチンの摂取（パッチ，ガム，紙巻煙草及び電子煙草を含む）及び VAPE 製品又は電子煙草の使用は［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.1.2.4:1］を参照のこと。

3 十分な臓器機能を有する患者を本治験への組入れ対象とした［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Section 9.3.2］。

4 各肝機能検査値が異なるカテゴリーに分類されている場合，その患者の最も悪いカテゴリーで集計した。

5 正常：ALT，AST，総ビリルビン≤ULN
軽度障害：（ULN<AST 及び/又は ALT≤2.5 ULN）及び/又は ULN<総ビリルビン≤1.5 ULN
中等度障害：（2.5 ULN<AST 及び/又は ALT≤5 ULN）及び/又は 1.5 ULN <総ビリルビン≤3 ULN
重度障害：（AST 及び/又は ALT >5 ULN）及び/又は総ビリルビン>3 ULN（注：重度の肝機能障害を有する患者は本治験に組み入れることはできず，ベースライン時に重度障害に該当する患者はいなかった）

6 正常：GFR ≥90 mL/min$^2$
軽度障害：60 mL/min$^2$ ≤GFR<90 mL/min$^2$
中等度障害：30 mL/min$^2$ ≤GFR<60 mL/min$^2$
重度障害：GFR <30 mL/min$^2$（注：重度の腎機能障害を有する患者は本治験に組み入れることはできず，ベースライン時に重度障害に該当する患者はいなかった）

引用元：CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.1.2.4: 1，8，12

ランダム割付けされた集団（RS）

ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群では女性（70.7%）の方が男性より多かったが，240 mg QD 群では男性の方が女性（43.6%）より多かった。人口統計学的特性のその他の項目では，2 用量群間で明確な差は認められなかった。用量群別及び全体の人口統計学的特性は［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.2］を参照のこと。

TS での事前に定義したサブグループ解析

TS での事前に定義したサブグループ別の人口統計学的特性も要約した。詳細は［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Section 10.2］を参照のこと。各サブグループの人口統計学的特性は，第 Ib 相コホート 1 の全体集団とおおむね同様であったが，以下 2 つの例外が認められた：前喫煙者は男性の方が女性よりも多く（58.9% vs. 21.1%）［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 10.2.3.2］，ベースライン時の年齢は非アジア人の方がアジア人よりもやや高かった（18 歳以上かつ 65 歳未満：41.0% vs. 68.5%，65 歳以上かつ 75 歳未満：46.2% vs. 28.8%，75 歳以上：12.8% vs. 2.7%）［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 10.2.4.2］。これらの差はいずれの用量群でも認められた。全体として，各サブグループの患者数が少なかったことから，結果は慎重に解釈する必要がある。

### 3.1.1.2 第 Ia 相の NSCLC 患者（第 Ib 相コホート 1 の補助データ）

全体で，男性（56.6%）が多かった。半数以上（58.5%）がアジア人であった。半数以上（60.4%）の患者の年齢は 18 歳以上かつ 65 歳未満であった。選択基準に従い，ECOG PS は 0（24.5%）又は

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

1（75.5%）であった。第 Ia 相で治験薬を投与されたすべての NSCLC 患者の人口統計学的特性は［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.1.1.4.2: 1～3，22～24］を参照のこと。

第 Ia 相のすべての患者（腫瘍の種類を問わない）データは［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.1.1.4.1: 1～3，22～24］を参照のこと。

#### 3.1.1.3 第 Ib 相コホート 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（中間データ，探索的，第 Ib 相コホート 1 の補助データ）

全体で，男性（55.2%）が多かった。患者はアジア人（44.8%），白人（41.4%），又は人種不明（13.8%）であった。平均年齢（StD）は 63.3（12.3）歳であり，ベースライン時の平均体重（StD）は 68.3（14.2） kg，平均 BMI（StD）は 25.0（5.3） kg/m$^2$ であった。前喫煙者と非喫煙者の割合は同じ（各 48.3%）であり，大部分の患者（79.3%）の ECOG PS は 1 であった。第 Ib 相コホート 3 の人口統計学的特性の詳細は［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.1.4.4: 1，8，Appendix 16.2.4_Listing 4.1］を参照のこと。

#### 3.1.1.4 第 Ib 相コホート 4－未治療又は治療歴がある，活動性の脳転移を有する HER2 TKD 変異陽性 NSCLC 患者（中間解析，探索的，第 Ib 相コホート 1 の補助データ）

ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群（30 名）では，女性（63.3%）の方が男性（36.7%）より多かった。患者はアジア人（50.0%），白人（23.3%），黒人又はアフリカ系アメリカ人（6.7%），又は人種不明（20.0%）であった。平均年齢（StD）は 60.9（8.5）歳であり，ベースライン時の平均体重（StD）は 69.0（17.8） kg，平均 BMI（StD）は 24.9（5.7） kg/m$^2$ であった。半数以上が非喫煙者（63.3%）であり，ECOG PS は 1（56.7%）であった。なお，1 名の患者が 240 mg QD 投与を受け，当該データは［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.1.5.4: 1，8］に示す。

#### 3.1.1.5 第 Ib 相コホート 5－HER2 を標的とした ADC による治療歴がある，HER2 TKD 変異陽性非扁平上皮 NSCLC 患者（第 Ib 相コホート 1 の補助データ）

全体で，女性（66.7%）の方が男性（33.3%）より多かった。患者はアジア人（35.9%），白人（46.2%），又は人種不明（17.9%）であった。平均年齢（StD）は 58.7（12.8）歳であった。ベースライン時の平均体重（StD）は 63.3（16.1） kg，平均 BMI（StD）は 22.8（3.7） kg/m$^2$ であった。半数以上が非喫煙者（66.7%）であり，ECOG PS は 1（74.4%）であった。人口統計学的特性のその他のデータを［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.1.6.4: 1，8］に示す。

### 3.1.2 がんの病歴

がんの病歴は，3.1.3 項を参照のこと。

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

### 3.1.3 Beamion LUNG-1 試験で対象とする疾患のベースライン特性

#### 3.1.3.1 第 Ib 相コホート 1－治療歴がある HER2 TKD 変異陽性非扁平上皮 NSCLC 患者

**HER2 ステータスの検査**

各治験実施医療機関で実施した腫瘍の HER2 変異ステータス検査に基づき，患者を第 Ib 相に組み入れた。各患者は，中央検査機関でレトロスペクティブに行う HER2 変異ステータスの確認検査用に腫瘍検体を提供する必要があった。第 Ib 相コホート 1 及び 5 では，ライフテクノロジーズジャパン株式会社のオンコマイン™ Dx Target Test マルチ CDx システムを用いたコンパニオン診断薬の開発の一環として，HER2 変異ステータスの確認検査を実施した。中央検査機関の結果は本 SCE には含めないが，医療機器製造販売承認事項一部変更申請資料で提示する。その他のコホートの中央検査機関の結果はまだ入手できていないため，本申請には含めない。治験実施医療機関での検査に基づき，すべての患者が第 Ib 相コホート 1 で定義した HER2 変異を 1 つ（以上）有していた。第 Ib 相コホート 1 のすべての患者の治験実施医療機関での HER2 変異の結果を［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験 _c41347760_Appendix 16.2.4_Listing 2.4 ］に示し，［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.1.2.4: 3］に要約した。2 名では，TKD のエクソン 20 の変異型が特定できなかった。

**ベースライン特性**

初回の組織学的診断からの期間の中央値（範囲）は，TS で 14.0（1.4～176.1）カ月であった。半数以上（62.9%）の患者で *A775_G776insYVMA* 変異が認められた（ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群：65.3%，240 mg QD 群：59.6%）。すべての患者で転移に関するデータが得られ，すべての患者でスクリーニング時に転移が認められた。スクリーニング時に脳転移が 53 名（40.2%）で認められ，その他の転移の主な部位は肺，リンパ節及び骨であった。第 Ib 相コホート 1 の全体及び用量群別のデータを表 3.1.3.1: 1 及び［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.1.2.4: 2～5］に示す。

第 Ib 相コホート 1 の患者は，少なくとも 1 ラインの前治療を受けている必要があった。前治療のデータは治験担当医師が電子症例報告書（eCRF）で選択したチェックボックスにより収集した。一部の患者では治験薬投与開始から 6 カ月以内に前治療を受けており，当該前治療は実際には進行/転移性癌に対する治療であったにもかかわらず，eCRF では術前又は術後補助化学療法と入力された（すなわち，治療目的の分類を誤っていた）。したがって，これらの患者（ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群：4 名［5.3%］，240 mg QD 群：3 名［5.3%］）は統計的な出力データでは全身治療の治療歴がないと表示されている。統計的な出力データによると，組入れ前の治療ライン数の中央値（範囲）は 1（0～10）ラインであった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験 _c41347760_Table 15.1.2.4: 5］。大部分（72.8%）の患者は治験への組入れ前の治療ライン数が 1 又は 2 ラインであり，3 又は 4 ラインの患者は 15.9%，5 ライン以上の患者は残りの 6.1%であった。すべての患者は適格基準に従って，治験への組入れ前にプラチナ製剤併用化学療法を受けており，この適格基準違反での治験実施計画書からの重要な逸脱は報告されなかった

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

［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.2.3_Listing 3］。しかしながら，上述のとおり，統計的な出力データでは 120 mg QD 群の 89.3%及び 240 mg QD 群の 93.0%の患者が治験への組入れ前に進行/転移性癌に対する化学療法を受けたと表示されている。統計的な出力データによると，その他のよくみられた全身治療の治療歴は，免疫療法（120 mg QD 群 : 64.0%，240 mg QD 群：63.2%）及び抗体療法（120 mg QD 群：17.3%，240 mg QD 群：29.8%）であった。

免疫チェックポイント阻害薬（ICI）による治療歴は，ゾンゲルチニブの投与前 90 日以内に使用した患者が 60 名（45.5%），ゾンゲルチニブの投与前 90 日超に使用した患者が 40 名（30.3%），投与日不明が 1 名（0.8%）であった。がんの全身治療歴，放射線治療歴，及び手術歴は［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.1.2.4: 5］を参照のこと。

表 3.1.3.1: 1　用量群別のベースラインの疾患特性及びがんの治療歴－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 1－TS

| | Zongertinib | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 120 mg QD | | 240 mg QD | | Total | |
| Number of patients (N, %) | 75 | 100.0 | 57 | 100.0 | 132 | 100.0 |
| Advanced Solid Tumor Classification (N, %) | | | | | | |
| Cancers of the lung | 1 | 1.3 | 0 | 0.0 | 1 | 0.8 |
| Non-small cell lung cancer | 74 | 98.7 | 57 | 100.0 | 131 | 99.2 |
| Time since first histological diagnosis [months] | | | | | | |
| Median | 13.9 | | 14.2 | | 14.0 | |
| Range | 1.4 – 176.1 | | 2.2 – 152.6 | | 1.4 – 176.1 | |
| Patients with metastasis at screening (N, %)[1] | 75 | 100.0 | 57 | 100.0 | 132 | 100.0 |
| Location of metastatic sites at screening (N, %)[1] | | | | | | |
| Lung | 66 | 88.0 | 49 | 86.0 | 115 | 87.1 |
| Lymph Node | 47 | 62.7 | 41 | 71.9 | 88 | 66.7 |
| Bone | 35 | 46.7 | 33 | 57.9 | 68 | 51.5 |
| Brain | 28 | 37.3 | 25 | 43.9 | 53 | 40.2 |
| Pleura | 28 | 37.3 | 20 | 35.1 | 48 | 36.4 |
| Liver | 17 | 22.7 | 15 | 26.3 | 32 | 24.2 |
| Adrenal Gland | 16 | 21.3 | 10 | 17.5 | 26 | 19.7 |
| Other | 16 | 21.3 | 9 | 15.8 | 25 | 18.9 |
| Peritoneum | 4 | 5.3 | 3 | 5.3 | 7 | 5.3 |
| Skin | 2 | 2.7 | 1 | 1.8 | 3 | 2.3 |
| Breast | 2 | 2.7 | 0 | 0.0 | 2 | 1.5 |
| Mutation in the TKD of HER2 (N, %)[2] | 75 | 100.0 | 57 | 100.0 | 132 | 100.0 |
| A775_G776insYVMA | 49 | 65.3 | 34 | 59.6 | 83 | 62.9 |
| P780_Y781insGSP | 8 | 10.7 | 4 | 7.0 | 12 | 9.1 |
| Other | 18 | 24.0 | 19 | 33.3 | 37 | 28.0 |
| Mean number (StD) of previous systemic anti-cancer therapies[3] | 1.9 | 1.8 | 1.9 | 1.5 | 1.9 | 1.6 |
| Number of lines of previous systemic anti-cancer therapies (N, %)[3,4] | | | | | | |
| 0 | 4 | 5.3 | 3 | 5.3 | 7 | 5.3 |
| 1 | 42 | 56.0 | 27 | 47.4 | 69 | 52.3 |
| 2 | 12 | 16.0 | 15 | 26.3 | 27 | 20.5 |
| >2 to ≤4 | 13 | 17.3 | 8 | 14.0 | 21 | 15.9 |
| >4 to ≤6 | 2 | 2.7 | 3 | 5.3 | 5 | 3.8 |
| >6 | 2 | 2.7 | 1 | 1.8 | 3 | 2.3 |
| Prior HER2 targeting therapy (N, %)[5] | 7 | 9.3 | 5 | 8.8 | 12 | 9.1 |

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

eCRF：電子症例報告書，HER2：ヒト上皮成長因子受容体 2，QD：1 日 1 回，StD：標準偏差，TKD：チロシンキナーゼドメイン，TKI：チロシンキナーゼ阻害剤，TS：治験薬を投与された集団

1 転移に関するデータは，すべての患者で得られた。各患者に 2 つ以上の部位に転移が認められる場合がある。

2 すべての種類の変異は［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.1.2.4: 3］を参照のこと。ここで示した合計は変異型によるサブグループの合計人数である［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.1.2.4: 12］。

3 第 Ib 相コホート 1 の患者は，少なくとも 1 ラインの前治療を受けている必要があった。しかしながら，一部の患者は治験薬投与開始から 6 カ月以内に前治療を受けており，実際には進行/転移性癌に対する治療であったにもかかわらず，eCRF では術前又は術後補助化学療法を受けたと入力された。したがって，これらの患者（ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群：4 名［5.3%］，240 mg QD 群：3 名［5.3%］）は統計的な出力データでは前治療を受けていないと表示されている。

4 すべての種類の全身治療の治療歴は［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.1.2.4: 5］を参照のこと。各患者が 2 種類以上の全身治療を受けている場合がある。

5 治験実施計画書の初版では，HER2 を標的とした TKI 治療歴がある患者は除外基準に抵触するとして，第 Ib 相に組み入れないこととしていた。治験実施計画書の改訂（第 4.0 版）で，HER2 を標的とした何らかの治療歴がある患者はコホート 1 には組み入れないこととした。

引用元：CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.1.2.4: 2，3，5，12

第 Ib 相では，RECIST 第 1.1 版及び RANO-BM に基づいて評価した。治験担当医師の評価に基づくベースラインの腫瘍評価を［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.1.2.4: 9，11］に示す。

ランダム割付けされた集団（RS）

RS では，ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群と 240 mg QD 群の間で，ベースライン特性に意味のある差は認められなかった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.3］。

TS での事前に定義したサブグループ解析

TS での事前に定義したサブグループ別のベースライン特性も要約した。詳細は［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Section 10.2］を参照のこと。各サブグループのベースライン特性は，第 Ib 相コホート 1 の全体集団とおおむね同様であった。例外として，初回の組織学的診断からの期間の中央値は，ゾンゲルチニブの投与前 90 日以内に ICI を使用した患者（9.2 カ月）では TS（14.0 カ月）より短く，ゾンゲルチニブの投与前 90 日超に ICI を使用した患者（31.1 カ月）では TS より長かった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 10.2.13.3］。また，65 歳以上の患者（19.4 カ月）では，初回の組織学的診断からの期間の中央値は TS よりわずかに長かった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 10.2.5.3］。最後に，*A775_G776insYVMA* 変異が認められた患者の割合は，120 mg QD 群の非アジア人の患者（45.8%；［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 10.2.4.27］）では TS の 120 mg 群（65.3%，49/75 名；表 3.1.3.1: 1）より少なかった。全体として，各サブグループの患者数が少なかったことから，結果は慎重に解釈する必要がある。

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

### 3.1.3.2 第 Ia 相の NSCLC 患者（第 Ib 相コホート 1 の補助データ）

#### HER2 ステータスの検査

各治験実施医療機関で実施した腫瘍の HER2 変異ステータスの検査に基づき，患者を第 Ia 相に組み入れた。中央検査機関でレトロスペクティブに行う HER2 ステータスの確認検査用に，すべての患者は腫瘍検体を提供する必要があった。HER2 変異を中央検査機関でレトロスペクティブに確認できなかったが，既に治験薬の投与を受けていた患者は，治験を継続することが可能であった。

TS 全体では，85 名中 64 名（75.3%）の患者で，治験実施医療機関での検査による HER2 の検査結果を中央検査機関で確認できた（中央検査機関で少なくとも 1 つの結果が得られた患者のみを考慮）［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.7.3: 4］。しかしながら，本剤の忍容性を評価する目的である第 Ia 相の HER2 ステータスの最終確認結果は本 SCE には含めない。詳細は［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760］を参照のこと。

#### ベースライン特性

NSCLC set 全体で，初回の組織学的診断からの期間の中央値（範囲）は 34.5（2.8～196.1）カ月であった。すべての患者で転移に関するデータが得られ，すべての患者でスクリーニング時に転移が認められた。スクリーニング時に脳転移が 23 名（43.4%）の患者で認められ，その他の転移の主な部位は肺，リンパ節及び骨であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.1.1.4.2: 4～6］。治験実施医療機関での HER2 ステータスの検査に基づく，HER2 の増幅，過剰発現，非同義変異，又は HER2 若しくは NRG1 の遺伝子再構成に関するデータは［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.1.1.4.2: 7～9］を参照のこと。

全身治療の治療歴に関する情報は，治験薬を投与した患者 53 名で得られた。このうち，治験への組入れ前の治療ライン数が 1 又は 2 ラインの患者は 47.1%，3 又は 4 ラインの患者は 24.5%，残りの患者は 5 ライン以上であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.1.1.4.2: 15］。

ICI による治療歴は，ゾンゲルチニブの投与前 90 日以内に使用した患者が 9 名（17.0%），ゾンゲルチニブの投与前 90 日超に使用した患者が 26 名（49.1%），投与日不明が 3 名（5.7%）であった。HER2 を標的とした治療の治療歴がある患者は，21 名（39.6%）であった。すべての用量群のがんの全身治療歴，放射線治療歴，及び手術歴は［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.1.1.4.2: 13～15］を参照のこと。

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

### 3.1.3.3 第 Ib 相コホート 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（中間データ，探索的，第 Ib 相コホート 1 の補助データ）

#### HER2 ステータスの検査

治験実施医療機関での検査に基づき，すべての患者がゾンゲルチニブの投与に適格な HER2 変異を 1 つ（以上）有していた。第 Ib 相コホート 3 のすべての患者の治験実施医療機関での HER2 ステータスの検査結果（個別の HER2 変異）を［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.2.4_Listing 4.4 ］に示し，［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.1.4.4: 3］に要約した。中央検査機関での HER2 ステータスの確認検査に関する情報は，3.1.3.1 項を参照のこと。第 Ib 相コホート 3 の中央検査機関での HER2 ステータスの検査結果は，現時点で入手できていない。

#### ベースライン特性

第 Ib 相コホート 3 のベースライン特性は［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.1.4.4: 2～3，Appendix 16.2.4_Listing 4.2～3］を参照のこと。データカットオフ時点で，TKD 変異以外の HER2 変異陽性 NSCLC 患者 23 名（ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群：18 名，ゾンゲルチニブ 240 mg QD 群：5 名）が第 Ib 相コホート 3 で治験薬を投与された（HER2 TKD 変異陽性扁平上皮 NSCLC 患者でのデータは本 SCE では提示しない）。TS のすべての患者でスクリーニング時に転移が認められた。スクリーニング時に脳転移が 11 名（37.9%）の患者で認められ，その他の転移の主な部位は肺，リンパ節及び骨であった。

### 3.1.3.4 第 Ib 相コホート 4－未治療又は治療歴がある，活動性の脳転移を有する HER2 TKD 変異陽性 NSCLC 患者（中間解析，探索的，第 Ib 相コホート 1 の補助データ）

#### HER2 ステータスの検査

治験実施医療機関での検査に基づき，すべての患者が第 Ib 相コホート 4 で定義した HER2 変異を 1 つ（以上）有していた。第 Ib 相コホート 4 のすべての患者の治験実施医療機関での HER2 ステータスの検査結果（個別の HER2 変異）を［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.2.4_Listing 5.4 ］に示し，［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.1.5.4: 3］に要約した。中央検査機関での HER2 ステータスの確認検査に関する情報は 3.1.3.1 項を参照のこと。第 Ib 相コホート 4 の中央検査機関での HER2 ステータスの検査結果は，現時点で入手できていない。

#### ベースライン特性

第 Ib 相コホート 4 のゾンゲルチニブ 120 mg QD 群で，初回の組織学的診断からの期間の中央値（範囲）は，8.1（0.7～56.2）カ月であった。半数以上（56.7%）の患者で *A775_G776insYVMA* 変異が認められた。治験薬を投与したすべての患者で転移に関するデータが得られ，すべての患者

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

で，第 Ib 相コホート 4 の選択基準である活動性の脳転移がスクリーニング時に認められた［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.1.5.4: 2，Appendix 16.2.3_Listing 6］。その他の転移の主な部位は肺，リンパ節及び骨であった。第 Ib 相コホート 4 のデータを［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.1.5.4: 2～6］に示す。

全身治療の治療歴のデータは治験担当医師が eCRF で選択したチェックボックスにより収集した。1 名の患者は治験薬投与開始から 6 カ月以内に前治療を受けており，実際には当該前治療は進行/転移性癌に対する治療であったにもかかわらず，eCRF では術前又は術後補助化学療法を受けたと入力された（すなわち，治療目的の分類を誤っていた）。統計的な出力データによると，ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群で全身治療の治療歴を有する患者は 20 名（66.7%）であり，未治療の患者は 10 名（33.3%）であったが，実際には上記の誤って全身治療の治療歴がないと表示された 1 名を除いた 9 名が未治療であった。全身治療の治療歴を有する患者のうち，治験への組入れ前の治療ライン数が 1 又は 2 ラインの患者は 53.3%，3 又は 4 ラインの患者は 10.0%，5 ライン以上の患者は残りの 3.3%であった。よくみられた全身治療の治療歴は，化学療法（63.3%），免疫療法（36.7%）及び抗体療法（6.7%）であった。

ICI による治療歴は，ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群でゾンゲルチニブの投与前 90 日以内に使用した患者が 8 名（26.7%），ゾンゲルチニブの投与前 90 日超に使用した患者が 5 名（16.7%），投与日不明が 1 名（3.3%）であった。がんに対するその他の全身治療歴，放射線治療歴及び手術歴の詳細は［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.1.5.4: 5］を参照のこと。

### 3.1.3.5 第 Ib 相コホート 5－HER2 を標的とした ADC による治療歴がある，HER2 TKD 変異陽性非扁平上皮 NSCLC 患者（第 Ib 相コホート 1 の補助データ）

#### HER2 ステータスの検査

治験実施医療機関での検査に基づき，すべての患者が第 Ib 相コホート 5 で定義した HER2 変異を 1 つ（以上）有していた。第 Ib 相コホート 5 のすべての患者の治験実施医療機関での HER2 ステータスの検査結果（個別の HER2 変異）を［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.2.4_Listing 6.4 ］に示し，［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.1.6.4: 3］に要約した。中央検査機関での HER2 ステータスの確認検査に関する情報は，3.1.3.1 項を参照のこと。

#### ベースライン特性

初回の組織学的診断からの期間の中央値（範囲）は，TS で 24.2（3.6～87.3）カ月であった。半数以上（59.0%）の患者で *A775_G776insYVMA* 変異が認められた。転移に関するデータは，治験薬を投与したすべての患者で得られた。主な転移部位は肺，脳，骨及びリンパ節であった。データを表 3.1.3.5: 1 及び［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.1.6.4: 2～6］に示す。

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

全身治療の治療歴に関する情報は，治験薬を投与した患者 39 名で得られた。このうち，治験への組入れ前の治療ライン数が 1 又は 2 ラインの患者は 53.8%，3 又は 4 ラインの患者は 38.5%，5 ライン以上の患者は残りの 7.7%であった。よくみられた全身治療の治療歴は，化学療法（ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群：93.5%, 240 mg QD 群：100.0%），免疫療法（120 mg QD 群：58.1%, 240 mg QD 群：75.0%）及び抗体療法（120 mg QD 群：38.7%，240 mg QD 群：25.0%）であった。

ICI による治療歴は，ゾンゲルチニブの投与前 90 日以内に使用した患者が 5 名（12.8%），ゾンゲルチニブの投与前 90 日超に使用した患者が 27 名（69.2%）であり，投与日不明の患者はいなかった（表 3.1.3.5: 1）。がんに対するその他の全身治療歴，放射線治療歴及び手術歴の詳細は［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.1.6.4: 5］を参照のこと。

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

表 3.1.3.5: 1　ベースラインの疾患特性及びがんの治療歴－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 5－TS

| | Zongertinib 120 mg QD | | Zongertinib 240 mg QD | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of patients (N, %) | 31 | 100.0 | 8 | 100.0 | 39 | 100.0 |
| Advanced Solid Tumor Classification (N, %) | | | | | | |
| Cancers of the lung | 1 | 3.2 | 1 | 12.5 | 2 | 5.1 |
| Non-small cell lung cancer | 30 | 96.8 | 7 | 87.5 | 37 | 94.9 |
| Time since first histological diagnosis [months] | | | | | | |
| Median | 26.0 | | 20.9 | | 24.2 | |
| Range | 3.6 - 87.3 | | 7.0 - 34.6 | | 3.6 - 87.3 | |
| Patients with metastasis at screening (N, %)[1] | 31 | 100.0 | 8 | 100.0 | 39 | 100.0 |
| Location of metastatic sites at screening (N, %)[1] | | | | | | |
| Lung | 28 | 90.3 | 7 | 87.5 | 35 | 89.7 |
| Brain | 23 | 74.2 | 3 | 37.5 | 26 | 66.7 |
| Bone | 20 | 64.5 | 6 | 75.0 | 26 | 66.7 |
| Lymph Node | 20 | 64.5 | 4 | 50.0 | 24 | 61.5 |
| Liver | 11 | 35.5 | 4 | 50.0 | 15 | 38.5 |
| Pleura | 11 | 35.5 | 2 | 25.0 | 13 | 33.3 |
| Other | 5 | 16.1 | 0 | 0.0 | 5 | 12.8 |
| Adrenal Gland | 2 | 6.5 | 0 | 0.0 | 2 | 5.1 |
| Mutation in the TKD of HER2 (N, %)[2] | 31 | 100.0 | 8 | 100.0 | 39 | 100.0 |
| A775_G776insYVMA | 17 | 54.8 | 6 | 75.0 | 23 | 59.0 |
| P780_Y781insGSP | 3 | 9.7 | 1 | 12.5 | 4 | 10.3 |
| Mean number (StD) of previous systemic anti-cancer therapies | 2.7 | 1.5 | 2.6 | 0.5 | 2.7 | 1.3 |
| Number of lines of previous systemic anti-cancer therapies (N, %)[3,4] | | | | | | |
| 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 1 | 5 | 16.1 | 0 | 0.0 | 5 | 12.8 |
| 2 | 13 | 41.9 | 3 | 37.5 | 16 | 41.0 |
| >2 to ≤4 | 10 | 32.3 | 5 | 62.5 | 15 | 38.5 |
| >4 to ≤6 | 2 | 6.5 | 0 | 0.0 | 2 | 5.1 |
| >6 | 1 | 3.2 | 0 | 0.0 | 1 | 2.6 |
| Prior HER2-targeting therapy (N, %) | 30 | 96.8 | 8 | 100.0 | 38 | 97.4 |

eCRF：電子症例報告書，HER2：ヒト上皮成長因子受容体 2，QD：1 日 1 回，StD：標準偏差，TKD：チロシンキナーゼドメイン，TS：治験薬を投与された集団

1　転移に関するデータは，39 名の患者で得られた。2 つ以上の部位に転移が認められる場合があり，各患者で複数カウントされている可能性がある。

2　その他の種類の変異は［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.1.6.4: 3］を参照のこと。

3　一部の患者は治験薬投与開始から 6 カ月以内に前治療を受けており，実際には進行/転移性癌に対する治療であったにもかかわらず，eCRF では術前又は術後補助化学療法を受けたと入力された。したがって，治験への組入れ前の治療ライン数は誤っている可能性があるが，統計的な出力データを表示した。

4　その他の種類の全身治療の治療歴は［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.1.6.4: 5］を参照のこと。各患者が 2 種類以上の全身治療を受けている場合がある。

引用元：CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.1.6.4: 2～3，5

## 3.1.4　全般的な曝露状況

### 3.1.4.1　第 Ib 相コホート 1－治療歴がある HER2 TKD 変異陽性非扁平上皮 NSCLC 患者

概して，ゾンゲルチニブの曝露期間は，第 Ib 相コホート 1 の方が第 Ib 相のその他のコホートよりも長かった。これは，第 Ib 相コホート 1 が第 Ib 相のその他のコホートよりも早期に開始したことによるものである。ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群では，240 mg QD 群への組入れの中止後も組

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

入れを継続したため，120 mg QD 群に遅く組み入れられた患者の曝露期間は短かった。第 Ib 相コホート 1 の TS の全患者 132 名の投与期間の中央値（範囲）は，9.7（1～15）カ月であった。第 Ib 相コホート 1 で最初に割り当てられたゾンゲルチニブ 120 mg QD を投与された患者は 75 名であり，投与期間の中央値（範囲）は 8.5（1～15）カ月であった。最初に割り当てられた 240 mg QD を投与された患者は 57 名であり，投与期間の中央値（範囲）は 10.3（1～15）カ月であった。詳細は［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.1.2.5: 1～2］を参照のこと。

治験薬の用量を減量した患者はゾンゲルチニブ 120 mg QD 群で 4 名（5.3%）であった。120 mg QD 群の患者では，治験実施計画書で 1 回のみの用量減量が許容されていた。240 mg QD 群で用量減量 1 回の患者は 10 名（17.5%），用量減量 2 回の患者は 4 名（7.0%）であった。

ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群で治験薬の投与を 1 回中断した患者は 24 名（32.0%）であり，2 回投与中断した患者は 5 名（6.7%），8 回投与中断した患者は 1 名（1.3%）であった。個別の投与中断の期間の中央値（第 1 四分位数［Q1］-第 3 四分位数［Q3］）は 6.0（2.0，14.0）日であった。240 mg QD 群で治験薬の投与を 1 回中断した患者は 18 名（31.6%）であり，2 回投与中断した患者は 8 名（14.0%），3 回投与中断した患者は 3 名（5.3%），7 回投与中断した患者は 1 名（1.8%）であった。個別の投与中断の期間の中央値（Q1-Q3）は，8.5（3.0，15.0）日であった。平均用量強度（StD）は，TS 全体で 92.6（18.0）%であり，120 mg QD 群で 96.9（15.1）%，240 mg 群で 87.0（20.0）%であった。第 Ib 相コホート 1 の用量群別の曝露状況を表 3.1.4.1: 1 に示す。

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

表 3.1.4.1: 1 用量群別の治験薬の曝露状況－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 1－TS

| | Zongertinib 120 mg QD | | Zongertinib 240 mg QD | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of patients (N, %) | 75 | 100.0 | 57 | 100.0 | 132 | 100.0 |
| Duration of treatment [months][1] | | | | | | |
| Median | 8.5 | | 10.3 | | 9.7 | |
| Q1 – Q3 | 6.2, 11.8 | | 8.1, 11.8 | | 6.9, 11.8 | |
| Range | 1 – 15 | | 1 – 15 | | 1 – 15 | |
| Duration of treatment (N, %) | | | | | | |
| ≤3 months | 7 | 9.3 | 4 | 7.0 | 11 | 8.3 |
| >3 months to 6 months | 11 | 14.7 | 3 | 5.3 | 14 | 10.6 |
| >6 months to 9 months | 22 | 29.3 | 10 | 17.5 | 32 | 24.2 |
| >9 months to 12 months | 19 | 25.3 | 27 | 47.4 | 46 | 34.8 |
| >12 months to 15 months | 15 | 20.0 | 13 | 22.8 | 28 | 21.2 |
| >15 months to 18 months | 1 | 1.3 | 0 | 0.0 | 1 | 0.8 |
| Time to discontinuation [months][1,2,3] | | | | | | |
| Median | 13.8 | | NC | | 12.4 | |
| Q1 – Q3 | 6.7, NC | | 8.1, NC | | 6.9, NC | |
| Dose intensity of zongertinib (%) | | | | | | |
| Mean (StD) | 96.9 (15.1) | | 87.0 (20.0) | | 92.6 (18.0) | |
| Median | 100.0 | | 99.7 | | 100.0 | |
| Q1 – Q3 | 97.9, 100.0 | | 75.0, 100.0 | | 95.1, 100.0 | |
| Range | 48 – 185 | | 33 – 100 | | 33 – 185 | |
| Dose reduction (N, %)[2] | | | | | | |
| 0 | 71 | 94.7 | 43 | 75.4 | 114 | 86.4 |
| 1 | 4 | 5.3 | 10 | 17.5 | 14 | 10.6 |
| 2 | 0 | 0.0 | 4 | 7.0 | 4 | 3.0 |
| Time to first dose reduction [days] | | | | | | |
| Median | 67.5 | | 58.5 | | 63.5 | |
| Q1 – Q3 | 50.5, 106.5 | | 29.0, 81.0 | | 36.0, 81.0 | |
| Range | 36 – 143 | | 16 – 114 | | 16 – 143 | |
| Time to first dose reduction [days][3] | | | | | | |
| Median | NC | | NC | | NC | |
| Q1 – Q3 | NC, NC | | 114, NC | | NC, NC | |
| Number of dose interruptions (N, %) | | | | | | |
| 0 | 45 | 60.0 | 27 | 47.4 | 72 | 54.5 |
| 1 | 24 | 32.0 | 18 | 31.6 | 42 | 31.8 |
| 2 | 5 | 6.7 | 8 | 14.0 | 13 | 9.8 |
| 3 | 0 | 0.0 | 3 | 5.3 | 3 | 2.3 |
| 4 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 7[4] | 0 | 0.0 | 1 | 1.8 | 1 | 0.8 |
| 8[4] | 1 | 1.3 | 0 | 0.0 | 1 | 0.8 |
| Time to first dose interruption [days] | | | | | | |
| Median | 118.5 | | 64.5 | | 75.0 | |
| Q1 – Q3 | 42.0, 194.0 | | 24.0, 232.0 | | 28.0, 218.5 | |
| Range | 13 – 295 | | 8 – 406 | | 8 – 406 | |
| Time to first dose interruption [days][3] | | | | | | |
| Median | NC | | 316 | | 316 | |
| Q1 – Q3 | 137, NC | | 64, NC | | 108, NC | |
| Individual dose interruptions (N) [5] | 42 | | 50 | | 92 | |
| Median duration [days] | 6.0 | | 8.5 | | 7.0 | |
| Q1 – Q3 | 2.0, 14.0 | | 3.0, 15.0 | | 3.0, 14.0 | |
| Range | 1 – 51 | | 1 – 148 | | 1 – 148 | |

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

NC：算出不能，Q1：第 1 四分位数，Q3：第 3 四分位数，QD：1 日 1 回，StD：標準偏差，TS：治験薬を投与された集団

1 総投与期間は，治験薬の初回投与から最終投与までの期間を指す。計算する際に投与中断は考慮に入れていない。投与中断とは，投与量 0 mg が 1 日以上入力されたすべての場合と定義する。

2 ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群の患者では，治験実施計画書で 1 回のみの用量減量が許容されていた。

3 中央値，Q1 及び Q3 は，Kaplan-Meier 曲線より算出した［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.1.2.5: 1，2］。イベントの発生なくゾンゲルチニブの投与を中止した患者は，ゾンゲルチニブの最終投与日で打ち切った。

4 患者（#1156006002）は，治験薬の投与を 7 回中断した。理由は，6 回は有害事象，1 回は「その他の理由」であった。患者（#1410003004）は治験薬の投与を 8 回中断し，用量を 1 回減量した。理由は，5 回の中断は「その他の理由」，3 回の中断は有害事象であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.2.5_Listing 2.2］。

5 各患者で複数回投与中断した可能性がある。

引用元：CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.1.2.5: 1～2，Appendix 16.2.5_Listing 2.2

### 3.1.4.2 第 Ib 相コホート 1－RS（用量の比較）

第 Ib 相コホート 1 の RS の全患者 113 名で，投与期間の中央値は 10.3 カ月であった。ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群の投与期間の中央値（範囲）は，9.7（1～15）カ月であった。最初に割り当てられた 240 mg QD を投与された患者は 55 名であり，投与期間の中央値（範囲）は 10.4（1～15）カ月，治験薬の投与中止までの期間の Kaplan-Meier 法による推定値は算出不能であった（Q1-Q3：8.1，NC）。

用量を減量した患者は，ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群ではほとんどみられなかった（4 名［6.9%］）。240 mg QD 群では，用量減量 1 回の患者は 10 名（18.2%），用量減量 2 回の患者は 4 名（7.3%）であった。

ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群で 50.0%の患者が治験薬の投与を 1 回以上中断し，1 回投与中断した患者は 23 名（39.7%），2 回投与中断した患者は 5 名（8.6%），8 回投与中断した患者は 1 名（1.7%）であった。240 mg QD 群では，52.7%の患者が治験薬の投与を 1 回以上中断し，1 回投与中断した患者は 17 名（30.9%），2 回投与中断した患者は 8 名（14.5%），7 回投与中断した患者は 1 名（1.8%）であった。治験薬の投与を中断した全患者の割合は，2 用量群間で顕著な差は認められなかった。しかしながら，240 mg QD 群の方が，120 mg QD 群よりも治験薬の投与を複数回中断した患者の割合が高かったことには注意が必要である。

個別の投与中断の期間の中央値（Q1-Q3）は，RS 全体で 7.0（3.0，14.0）日，ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群で 6.0（2.0，14.0）日，240 mg QD 群で 8.0（3.0，15.0）日であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.6～7］。平均用量強度（StD）は RS 全体で 91.7（19.2）%であり，120 mg QD 群で 96.1（17.1）%，240 mg QD 群で 87.0（20.3）%であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.6］。

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

#### 3.1.4.3 第 Ia 相の NSCLC 患者（第 Ib 相コホート 1 の補助データ）

第 Ia 相の NSCLC set 全体で 53 名がゾンゲルチニブの投与を受けた。投与期間の中央値（範囲）は 9.0（1～31）カ月であり，12 名（22.6%）が 18 カ月を超えて治験薬の投与を受けた［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.1.1.5.2: 3］。

NSCLC set で，治験薬の用量を減量した患者は全体で 12 名（22.6%）であり，用量減量 2 回の患者は 4 名（7.5%）であった。治験薬の投与を中断した患者は全体で 30 名（56.6%）であり，2 回投与中断した患者は 6 名（11.3%），3 回投与中断した患者は 4 名（7.5%），4 回投与中断した患者は 2 名（3.8%），5 回投与中断した患者は 2 名（3.8%），7 回投与中断した患者は 1 名（1.9%）であった。個別の投与中断の期間の中央値（Q1-Q3）は，5.0（1.0，8.0）日であった。平均用量強度（StD）は 95.0（10.2）%であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.1.1.5.2: 3, 6］。

#### 3.1.4.4 第 Ib 相コホート 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（中間データ，探索的，第 Ib 相コホート 1 の補助データ）

第 Ib 相コホート 3 の TS の全患者 29 名で，投与期間の中央値（範囲）は 2.1（0～8）カ月であった。第 Ib 相コホート 3 で最初に割り当てられたゾンゲルチニブ 120 mg QD を投与された患者は 24 名であり，投与期間の中央値（範囲）は 1.8（0～6）カ月であった。最初に割り当てられた 240 mg QD を投与された患者は 5 名であり，投与期間の中央値（範囲）は 4.1（1～8）カ月であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.1.4.5: 1］。

治験薬の用量を 1 回減量した患者はゾンゲルチニブ 120 mg QD 群で 4 名（16.7%）であり，240 mg QD 群で 1 名（20.0%）であった。120 mg QD 群で治験薬の投与を 1 回中断した患者は 5 名（20.8%）であり，2 回投与中断した患者は 2 名（8.3%），4 回投与中断した患者は 1 名（4.2%）であった。個別の投与中断の期間の中央値（Q1-Q3）は 5.0（3.0，7.0）日であった。240 mg QD 群では治験薬の投与を中断した患者はいなかった。平均用量強度（StD）は，TS 全体で 91.1（17.4）%であり，120 mg QD 群で 91.0（17.4）%，240 mg QD 群で 91.5（18.9）%であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.1.4.5: 1～2］。

第 Ib 相コホート 3 の曝露状況の詳細は［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.1: 4.5: 1～2，Appendix 16.2.5_Listing 4.1］を参照のこと。

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

### 3.1.4.5 第 Ib 相コホート 4－未治療又は治療歴がある，活動性の脳転移を有する HER2 TKD 変異陽性 NSCLC 患者（中間解析，探索的，第 Ib 相コホート 1 の補助データ）

第 Ib 相コホート 4 の患者のうち，30 名がゾンゲルチニブ 120 mg QD の投与を受け，投与期間の中央値（範囲）は 4.8（1～9）カ月であった。治験薬の用量を減量した患者は 120 mg QD 群全体で 3 名（10.0%）であった。治験薬の投与を中断した患者は 120 mg QD 群全体で 9 名（30.0%）であり，2 回投与中断した患者は 2 名（6.7%），3 回投与中断した患者は 2 名（6.7%），4 回投与中断した患者は 1 名（3.3%），7 回投与中断した患者は 1 名（3.3%）であった。TS 全体で，個別の投与中断の期間の中央値（Q1-Q3）は 3.0（1.0，7.0）日であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.1.5.5: 1～2］。

ゾンゲルチニブ 240 mg QD の投与を受けた患者は 1 名のみであり，投与期間は 9.6 カ月であった。当該患者は，データカットオフ時点で治験薬を投与中止又は用量減量しておらず，3 回投与中断していた。

第 Ib 相コホート 4 の曝露状況を［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.1.5.5: 1～2］に示す。第 Ib 相コホート 4 の投与期間は，第 Ib 相コホート 1 よりも短かった。これは，コホート 4 への組入れ開始時期がコホート 1 よりも遅かったことによるものである。

### 3.1.4.6 第 Ib 相コホート 5－HER2 を標的とした ADC による治療歴がある，HER2 TKD 変異陽性非扁平上皮 NSCLC 患者（第 Ib 相コホート 1 の補助データ）

第 Ib 相コホート 5 の TS の全患者 39 名で，投与期間の中央値（範囲）は 5.1（1～10）カ月であった。第 Ib 相コホート 5 の投与期間は，第 Ib 相コホート 1 よりも短かった。これは，コホート 5 への組入れ開始時期がコホート 1 よりも遅かったためである。最初に割り当てられたゾンゲルチニブ 120 mg QD を投与された患者は 31 名であり，投与期間の中央値（範囲）は 4.9（1～8）カ月であった。最初に割り当てられた 240 mg QD を投与された患者は 8 名であり，投与期間の中央値（範囲）は 7.0（3～10）カ月であった。240 mg QD 群の投与期間の方が 120 mg QD 群よりも長く，これは 240 mg QD 群の方が 120 mg QD 群よりも早く患者を組み入れたためである。用量群別の治験薬の曝露状況を表 3.1.4.6: 1 に示す。

治験薬の用量を 1 回減量した患者はゾンゲルチニブ 120 mg QD 群で 2 名（6.5%），240 mg QD 群で 3 名（37.5%）であった。120 mg QD 群で治験薬の投与を 1 回中断した患者は 2 名（6.5%）であり，2 回投与中断した患者は 3 名（9.7%）であった。個別の投与中断の期間の中央値（Q1-Q3）は 6.0（3.5，8.0）日であった。240 mg QD 群で治験薬の投与を 1 回中断した患者は 1 名（12.5%）であり，2 回投与中断した患者は 1 名（12.5%）であった。TS 全体で，個別の投与中断の期間の中央値（Q1-Q3）は 7.0（2.0，8.0）日であった（表 3.1.4.6: 1）。平均用量強度（StD）は，TS 全体で 95.9（11.2）%であり，120 mg QD 群で 98.3（5.6）%，240 mg 群で 86.5（20.5）%であった。

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

表 3.1.4.6: 1 用量群別の治験薬の曝露状況－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 5－TS

| | Zongertinib 120 mg QD | | Zongertinib 240 mg QD | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of patients (N, %) | 31 | 100.0 | 8 | 100.0 | 39 | 100.0 |
| Duration of treatment [months][1] | | | | | | |
| Median | 4.9 | | 7.0 | | 5.1 | |
| Q1 – Q3 | 4.1, 6.6 | | 3.5, 9.2 | | 3.7, 6.9 | |
| Range | 1 – 8 | | 3 – 10 | | 1 – 10 | |
| Duration of treatment (N, %) | | | | | | |
| ≤3 months | 4 | 12.9 | 1 | 12.5 | 5 | 12.8 |
| >3 months to 6 months | 17 | 54.8 | 3 | 37.5 | 20 | 51.3 |
| >6 months to 9 months | 10 | 32.3 | 1 | 12.5 | 11 | 28.2 |
| >9 months to 12 months | 0 | 0.0 | 3 | 37.5 | 3 | 7.7 |
| Time to discontinuation [months][1,2] | | | | | | |
| Median | 8.3 | | NC | | 8.3 | |
| Q1 – Q3 | 4.2, NC | | 3.5, NC | | 4.2, NC | |
| Dose intensity of zongertinib (%) | | | | | | |
| Mean (StD) | 98.3 (5.6) | | 86.5 (20.5) | | 95.9 (11.2) | |
| Median | 100.0 | | 96.4 | | 100.0 | |
| Q1 – Q3 | 100.0, 100.0 | | 72.8, 100.0 | | 98.6, 100.0 | |
| Range | 72 – 100 | | 54 – 100 | | 54 – 100 | |
| Dose reduction (N, %) | | | | | | |
| 0 | 29 | 93.5 | 5 | 62.5 | 34 | 87.2 |
| 1 | 2 | 6.5 | 3 | 37.5 | 5 | 12.8 |
| Time to first dose reduction [days] | | | | | | |
| Median | 44.0 | | 22.0 | | 22.0 | |
| Q1 – Q3 | 15.0, 73.0 | | 9.0, 153.0 | | 15.0, 73.0 | |
| Range | 15 – 73 | | 9 – 153 | | 9 – 153 | |
| Time to first dose reduction [days][2] | | | | | | |
| Median | NC | | NC | | NC | |
| Q1 – Q3 | NC, NC | | 87.5, NC | | NC, NC | |
| Number of dose interruptions (N, %) | | | | | | |
| 0 | 26 | 83.9 | 6 | 75.0 | 32 | 82.1 |
| 1 | 2 | 6.5 | 1 | 12.5 | 3 | 7.7 |
| 2 | 3 | 9.7 | 1 | 12.5 | 4 | 10.3 |
| Time to first dose interruption [days] | | | | | | |
| Median | 93.0 | | 144.0 | | 125.0 | |
| Q1 – Q3 | 85.0, 149.0 | | 125.0, 163.0 | | 85.0, 163.0 | |
| Range | 24 – 202 | | 125 – 163 | | 24 – 202 | |
| Time to first dose interruption [days][2] | | | | | | |
| Median | NC | | NC | | NC | |
| Q1 – Q3 | 202, NC | | 163, NC | | 202, NC | |
| Individual dose interruptions (N)[3] | 8 | | 3 | | 11 | |
| Median duration [days] | 6.0 | | 7.0 | | 7.0 | |
| Q1 – Q3 | 3.5, 8.0 | | 2.0, 21.0 | | 2.0, 8.0 | |
| Range | 1 – 23 | | 2 – 21 | | 1 – 23 | |

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

NC：算出不能，Q1：第 1 四分位数，Q3：第 3 四分位数，QD：1 日 1 回，StD：標準偏差，TS：治験薬を投与された集団

1 総投与期間は，治験薬の初回投与から最終投与までの期間を指す。計算する際に投与中断は考慮に入れていない。投与中断とは，投与量 0 mg が 1 日以上入力されたすべての場合と定義する。

2 中央値，Q1 及び Q3 は，Kaplan-Meier 曲線より算出した［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.1.6.5: 1，2］。イベントの発生なくゾンゲルチニブの投与を中止した患者は，ゾンゲルチニブの最終投与日で打ち切った。

3 各患者が複数回投与中断した可能性がある。

引用元：CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.1.6.5: 1～2

## 3.2 全有効性試験の結果の比較検討

Beamion LUNG-1 試験の第 Ib 相コホート 1 の主解析（データカットオフ日：2024 年 5 月 23 日）は，2 用量群（ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群及び 240 mg QD 群）で行った。OR（評価尺度は ORR）の検定で，過去に治療歴のある HER2 TKD 変異陽性非扁平上皮 NSCLC 患者に対するゾンゲルチニブ 120 mg QD 又は 240 mg QD 投与が，設定した基準とする ORR の 30%と比べて，統計学的に有意に良好であることが示された。階層的検定の第 2 検定として，HER2 エクソン 20 変異を有する患者のサブグループで検証的検定を実施した。その結果，HER2 エクソン 20 変異を有する患者集団でも，両用量群で 30%を超える ORR を示し，基準とする ORR に対して統計学的に有意な有効性が認められた。階層的検定の第 3 検定として，特に注目すべき HER2 TKD 変異を有する患者のサブグループ（rTS）で検証的検定を実施した。その結果，rTS でも，両用量群で 30%を超える確定された ORR を示し，基準とする ORR に対して統計学的に有意な有効性が認められた（要約報告書［CTD 5.3.5.2-02_1479-0001 試験_c44330729］を参照のこと）。

第 Ib 相コホート 1 の主要解析（データカットオフ日：2024 年 8 月 29 日）で，ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群の確定された ORR は 70.7%（53/75 名，95% CI：59.6，79.8，片側 p<0.0001）であった。最良総合効果が CR の患者は 2 名（2.7%），PR の患者は 51 名（68.0%），SD の患者は 17 名（22.7%），PD の患者は 3 名（4.0%）であった（表 3.2.1.1.1: 1）。HER2 エクソン 20 変異を有する患者のサブグループ解析では，ORR は 72.9%（51/70 名，95% CI：61.5，81.9，片側 p<0.0001）であった（表 3.2.1.1.4: 1）。6 カ月時点で進行又は死亡が確認されず奏効が維持されていた患者の割合（95% CI）の Kaplan-Meier 法による推定値は 73（56，84）%であり，治療効果の持続性があることが推察された（表 3.2.1.2.1: 1）。

ゾンゲルチニブ 240 mg QD 群の確定された ORR は，80.7%（46/57 名，95% CI：68.7，88.9，片側 p<0.0001）であった。最良総合効果が CR の患者は 1 名（1.8%），PR の患者は 45 名（78.9%），SD の患者は 11 名（19.3%）であった（表 3.2.1.1.1: 1）。HER2 エクソン 20 変異を有する患者のサブグループ解析では，ORR は 82.4%（42/51 名，95% CI：69.7，90.4，片側 p<0.0001）であった（表 3.2.1.1.4: 1）。6 カ月時点で進行又は死亡が確認されず奏効が維持されていた患者の割合（95% CI）の Kaplan-Meier 法による推定値は 76（60，86）%であり，120 mg QD 群と同様に治療効果の持続性があることが推察された（表 3.2.1.2.1: 1）。

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

用量群の比較として，OR 及び DOR を RS（いずれかの用量群にランダム割付けされたすべての患者）を対象に解析した。確定された ORR は 2 用量群間で同程度であり，CI の重なりが大きかった（ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群：ORR=74.1%, 95% CI：61.6, 83.7；240 mg QD 群：ORR=80.0%, 95% CI：67.6，88.4；3.2.1.1.2 項）。6 カ月時点で進行又は死亡が確認されず奏効が維持されていた患者の割合（95% CI）の Kaplan-Meier 法による推定値は，120 mg QD 群では 75（57，86）%，240 mg QD 群では 77（61，88）%であった（表 3.2.1.2.1: 4）。以上より，RS での有効性は 2 用量群間で同程度であった。

## 3.2.1 腫瘍縮小効果

### 3.2.1.1 客観的奏効（RECIST 第 1.1 版，中央独立判定）

#### 3.2.1.1.1 第 Ib 相コホート 1－治療歴がある HER2 TKD 変異陽性非扁平上皮 NSCLC 患者

OR は，治験薬の投与開始から病勢進行，死亡又は後続の抗がん治療開始前の評価可能な最終腫瘍評価，追跡不能又は同意撤回のいずれか最も早い時点までの最良総合効果が CR 又は PR であることと定義した。ORR は，RECIST 第 1.1 版を用いた中央独立判定による OR データ（すべての患者に対して奏効の確定を必要とする）に基づき，解析した。本解析は主解析（データカットオフ日：2024 年 5 月 23 日）に加えて，主要解析（データカットオフ日：2024 年 8 月 29 日）を実施した。主要解析時点で主要評価項目（RECIST 第 1.1 版に従った中央独立判定による OR）の解析を再度実施し，ORR の点推定値，95% CI，及び対応する p 値を示す。

第 Ib 相コホート 1 のゾンゲルチニブ 120 mg QD 群の確定された ORR は，70.7%（53/75 名，95% CI：59.6，79.8，片側 p<0.0001）であった。最良総合効果が CR の患者は 2 名（2.7%），PR の患者は 51 名（68.0%），SD の患者は 17 名（22.7%），PD の患者は 3 名（4.0%）であった（表 3.2.1.1.1: 1）。

ゾンゲルチニブ 240 mg QD 群の確定された ORR は 80.7%（46/57 名，95% CI：68.7，88.9，片側 p<0.0001）であった。最良総合効果が CR の患者は 1 名（1.8%），PR の患者は 45 名（78.9%），SD の患者は 11 名（19.3%）であった（表 3.2.1.1.1: 1）。

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

表 3.2.1.1.1: 1　用量群別の確定された OR 及び最良総合効果（RECIST 第 1.1 版，中央独立判定による評価）－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 1－TS

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

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

引用元：CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.2.2.1: 1～2

### 3.2.1.1.2　第 Ib 相コホート 1－RS での用量の比較

ORR の 2 用量群（ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群及び 240 mg QD 群）の比較を，ランダム割付けされた患者（RS）を対象に行った。確定された ORR は 2 用量群間で同程度であり，CI の重なりが大きかった（ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群：ORR=74.1%，95% CI：61.6，83.7；240 mg QD 群：ORR=80.0%，95% CI：67.6，88.4；表 3.2.1.1.2: 1）。

表 3.2.1.1.2: 1　用量群別の確定された OR 及び最良総合効果（RECIST 第 1.1 版，中央独立判定による評価）－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 1－RS

| | Zongertinib | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 120 mg QD | | 240 mg QD | |
| Number of patients (N, %) | 58 | 100.0 | 55 | 100.0 |
| Patients with objective response (N, %) | 43 | 74.1 | 44 | 80.0 |
| 95% CI (%)[1] | 61.6, 83.7 | | 67.6, 88.4 | |
| Best overall response (N, %) | | | | |
| Complete response (CR) | 2 | 3.4 | 1 | 1.8 |
| Partial response (PR) | 41 | 70.7 | 43 | 78.2 |
| Stable disease (SD) | 12 | 20.7 | 11 | 20.0 |
| Progressive disease (PD) | 3 | 5.2 | 0 | 0.0 |
| Not evaluable | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |

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

引用元：CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 12.2.1.1～2

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

### 3.2.1.1.3 感度分析

治験担当医師の評価に基づく OR を用いて，感度分析を実施した。なお，中央独立判定による評価のデータカットオフ日（2024 年 7 月 22 日）と治験担当医師による評価のデータカットオフ日（2024 年 8 月 29 日）は異なる。

治験担当医師の評価に基づく確定された ORR は，ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群で 61.3%（95% CI : 50.0，71.5），240 mg QD 群で 71.9%（95% CI : 59.2，81.9）であった。結果を表 3.2.1.1.3: 1 に示す。

**表 3.2.1.1.3: 1 用量群別の確定された OR 及び最良総合効果（RECIST 第 1.1 版，治験担当医師による評価）－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 1－TS**

| | Zongertinib | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 120 mg QD | | 240 mg QD | |
| Number of patients (N, %) | 75 | 100.0 | 57 | 100.0 |
| Patients with objective response (N, %) | 46 | 61.3 | 41 | 71.9 |
| 95% CI (%)[1] | 50.0, 71.5 | | 59.2, 81.9 | |
| Best overall response (N, %) | | | | |
| Complete response (CR) | 1 | 1.3 | 0 | 0.0 |
| Partial response (PR) | 45 | 60.0 | 41 | 71.9 |
| Stable disease (SD) | 22 | 29.3 | 12 | 21.1 |
| Progressive disease (PD) | 7 | 9.3 | 3 | 5.3 |
| Not evaluable | 0 | 0.0 | 1 | 1.8 |

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

引用元：CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.2.2.2: 1～2

中央独立判定と治験担当医師による評価の一致度（コンコーダンス分析）は，患者の最良総合効果について分析した。なお，コンコーダンス分析は，中央独立判定と治験担当医師による評価の両方のデータがある画像評価時点に限定して実施した。全体として一致度は高く，ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群で治験担当医師による評価で OR が認められた 45 名のうち，中央独立判定による評価で OR が認められた患者は 41 名であった（240 mg QD 群では 41 名中 38 名）。中央独立判定による評価で最良総合効果が CR であったが，治験担当医師による評価で PR 又は SD であった患者は，120 mg QD 群で 2 名，240 mg QD 群で 1 名であった。中央独立判定と治験担当医師による評価を比較すると，最良総合効果が PR と分類された患者は，中央独立判定による評価の方が，治験担当医師による評価よりも多かった（120 mg QD 群 : 中央独立判定評価 51 名 vs. 治験担当医師評価 45 名，240 mg QD 群 : 45 名 vs. 41 名）。最良総合効果が SD（120 mg QD 群 : 中央独立判定評価 17 名 vs. 治験担当医師評価 21 名，240 mg QD 群 : 11 名 vs. 12 名）又は PD（120 mg QD 群 : 中央独立判定評価 3 名 vs. 治験担当医師評価 7 名，240 mg QD 群 : 0 名 vs. 3 名）と分類された患者は，中央独立判定による評価の方が，治験担当医師による評価よりも少なかった。中央独

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

立判定による評価で最良総合効果が PD と分類されたすべての患者は，治験担当医師による評価でも PD と分類された。一方，治験担当医師による評価で最良総合効果が PD と分類された患者のうち数名は，中央独立判定による評価で PD と分類されなかった。なお，治験担当医師による評価で PD と分類されたが中央独立判定による評価で PD と分類されなかった患者は，中央独立判定による DOR の解析では打ち切りの対象となったことに注意が必要である。また，治験担当医師と中央独立判定の評価者が，異なる標的病変及び/又は非標的病変を選択していた可能性があることを留意する必要がある（表 3.2.1.1.3: 2）。

**表 3.2.1.1.3: 2　用量群別の最良総合効果の治験担当医師の評価及び中央独立判定の一致性（RECIST 第 1.1 版）－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 1－TS**

| Treatment | | Central independent review[1] | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | CR | | PR | | SD | | PD | | Total | |
| | | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| 120 mg QD | Investigator assessment: CR | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| | Investigator assessment: PR | 1 | 1.4 | 40 | 54.8 | 4 | 5.5 | 0 | 0.0 | 45 | 61.6 |
| | Investigator assessment: SD | 1 | 1.4 | 10 | 13.7 | 10 | 13.7 | 0 | 0.0 | 21 | 28.8 |
| | Investigator assessment: PD | 0 | 0.0 | 1 | 1.4 | 3 | 4.1 | 3 | 4.1 | 7 | 9.6 |
| | Investigator assessment: Total | 2 | 2.7 | 51 | 69.9 | 17 | 23.3 | 3 | 4.1 | 73 | 100.0 |
| 240 mg QD | Investigator assessment: CR | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| | Investigator assessment: PR | 1 | 1.8 | 37 | 64.9 | 3 | 5.3 | 0 | 0.0 | 41 | 71.9 |
| | Investigator assessment: SD | 0 | 0.0 | 5 | 8.8 | 7 | 12.3 | 0 | 0.0 | 12 | 21.1 |
| | Investigator assessment: PD | 0 | 0.0 | 2 | 3.5 | 1 | 1.8 | 0 | 0.0 | 3 | 5.3 |
| | Investigator assessment: Total | 1 | 1.8 | 45 | 78.9 | 11 | 19.3 | 0 | 0.0 | 57 | 100.0 |

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

1　同じ評価時点の中央独立判定による評価及び治験担当医師による評価のデータがある患者のみを含めている。

引用元：CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.2.2.1: 9

### 3.2.1.1.4　事前に定義したサブグループ解析

HER2 エクソン 20 変異を有する患者

ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群で HER2 エクソン 20 変異を有する患者は 70 名（93.3%）であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.1.2.4: 12］。70 名のうち，OR が認められた患者は 51 名であり，ORR は 72.9%（95% CI : 61.5，81.9，片側 p<0.0001）であった（表 3.2.1.1.4: 1）。DOR の中央値の Kaplan-Meier 法による推定値は，イベントの発生数が十分ではなかったため未到達であった（95% CI：8.35, NC）［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.2.2.4: 2］。6 カ月時点で進行又は死亡が確認されず奏効が維持されていた患者の割合（95% CI）の Kaplan-Meier 法による推定値は 72（55，83）%であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.2.2.4: 3］。

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

ゾンゲルチニブ 240 mg QD 群で HER2 エクソン 20 変異を有する患者は 51 名（89.5%）であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.1.2.4: 12］。ORR は 82.4%（42/51 名，95% CI：69.7，90.4，片側 p<0.0001）であった（表 3.2.1.1.4: 1）。DOR の中央値（95% CI）の Kaplan-Meier 法による推定値は 8.58（8.31，10.55）カ月であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.2.2.4: 2］。6 カ月時点で進行又は死亡が確認されず奏効が維持されていた患者の割合（95% CI）の Kaplan-Meier 法による推定値は 79（63，89）%であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.2.2.4: 3］。

**表 3.2.1.1.4: 1　用量群別の確定された OR 及び最良総合効果，（RECIST 第 1.1 版，中央独立判定による評価），HER2 エクソン 20 変異を有する患者－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 1－TS**

| | Zongertinib | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 120 mg QD | | 240 mg QD | |
| Number of patients (N, %) | 70 | 100.0 | 51 | 100.0 |
| Patients with objective response (N, %) | 51 | 72.9 | 42 | 82.4 |
| 95% CI (%)[1] | 61.5, 81.9 | | 69.7, 90.4 | |
| p-value[2] | <0.0001 | | <0.0001 | |
| Best overall response (N, %) | | | | |
| Complete response (CR) | 2 | 2.9 | 1 | 2.0 |
| Partial response (PR) | 49 | 70.0 | 41 | 80.4 |
| Stable disease (SD) | 16 | 22.9 | 9 | 17.6 |
| Progressive disease (PD) | 1 | 1.4 | 0 | 0.0 |
| Not evaluable | 2 | 2.9 | 0 | 0.0 |

CI：信頼区間，CR：完全奏効，HER2：ヒト上皮成長因子受容体 2，OR：客観的奏効，PD：進行，PR：部分奏効，QD：1 日 1 回，RECIST：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン，SD：安定，TS：治験薬を投与された集団，TSAP：統計解析計画書
TSAP［CTD 5.3.5.2-06_1479-0001 試験_c38057979］に従い，PD 又は打ち切り後の奏効は無視した。
1　Wilson CI
2　片側 p 値

引用元：CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.2.2.4: 1～2

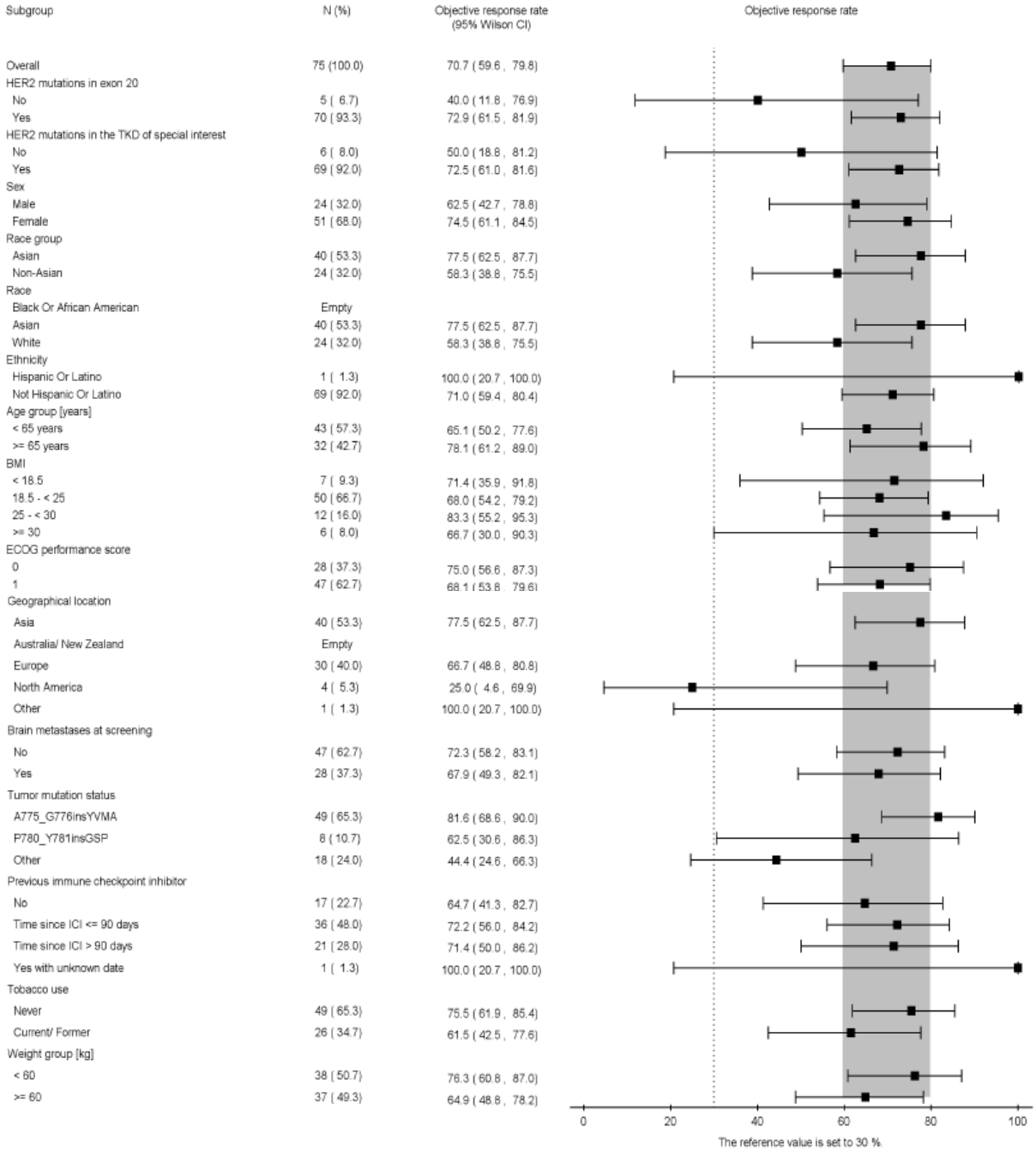
その他の注目すべきサブグループ

検討したサブグループ及びゾンゲルチニブ 120 mg QD 群の ORR のサブグループ解析の結果を図 3.2.1.1.4: 1 に，240 mg QD 群の ORR のサブグループ解析の結果を図 3.2.1.1.4: 2 に示す。すべてのサブグループでの OR の CI が，第 Ib 相コホート 1 の全体集団で得られた OR の CI と重なっていた。しかしながら，120 mg QD 群の ORR の点推定値では，非アジア人（58.3%；95% CI：38.8，75.5）［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 10.2.4.7］と，変異型が「その他」の患者（44.4%；95% CI：24.6，66.3）［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 10.2.9.7］の 2 つのサブグループでは，全体集団の 120 mg QD 群の CI から外れていた。なお，「非アジア人」の人種サブグループの ORR 及び CI は，「白人」と一致していた［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 10.2.15.7］。また，*A775_G776insYVMA* 変異を有する患者の割合は，120 mg QD 群の非アジア人（45.8%）

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

［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 10.2.4.27］では，全体集団の 120 mg QD 群（65.3%）（3.1.3.1 項，［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.1.2.4: 12］）より低かったことにも注意が必要である。その他のサブグループでは，コホート 1 の全体集団との意味のある差はなかった。また，6 名を超えるすべてのサブグループでの OR 評価時の CI の下限値が事前に定義した 30%の閾値を超えていた。一方，患者数が少なかった一部のサブグループではサンプルサイズが小さいことに起因して CI が広かった。第 Ib 相コホート 1，3 及び 5 のすべての変異型別の奏効は 3.2.4 項に示す。

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

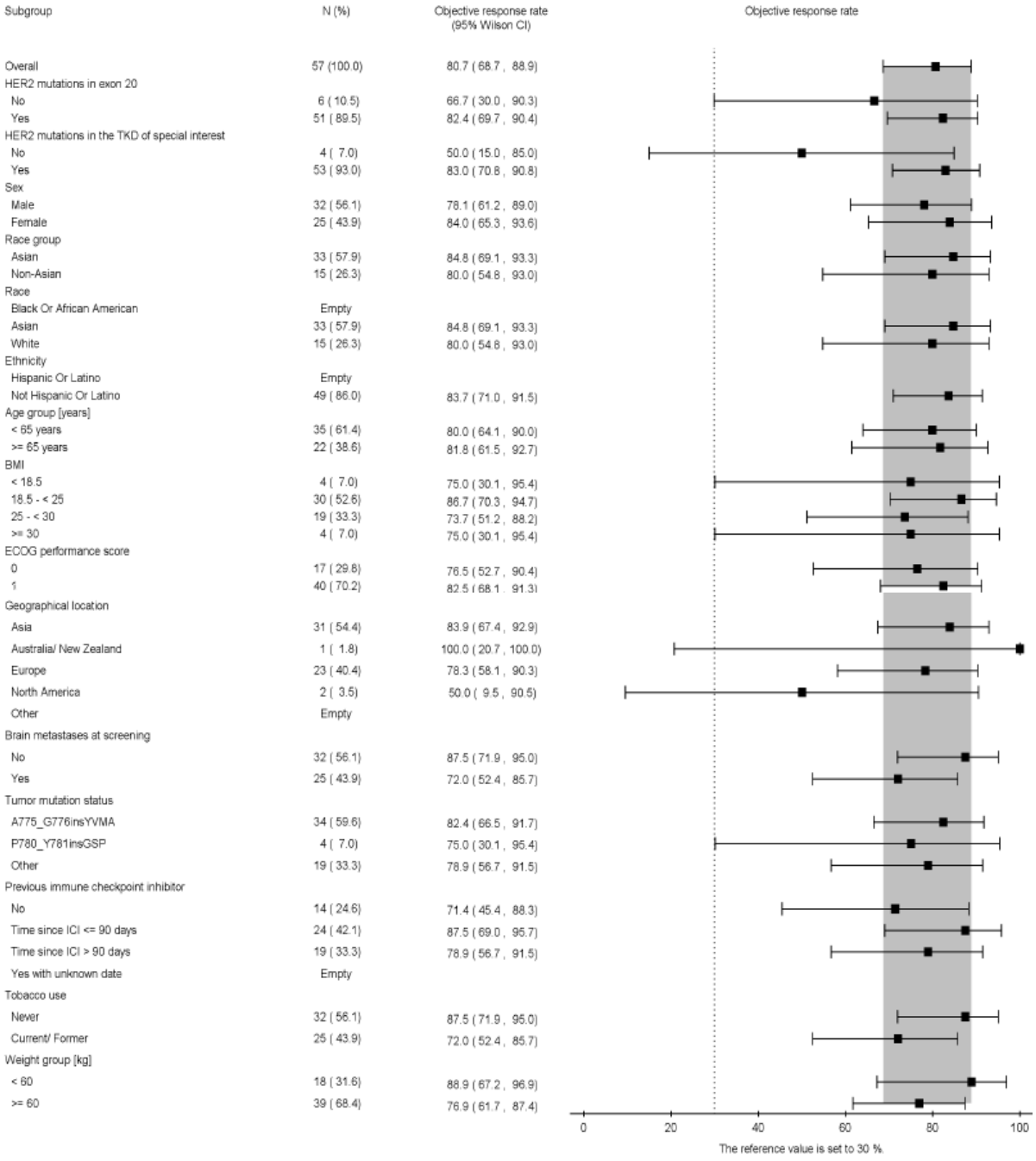



BMI : 体格指数，CI : 信頼区間，ECOG : 米国東海岸癌共同研究グループ，HER2 : ヒト上皮成長因子受容体 2，ICI : 免疫チェックポイント阻害薬，OR : 客観的奏効，RECIST : 固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン，TKD : チロシンキナーゼドメイン，TS : 治験薬を投与された集団

引用元：CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Figure 15.2.2.4: 3

図 3.2.1.1.4: 1　確定された OR（RECIST 第 1.1 版，中央独立判定による評価）のゾンゲルチニブ 120 mg QD 群のサブグループ解析－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 1－TS

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




BMI : 体格指数，CI : 信頼区間，ECOG : 米国東海岸癌共同研究グループ，HER2 : ヒト上皮成長因子受容体 2，ICI : 免疫チェックポイント阻害薬，OR : 客観的奏効，RECIST : 固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン，TKD : チロシンキナーゼドメイン，TS : 治験薬を投与された集団

引用元：CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Figure 15.2.2.4: 4

図 3.2.1.1.4: 2　確定された OR（RECIST 第 1.1 版，中央独立判定による評価）のゾンゲルチニブ 240 mg QD 群のサブグループ解析－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 1－TS

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

#### 3.2.1.1.5 第 Ib 相コホート 3（補助データ）－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（中間データ，探索的）

第 Ib 相コホート 3 の主要評価項目は，RECIST 第 1.1 版に従った治験担当医師の評価に基づく確定された OR であった。ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群の TKD 変異以外の HER2 変異陽性非扁平上皮 NSCLC 患者 18 名のうち，12 名は腫瘍縮小効果が評価可能であったが，残りの 6 名はデータカットオフ時点で治験薬の投与を継続しており，ベースライン以降の画像評価による追跡が不十分であった。12 名の評価可能な患者で，確定された ORR は 41.7%（5/12 名），DCR は 66.7%（8/12 名）であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験 _c41347760_Appendix 16.2.6_Listing 4.1，Appendix 16.2.4_Listing 4.4］。なお，HER2 変異型による奏効では，V659E 変異を有する患者 4 名のうち，3 名は PR を達成し，1 名は PD と分類された。すべての変異型別の奏効は 3.2.4 項に示す。

#### 3.2.1.1.6 第 Ib 相コホート 5（補助データ）－HER2 を標的とした ADC による治療歴がある，HER2 TKD 変異陽性非扁平上皮 NSCLC 患者

第 Ib 相コホート 5 の主要評価項目は，RECIST 第 1.1 版に従った中央独立判定の評価に基づく確定された OR であった。

第 Ib 相コホート 5（HER2 を標的とした ADC による治療歴がある患者）のゾンゲルチニブ 120 mg QD 群の 31 名のうち，最良総合効果が CR の患者は 1 名（3.2%），PR の患者は 12 名（38.7%）であった。統計学的有意性は，基準とする ORR である 25%に対して実施した階層的検定の第 1 検定（RECIST 第 1.1 版に従った盲検下の中央独立判定により確定された ORR=41.9%, 片側 p=0.0147, 95% CI : 26.4, 59.2）及び階層的検定の第 2 検定（HER2 エクソン 20 変異を有する患者での RECIST 第 1.1 版に従った盲検下の中央独立判定により確定された ORR=44.8%，片側 p=0.0068，95% CI：28.4，62.5）で認められた（表 3.2.1.1.6: 1，［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験 _c41347760_Table 15.2.6.4: 2］）。

ゾンゲルチニブ 240 mg QD 群の 8 名のうち，最良総合効果が PR の患者は 4 名（50.0%）であった。第 Ib 相コホート 5 の 240 mg QD 群では統計的検定を行わなかったが，記述統計量を表 3.2.1.1.6: 1 に示す。

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

表 3.2.1.1.6: 1　用量群別の確定された OR 及び最良総合効果（RECIST 第 1.1 版，中央独立判定による評価）－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 5－TS

| | Zongertinib | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 120 mg QD | | 240 mg QD | |
| Number of patients (N, %) | 31 | 100.0 | 8 | 100.0 |
| Patients with objective response (N, %) | 13 | 41.9 | 4 | 50.0 |
| 95% CI (%)[1] | 26.4, 59.2 | | 21.5, 78.5 | |
| p-value[2] | 0.0147 | | – | |
| Best overall response (N, %) | | | | |
| Complete response (CR) | 1 | 3.2 | 0 | 0.0 |
| Partial response (PR) | 12 | 38.7 | 4 | 50.0 |
| Stable disease (SD) | 15 | 48.4 | 4 | 50.0 |
| Progressive disease (PD) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Not evaluable | 3 | 9.7 | 0 | 0.0 |

CI：信頼区間，CR：完全奏効，$H_0$：帰無仮説，OR：客観的奏効，ORR：客観的奏効率，PD：進行，PR：部分奏効，QD：1 日 1 回，RECIST：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン，SD：安定，TS：治験薬を投与された集団，TSAP：統計解析計画書
TSAP［CTD 5.3.5.2-06_1479-0001 試験_c38057979］に従い，PD 又は打ち切り後の奏効は無視した。
1　Wilson CI
2　片側 z 検定（$H_0$ ORR ≤25%）。ゾンゲルチニブ 240 mg QD 群では統計的検定を行わなかった。

引用元：CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.2.6.1: 1～2

注目すべきサブグループ

検討したサブグループ及び腫瘍縮小効果のサブグループ解析の結果は［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Section 10.6］を参照のこと。すべてのサブグループでの CI が，第 Ib 相コホート 5 の全体集団で得られた CI と重なっていた。サブグループのサンプルサイズが小さいことに起因して，データの解釈に限界があり，CI が広かった。データは［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Section 10.6］を参照のこと。

感度分析

第 Ib 相コホート 5 では，治験担当医師の評価に基づく OR を用いて，感度分析を実施した。治験担当医師の評価に基づく確定された ORR は，ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群で 35.5%（95% CI：21.1, 53.1），240 mg QD 群で 50.0%（95% CI：21.5, 78.5）であった。結果を［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.2.6.2: 2］に示す。

### 3.2.1.2　奏効期間（RECIST 第 1.1 版）

#### 3.2.1.2.1　第 Ib 相コホート 1－治療歴がある HER2 TKD 変異陽性非扁平上皮 NSCLC 患者

DOR は，OR が認められた患者で CR 又は PR が最初に確認された時点から，病勢進行又は死亡のいずれか早い時点までと定義した。DOR は RECIST 第 1.1 版に従った中央独立判定により評価し，確定が必要であった。

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

ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群の 53 名及び 240 mg QD 群の 46 名で OR が認められた。奏効を維持しているが 6 カ月のフォローアップ期間に達していない患者は少数（120 mg QD 群：16 名［30.2%］，240 mg QD 群：2 名［4.3%］）であり，大多数はデータカットオフ時点で 6 カ月のフォローアップ期間に達していたか，奏効期間が終了していた（120 mg QD 群：69.8%，240 mg QD 群：95.7%；表 3.2.1.2.1: 1）。奏効が認められた患者のうち，120 mg QD 群の 29 名（54.7%），240 mg QD 群の 15 名（32.6%）では，DOR の解析対象となるイベント（進行又は死亡）が発生せず，治験薬の投与を継続中であった（表 3.2.1.2.1: 1）。

ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群では，DOR（カ月）の中央値の Kaplan-Meier 法による推定値は，イベントの発生数が十分ではなかった（14 名［26.4%］）ため未到達であった（95% CI：8.35，NC）（表 3.2.1.2.1: 1）。進行又は死亡が確認されず奏効が維持されていた患者の割合（95% CI）の Kaplan-Meier 法による推定値は，3 カ月時点で 94（82，98）%，6 カ月時点で 73（56，84）%，9 カ月時点で 62（41，77）%であった（表 3.2.1.2.1: 2）。観測された DOR が 6 カ月以上の患者は 19 名（35.8%）であったが，53 名中 26 名（49.1%）で奏効を 24 週間（約 5.5 カ月；6 週間ごとの画像評価スケジュールに基づき，画像評価を 4 回実施した時点）以上維持していた（表 3.2.1.2.1: 1）。観測値では打ち切りとなった患者を除外しているため，データ解釈には Kaplan-Meier 法による推定値が最良の尺度となる。

ゾンゲルチニブ 240 mg QD 群では，DOR の中央値（95% CI）の Kaplan-Meier 法による推定値は 8.58（8.31，10.55）カ月であり（表 3.2.1.2.1: 1），22 名で DOR の解析対象となるイベントが発生した。進行又は死亡が確認されず奏効が維持されていた患者の割合（95% CI）の Kaplan-Meier 法による推定値は，3 カ月時点で 93（80，98）%，6 カ月時点で 76（60，86）%，9 カ月時点で 48（29，65）%であった（表 3.2.1.2.1: 2）。観測された DOR が 6 カ月以上の患者は 28 名（60.9%）であったが，46 名中 34 名（73.9%）で奏効を 24 週間（約 5.5 カ月；6 週間ごとの画像評価スケジュールに基づき，画像評価を 4 回実施した時点）以上維持していた（表 3.2.1.2.1: 1）。

奏効までの平均期間（StD）は，ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群で 2.39（1.75）カ月，240 mg QD 群で 1.99（1.46）カ月であった。奏効までの期間の中央値は，2 用量群で同じ（1.38 カ月）であったが，Q1-Q3 は，120 mg QD 群で 1.28，2.79，240 mg QD 群で 1.35，1.41 であった（表 3.2.1.2.1: 1）。2 用量の直接比較は，以下の RS のデータを参照のこと。

対応する Kaplan-Meier 曲線を図 3.2.1.2.1: 1 に示す。1 カ月間隔での奏効持続率（Kaplan-Meier 推定値）を表 3.2.1.2.1: 2 に要約する。対応するスイマープロットは［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Figure 15.2.2.1: 3～4］を参照のこと。

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

表 3.2.1.2.1: 1　用量群別の DOR（RECIST 第 1.1 版，中央独立判定による評価）ーBeamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 1ーTS

| | Zongertinib | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 120 mg QD | | 240 mg QD | |
| Patients with confirmed objective response (N, %) | 53 | 100.0 | 46 | 100.0 |
| Patients with event (N, %) | 14 | 26.4 | 22 | 47.8 |
| Documented progression | 13 | 24.5 | 19 | 41.3 |
| Death | 1 | 1.9 | 3 | 6.5 |
| Patients censored (N, %)[2] | 39 | 73.6 | 24 | 52.2 |
| No baseline assessment | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| No post-baseline assessment | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| New anti-cancer therapy | 4 | 7.5 | 8 | 17.4 |
| Two consecutive missed assessments | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Early discontinuation | 6 | 11.3 | 1 | 2.2 |
| Treatment completion | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Treatment ongoing | 29 | 54.7 | 15 | 32.6 |
| Duration of response by Kaplan-Meier estimates [months] | | | | |
| Q1 | 5.55 | | 6.24 | |
| Median | NC | | 8.58 | |
| (95% CI) | 8.35, NC | | 8.31, 10.55 | |
| Q3 | NC | | 10.55 | |
| DOR ≥6 months by Kaplan-Meier estimates, percentage (95% CI) | 73 (56, 84) | | 76 (60, 86) | |
| Time to objective response [months] | | | | |
| Median (Q1 – Q3) | 1.38 (1.28, 2.79) | | 1.38 (1.35, 1.41) | |
| Mean (StD) | 2.39 (1.75) | | 1.99 (1.46) | |
| Observed duration of response [months] (N, %) | | | | |
| <3 | 8 | 15.1 | 6 | 13.0 |
| ≥3 to <6 | 26 | 49.1 | 12 | 26.1 |
| ≥24 weeks (~5.5 months)[1] | 26 | 49.1 | 34 | 73.9 |
| ≥6 | 19 | 35.8 | 28 | 60.9 |
| ≥9 | 8 | 15.1 | 10 | 21.7 |
| ≥12 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Ongoing responders with observed duration of response <6 months (N, %) | 16 | 30.2 | 2 | 4.3 |

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

1　6 週間ごとの画像評価を 4 回実施した時点と一致する。

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

引用元：CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.2.2.1: 2～4，Appendix 16.1.13.1_Table 13.1.1

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

表 3.2.1.2.1: 2　用量群別のDOR（RECIST第1.1版, 中央独立判定による評価）のKaplan-Meier推定値－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 1－TS

| | Zongertinib | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 120 mg QD | | | | | | 240 mg QD | | | | | |
| | | Event | | Censored | | | | Event | | Censored | | |
| Time [months] | Number at risk[1] | N | % | N | % | Probability of ongoing response (95% CI)[2] | Number at risk[1] | N | % | N | % | Probability of ongoing response (95% CI)[2] |
| 0 | 53 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1.00 (1.00, 1.00) | 46 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1.00 (1.00, 1.00) |
| 1 | 53 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1.00 (1.00, 1.00) | 46 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1.00 (1.00, 1.00) |
| 2 | 50 | 0 | 0.0 | 3 | 5.7 | 1.00 (1.00, 1.00) | 46 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1.00 (1.00, 1.00) |
| 3 | 45 | 3 | 5.7 | 5 | 9.4 | 0.94 (0.82, 0.98) | 40 | 3 | 6.5 | 3 | 6.5 | 0.93 (0.80, 0.98) |
| 4 | 43 | 5 | 9.4 | 5 | 9.4 | 0.90 (0.77, 0.96) | 38 | 5 | 10.9 | 3 | 6.5 | 0.89 (0.75, 0.95) |
| 5 | 29 | 11 | 20.8 | 13 | 24.5 | 0.76 (0.60, 0.86) | 34 | 7 | 15.2 | 5 | 10.9 | 0.84 (0.69, 0.92) |
| 6 | 19 | 12 | 22.6 | 22 | 41.5 | 0.73 (0.56, 0.84) | 28 | 10 | 21.7 | 8 | 17.4 | 0.76 (0.60, 0.86) |
| 7 | 13 | 13 | 24.5 | 27 | 50.9 | 0.68 (0.50, 0.81) | 23 | 12 | 26.1 | 11 | 23.9 | 0.71 (0.54, 0.82) |
| 8 | 13 | 13 | 24.5 | 27 | 50.9 | 0.68 (0.50, 0.81) | 22 | 13 | 28.3 | 11 | 23.9 | 0.67 (0.50, 0.80) |
| 9 | 8 | 14 | 26.4 | 31 | 58.5 | 0.62 (0.41, 0.77) | 10 | 18 | 39.1 | 18 | 39.1 | 0.48 (0.29, 0.65) |
| 10 | 6 | 14 | 26.4 | 33 | 62.3 | 0.62 (0.41, 0.77) | 4 | 21 | 45.7 | 21 | 45.7 | 0.32 (0.14, 0.51) |
| 11 | 6 | 14 | 26.4 | 33 | 62.3 | 0.62 (0.41, 0.77) | 2 | 22 | 47.8 | 22 | 47.8 | 0.24 (0.08, 0.45) |
| 12 | 0 | 14 | 26.4 | 39 | 73.6 | 0.62 (0.41, 0.77) | 0 | 22 | 47.8 | 24 | 52.2 | 0.24 (0.08, 0.45) |

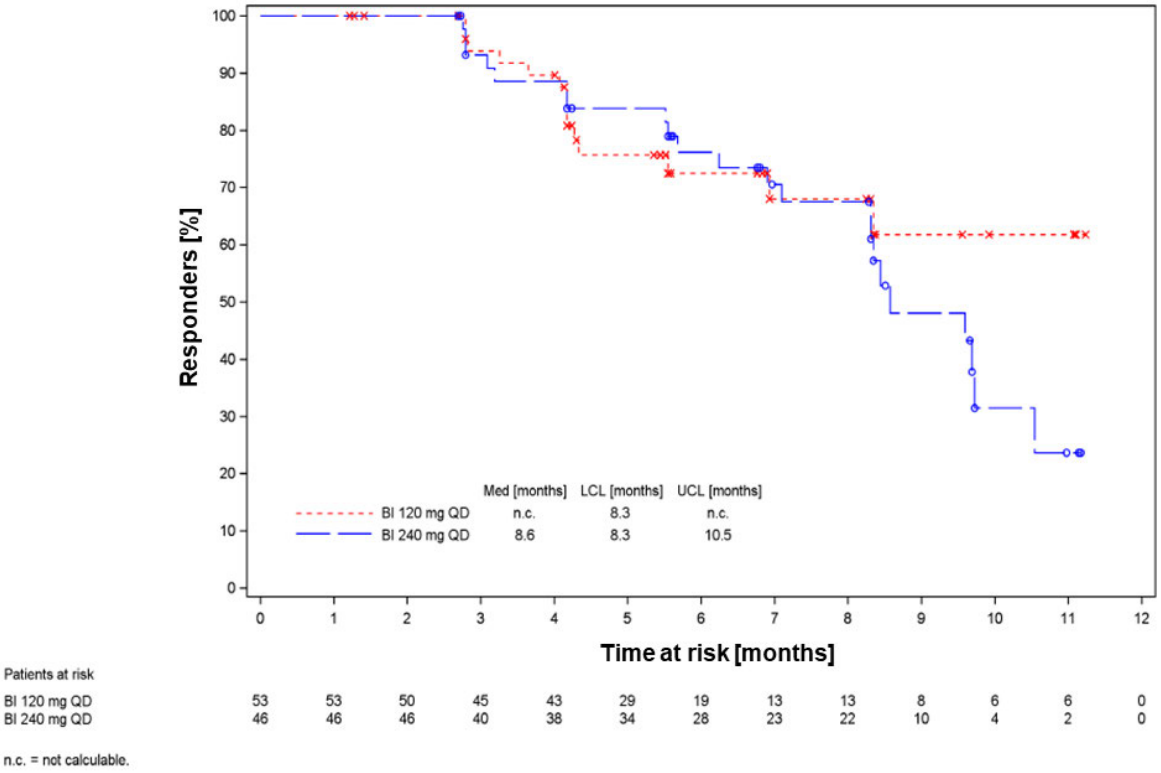
CI : 信頼区間，DOR : 奏効期間，QD : 1 日 1 回，RECIST : 固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン，TS : 治験薬を投与された集団

1　リスク人数：各期間に登録している患者の累積人数

2　各タイムポイントの月数以上の DOR が認められた奏効者の割合の Kaplan-Meier 推定値

引用元：CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.2.2.1: 3

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




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

引用元：CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Figure 15.2.2.1: 1

**図 3.2.1.2.1: 1　用量群別の DOR（RECIST 第 1.1 版，中央独立判定による評価）の Kaplan-Meier 曲線－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 1－TS**

ランダム割付けされた集団（RS）での用量の比較

DOR の 2 用量群の比較を，ランダム割付けされた患者（RS）を対象に行った。OR が認められた 87 名（ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群：43 名，240 mg QD 群：44 名）のうち，奏効を維持しているが 6 カ月のフォローアップ期間に達していない患者は少数（120 mg QD 群：11 名［25.6%］，240 mg QD 群：2 名［4.5%］）であり，大多数は 6 カ月のフォローアップ期間に達していたか，奏効期間が終了していた（120 mg QD 群：74.4%，240 mg QD 群：95.5%）（表 3.2.1.2.1: 3）。

DOR の中央値は，ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群ではイベントの発生数が十分ではなく（120 mg QD 群：11 名［25.6%］，240 mg QD 群：20 名［45.5%］）未到達であったため，比較できなかった（表 3.2.1.2.1: 3, ［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 12.2.1.5］）。

6 カ月時点で進行又は死亡が確認されず奏効が維持されていた患者の割合（95% CI）の Kaplan-Meier 法による推定値は，ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群と 240 mg QD 群の 2 用量群間でわずかに差があった（120 mg QD 群：75［57，86］%，240 mg QD 群：77［61，88］%）。3 カ月時

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

点及び 9 カ月時点で進行又は死亡が確認されず奏効が維持されていた患者の割合（95% CI）の Kaplan-Meier 法による推定値は，120 mg QD 群と 240 mg QD 群で同程度であった（3 カ月時点：92［78，97］% vs. 93［79，98］%，9 カ月時点：64［42，79］% vs. 51［31，68］%）（表 3.2.1.2.1: 3，［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Figure 12.2.1.4］）。

観測された DOR が 6 カ月以上の患者はゾンゲルチニブ 120 mg QD 群で 18 名（41.9%），240 mg QD 群で 27 名（61.4%）であった。

奏効までの平均期間（StD）は，ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群で 2.53（1.87）カ月，240 mg QD 群で 2.03（1.49）カ月であった。奏効までの期間の中央値（Q1-Q3）は，2 用量群間で同程度であった（120 mg QD 群：1.41［1.25，2.83］カ月，240 mg QD 群：1.38［1.35，1.41］カ月）。対応するスイマープロットを［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Figure 12.2.1.11～12］に示す。これらの奏効までの期間のデータは，TS と同程度であった。

**表 3.2.1.2.1: 3　用量群別の DOR（RECIST 第 1.1 版，中央独立判定による評価）ーBeamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 1ーRS**

| | Zongertinib | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 120 mg QD | | 240 mg QD | |
| Patients with objective response (N, %) | 43 | 100.0 | 44 | 100.0 |
| Duration of response [months] (N, %)[1] | | | | |
| <3 | 7 | 16.3 | 6 | 13.6 |
| ≥3 to <6 | 18 | 41.9 | 11 | 25.0 |
| ≥6 | 18 | 41.9 | 27 | 61.4 |
| ≥9 | 8 | 18.6 | 10 | 22.7 |
| ≥12 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Ongoing responders with duration of response <6 months (N, %)[1] | 11 | 25.6 | 2 | 4.5 |
| Duration of response [months][2] | | | | |
| Q1 | 5.55 | | 6.24 | |
| Median | NC | | 9.59 | |
| (95% CI) | 8.35, NC | | 8.31, 10.55 | |
| Q3 | NC | | NC | |
| Time to objective response [months] | | | | |
| Mean (StD) | 2.53 (1.87) | | 2.03 (1.49) | |
| Median (Q1 – Q3) | 1.41 (1.25, 2.83) | | 1.38 (1.35, 1.41) | |

CI：信頼区間，DOR：奏効期間，NC：患者数及び/又はイベント数が十分ではないため算出不能，Q1：第 1 四分位数，Q3：第 3 四分位数，QD：1 日 1 回，RECIST：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン，RS：ランダム割付けされた集団，StD：標準偏差

1　観測値

2　Kaplan Meier 推定値

引用元：CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 12.2.1.2

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

表 3.2.1.2.1: 4　用量群別のDOR（RECIST第1.1版, 中央独立判定による評価）のKaplan-Meier推定値－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 1－RS

| | Zongertinib | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 120 mg QD | | | | | | 240 mg QD | | | | | |
| | | Event | | Censored | | | | Event | | Censored | | |
| Time [months] | Number at risk[1] | N | % | N | % | Probability of ongoing response (95% CI)[2] | Number at risk[1] | N | % | N | % | Probability of ongoing response (95% CI)[2] |
| 0 | 43 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1.00 (1.00, 1.00) | 44 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1.00 (1.00, 1.00) |
| 1 | 43 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1.00 (1.00, 1.00) | 44 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1.00 (1.00, 1.00) |
| 2 | 40 | 0 | 0.0 | 3 | 7.0 | 1.00 (1.00, 1.00) | 44 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1.00 (1.00, 1.00) |
| 3 | 36 | 3 | 7.0 | 4 | 9.3 | 0.92 (0.78, 0.97) | 38 | 3 | 6.8 | 3 | 6.8 | 0.93 (0.79, 0.98) |
| 4 | 34 | 5 | 11.6 | 4 | 9.3 | 0.87 (0.72, 0.95) | 37 | 4 | 9.1 | 3 | 6.8 | 0.90 (0.76, 0.96) |
| 5 | 24 | 8 | 18.6 | 11 | 25.6 | 0.78 (0.61, 0.89) | 33 | 6 | 13.6 | 5 | 11.4 | 0.86 (0.71, 0.93) |
| 6 | 18 | 9 | 20.9 | 16 | 37.2 | 0.75 (0.57, 0.86) | 27 | 9 | 20.5 | 8 | 18.2 | 0.77 (0.61, 0.88) |
| 7 | 13 | 10 | 23.3 | 20 | 46.5 | 0.70 (0.51, 0.83) | 22 | 11 | 25.0 | 11 | 25.0 | 0.71 (0.54, 0.83) |
| 8 | 13 | 10 | 23.3 | 20 | 46.5 | 0.70 (0.51, 0.83) | 22 | 11 | 25.0 | 11 | 25.0 | 0.71 (0.54, 0.83) |
| 9 | 8 | 11 | 25.6 | 24 | 55.8 | 0.64 (0.42, 0.79) | 10 | 16 | 36.4 | 18 | 40.9 | 0.51 (0.31, 0.68) |
| 10 | 6 | 11 | 25.6 | 26 | 60.5 | 0.64 (0.42, 0.79) | 4 | 19 | 43.2 | 21 | 47.7 | 0.33 (0.15, 0.53) |
| 11 | 6 | 11 | 25.6 | 26 | 60.5 | 0.64 (0.42, 0.79) | 2 | 20 | 45.5 | 22 | 50.0 | 0.25 (0.08, 0.47) |
| 12 | 0 | 11 | 25.6 | 32 | 74.4 | 0.64 (0.42, 0.79) | 0 | 20 | 45.5 | 24 | 54.5 | 0.25 (0.08, 0.47) |

CI：信頼区間，DOR：奏効期間，QD：1 日 1 回，RECIST：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン，RS：ランダム割付けされた集団
1　リスク人数：各期間に登録している患者の累積人数
2　各タイムポイントの月数以上の DOR が認められた奏効者の割合の Kaplan-Meier 推定値

引用元：CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 12.2.1.3

TS の感度分析

治験担当医師による評価は中央独立判定による画像評価のデータカットオフ後も継続しており，両者では奏効が認められた患者はわずかに異なっていた（コンコーダンス分析の結果は，表 3.2.1.1.3: 2 を参照のこと）。

ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群の確定された奏効が認められた患者 46 名のうち，治験担当医師の評価により，奏効を維持しているが 6 カ月のフォローアップ期間に達していない患者は 5 名（10.9%）であり，残りの 89.1%の患者は 6 カ月のフォローアップ期間に達していたか，奏効期間

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

が終了していた。DOR の解析対象となるイベントが発生した患者は 20 名（43.5%，確認された進行：19 名［41.3%］，死亡：1 名［2.2%］）であった。その他のすべての患者は，事前に定義した打ち切りルールに従って打ち切った。打ち切りとなった患者のほとんど（22 名［47.8%］）の打ち切り理由は，奏効が維持され，治験薬の投与を継続していたためであった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.2.2.2: 4］。DOR の中央値（95% CI）の Kaplan-Meier 法による推定値は 11.04（5.55，NC）カ月であった。6 カ月時点で進行又は死亡が確認されず奏効が維持されていた患者の割合（95% CI）の Kaplan-Meier 法による推定値は，63（46，75）%であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.2.2.2: 3］。観測された DOR が 6 カ月以上の患者は 23 名（50.0%）であった（表 3.2.1.2.1: 5）。なお，120 mg QD 群の一部の患者は 240 mg QD 群の患者よりも後に組み入れられたため，120 mg QD 群ではフォローアップ期間が 6 カ月未満の患者の割合が高かった。

ゾンゲルチニブ 240 mg QD 群では，41 名で OR が認められた。奏効を維持しているが 6 カ月のフォローアップ期間に達していない患者は 2 名（4.9%）であり，残りの 95.1%の患者は 6 カ月のフォローアップ期間に達していたか，奏効期間が終了していた。DOR の解析対象となるイベントが発生した患者は 24 名（58.5%，確認された進行：22 名［53.7%］，死亡：2 名［4.9%］）であった。打ち切りとなった患者のほとんど（16 名［39.0%］）の打ち切り理由は，奏効が維持されていたためであった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.2.2.2: 4］。DOR の中央値（95% CI）の Kaplan-Meier 法による推定値は 8.31（6.90，9.73）カ月であった。6 カ月時点で進行又は死亡が確認されず奏効が維持されていた患者の割合（95% CI）の Kaplan-Meier 法による推定値は 70（53，82）%であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.2.2.2: 3］。確定された奏効が認められた患者のうち，観測された DOR が 6 カ月以上の患者は 26 名（63.4%）であった（表 3.2.1.2.1: 5）。治験担当医師の評価に基づく DOR の結果は，中央独立判定による結果とおおむね同程度であった。

奏効までの平均期間（StD）は，ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群で 1.75（0.81）カ月，240 mg QD 群で 1.79（1.23）カ月であり，中央独立判定の評価に基づくデータよりわずかに短いが，同程度であった。奏効までの期間の中央値（Q1-Q3）は，120 mg QD 群で 1.35（1.28，1.71）カ月，240 mg QD 群で 1.38（1.28，1.45）カ月であった（表 3.2.1.2.1: 5）。

1 カ月間隔での奏効持続率（Kaplan-Meier 推定値）を［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.2.2.2: 3］に要約し，対応する Kaplan-Meier 曲線を図 3.2.1.2.1: 2 に示す。スイマープロットは［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Figure 15.2.2.2: 5～6］を参照のこと。

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

表 3.2.1.2.1: 5　用量群別の DOR（RECIST 第 1.1 版，治験担当医師による評価）－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 1－TS

| | Zongertinib | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 120 mg QD | | 240 mg QD | |
| Patients with objective response (N, %) | 46 | 100.0 | 41 | 100.0 |
| Duration of response [months] (N, %)[1] | | | | |
| <3 | 7 | 15.2 | 2 | 4.9 |
| ≥3 to <6 | 16 | 34.8 | 13 | 31.7 |
| ≥6 | 23 | 50.0 | 26 | 63.4 |
| ≥9 | 11 | 23.9 | 13 | 31.7 |
| ≥12 | 3 | 6.5 | 1 | 2.4 |
| Ongoing responders with duration of response <6 months (N, %)[1] | 5 | 10.9 | 2 | 4.9 |
| Duration of response [months][2] | | | | |
| Q1 | 5.45 | | 5.65 | |
| Median | 11.04 | | 8.31 | |
| 95% CI | 5.55, NC | | 6.90, 9.73 | |
| Q3 | NC | | 11.14 | |
| Time to objective response [months] | | | | |
| Mean (StD) | 1.75 (0.81) | | 1.79 (1.23) | |
| Median (Q1 – Q3) | 1.35 (1.28, 1.71) | | 1.38 (1.28, 1.45) | |

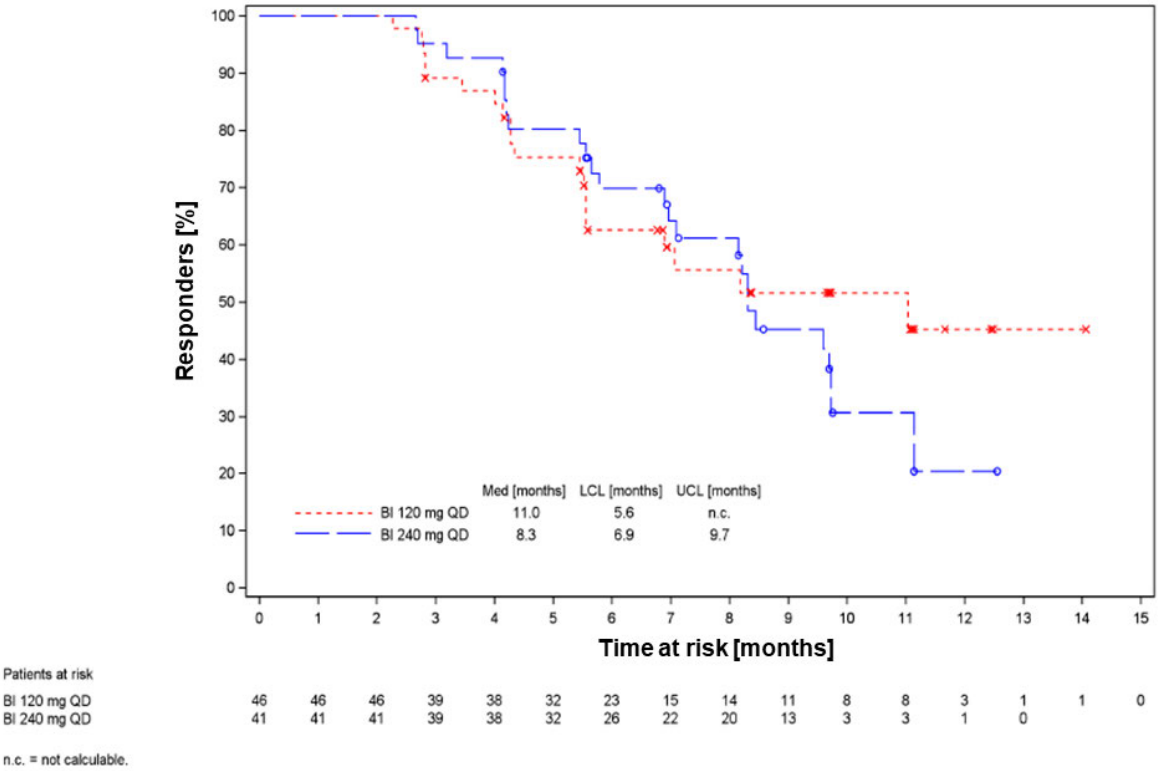
CI：信頼区間，DOR：奏効期間，NC：患者数及び/又はイベント数が十分ではないため算出不能，Q1：第 1 四分位数，Q3：第 3 四分位数，QD：1 日 1 回，RECIST：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン，StD：標準偏差，TS：治験薬を投与された集団

1　観測値

2　Kaplan Meier 推定値

引用元：CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.2.2.2: 2

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




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

引用元：CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Figure 15.2.2.2: 1

**図 3.2.1.2.1: 2　用量群別の DOR（RECIST 第 1.1 版，治験担当医師による評価）の Kaplan-Meier 曲線－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 1－TS**

事前に定義したサブグループ解析

DOR のサブグループ解析のうち，HER2 エクソン 20 変異を有する患者の DOR のサブグループ解析結果は［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.2.2.4: 2～4，Figure 15.2.2.4: 1］，特に注目すべき HER2 TKD 変異を有する患者（rTS）の DOR のサブグループ解析結果は 3.3.2.2.1.2 項を参照のこと。

解析したその他のすべてのサブグループ（性別，年齢等）の DOR のデータは，［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Section 10］に含める。本試験は実施中のため，組入れ時期など，DOR の差に大きく影響を及ぼす可能性のある影響因子があること，及び一部のサブグループで患者数が少ないことから，現時点でサブグループ間の差を結論付けることはできない。

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

#### 3.2.1.2.2 第 Ia 相の NSCLC 患者の DOR（RECIST 第 1.1 版）（補助データ）

第 Ia 相は第 Ib 相コホート 1 より開始時期が早く，患者の DOR のフォローアップ期間が長いため，第 Ia 相の NSCLC 患者（NSCLC set）の DOR を補助データとして解析した。

第 Ia 相の OR は，RECIST 第 1.1 版に従った治験担当医師の評価に基づき，非 CNS 病変で評価した（詳細は［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Section 9.5.2.2，Table 9: 5］を参照のこと）。NSCLC set の QD 及び BID の両投与のすべての用量群（BID：ゾンゲルチニブ 15～150 mg，QD：60～360 mg）全体で，合計 53 名中 23 名（43.4%，95% CI：31.0，56.7）で確定された OR が認められ，そのうちすべての患者の最良総合効果が PR であった。最良総合効果が SD の患者は 27 名（50.9%）であった。その他の用法及び用量群のデータは［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.2.1.2: 4～6，11～13］を参照のこと。

非 CNS 病変での DOR は，RECIST 第 1.1 版に従った治験担当医師による判定で評価した。NSCLC set 全体で確定された OR が認められた 23 名のうち，DOR が 6 カ月以上の患者は 14 名（60.9%）であった。なお，奏効を 9 カ月以上維持していた患者は 9 名，12 カ月以上維持していた患者は 8 名であった。4 名では奏効を 18 カ月以上維持していた（［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.2.1.2: 7］の「Total」参照）。奏効を維持しているが 6 カ月のフォローアップ期間に達していない患者は 3 名（13.0%）であった（表 3.2.1.2.2: 1）。全体で，DOR の中央値（95% CI）の Kaplan-Meier 法による推定値は 15.80（6.93，NC）カ月であった（表 3.2.1.2.2: 1）。

NSCLC set 全体で，奏効までの期間の中央値（Q1-Q3）は，1.41（1.35，1.45）カ月であり，奏効までの平均期間（StD）は，2.03（1.81）カ月であった（表 3.2.1.2.2: 1）。スイマープロットは［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Figure 15.2.1.2: 7～9］を参照のこと。

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

表 3.2.1.2.2: 1　用量群別の DOR（非 CNS 病変，RECIST 第 1.1 版）－Beamion LUNG-1 試験，第 Ia 相－NSCLC set

| | | Zongertinib Total[1] |
|---|---|---|
| Patients with objective response (N, %) | 23 | 100.0 |
| Duration of response by Kaplan-Meier estimates [months] | | |
| Q1 | | 6.93 |
| Median | | 15.80 |
| (95% CI) | | 6.93, NC |
| Q3 | | NC |
| Time to objective response by Kaplan-Meier estimates [months] | | |
| Median (Q1 – Q3) | | 1.41 (1.35, 1.45) |
| Mean (StD) | | 2.03 (1.81) |
| Observed duration of response [months] (N, %) | | |
| <3 | 4 | 17.4 |
| ≥3 to <6 | 5 | 21.7 |
| ≥6 | 14 | 60.9 |
| ≥9 | 9 | 39.1 |
| ≥12 | 8 | 34.8 |
| Ongoing responders with observed duration of response <6 months (N, %) | 3 | 13.0 |

BID：1 日 2 回，CI：信頼区間，CNS：中枢神経系，DOR：奏効期間，NC：患者数及び/又はイベント数が十分ではないため算出不能，NSCLC：非小細胞肺癌，Q1：第 1 四分位数，Q3：第 3 四分位数，QD：1 日 1 回，RECIST：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン，StD：標準偏差
1　合計は，QD 及び BID の両投与のすべての用量群を含む。

引用元：CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.2.1.2: 13

### 3.2.1.2.3　第 Ib 相コホート 5－HER2 を標的とした ADC による治療歴がある，HER2 TKD 変異陽性非扁平上皮 NSCLC 患者

第 Ib 相コホート 5 の DOR データは，データカットオフ時点（2024 年 8 月 29 日）ではフォローアップ期間が十分ではないため，本申請に含めていない。

## 3.2.1.3　病勢コントロール及び病勢コントロール期間（RECIST 第 1.1 版）

### 3.2.1.3.1　第 Ib 相コホート 1－治療歴がある HER2 TKD 変異陽性非扁平上皮 NSCLC 患者

病勢コントロール（DC）は，第 Ib 相コホート 1 の副次評価項目であり，最良総合効果が CR，PR 又は SD と定義した。DC 期間は，治験薬の初回投与から進行又は死亡のいずれか早い時点までと定義した。DC は，RECIST 第 1.1 版に従い，中央独立判定により評価した。

第 Ib 相コホート 1 のゾンゲルチニブ 120 mg QD 群では，治験薬を投与された 75 名のうち 70 名（93.3%，95% CI：85.3，97.1）で DC が認められ，DC 期間（カ月）の中央値の Kaplan-Meier 法による推定値は，イベントの発生数が十分ではなかったため未到達であった（95% CI：8.25, NC）。240 mg QD 群では，治験薬を投与された 57 名全員（100.0%，95% CI：93.7，100.0）で DC が認められ，DC 期間の中央値（95% CI）の Kaplan-Meier 法による推定値は 9.96（8.31，11.73）カ月であった。詳細を表 3.2.1.3.1: 1 に示す。

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

表 3.2.1.3.1: 1　用量群別の DC 及び DC 期間（RECIST 第 1.1 版，中央独立判定による評価）－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 1－TS

| | Zongertinib | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 120 mg QD | | 240 mg QD | |
| Number of patients (N, %) | 75 | 100.0 | 57 | 100.0 |
| Patients with disease control (N, %) | 70 | 93.3 | 57 | 100.0 |
| 95% CI (%)[1] | 85.3, 97.1 | | 93.7, 100.0 | |
| Duration of disease control by Kaplan-Meier estimates [months] | | | | |
| Q1 | 5.55 | | 6.77 | |
| Median | NC | | 9.96 | |
| 95% CI | 8.25, NC | | 8.31, 11.73 | |
| Q3 | NC | | NC | |

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

1　Wilson CI

引用元：CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.2.2.1: 5

感度分析

治験担当医師の評価に基づく DC 及び DC 期間を用いて，感度分析を実施した。

治験担当医師の評価に基づき，ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群で DC が認められた患者は 68 名（90.7%，95% CI：82.0，95.4）であり，中央独立判定による評価に基づく結果と同様であった。DC 期間の中央値（95% CI）の Kaplan-Meier 法による推定値は 11.04（8.21，NC）カ月であった。240 mg QD 群で DC が認められた患者は 53 名（93.0%），DC 期間の中央値（95% CI）の Kaplan-Meier 法による推定値は 9.69（8.15，12.39）カ月であった。感度分析の結果は［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.2.2.2: 5］を参照のこと。

TKD 変異以外の HER2 変異陽性患者（第 Ib 相コホート 3）の DC については，3.2.1.1.5 章を参照のこと。

### 3.2.1.3.2　第 Ib 相コホート 5（補助データ）－HER2 を標的とした ADC による治療歴がある，HER2 TKD 変異陽性非扁平上皮 NSCLC 患者

ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群で DC が認められた患者は 31 名中 28 名（90.3%，95% CI：75.1，96.7）であり，DC 期間の中央値（95% CI）の Kaplan-Meier 法による推定値は 5.68（5.42，6.77）カ月であった。240 mg QD 群では 8 名全員（100.0%，95% CI：67.6，100.0）で DC が認められ，DC 期間の中央値（95% CI）の Kaplan-Meier 法による推定値は 4.01（2.79，NC）カ月であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.2.6.1: 5］。

これらのデータは，評価するには時期尚早である。治験担当医師による評価データを用いた感度分析の結果は［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.2.6.2: 5］に示す。

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

### 3.2.1.4 客観的奏効及び奏効期間（RANO-BM）

#### 3.2.1.4.1 第 Ib 相コホート 1－治療歴がある HER2 TKD 変異陽性非扁平上皮 NSCLC 患者

第 Ib 相コホート 1 の TS 全体の 132 名のうち，52 名（39.4%）が CNS 領域の病変が RANO-BM で評価可能（非標的病変及び測定不能病変を含めて，RANO-BM で評価した病変を有する患者）であり，中央独立判定により評価された［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.2.2.1: 13］。CNS 病変で確定された OR は，ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群の評価可能な患者 27 名中 10 名（37.0%，95% CI：21.5，55.8），240 mg QD 群の評価可能な患者 25 名中 10 名（40.0%，95% CI：23.4，59.3）で認められた（表 3.2.1.4.1: 1）。

ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群で最良総合効果が CR の患者は 4 名（14.8%），PR の患者は 6 名（22.2%），SD の患者は 12 名（44.4%），PD の患者は 3 名（11.1%）であった。評価不能の患者は 2 名（7.4%）であった。

ゾンゲルチニブ 240 mg QD 群で最良総合効果が CR の患者は 4 名（16.0%），PR の患者は 6 名（24.0%），SD の患者は 13 名（52.0%），PD の患者は 1 名（4.0%）であった。評価不能の患者は 1 名（4.0%）であった（表 3.2.1.4.1: 1）。

表 3.2.1.4.1: 1 ベースライン時に CNS 病変を有する患者の用量群別の確定された OR 及び最良総合効果（RANO-BM）－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 1－TS

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

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

引用元：CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.2.2.1: 12～13

感度分析

治験担当医師の評価に基づく CNS 領域の OR を用いて，感度分析を実施した。治験担当医師の評価に基づく ORR は，ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群で 18.5%（95% CI：8.2，36.7），240 mg QD 群で 24.0%（95% CI：11.5，43.4）であった。これらの結果は［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.2.2.2: 17～18］を参照のこと。中央独立判定による評価のデータカットオフ

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

日（2024 年 7 月 22 日）と治験担当医師による評価のデータカットオフ日（2024 年 8 月 29 日）は異なっていた。さらに，治験担当医師と中央独立判定の評価者が，異なる標的病変及び/又は非標的病変を選択していた可能性があり，結果に差が出る可能性がある。

### CNS 病変での DOR

CNS 領域の病変での DOR は，RANO-BM に従い，中央独立判定により評価した。

ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群の CNS 領域の病変が RANO-BM で評価可能な患者のうち，10 名で OR が認められた。CNS 領域の病変での DOR（カ月）の中央値の Kaplan-Meier 法による推定値は，イベントの発生数が十分ではなかったため未到達であった（95% CI：4.14，NC）。観測された DOR が 6 カ月以上の患者は 7 名（70.0%）であり，奏効を維持しているが 6 カ月のフォローアップ期間に達していない患者は 1 名（10.0%）であった。

ゾンゲルチニブ 240 mg QD 群で CNS 領域の病変が RANO-BM で評価可能な患者のうち，10 名で OR が認められた。CNS 領域の病変での DOR（カ月）の中央値の Kaplan-Meier 法による推定値は，イベントの発生数が十分ではなかったため未到達であった（95% CI：2.66，NC）。観測された DOR が 6 カ月以上の患者は 4 名（40.0%）であった。

OR が認められた患者の CNS 領域の病変での DOR は［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.2.2.1: 13］，スイマープロットは［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Figure 15.2.2.1: 5～6］を参照のこと。

<u>感度分析</u>

CNS 病変での治験担当医師の評価に基づく DOR を用いて，感度分析を実施した。

OR が認められた患者の CNS 領域の病変での DOR は［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.2.2.2: 18］，スイマープロットは［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Figure 15.2.2.2: 18～19］を参照のこと。

### ベースライン時に安定した脳転移を有する患者のサブグループでの OR（RECIST 第 1.1 版）

第 Ib 相コホート 1 のベースライン時に脳転移を有する患者のサブグループでの，RECIST 第 1.1 版を用いた中央独立判定に基づく ORR（CNS 病変及び非 CNS 病変の両方を考慮に入れる）は，ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群で 67.9%（19/28 名，95% CI：49.3，82.1）であった。観測された DOR が 6 カ月以上の患者は 7 名（36.8%）であり，奏効を持続しているが 6 カ月のフォローアップ期間に達していない患者は 2 名（10.5%）であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 10.2.10.7］。

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

ゾンゲルチニブ 240 mg QD 群での ORR は 72.0%（18/25 名，95% CI：52.4，85.7）であった。観測された DOR が 6 カ月以上の患者は 10 名（55.6%）であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 10.2.10.7］。

### 3.2.1.4.2 第 Ib 相コホート 4（中間解析，探索的，RANO-BM，補助データ）－未治療又は治療歴がある，活動性の脳転移を有する HER2 TKD 変異陽性 NSCLC 患者

第 Ib 相コホート 4 のデータは中間解析として記述的に要約した。データカットオフ日時点で，ベースライン以降の評価が未実施の患者もいた。ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群の活動性の脳転移を有する患者 30 名のうち，CNS 領域の病変で RANO-BM に従った中央独立判定による OR（奏効の確定を必要とする）が 8 名（26.7%，95% CI：14.2，44.4）で認められた。

最良総合効果が CR の患者は 1 名（3.3%），PR の患者は 7 名（23.3%），SD の患者は 13 名（43.3%），PD の患者は 1 名（3.3%）であった。評価不能の患者は 8 名（26.7%）であった（表 3.2.1.4.2: 1）。未治療（進行性 NSCLC に対する全身治療歴がない）の患者 9 名のうち 5 名が評価可能であり，評価可能な患者のうち，最良総合効果が PR の患者は 2 名（40.0%）であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.2.4_Listing 5.7，Appendix 16.2.6_Listing 5.4］。ゾンゲルチニブ 240 mg QD 群の患者（1 名）の最良総合効果は，評価不能であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.2.5.1: 12～13］。

表 3.2.1.4.2: 1 CNS 領域の病変での確定された OR 及び最良総合効果（RANO-BM，中央独立判定による評価）－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 4－TS

| | | Zongertinib 120 mg QD |
|---|---|---|
| Number of eligible RANO-BM patients (N, %) | 30 | 100.0 |
| Patients with objective response (N, %) | 8 | 26.7 |
| 95% CI (%)[1] | 14.2, 44.4 | |
| Best overall response (N, %) | | |
| Complete response (CR) | 1 | 3.3 |
| Partial response (PR) | 7 | 23.3 |
| Stable disease (SD) | 13 | 43.3 |
| Progressive disease (PD) | 1 | 3.3 |
| Not evaluable | 8 | 26.7 |

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

引用元：CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.2.5.1: 12～13

感度分析

CNS 領域の病変での RANO-BM に従った治験担当医師の評価に基づく OR を用いて，感度分析を実施した。治験担当医師の評価に基づく ORR は，ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群で 26.7%

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

（95% CI：14.2, 44.4）であった。結果は［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.2.5.2: 17～18］を参照のこと。

CNS 病変での DOR

CNS 領域の病変での DOR は，RANO-BM に従い，中央独立判定により評価した。データカットオフ時点では，第 Ib 相コホート 4 の DOR データは評価するには時期尚早であった。データは［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.2.5.1: 13～15，Figure 15.2.5.1: 5，7～8］を参照のこと。治験担当医師の評価に基づく感度分析は［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.2.5.2: 18～20，Figure 15.2.5.2: 16］を参照のこと。

OR（RECIST 第 1.1 版）

第 Ib 相コホート 4 のゾンゲルチニブ 120 mg QD 群での，RECIST 第 1.1 版を用いた中央独立判定の評価に基づく ORR（CNS 病変及び非 CNS 病変の両方を考慮に入れる）は 33.3%（10/30 名，95% CI：19.2，51.2）であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.2.5.1: 2］。治験担当医師評価に基づく ORR（感度分析）は 56.7%（17/30 名，95% CI：39.2，72.6）であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Tables 15.2.5.2: 2］。なお，中央独立判定による評価のデータカットオフ日（2024 年 7 月 22 日）と治験担当医師による評価のデータカットオフ日（2024 年 8 月 29 日）は異なっていた。さらに，治験担当医師と中央独立判定の評価者が，異なる標的病変及び/又は非標的病変を選択していた可能性があり，結果に差が出る可能性がある。

### 3.2.1.5 病勢コントロール及び病勢コントロール期間（RANO-BM）

#### 3.2.1.5.1 第 Ib 相コホート 1－治療歴がある HER2 TKD 変異陽性非扁平上皮 NSCLC 患者

第 Ib 相コホート 1 全体でベースライン時に CNS 領域に標的病変を有する患者は 14 名（10.6%），CNS 領域に非標的病変を有する患者は 51 名（38.6%）であった（RANO-BM による評価）［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.1.2.4: 11］。CNS 領域での DC を RANO-BM に従った中央独立判定により評価した。

ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群の CNS 領域の病変が RANO-BM で評価可能（非標的病変及び測定不能病変を含めて，RANO-BM で評価した病変を有する患者）な 27 名のうち 22 名（81.5%，95% CI：63.3，91.8）で DC が認められ，DC 期間の中央値（95% CI）の Kaplan-Meier 法による推定値は 12.29（4.47，NC）カ月であった。240 mg QD 群の CNS 領域の病変が RANO-BM で評価可能な 25 名のうち 23 名（92.0%，95% CI：75.0，97.8）で DC が認められ，DC 期間の中央値（95% CI）の Kaplan-Meier 法による推定値は 6.93（5.49，12.39）カ月であった。詳細を表 3.2.1.5.1: 1 に示す。

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

表 3.2.1.5.1: 1　ベースライン時に CNS 病変を有する患者での用量群別の DC 及び DC 期間（RANO-BM，中央独立判定による評価）－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 1－TS

| | Zongertinib | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 120 mg QD | | 240 mg QD | |
| Number of RANO-BM eligible patients (N, %) | 27 | 100.0 | 25 | 100.0 |
| Patients with disease control (N, %) | 22 | 81.5 | 23 | 92.0 |
| 95% CI (%)[1] | 63.3, 91.8 | | 75.0, 97.8 | |
| Duration of disease control [months][2] | | | | |
| Q1 | 6.80 | | 5.49 | |
| Median | 12.29 | | 6.93 | |
| 95% CI | 4.47, NC | | 5.49, 12.39 | |
| Q3 | NC | | 12.39 | |

CI：信頼区間，CNS：中枢神経系，DC：病勢コントロール，NC：患者数及び/又はイベント数が十分ではないため算出不能, Q1：第 1 四分位数, Q3：第 3 四分位数, QD：1 日 1 回, RANO-BM：Response assessment in neuro-oncology 脳転移基準，TS：治験薬を投与された集団

1　Wilson CI

2　Kaplan-Meier 推定値

引用元：CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.2.2.1: 14

感度分析

CNS 病変での RANO-BM に従った治験担当医師の評価に基づく DC を用いて，感度分析を実施した。

治験担当医師の評価に基づき，ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群の CNS 領域の病変が RANO-BM で評価可能な患者のうち 23 名（85.2%，95% CI：67.5，94.1）で DC が認められ，DC 期間の中央値（95% CI）は，Kaplan-Meier 法による推定値で 11.04（4.86，NC）カ月であった。240 mg QD 群では，CNS 領域の病変が RANO-BM で評価可能な患者のうち 22 名（88.0%，95% CI : 70.0，95.8）で DC が認められ，DC 期間の中央値（95% CI）は，Kaplan-Meier 法による推定値で 9.69（5.39，11.04）カ月であった。これらの結果は，240 mg QD 群の DC 期間の中央値を除き，中央独立判定による DC 及び DC 期間と同様であった。240 mg QD 群の DC 期間の CI が広いことから，この差は患者数が少ないことに起因している可能性がある。詳細は［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.2.2.2: 19］を参照のこと。

### 3.2.1.5.2　第 Ib 相コホート 4（中間解析，探索的，RANO-BM，補助データ）－未治療又は治療歴がある，活動性の脳転移を有する HER2 TKD 変異陽性 NSCLC 患者

CNS 領域での DC を, RANO-BM に従った中央独立判定により評価した。ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群の 30 名中 21 名（70.0%）で DC が認められた。DC 期間（カ月）の中央値の Kaplan-Meier 法による推定値は，イベントの発生数が十分ではなかったため未到達であった（95% CI：3.81，NC）。未治療（進行性 NSCLC に対する全身治療歴がない）の患者 9 名のうち，評価可能な 5 名全員で DC が認められた［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.2.4_Listing 5.7,

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

Appendix 16.2.6_Listing 5.4］。詳細は［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.2.5.1: 16］を参照のこと。

感度分析

治験担当医師の評価に基づく CNS 領域での DC 及び DC 期間を用いて感度分析を実施した。データは［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.2.5.2: 21］を参照のこと。

#### 3.2.1.6 腫瘍縮小

腫瘍縮小は，治験担当医師による判定のみで評価した。その根拠は，TSAP［CTD 5.3.5.2-06_1479-0001 試験_c38057979］を参照のこと。治験担当医師による評価の結果は，治験総括報告書（第 Ib 相コホート 1［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Section 11.1.3.1.3］，第 Ib 相コホート 4［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Section 11.1.3.3］，第 Ib 相コホート 5［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Section 11.1.3.4］，第 Ia 相の NSCLC 患者［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Section 11.1.3.5］）を参照のこと。

### 3.2.2 無増悪生存期間

本項では，第 Ib 相コホート 1 の PFS のデータを示す。その他のコホートの PFS の中間解析の結果は［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760］参照のこと。

#### 3.2.2.1 第 Ib 相コホート 1－治療歴がある HER2 TKD 変異陽性非扁平上皮 NSCLC 患者

PFS は，治験薬の初回投与から腫瘍進行又は全死因死亡のいずれか早い時点までの期間と定義し，RECIST 第 1.1 版に従った中央独立判定により評価した。

第 Ib 相コホート 1 のゾンゲルチニブ 120 mg QD 群で，定義した PFS の打ち切りルールをすべて適用した結果，PFS の解析対象となるイベント（すなわち進行又は死亡）が発生した患者は 28 名（37.3%，進行：26 名［34.7%］，死亡：2 名［2.7%］）であった。240 mg QD 群で PFS の解析対象となるイベントが発生した患者は 31 名（54.4%，進行：27 名［47.4%］，死亡：4 名［7.0%］）であった（表 3.2.2.1: 1）。

ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群で打ち切りとなった患者は合計 47 名（62.7%）であり，これには TSAP に記載の打ち切りとなるイベントの要件のいずれにも該当せず治験薬の投与を継続している 33 名（44.0%）が含まれた。240 mg QD 群で打ち切りとなった患者は 26 名（45.6%）であり，このうち 16 名（28.1%）が治験薬の投与を継続していた。その他の打ち切り理由を表 3.2.2.1: 1 に示す。

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

PFS の中央値（95% CI）は，ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群ではイベントの発生数が十分ではなかったため未到達であり（95% CI：8.25，NC），240 mg QD 群では 9.96（8.31，11.73）カ月であった（表 3.2.2.1: 1）。

推定される無増悪生存率（95% CI）は，ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群では，3 カ月時点で 91（82，96）%，6 カ月時点で 69（57，79）%，9 カ月時点で 58（44，70）%であった。240 mg QD 群では，3 カ月時点で 96（86，99）%，6 カ月時点で 77（63，86）%，9 カ月時点で 60（45，72）%であった。1 カ月間隔の無増悪生存率を［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.2.2.1: 7］に，対応する Kaplan-Meier 曲線を図 3.2.2.1: 1 に示す。

表 3.2.2.1: 1　用量群別の PFS（RECIST 第 1.1 版，中央独立判定による評価）－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 1－TS

| | Zongertinib | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 120 mg QD | | 240 mg QD | |
| Number of patients (N, %) | 75 | 100.0 | 57 | 100.0 |
| PFS time [months] | | | | |
| Q1 | 5.52 | | 6.77 | |
| Median (95% CI) | NC (8.25, NC) | | 9.96 (8.31, 11.73) | |
| Q3 | NC | | NC | |
| Probability of being alive and progression free at 6 months (95% CI) | 0.69 (0.57, 0.79) | | 0.77 (0.63, 0.86) | |
| Patients with PFS event (N, %) | 28 | 37.3 | 31 | 54.4 |
| Documented progression | 26 | 34.7 | 27 | 47.4 |
| Death | 2 | 2.7 | 4 | 7.0 |
| Patients censored (N, %)[1] | 47 | 62.7 | 26 | 45.6 |
| No baseline assessment | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| No post-baseline assessment | 2 | 2.7 | 0 | 0.0 |
| New anti-cancer therapy | 5 | 6.7 | 8 | 14.0 |
| Two consecutive missed assessments | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Early discontinuation | 7 | 9.3 | 2 | 3.5 |
| Treatment completion | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Treatment ongoing[2] | 33 | 44.0 | 16 | 28.1 |

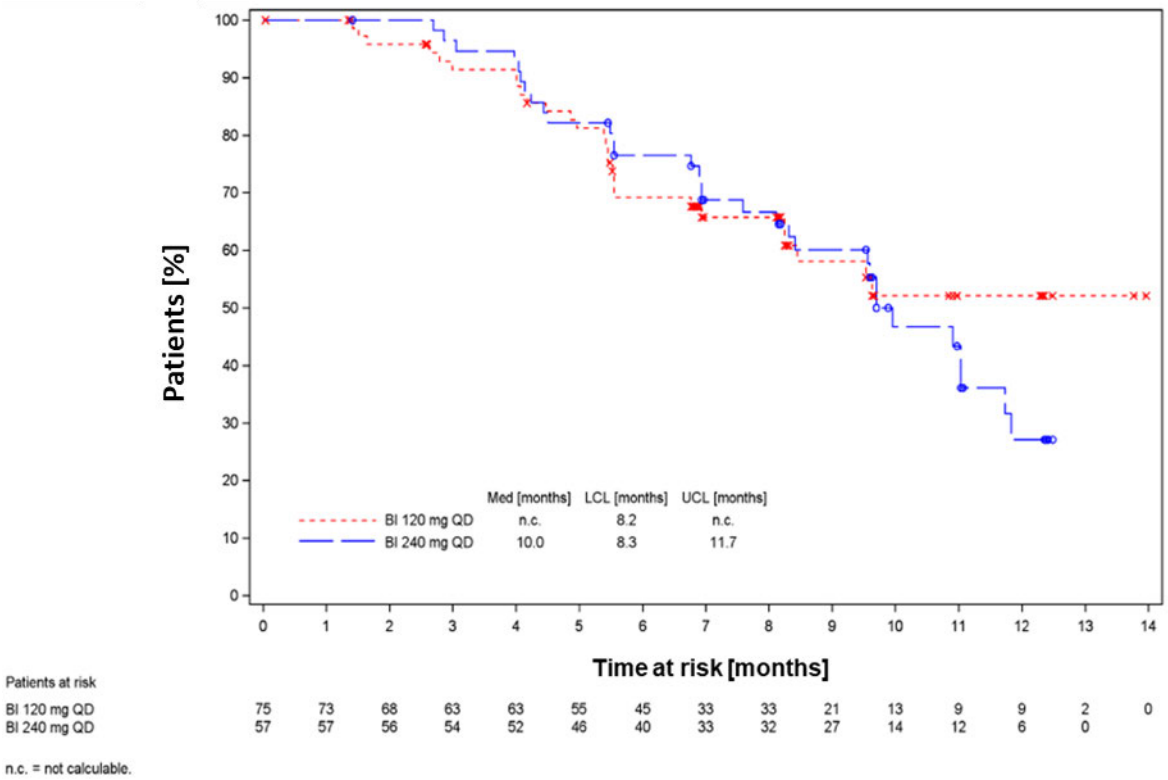
CI：信頼区間，NC：患者数及び/又はイベント数が十分ではないため算出不能，PFS：無増悪生存期間，Q1：第 1 四分位数，Q3：第 3 四分位数，QD：1 日 1 回，RECIST：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン，TS：治験薬を投与された集団

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

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

引用元：CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.2.2.1: 6～8

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




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

引用元：CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Figure 15.2.2.1: 2

**図 3.2.2.1: 1　用量群別の無増悪生存率（RECIST 第 1.1 版，中央独立判定による評価）－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 1－TS**

ランダム割付けされた集団（RS）

第 Ib 相コホート 1 の RS で，PFS の解析対象となるイベントが発生した患者はゾンゲルチニブ 120 mg QD 群で 23 名（39.7%，進行：22 名［37.9%］，死亡：1 名［1.7%］），240 mg QD 群で 29 名（52.7%，進行：26 名［47.3%］，死亡：3 名［5.5%］）であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 12.2.1.10］。

ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群で打ち切りとなった患者は合計 35 名（60.3%）であり，これには TSAP に記載の打ち切りとなるイベントの要件のいずれにも該当せず治験薬の投与を継続している患者 24 名（41.4%）が含まれた。240 mg QD 群で打ち切りとなった患者は 26 名（47.3%）であり，このうち 16 名（29.1%）が治験薬の投与を継続していた。その他の打ち切り理由を［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 12.2.1.10］に示す。

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

PFS（カ月）の中央値は，ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群ではイベントの発生数が十分ではなかったため未到達であり（95% CI : 8.25，NC），240 mg QD 群では 9.96 カ月（95% CI : 8.41，11.73）であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 12.2.1.7］。

推定される 6 カ月時点の無増悪生存率（95% CI）は，ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群では 70（56，80）%，240 mg QD 群では 78（64，87）%であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 12.2.1.8］。以上より，6 カ月時点の無増悪生存率は 2 用量群間で大きな差は認められなかった。対応する Kaplan-Meier 曲線を［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Figure 12.2.1.9］に示す。

感度分析

治験担当医師の評価に基づく PFS を用いて，感度分析を実施した。治験担当医師による評価に基づく解析でも，中央独立判定による評価に基づく PFS の解析と同じ打ち切りルールを用いた。

治験担当医師の評価に基づく PFS の中央値（95% CI）は，ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群で 9.50（6.87，12.32）カ月，240 mg QD 群で 9.69（6.97，11.04）カ月であった。結果は［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.2.2.2: 6］を参照のこと。

推定される無増悪生存率（95% CI）は，ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群では，3 カ月時点で 84（74，91）%，6 カ月時点で 65（53，75）%，及び 9 カ月時点で 52（39，63）%であった。240 mg QD 群では，3 カ月時点で 93（82，97）%，6 カ月時点で 71（56，81）%，9 カ月時点で 57（43，69）%であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.2.2.2: 7］。1 カ月間隔での無増悪生存率を［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.2.2.2: 7］に，対応する Kaplan-Meier 曲線を［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Figure 15.2.2.2: 2］に示す。

ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群で打ち切りとなった患者は合計 36 名（48.0%）であり，このほとんど（31 名［41.3%］）が治験薬の投与を継続していた。240 mg QD 群で打ち切りとなった患者は 23 名（40.4%）であり，そのうち 19 名（33.3%）が治験薬の投与を継続していた。打ち切りの要約は［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.2.2.2: 8］を参照のこと。

### 3.2.3 患者報告アウトカム

PRO は治験実施計画書第 4.0 版（2023 年 5 月 17 日）の施行以降に評価した。第 Ib 相コホート 1 のゾンゲルチニブ 120 mg QD 群では，PRO データが 30 名から得られた。身体機能ドメインスコア（EORTC QLQ-C30 の身体機能ドメイン［EORTC IL19］）は，治験薬の投与開始後速やかに上昇したのち持続し，身体機能がベースラインから改善する可能性が示唆された。疾患に関連する症状（NSCLC-SAQ）の合計スコアは，治験薬の投与後速やかに減少したのち持続し，NSCLC に

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

関連する症状（疼痛，咳嗽，疲労，呼吸困難及び食欲のドメインスコア）がベースラインからの改善する可能性が示唆された。

第 Ib 相コホート 1，4 及び 5 の PRO に関する結果の詳細は，Beamion LUNG-1 試験の治験総括報告書［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760］を参照のこと。

### 3.2.4 探索的バイオマーカー及び HER2 変異型別の奏効

#### 探索的バイオマーカー

Beamion LUNG-1 試験では，Ki-67 抗原（Ki-67），血中循環腫瘍 DNA（ctDNA），及び血清中 HER2 タンパクを含む，複数の探索的バイオマーカーを検討した。探索的バイオマーカーの結果はゾンゲルチニブの有効性と合致しており，期待された傾向（例えば，腫瘍組織での Ki-67 の減少又は奏効が認められた患者での ctDNA の減少）が認められた。結果は［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Section 11.2.2］を参照のこと。

#### HER2 変異型別の奏効

本試験の第 Ib 相では，TKD 変異（コホート 1 及び 5）及び TKD 変異以外（コホート 3）の様々な HER2 変異を有する患者を組み入れた。ゾンゲルチニブ 120 mg QD 投与を受けた患者での，全体及び変異型別の ORR を表 3.2.4: 1 に示す。

ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群の ORR は，本申請での有効性評価の主要データ対象集団である HER2 TKD 変異陽性非扁平上皮 NSCLC 患者（第 Ib 相コホート 1）の 75 名では 70.7%，HER2 を標的とした ADC による治療歴がある患者（第 Ib 相コホート 5）の 31 名では 41.9%であった。サブグループ解析で評価した HER2 変異型（*A775_G776insYVMA* 変異及び *P780_Y781insGSP* 変異）を有する患者でみられた ORR は，第 Ib 相コホート 1 及び 5 全体の ORR と同様であった。第 Ib 相コホート 1 では，変異型が「その他」の患者の ORR と全体集団の ORR との差が認められたが，このサブグループではサンプルサイズが小さかったことから，結果は慎重に解釈する必要がある。

加えて，本 SCE で示した第 Ib 相コホート 3 のデータは，TKD 変異以外の HER2 変異に対するゾンゲルチニブの抗腫瘍活性を裏付けるものであった。幅広い HER2（ERBB2）変異に対するゾンゲルチニブの抗腫瘍活性を裏付けるエビデンスに基づくと，本申請で適応取得を目標とする本剤の対象患者は，HER2（ERBB2）変異の領域や種類（挿入/欠失挿入/点変異）によらず，HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC とすべきであると判断した。

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

表 3.2.4: 1　ゾンゲルチニブ 120 mg QD の投与を受けた患者での HER2 変異型別の OR（RECIST 第 1.1 版）－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 1，3，5

| ERBB2 (HER2) mutation | Number of patients with OR | Total n | ORR | 95% CI |
|---|---|---|---|---|
| **TKD** | | | | |
| Cohort 1[1] | | | | |
| All | 53 | 75 | 70.7 | 59.6, 79.8 |
| A775_G776insYVMA | 40 | 49 | 81.6 | 68.6, 90.0 |
| P780_Y781insGSP | 5 | 8 | 62.5 | 30.6, 86.3 |
| Other | 8 | 18 | 44.4 | 24.6, 66.3 |
| Cohort 5[1] | | | | |
| All | 13 | 31 | 41.9 | 26.4, 59.2 |
| A775_G776insYVMA | 7 | 17 | 41.2 | 21.6, 64.0 |
| P780_Y781insGSP | 2 | 4 | 50.0 | 15.0, 85.0 |
| Other | 4 | 10 | 40.0 | 16.8, 68.7 |
| **Non-TKD[2]** | | | | |
| All | 5 | 12 | 41.7 | – |
| V659E | 3 | 4 | 75.0 | – |
| S310F | 1[3] | 3 | 33.3 | – |
| C.548C>G/P (SER183*) | 1 | 1 | 100.0 | – |
| P1199S | 0 | 1 | 0.0 | – |
| G660D | 0 | 1 | 0.0 | – |
| S310Y | 0 | 2 | 0.0 | – |

CI：信頼区間，ERBB2/HER2：ヒト上皮成長因子受容体 2，OR：客観的奏効，ORR：客観的奏効率，QD：1 日 1 回，TKD：チロシンキナーゼドメイン

1　中央独立判定

2　第 Ib 相コホート 3 の患者のうち，データカットオフ時点で評価可能（治験担当医師による評価）であった患者のみを含めた。

3　当該患者は HER2 遺伝子増幅も有していた［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.2.4_Listing 4.4］。

–は「算出せず」を示す。

引用元：表 3.2.1.1.1: 1, 表 3.2.1.1.6: 1, CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 10.2.9.7, 10.6.9.7，Appendix 16.2.4_Listing 4.4，Appendix 16.2.6_Listing 4.1

## 3.2.5　有効性の要約

### 第 Ib 相コホート 1－ゾンゲルチニブ 120 mg QD（中央独立判定による評価）

第 Ib 相コホート 1 の主要解析（中央独立判定による画像評価のデータカットオフ日：2024 年 7 月 22 日）は，最後の患者の治験薬投与開始から約 6 カ月後に実施した。RECIST 第 1.1 版に従った評価で，ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群の確定された ORR は 70.7%（53/75 名，95% CI：59.6, 79.8，片側 p<0.0001）であり，DOR（カ月）の中央値の Kaplan-Meier 法による推定値は，DOR の解析対象となるイベントの発生数が十分ではなかったため未到達であった（95% CI：8.35，NC）。6 カ月時点で進行又は死亡が確認されず奏効が維持されていた患者の割合（95% CI）の Kaplan-Meier 法による推定値は 73（56，84）%であった。DOR の解析での主な打ち切り理由は，治験薬投与の継続（29 名［54.7%］）であった。観測された DOR が 6 カ月以上の患者は 19 名（35.8%）であったが，26 名（49.1%）で奏効を 24 週間（約 5.5 カ月；6 週間ごとの画像評価スケジュールに基づき，画像評価を 4 回実施した時点）以上維持していた。推定される 6 カ月時点の無増悪生

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

存率（95% CI）は，69（57，79）%であった。PFS（カ月）の中央値は，イベントの発生数が十分ではなかったため未到達であった（95% CI：8.25，NC）。PFS の解析での主な打ち切り理由も，治験薬投与の継続（33 名［44.0%］）であった。DCR（95% CI）は 93.3（85.3，97.1）%であり，DC 期間（カ月）の中央値の Kaplan-Meier 法による推定値は，イベントの発生数が十分ではなかったため未到達であった（95% CI：8.25，NC）。

HER2 エクソン 20 変異を有する患者のサブグループでの RECIST 第 1.1 版に従った評価も同様であり，ORR は 72.9%（51/70 名，95% CI：61.5，81.9，片側 p<0.0001）であった。6 カ月時点で進行又は死亡が確認されず奏効が維持されていた患者の割合（95% CI）の Kaplan-Meier 法による推定値は 72（55，83）%であり，DOR の中央値の Kaplan-Meier 法による推定値は，イベントの発生数が十分ではなかったため未到達であった（95% CI：8.35，NC）。

CNS 領域の病変が RANO-BM で評価可能（非標的病変及び測定不能病変を含めて，RANO-BM で評価した病変を有する患者）な 27 名での CNS 領域の ORR は 37.0%（10/27 名，95% CI：21.5，55.8）であった。OR が認められ，観測された DOR が 6 カ月以上の患者は 7 名（70.0%）であった。ベースライン時に安定した脳転移を有する患者のサブグループ（28 名）での，RECIST 第 1.1 版に従って評価した ORR は 67.9%（19/28 名，95% CI：49.3，82.1）であった。観測された DOR が 6 カ月以上の患者は 7 名（36.8%）であり，奏効を持続しているが 6 カ月のフォローアップ期間に達していない患者は 2 名（10.5%）であった。したがって，ゾンゲルチニブは脳転移に対しても抗腫瘍活性を有することが示された。

ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群では，PRO データは 30 名（治験実施計画書第 4.0 版［2023 年 5 月 17 日］施行後に組み入れた患者）から得られた。身体機能ドメインスコア（EORTC QLQ-C30 の身体機能ドメイン［EORTC IL19］）は，治験薬の投与開始後速やかに上昇したのち持続し，身体機能がベースラインから改善する可能性が示唆された。疾患に関連する症状（NSCLC-SAQ）の合計スコアは，治験薬の投与後速やかに減少したのち持続し，NSCLC に関連する症状（疼痛，咳嗽，疲労，呼吸困難及び食欲のドメインスコア）がベースラインから改善する可能性が示唆された。忍容性及び症候性の有害事象も PRO で評価した。

**第 Ib 相コホート 1－ゾンゲルチニブ 240 mg QD（中央独立判定による評価）**

ゾンゲルチニブ 240 mg QD 群の確定された ORR は 80.7%（46/57 名，95% CI：68.7，88.9，片側 p<0.0001）であった。Kaplan-Meier 法による推定値で，DOR の中央値（95% CI）は 8.58（8.31，10.55）カ月，6 カ月時点で進行又は死亡が確認されず奏効が維持されていた患者の割合（95% CI）は 76（60，86）%であった。観測された DOR が 6 カ月以上の患者は 28 名（60.9%）であったが，34 名（73.9%）で奏効を 24 週間（約 5.5 カ月；6 週間ごとの画像評価スケジュールに基づき，画像評価を 4 回実施した時点）以上維持していた。6 カ月時点の無増悪生存率（95% CI）は，77（63，86）%であり，PFS の中央値（95% CI）は 9.96（8.31，11.73）カ月であった。DCR は 100.0%（95% CI：

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

93.7，100.0），DC 期間の中央値（95% CI）の Kaplan-Meier 法による推定値は 9.96（8.31，11.73）カ月であった。

HER2 エクソン 20 変異を有する患者のサブグループの ORR は，82.4%（42/51 名，95% CI：69.7，90.4，片側 p<0.0001）であった。Kaplan-Meier 法による推定値で，DOR の中央値（95% CI）は 8.58（8.31，10.55）カ月であり，6 カ月時点で進行又は死亡が確認されず奏効が維持されていた患者の割合（95% CI）は 79（63，89）%であった。

CNS 領域の病変が RANO-BM で評価可能な 25 名での CNS 領域の ORR は 40.0%（10/25 名，95% CI：23.4，59.3）であった。OR が認められ，観測された DOR が 6 カ月以上の患者は 4 名（40.0%）であった。ベースライン時に安定した脳転移を有する患者のサブグループ（25 名）での，RECIST 第 1.1 版に従って評価した ORR は 72.0%（18/25 名，95% CI：52.4，85.7）であり，観測された DOR が 6 カ月以上の患者は 10 名（55.6%）であった。

RS を対象に行った用量の比較では，2 用量群間で現在得られているデータに基づく有効性の差は認められなかった。第 Ib 相コホート 1 の TS の有効性の主要な結果を表 3.2.5: 1 に示す。

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

表 3.2.5: 1 用量群別の主要な有効性の結果（中央独立判定による評価，奏効の確定が必要）－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 1－TS

| | Zongertinib[1] | |
|---|---|---|
| | 120 mg QD | 240 mg QD |
| Number of patients | 75 (100.0) | 57 (100.0) |
| **RECIST 1.1** | | |
| Number of patients (N, %) | 75 (100.0) | 57 (100.0) |
| Objective response | | |
| Patients with objective response (N, %) | 53 (70.7) | 46 (80.7) |
| 95% CI[2] | 59.6, 79.8 | 68.7, 88.9 |
| p-value[3] | <0.0001 | <0.0001 |
| Complete response (N, %) | 2 (2.7) | 1 (1.8) |
| Partial response (N, %) | 51 (68.0) | 45 (78.9) |
| Duration of response | | |
| DOR [months] by Kaplan-Meier estimates, median (95% CI) | NC (8.35, NC) | 8.58 (8.31, 10.55) |
| DOR ≥6 months by Kaplan-Meier estimates, percentage (95% CI) | 73 (56, 84) | 76 (60, 86) |
| Patients with objective response (N) | 53 | 46 |
| Observed number (%) of responders with ≥24 weeks (~5.5 months) of response[4] | 26 (49.1) | 34 (73.9) |
| Observed number (%) of responders with ≥6 months of response[4] | 19 (35.8) | 28 (60.9) |
| Progression-free survival | | |
| PFS [months] by Kaplan-Meier estimates, median (95% CI) | NC (8.25, NC) | 9.96 (8.31, 11.73) |
| PFS ≥6 months by Kaplan-Meier estimates, probability (95% CI) | 0.69 (0.57, 0.79) | 0.77 (0.63, 0.86) |
| Disease control | | |
| DCR (%) (95% CI) | 93.3 (85.3, 97.1) | 100.0 (93.7, 100.0) |
| Duration of DC [months] by Kaplan-Meier estimates, median (95% CI) | NC (8.25, NC) | 9.96 (8.31, 11.73) |
| **RANO-BM** | | |
| RANO-BM eligible patients (N) | 27 | 25 |
| Objective response | | |
| Patients with objective response (N, %) | 10 (37.0) | 10 (40.0) |
| 95% CI[2] | 21.5, 55.8 | 23.4, 59.3 |
| Complete response (N, %) | 4 (14.8) | 4 (16.0) |
| Partial response (N, %) | 6 (22.2) | 6 (24.0) |
| Duration of response | | |
| DOR in the CNS [months] by Kaplan-Meier estimates, median (95% CI) | NC (4.14, NC) | NC (2.66, NC) |
| Patients with objective response (N) | 10 | 10 |
| Observed number (%) of responders with ≥6 months of response | 7 (70.0) | 4 (40.0) |
| Disease control | | |
| DCR in the CNS (%) (95% CI) | 81.5 (63.3, 91.8) | 92.0 (75.0, 97.8) |
| Duration of DC [months] by Kaplan-Meier estimates, median (95% CI) | 12.29 (4.47, NC) | 6.93 (5.49, 12.39) |

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

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

1 第 Ib 相コホート 1 では，治療歴がある HER2 TKD 変異陽性非扁平上皮 NSCLC 患者を組み入れた。
2 Wilson CI
3 片側 p 値
4 ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群では，240 mg QD 群への組入れを中止した後に追加の患者を組み入れた。そのため，120 mg QD 群の一部の患者のフォローアップ期間が短く，DOR の統計データに影響がある。画像評価は 6 週間ごとに実施したため，24 週間時点での評価は，6 カ月時点よりも画像評価スケジュールに合致していた。

引用元：CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 11: 1，7～8，13～15，17，15.2.2.1: 13

### 第 Ib 相コホート 3 の中間データから得られた TKD 変異以外の HER2 変異を有する患者でのゾンゲルチニブの抗腫瘍活性（探索的，補助データ，治験担当医師による評価）

評価可能な TKD 変異以外の HER2 変異陽性非扁平上皮 NSCLC 患者 12 名で，確定された ORR は 41.7%（5/12 名），DCR は 66.7%（8/12 名）であった。全体として，ゾンゲルチニブは TKD 変異及び TKD 変異以外を含む様々な HER2 変異を有する患者に対する臨床活性を示し，特に V659E 変異を有する患者で顕著な奏効が認められた。第 Ib 相コホート 1，3 及び 5 での変異型別の ORR は 3.2.4 項に示す。

### 第 Ib 相コホート 4 の中間解析で得られた CNS 病変でのゾンゲルチニブの抗腫瘍活性（探索的，補助データ，中央独立判定による評価）

CNS 病変でのゾンゲルチニブの抗腫瘍活性を裏付けるため，ゾンゲルチニブ 120 mg QD を投与した活動性の脳転移を有する患者 30 名を組み入れた第 Ib 相コホート 4 で中間解析を実施した。RANO-BM に従った中央独立判定の評価による CNS 領域での ORR（奏効の確定を必要とする）は 26.7%（8/30 名，95% CI：14.2，44.4）であった。最良総合効果が CR の患者は 1 名（3.3%），PR の患者は 7 名（23.3%），SD の患者は 13 名（43.3%），PD の患者は 1 名（3.3%）であった。評価不能の患者は 8 名（26.7%）であった。DCR は 70.0%（21/30 名）であった。RECIST 第 1.1 版を用いた中央独立判定の評価に基づくすべての病変での ORR は 33.3%（10/30 名，95% CI：19.2，51.2）であった。

### 第 Ib 相コホート 5 の主解析（補助データ，中央独立判定による評価）

HER2 を標的とした ADC による治療歴がある，HER2 TKD 変異陽性非扁平上皮 NSCLC 患者で，ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群の確定された ORR は 41.9%（13/31 名，95% CI：26.4，59.2，片側 p=0.0147）であり，基準とする ORR である 25%に対する統計学的有意性が認められた。DCR は 90.3%（28/31 名）であった。これらの結果から，HER2 を標的とした ADC による治療歴がある患者でのゾンゲルチニブの有効性を裏付けるエビデンスが得られた。PRO データは第 Ib 相コホート 1 のデータと同様であった。

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

**第 Ia 相の NSCLC 患者のデータ（補助データ，治験担当医師による評価）**

第 Ia 相は幅広い患者集団を含んでいた。第 Ia 相のすべての評価項目を治験担当医師による判定に基づき評価し，第 Ib 相より長期にわたるフォローアップ期間でデータを収集した。RECIST 第 1.1 版に従って非 CNS 病変で評価した OR が認められた NSCLC 患者（ORR：43.4%，23/53 名，95% CI：31.0，56.7）の全員を対象とした DOR の中央値（95% CI）の Kaplan-Meier 法による推定値は 15.80（6.93，NC）カ月であった。4 名（17.4%）では奏効を 18 カ月以上維持していた。

## 3.3 部分集団における結果の比較

### 3.3.1 TS での部分集団解析

Beamion LUNG-1 試験の第 Ib 相コホート 1 のサブグループでのゾンゲルチニブの有効性（OR 及び DOR）の一貫性に関するデータは，3.2.1.1.4 項を参照のこと。変異型別の ORR については 3.2.4 項を参照のこと。

### 3.3.2 rTS での部分集団解析

本邦での申請では，有効性解析対象集団として，TS に加え，TS のうち特定の条件に該当する HER2 遺伝子変異を有する患者集団（rTS）を設定した（1.3.1 項）。本項には Beamion LUNG-1（1479-0001）試験第 Ib 相コホート 1 で選択された用法・用量でゾンゲルチニブが投与された rTS を対象とした有効性解析の結果を記載する。

#### 3.3.2.1 試験対象集団

##### 3.3.2.1.1 人口統計学的特性及びベースライン特性

全体で，女性（56.6%）の方が男性（43.4%）より多かった。ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群では女性（68.1%）の方が男性（31.9%）より多い一方，240 mg QD 群では男性（58.5%）の方が女性（41.5%）より多かった。患者はアジア人（54.9%），白人（30.3%），又は人種不明（14.8%）であった。平均年齢（StD）は 60.1（11.5）歳であり，ベースライン時の平均体重（StD）は 65.4（15.5）kg，平均 BMI（StD）は 23.7（4.6） kg/m$^2$ であった。半数以上の患者が非喫煙者（61.5%）であり，すべての患者は選択基準に従って ECOG PS が 0（33.6%）又は 1（66.4%）であった。性別でのみ 2 用量群間の差が認められた（表 7: 1）。

上述の rTS の結果は，いずれも第 Ib 相コホート 1 の TS の結果と類似していた。

##### 3.3.2.1.2 がんの病歴

がんの病歴は，3.3.2.1.3 項を参照のこと。

##### 3.3.2.1.3 Beamion LUNG-1 試験で対象とする疾患のベースライン特性

初回の組織学的診断からの期間の中央値（範囲）は，rTS で 14.4（1.4～176.1）カ月であった。半数以上（60.7%）の患者で *A775_G776insYVMA* 変異が認められた（ゾンゲルチニブ 120 m QD 群：

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

63.8%，240 mg QD 群：56.6%）。9 名（7.4%）の患者では，*A775_G776insYVMA* 変異に加え，その他の変異（*A775_G776insYVMA*, Other）が認められた（120 mg QD 群：7.2%, 240 mg QD 群：7.5%）。すべての患者で転移に関するデータが得られ，すべての患者でスクリーニング時に転移が認められた。スクリーニング時に脳転移が 47 名（38.5%）で認められ，その他の転移の主な部位は肺，リンパ節及び骨であった。rTS の全体及び用量群別のデータを表 7: 3 及び［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 11.4.2～5］に示す。

TS と同様に，eCRF での治療目的の分類を誤った一部の患者（ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群：4 名［5.8%］，240 mg QD 群：3 名［5.7%］）は統計的な出力データでは全身治療の治療歴がないと表示されているが，実際には進行/転移性癌に対する治療を受けていた。詳細は 3.1.3.1 章を参照のこと。統計的な出力データによると，組入れ前の治療ライン数の中央値（範囲）は 1（0～10）ラインであった。大部分（70.5%）の患者は治験への組入れ前の治療ライン数が 1 又は 2 ラインであり，3 又は 4 ラインの患者は 17.2%，5 ライン以上の患者は 6.6%であった。すべての患者は選択基準に従って，治験への組入れ前にプラチナ製剤併用化学療法を受けていたが，統計的な出力データでは，120 mg QD 群の 88.4%及び 240 mg QD 群の 92.5%の患者が治験への組入れ前に進行/転移性癌に対する化学療法を受けたと表示されている。統計的な出力データによると，その他のよくみられた全身治療の治療歴は，免疫療法（120 mg QD 群：66.7%，240 mg QD 群：64.2%）及び抗体療法（120 mg QD 群：17.4%，240 mg QD 群：32.1%）であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 11.4.5］。

ICI による治療歴は，ゾンゲルチニブの投与前 90 日以内に使用した患者が 56 名（45.9%），ゾンゲルチニブの投与前 90 日超に使用した患者が 38 名（31.1%），投与日不明が 1 名（0.8%）であった。がんの全身治療歴，放射線治療歴，及び手術歴は［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 11.4.5］を参照のこと。

rTS でのいずれの結果も第 Ib 相コホート 1 の TS の結果と同様であった。

#### 3.3.2.1.4 全般的な曝露状況

ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群では，240 mg QD 群の組入れの中止後も組入れを継続したため，120 mg QD 群に遅く組み入れられた患者の曝露期間は短かった。rTS の全患者 122 名の投与期間の中央値（範囲）は，9.7（1～15）カ月であった。最初に割り当てられた 120 mg QD を投与された患者は 69 名であり，投与期間の中央値（範囲）は 8.9（1～15）カ月であった。最初に割り当てられた 240 mg QD を投与された患者は 53 名であり，投与期間の中央値（範囲）は 10.3（1～15）カ月であった。詳細は［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 11.5.1～2］を参照のこと。

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

治験薬の用量を減量した患者はゾンゲルチニブ 120 mg QD 群で 4 名（5.8%）であった。120 mg QD 群の患者では，治験実施計画書で 1 回のみの用量減量が許容されていた。240 mg QD 群で用量減量 1 回の患者は 7 名（13.2%），用量減量 2 回の患者は 4 名（7.5%）であった。

ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群で治験薬の投与を 1 回中断した患者は 21 名（30.4%）であり，2 回投与中断した患者は 5 名（7.2%），8 回投与中断した患者は 1 名（1.4%）であった。個別の投与中断の期間の中央値（Q1-Q3）は，6.0（2.0，14.0）日であった。240 mg QD 群で治験薬の投与を 1 回中断した患者は 16 名（30.2%）であり，2 回投与中断した患者は 7 名（13.2%），3 回投与中断した患者は 3 名（5.7%），7 回投与中断した患者は 1 名（1.9%）であった。個別の投与中断の期間の中央値（Q1-Q3）は，9.0（3.0，15.0）日であった。平均用量強度（StD）は，rTS で 93.1（18.0）%であり，120 mg QD 群で 96.9（15.7）%，240 mg 群で 88.1（19.8）%であった。rTS での用量群別の曝露状況を表 7: 5 に示す。

概して，rTS での用量群別のいずれの結果も，第 Ib 相コホート 1 の TS の結果と同様であった。

### 3.3.2.2 有効性の結果

### 3.3.2.2.1 腫瘍縮小効果

#### 3.3.2.2.1.1 客観的奏効（RECIST 第 1.1 版，中央独立判定）

ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群の確定された ORR は，72.5%（50/69 名，95% CI：61.0，81.6）であった。最良総合効果が CR の患者は 2 名（2.9%），PR の患者は 48 名（69.6%），SD の患者は 16 名（23.2%），PD の患者は 1 名（1.4%）であった（表 7: 7）。

ゾンゲルチニブ 240 mg QD 群の確定された ORR は 83.0%（44/53 名，95% CI：70.8，90.8）であった。最良総合効果が CR の患者は 1 名（1.9%），PR の患者は 43 名（81.1%），SD の患者は 9 名（17.0%）であった（表 7: 7）。

概して，rTS での用量群別のいずれの結果も，第 Ib 相コホート 1 の TS の結果と類似していた。

#### 3.3.2.2.1.2 奏効期間（RECIST 第 1.1 版）

ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群の 50 名及び 240 mg QD 群の 44 名で OR が認められた。奏効を維持しているが 6 カ月のフォローアップ期間に達していない患者は少数（120 mg QD 群：13 名［26.0%］，240 mg QD 群：2 名［4.5%］）であり，大多数はデータカットオフ時点で 6 カ月のフォローアップ期間に達していたか，奏効期間が終了していた（120 mg QD 群：74.0%，240 mg QD 群：95.5%；表 7: 9）。奏効が認められた患者のうち，120 mg QD 群の 26 名（52.0%），240 mg QD 群の 14 名（31.8%）では，DOR の解析対象となるイベント（進行又は死亡）が発生せず，治験薬の投与を継続中であった（表 7: 9）。

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

ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群では，DOR（カ月）の中央値の Kaplan-Meier 法による推定値は，イベントの発生数が十分ではなかった（14 名［28.0%］）ため未到達であった（95% CI：6.93, NC）（表 7: 9）。進行又は死亡が確認されず奏効が維持されていた患者の割合（95% CI）の Kaplan-Meier 法による推定値は，3 カ月時点で 93（81，98）%，6 カ月時点で 71（54，82）%，9 カ月時点で 60（40, 76）%であった（表 7: 11）。観測された DOR が 6 カ月以上の患者は 19 名（38.0%）であった（表 7: 9）。

ゾンゲルチニブ 240 mg QD 群では，DOR の中央値（95% CI）の Kaplan-Meier 法による推定値は 8.58（7.10，9.73）カ月であり，22 名で DOR の解析対象となるイベントが発生した（表 7: 9）。進行又は死亡が確認されず奏効が維持されていた患者の割合（95% CI）の Kaplan-Meier 法による推定値は，3 カ月時点で 93（79，98）%，6 カ月時点で 75（58，86）%，9 カ月時点で 46（27，63）%であった（表 7: 11）。観測された DOR が 6 カ月以上の患者は 26 名（59.1%）であった（表 7: 9）。

奏効までの平均期間（StD）は，ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群で 2.38（1.78）カ月，240 mg QD 群で 2.02（1.49）カ月であった。奏効までの期間の中央値は 2 用量群で同じ（1.38 カ月）であったが，Q1-Q3 は，120 mg QD 群で 1.28，2.79，240 mg QD 群で 1.33，1.41 であった（表 7: 9）。

対応する Kaplan-Meier 曲線を図 7: 1 に示す。1 カ月間隔での奏効持続率（Kaplan-Meier 推定値）を表 7: 11 に要約する。対応するスイマープロットは［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Figure 11.7.11～12］を参照のこと。

概して，rTS での用量群別のいずれの結果も，第 Ib 相コホート 1 の TS の結果と類似していた。

#### 3.3.2.2.1.3 病勢コントロール及び病勢コントロール期間（RECIST 第 1.1 版）

ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群では，治験薬を投与された 69 名のうち 66 名（95.7%，95% CI：88.0，98.5）で DC が認められ，DC 期間（カ月）の中央値の Kaplan-Meier 法による推定値は，イベントの発生数が十分ではなかったため未到達であった（95% CI：8.25，NC）。240 mg QD 群では，治験薬を投与された 53 名全員（100.0%，95% CI：93.2，100.0）で DC が認められ，DC 期間の中央値（95% CI）の Kaplan-Meier 法による推定値は 9.69（8.31，11.73）カ月であった。詳細を表 7: 13 に示す。

概して，rTS での用量群別のいずれの結果も，第 Ib 相コホート 1 の TS の結果と類似していた。

#### 3.3.2.2.1.4 客観的奏効及び奏効期間（RANO-BM）

rTS 全体の 122 名のうち，46 名（37.7%）が CNS 領域の病変が RANO-BM で評価可能（非標的病変及び測定不能病変を含めて，RANO-BM で評価した病変を有する患者）であり，中央独立判定により評価された［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 11.7.15］。

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

CNS 病変で確定された OR は, ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群の評価可能な患者 24 名中 10 名（41.7%, 95% CI : 24.5，61.2），240 mg QD 群の評価可能な患者 22 名中 10 名（45.5%，95% CI : 26.9，65.3）で認められた（表 7: 15）。

ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群で最良総合効果が CR の患者は 4 名（16.7%），PR の患者は 6 名（25.0%），SD の患者は 11 名（45.8%），PD の患者は 1 名（4.2%）であった。評価不能の患者は 2 名（8.3%）であった。

ゾンゲルチニブ 240 mg QD 群で最良総合効果が CR の患者は 4 名（18.2%），PR の患者は 6 名（27.3%），SD の患者は 10 名（45.5%），PD の患者は 1 名（4.5%）であった。評価不能の患者は 1 名（4.5%）であった（表 7: 15）。

概して, rTS での用量群別のいずれの結果も，第 Ib 相コホート 1 の TS の結果と類似していた。

CNS 病変での DOR

ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群で CNS 領域の病変が RANO-BM で評価可能な患者のうち，10 名で OR が認められた。CNS 領域の病変での DOR（カ月）の中央値の Kaplan-Meier 法による推定値は，イベントの発生数が十分ではなかったため未到達であった（95% CI：4.14，NC）。観測された DOR が 6 カ月以上の患者は 7 名（70.0%）であり，奏効を維持しているが 6 カ月のフォローアップ期間に達していない患者は 1 名（10.0%）であった。

ゾンゲルチニブ 240 mg QD 群で CNS 領域の病変が RANO-BM で評価可能な患者のうち，10 名で OR が認められた。CNS 領域の病変での DOR（カ月）の中央値の Kaplan-Meier 法による推定値は，イベントの発生数が十分ではなかったため未到達であった（95% CI：2.66，NC）。観測された DOR が 6 カ月以上の患者は 4 名（40.0%）であった。

OR が認められた患者の CNS 領域の病変での DOR は［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix16.1.13.1_Table 11.7.15］，スイマープロットは［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix16.1.13.1_Figure 11.7.17～18］を参照のこと。

概して, rTS での用量群別のいずれの結果も，第 Ib 相コホート 1 の TS の結果と同じであった。

### 3.3.2.2.1.5　病勢コントロール及び病勢コントロール期間（RANO-BM）

rTS 全体でベースライン時に CNS 領域に標的病変を有する患者は 12 名（9.8%），CNS 領域に非標的病変を有する患者は 46 名（37.7%）であった（RANO-BM による評価）［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 11.4.8］。CNS 領域での DC を RANO-BM に従った中央独立判定により評価した。

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

ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群の CNS 領域の病変が RANO-BM で評価可能（非標的病変及び測定不能病変を含めて，RANO-BM で評価した病変を有する患者）な 24 名のうち 21 名（87.5%，95% CI：69.0，95.7）で DC が認められ，DC 期間の中央値（95% CI）の Kaplan-Meier 法による推定値は 12.29（4.47，NC）カ月であった。240 mg QD 群の CNS 領域の病変が RANO-BM で評価可能な 22 名のうち 20 名（90.9%, 95% CI：72.2, 97.5）で DC が認められ, DC 期間の中央値（95% CI）の Kaplan-Meier 法による推定値は 9.96（5.49，12.39）カ月であった。詳細を表 7: 17 に示す。

概して，rTS での用量群別の結果は，ゾンゲルチニブ 240 mg QD 群の Kaplan-Meier 法の推定による DC 期間の中央値を除き，いずれの結果も第 Ib 相コホート 1 の TS の結果と類似していた。240 mg QD 群の DC 期間の中央値の Kaplan-Meier 法による推定値は，TS では 6.93 カ月，rTS では 9.96 カ月であったが，95% CI（5.49，12.39）は同じであった。

#### 3.3.2.2.1.6 腫瘍縮小

腫瘍縮小は，治験担当医師による判定のみで評価した。その根拠は，TSAP［CTD 5.3.5.2-06_1479-0001 試験_c38057979］を参照のこと。治験担当医師による評価の結果は［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Section 11.8］を参照のこと。

### 3.3.2.2.2 無増悪生存期間

ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群で，定義した PFS の打ち切りルールをすべて適用した結果，PFS の解析対象となるイベント（すなわち進行又は死亡）が発生した患者は 25 名（36.2%，進行：23 名［33.3%］，死亡：2 名［2.9%］）であった。240 mg QD 群で PFS の解析対象となるイベントが発生した患者は 29 名（54.7%，進行：25 名［47.2%］，死亡：4 名［7.5%］）であった（表 7: 19）。

ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群で打ち切りとなった患者は合計 44 名（63.8%）であり，これには TSAP に記載の打ち切りとなるイベントの要件のいずれにも該当しない，治験薬の投与を継続している 30 名（43.5%）が含まれた。240 mg QD 群で打ち切りとなった患者は 24 名（45.3%）であり，このうち 15 名（28.3%）が治験薬の投与を継続していた。その他の打ち切り理由を表 7: 19 に示す。

PFS の中央値（95% CI）はゾンゲルチニブ 120 mg QD 群ではイベントの発生数が十分ではなかったため未到達であり（95% CI：8.25，NC），240 mg QD 群では 9.69（8.31，11.73）カ月であった（表 7: 19）。

推定される無増悪生存率（95% CI）は，ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群では，3 カ月時点で 94（84，98）%，6 カ月時点で 71（58，81）%，9 カ月時点で 59（45，71）%であった。240 mg QD 群では，3 カ月時点で 96（85，99）%，6 カ月時点で 79（65，88）%，9 カ月時点で 61（45，73）%であっ

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

た。1カ月間隔の無増悪生存率を［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 11.7.8］に，対応する Kaplan-Meier 曲線を図 7: 3 に示す。

概して，rTS での用量群別のいずれの結果も，第 Ib 相コホート 1 の TS の結果と類似していた。

#### 3.3.2.2.3 患者報告アウトカム

ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群では，PRO データが 28 名から得られた。身体機能ドメインスコア（EORTC IL19）は，治験薬の投与開始後速やかに上昇したのち持続し，身体機能がベースラインから改善する可能性が示唆された。疾患に関連する症状（NSCLC-SAQ）の合計スコアは，治験薬の投与後速やかに減少したのち持続し，NSCLC に関連する症状（疼痛，咳嗽，疲労，呼吸困難及び食欲のドメインスコア）がベースラインから改善する可能性が示唆された［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 11.9.2, 6, Figure 11.9.3, 7］。

概して，rTS での用量群別のいずれの結果も，第 Ib 相コホート 1 の TS の結果と類似していた。

#### 3.3.2.2.4 有効性の要約

第 Ib 相コホート 1 の rTS での有効性の主要な結果を表 3.3.2.2.4: 1 に示す。

概して，rTS での結果は第 Ib 相コホート 1 の TS の結果と類似していた。

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

表 3.3.2.2.4: 1　用量群別の主要な有効性の結果（中央独立判定による評価，奏効の確定が必要）－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 1－rTS

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

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

1　第 Ib 相コホート 1 では治療歴がある HER2 TKD 変異陽性非扁平上皮 NSCLC 患者を組み入れ，rTS ではそのうち特に注目すべき HER2 TKD 変異を有する患者を含めた。

2　Wilson CI

3　ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群では，240 mg QD 群への組入れを中止した後に追加の患者を組み入れた。そのため，120 mg QD 群の一部の患者のフォローアップ期間が短く，DOR の統計データに影響がある。

引用元：CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 11.7.1～3，6～8，14～16

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

### 3.3.3 日本人集団での成績（rTS）

本邦での申請では，PMDA との相談に基づき［CTD 2.5_1.4 項］，日本人集団の成績は rTS（1.3.1 項）で評価した。本項には Beamion LUNG-1（1479-0001）試験第 Ib 相コホート 1 で選択された用法・用量で本剤が投与された日本人集団の rTS を対象とした有効性解析の結果を記載する。

#### 3.3.3.1 試験対象集団

日本の治験実施施設で登録された患者のうち，人種がアジア人又は不明である患者を日本人集団と定義した（1.3.6 項）。

##### 3.3.3.1.1 人口統計学的特性及びベースライン特性

Beamion LUNG-1 試験第 Ib 相コホート 1 の rTS に含まれた日本人患者は，ゾンゲルチニブ 120 mg 群が 9 名，240 mg 群が 9 名であった［CTD 5.3.5.2-09_1479-0001 試験_c45076273_Table 11.1.1］。

全体で，女性（55.6%）の方が男性（44.4%）より多かった。ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群では女性（77.8%）の方が男性（22.2%）より多い一方，240 mg QD 群では男性（66.7%）の方が女性（33.3%）より多かった。すべての患者がアジア人であった。平均年齢（StD）は 57.7（12.6）歳であり，ベースライン時の平均体重（StD）は 55.0（11.3）kg，平均 BMI（StD）は 20.6（3.1）$kg/m^2$ であった。非喫煙者は 9 名（50.0%）であり，すべての患者は選択基準に従って ECOG PS が 0（61.1%）又は 1（38.9%）であった。性別でのみ 2 用量群間の差が認められた（表 7: 2）。

上述の結果は，ベースライン時の体重並びに BMI が日本人集団で全体集団の rTS と比べて低かったこと，及び ECOG PS スコアが 0 の患者の割合が日本人集団のゾンゲルチニブ 120 mg 群で全体集団の rTS と比べて低かったことを除いて，第 Ib 相コホート 1 の全体集団の rTS の結果と類似していた。

##### 3.3.3.1.2 がんの病歴

がんの病歴は，3.3.3.1.3 項を参照のこと。

##### 3.3.3.1.3 Beamion LUNG-1 試験で対象とする疾患のベースライン特性

初回の組織学的診断からの期間の中央値（範囲）は，rTS の日本人集団で 29.0（3.1～176.1）カ月であった。5 名（27.8%）の患者で *A775_G776insYVMA* 変異が認められ（ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群：22.2%，240 mg QD 群：33.3%），9 名（50.0%）の患者では，*A775_G776insYVMA* 変異に加え，その他の変異（*A775_G776insYVMA*, Other）が認められた（120 mg QD 群 : 55.6%，240 mg QD 群：44.4%）。すべての患者で転移に関するデータが得られ，すべての患者でスクリーニング時に転移が認められた。スクリーニング時に脳転移が 9 名（50.0%）の患者で認められ，その他の転移の主な部位は肺，リンパ節及び胸膜であった。rTS の日本人集団全体及び用量群別のデータを表 7: 4 及び［CTD 5.3.5.2-09_1479-0001 試験_c45076273_Table 11.4.2～5］に示す。

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

すべての日本人患者が全身治療の治療歴を有していた。治験への組入れ前の治療ライン数が 1 又は 2 ラインの患者は 38.9%であり，3 又は 4 ラインの患者は 33.3%，5 ライン以上の患者は残りの 27.8%であった。すべての患者は選択基準に従って，治験への組入れ前にプラチナ製剤併用化学療法を受けており，治験実施計画書からの重要な逸脱として当該選択基準からの逸脱は報告されなかった［CTD 5.3.5.2-09_1479-0001 試験_c45076273_Table 11.3.1］。しかしながら，3.1.3.1 項のとおり，統計的な出力データでは，120 mg QD 群の 88.9%及び 240 mg QD 群の 100.0%の患者が治験への組入れ前に進行/転移性癌に対する化学療法を受けたと表示されている。その他のよくみられた全身治療の治療歴は，免疫療法（120 mg QD 群：77.8%，240 mg QD 群：77.8%）及び抗体療法（120 mg QD 群：55.6%，240 mg QD 群：77.8%）であった［CTD 5.3.5.2-09_1479-0001 試験_c45076273_Table 11.4.5］。

ICI による治療歴は，ゾンゲルチニブの投与前 90 日以内に使用した患者が 4 名（22.2%），ゾンゲルチニブの投与前 90 日超に使用した患者が 12 名（66.7%）であった。がんの全身治療歴，放射線治療歴，及び手術歴は［CTD 5.3.5.2-09_1479-0001 試験_c45076273_Table 11.4.5］を参照のこと。

第 Ib 相コホート 1 の全体集団の rTS と比較して，日本人集団では初回の組織学的診断からの期間及び ICI の使用からゾンゲルチニブの投与までの期間が長く，多くの前治療歴を有する患者が組み入れられていた。それ以外の結果では，日本人集団と全体集団の rTS との間に意味のある差は認められなかった。

#### 3.3.3.1.4 全般的な曝露状況

rTS の全日本人患者 18 名の投与期間の中央値（範囲）は 9.4（1～15）カ月であった。最初に割り当てられた 120 mg QD を投与された患者は 9 名であり，投与期間の中央値（範囲）は 8.5（1～14）カ月であった。最初に割り当てられた 240 mg QD を投与された患者は 9 名であり，投与期間の中央値（範囲）は 11.7（2～15）カ月であった。詳細は［CTD 5.3.5.2-09_1479-0001 試験_c45076273_Table 11.5.1～2］を参照のこと。

治験薬の用量を減量した患者はゾンゲルチニブ 120 mg QD 群で 1 名（11.1%）であった。120 mg QD 群の患者では，治験実施計画書で 1 回のみの用量減量が許容されていた。240 mg QD 群で用量を減量した患者はいなかった。

ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群で治験薬の投与を 1 回中断した患者は 3 名（33.3%）であり，2 回投与中断した患者は 1 名（11.1%）であった。個別の投与中断の期間の中央値（Q1-Q3）は，6.0（3.0，9.0）日であった。240 mg QD 群で治験薬の投与を 1 回中断した患者は 3 名（33.3%）であり，2 回投与中断した患者は 2 名（22.2%）であった。個別の投与中断の期間の中央値（Q1-Q3）は，11.0（4.0，22.0）日であった。平均用量強度（StD）は，rTS の日本人集団で 90.1（18.2）%

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

であり，120 mg QD 群で 92.2（12.2）%，240 mg 群で 88.1（23.4）%であった。rTS の日本人集団での用量群別の曝露状況を表 7: 6 に示す。

概して，日本人集団での用量群別のいずれの結果も，第 Ib 相コホート 1 の全体集団の rTS の結果と同様であった。

### 3.3.3.2 有効性の結果

#### 3.3.3.2.1 腫瘍縮小効果

##### 3.3.3.2.1.1 客観的奏効（RECIST 第 1.1 版，中央独立判定）

ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群の確定された ORR は，77.8%（7/9 名，95% CI：45.3，93.7）であった。最良総合効果が CR の患者は 1 名（11.1%），PR の患者は 6 名（66.7%），SD の患者は 2 名（22.2%）であった（表 7: 8）。

ゾンゲルチニブ 240 mg QD 群の確定された ORR は 77.8%（7/9 名，95% CI：45.3，93.7）であった。最良総合効果が CR の患者は 1 名（11.1%），PR の患者は 6 名（66.7%），SD の患者は 2 名（22.2%），であった（表 7: 8）。

概して，日本人集団での用量群別のいずれの結果も，第 Ib 相コホート 1 の全体集団の rTS の結果と類似していた。

##### 3.3.3.2.1.2 奏効期間（RECIST 第 1.1 版）

ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群の 7 名及び 240 mg QD 群の 7 名で OR が認められた。奏効を維持しているが 6 カ月のフォローアップ期間に達していない患者は少数（120 mg QD 群：2 名［28.6%］，240 mg QD 群：0 名）であり，大多数はデータカットオフ時点で 6 カ月のフォローアップ期間に達していたか，奏効期間が終了していた（120 mg QD 群：71.4%，240 mg QD 群：100.0%；表 7: 10）。奏効が認められた患者のうち，120 mg QD 群の 3 名（42.9%），240 mg QD 群の 1 名（14.3%）では，DOR の解析対象となるイベント（進行又は死亡）が発生せず，治験薬の投与を継続中であった（表 7: 10）。

ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群では，DOR（カ月）の中央値の Kaplan-Meier 法による推定値は，イベントの発生数が十分ではなかった（1 名［14.3%］）ため，未到達であった（95% CI：5.55，NC）（表 7: 10）。進行又は死亡が確認されず奏効が維持されていた患者の割合（95% CI）の Kaplan-Meier 法による推定値は，3 カ月時点で 100（100，100）%，6 カ月時点で 67（5，95）%及び 9 カ月時点で 67（5，95）%であった（表 7: 12）。観測された DOR が 6 カ月以上の患者は 2 名（28.6%）であった（表 7: 10）。

ゾンゲルチニブ 240 mg QD 群では，DOR の中央値（95% CI）の Kaplan-Meier 法による推定値は 9.69（2.79，NC）カ月であり，3 名で DOR の解析対象となるイベントが発生した（表 7: 10）。

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

進行又は死亡が確認されず奏効が維持されていた患者の割合（95% CI）の Kaplan-Meier 法による推定値は，3 カ月時点で 86（33，98）%，6 カ月時点で 71（26，92）%及び 9 カ月時点で 71（26，92）%であった（表 7: 12）。観測された DOR が 6 カ月以上の患者は 4 名（57.1%）であった（表 7: 10）。

奏効までの平均期間（StD）は，ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群で 1.57（0.56）カ月，240 mg QD 群で 2.16（2.05）カ月であった。奏効までの期間の中央値は 2 用量群で同じ（1.38 カ月）であったが，Q1-Q3 は，120 mg QD 群で 1.28，1.45，240 mg QD 群で 1.38，1.41 であった（表 7: 10）。

対応する Kaplan-Meier 曲線を図 7: 2 に示す。1 カ月間隔での奏効持続率（Kaplan-Meier 推定値）を表 7: 12 に要約する。対応するスイマープロットは［CTD 5.3.5.2-09_1479-0001 試験_c45076273_Figure 11.7.11～12］を参照のこと。

概して，日本人集団での用量群別のいずれの結果も，第 Ib 相コホート 1 の全体集団の rTS の結果と類似していた。

#### 3.3.3.2.1.3 病勢コントロール及び病勢コントロール期間（RECIST 第 1.1 版）

ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群では，治験薬を投与された 9 名全員（100.0%, 95% CI：70.1, 100.0）で DC が認められ，DC 期間（カ月）の中央値の Kaplan-Meier 法による推定値は，イベントの発生数が十分ではなかったため未到達であった（95% CI：6.77，NC）。240 mg QD 群でも，治験薬を投与された 9 名全員（100.0%, 95% CI：70.1, 100.0）で DC が認められ，DC 期間の中央値（95% CI）の Kaplan-Meier 法による推定値は 11.04（4.07，NC）カ月であった。詳細を表 7: 14 に示す。

概して，日本人集団での用量群別のいずれの結果も，第 Ib 相コホート 1 の全体集団の rTS の結果と類似していた。

#### 3.3.3.2.1.4 客観的奏効及び奏効期間（RANO-BM）

rTS の全日本人患者 18 名のうち，9 名（50.0%）が CNS 領域の病変が RANO-BM で評価可能（非標的病変及び測定不能病変を含めて，RANO-BM で評価した病変を有する患者）であり，中央独立判定により評価された［CTD 5.3.5.2-09_1479-0001 試験_c45076273_Table 11.7.15］。CNS 病変で確定された OR は，ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群の評価可能な患者 2 名中 1 名（50.0%，95% CI：9.5，90.5），240 mg QD 群の評価可能な患者 7 名中 3 名（42.9%，95% CI：15.8，75.0）で認められた（表 7: 16）。

ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群で最良総合効果が PR の患者は 1 名（50.0%），SD の患者は 1 名（50.0%）であった。240 mg QD 群で最良総合効果が PR の患者は 3 名（42.9%），SD の患者は 4 名（57.1%）であった（表 7: 16）。

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

概して，日本人集団での用量群別のいずれの結果も，第 Ib 相コホート 1 の全体集団の rTS の結果と類似していた。

CNS 病変での DOR

ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群で CNS 領域の病変が RANO-BM で評価可能な患者のうち, 1 名で OR が認められた。OR が認められた 1 名の CNS 領域の病変での DOR は，6.93 カ月であった。

ゾンゲルチニブ 240 mg QD 群で CNS 領域の病変が RANO-BM で評価可能な患者のうち, 3 名で OR が認められた。CNS 領域の病変での DOR の中央値（95% CI）は，Kaplan-Meier 法による推定値で 2.79（2.66，NC）カ月であった。観測された DOR が 6 カ月以上の患者は 1 名（33.3%）であり，奏効を維持しているが 6 カ月のフォローアップ期間に達していない患者はいなかった。

OR が認められた患者の CNS 領域の病変での DOR は［CTD 5.3.5.2-09_1479-0001 試験_c45076273_Table 11.7.15 ］，スイマープロットは［ CTD 5.3.5.2-09_1479-0001 試験_c45076273_Figure 11.7.17～18］を参照のこと。

全体集団の rTS でのイベント数が十分ではなく，DOR の中央値の Kaplan-Meier 法による推定値が未到達であったこと，日本人集団の rTS のサンプルサイズが小さかったことから，日本人集団と第 Ib 相コホート 1 の全体集団の rTS の結果の比較は困難であった。

### 3.3.3.2.1.5　病勢コントロール及び病勢コントロール期間（RANO-BM）

rTS の日本人集団でベースライン時に CNS 領域に標的病変を有する患者は 3 名（16.7%），CNS 領域に非標的病変を有する患者は 9 名（50.0%）であった（RANO-BM による評価）［CTD 5.3.5.2-09_1479-0001 試験_c45076273_Table 11.4.8］。CNS 領域での DC を RANO-BM に従った中央独立判定により評価した。

ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群の CNS 領域の病変が RANO-BM で評価可能な 2 名全員（100%，95% CI：34.2，100.0）で DC が認められ，DC 期間の中央値（95% CI）の Kaplan-Meier 法による推定値は 8.28（NC，NC）カ月であった。240 mg QD 群でも CNS 領域の病変が RANO-BM で評価可能な 7 名全員（100.0%，95% CI：64.6，100.0）で DC が認められ，DC 期間の中央値（95% CI）の Kaplan-Meier 法による推定値は 8.95（4.07，12.39）カ月であった。詳細を表 7: 18 に示す。

概して，日本人集団での用量群別での結果は，ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群の Kaplan-Meier 法の推定による DC 期間の中央値を除き，いずれの結果も第 Ib 相コホート 1 の全体集団の rTS の結果と類似していた。120 mg QD 群の DC 期間の中央値の Kaplan-Meier 法による推定値（95% CI）は，全体集団の rTS では 12.29（4.47，NC）カ月，日本人集団では 8.28（NC，NC）カ月であった。日本人集団のサンプルサイズが小さかったことから，本結果については慎重に解釈する必要がある。

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

#### 3.3.3.2.1.6 腫瘍縮小

全体集団の rTS での治験担当医師による評価の結果は，3.3.2.2.1.6 項を参照のこと。

### 3.3.3.2.2 無増悪生存期間

ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群で，定義した PFS の打ち切りルールをすべて適用した結果，PFS の解析対象となるイベント（すなわち進行又は死亡）が発生した患者は 2 名（22.2%，進行：2 名［22.2%］）であった。240 mg QD 群で PFS の解析対象となるイベントが発生した患者は 4 名（44.4%，進行：4 名［44.4%］）であった（表 7: 20）。

ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群で打ち切りとなった患者は合計 7 名（77.8%）であり，これには TSAP に記載の打ち切りとなるイベントの要件のいずれにも該当しない，治験薬の投与を継続している 4 名（44.4%）が含まれた。240 mg QD 群で打ち切りとなった患者は 5 名（55.6%）であり，このうち 1 名（11.1%）が治験薬の投与を継続していた。その他の打ち切り理由を表 7: 20 に示す。

PFS の中央値（95% CI）は，ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群ではイベントの発生数が十分ではなかったため未到達であり（95% CI：6.77，NC），240 mg QD 群では 11.04（4.07，NC）カ月であった（表 7: 20）。

推定される無増悪生存率（95% CI）は，ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群では，3 カ月時点で 100（100，100）%，6 カ月時点で 100（100，100）%，9 カ月時点で 66（16，91）%であった。240 mg QD 群では，3 カ月時点で 100（100，100）%，6 カ月時点で 75（31，93）%，9 カ月時点で 63（23，86）%であった。1 カ月間隔の無増悪生存率を［CTD 5.3.5.2-09_1479-0001 試験_c45076273_Table 11.7.8］に，対応する Kaplan-Meier 曲線を図 7: 4 に示す。

概して，日本人集団での用量群別のいずれの結果も，第 Ib 相コホート 1 の全体集団の rTS の結果と類似していた。

### 3.3.3.2.3 患者報告アウトカム

ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群では，2 名の日本人患者から PRO データが得られた。1 名では身体機能ドメインスコア（EORTC IL19）は，ベースラインからデータカットオフ時点まで 100.0 ポイントのまま推移し，もう 1 名では治験薬の投与後速やかに 6.7 ポイント減少した後，データカットオフ時点ではおおむね維持していた［CTD 5.3.5.2-14_1479-0001 試験_c45076278_Listing 2.19］。疾患に関連する症状（NSCLC-SAQ）の合計スコアは，1 名ではベースラインからデータカットオフ時点までおおむね 1.0 ポイントのまま推移し，もう 1 名では治験薬の投与後速やかに減少した後，データカットオフ時点ではおおむね維持していた［CTD 5.3.5.2-14_1479-0001 試験_c45076278_Listing 2.20］。

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

日本人集団のサンプルサイズが小さかったことから，第 Ib 相コホート 1 の全体集団の rTS の結果との比較は困難であった。

#### 3.3.3.2.4 有効性の要約

第 Ib 相コホート 1 の日本人集団の rTS での有効性の主要な結果を表 3.3.3.2.4: 1 に示す。

概して，日本人集団でのいずれの結果も第 Ib 相コホート 1 の全体集団の rTS の結果との間に意味のある差が認められなかった。

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

表 3.3.3.2.4: 1　用量群別の主要な有効性の結果（中央独立判定による評価，奏効の確定が必要）－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 1，日本人集団－rTS

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

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

1　第 Ib 相コホート 1 では，治療歴がある HER2 TKD 変異陽性非扁平上皮 NSCLC 患者を組み入れ，rTS ではそのうち特に注目すべき HER2 TKD 変異を有する患者を含めた。

2　Wilson CI

3　ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群では，240 mg QD 群への組入れを中止した後に追加の患者を組み入れた。そのため，120 mg QD 群の一部の患者のフォローアップ期間が短く，DOR の統計データに影響がある。

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

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

## 4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

### 第 Ib 相コホート 1 でランダム化による用量最適化を行うための用量選択

Beamion LUNG-1 試験の第 Ia 相で，ゾンゲルチニブの用量を 15 mg BID から 150 mg BID，及び 60 mg QD から 360 mg QD に漸増した。ゾンゲルチニブの MTD を決定することは第 Ia 相の主要評価項目であった。これらのデータの BLRM 解析で確認されているように，2023 年 3 月 9 日のデータカットオフ時点で，BID 及び QD のいずれの投与方法（15 mg BID から 150 mg BID，及び 60 mg QD から 300 mg QD）でも MTD には達しておらず，用量最適化のための用量選択では，PopPK 及び曝露 - 反応解析だけではなく，有効性，安全性，PK 及びバイオマーカーデータを含むデータ全体を考慮した。ベーリンガーインゲルハイム社は，臨床データ（データカットオフ日：2023 年 3 月 9 日）の評価，用量 - 反応解析及び曝露 - 反応解析に基づき，第 Ia 相のすべての治験担当医師及びベーリンガーインゲルハイム社の代表者が参加する DEC による確認後，ゾンゲルチニブ 120 mg QD 及び 240 mg QD を第 Ib 相コホート 1 でのランダム化用量最適化相の用法及び用量として選択した［CTD 5.3.5.2-03_1479-0001 試験_c41347438］。

用量最適化相終了時（データカットオフ日：2023 年 9 月 15 日，有効性の早期データカットオフ日：2023 年 7 月 28 日）のデータ全体に基づくと，この時点でのベネフィット・リスク比はゾンゲルチニブ 120 mg QD の方が 240 mg QD よりも良好であったため，120 mg QD を Beamion LUNG-1 試験の第 Ib 相の以降の用量拡大パートでの用量として選択した。

### 推奨用量の根拠

ゾンゲルチニブのベネフィット・リスク比は，本申請のためのデータカットオフ時点（2024 年 8 月 29 日）で両用量（120 mg QD 及び 240 mg QD）で良好であった（臨床概括評価［CTD 2.5_6.5 項］を参照のこと）。第 Ib 相コホート 1（本申請での有効性評価の主要データ対象集団）の主解析（データカットオフ日：2024 年 5 月 23 日）では，基準とする ORR 30%に対する，確定された ORR の検定で，両用量で統計学的に有意な有効性が示された［CTD 5.3.5.2-02_1479-0001 試験_c44330729］。主要解析時点（データカットオフ日：2024 年 8 月 29 日）では，RECIST 第 1.1 版に従った盲検下の中央独立判定により確定された ORR は，ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群で 70.7%（95% CI：59.6，79.8），240 mg QD 群で 80.7%（95% CI：68.7，88.9）であった（表 3.2.1.1.1: 1）。第 Ib 相コホート 1 で奏効が認められた患者の大多数が奏効後 6 カ月以上のフォローアップ期間に達しており，奏効を維持しているが 6 カ月のフォローアップ期間に達していない患者は少数（120 mg QD 群：30.2%，240 mg QD 群：4.3%）であった（表 3.2.1.2.1: 1）。DOR の中央値（95% CI）の Kaplan-Meier 法による推定値は，120 mg QD 群ではイベントの発生数が十分ではなかったため未到達であり（95% CI：8.35，NC），240 mg QD 群では 8.58（8.31，10.55）カ月であった。しかしながら，6 カ月時点で進行又は死亡が確認されず奏効が維持されていた患者の割合（95% CI）の Kaplan-Meier 法による推定値は，120 mg QD 群で 73（56，84）%，240 mg QD 群で 76（60，86）%であった。PFS の中央値（95% CI）は，120 mg QD 群ではイベントの発生数が十分ではなかったため未到達であり（95% CI：8.25，NC），240 mg QD 群では 9.96（8.31，11.73）カ月であった（表

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

3.2.2.1: 1）。推定される 6 カ月時点の無増悪生存率（95% CI）は，120 mg QD 群で 69（57，79）%，240 mg QD 群で 77（63，86）%であった。第 Ib 相コホート 1 のその他の有効性副次評価項目，コホート 5（主解析），コホート 3（中間データ）及びコホート 4（中間解析）の結果は，本申請で承認取得を目標とする適応症に対するゾンゲルチニブの有効性を裏付けている。

2 用量間の比較を行うために実施した RS を対象とした解析では，確定された ORR は 2 用量群間で同様であり，CI の重なりが大きかった（ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群：ORR=74.1%［95% CI：61.6，83.7］，240 mg QD 群：ORR=80.0%［95% CI：67.6，88.4］）（3.2.1.1.2 項）。奏効がみられてから 6 カ月時点で進行又は死亡が確認されず奏効が維持されていた患者の割合（95% CI）の Kaplan-Meier 法による推定値は，120 mg QD 群と 240 mg QD 群の 2 用量群間での差はわずかであった（120 mg QD 群：75［57，86］%，240 mg QD 群：77［61，88］%）（表 3.2.1.2.1: 4）。したがって，RS でみられた有効性は，2 用量群間で同程度であった。

ゾンゲルチニブの安全性プロファイルの詳細は［CTD 2.7.4］を参照のこと。全体として，ゾンゲルチニブ 240 mg QD は安全で忍容性は良好であったが，下痢，貧血などの一部の有害事象，及び治験薬の用量減量又は投与中断に至った有害事象は 120 mg QD の方が発現割合が低かった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Section 12.5］。したがって，2 用量群間で有効性が同程度であり，安全性では一部のデータに差が認められたことから，活性化された HER2（ERBB2）変異を有し，全身治療の治療歴がある，進行，切除不能又は転移性の NSCLC 成人患者に対するゾンゲルチニブの推奨用量を，120 mg QD とした。

**日本人患者に対する推奨用量**

HER2 TKD 変異を有し，進行，切除不能又は転移性 NSCLC の日本人患者に対するゾンゲルチニブの推奨用量を日本人集団の結果のみで結論づけるには，患者数及び曝露期間の観点で限界がある。そのため，本申請のデータカットオフ時点（2024 年 8 月 29 日）までに蓄積した全体集団での PK データ［CTD 2.7.2］，有効性データ（本 SCE）及び安全性データ［CTD 2.7.4］に加えて，外因的及び内因的要因を考慮して，全体集団でのゾンゲルチニブの推奨用量（120 mg QD）は日本人患者にも推奨できると判断した。ゾンゲルチニブの日本人患者に対する推奨用量の根拠は，臨床概括評価［CTD 2.5_6.2.3 項］を参照のこと。

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

## 5. 効果の持続，耐薬性

### 効果の持続

本申請のデータカットオフ時点（2024 年 8 月 29 日）では 243 名の患者が治験薬の投与を継続中であり（第 Ib 相コホート 1 は 70 名）［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 10: 1］，有効性の評価期間の全体像はまだ確定されていない。

Beamion LUNG-1 試験の中で最も長く実施した第 Ia 相では，NSCLC set で RECIST 第 1.1 版に従った治験担当医師による判定で評価した非 CNS 病変での確定された OR が認められた患者（ORR=43.4%，23/53 名，95% CI：31.0，56.7）の DOR の中央値（95% CI）は，Kaplan-Meier 法による推定値で 15.80（6.93，NC）カ月であった。4 名（17.4%）では奏効を 18 カ月以上維持していた（3.2.1.2.2 項）。

第 Ib 相コホート 1 でゾンゲルチニブ 120 mg QD 投与を受けた患者の DOR（カ月）の中央値の Kaplan-Meier 法による推定値はイベントの発生数が十分ではなかったため未到達であった（95% CI：8.35，NC）。6 カ月時点で進行又は死亡が確認されず奏効が維持されていた患者の割合（95% CI）の Kaplan-Meier 法による推定値は 73（56，84）%であった。240 mg QD 群では，DOR の中央値（95% CI）の Kaplan-Meier 法による推定値は 8.58（8.31，10.55）カ月であり，6 カ月時点で進行又は死亡が確認されず奏効が維持されていた患者の割合（95% CI）の Kaplan-Meier 法による推定値は 76（60，86）%であった。打ち切りとなった患者のほとんどで奏効を維持していた（3.2.1.2.1 項）。

RECIST 第 1.1 版に従って評価した PFS の中央値（95% CI）は，ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群ではイベントの発生数が十分ではなかったため算出不能であり（95% CI：8.25，NC），240 mg QD 群で 9.96（8.31，11.73）カ月であった。推定される 6 カ月時点の無増悪生存率（95% CI）は，120 mg QD 群で 69（57，79）%，240 mg QD 群で 77（63，86）%であった。PFS の解析でも，打ち切りの主な理由は，治験薬の投与継続中であった（3.2.2.1 項）。

これらのデータはゾンゲルチニブの持続的な有効性を示唆する強力な初期シグナルであり，さらなる追跡データを収集している。

### 耐薬性

本申請時点では，腫瘍がゾンゲルチニブに対して抵抗性を示すデータはないが，病勢進行時の ctDNA 及び生検を用いた探索的評価を行う予定である。

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

# 6. 参考文献

## 6.1 公表資料

R07-2064 Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, et.al. The EORTC QLQ-C30 scoring manual. 2001. (CTD 5.4-26)

R17-1127 McCarrier KP, Atkinson TM, DeBusk KPA, et.al. Qualitative development and content validity of the Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire (NSCLC-SAQ), a patient-reported outcome instrument. Clin Ther. 2016. 38(4): 794-810. (CTD 5.4-33)

R22-1290 Kluetz PG, Chingos DT, Basch EM, et.al. Patient-Reported Outcomes in Cancer Clinical Trials: Measuring Symptomatic Adverse Events With the National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE). Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2016. 35: 67-73. (CTD 5.4-39)

R99-1213 Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et.al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst. 1993. 85(5): 365-376. (CTD 5.4-68)

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

## 7. 付録

### 表 7: 1 ベースライン時の用量群別人口統計学的特性（Beamion LUNG-1 試験，コホート 1）ーrTS

| | Zongertinib 120 mg QD | | Zongertinib 240 mg QD | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of patients (N, %) | 69 | 100.0 | 53 | 100.0 | 122 | 100.0 |
| Sex (N, %) | | | | | | |
| Male | 22 | 31.9 | 31 | 58.5 | 53 | 43.4 |
| Female | 47 | 68.1 | 22 | 41.5 | 69 | 56.6 |
| Ethnicity (N, %) | | | | | | |
| Hispanic or Latino | 1 | 1.4 | 0 | 0.0 | 1 | 0.8 |
| Not Hispanic or Latino | 64 | 92.8 | 45 | 84.9 | 109 | 89.3 |
| Missing | 4 | 5.8 | 8 | 15.1 | 12 | 9.8 |
| Race (N, %)[1] | | | | | | |
| Asian | 38 | 55.1 | 29 | 54.7 | 67 | 54.9 |
| White | 22 | 31.9 | 15 | 28.3 | 37 | 30.3 |
| Missing | 9 | 13.0 | 9 | 17.0 | 18 | 14.8 |
| Age [years] (mean, StD) | 60.1 | 12.2 | 60.1 | 10.6 | 60.1 | 11.5 |
| Age [years] (median, range) | 62.0 | 30 – 80 | 62.0 | 36 – 82 | 62.0 | 30 – 82 |
| Age groups (N, %) | | | | | | |
| 18 to <65 years | 39 | 56.5 | 32 | 60.4 | 71 | 58.2 |
| 65 to <75 years | 24 | 34.8 | 18 | 34.0 | 42 | 34.4 |
| ≥75 years | 6 | 8.7 | 3 | 5.7 | 9 | 7.4 |
| Weight [kg] (mean, StD) | 62.9 | 14.6 | 68.7 | 16.1 | 65.4 | 15.5 |
| BMI [kg/m$^2$] (mean, StD) | 23.1 | 4.7 | 24.4 | 4.3 | 23.7 | 4.6 |
| Tobacco use[2] (N, %) | | | | | | |
| Never | 46 | 66.7 | 29 | 54.7 | 75 | 61.5 |
| Current | 2 | 2.9 | 0 | 0.0 | 2 | 1.6 |
| Former | 21 | 30.4 | 24 | 45.3 | 45 | 36.9 |
| ECOG performance score (N, %) | | | | | | |
| 0 | 25 | 36.2 | 16 | 30.2 | 41 | 33.6 |
| 1 | 44 | 63.8 | 37 | 69.8 | 81 | 66.4 |

BMI：体格指数，ECOG：米国東海岸癌共同研究グループ，QD：1 日 1 回，StD：標準偏差，rTS：治験薬を投与された集団のうち，特に注目すべき HER2 TKD 変異を有する患者集団

1 黒人又はアフリカ系アメリカ人，アメリカ先住民又はアラスカ先住民，ハワイ先住民又はその他太平洋諸島住民，若しくは多人種の患者は含まれなかった。人種不明の一部の患者では，治験実施国の法規範又は道徳規範に従い，人種に関するデータを収集しなかった。

2 本項目は電子煙草の使用は除く。ニコチンの摂取（パッチ，ガム，紙巻煙草及び電子煙草を含む）及び VAPE 製品又は電子煙草の使用は［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 11.4.1］を参照のこと。

引用元：CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 11.4.1

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

表 7: 2 ベースライン時の用量群別人口統計学的特性（Beamion LUNG-1 試験，コホート 1）（日本人集団）ーrTS

| | Zongertinib 120 mg QD | | Zongertinib 240 mg QD | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of patients (N, %) | 9 | 100.0 | 9 | 100.0 | 18 | 100.0 |
| Sex (N, %) | | | | | | |
| Male | 2 | 22.2 | 6 | 66.7 | 8 | 44.4 |
| Female | 7 | 77.8 | 3 | 33.3 | 10 | 55.6 |
| Ethnicity (N, %) | | | | | | |
| Not Hispanic or Latino | 9 | 100.0 | 9 | 100.0 | 18 | 100.0 |
| Race (N, %)[1] | | | | | | |
| Asian | 9 | 100.0 | 9 | 100.0 | 18 | 100.0 |
| Age [years] (mean, StD) | 58.2 | 14.1 | 57.2 | 11.7 | 57.7 | 12.6 |
| Age [years] (median, range) | 63.0 | 35 – 75 | 56.0 | 41 – 75 | 58.5 | 35 – 75 |
| Age groups (N, %) | | | | | | |
| 18 to <65 years | 5 | 55.6 | 6 | 66.7 | 11 | 61.1 |
| 65 to <75 years | 3 | 33.3 | 2 | 22.2 | 5 | 27.8 |
| ≥75 years | 1 | 11.1 | 1 | 11.1 | 2 | 11.1 |
| Weight [kg] (mean, StD) | 52.3 | 9.5 | 57.8 | 12.9 | 55.0 | 11.3 |
| BMI [kg/m$^2$] (mean, StD) | 20.0 | 1.6 | 21.2 | 4.2 | 20.6 | 3.1 |
| Tobacco use[2] (N, %) | | | | | | |
| Never | 6 | 66.7 | 3 | 33.3 | 9 | 50.0 |
| Current | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Former | 3 | 33.3 | 6 | 66.7 | 9 | 50.0 |
| ECOG performance score (N, %) | | | | | | |
| 0 | 7 | 77.8 | 4 | 44.4 | 11 | 61.1 |
| 1 | 2 | 22.2 | 5 | 55.6 | 7 | 38.9 |

BMI：体格指数，ECOG：米国東海岸癌共同研究グループ，QD：1 日 1 回，StD：標準偏差，rTS：治験薬を投与された集団のうち，特に注目すべき HER2 TKD 変異を有する患者集団

1 人種不明の日本人患者はいなかった。

2 本項目は電子煙草の使用は除く。ニコチンの摂取（パッチ，ガム，紙巻煙草及び電子煙草を含む）及び VAPE 製品又は電子煙草の使用は［CTD 5.3.5.2-09_1479-0001 試験_c45076273_Table 11.4.1］を参照のこと。

引用元：CTD 5.3.5.2-09_1479-0001 試験_c45076273_Table 11.4.1

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

表 7: 3 用量群別のベースラインの疾患特性及びがんの治療歴－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 1－rTS

| | Zongertinib | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 120 mg QD | | 240 mg QD | | Total | |
| Number of patients (N, %) | 69 | 100.0 | 53 | 100.0 | 122 | 100.0 |
| Advanced Solid Tumor Classification (N, %) | | | | | | |
| Cancers of the lung | 1 | 1.4 | 0 | 0.0 | 1 | 0.8 |
| Non-small cell lung cancer | 68 | 98.6 | 53 | 100.0 | 121 | 99.2 |
| Time since first histological diagnosis [months] | | | | | | |
| Median | 14.5 | | 14.2 | | 14.4 | |
| Range | 1.4 – 176.1 | | 2.2 – 152.6 | | 1.4 – 176.1 | |
| Patients with metastasis at screening (N, %)[1] | 69 | 100.0 | 53 | 100.0 | 122 | 100.0 |
| Location of metastatic sites at screening (N, %)[1] | | | | | | |
| Lung | 60 | 87.0 | 45 | 84.9 | 105 | 86.1 |
| Lymph Node | 43 | 62.3 | 37 | 69.8 | 80 | 65.6 |
| Bone | 34 | 49.3 | 32 | 60.4 | 66 | 54.1 |
| Brain | 25 | 36.2 | 22 | 41.5 | 47 | 38.5 |
| Pleura | 27 | 39.1 | 20 | 37.7 | 47 | 38.5 |
| Liver | 16 | 23.2 | 15 | 28.3 | 31 | 25.4 |
| Adrenal Gland | 16 | 23.2 | 10 | 18.9 | 26 | 21.3 |
| Other | 15 | 21.7 | 8 | 15.1 | 23 | 18.9 |
| Peritoneum | 4 | 5.8 | 3 | 5.7 | 7 | 5.7 |
| Skin | 2 | 2.9 | 1 | 1.9 | 3 | 2.5 |
| Breast | 2 | 2.9 | 0 | 0.0 | 2 | 1.6 |
| Mutation in the TKD of HER2 (N, %)[2] | 69 | 100.0 | 53 | 100.0 | 122 | 100.0 |
| A775_G776insYVMA | 44 | 63.8 | 30 | 56.6 | 74 | 60.7 |
| P780_Y781insGSP | 8 | 11.6 | 4 | 7.5 | 12 | 9.8 |
| A775_G776insYVMA, Other | 5 | 7.2 | 4 | 7.5 | 9 | 7.4 |
| Other | – | – | – | – | – | – |
| Mean number (StD) of previous systemic anti-cancer therapies[3] | 1.9 | 1.8 | 1.9 | 1.5 | 1.9 | 1.7 |
| Number of lines of previous systemic anti-cancer therapies (N, %)[3,4] | | | | | | |
| 0 | 4 | 5.8 | 3 | 5.7 | 7 | 5.7 |
| 1 | 39 | 56.5 | 26 | 49.1 | 65 | 53.3 |
| 2 | 9 | 13.0 | 12 | 22.6 | 21 | 17.2 |
| >2 to ≤4 | 13 | 18.8 | 8 | 15.1 | 21 | 17.2 |
| >4 to ≤6 | 2 | 2.9 | 3 | 5.7 | 5 | 4.1 |
| >6 | 2 | 2.9 | 1 | 1.9 | 3 | 2.5 |
| Prior HER2 targeting therapy (N, %)[5] | 6 | 8.7 | 5 | 9.4 | 11 | 9.0 |

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

eCRF：電子症例報告書，HER2：ヒト上皮成長因子受容体 2，QD：1 日 1 回，StD：標準偏差，TKD：チロシンキナーゼドメイン, TKI：チロシンキナーゼ阻害剤, rTS：治験薬を投与された集団のうち, 特に注目すべき HER2 TKD 変異を有する患者集団

1 転移に関するデータは, すべての患者で得られた。各患者に 2 つ以上の部位に転移が認められる場合がある。

2 すべての種類の変異は，［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 11.4.3］を参照のこと。

3 第 Ib 相コホート 1 の患者は，少なくとも 1 ラインの前治療を受けている必要があった。しかしながら，一部の患者は治験薬投与開始から 6 カ月以内に前治療を受けており, 実際には進行/転移性癌に対する治療であったにもかかわらず，eCRF では術前又は術後補助化学療法を受けたと入力された。したがって，これらの患者（ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群：4 名［5.8%］，240 mg QD 群：3 名［5.7%］）は統計的な出力データでは前治療を受けていないと表示されている。

4 すべての種類の全身治療の治療歴は［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験 _c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 11.4.5］を参照のこと。各患者が 2 種類以上の全身治療を受けている場合がある。

5 治験実施計画書の初版では，HER2 を標的とした TKI の治療歴がある患者を登録しないこととしていた。治験実施計画書の改訂（第 4.0 版）で，HER2 を標的としたすべての治療歴がある患者を登録しないこととした。

引用元：CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 11.4.2，3，5

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

表 7: 4 用量群別のベースラインの疾患特性及びがんの治療歴－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 1（日本人集団）－rTS

| | Zongertinib 120 mg QD | | Zongertinib 240 mg QD | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of patients (N, %) | 9 | 100.0 | 9 | 100.0 | 18 | 100.0 |
| Advanced Solid Tumor Classification (N, %) | | | | | | |
| Non-small cell lung cancer | 9 | 100.0 | 9 | 100.0 | 18 | 100.0 |
| Time since first histological diagnosis [months] | | | | | | |
| Median | 42.7 | | 20.8 | | 29.0 | |
| Range | 3.1 – 176.1 | | 7.5 – 52.1 | | 3.1 – 176.1 | |
| Patients with metastasis at screening (N, %)[1] | 9 | 100.0 | 9 | 100.0 | 18 | 100.0 |
| Location of metastatic sites at screening (N, %)[1] | | | | | | |
| Lung | 6 | 66.7 | 8 | 88.9 | 14 | 77.8 |
| Lymph Node | 4 | 44.4 | 6 | 66.7 | 10 | 55.6 |
| Brain | 2 | 22.2 | 7 | 77.8 | 9 | 50.0 |
| Pleura | 3 | 33.3 | 5 | 55.6 | 8 | 44.4 |
| Bone | 1 | 11.1 | 6 | 66.7 | 7 | 38.9 |
| Liver | 0 | 0.0 | 5 | 55.6 | 5 | 27.8 |
| Other | 0 | 0.0 | 1 | 11.1 | 1 | 5.6 |
| Adrenal Gland | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Breast | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Peritoneum | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Skin | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Mutation in the TKD of HER2 (N, %)[2] | | | | | | |
| A775_G776insYVMA | 2 | 22.2 | 3 | 33.3 | 5 | 27.8 |
| P780_Y781insGSP | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| A775_G776insYVMA, Other | 5 | 55.6 | 4 | 44.4 | 9 | 50.0 |
| Other | – | – | – | – | – | – |
| Mean number (StD) of previous systemic anti-cancer therapies | 4.2 | 3.3 | 3.2 | 1.8 | 3.7 | 2.7 |
| Number of lines of previous systemic anti-cancer therapies (N, %)[3] | | | | | | |
| 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 1 | 3 | 33.3 | 1 | 11.1 | 4 | 22.2 |
| 2 | 0 | 0.0 | 3 | 33.3 | 3 | 16.7 |
| >2 to ≤4 | 3 | 33.3 | 3 | 33.3 | 6 | 33.3 |
| >4 to ≤6 | 1 | 11.1 | 2 | 22.2 | 3 | 16.7 |
| >6 | 2 | 22.2 | 0 | 0.0 | 2 | 11.1 |
| Prior HER2 targeting therapy (N, %)[4] | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |

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

1 転移に関するデータは，すべての患者で得られた。2 つ以上の部位に転移が認められる場合がある。

2 すべての種類の変異は，［CTD 5.3.5.2-09_1479-0001 試験_c45076273_Table 11.4.3］を参照のこと。

3 すべての種類の全身治療の治療歴は［CTD 5.3.5.2-09_1479-0001 試験_c45076273_Table 11.4.5］を参照のこと。各患者が 2 種類以上の全身治療を受けている場合がある。

4 治験実施計画書第 1.0 版では，HER2 を標的とした TKI の治療歴がある患者を登録しないこととしていた。治験実施計画書第 4.0 版で，HER2 を標的としたすべての治療歴がある患者を登録しないこととした。

引用元：CTD 5.3.5.2-09_1479-0001 試験_c45076273_Table 11.4.2，3，5

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

表 7: 5 用量群別の治験薬の曝露状況－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 1－rTS

| | Zongertinib 120 mg QD | | Zongertinib 240 mg QD | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of patients (N, %) | 69 | 100.0 | 53 | 100.0 | 122 | 100.0 |
| Duration of treatment [months][1] | | | | | | |
| Median | 8.9 | | 10.3 | | 9.7 | |
| Q1 – Q3 | 6.7, 11.8 | | 8.1, 11.8 | | 6.9, 11.8 | |
| Range | 1 – 15 | | 1 – 15 | | 1 – 15 | |
| Duration of treatment (N, %) | | | | | | |
| ≤3 months | 6 | 8.7 | 4 | 7.5 | 10 | 8.2 |
| >3 months to 6 months | 10 | 14.5 | 3 | 5.7 | 13 | 10.7 |
| >6 months to 9 months | 20 | 29.0 | 9 | 17.0 | 29 | 23.8 |
| >9 months to 12 months | 17 | 24.6 | 25 | 47.2 | 42 | 34.4 |
| >12 months to 15 months | 15 | 21.7 | 12 | 22.6 | 27 | 22.1 |
| >15 months to 18 months | 1 | 1.4 | 0 | 0.0 | 1 | 0.8 |
| Time to discontinuation [months][1,2,3] | | | | | | |
| Median | 13.8 | | NC | | 12.4 | |
| Q1 – Q3 | 6.7, NC | | 8.1, NC | | 6.9, NC | |
| Dose intensity of zongertinib (%) | | | | | | |
| Mean (StD) | 96.9 (15.7) | | 88.1 (19.8) | | 93.1 (18.0) | |
| Median | 100.0 | | 99.8 | | 100.0 | |
| Q1 – Q3 | 98.4, 100.0 | | 77.2, 100.0 | | 96.0, 100.0 | |
| Range | 48 – 185 | | 33 – 100 | | 33 – 185 | |
| Dose reduction (N, %)[2] | | | | | | |
| 0 | 65 | 94.2 | 42 | 79.2 | 107 | 87.7 |
| 1 | 4 | 5.8 | 7 | 13.2 | 11 | 9.0 |
| 2 | 0 | 0.0 | 4 | 7.5 | 4 | 3.3 |
| Time to first dose reduction [days] | | | | | | |
| Median | 67.5 | | 54.0 | | 63.0 | |
| Q1 – Q3 | 50.5, 106.5 | | 23.0, 79.0 | | 36.0, 79.0 | |
| Range | 36 – 143 | | 16 – 106 | | 16 – 143 | |
| Time to first dose reduction [days][3] | | | | | | |
| Median | NC | | NC | | NC | |
| Q1 – Q3 | NC, NC | | NC, NC | | NC, NC | |
| Number of dose interruptions (N, %) | | | | | | |
| 0 | 42 | 60.9 | 26 | 49.1 | 68 | 55.7 |
| 1 | 21 | 30.4 | 16 | 30.2 | 37 | 30.3 |
| 2 | 5 | 7.2 | 7 | 13.2 | 12 | 9.8 |
| 3 | 0 | 0.0 | 3 | 5.7 | 3 | 2.5 |
| 4 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 7[4] | 0 | 0.0 | 1 | 1.9 | 1 | 0.8 |
| 8[4] | 1 | 1.4 | 0 | 0.0 | 1 | 0.8 |
| Time to first dose interruption [days] | | | | | | |
| Median | 110.0 | | 65.0 | | 91.0 | |
| Q1 – Q3 | 28.0, 194.0 | | 28.0, 243.0 | | 28.0, 227.0 | |
| Range | 13 – 295 | | 8 – 406 | | 8 – 406 | |
| Time to first dose interruption [days][3] | | | | | | |
| Median | NC | | 316 | | 318 | |
| Q1 – Q3 | 137, NC | | 65, NC | | 110, NC | |
| Individual dose interruptions (N) [5] | 39 | | 46 | | 85 | |
| Median duration [days] | 6.0 | | 9.0 | | 7.0 | |
| Q1 – Q3 | 2.0, 14.0 | | 3.0, 15.0 | | 2.0, 14.0 | |
| Range | 1 – 51 | | 1 – 148 | | 1 – 148 | |

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

NC：算出不能，Q1：第 1 四分位数，Q3：第 3 四分位数，QD：1 日 1 回，rTS：治験薬を投与された集団のうち，特に注目すべき HER2 TKD 変異を有する患者集団，StD：標準偏差

1 総投与期間は，治験薬の初回投与から最終投与までの期間を指す。計算する際に投与中断は考慮に入れていない。投与中断とは，投与量 0 mg が 1 日以上入力されたすべての場合と定義する。

2 ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群の患者では，治験実施計画書で 1 回のみの用量減量が許容されていた。

3 中央値，Q1 及び Q3 は，Kaplan-Meier 曲線より算出した［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験 _c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 11.5.2］。イベントの発生なくゾンゲルチニブの投与を中止した患者は，ゾンゲルチニブの最終投与日で打ち切った。

4 患者（#1156006002）は，治験薬の投与を 7 回中断した。理由は，6 回は有害事象，1 回は「その他の理由」であった。患者（#1410003004）は治験薬の投与を 8 回中断し，用量を 1 回減量した。理由は，5 回の中断は「その他の理由」，3 回の中断は有害事象であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験 _c41347760_Appendix 16.2.5_Listing 2.2］。

5 各患者が複数回投与中断した可能性がある。

引用元：CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 11.5.1～2，Appendix 16.2.5_Listing 2.2

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

表 7: 6 用量群別の治験薬の曝露状況－Beamion LUNG-1 試験, 第 Ib 相コホート 1（日本人集団）－rTS

| | Zongertinib 120 mg QD | | Zongertinib 240 mg QD | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of patients (N, %) | 9 | 100.0 | 9 | 100.0 | 18 | 100.0 |
| Duration of treatment [months][1] | | | | | | |
| Median | 8.5 | | 11.7 | | 9.4 | |
| Q1 – Q3 | 7.1, 11.8 | | 7.0, 13.1 | | 7.0, 12.4 | |
| Range | 1 – 14 | | 2 – 15 | | 1 – 15 | |
| Duration of treatment (N, %) | | | | | | |
| ≤3 months | 2 | 22.2 | 1 | 11.1 | 3 | 16.7 |
| >3 months to 6 months | 0 | 0.0 | 1 | 11.1 | 1 | 5.6 |
| >6 months to 9 months | 3 | 33.3 | 2 | 22.2 | 5 | 27.8 |
| >9 months to 12 months | 2 | 22.2 | 1 | 11.1 | 3 | 16.7 |
| >12 months to 15 months | 2 | 22.2 | 4 | 44.4 | 6 | 33.3 |
| >15 months to 18 months | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Time to discontinuation [months][1,2,3] | | | | | | |
| Median | 12.4 | | 12.4 | | 12.4 | |
| Q1 – Q3 | 7.1, NC | | 7.0, NC | | 7.0, NC | |
| Dose intensity of zongertinib (%) | | | | | | |
| Mean (StD) | 92.2 (12.2) | | 88.1 (23.4) | | 90.1 (18.2) | |
| Median | 100.0 | | 98.1 | | 99.5 | |
| Q1 – Q3 | 87, 100 | | 97.1, 100 | | 87.0, 100 | |
| Range | 71 – 100 | | 33 – 100 | | 33 – 100 | |
| Dose reduction (N, %)[2] | | | | | | |
| 0 | 8 | 88.9 | 9 | 100.0 | 17 | 94.4 |
| 1 | 1 | 11.1 | 0 | 0.0 | 1 | 5.6 |
| 2 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Time to first dose reduction [days][3] | | | | | | |
| Median | 143.0 | | − | | 143.0 | |
| Q1 – Q3 | 143.0, 143.0 | | − | | 143.0, 143.0 | |
| Range | 143 – 143 | | − | | 143 – 143 | |
| Time to first dose reduction [days][3] | | | | | | |
| Median | NC | | NC | | NC | |
| Q1 – Q3 | NC, NC | | NC, NC | | NC, NC | |
| Number of dose interruptions (N, %) | | | | | | |
| 0 | 5 | 55.6 | 4 | 44.4 | 9 | 50.0 |
| 1 | 3 | 33.3 | 3 | 33.3 | 6 | 33.3 |
| 2 | 1 | 11.1 | 2 | 22.2 | 3 | 16.7 |
| 3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 4 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Time to first dose interruption [days][3] | | | | | | |
| Median | 71.5 | | 297.0 | | 191.0 | |
| Q1 – Q3 | 14.5, 202.5 | | 191.0, 309.0 | | 16.0, 297.0 | |
| Range | 13 – 278 | | 15 – 406 | | 13 – 406 | |
| Time to first dose interruption [days][3] | | | | | | |
| Median | NC | | 309 | | 309 | |
| Q1 – Q3 | 127, NC | | 297, 406 | | 191, NC | |
| Individual dose interruptions (N) [4] | | | | | | |
| Median duration [days] | 6.0 | | 11.0 | | 8.0 | |
| Q1 – Q3 | 3.0, 9.0 | | 4.0, 22.0 | | 3.5, 15.5 | |
| Range | 1 – 16 | | 2 – 148 | | 1 – 148 | |

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

NC：算出不能，Q1：第 1 四分位数，Q3：第 3 四分位数，QD：1 日 1 回，rTS：治験薬を投与された集団のうち，特に注目すべき HER2 TKD 変異を有する患者集団，StD：標準偏差
1 総投与期間は，治験薬の初回投与から最終投与までの期間を指す。計算する際に投与中断は考慮に入れていない。投与中断とは，投与量 0 mg が 1 日以上入力されたすべての場合と定義する。
2 ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群の患者では，治験実施計画書で 1 回のみの用量減量が許容されていた。
3 中央値，Q1 及び Q3 は，Kaplan-Meier 曲線より算出した［CTD 5.3.5.2-09_1479-0001 試験_c45076273_Table 11.5.2］。イベントの発生なくゾンゲルチニブの投与を中止した患者は，ゾンゲルチニブの最終投与日で打ち切った。
4 各患者が複数回投与中断した可能性がある。

引用元：CTD 5.3.5.2-09_1479-0001 試験_c45076273_Table 11.5.1～2

表 7: 7 用量群別の確定された OR 及び最良総合効果（RECIST 第 1.1 版，中央独立判定による評価）－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 1－rTS

| | Zongertinib | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 120 mg QD | | 240 mg QD | |
| Number of patients (N, %) | 69 | 100.0 | 53 | 100.0 |
| Patients with objective response (N, %) | 50 | 72.5 | 44 | 83.0 |
| 95% CI (%)[1] | 61.0, 81.6 | | 70.8, 90.8 | |
| Best overall response (N, %) | | | | |
| Complete response (CR) | 2 | 2.9 | 1 | 1.9 |
| Partial response (PR) | 48 | 69.6 | 43 | 81.1 |
| Stable disease (SD) | 16 | 23.2 | 9 | 17.0 |
| Progressive disease (PD) | 1 | 1.4 | 0 | 0.0 |
| Not evaluable | 2 | 2.9 | 0 | 0.0 |

CI：信頼区間，CR：完全奏効，OR：客観的奏効，PD：進行，PR：部分奏効，QD：1 日 1 回，RECIST：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン，rTS：治験薬を投与された集団のうち，特に注目すべき HER2 TKD 変異を有する患者集団，SD：安定，TSAP：統計解析計画書
TSAP［CTD 5.3.5.2-06_1479-0001 試験_c38057979］に従い，PD 又は打ち切り後の奏効は無視した。
1 Wilson CI

引用元：CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 11.7.1～2

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

表 7: 8 用量群別の確定された OR 及び最良総合効果（RECIST 第 1.1 版，中央独立判定による評価）－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 1（日本人集団）－rTS

| | Zongertinib | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 120 mg QD | | 240 mg QD | |
| Number of patients (N, %) | 9 | 100.0 | 9 | 100.0 |
| Patients with objective response (N, %) | 7 | 77.8 | 7 | 77.8 |
| 95% CI (%)[1] | 45.3, 93.7 | | 45.3, 93.7 | |
| Best overall response (N, %) | | | | |
| Complete response (CR) | 1 | 11.1 | 1 | 11.1 |
| Partial response (PR) | 6 | 66.7 | 6 | 66.7 |
| Stable disease (SD) | 2 | 22.2 | 2 | 22.2 |
| Progressive disease (PD) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Not evaluable | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |

CI：信頼区間，CR：完全奏効，OR：客観的奏効，PD：進行，PR：部分奏効，QD：1 日 1 回，RECIST：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン，rTS：治験薬を投与された集団のうち，特に注目すべき HER2 TKD 変異を有する患者集団，SD：安定，TSAP：統計解析計画書

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

1 Wilson CI

引用元：CTD 5.3.5.2-09_1479-0001 試験_c45076273_Table 11.7.1～2

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

表 7: 9 用量群別の DOR（RECIST 第 1.1 版，中央独立判定による評価）－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 1－rTS

| | Zongertinib | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 120 mg QD | | 240 mg QD | |
| Patients with confirmed objective response (N, %) | 50 | 100.0 | 44 | 100.0 |
| Patients with event (N, %) | 14 | 28.0 | 22 | 50.0 |
| Documented progression | 13 | 26.0 | 19 | 43.2 |
| Death | 1 | 2.0 | 3 | 6.8 |
| Patients censored (N, %)[1] | 36 | 72.0 | 22 | 50.0 |
| No baseline assessment | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| No post-baseline assessment | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| New anti-cancer therapy | 4 | 8.0 | 8 | 18.2 |
| Two consecutive missed assessments | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Early discontinuation | 6 | 12.0 | 0 | 0.0 |
| Treatment completion | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Treatment ongoing | 26 | 52.0 | 14 | 31.8 |
| Duration of response by Kaplan-Meier estimates [months] | | | | |
| Q1 | 4.34 | | 6.24 | |
| Median | NC | | 8.58 | |
| (95% CI) | 6.93, NC | | 7.10, 9.73 | |
| Q3 | NC | | 10.55 | |
| DOR ≥6 months by Kaplan-Meier estimates, percentage (95% CI) | 71 (54, 82) | | 75 (58, 86) | |
| Time to objective response [months] | | | | |
| Median (Q1 – Q3) | 1.38 (1.28, 2.79) | | 1.38 (1.33, 1.41) | |
| Mean (StD) | 2.38 (1.78) | | 2.02 (1.49) | |
| Observed duration of response [months] (N, %) | | | | |
| <3 | 8 | 16.0 | 6 | 13.6 |
| ≥3 to <6 | 23 | 46.0 | 12 | 27.3 |
| ≥6 | 19 | 38.0 | 26 | 59.1 |
| ≥9 | 8 | 16.0 | 10 | 22.7 |
| ≥12 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Ongoing responders with observed duration of response <6 months (N, %) | 13 | 26.0 | 2 | 4.5 |

CI：信頼区間，DOR：奏効期間，Q1：第 1 四分位数，Q3：第 3 四分位数，QD：1 日 1 回，RECIST：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン，rTS：治験薬を投与された集団のうち，特に注目すべき HER2 TKD 変異を有する患者集団，StD：標準偏差

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

引用元：CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 11.7.2～3，5

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

表 7: 10 用量群別の DOR（RECIST 第 1.1 版，中央独立判定による評価）－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 1（日本人集団）－rTS

| | Zongertinib | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 120 mg QD | | 240 mg QD | |
| Patients with confirmed objective response (N, %) | 7 | 100.0 | 7 | 100.0 |
| Patients with event (N, %) | 1 | 14.3 | 3 | 42.9 |
| Documented progression | 1 | 14.3 | 3 | 42.9 |
| Death | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Patients censored (N, %)[1] | 6 | 85.7 | 4 | 57.1 |
| No baseline assessment | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| No post-baseline assessment | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| New anti-cancer therapy | 0 | 0.0 | 3 | 42.9 |
| Two consecutive missed assessments | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Early discontinuation | 3 | 42.9 | 0 | 0.0 |
| Treatment completion | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Treatment ongoing | 3 | 42.9 | 1 | 14.3 |
| Duration of response by Kaplan-Meier estimates [months] | | | | |
| Q1 | 5.55 | | 5.52 | |
| Median | NC | | 9.69 | |
| (95% CI) | 5.55, NC | | 2.79, NC | |
| Q3 | NC | | NC | |
| DOR ≥6 months by Kaplan-Meier estimates, percentage (95% CI) | 67 (5, 95) | | 71 (26, 92) | |
| Time to objective response [months] | | | | |
| Median (Q1 – Q3) | 1.38 (1.28, 1.45) | | 1.38 (1.38, 1.41) | |
| Mean (StD) | 1.57 (0.56) | | 2.16 (2.05) | |
| Observed duration of response [months] (N, %) | | | | |
| <3 | 1 | 14.3 | 1 | 14.3 |
| ≥3 to <6 | 4 | 57.1 | 2 | 28.6 |
| ≥6 | 2 | 28.6 | 4 | 57.1 |
| ≥9 | 2 | 28.6 | 3 | 42.9 |
| ≥12 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Ongoing responders with observed duration of response <6 months (N, %) | 2 | 28.6 | 0 | 0.0 |

DOR：奏効期間，QD：1 日 1 回，RECIST：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン，rTS：治験薬を投与された集団のうち，特に注目すべき HER2 TKD 変異を有する患者集団

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

引用元：CTD 5.3.5.2-09_1479-0001 試験_c45076273_Table 11.7.2～3，5

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

表 7: 11 用量群別のDOR（RECIST第1.1版, 中央独立判定による評価）のKaplan-Meier推定値－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 1－rTS

| | Zongertinib | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 120 mg QD | | | | | | 240 mg QD | | | | | |
| | | Event | | Censored | | | | Event | | Censored | | |
| Time [months] | Number at risk[1] | N | % | N | % | Probability of ongoing response (95% CI)[2] | Number at risk[1] | N | % | N | % | Probability of ongoing response (95% CI)[2] |
| 0 | 50 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1.00 (1.00, 1.00) | 44 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1.00 (1.00, 1.00) |
| 1 | 50 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1.00 (1.00, 1.00) | 44 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1.00 (1.00, 1.00) |
| 2 | 47 | 0 | 0.0 | 3 | 6.0 | 1.00 (1.00, 1.00) | 44 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1.00 (1.00, 1.00) |
| 3 | 42 | 3 | 6.0 | 5 | 10.0 | 0.93 (0.81, 0.98) | 38 | 3 | 6.8 | 3 | 6.8 | 0.93 (0.79, 0.98) |
| 4 | 40 | 5 | 10.0 | 5 | 10.0 | 0.89 (0.76, 0.95) | 36 | 5 | 11.4 | 3 | 6.8 | 0.88 (0.73, 0.95) |
| 5 | 27 | 11 | 22.0 | 12 | 24.0 | 0.74 (0.58, 0.85) | 32 | 7 | 15.9 | 5 | 11.4 | 0.83 (0.68, 0.92) |
| 6 | 19 | 12 | 24.0 | 19 | 38.0 | 0.71 (0.54, 0.82) | 26 | 10 | 22.7 | 8 | 18.2 | 0.75 (0.58, 0.86) |
| 7 | 13 | 13 | 26.0 | 24 | 48.0 | 0.66 (0.48, 0.79) | 21 | 12 | 27.3 | 11 | 25.0 | 0.69 (0.52, 0.81) |
| 8 | 13 | 13 | 26.0 | 24 | 48.0 | 0.66 (0.48, 0.79) | 20 | 13 | 29.5 | 11 | 25.0 | 0.66 (0.48, 0.79) |
| 9 | 8 | 14 | 28.0 | 28 | 56.0 | 0.60 (0.40, 0.76) | 10 | 18 | 40.9 | 16 | 36.4 | 0.46 (0.27, 0.63) |
| 10 | 6 | 14 | 28.0 | 30 | 60.0 | 0.60 (0.40, 0.76) | 4 | 21 | 47.7 | 19 | 43.2 | 0.30 (0.13, 0.49) |
| 11 | 6 | 14 | 28.0 | 30 | 60.0 | 0.60 (0.40, 0.76) | 2 | 22 | 50.0 | 20 | 45.5 | 0.23 (0.07, 0.43) |
| 12 | 0 | 14 | 28.0 | 36 | 72.0 | 0.60 (0.40, 0.76) | 0 | 22 | 50.0 | 22 | 50.0 | 0.23 (0.07, 0.43) |

CI : 信頼区間，DOR : 奏効期間，QD : 1 日 1 回，RECIST : 固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン，rTS : 治験薬を投与された集団のうち，特に注目すべき HER2 TKD 変異を有する患者集団

1 リスク人数：各期間に登録している患者の累積人数

2 各タイムポイントの月数以上の DOR が認められた奏効者の割合の Kaplan-Meier 推定値

引用元：CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 11.7.3

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

表 7: 12 用量群別のDOR（RECIST第1.1版, 中央独立判定による評価）のKaplan-Meier推定値－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 1（日本人集団）－rTS

| | Zongertinib | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 120 mg QD | | | | | | 240 mg QD | | | | | |
| | | Event | | Censored | | | | Event | | Censored | | |
| Time [months] | Number at risk[1] | N | % | N | % | Probability of ongoing response (95% CI)[2] | Number at risk[1] | N | % | N | % | Probability of ongoing response (95% CI)[2] |
| 0 | 7 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1.00 (1.00, 1.00) | 7 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1.00 (1.00, 1.00) |
| 1 | 7 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1.00 (1.00, 1.00) | 7 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1.00 (1.00, 1.00) |
| 2 | 6 | 0 | 0.0 | 1 | 14.3 | 1.00 (1.00, 1.00) | 7 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1.00 (1.00, 1.00) |
| 3 | 6 | 0 | 0.0 | 1 | 14.3 | 1.00 (1.00, 1.00) | 6 | 1 | 14.3 | 0 | 0.0 | 0.86 (0.33, 0.98) |
| 4 | 6 | 0 | 0.0 | 1 | 14.3 | 1.00 (1.00, 1.00) | 6 | 1 | 14.3 | 0 | 0.0 | 0.86 (0.33, 0.98) |
| 5 | 6 | 0 | 0.0 | 1 | 14.3 | 1.00 (1.00, 1.00) | 6 | 1 | 14.3 | 0 | 0.0 | 0.86 (0.33, 0.98) |
| 6 | 2 | 1 | 14.3 | 4 | 57.1 | 0.67 (0.05, 0.95) | 4 | 2 | 28.6 | 1 | 14.3 | 0.71 (0.26, 0.92) |
| 7 | 2 | 1 | 14.3 | 4 | 57.1 | 0.67 (0.05, 0.95) | 4 | 2 | 28.6 | 1 | 14.3 | 0.71 (0.26, 0.92) |
| 8 | 2 | 1 | 14.3 | 4 | 57.1 | 0.67 (0.05, 0.95) | 4 | 2 | 28.6 | 1 | 14.3 | 0.71 (0.26, 0.92) |
| 9 | 2 | 1 | 14.3 | 4 | 57.1 | 0.67 (0.05, 0.95) | 3 | 2 | 28.6 | 2 | 28.6 | 0.71 (0.26, 0.92) |
| 10 | 1 | 1 | 14.3 | 5 | 71.4 | 0.67 (0.05, 0.95) | 1 | 3 | 42.9 | 3 | 42.9 | 0.48 (0.08, 0.81) |
| 11 | 1 | 1 | 14.3 | 5 | 71.4 | 0.67 (0.05, 0.95) | 1 | 3 | 42.9 | 3 | 42.9 | 0.48 (0.08, 0.81) |
| 12 | 0 | 1 | 14.3 | 6 | 85.7 | 0.67 (0.05, 0.95) | 0 | 3 | 42.9 | 4 | 57.1 | 0.48 (0.08, 0.81) |

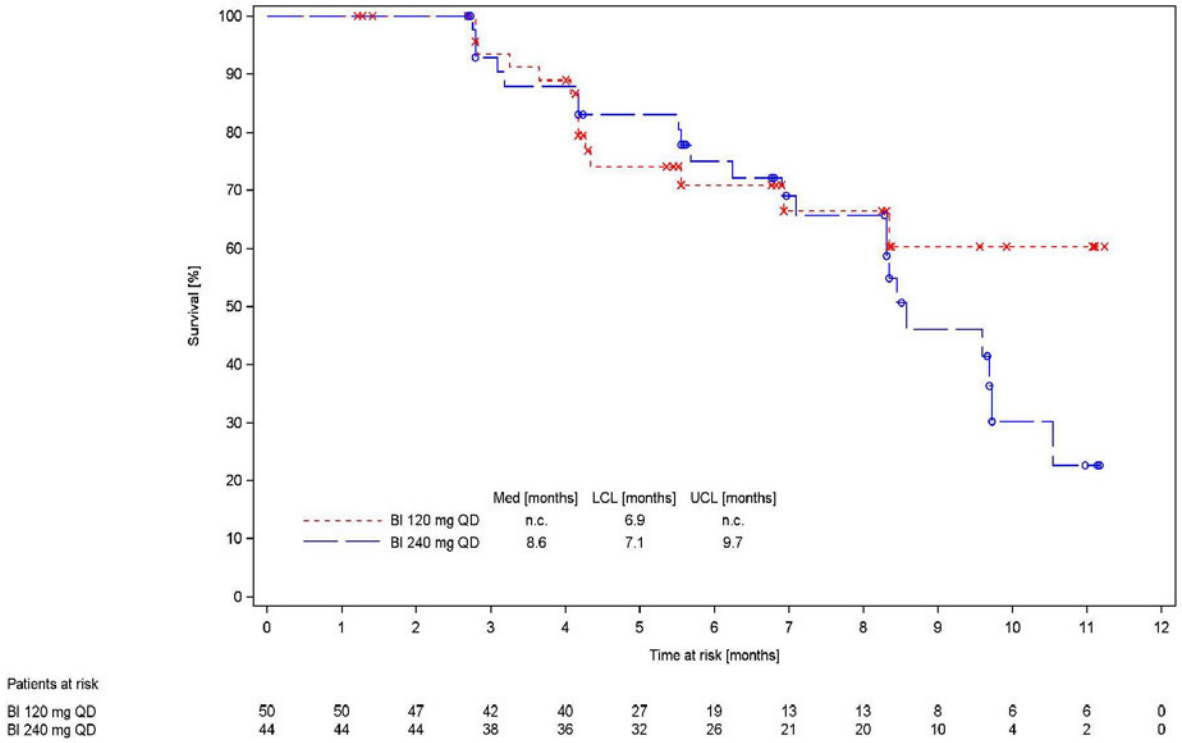
CI : 信頼区間，DOR : 奏効期間，QD : 1 日 1 回，RECIST : 固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン，rTS : 治験薬を投与された集団のうち，特に注目すべき HER2 TKD 変異を有する患者集団

1 リスク人数：各期間に登録している患者の累積人数

2 各タイムポイントの月数以上の DOR が認められた奏効者の割合の Kaplan-Meier 推定値

引用元：CTD 5.3.5.2-091479-0001 試験_c45076273_Table 11.7.3

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

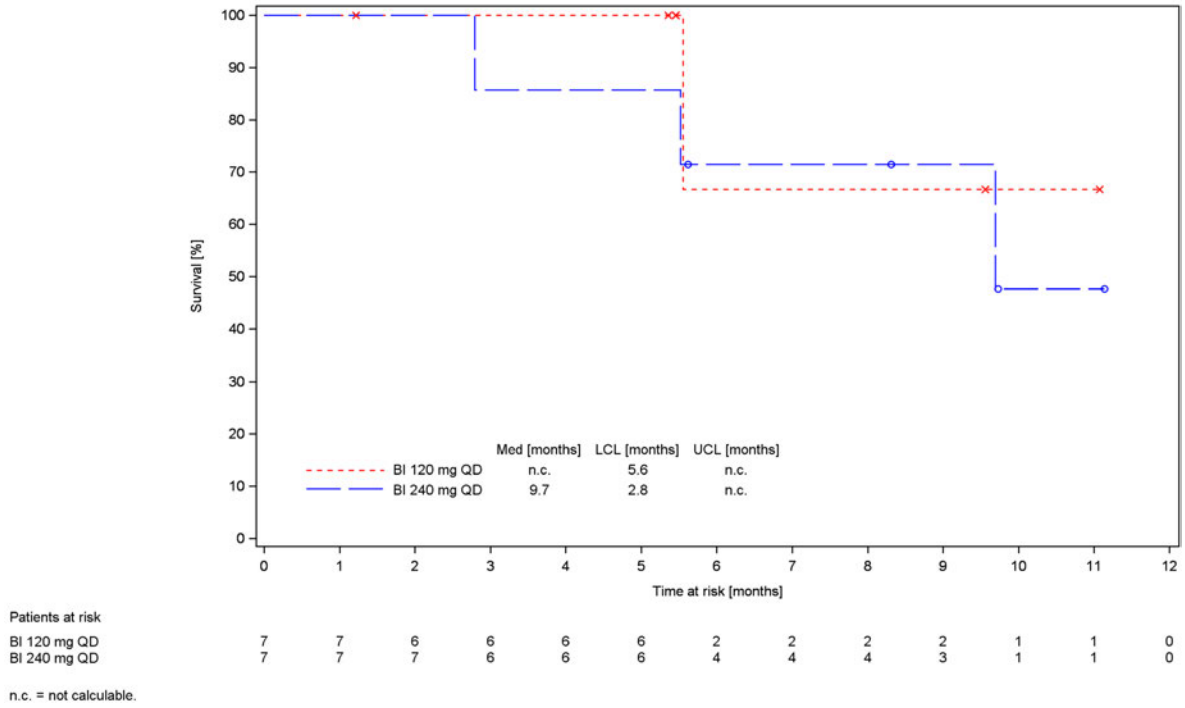



DOR：奏効期間，LCL：下方管理限界，Med：中央値，n.c.：算出せず，QD：1 日 1 回，RECIST：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン，rTS：治験薬を投与された集団のうち，特に注目すべき HER2 TKD 変異を有する患者集団，UCL：上方管理限界

引用元：CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Figure 11.7.4

図 7: 1 用量群別の DOR（RECIST 第 1.1 版，中央独立判定による評価）の Kaplan-Meier 曲線－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 1－rTS

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




DOR：奏効期間，LCL：下方管理限界，Med：中央値，n.c.：算出せず，QD：1 日 1 回，RECIST：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン，rTS：治験薬を投与された集団のうち，特に注目すべき HER2 TKD 変異を有する患者集団，UCL：上方管理限界

引用元：CTD 5.3.5.2-09_1479-0001 試験_c45076273_Figure 11.7.4

図 7: 2 用量群別の DOR（RECIST 第 1.1 版，中央独立判定による評価）の Kaplan-Meier 曲線－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 1（日本人集団）－rTS

表 7: 13 用量群別の DC 及び DC 期間（RECIST 第 1.1 版，中央独立判定による評価）－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 1－rTS

| | Zongertinib | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 120 mg QD | | 240 mg QD | |
| Number of patients (N, %) | 69 | 100.0 | 53 | 100.0 |
| Patients with disease control (N, %) | 66 | 95.7 | 53 | 100.0 |
| 95% CI (%)[1] | 88.0, 98.5 | | 93.2, 100.0 | |
| Duration of disease control by Kaplan-Meier estimates [months] | | | | |
| Q1 | 5.55 | | 6.90 | |
| Median | NC | | 9.69 | |
| 95% CI | 8.25, NC | | 8.31, 11.73 | |
| Q3 | NC | | NC | |

CI：信頼区間，DC：病勢コントロール，NC：患者数及び/又はイベント数が十分ではないため算出不能，Q1：第 1 四分位数，Q3：第 3 四分位数，QD：1 日 1 回，RECIST：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン，rTS：治験薬を投与された集団のうち，特に注目すべき HER2 TKD 変異を有する患者集団

1 Wilson CI

引用元：CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 11.7.6

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

表 7: 14 用量群別の DC 及び DC 期間（RECIST 第 1.1 版，中央独立判定による評価）－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 1（日本人集団）－rTS

| | Zongertinib | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 120 mg QD | | 240 mg QD | |
| Number of patients (N, %) | 9 | 100.0 | 9 | 100.0 |
| Patients with disease control (N, %) | 9 | 100.0 | 9 | 100.0 |
| 95% CI (%)[1] | 70.1, 100.0 | | 70.1, 100.0 | |
| Duration of disease control by Kaplan-Meier estimates [months] | | | | |
| Q1 | 8.44 | | 5.52 | |
| Median | NC | | 11.04 | |
| 95% CI | 6.77, NC | | 4.07, NC | |
| Q3 | NC | | NC | |

CI：信頼区間，DC：病勢コントロール，NC：患者数及び/又はイベント数が十分ではないため算出不能，Q1：第 1 四分位数，Q3 : 第 3 四分位数，QD : 1 日 1 回，RECIST : 固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン，rTS：治験薬を投与された集団のうち，特に注目すべき HER2 TKD 変異を有する患者集団

1 Wilson CI

引用元：CTD 5.3.5.2-09_1479-0001 試験_c45076273_Table 11.7.6

表 7: 15 ベースライン時に CNS 病変を有する患者の用量群別の確定された OR 及び最良総合効果（RANO-BM）－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 1－rTS

| | Zongertinib | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 120 mg QD | | 240 mg QD | |
| Number of RANO-BM eligible patients (N, %) | 24 | 100.0 | 22 | 100.0 |
| Patients with objective response (N, %) | 10 | 41.7 | 10 | 45.5 |
| 95% CI (%)[1] | 24.5, 61.2 | | 26.9, 65.3 | |
| Best overall response (N, %) | | | | |
| Complete response (CR) | 4 | 16.7 | 4 | 18.2 |
| Partial response (PR) | 6 | 25.0 | 6 | 27.3 |
| Stable disease (SD) | 11 | 45.8 | 10 | 45.5 |
| Progressive disease (PD) | 1 | 4.2 | 1 | 4.5 |
| Not evaluable | 2 | 8.3 | 1 | 4.5 |

CI：信頼区間，CNS：中枢神経系，CR：完全奏効，OR：客観的奏効，PD：進行，PR：部分奏効，QD：1 日 1 回，RANO-BM：Response assessment in neuro-oncology 脳転移基準，rTS：治験薬を投与された集団のうち，特に注目すべき HER2 TKD 変異を有する患者集団，SD：安定，TSAP：統計解析計画書

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

1 Wilson CI

引用元：CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 11.7.14～15

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

表 7: 16 ベースライン時に CNS 病変を有する患者の用量群別の確定された OR 及び最良総合効果（RANO-BM）－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 1（日本人集団）－rTS

| | Zongertinib | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 120 mg QD | | 240 mg QD | |
| Number of RANO-BM eligible patients (N, %) | 2 | 100.0 | 7 | 100.0 |
| Patients with objective response (N, %) | 1 | 50.0 | 3 | 42.9 |
| 95% CI (%)[1] | 9.5, 90.5 | | 15.8, 75.0 | |
| Best overall response (N, %) | | | | |
| Complete response (CR) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Partial response (PR) | 1 | 50.0 | 3 | 42.9 |
| Stable disease (SD) | 1 | 50.0 | 4 | 57.1 |
| Progressive disease (PD) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Not evaluable | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |

CI：信頼区間，CNS：中枢神経系，CR：完全奏効，OR：客観的奏効，PD：進行，PR：部分奏効，QD：1 日 1 回，RANO-BM：Response assessment in neuro-oncology 脳転移基準，rTS：治験薬を投与された集団のうち，特に注目すべき HER2 TKD 変異を有する患者集団，SD：安定，TSAP：統計解析計画書
TSAP［CTD 5.3.5.2-06_1479-0001 試験_c38057979］に従い，PD 又は打ち切り後の奏効は無視した。
1 Wilson CI

引用元：CTD 5.3.5.2-09_1479-0001 試験_c45076273_Table 11.7.14～15

表 7: 17 ベースライン時に CNS 病変を有する患者での用量群別の DC 及び DC 期間（RANO-BM）－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 1－rTS

| | Zongertinib | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 120 mg QD | | 240 mg QD | |
| Number of RANO-BM eligible patients (N, %) | 24 | 100.0 | 22 | 100.0 |
| Patients with disease control (N, %) | 21 | 87.5 | 20 | 90.9 |
| 95% CI (%)[1] | 69.0, 95.7 | | 72.2, 97.5 | |
| Duration of disease control [months][2] | | | | |
| Q1 | 6.80 | | 5.49 | |
| Median | 12.29 | | 9.96 | |
| 95% CI | 4.47, NC | | 5.49, 12.39 | |
| Q3 | NC | | 12.39 | |

CI：信頼区間，CNS：中枢神経系，DC：病勢コントロール，NC：患者数及び/又はイベント数が十分ではないため算出不能，Q1：第 1 四分位数，Q3：第 3 四分位数，QD：1 日 1 回，RANO-BM：Response assessment in neuro-oncology 脳転移基準，rTS：治験薬を投与された集団のうち，特に注目すべき HER2 TKD 変異を有する患者集団
1 Wilson CI
2 Kaplan-Meier 推定値

引用元：CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 11.7.16

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

表 7: 18 ベースライン時に CNS 病変を有する患者での用量群別の DC 及び DC 期間（RANO-BM）－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 1（日本人集団）－rTS

| | Zongertinib | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 120 mg QD | | 240 mg QD | |
| Number of RANO-BM eligible patients (N, %) | 2 | 100.0 | 7 | 100.0 |
| Patients with disease control (N, %) | 2 | 100.0 | 7 | 100.0 |
| 95% CI (%)[1] | 34.2, 100.0 | | 64.6, 100.0 | |
| Duration of disease control [months][2] | | | | |
| Q1 | 8.28 | | 4.14 | |
| Median | 8.28 | | 8.95 | |
| 95% CI | NC, NC | | 4.07, 12.39 | |
| Q3 | 8.28 | | 12.39 | |

CI：信頼区間，CNS：中枢神経系，DC：病勢コントロール，NC：患者数及び/又はイベント数が十分ではないため算出不能, Q1 : 第 1 四分位数, Q3 : 第 3 四分位数, QD : 1 日 1 回, RANO-BM : Response assessment in neuro-oncology 脳転移基準，rTS：治験薬を投与された集団のうち，特に注目すべき HER2 TKD 変異を有する患者集団

1 Wilson CI

2 Kaplan-Meier 推定値

引用元：CTD 5.3.5.2-09_1479-0001 試験_c45076273_Table 11.7.16

表 7: 19 用量群別の PFS（RECIST 第 1.1 版，中央独立判定による評価）－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 1－rTS

| | Zongertinib | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 120 mg QD | | 240 mg QD | |
| Number of patients (N, %) | 69 | 100.0 | 53 | 100.0 |
| PFS time [months] | | | | |
| Q1 | 5.55 | | 6.90 | |
| Median (95% CI) | NC (8.25, NC) | | 9.69 (8.31, 11.73) | |
| Q3 | NC | | NC | |
| Probability of being alive and progression free at 6 months (95% CI) | 0.71 (0.58, 0.81) | | 0.79 (0.65, 0.88) | |
| Patients with PFS event (N, %) | 25 | 36.2 | 29 | 54.7 |
| Documented progression | 23 | 33.3 | 25 | 47.2 |
| Death | 2 | 2.9 | 4 | 7.5 |
| Patients censored (N, %)[1] | 44 | 63.8 | 24 | 45.3 |
| No baseline assessment | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| No post-baseline assessment | 2 | 2.9 | 0 | 0.0 |
| New anti-cancer therapy | 5 | 7.2 | 8 | 15.1 |
| Two consecutive missed assessments | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Early discontinuation | 7 | 10.1 | 1 | 1.9 |
| Treatment completion | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Treatment ongoing[2] | 30 | 43.5 | 15 | 28.3 |

CI：信頼区間，NC：患者数及び/又はイベント数が十分ではないため算出不能，PFS：無増悪生存期間，Q1：第 1 四分位数，Q3 : 第 3 四分位数，QD : 1 日 1 回，RECIST : 固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン，rTS：治験薬を投与された集団のうち，特に注目すべき HER2 TKD 変異を有する患者集団

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

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

引用元：CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 11.7.7～8，10

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

表 7: 20 用量群別の PFS（RECIST 第 1.1 版，中央独立判定による評価）－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 1（日本人集団）－rTS

| | Zongertinib | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 120 mg QD | | 240 mg QD | |
| Number of patients (N, %) | 9 | 100.0 | 9 | 100.0 |
| PFS time [months] | | | | |
| Q1 | 8.44 | | 5.52 | |
| Median (95% CI) | NC (6.77, NC) | | 11.04 (4.07, NC) | |
| Q3 | NC | | NC | |
| Probability of being alive and progression free at 6 months (95% CI) | 1.00 (1.00, 1.00) | | 0.75 (0.31, 0.93) | |
| Patients with PFS event (N, %) | 2 | 22.2 | 4 | 44.4 |
| Documented progression | 2 | 22.2 | 4 | 44.4 |
| Death | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Patients censored (N, %)[1] | 7 | 77.8 | 5 | 55.6 |
| No baseline assessment | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| No post-baseline assessment | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| New anti-cancer therapy | 0 | 0.0 | 3 | 33.3 |
| Two consecutive missed assessments | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Early discontinuation | 3 | 33.3 | 1 | 11.1 |
| Treatment completion | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Treatment ongoing[2] | 4 | 44.4 | 1 | 11.1 |

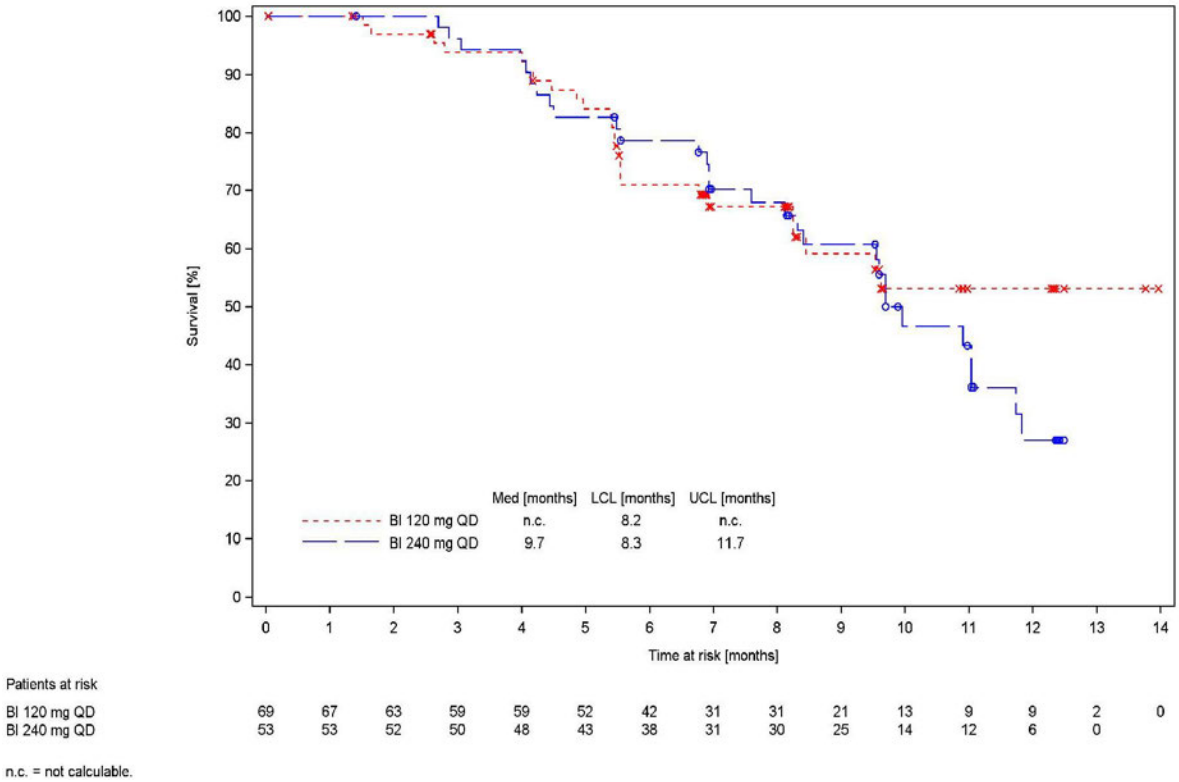
CI：信頼区間，NC：患者数及び/又はイベント数が十分ではないため算出不能，PFS：無増悪生存期間，Q1：第 1 四分位数，Q3：第 3 四分位数，QD：1 日 1 回，RECIST：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン，rTS：治験薬を投与された集団のうち，特に注目すべき HER2 TKD 変異を有する患者集団

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

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

引用元：CTD 5.3.5.2-09_1479-0001 試験_c45076273_Table 11.7.7～8，10

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



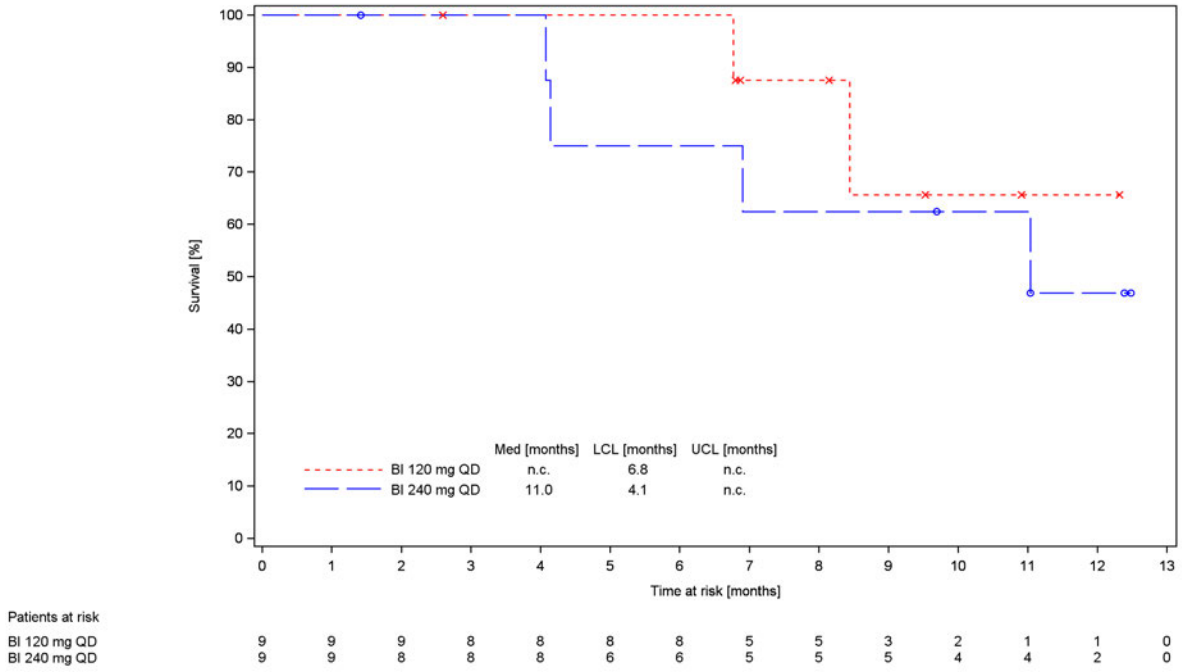

n.c. = not calculable.

LCL：下方管理限界，Med：中央値，n.c.：算出せず，QD：1 日 1 回，RECIST：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン，rTS：治験薬を投与された集団のうち，特に注目すべき HER2 TKD 変異を有する患者集団，UCL：上方管理限界

引用元：CTD 5.3.5.2-02_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Figure 11.7.9

図 7: 3　用量群別の無増悪生存率（RECIST 第 1.1 版，中央独立判定による評価）－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 1－rTS

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




LCL：下方管理限界，Med：中央値，n.c.：算出せず，QD：1 日 1 回，RECIST：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン，rTS：治験薬を投与された集団のうち，特に注目すべき HER2 TKD 変異を有する患者集団，UCL：上方管理限界

引用元：CTD 5.3.5.2-09_1479-0001 試験_c45076273_Figure 11.7.9

図 7: 4 用量群別の無増悪生存率（RECIST 第 1.1 版，中央独立判定による評価）－Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相コホート 1（日本人集団）－rTS

**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：** | 2.7.4 臨床的安全性の概要 |
| **文書作成日：** | 10 January 2025 |



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

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

目　次

目　次 ..... 2
略号一覧表 ..... 5
1. 医薬品への曝露 ..... 7
1.1 総括的安全性評価計画および安全性試験の記述 ..... 7
1.1.1 総括的安全性評価計画 ..... 11
1.1.2 安全性を評価した臨床試験 ..... 13
1.1.2.1 Beamion LUNG-1（1479-0001）試験 ..... 13
1.1.2.2 1479-0003 試験 ..... 14
1.1.2.3 1479-0004 試験 ..... 14
1.1.2.4 1479-0006 試験 ..... 14
1.1.2.5 1479-0010 試験 ..... 14
1.1.2.6 1479-0011 試験 ..... 14
1.1.2.7 1479-0014 試験 ..... 15
1.1.2.8 1479-0015 試験 ..... 15
1.1.2.9 1479-0019 試験 ..... 15
1.2 全般的な曝露状況 ..... 15
1.2.1 曝露状況－Beamion LUNG-1 試験－第 Ib 相コホート 1 及び全対象集団 ..... 15
1.2.2 曝露状況－Beamion LUNG-1 試験第 Ib 相コホート 3，4 及び 5（補助データ） ..... 22
1.2.3 曝露量－健康被験者を対象とした試験 ..... 22
1.3 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性 ..... 23
1.3.1 患者の内訳，人口統計学的特性及びその他の特性 – Beamion LUNG-1 試験 – 第 Ib 相コホート 1 及び全対象集団 ..... 23
1.3.2 患者の内訳及び人口統計学的特性 – Beamion LUNG-1 試験 – 第 Ib 相コホート 3，4 及び 5（補助データ） ..... 32
1.3.3 被験者の内訳及び人口統計学的特性 – 健康被験者を対象とした試験 ..... 34
2. 有害事象 ..... 35
2.1 有害事象の解析 – Beamion LUNG-1 試験 – 第 Ib 相コホート 1 及び全対象集団 ..... 35
2.1.1 有害事象の要約 ..... 35
2.1.2 比較的よくみられる有害事象 ..... 41
2.1.3 治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象 ..... 46
2.1.4 その他の重要な有害事象 ..... 52
2.1.4.1 治験薬の投与中断に至った有害事象 ..... 52
2.1.4.2 治験薬の用量減量に至った有害事象 ..... 56
2.1.4.3 治験薬の投与中止に至った有害事象 ..... 60
2.1.5 死亡を含む重篤な有害事象 ..... 66
2.1.5.1 死亡 ..... 66
2.1.5.2 重篤な有害事象 ..... 70

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

2.1.6 患者報告による症候性の有害事象及び全体的な副作用の影響 ..... 78
2.1.7 用量選択に関する複数の解析時点の有害事象データの要約 ..... 79
2.1.8 器官別または症候群別有害事象の解析 ..... 79
2.1.8.1 AESI ..... 79
2.1.8.2 UDAEC ..... 84
2.1.8.2.1 UDAEC の下痢 ..... 97
2.1.8.2.2 UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見 ..... 105
2.1.8.2.3 UDAEC の発疹 ..... 113
2.1.8.2.4 UDAEC の血液毒性：白血球減少症，血小板減少症，赤血球減少症 119
2.2 有害事象 – Beamion LUNG-1 試験 –コホート 3（補助データ） ..... 137
2.2.1 有害事象の要約 ..... 137
2.2.2 死亡及び重篤な有害事象 ..... 137
2.3 有害事象 – Beamion LUNG-1 試験 –コホート 4（補助データ） ..... 138
2.3.1 有害事象の要約 ..... 138
2.3.2 死亡及び重篤な有害事象 ..... 139
2.4 有害事象 – Beamion LUNG-1 試験 –コホート 5（補助データ） ..... 139
2.4.1 有害事象の要約 ..... 139
2.4.2 死亡及び重篤な有害事象 ..... 140
2.5 健康被験者を対象とした試験での有害事象 ..... 141
2.6 個別有害事象の文章による説明 ..... 141
2.7 副作用 ..... 141
2.8 最新のカットオフデータに基づく安全性の結果 ..... 142
2.8.1 有害事象の要約 ..... 142
2.8.1.1 有害事象の要約－SAF-1，SAF-2，及び SAF-3 ..... 142
2.8.1.2 有害事象の要約－Beamion Lung-1 試験第 Ib 相コホート 1～5（120 mg QD） ..... 145
2.8.1.3 有害事象の要約－Beamion Lung-1 試験第 Ib 相コホート 1～5（120 mg QD 及び 240 mg QD） ..... 146
2.8.1.4 日本人集団 ..... 148
3. 臨床検査値の評価 ..... 150
3.1 肝機能検査値 – Beamion LUNG-1（1479-0001）試験 – コホート 1 及び全対象集団150
3.2 血液学的検査 – Bermion LUNG-1 試験 – コホート 1 及び全対象集団 ..... 154
3.3 その他の臨床検査値 – Beamion LUNG-1 試験 – コホート 1 及び全対象集団 ..... 156
3.3.1 クレアチニン ..... 156
3.3.2 電解質 ..... 156
3.3.3 γ-グルタミルトランスフェラーゼ ..... 156
3.3.4 血漿タンパク質 ..... 157
3.4 臨床検査値の評価 – Beamion LUNG-1 試験 – コホート 3，4 及び 5（補助データ）157
3.5 臨床検査値の評価 – 健康被験者を対象とした試験 ..... 157
4. バイタルサイン，身体的所見および安全性に関連する他の観察項目 ..... 158

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

4.1 バイタルサイン – Beamion LUNG-1 試験 – コホート 1 及び全対象集団 ..... 158
4.2 心電図 – Beamion LUNG-1 試験 – コホート 1 及び全対象集団 ..... 158
4.3 バイタルサイン及び心電図 – Beamion LUNG-1 試験 – コホート 3（補助データ） ..... 162
4.4 バイタルサイン及び心電図 – Beamion LUNG-1 試験 – コホート 4（補助データ） ..... 162
4.5 バイタルサイン及び心電図 – Beamion LUNG-1 試験 – コホート 5（補助データ） ..... 162
4.6 バイタルサイン及び心電図 – 健康被験者を対象とした試験 ..... 163
5. 特別な患者集団及び状況下における安全性 ..... 164
5.1 内因性要因 ..... 164
5.1.1 年齢 ..... 164
5.1.2 性別 ..... 165
5.1.3 人種 ..... 166
5.1.4 民族 ..... 167
5.1.5 ベースライン時の ECOG PS ..... 168
5.1.6 体格指数（BMI） ..... 169
5.1.7 体重 ..... 169
5.1.8 ベースライン時の腎機能 ..... 170
5.1.9 ベースライン時の肝機能 ..... 171
5.2 外因性要因 ..... 172
5.2.1 地域 ..... 172
5.2.2 喫煙状況 ..... 173
5.2.3 免疫チェックポイント阻害薬（ICI）による治療歴 ..... 174
5.3 薬物相互作用 ..... 178
5.4 妊娠および授乳時の使用 ..... 178
5.5 過量投与 ..... 179
5.6 薬物乱用 ..... 179
5.7 離脱症状および反跳現象 ..... 179
5.8 自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害 ..... 179
6. 市販後データ ..... 180
7. 参考文献 ..... 180
7.1 公表された参考文献 ..... 180
8. 付録 ..... 180
8.1 本文に含められなかった参照表 ..... 180
8.2 本文に含められなかった参照図 ..... 180

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

## 略号一覧表

| | | |
|---|---|---|
| ADC | Antibody-drug conjugate | 抗体薬物複合体 |
| AE | Adverse event | 有害事象 |
| AESI | Adverse event of special interest | 特に注目すべき有害事象 |
| ALKP; ALP | Alkaline phosphatase | アルカリホスファターゼ |
| ALT | Alanine aminotransferase | アラニンアミノトランスフェラーゼ |
| AST | Aspartate aminotransferase | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ |
| BID | Bi-daily = two times a day | 1 日 2 回 |
| BMI | Body mass index | 体格指数 |
| CI | Confidence interval | 信頼区間 |
| CNS | Central nervous system | 中枢神経系 |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events | 有害事象共通用語規準 |
| CTD | Common Technical Document | コモンテクニカルドキュメント |
| CTR | Clinical trial report | 治験総括報告書 |
| DEC | Dose Escalation Committee | 用量漸増委員会 |
| DILI | Drug-induced liver injuries | 薬物性肝障害 |
| DLT | Dose-limiting toxicity | 用量制限毒性 |
| ECG | Electrocardiogram | 心電図 |
| ECGPCS | ECG Pharmacokinetic Concentration Set | ECG 薬物動態血漿中濃度解析対象集団 |
| ECOG | Eastern Cooperative Oncology Group | 米国東部癌共同研究グループ |
| EORTC IL 46 | European Organisation for Research and Treatment of Cancer Item List 46 | ー |
| ERBB2 | Human epidermal growth factor receptor 2 (also known as HER2) | ヒト上皮成長因子受容体 2 |
| GGT | Gamma-glutamyltransferase | γ-グルタミルトランスフェラーゼ |
| HER2 | Human epidermal growth factor receptor 2 (also known as ERBB2) | ヒト上皮成長因子受容体 2 |
| ICH | International Conference on Harmonisation | 医薬品規制調和国際会議 |
| ICI | Immune checkpoint inhibitor | 免疫チェックポイント阻害薬 |
| ILD | Interstitial lung disease | 間質性肺疾患 |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities | 国際医薬用語集 |
| MTD | Maximum tolerance dose | 最大耐量 |
| NSCLC | Non-small cell lung cancer | 非小細胞肺癌 |
| PK | Pharmacokinetics | 薬物動態 |
| PS | Performance status | パフォーマンスステータス |
| PT | Preferred term | 基本語 |
| Q1 | First quartile | 第 1 四分位数 |
| Q3 | Third quartile | 第 3 四分位数 |
| QD | quaque die (Latin) = once daily (e.g. dosage frequency for a medicament) | 1 日 1 回 |
| QTc | Corrected QT interval | 補正 QT 間隔 |
| QTcF | Corrected QT interval (using the Fridericia adjustment) | Fridericia 補正法による補正 QT 間隔 |
| SAE | Serious adverse event | 重篤な有害事象 |
| SAF | Safety Analysis Set | 安全性解析対象集団 |
| SCS | Summary of Clinical Safety | 臨床的安全性の概要 |
| SD | Single dose | 単回投与 |
| SMQ | Standardized MedDRA Queries | MedDRA 標準検索式 |
| SOC | System organ class | 器官別大分類 |

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

| | | |
|---|---|---|
| StD | Standard deviation | 標準偏差 |
| T-DM1 | Trastuzumab emtansine | トラスツズマブ エムタンシン |
| T-DXd | Trastuzumab deruxtecan | トラスツズマブ デルクステカン |
| TKD | tyrosine kinase domain | チロシンキナーゼドメイン |
| TS | Treated Set | 治験薬を投与された集団 |
| UDAEC | User-Defined AE Categories | 治験依頼者が定義した有害事象カテゴリー |
| ULC | Converted upper limit of normal | 基準値上限変換値 |
| ULN | Upper limit of normal range | 正常範囲上限 |
| WBC | White blood cell | 白血球 |

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

# 1. 医薬品への曝露

## 1.1 総括的安全性評価計画および安全性試験の記述

本臨床的安全性の概要（以下，本 SCS）の主要な目的は，ゾンゲルチニブの臨床安全性データを提示及び評価することである。臨床安全性データは，変異があるヒト上皮成長因子受容体 2（HER2）（ERBB2）を有し，全身治療の前治療歴のある，切除不能又は転移性の非小細胞肺癌（NSCLC）成人患者に対する治療薬としてのゾンゲルチニブの使用を裏付けている。本 SCS の構成は, 医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドライン M4E 内のコモンテクニカルドキュメント（CTD）に提示されている概要に従っている。

本 SCS の主要な焦点は Beamion LUNG-1（1479-0001）試験の第 Ib 相コホート 1（ゾンゲルチニブを投与した患者数：132 名）である。コホート 1 は HER2 TKD 変異陽性の非扁平上皮 NSCLC 患者で，プラチナ製剤併用化学療法を含む全身治療（ただし，HER2 を標的とした治療は除く）を少なくとも 1 ライン受けた患者を対象とした。コホート 1 のデータは，本申請を裏付ける重要なデータである。

さらに，網羅的な安全性報告のため，ゾンゲルチニブを投与したすべての患者集団（安全性解析対象集団のグループ分類で SAF-3 と呼称する）の安全性データを本 SCS の各項で記載する（ゾンゲルチニブを投与した患者数：448 名）。本 SCS で用いられる安全性解析対象集団のグループ分類は表 1.1.1: 2 で定義する。

また，Beamion LUNG-1 試験の有効性評価の補足的なコホートである第 Ib 相コホート 3，コホート 4 及びコホート 5 の安全性の結果を本臨床的安全性の概要（SCS）に簡潔に記載する（コホート 3 : TKD 変異以外の HER2 変異陽性 NSCLC 患者［扁平上皮又は非扁平上皮癌かは問わない］又は HER2 TKD 変異陽性扁平上皮 NSCLC 患者，コホート 4：未治療の又は進行/転移性がんに対する治療歴がある, 活動性の脳転移を有する HER2 TKD 変異陽性 NSCLC 患者, コホート 5 : HER2 を標的とした抗体薬物複合体（ADC）による治療歴がある HER2 TKD 変異陽性非扁平上皮 NSCLC 患者）。

第 Ia 相の用量漸増パートの患者集団，その他のグローバルコホート（第 Ib 相コホート 2 : 一次治療としてゾンゲルチニブを投与した NSCLC 患者）及び 2 つのローカルコホート（コホート 6 : 米国，コホート 7 : 日本）の安全性の結果は個々には示さないが，併合した安全性解析対象集団（SAF-3）の一部として示す。すべてのコホートの詳細な定義は本項で後述する。

健康成人を対象とした試験（1479-0003, 1479-0004, 1479-0006, 1479-0010, 1479-0011, 1479-0014, 1479-0015，及び 1479-0019 試験）に関する記述を 1.1.2 項に要約する。健康成人を対象とした試験は，本申請時に得られている試験データを個々の試験ごとに提示する（併合解析には含めない）。

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

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（1479-0020 試験）は計画中であり，本申請には含めない。

標準治療と比較する第 III 相試験である Beamion LUNG-2 試験（1479-0008 試験）が実施中である。本試験では，中央独立判定，データクリーニング，並びにデータを医学及び品質の観点で確認する中央レビューなど，様々な点を盲検的に実施する。盲検性を保つため，本試験は本申請には含めない。

加えて，NSCLC 以外の HER2 変異陽性腫瘍に対する 2 試験（特定の HER2 変異又は過剰発現/増幅が認められる固形がん患者に対するゾンゲルチニブ単独療法試験の Beamion PANTUMOR-1 試験［1479-0009 試験］，及び HER2 変異陽性又は過剰発現/増幅が認められる進行及び転移性の乳癌，胃腺癌，食道胃接合部腺癌又は食道腺癌患者に対する，ゾンゲルチニブと静脈内投与のトラスツズマブ デルクステカン［T-DXd, エンハーツ®］又はトラスツズマブ エムタンシン［T-DM1, カドサイラ®］の併用療法試験の Beamion BCGC-1 試験［1479-0012 試験］）を実施中である。

Beamion PANTUMOR-1 試験の最初の患者のスクリーニング日は，本申請のデータカットオフ日（2024 年 8 月 29 日）より後の 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であった。Beamion BCGC-1 試験では，最初の患者のスクリーニング日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であり，本申請のデータカットオフ時点で，全体で 5 名のみの患者がゾンゲルチニブの併用療法を受けた。Beamion BCGC-1 試験ではゾンゲルチニブの併用投与を受けた患者数が少なかったため，本試験のデータは本申請に含めない。

NSCLC を対象としたゾンゲルチニブの臨床試験プログラム（第 Ia 相/第 Ib 相試験の 1479-0001 試験及び第 III 相試験の 1479-0008 試験）のほかに，ベーリンガーインゲルハイム社ではゾンゲルチニブの開発対象外使用プログラムを設けている。このプログラム（1479-0018 試験）は，生命を脅かす状態で，代替治療の選択肢がない患者に対してゾンゲルチニブによる治療機会を適宜提供するために設計された。本設定から得られた安全性データの透明性を確保するために，簡潔な文書要約が作成されている［CTD 5.3.5.4-05_1479-0018 試験_c44819474］。

Beamion LUNG-1（1479-0001）試験

Beamion LUNG-1 試験は，単剤療法としてゾンゲルチニブを経口投与する，first-in-human，単群，非盲検，多施設共同試験であった。本試験は，用量漸増パート（第 Ia 相）と用量拡大パート（第 Ib 相）で構成された（図 1.1: 1）。第 Ia 相の用量漸増パートでは，HER2 異常を有する進行固形がん患者を対象として，ゾンゲルチニブ単剤療法の最大耐量（MTD）を決定し，安全性プロファイルを明らかにすることを目的とした。第 Ib 相の用量拡大パートでは，HER2 変異の NSCLC を有する様々な患者集団でのゾンゲルチニブの臨床的有用性を示すことを目的とした。

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

第 Ia 相は，米国，オランダ，日本及び中国で実施された国際共同試験であった。第 Ia 相では，ゾンゲルチニブを 60～360 mg 1 日 1 回（QD）及び 15～150 mg 1 日 2 回（BID）の用法で投与したが，これらの用法では MTD は決定しなかった。第 Ia 相で収集した，安全性，有効性，薬物動態（PK），バイオマーカー，母集団 PK，及び曝露 - 反応解析などのすべてのデータ（データカットオフ日 2023 年 3 月 9 日）に基づき，BID での用法は中止し，QD での用法で開発を継続することを選択した。また，第 Ib 相での用量最適化を行うために，ゾンゲルチニブの用量として 120 mg QD 及び 240 mg QD を選択した［CTD 5.3.5.2-03_1479-0001 試験_c41347438］。第 Ia 相への患者の登録は，第 Ib 相開始後も継続し，患者の用量は治験担当医師が決定した。用量最適化を行った（データカットオフ日 2023 年 9 月 15 日）結果，ゾンゲルチニブ 120 mg QD を以降の用量拡大パートの用量として選択した。この用量は，主に第 Ib 相のランダム化されたコホート 1 から得られた予備的奏効，安全性，忍容性及び薬物動態データに基づき，ゾンゲルチニブ 120 mg QD が優れたベネフィット・リスクをもたらすものと判断し，選択した。用量最適化終了時に 120 mg QD を選択した根拠は，臨床に関する概括評価［CTD 2.5_6.2 項］を参照のこと。

第 Ib 相は，第 Ia 相の参加国に 14 カ国が追加で参加し，実施中である。第 Ib 相には 5 つのグローバルコホート（コホート 1～5）及び 2 つのローカルコホート（コホート 6［米国］又は 7［日本］）が含まれている。7 つのすべてのコホートはいずれも進行，切除不能又は転移性の NSCLC 患者を対象としている［CTD 5.3.5.2-05_1479-0001 試験_c33699649，CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760］。2 つのローカルコホートは，それぞれの国の対象患者集団でのゾンゲルチニブの使用に関して，実臨床に近いデータを収集するため，ローカル（米国及び日本）での治験実施計画書改訂により追加した。

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

コホート一覧：

- コホート 1：HER2 TKD 変異陽性非扁平上皮 NSCLC が確定診断され，進行/転移性癌に対する治療として，プラチナ製剤併用化学療法を含む全身治療を少なくとも 1 ライン受けた患者
- コホート 2：HER2 TKD 変異陽性非扁平上皮 NSCLC が確定診断された患者で，NSCLC に対する全身治療歴のない患者（ただし，術前又は術後に行われる補助化学療法，化学放射線療法又は放射線療法を実施後，疾患進行までに 6 カ月以上経過している場合は治験参加可能とした）。
- コホート 3（探索的）：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 が確定診断された患者で，進行/転移性癌に対する治療として，プラチナ製剤併用化学療法を含む全身治療を少なくとも 1 ライン受けた患者
- コホート 4（探索的）：活動性の脳転移を有する HER2 TKD 変異陽性の NSCLC が確定診断され，未治療又は進行/転移性癌に対する治療として NSCLC の治療歴（ライン数は不問）がある患者
- コホート 5：HER2 TKD 変異陽性非扁平上皮 NSCLC が確定診断され，進行/転移性癌に対する治療として，プラチナ製剤併用化学療法を含む全身治療を少なくとも 1 ライン受け，かつ HER2 を標的とした ADC による治療歴があり，ADC による治療中又は治療終了後に進行が認められた患者

注：治験実施計画書の初版では，HER2 を標的とした TKI の治療歴がある患者を第 Ib 相コホート 1 及びコホート 3 には登録しないこととしていた。治験実施計画書の改訂（第 4.0 版：コホート 4 及び 5 を追加した改訂）で，HER2 を標的としたすべての治療歴がある患者をコホート 1 及び 3 に登録しないこととし，同様の基準をコホート 4 に適用した。

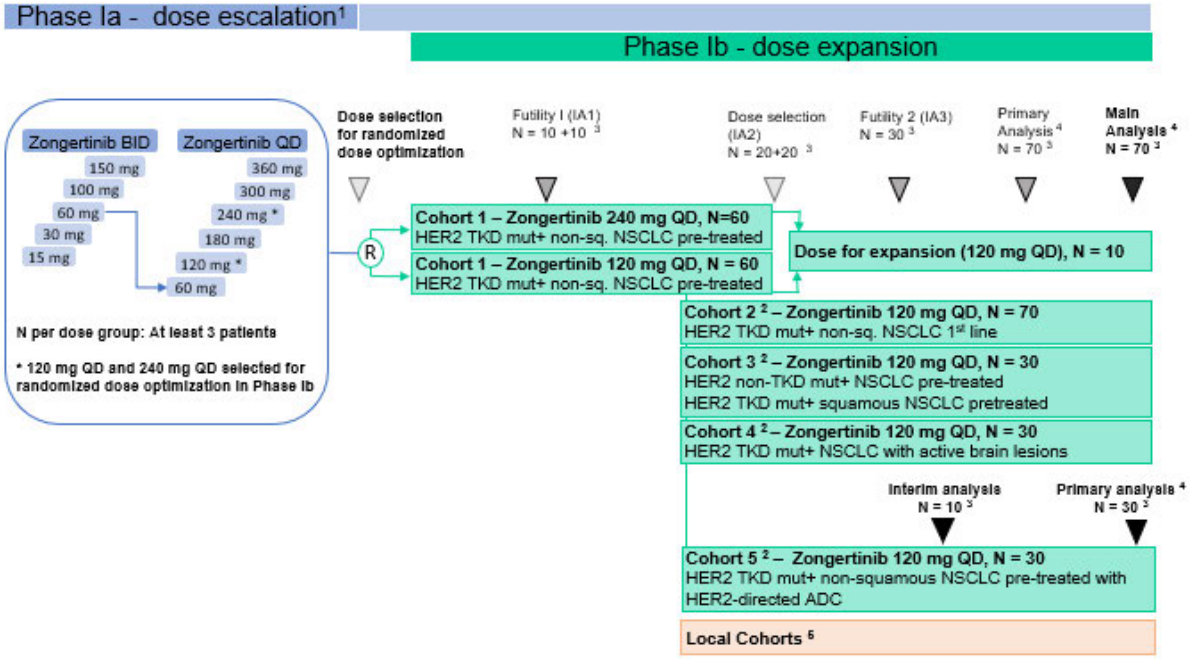
第 Ib 相の上記 5 つのコホートに加えて，以下の 2 つのコホートを米国及び日本での治験実施計画書の改訂で追加し，それぞれの国の実臨床に近い患者データを収集することとした。

- コホート 6：米国のみを対象とした，治療歴のある HER2 TKD 変異陽性で進行/転移性の非扁平上皮 NSCLC 患者
- コホート 7：日本のみを対象とした，治療歴のある HER2 TKD 変異陽性で進行/転移性の非扁平上皮 NSCLC 患者

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

本 SCS に示す安全性解析は，第 Ib 相コホート 1 の主要解析のデータカットオフ日（2024 年 8 月 29 日）に基づいている。

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




ADC：抗体薬物複合体，BID：1 日 2 回，DEC：用量漸増委員会，DOR：奏効期間，HER2：ヒト上皮成長因子受容体 2，IA：中間解析，mut：変異，non-sq：非扁平上皮，NSCLC：非小細胞肺癌，QD：1 日 1 回，TKD：チロシンキナーゼドメイン

1 第 Ia 相は第 Ib 相の開始後も継続し，DEC は第 Ib 相実施中に第 Ia 相の新たな用量コホート（ゾンゲルチニブ 360 mg QD）を開始した。

2 ランダム化による用量最適化の結果，120 mg QD を以降の臨床開発での（最適化された）用量として選択した。第 Ib 相コホート 2～5 はこの決定より前に開始した。そのため，これらのコホートの一部の患者が 240 mg QD で開始した。コホート 5 では，主解析の対象となった 30 名は，用量拡大パートで選択用量を投与した患者を指している。コホート 3 及びコホート 4 の設定する患者数，並びにコホート 5 の中間解析の実施に必要な患者数は，用量を問わない。

3 各解析の計画した患者数。これらの中間解析での実際の患者数は，［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Section 9.7.1.3.5］を参照のこと。

4 治験実施計画書で定義していた第 Ib 相コホート 1 の客観的奏効の主解析は，検証的検定を実施した。第 Ib 相コホート 1 の本申請のための主要解析は，コホート 1 の最後の患者への治験薬投与開始から約 6 カ月後に実施し，奏効の持続性に関する追加データを収集した。第 Ib 相コホート 5 の主解析並びにコホート 3 及び 4 の中間データ評価は，第 Ib 相コホート 1 の主要解析と同じデータカットオフ日に基づいて実施した。

5 以下の 2 つのコホート（コホート 1 と同様の選択基準）を米国及び日本での治験実施計画書のローカル改訂で追加し，それぞれの国の実臨床に近い患者データを収集することとした。
・米国でのローカル改訂 2.0 で追加したコホート 6
・日本でのローカル改訂 2.0 で追加したコホート 7
コホート 6 及び 7 の安全性データは SAF-3 に含める。

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

図 1.1: 1 Beamion LUNG-1（1479-0001）試験の試験デザインの概要

### 1.1.1 総括的安全性評価計画

安全性データが得られた試験の要約を表 1.1.1: 1 に示す。

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

表 1.1.1: 1 安全性データの解析に含む試験

| 試験名/試験番号 | 試験デザイン | 主要な適格基準（診断名）に該当する対象患者 | 用法 | 用量（mg） |
|---|---|---|---|---|
| 第 I 相単剤療法 | | | | |
| Beamion LUNG-1 グローバルコホート | 非盲検，非対照，多施設共同，用量漸増 | *第 Ia 相*<br>HER2 異常を有する固形がん患者 | QD<br>BID | 60, 120, 180, 240, 300, 360<br>15, 30, 60, 100, 150 |
| | | *第 Ib 相 – コホート 1:*<br>治療歴がある HER2 TKD 変異陽性非扁平上皮 NSCLC 患者 | QD | 120, 240 |
| | | *第 Ib 相 – コホート 2:*<br>治療歴がない HER2 TKD 変異陽性非扁平上皮 NSCLC 患者（一次治療） | QD | 120, 240 |
| | | *第 Ib 相 – コホート 3:*<br>治療歴がある TKD 変異以外の HER2 変異陽性 NSCLC 患者（扁平上皮又は非扁平上皮癌かは問わない）及び<br>治療歴がある HER2 TKD 変異陽性扁平上皮 NSCLC 患者 | QD | 120, 240 |
| | | *第 Ib 相 – コホート 4:*<br>治療歴がある活動性の脳転移を有する HER2 TKD 変異陽性非扁平上皮 NSCLC 患者 | QD | 120, 240 |
| | | *第 Ib 相 – コホート 5:*<br>HER2 標的 ADC による治療歴がある HER2 TKD 陽性非扁平上皮 NSCLC 患者 | QD | 120, 240 |
| Beamion LUNG-1 ローカルコホート | | *第 Ib 相 – コホート 6:*<br>米国のみ<br>治療歴がある HER2 TKD 変異陽性非扁平上皮 NSCLC 患者 | QD | 120 |
| | | *第 Ib 相 – コホート 7:*<br>日本のみ<br>治療歴がある HER2 TKD 変異陽性非扁平上皮 NSCLC 患者 | QD | 120 |
| 健康被験者を対象とした試験 [1] | | | | |
| 1479-0003 | 非盲検，ランダム化，クロスオーバー | -- | SD | 30 |
| 1479-0004 | 非盲検，固定順序，クロスオーバー | -- | SD | 15 |
| 1479-0006 | 非盲検，クロスオーバー[2]，固定順序 [2] | -- | SD | 60 |
| 1479-0010 | 非盲検，ランダム化，クロスオーバー | -- | SD | 240 |
| 1479-0011 | 非盲検，固定順序，クロスオーバー | -- | SD | 60 |
| 1479-0019 | 非盲検，ランダム化，クロスオーバー | -- | SD | 60 |
| 1479-0014 | 非盲検，非ランダム化，2 期，固定順序 | -- | QD | 120 |
| 1479-0015 | 非盲検，非ランダム化，2 期，固定順序クロスオーバー | -- | QD | 120 |

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

ADC：抗体薬物複合体，BID：1 日 2 回，HER2：ヒト上皮成長因子受容体 2，NSCLC：非小細胞肺癌，QD：1 日 1 回，SAF：安全性解析対象集団，SD：単回投与，TKD：チロシンキナーゼドメイン
1 健康被験者を対象とした試験は併合しない。各治験総括報告書は個々の試験の記述で要約する。1.1.2 項を参照のこと。
2 絶対バイオアベイラビリティのパートのみ

引用元：CTD 5.3.5.3-10_c44447030_Table 5.1.1.1: 1，CTD 5.3.3.4-05_1479-0014 試験_206893_2688280，CTD 5.3.3.4-06_1479-0015 試験_206893_3075312

安全性データは SAF を用いて示す。本 SCS で用いる 3 つの SAF の定義を表 1.1.1: 2 に示す。

表 1.1.1: 2 3 つの安全性解析対象集団（グループ分け）の定義

| Safety analysis set | Description | Studies included | Treatment groups displayed in outputs, N (Japanese) | Pooling considerations |
|---|---|---|---|---|
| SAF-1 | Zongertinib 120 mg QD in pretreated HER2 TKD Mut+ non- squamous NSCLC | Beamion LUNG-1, Phase Ib, 120 mg dose group of Cohort 1 | 120 mg QD, N=75 (9) | SAF-1 represents the main population for registration in HER2 TKD Mut+ non- squamous NSCLC (primary efficacy population). It consists of the data of all HER2 TKD Mut+ non-squamous pretreated NSCLC patients in Cohort 1 of trial Beamion LUNG-1 treated with zongertinib 120 mg QD monotherapy |
| SAF-2 | Zongertinib QD in pretreated HER2 TKD Mut+ non-squamous NSCLC | Beamion LUNG-1, Phase Ib, both dose groups of Cohort 1 | 120 mg QD, N=75 (9)<br>240 mg QD, N=57 (9)<br>Total QD, N=132 (18) | SAF-2 represents the data of all HER2 TKD Mut+ non-squamous pretreated NSCLC patients in Cohort 1 of trial Beamion LUNG-1 treated with zongertinib monotherapy at both doses. |
| SAF-3 | Zongertinib monotherapy in HER2 aberration + cancer | Beamion LUNG-1, all global and local cohorts | 60 mg QD, N=5 (2)<br>120 mg QD, N=245 (28)<br>180 mg QD, N=34 (30)<br>240 mg QD, N=109 (13)<br>>240 mg QD, N=38 (7)<br>Total QD, N=431 (80)<br>Total BID, N=17 (9)<br>Total, N=448 (89) | SAF-3 represents the data of all zongertinib-treated HER2 Mut+ patients irrespective of the tumor type, schedule, received dose, or cohort. SAF-3 is intended for exhaustive safety reporting and to facilitate the identification of rare AEs associated with zongertinib treatment. |

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

引用元：CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 1.1，CTD 5.3.5.3-04_c45076142_Table 1.1，CTD 5.3.5.3-09_c42494593_Table 5.1.12: 1

## 1.1.2 安全性を評価した臨床試験

### 1.1.2.1 Beamion LUNG-1（1479-0001）試験

**治験名：**HER2 異常を有する進行又は転移性固形癌患者を対象とした，ゾンゲルチニブ単剤療法の非盲検，第 I 相用量漸増，用量確認及び用量拡大試験［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760］

試験に関する詳細は［CTD 2.7.6_3.1 項］参照。

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

#### 1.1.2.2 1479-0003 試験

**治験名**：健康男性被験者を対象とした，ゾンゲルチニブを 2 種類の経口製剤として単回投与したときの相対バイオアベイラビリティと，ゾンゲルチニブを単回経口投与したときの薬物動態に対する食事及びラベプラゾール反復投与の影響の検討（非盲検，ランダム化，4-way クロスオーバー試験）［CTD 5.3.1.1-02_1479-0003 試験_c40238670］

試験に関する詳細は［CTD 2.7.6_1.2 項］参照。

#### 1.1.2.3 1479-0004 試験

**治験名：**健康男性被験者を対象としたゾンゲルチニブ単回経口投与時の薬物動態に及ぼすイトラコナゾール反復投与の影響（非盲検，2 期，固定順序試験）［CTD 5.3.3.4-01_1479-0004 試験_c42362953］

試験に関する詳細は［CTD 2.7.6_2.2 項］参照。

#### 1.1.2.4 1479-0006 試験

**治験名：**健康男性被験者を対象に，ゾンゲルチニブ（C-14）を経口溶液として投与したときのマスバランス，代謝及び基本的薬物動態を検討し（パート A），ゾンゲルチニブをフィルムコート錠として投与したときとゾンゲルチニブ（C-14）を静脈内マイクロトレーサーとして投与したときの絶対バイオアベイラビリティを検討する（パート B）第 I 相，非盲検試験［CTD 5.3.3.1-01_1479-0006 試験_c43542365］

試験に関する詳細は［CTD 2.7.6_2.1 項］参照。

#### 1.1.2.5 1479-0010 試験

**治験名：**健康男性被験者を対象とした，食後及び空腹時にゾンゲルチニブを経口投与したときの相対バイオアベイラビリティの検討（非盲検，ランダム化，単回投与，2-way クロスオーバー試験）［CTD 5.3.1.1-01_1479-0010 試験_c43722140］

試験に関する詳細は［CTD 2.7.6_1.1 項］参照。

#### 1.1.2.6 1479-0011 試験

**治験名：**健康男性被験者を対象とした，カルバマゼピンの反復投与がゾンゲルチニブを単回経口投与したときの薬物動態に及ぼす影響（非盲検，2 期，固定順序試験）［CTD 5.3.3.4-02_1479-0011 試験_c43437359］

試験に関する詳細は［CTD 2.7.6_2.3 項］参照。

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

#### 1.1.2.7 1479-0014 試験

**治験名：**健康男性被験者を対象とした，ゾンゲルチニブの反復投与がミダゾラム，オメプラゾール及びレパグリニドを単回投与したときの薬物動態に及ぼす影響（非盲検，2 期，固定順序試験）［CTD 5.3.3.4-03_1479-0014 試験_c42988075］

試験に関する詳細は［CTD 2.7.6_2.4 項］参照。

#### 1.1.2.8 1479-0015 試験

**治験名：**健康男性被験者を対象とした，ゾンゲルチニブがダビガトラン（パート 1），並びにカクテル療法としてのロスバスタチン，メトホルミン及びフロセミド（パート 2）の薬物動態に及ぼす影響（2 パート，非盲検，2 期，固定順序，クロスオーバー試験）［CTD 5.3.3.4-04_1479-0015 試験_c43424163］

試験に関する詳細は［CTD 2.7.6_2.5 項］参照。

#### 1.1.2.9 1479-0019 試験

**治験名：**健康男女被験者を対象とした，2 つの異なる製造所で製造されたゾンゲルチニブ錠の経口投与時の生物学的同等性（非盲検，ランダム化，単回投与，2 期，2 順序，クロスオーバー試験）［CTD 5.3.1.2-01_1479-0019 試験_c43999034］

試験に関する詳細は［CTD 2.7.6_1.3 項］参照。

### 1.2 全般的な曝露状況

#### 1.2.1 曝露状況－Beamion LUNG-1 試験－第 Ib 相コホート 1 及び全対象集団

第 Ib 相コホート 1 でゾンゲルチニブの投与を受けた患者（治験薬を投与された集団［TS］）は 132 名（うち，日本人患者 18 名）で，TS の投与期間の中央値（範囲）は 9.7（1～15）カ月であった。第 Ib 相コホート 1 で開始用量 120 mg QD でゾンゲルチニブの投与を受けた患者は全体で 75 名（うち，日本人患者 9 名）であった。120 mg QD 群の投与期間の中央値（範囲）は 8.5（1～15）カ月であった。開始用量 240 mg QD でゾンゲルチニブの投与を受けた患者は 57 名（うち，日本人患者 9 名）であり，投与期間の中央値（範囲）は 10.3（1～15）カ月であった。用量最適化相の終了後，120 mg QD への登録を継続したため，120 mg QD 群と 240 mg QD で曝露カテゴリーの差も認められた（3 カ月超 6 カ月まで : 120 mg QD 14.7% vs. 240 mg QD 5.3%，6 カ月超 9 カ月まで : 29.3% vs. 17.5%，9 カ月超 12 カ月まで : 25.3% vs. 47.4%）（表 1.2.1: 1）。詳細は［CTD 2.7.3_3.1.4.1 項］を参照のこと。

Beamion LUNG-1 試験全体でゾンゲルチニブを投与した患者（SAF-3）は 448 名（うち，日本人患者 89 名）であった。投与期間の中央値（範囲）は 5.8（0～31）カ月であった。これは，第 Ib 相コホート 1 全体での投与期間の中央値（範囲）である 9.7（1～15）カ月よりも短い。SAF-3 の曝露期間の中央値がコホート 1 より短いのは，第 Ia 相の一部の患者の登録が遅い時期だったこと及びコホート 2 から 7 の登録をコホート 1 の後に開始したことにより，SAF-3 には本申請のため

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

のデータカットオフ日までの治験薬の投与期間がコホート 1 と比べて短い患者が含まれていることが原因である。

各 SAF グループの曝露状況のデータを表 1.2.1: 1 に示す。

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

表 1.2.1: 1 ゾンゲルチニブの曝露状況（SAF-1，SAF-2，SAF-3） – TS

| | Zongertinib | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Cohort 1 (SAF-1/SAF-2) | | | | | | All patients treated (SAF-3) | | | | | |
| | 120 mg QD | | 240 mg QD | | Total QD | | 120 mg QD | | 240 mg QD | | Total[6] | |
| Number of patients (N, %) | 75 | 100.0 | 57 | 100.0 | 132 | 100.0 | 245 | 100.0 | 109 | 100.0 | 448 | 100.0 |
| Duration of treatment [months][1] | | | | | | | | | | | | |
| Median | 8.5 | | 10.3 | | 9.7 | | 5.5 | | 9.6 | | 5.8 | |
| Q1 – Q3 | 6.2, 11.8 | | 8.1, 11.8 | | 6.9, 11.8 | | 3.4, 7.6 | | 5.2, 11.1 | | 3.4, 9.6 | |
| Range | 1 – 15 | | 1 – 15 | | 1 – 15 | | 0 – 24 | | 0 – 20 | | 0 – 31 | |
| Duration of treatment (N, %) | | | | | | | | | | | | |
| ≤3 months | 7 | 9.3 | 4 | 7.0 | 11 | 8.3 | 56 | 22.9 | 20 | 18.3 | 107 | 23.9 |
| >3 to 6 months | 11 | 14.7 | 3 | 5.3 | 14 | 10.6 | 88 | 35.9 | 10 | 9.2 | 121 | 27.0 |
| >6 to 9 months | 22 | 29.3 | 10 | 17.5 | 32 | 24.2 | 61 | 24.9 | 19 | 17.4 | 96 | 21.4 |
| >9 to 12 months | 19 | 25.3 | 27 | 47.4 | 46 | 34.8 | 21 | 8.6 | 42 | 38.5 | 71 | 15.8 |
| >12 to 15 months | 15 | 20.0 | 13 | 22.8 | 28 | 21.2 | 15 | 6.1 | 15 | 13.8 | 35 | 7.8 |
| >15 to 18 months | 1 | 1.3 | 0 | 0.0 | 1 | 0.8 | 2 | 0.8 | 2 | 1.8 | 5 | 1.1 |
| >18 to 21 months | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.9 | 6 | 1.3 |
| >21 to 24 months | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.4 | 0 | 0.0 | 4 | 0.9 |
| >24 months | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.4 | 0 | 0.0 | 3 | 0.7 |
| Time to discontinuation [months][1,2] | | | | | | | | | | | | |
| Median | 13.8 | | NC | | 12.4 | | 12.4 | | 11.0 | | 10.3 | |
| Q1 – Q3 | 6.7, NC | | 8.1, NC | | 6.9, NC | | 5.6, NC | | 6.2, NC | | 4.9, NC | |
| Dose intensity of zongertinib (%) | | | | | | | | | | | | |
| Mean (StD) | 96.9 (15.1) | | 87.0 (20.0) | | 92.6 (18.0) | | 95.4 (13.4) | | 89.6 (17.5) | | 94.0 (14.2) | |
| Median | 100.0 | | 99.7 | | 100.0 | | 100.0 | | 100.0 | | 100.0 | |
| Q1 – Q3 | 97.9, 100.0 | | 75.0, 100.0 | | 95.1, 100.0 | | 97.6, 100.0 | | 89.0, 100.0 | | 96.2, 100.0 | |
| Range | 48 – 185 | | 33 – 100 | | 33 – 185 | | 31 – 185 | | 33 – 100 | | 31 – 185 | |
| Dose reduction (N, %)[2] | | | | | | | | | | | | |
| 0 | 71 | 94.7 | 43 | 75.4 | 114 | 86.4 | 224 | 91.4 | 83 | 76.1 | 388 | 86.6 |
| 1 | 4 | 5.3 | 10 | 17.5 | 14 | 10.6 | 20 | 8.2 | 21 | 19.3 | 50 | 11.2 |
| 2 | 0 | 0.0 | 4 | 7.0 | 4 | 3.0 | 1 | 0.4 | 5 | 4.6 | 10 | 2.2 |
| Time to first dose reduction [days] | | | | | | | | | | | | |
| Median | 67.5 | | 58.5 | | 63.5 | | 57.0 | | 52.0 | | 58.5 | |
| Q1 – Q3 | 50.5, 106.5 | | 29.0, 81.0 | | 36.0, 81.0 | | 28.0, 70.0 | | 23.0, 81.0 | | 32.5, 92.0 | |
| Range | 36 – 143 | | 16 – 114 | | 16 – 143 | | 15 – 143 | | 9 – 153 | | 9 – 335 | |
| Time to first dose reduction [days][3] | | | | | | | | | | | | |
| Median | NC | | NC | | NC | | NC | | NC | | NC | |
| Q1 – Q3 | NC, NC | | 114, NC | | NC, NC | | NC, NC | | 114, NC | | NC, NC | |

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

表 1.2.1: 1　　ゾンゲルチニブの曝露状況（SAF-1，SAF-2，SAF-3） – TS（続き）

| | Zongertinib | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Cohort 1 (SAF-1/SAF-2) | | | | | | All patients treated (SAF-3) | | | | | |
| | 120 mg QD | | 240 mg QD | | Total QD | | 120 mg QD | | 240 mg QD | | Total[6] | |
| Number of dose interruptions (N, %) | | | | | | | | | | | | |
| 0 | 45 | 60.0 | 27 | 47.4 | 72 | 54.5 | 164 | 66.9 | 60 | 55.0 | 275 | 61.4 |
| 1 | 24 | 32.0 | 18 | 31.6 | 42 | 31.8 | 52 | 21.2 | 29 | 26.6 | 111 | 24.8 |
| 2 | 5 | 6.7 | 8 | 14.0 | 13 | 9.8 | 17 | 6.9 | 13 | 11.9 | 36 | 8.0 |
| 3 | 0 | 0.0 | 3 | 5.3 | 3 | 2.3 | 6 | 2.4 | 5 | 4.6 | 12 | 2.7 |
| 4 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 4 | 1.6 | 1 | 0.9 | 7 | 1.6 |
| 5 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 3 | 0.7 |
| 6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 7 | 0 | 0.0 | 1 | 1.8 | 1 | 0.8 | 1 | 0.4 | 1 | 0.9 | 3 | 0.7 |
| 8 | 1 | 1.3 | 0 | 0.0 | 1 | 0.8 | 1 | 0.4 | 0 | 0.0 | 1 | 0.2 |
| Time to first dose interruption [days] | | | | | | | | | | | | |
| Median | 118.5 | | 64.5 | | 75.0 | | 62.0 | | 65.0 | | 64.0 | |
| Q1 – Q3 | 42.0, 194.0 | | 24.0, 232.0 | | 28.0, 218.5 | | 23.0, 129.0 | | 32.0, 224.0 | | 23.0, 145.0 | |
| Range | 13 – 295 | | 8 – 406 | | 8 – 406 | | 4 – 295 | | 6 – 406 | | 2 – 568 | |
| Time to first dose interruption [days][3] | | | | | | | | | | | | |
| Median | NC | | 316 | | 316 | | NC | | 316 | | 297 | |
| Q1 – Q3 | 137, NC | | 64, NC | | 108, NC | | 118, NC | | 66, NC | | 85, NC | |
| Individual dose interruptions (N)[4] | 42 | | 50 | | 92 | | 135 | | 81 | | 291 | |
| Median duration [days] | 6.0 | | 8.5 | | 7.0 | | 6.0 | | 7.0 | | 6.0 | |
| Q1 – Q3 | 2.0, 14.0 | | 3.0, 15.0 | | 3.0, 14.0 | | 1.0, 9.0 | | 2.0, 14.0 | | 2.0, 10.0 | |
| Range[5] | 1 – 51 | | 1 – 148 | | 1 – 148 | | 1 – 94 | | 1 – 148 | | 0 – 148 | |

BID：1 日 2 回，NC：算出不能，Q1：第 1 四分位数，Q3：第 3 四分位数，QD：1 日 1 回，SAF：安全性解析対象集団，StD：標準偏差，TS：治験薬を投与された集団

1　総投与期間は，治験薬の初回投与から最終投与までの期間を指す。計算する際に投与中断は考慮に入れていない。投与中断とは，投与量 0 mg が 1 日以上入力されたすべての場合と定義する。

2　ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群の患者では，治験実施計画書で 1 回のみの治験薬の用量減量が許容されていた。

3　中央値，Q1 及び Q3 は Kaplan-Meier 曲線により算出した。イベントの発生なくゾンゲルチニブの投与を中止した患者は，ゾンゲルチニブの最終投与日で打ち切った。

4　各患者で複数回投与中断した可能性がある。

5　投与中断と同日に投与を再開した患者がいた（治験実施施設はその日の投与量を 0 mg と記録したが，再開後に 120 mg と記録し，中断期間が 0 日となった）。

6　SAF-3 Total には，用法及び用量にかかわらず，Beamion LUNG-1 試験でゾンゲルチニブを投与したすべての患者が含まれている。用法及び用量は，60～360 mg QD 及び 15～150 mg BID であった。

引用元：CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 10: 16，CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 3.1～2

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

**日本人集団**

第 Ib 相コホート 1 の日本人集団では，ゾンゲルチニブの投与を受けた患者は 18 名で，投与期間の中央値（範囲）は 9.4（1～15）カ月であった。開始用量 120 mg QD でゾンゲルチニブの投与を受けた患者は 9 名で，投与期間の中央値（範囲）は 8.5（1～14）カ月であった。開始用量 240 mg QD でゾンゲルチニブの投与を受けた患者は 9 名で，投与期間の中央値（範囲）は 11.7（2～15）カ月であった。用量最適化相の終了後，120 mg QD への登録を継続したため，120 mg QD 群と 240 mg QD で曝露カテゴリーの差も認められた（3 カ月超 6 カ月まで : 120 mg QD 0.0% vs. 240 mg QD 11.1%，6 カ月超 9 カ月まで：33.3% vs. 22.2%，9 カ月超 12 カ月まで : 22.2% vs. 44.4%）（表 1.2.1: 2）。詳細は［CTD 2.7.3_3.3.3.1.4 項］を参照のこと。

Beamion LUNG-1 試験全体（SAF-3）での日本人集団（89 名）の投与期間の中央値（範囲）は 5.5（0～31）カ月であった。SAF-3 での日本人集団でゾンゲルチニブの投与期間が 12 カ月超であった患者は 19 名で，18 カ月超であった患者は 7 名であった。これは，第 Ib 相コホート 1 の日本人集団全体での投与期間の中央値（範囲）である 9.4（1～15）カ月よりも短い。SAF-3 の曝露期間の中央値がコホート 1 より短いのは，第 Ia 相の一部の患者の登録が遅い時期だったこと及びコホート 2 から 7 の登録をコホート 1 の後に開始したことにより，SAF-3 には本申請のためのデータカットオフ日までの治験薬の投与期間がコホート 1 と比べて短い患者が含まれていることが原因である。

各 SAF グループの日本人集団での曝露状況のデータを表 1.2.1: 2 に示す。各 SAF グループの非日本人集団での曝露状況のデータは［CTD 5.3.5.2-18_1479-0001 試験_c45076282_Table 15.1.2.5: 1, CTD 5.3.5.3-06_c45076144_Table 3.1］を参照のこと。

概して，日本人集団でのいずれの結果も，全体集団の結果と同様であった。

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

表 1.2.1: 2 ゾンゲルチニブの曝露状況（SAF-1，SAF-2，SAF-3）（日本人集団） – TS

| | Zongertinib | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Cohort 1 (SAF-1/SAF-2) | | | | | | All patients treated (SAF-3) | | | | | |
| | 120 mg QD | | 240 mg QD | | Total QD | | 120 mg QD | | 240 mg QD | | Total[6] | |
| Number of patients (N, %) | 9 | 100.0 | 9 | 100.0 | 18 | 100.0 | 28 | 100.0 | 13 | 100.0 | 89 | 100.0 |
| Duration of treatment [months][1] | | | | | | | | | | | | |
| Median | 8.5 | | 11.7 | | 9.4 | | 4.4 | | 11.7 | | 5.5 | |
| Q1 – Q3 | 7.1, 11.8 | | 7.0, 13.1 | | 7.0, 12.4 | | 2.2, 8.4 | | 7.6, 13.1 | | 2.3, 10.3 | |
| Range | 1 – 14 | | 2 – 15 | | 1 – 15 | | 0 – 24 | | 2 – 16 | | 0 – 31 | |
| Duration of treatment (N, %) | | | | | | | | | | | | |
| ≤3 months | 2 | 22.2 | 1 | 11.1 | 3 | 16.7 | 11 | 39.3 | 1 | 7.7 | 32 | 36.0 |
| >3 to 6 months | 0 | 0.0 | 1 | 11.1 | 1 | 5.6 | 5 | 17.9 | 1 | 7.7 | 16 | 18.0 |
| >6 to 9 months | 3 | 33.3 | 2 | 22.2 | 5 | 27.8 | 6 | 21.4 | 3 | 23.1 | 15 | 16.9 |
| >9 to 12 months | 2 | 22.2 | 1 | 11.1 | 3 | 16.7 | 2 | 7.1 | 2 | 15.4 | 7 | 7.9 |
| >12 to 15 months | 2 | 22.2 | 4 | 44.4 | 6 | 33.3 | 2 | 7.1 | 5 | 38.5 | 9 | 10.1 |
| >15 to 18 months | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 3.6 | 1 | 7.7 | 3 | 3.4 |
| >18 to 21 months | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 2 | 2.2 |
| >21 to 24 months | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 2 | 2.2 |
| >24 months | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 3.6 | 0 | 0.0 | 3 | 3.4 |
| Time to discontinuation [months][1,2] | | | | | | | | | | | | |
| Median | 12.4 | | 12.4 | | 12.4 | | 12.4 | | 12.4 | | 8.5 | |
| Q1 – Q3 | 7.1, NC | | 7.0, NC | | 7.0, NC | | 4.1, 16.5 | | 7.6, NC | | 4.0, 20.8 | |
| Dose intensity of zongertinib (%) | | | | | | | | | | | | |
| Mean (StD) | 92.2 (12.2) | | 88.1 (23.4) | | 90.1 (18.2) | | 94.5 (10.3) | | 88.2 (21.6) | | 93.9 (13.1) | |
| Median | 100.0 | | 98.1 | | 99.5 | | 100.0 | | 98.1 | | 100.0 | |
| Q1 – Q3 | 87.0, 100.0 | | 97.1, 100.0 | | 87.0, 100.0 | | 93.3, 100.0 | | 96.4, 100.0 | | 96.1, 100.0 | |
| Range | 71 – 100 | | 33 – 100 | | 33 – 100 | | 60 – 100 | | 33 – 100 | | 33 – 100 | |
| Dose reduction (N, %)[2] | | | | | | | | | | | | |
| 0 | 8 | 88.9 | 9 | 100.0 | 17 | 94.4 | 26 | 92.9 | 12 | 92.3 | 80 | 89.9 |
| 1 | 1 | 11.1 | 0 | 0.0 | 1 | 5.6 | 2 | 7.1 | 1 | 7.7 | 8 | 9.0 |
| 2 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.1 |
| Time to first dose reduction [days] | | | | | | | | | | | | |
| Median | 143.0 | | - | | 143.0 | | 102.5 | | 45.0 | | 98.0 | |
| Q1 – Q3 | 143.0, 143.0 | | - | | 143.0, 143.0 | | 62.0, 143.0 | | 45.0, 45.0 | | 62.0, 162.0 | |
| Range | 143 – 143 | | - | | 143 – 143 | | 62 – 143 | | 45 – 45 | | 23 – 335 | |
| Time to first dose reduction [days][3] | | | | | | | | | | | | |
| Median | NC | | NC | | NC | | NC | | NC | | NC | |
| Q1 – Q3 | NC, NC | | NC, NC | | NC, NC | | NC, NC | | NC, NC | | NC, NC | |

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

表 1.2.1: 2 ゾンゲルチニブの曝露状況（SAF-1，SAF-2，SAF-3）（日本人集団） – TS（続き）

| | Zongertinib | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Cohort 1 (SAF-1/SAF-2) | | | | | | All patients treated (SAF-3) | | | | | |
| | 120 mg QD | | 240 mg QD | | Total QD | | 120 mg QD | | 240 mg QD | | Total[6] | |
| Number of dose interruptions (N, %) | | | | | | | | | | | | |
| 0 | 5 | 55.6 | 4 | 44.4 | 9 | 50.0 | 16 | 57.1 | 5 | 38.5 | 50 | 56.2 |
| 1 | 3 | 33.3 | 3 | 33.3 | 6 | 33.3 | 8 | 28.6 | 4 | 30.8 | 28 | 31.5 |
| 2 | 1 | 11.1 | 2 | 22.2 | 3 | 16.7 | 1 | 3.6 | 3 | 23.1 | 5 | 5.6 |
| 3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 2 | 7.1 | 1 | 7.7 | 4 | 4.5 |
| 4 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 3.6 | 0 | 0.0 | 1 | 1.1 |
| 5 | - | - | - | - | - | - | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.1 |
| Time to first dose interruption [days] | | | | | | | | | | | | |
| Median | 71.5 | | 297.0 | | 191.0 | | 29.0 | | 242.5 | | 43.0 | |
| Q1 – Q3 | 14.5, 202.5 | | 191.0, 309.0 | | 16.0, 297.0 | | 16.5, 47.5 | | 99.0, 303.0 | | 20.0, 191.0 | |
| Range | 13 – 278 | | 15 – 406 | | 13 – 406 | | 4 – 278 | | 15 – 406 | | 2 – 568 | |
| Time to first dose interruption [days][3] | | | | | | | | | | | | |
| Median | NC | | 309 | | 309 | | 278 | | 297 | | 297 | |
| Q1 – Q3 | 127, NC | | 297, 406 | | 191, NC | | 35, NC | | 191, 406 | | 52, 568 | |
| Individual dose interruptions (N)[4] | 5 | | 7 | | 12 | | 20 | | 13 | | 59 | |
| Median duration [days] | 6.0 | | 11.0 | | 8.0 | | 4.5 | | 7.0 | | 6.0 | |
| Q1 – Q3 | 3.0, 9.0 | | 4.0, 22.0 | | 3.5, 15.5 | | 1.0, 8.5 | | 2.0, 11.0 | | 1.0, 12.0 | |
| Range[5] | 1 – 16 | | 2 – 148 | | 1 – 148 | | 1 – 28 | | 1 – 148 | | 1 – 148 | |

BID：1 日 2 回，NC：算出不能，Q1：第 1 四分位数，Q3：第 3 四分位数，QD：1 日 1 回，SAF：安全性解析対象集団，StD：標準偏差，TS：治験薬を投与された集団

1 総投与期間は，治験薬の初回投与から最終投与までの期間を指す。計算する際に投与中断は考慮に入れていない。投与中断とは，投与量 0 mg が 1 日以上入力されたすべての場合と定義する。

2 ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群の患者では，治験実施計画書で 1 回のみの治験薬の用量減量が許容されていた。

3 中央値，Q1 及び Q3 は Kaplan-Meier 曲線により算出した。イベントの発生なくゾンゲルチニブの投与を中止した患者は，ゾンゲルチニブの最終投与日で打ち切った。

4 各患者で複数回投与中断した可能性がある。

5 投与中断と同日に投与を再開した患者がいた（治験実施施設はその日の投与量を 0 mg と記録したが，再開後に 120 mg と記録し，中断期間が 0 日となった）。

6 SAF-3 Total には，用法及び用量にかかわらず，Beamion LUNG-1 試験でゾンゲルチニブを投与したすべての患者が含まれている。用法及び用量は，60～360 mg QD 及び 15～150 mg BID であった。

引用元：CTD 5.3.5.2-07_1479-0001 試験_c45076271_Table 15.1.2.5: 1～2，CTD 5.3.5.3-04_c45076142_Table 3.1～2

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

### 1.2.2 曝露状況－Beamion LUNG-1 試験第 Ib 相コホート 3，4 及び 5（補助データ）

第 Ib 相コホート 3 で，ゾンゲルチニブを開始用量 120 mg QD で投与した患者は 24 名（うち，日本人患者 0 名），及び開始用量 240 mg QD で投与した患者は 5 名（うち，日本人患者 0 名）であった。投与期間の中央値（範囲）は，120 mg QD 群で 1.8（0～6）カ月，240 mg QD 群で 4.1（1～8）カ月であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.1.4.5: 1，CTD 5.3.5.2-07_1479-0001 試験_c45076271_Table 15.1.4.1: 1］。

第 Ib 相コホート 4 で，ゾンゲルチニブを 120 mg QD で投与した患者は 30 名（うち，日本人患者 1 名）であり，投与期間の中央値（範囲）は 4.8（1～9）カ月であった。240 mg QD で投与した患者は 1 名のみ（非日本人患者）であり，本患者の投与期間は 9.6 カ月であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.1.5.5: 1，CTD 5.3.5.2-07_1479-0001 試験_c45076271_Table 15.1.5.1: 1］。

第 Ib 相コホート 5 で，ゾンゲルチニブを開始用量 120 mg QD で投与した患者は 31 名（うち，日本人患者 1 名），及び開始用量 240 mg QD で投与した患者は 8 名（うち，日本人患者 0 名）であった。投与期間の中央値（範囲）は，推奨用量の 120 mg QD 群で 4.9（1～8）カ月，240 mg QD 群で 7.0（3～10）カ月であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.1.6.5: 1，CTD 5.3.5.2-07_1479-0001 試験_c45076271_Table 15.1.6.1: 1］。

コホート 3，4 及び 5 の投与期間の中央値は，第 Ib 相コホート 1 より短期間であった。これは，3 つのコホートの登録開始がコホート 1 より遅かったこと，並びにコホート 3 及び 4 の中間データ評価のデータカットオフ日及びコホート 5 の主解析のデータカットオフ日（2024 年 8 月 29 日）をコホート 1 の主要解析のデータカットオフ日と同日としたことによるものである。詳細は［CTD 2.7.3_3.1.4.4 項］を参照のこと。

### 1.2.3 曝露量－健康被験者を対象とした試験

健康被験者を対象とした試験の試験別の曝露量を表 1.2.3: 1 に要約する。

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

表 1.2.3: 1 健康被験者を対象とした試験でのゾンゲルチニブの曝露量

| | Number treated | Dose [mg] | No. of doses | Total cumulative dose [mg] |
|---|---|---|---|---|
| 1479-0003 | 13 | 30 | 4[1, 2] | 120 |
| 1479-0004 | 16 | 15 | 2[1] | 30 |
| 1479-0006 | 15 | 60 | 1 | 60 |
| 1479-0010 | 16 | 240 | 2[1] | 480 |
| 1479-0011 | 16 | 60 | 2[3] | 120 |
| 1479-0014 | 16 | 120 | 15[4] | 1800 |
| 1479-0015 | 32 | 120 | Up to 12 | Up to 1440 |
| 1479-0019 | 56 | 60 | 2[1] | 120 |

1 クロスオーバーデザインのため，単回投与を複数回行った。
2 治験薬の投与を 3 回受けた患者が 3 名，2 回及び 1 回受けた患者がそれぞれ 1 名であった。
3 1 名は，第 2 期で 2 回目の治験薬の投与を受けなかった。
4 2 名は，第 2 期に治験薬の投与を 1 回のみ受けた。

引用元：CTD 5.3.1.1-02_1479-0003 試験_c40238670_Table 15.1.1: 1，Appendix 16.2.5_Listing 1～2，CTD 5.3.3.4-01_1479-0004 試験_c42362953_Table 15.1.5: 1，CTD 5.3.3.1-01_1479-0006 試験_c43542365_Appendix 16.2.5_Listing 1～2，CTD 5.3.1.1-01_1479-0010 試験_c43722140_Table 15.1.5: 1，CTD 5.3.3.4-02_1479-0011 試験_c43437359_Table 15.1.5: 1, CTD 5.3.1.2-01_1479-0019 試験_c43999034_Table 15.1.5: 1，CTD 5.3.3.4-05_1479-0014 試験_206893_2688280_Section 10.1，Table 15. 1.5: 1，CTD 5.3.3.4-06_1479-0015 試験_206893_3075312_Section 10.1，Table 15.1.5.1: 1，15.1.5.2: 1

### 日本人集団

健康被験者を対象としたいずれの試験にも日本人は参加していない。

## 1.3 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性

### 1.3.1 患者の内訳，人口統計学的特性及びその他の特性 – Beamion LUNG-1 試験 – 第 Ib 相コホート 1 及び全対象集団

Beamion LUNG-1 試験の第 Ib 相コホート 1 に登録した患者の合計 151 名のうち，132 名が治験に組み入れられ，132 名（100.0%）が投与を受けた（ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群：75 名［56.8%］，240 mg QD 群：57 名［43.2%］）（表 1.3.1: 1）。本申請のための主要解析のデータカットオフ時点（2024 年 8 月 29 日）で，62 名（47.0%）が治験薬の投与を中止し，70 名（53.0%）が治験薬の投与を継続していた。全体で，治験薬投与中止（47.0%）の主な理由は病勢進行（49 名，37.1%）であった。

本申請のための主要解析のデータカットオフ時点（2024 年 8 月 29 日）で，Beamion LUNG-1 試験に登録したすべての患者（SAF-3）（544 名）のうち，459 名（100.0%）が治験に組み入れられた。このうち，448 名が少なくとも 1 回のゾンゲルチニブの投与を受けた。197 名（44.0%）が治験薬の投与を中止し，250 名（55.8%）が治験薬の投与を継続していた。コホート 1 のゾンゲルチニブ 120 mg QD 群及び 240 mg QD 群と同様に，治験薬の投与を中止した患者の大部分の中止理由は病勢進行（137 名，30.6%）であった。

安全性解析対象集団（SAF）の患者の内訳を表 1.3.1: 1 に要約する。

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

表 1.3.1: 1　　患者の内訳（SAF-1, SAF-2, SAF-3）　– TS

| | Zongertinib | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Cohort 1 (SAF-1/SAF-2) | | | | | | All patients treated (SAF-3) | | | | | |
| | 120 mg QD | | 240 mg QD | | Total QD | | 120 mg QD | | 240 mg QD | | Total[2] | |
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Patients enrolled/screened[1] | | | | | 151 | 100.0 | | | | | 544 | 100.0 |
| Patients entered/ randomized | 75 | 100.0 | 57 | 100.0 | 132 | 100.0 | 250 | 100.0 | 111 | 100.0 | 459 | 100.0 |
| Patients treated[3] | 75 | 100.0 | 57 | 100.0 | 132 | 100.0 | 245 | 98.0 | 109 | 98.2 | 448 | 97.6 |
| Ongoing | 40 | 53.3 | 30 | 52.6 | 70 | 53.0 | 157 | 64.1 | 56 | 51.4 | 250 | 55.8 |
| Discontinued from trial medication | 35 | 46.7 | 27 | 47.4 | 62 | 47.0 | 87 | 35.5 | 53 | 48.6 | 197 | 44.0 |
| Primary reason for zongertinib discontinuation[4] | | | | | | | | | | | | |
| Adverse event | 2 | 2.7 | 2 | 3.5 | 4 | 3.0 | 11 | 4.5 | 6 | 5.5 | 19 | 4.2 |
| Objective disease progression | 29 | 38.7 | 20 | 35.1 | 49 | 37.1 | 60 | 24.5 | 35 | 32.1 | 137 | 30.6 |
| Clinical disease progression | 2 | 2.7 | 2 | 3.5 | 4 | 3.0 | 8 | 3.3 | 9 | 8.3 | 22 | 4.9 |
| Withdrawal by patient | 1 | 1.3 | 0 | 0.0 | 1 | 0.8 | 2 | 0.8 | 0 | 0.0 | 7 | 1.6 |
| Other | 1 | 1.3 | 3 | 5.3 | 4 | 3.0 | 6 | 2.4 | 3 | 2.8 | 12 | 2.7 |

BID：1 日 2 回，QD：1 日 1 回，SAF：安全性解析対象集団，TS：治験薬を投与された集団

1　スクリーニング脱落者を含む。

2　SAF-3 Total には，用法及び用量にかかわらず，Beamion LUNG-1 試験でゾンゲルチニブを投与したすべての患者が含まれている。用法及び用量は，60～360 mg QD 及び 15～150 mg BID であった。

3　治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた患者

4　ゾンゲルチニブの投与中止と定義した。転居，治験手順の負担，理由不明，技術的問題又は治験実施計画書の逸脱により中止した患者はいなかった。

引用元：CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 10: 5，CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 1.2

人口統計学的特性と疾患特性を表 1.3.1: 2 及び表 1.3.1: 3 に示す。概して，3 つのすべての集団（第 Ib 相コホート 1 のゾンゲルチニブ 120 mg QD 群，240 mg QD 群，及び SAF-3［治験薬を投与したすべての患者集団］）は，性別（コホート 1 の 120 mg QD 群及び SAF-3 では，女性患者の割合が高かった）を除き，すべての人口統計学的特性で同様であった。また，これら 3 つの SAF グループ（SAF-1，SAF-2 及び SAF-3）は，ほとんどの疾患特性で同様であった。SAF-3 には NSCLC 以外のがん種を有する患者（Beamion LUNG-1 試験の第 Ia 相の患者）も含まれていたが，SAF-3 の 120 mg QD 群及び 240 mg QD 群のほとんど（120 mg QD 群 100.0%及び 240 mg QD 群 86.2%）の患者は NSCLC を有していた。また，SAF-3 の両用量群では，ゾンゲルチニブの投与前 90 日以内に免疫チェックポイント阻害薬（ICI）による治療歴がある患者の割合が，第 Ib 相コホート 1 よりも低かった。これは，ゾンゲルチニブの投与を一次治療として組み入れられた患者（第 Ib 相コホート 2 及びコホート 4 の複数名），及び第 Ia 相で対象とした固形がん患者のうち，ICI による治療が標準治療ではないがん種の患者を組み入れたことによる可能性がある。

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

表 1.3.1: 2 人口統計学的データ（SAF-1, SAF-2, SAF-3） – TS

| | Zongertinib | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Cohort 1 (SAF-1/SAF-2) | | | | | | All patients treated (SAF-3) | | | | | |
| | 120 mg QD | | 240 mg QD | | Total QD | | 120 mg QD | | 240 mg QD | | Total[6] | |
| Number of patients (N, %) | 75 | 100.0 | 57 | 100.0 | 132 | 100.0 | 245 | 100.0 | 109 | 100 | 448 | 100.0 |
| Sex (N, %) | | | | | | | | | | | | |
| Male | 24 | 32.0 | 32 | 56.1 | 56 | 42.4 | 99 | 40.4 | 51 | 46.8 | 196 | 43.8 |
| Female | 51 | 68.0 | 25 | 43.9 | 76 | 57.6 | 146 | 59.6 | 58 | 53.2 | 252 | 56.3 |
| Ethnicity (N, %) | | | | | | | | | | | | |
| Hispanic or Latino | 1 | 1.3 | 0 | 0.0 | 1 | 0.8 | 7 | 2.9 | 1 | 0.9 | 10 | 2.2 |
| Not Hispanic or Latino | 69 | 92.0 | 49 | 86.0 | 118 | 89.4 | 211 | 86.1 | 97 | 89.0 | 396 | 88.4 |
| Missing | 5 | 6.7 | 8 | 14.0 | 13 | 9.8 | 27 | 11.0 | 11 | 10.1 | 42 | 9.4 |
| Race (N, %) | | | | | | | | | | | | |
| Black or African American | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 4 | 1.6 | 1 | 0.9 | 6 | 1.3 |
| American Indian or Alaska Native | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Asian | 40 | 53.3 | 33 | 57.9 | 73 | 55.3 | 117 | 47.8 | 53 | 48.6 | 224 | 50.0 |
| Native Hawaiian or Pacific Islander | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| White | 24 | 32.0 | 15 | 26.3 | 39 | 29.5 | 89 | 36.3 | 40 | 36.7 | 159 | 35.5 |
| Multiple | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Missing | 11 | 14.7 | 9 | 15.8 | 20 | 15.2 | 35 | 14.3 | 15 | 13.8 | 59 | 13.2 |
| Age [years] (mean, StD) | 59.7 | 12.2 | 60.3 | 10.3 | 59.9 | 11.4 | 61.9 | 11.9 | 60.6 | 10.1 | 60.9 | 11.3 |
| Age groups (N, %) | | | | | | | | | | | | |
| <18 years | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 18 to <65 years | 43 | 57.3 | 35 | 61.4 | 78 | 59.1 | 132 | 53.9 | 70 | 64.2 | 267 | 59.6 |
| 65 to <75 years | 26 | 34.7 | 19 | 33.3 | 45 | 34.1 | 81 | 33.1 | 32 | 29.4 | 133 | 29.7 |
| ≥75 years | 6 | 8.0 | 3 | 5.3 | 9 | 6.8 | 32 | 13.1 | 7 | 6.4 | 48 | 10.7 |
| Weight [kg] (mean, StD) | 62.89 | 14.38 | 67.96 | 15.88 | 65.08 | 15.20 | 65.26 | 15.16 | 69.11 | 15.95 | 66.51 | 15.50 |
| BMI [kg/m$^2$] (mean, StD) | 23.15 | 4.59 | 24.28 | 4.24 | 23.64 | 4.46 | 23.74 | 4.66 | 24.87 | 4.57 | 24.05 | 4.63 |
| Tobacco use (N, %)[1] | | | | | | | | | | | | |
| Never | 49 | 65.3 | 32 | 56.1 | 81 | 61.4 | 153 | 62.4 | 68 | 62.4 | 265 | 59.2 |
| Current | 2 | 2.7 | 0 | 0.0 | 2 | 1.5 | 4 | 1.6 | 0 | 0.0 | 10 | 2.2 |
| Former | 24 | 32.0 | 25 | 43.9 | 49 | 37.1 | 85 | 34.7 | 40 | 36.7 | 164 | 36.6 |
| Missing | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 3 | 1.2 | 1 | 0.9 | 9 | 2.0 |
| ECOG PS score (N, %) | | | | | | | | | | | | |
| 0 | 28 | 37.3 | 17 | 29.8 | 45 | 34.1 | 88 | 35.9 | 34 | 31.2 | 168 | 37.5 |
| 1 | 47 | 62.7 | 40 | 70.2 | 87 | 65.9 | 157 | 64.1 | 75 | 68.8 | 280 | 62.5 |
| Hepatic function (N, %)[2,3,4] | | | | | | | | | | | | |
| Normal | 59 | 78.7 | 39 | 68.4 | 98 | 74.2 | 191 | 78.0 | 79 | 72.5 | 334 | 74.6 |
| Mild Impairment | 15 | 20.0 | 17 | 29.8 | 32 | 24.2 | 49 | 20.0 | 28 | 25.7 | 103 | 23.0 |
| Moderate Impairment | 1 | 1.3 | 1 | 1.8 | 2 | 1.5 | 5 | 2.0 | 2 | 1.8 | 10 | 2.2 |
| Severe Impairment | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Missing | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.2 |
| Renal function (GFR) (N, %)[2,5] | | | | | | | | | | | | |
| Normal | 35 | 46.7 | 24 | 42.1 | 59 | 44.7 | 115 | 46.9 | 47 | 43.1 | 190 | 42.4 |
| Mild Impairment | 36 | 48.0 | 30 | 52.6 | 66 | 50.0 | 111 | 45.3 | 54 | 49.5 | 214 | 47.8 |
| Moderate Impairment | 4 | 5.3 | 3 | 5.3 | 7 | 5.3 | 18 | 7.3 | 7 | 6.4 | 33 | 7.4 |
| Severe Impairment | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Missing | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.4 | 1 | 0.9 | 11 | 2.5 |

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

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，BID：1 日 2 回，BMI：体格指数，ECOG：米国東海岸癌共同研究グループ，GFR：糸球体濾過量，PS：パフォーマンスステータス，QD：1 日 1 回，SAF：安全性解析対象集団，StD：標準偏差，TS：治験薬を投与された集団，ULN：正常範囲上限

1 本項目は電子煙草の使用は除く。ニコチンの摂取（パッチ，ガム，紙巻煙草及び電子煙草を含む）及び VAPE 製品又は電子煙草の使用は［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.1.2.4: 1］を参照のこと。

2 十分な臓器機能を有する患者を本治験への組入れ対象とした［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Section 9.3.2］。

3 個々の肝機能値が異なるカテゴリーに当てはまる場合は，重症度が最も重いカテゴリーとみなす。

4 正常：ALT，AST，総ビリルビンが ULN 以下，軽度障害：AST 及び/又は ALT が ULN 超 ULN の 2.5 倍以下，及び/又は総ビリルビンが ULN 超 ULN の 1.5 倍以下，中等度障害：AST 及び/又は ALT が ULN の 2.5 倍超 ULN の 5 倍以下，及び/又は総ビリルビンが ULN の 1.5 倍超 ULN の 3 倍以下，重度障害：AST 及び/又は ALT が ULN の 5 倍超，及び/又は総ビリルビンが ULN の 3 倍超

5 正常：GFR が 90 mL/min$^2$ 以上，軽度障害：GFR が 60 mL/min$^2$ 以上 90 mL/min$^2$ 未満，中等度障害：GFR が 30 mL/min$^2$ 以上 60 mL/min$^2$ 未満，重度障害：GFR が 30 mL/min$^2$ 未満

6 SAF-3 Total には，用法及び用量にかかわらず，Beamion LUNG-1 試験でゾンゲルチニブを投与したすべての患者が含まれている。用法及び用量は，60～360 mg QD 及び 15～150 mg BID であった。

引用元：CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 10: 9，CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 2.1，2.6

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

表 1.3.1: 3 ベースラインの疾患特性及びがんの治療歴（SAF-1，SAF-2，SAF-3） – TS

| | Zongertinib | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Cohort 1 (SAF-1/SAF-2) | | | | | | All patients treated (SAF-3) | | | | | |
| | 120 mg QD | | 240 mg QD | | Total QD | | 120 mg QD | | 240 mg QD | | Total[4] | |
| Number of patients (N, %) | 75 | 100.0 | 57 | 100.0 | 132 | 100.0 | 245 | 100.0 | 109 | 100.0 | 448 | 100.0 |
| Advanced solid tumor classification (N, %) | | | | | | | | | | | | |
| Cancers of the lung | 1 | 1.3 | 0 | 0.0 | 1 | 0.8 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0. | 0 | 0.0 |
| Non-small cell lung cancer[1] | 74 | 98.7 | 57 | 100.0 | 131 | 99.2 | 245 | 100.0 | 94 | 86.2 | 380 | 84.8 |
| Other | 0 | 0.0 | 0 | 0.0. | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 15 | 13.8 | 68 | 15.2 |
| Pts with metastasis at screening (N, %)[2] | | | | | | | | | | | | |
| Yes | 75 | 100.0 | 57 | 100.0 | 132 | 100.0 | 245 | 100.0 | 109 | 100.0 | 448 | 100.0 |
| Location metastatic sites at screening (N, %)[2] | | | | | | | | | | | | |
| Adrenal Gland | 16 | 21.3 | 10 | 17.5 | 26 | 19.7 | 40 | 16.3 | 15 | 13.8 | 64 | 14.3 |
| Brain | 28 | 37.3 | 25 | 43.9 | 53 | 40.2 | 116 | 47.3 | 44 | 40.4 | 182 | 40.6 |
| Breast | 2 | 2.7 | 0 | 0.0 | 2 | 1.5 | 2 | 0.8 | 1 | 0.9 | 6 | 1.3 |
| Bone | 35 | 46.7 | 33 | 57.9 | 68 | 51.5 | 118 | 48.2 | 56 | 51.4 | 206 | 46.0 |
| Liver | 17 | 22.7 | 15 | 26.3 | 32 | 24.2 | 59 | 24.1 | 35 | 32.1 | 128 | 28.6 |
| Lung | 66 | 88.0 | 49 | 86.0 | 115 | 87.1 | 208 | 84.9 | 87 | 79.8 | 361 | 80.6 |
| Lymph Node | 47 | 62.7 | 41 | 71.9 | 88 | 66.7 | 164 | 66.9 | 70 | 64.2 | 284 | 63.4 |
| Peritoneum | 4 | 5.3 | 3 | 5.3 | 7 | 5.3 | 6 | 2.4 | 9 | 8.3 | 23 | 5.1 |
| Pleura | 28 | 37.3 | 20 | 35.1 | 48 | 36.4 | 75 | 30.6 | 31 | 28.4 | 116 | 25.9 |
| Skin | 2 | 2.7 | 1 | 1.8 | 3 | 2.3 | 2 | 0.8 | 2 | 1.8 | 10 | 2.2 |
| Other | 16 | 21.3 | 9 | 15.8 | 25 | 18.9 | 36 | 14.7 | 23 | 21.1 | 76 | 17.0 |
| Number of lines of previous systemic anti-cancer therapies (N, %)[3] | | | | | | | | | | | | |
| 0 | 4 | 5.3 | 3 | 5.3 | 7 | 5.3 | 89 | 36.3 | 20 | 18.3 | 110 | 24.6 |
| 1 | 42 | 56.0 | 27 | 47.4 | 69 | 52.3 | 74 | 30.2 | 33 | 30.3 | 130 | 29.0 |
| 2 | 12 | 16.0 | 15 | 26.3 | 27 | 20.5 | 41 | 16.7 | 24 | 22.0 | 81 | 18.1 |
| >2 to ≤4 | 13 | 17.3 | 8 | 14.0 | 21 | 15.9 | 32 | 13.1 | 26 | 23.9 | 84 | 18.8 |
| >4 to ≤6 | 2 | 2.7 | 3 | 5.3 | 5 | 3.8 | 6 | 2.4 | 4 | 3.7 | 26 | 5.8 |
| >6 | 2 | 2.7 | 1 | 1.8 | 3 | 2.3 | 3 | 1.2 | 2 | 1.8 | 17 | 3.8 |
| Previous immune checkpoint inhibitor (N, %) | | | | | | | | | | | | |
| None | 17 | 22.7 | 14 | 24.6 | 31 | 23.5 | 118 | 48.2 | 46 | 42.2 | 212 | 47.3 |
| ≤90 days | 36 | 48.0 | 24 | 42.1 | 60 | 45.5 | 62 | 25.3 | 30 | 27.5 | 103 | 23.0 |
| >90 days | 21 | 28.0 | 19 | 33.3 | 40 | 30.3 | 63 | 25.7 | 33 | 30.3 | 128 | 28.6 |
| Yes, no date | 1 | 1.3 | 0 | 0.0 | 1 | 0.8 | 2 | 0.8 | 0 | 0.0 | 5 | 1.1 |

eCRF：電子症例報告書，NSCLC：非小細胞肺癌，Pts：患者，QD：1 日 1 回，SAF：安全性解析対象集団，TS：治験薬を投与された集団

1 SAF-1/SAF-2 で「肺がん」に分類した患者（#[redacted]）は，SAF-3 では NSCLC に分類した。

2 転移に関するデータは，すべての患者で得られた。2 つ以上の部位に転移が認められる場合があり，各患者で複数カウントされている可能性がある。

3 第 Ib 相コホート 1 への組入れ条件として，少なくとも 1 ラインの前治療を受けている必要があった。ただし，コホート 1 及び SAF-3 の一部の患者は，治験薬投与開始から 6 カ月以内に前治療を受けており，実際には進行/転移性癌に対する治療であったにもかかわらず，eCRF では術前又は術後補助化学療法を受けたと入力された。そのため，前治療を受けていないとされていても，eCRF で誤って分類されていた可能性がある。

4 SAF-3 Total には，用法及び用量にかかわらず，Beamion LUNG-1 試験でゾンゲルチニブを投与したすべての患者が含まれている。用法及び用量は，60～360 mg QD 及び 15～150 mg QD であった。

引用元：CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 10: 12，15.1.2.4: 5，Appendix 16.2.4_Listing 2.2，
CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 2.2，Listing 8.2.2

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

**日本人集団**

Beamion LUNG-1 試験の第 Ib 相コホート 1 に登録した日本人患者の合計 23 名のうち，18 名が治験に組み入れられ，18 名（100.0%）が投与を受けた（ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群：9 名［50.0%］，240 mg QD 群：9 名［50.0%］）（表 1.3.1: 4）。本申請のための主要解析のデータカットオフ時点（2024 年 8 月 29 日）で，10 名（55.6%）が治験薬の投与を中止し，8 名（44.4%）が治験薬の投与を継続していた。全体で，治験薬投与中止（55.6%）の主な理由は病勢進行（6 名，33.3%）であった。

本申請のための主要解析のデータカットオフ時点（2024 年 8 月 29 日）で，Beamion LUNG-1 試験に登録したすべての患者（SAF-3）（111 名）のうちの日本人集団では，91 名（100.0%）が治験に組み入れられた。このうち，89 名（97.8%）が少なくとも 1 回のゾンゲルチニブの投与を受けた。49 名（55.1%）が治験薬の投与を中止し，40 名（44.9%）が治験薬の投与を継続していた。治験薬の投与を中止した患者の大部分の中止理由は病勢進行（37 名，41.6%）であった。

安全性解析対象集団の日本人集団での患者の内訳を表 1.3.1: 4 に要約する。非日本人集団での患者の内訳は［CTD 5.3.5.2-18_1479-0001 試験 _c45076282_Table 15.1.2.1: 1，CTD 5.3.5.3-06_c45076144_Table 1.2］を参照のこと。

概して，日本人集団でのいずれの結果も，全体集団の結果と同様であった。

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

表 1.3.1: 4　患者の内訳（SAF-1, SAF-2, SAF-3）（日本人集団） – TS

| | Zongertinib | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Cohort 1 (SAF-1/SAF-2) | | | | | | All patients treated (SAF-3) | | | | | |
| | 120 mg QD | | 240 mg QD | | Total QD | | 120 mg QD | | 240 mg QD | | Total[2] | |
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Patients enrolled/screened[1] | | | | | 23 | 100.0 | | | | | 111 | 100.0 |
| Patients entered/ randomized | 9 | 100.0 | 9 | 100.0 | 18 | 100.0 | 28 | 100.0 | 13 | 100.0 | 91 | 100.0 |
| Patients treated[3] | 9 | 100.0 | 9 | 100.0 | 18 | 100.0 | 28 | 100.0 | 13 | 100.0 | 89 | 97.8 |
| Ongoing | 4 | 44.4 | 4 | 44.4 | 8 | 44.4 | 16 | 57.1 | 5 | 38.5 | 40 | 44.9 |
| Discontinued from trial medication | 5 | 55.6 | 5 | 55.6 | 10 | 55.6 | 12 | 42.9 | 8 | 61.5 | 49 | 55.1 |
| Primary reason for zongertinib discontinuation[4] | | | | | | | | | | | | |
| Adverse event | 1 | 11.1 | 1 | 11.1 | 2 | 11.1 | 2 | 7.1 | 1 | 7.7 | 4 | 4.5 |
| Objective disease progression | 4 | 44.4 | 2 | 22.2 | 6 | 33.3 | 8 | 28.6 | 3 | 23.1 | 37 | 41.6 |
| Clinical disease progression | 0 | 0.0 | 1 | 11.1 | 1 | 5.6 | 1 | 3.6 | 3 | 23.1 | 5 | 5.6 |
| Withdrawal by patient | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Other | 0 | 0.0 | 1 | 11.1 | 1 | 5.6 | 1 | 3.6 | 1 | 7.7 | 3 | 3.4 |

BID：1 日 2 回，QD：1 日 1 回，SAF：安全性解析対象集団，TS：治験薬を投与された集団
1　スクリーニング脱落者を含む。
2　SAF-3 Total には，用法及び用量にかかわらず，Beamion LUNG-1 試験でゾンゲルチニブを投与したすべての患者が含まれている。用法及び用量は，60～360 mg QD 及び 15～150 mg BID であった。
3　治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた患者
4　ゾンゲルチニブの投与中止と定義した。転居，治験手順の負担，理由不明，技術的問題又は治験実施計画書の逸脱により中止した患者はいなかった。

引用元：CTD 5.3.5.2-07_1479-0001 試験_c45076271_Table 15.1.2.1: 1，CTD 5.3.5.3-04_c45076142_Table 1.2

第 Ib 相コホート 1 のゾンゲルチニブ 120 mg QD 群及び 240 mg QD 群，並びに Beamion LUNG-1 試験の全対象集団（SAF-3）の日本人集団での人口統計学的特性と疾患特性を表 1.3.1: 5 及び表 1.3.1: 6 に示す。概して，第 Ib 相コホート 1 では，性別（コホート 1 の 120 mg QD 群では，女性患者の割合が高かった）を除き，すべての人口統計学的特性で同様であった。また，これら 3 つの SAF グループ（SAF-1，SAF-2 及び SAF-3）は，ほとんどの疾患特性で同様であった。SAF-3 には NSCLC 以外のがん種を有する患者（Beamion LUNG-1 試験の第 Ia 相の患者）も含まれていたが，SAF-3 の日本人集団での 120 mg QD 群及び 240 mg QD 群のすべて（120 mg QD 群及び 240 mg QD 群でともに 100.0%）の患者は NSCLC を有していた。また，SAF-3 の両用量群では，ゾンゲルチニブの投与前 90 日以内に ICI による治療歴がある患者の割合が，第 Ib 相コホート 1 よりも低かった。これは，ゾンゲルチニブの投与を一次治療として組み入れられた患者（第 Ib 相コホート 2 及びコホート 4 の複数名），及び第 Ia 相で対象とした固形がん患者のうち，ICI による治療が標準治療ではないがん種の患者を組み入れたことによる可能性がある。

非日本人集団での人口統計学的特性と疾患特性は［CTD 5.3.5.2-18_1479-0001 試験_c45076282_Table 15.1.2.4: 1～2，CTD 5.3.5.3-06_c45076144_Table 2.1～2］を参照のこと。

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

日本人集団の患者集団の特性は，ベースライン時の体重及び BMI が日本人集団で全体集団と比べて低かったこと及び 120 mg QD 群で ECOG PS が 0 の患者の割合が全体集団と比べて高かったことを除いて，全体集団との間に明確な差はなかった。

表 1.3.1: 5 人口統計学的データ（SAF-1, SAF-2, SAF-3）（日本人集団） – TS

| | Zongertinib | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Cohort 1 (SAF-1/SAF-2) | | | | | | All patients treated (SAF-3) | | | | | |
| | 120 mg QD | | 240 mg QD | | Total QD | | 120 mg QD | | 240 mg QD | | Total[6] | |
| Number of patients (N, %) | 9 | 100.0 | 9 | 100.0 | 18 | 100.0 | 28 | 100.0 | 13 | 100.0 | 89 | 100.0 |
| Sex (N, %) | | | | | | | | | | | | |
| Male | 2 | 22.2 | 6 | 66.7 | 8 | 44.4 | 13 | 46.4 | 8 | 61.5 | 46 | 51.7 |
| Female | 7 | 77.8 | 3 | 33.3 | 10 | 55.6 | 15 | 53.6 | 5 | 38.5 | 43 | 48.3 |
| Ethnicity (N, %) | | | | | | | | | | | | |
| Not Hispanic or Latino | 9 | 100.0 | 9 | 100.0 | 18 | 100.0 | 28 | 100.0 | 13 | 100.0 | 89 | 100.0 |
| Race (N, %) | | | | | | | | | | | | |
| Asian | 9 | 100.0 | 9 | 100.0 | 18 | 100.0 | 28 | 100.0 | 13 | 100.0 | 89 | 100.0 |
| Age [years] (mean, StD) | 58.2 | 14.1 | 57.2 | 11.7 | 57.7 | 12.6 | 60.6 | 13.9 | 55.8 | 12.0 | 58.3 | 11.9 |
| Age groups (N, %) | | | | | | | | | | | | |
| <18 years | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 18 to <65 years | 5 | 55.6 | 6 | 66.7 | 11 | 61.1 | 13 | 46.4 | 10 | 76.9 | 57 | 64.0 |
| 65 to <75 years | 3 | 33.3 | 2 | 22.2 | 5 | 27.8 | 11 | 39.3 | 2 | 15.4 | 24 | 27.0 |
| ≥75 years | 1 | 11.1 | 1 | 11.1 | 2 | 11.1 | 4 | 14.3 | 1 | 7.7 | 8 | 9.0 |
| Weight [kg] (mean, StD) | 52.29 | 9.54 | 57.79 | 12.86 | 55.04 | 11.34 | 54.70 | 9.79 | 60.84 | 14.60 | 58.38 | 12.24 |
| BMI [kg/m$^2$] (mean, StD) | 20.01 | 1.56 | 21.17 | 4.18 | 20.59 | 3.12 | 20.64 | 2.41 | 22.14 | 4.33 | 21.64 | 3.53 |
| Tobacco use (N, %)[1] | | | | | | | | | | | | |
| Never | 6 | 66.7 | 3 | 33.3 | 9 | 50.0 | 14 | 50.0 | 4 | 30.8 | 37 | 41.6 |
| Current | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 3.6 | 0 | 0.0 | 5 | 5.6 |
| Former | 3 | 33.3 | 6 | 66.7 | 9 | 50.0 | 12 | 42.9 | 8 | 61.5 | 41 | 46.1 |
| Missing | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 3.6 | 1 | 7.7 | 6 | 6.7 |
| ECOG PS score (N, %) | | | | | | | | | | | | |
| 0 | 7 | 77.8 | 4 | 44.4 | 11 | 61.1 | 16 | 57.1 | 6 | 46.2 | 57 | 64.0 |
| 1 | 2 | 22.2 | 5 | 55.6 | 7 | 38.9 | 12 | 42.9 | 7 | 53.8 | 32 | 36.0 |
| Hepatic function (N, %)[2,3,4] | | | | | | | | | | | | |
| Normal | - | - | - | - | - | - | 20 | 71.4 | 8 | 61.5 | 63 | 70.8 |
| Mild Impairment | - | - | - | - | - | - | 6 | 21.4 | 5 | 38.5 | 23 | 25.8 |
| Moderate Impairment | - | - | - | - | - | - | 2 | 7.1 | 0 | 0.0 | 2 | 2.2 |
| Severe Impairment | - | - | - | - | - | - | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Missing | - | - | - | - | - | - | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.1 |
| Renal function (GFR) (N, %)[2,5] | | | | | | | | | | | | |
| Normal | - | - | - | - | - | - | 5 | 17.9 | 3 | 23.1 | 16 | 18.0 |
| Mild Impairment | - | - | - | - | - | - | 20 | 71.4 | 7 | 53.8 | 60 | 67.4 |
| Moderate Impairment | - | - | - | - | - | - | 2 | 7.1 | 2 | 15.4 | 6 | 6.7 |
| Severe Impairment | - | - | - | - | - | - | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Missing | - | - | - | - | - | - | 1 | 3.6 | 1 | 7.7 | 7 | 7.9 |

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

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，BID：1 日 2 回，BMI：体格指数，ECOG：米国東海岸癌共同研究グループ，GFR：糸球体濾過量，PS：パフォーマンスステータス，QD：1 日 1 回，SAF：安全性解析対象集団，StD：標準偏差，TS：治験薬を投与された集団，ULN：正常範囲上限

1 本項目は電子煙草の使用は除く。ニコチンの摂取（パッチ，ガム，紙巻煙草及び電子煙草を含む）及び VAPE 製品又は電子煙草の使用は［CTD 5.3.5.2-07_1479-0001 試験_c45076271_Table 15.1.2.4: 1］を参照のこと。

2 十分な臓器機能を有する患者を本治験への組入れ対象とした［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験 _c41347760_Section 9.3.2］。

3 個々の肝機能値が異なるカテゴリーに当てはまる場合は，重症度が最も重いカテゴリーとみなす。

4 正常：ALT，AST，総ビリルビンが ULN 以下，軽度障害：AST 及び/又は ALT が ULN 超 ULN の 2.5 倍以下，及び/又は総ビリルビンが ULN 超 ULN の 1.5 倍以下，中等度障害：AST 及び/又は ALT が ULN の 2.5 倍超 ULN の 5 倍以下，及び/又は総ビリルビンが ULN の 1.5 倍超 ULN の 3 倍以下，重度障害：AST 及び/又は ALT が ULN の 5 倍超，及び/又は総ビリルビンが ULN の 3 倍超

5 正常：GFR が 90 mL/min$^2$ 以上，軽度障害：GFR が 60 mL/min$^2$ 以上 90 mL/min$^2$ 未満，中等度障害：GFR が 30 mL/min$^2$ 以上 60 mL/min$^2$ 未満，重度障害：GFR が 30 mL/min$^2$ 未満

6 SAF-3 Total には，用法及び用量にかかわらず，Beamion LUNG-1 試験でゾンゲルチニブを投与したすべての患者が含まれている。用法及び用量は，60～360 mg QD 及び 15～150 mg BID であった。

引用元：CTD 5.3.5.2-07_1479-0001 試験_c45076271_Table 15.1.2.4: 1，8，CTD 5.3.5.3-04_c45076142_Table 2.1，2.6

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

表 1.3.1: 6 ベースラインの疾患特性（SAF-1，SAF-2，SAF-3）（日本人集団） – TS

| | Zongertinib | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Cohort 1 (SAF-1/SAF-2) | | | | | | All patients treated (SAF-3) | | | | | |
| | 120 mg QD | | 240 mg QD | | Total QD | | 120 mg QD | | 240 mg QD | | Total[4] | |
| Number of patients (N, %) | 9 | 100.0 | 9 | 100.0 | 18 | 100.0 | 28 | 100.0 | 13 | 100.0 | 89 | 100.0 |
| Advanced solid tumor classification (N, %) | | | | | | | | | | | | |
| Cancers of the lung | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Non-small cell lung cancer[1] | 9 | 100.0 | 9 | 100.0 | 18 | 100.0 | 28 | 100.0 | 13 | 100.0 | 59 | 66.3 |
| Other | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 30 | 33.7 |
| Pts with metastasis at screening (N, %)[2] | | | | | | | | | | | | |
| Yes | 9 | 100.0 | 9 | 100.0 | 18 | 100.0 | 28 | 100.0 | 13 | 100.0 | 89 | 100.0 |
| Location metastatic sites at screening (N, %)[2] | | | | | | | | | | | | |
| Adrenal Gland | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 3 | 10.7 | 0 | 0.0 | 5 | 5.6 |
| Brain | 2 | 22.2 | 7 | 77.8 | 9 | 50.0 | 8 | 28.6 | 9 | 69.2 | 28 | 31.5 |
| Breast | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Bone | 1 | 11.1 | 6 | 66.7 | 7 | 38.9 | 10 | 35.7 | 7 | 53.8 | 28 | 31.5 |
| Liver | 0 | 0.0 | 5 | 55.6 | 5 | 27.8 | 6 | 21.4 | 6 | 46.2 | 29 | 32.6 |
| Lung | 6 | 66.7 | 8 | 88.9 | 14 | 77.8 | 22 | 78.6 | 11 | 84.6 | 65 | 73.0 |
| Lymph Node | 4 | 44.4 | 6 | 66.7 | 10 | 55.6 | 18 | 64.3 | 8 | 61.5 | 55 | 61.8 |
| Peritoneum | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 7.7 | 5 | 5.6 |
| Pleura | 3 | 33.3 | 5 | 55.6 | 8 | 44.4 | 9 | 32.1 | 6 | 46.2 | 22 | 24.7 |
| Skin | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 3 | 3.4 |
| Other | 0 | 0.0 | 1 | 11.1 | 1 | 5.6 | 2 | 7.1 | 1 | 7.7 | 9 | 10.1 |
| Number of lines of previous systemic anti-cancer therapies (N, %)[3] | | | | | | | | | | | | |
| 0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 13 | 46.4 | 1 | 7.7 | 14 | 15.7 |
| 1 | 3 | 33.3 | 1 | 11.1 | 4 | 22.2 | 5 | 17.9 | 1 | 7.7 | 17 | 19.1 |
| 2 | 0 | 0.0 | 3 | 33.3 | 3 | 16.7 | 2 | 7.1 | 3 | 23.1 | 12 | 13.5 |
| >2 to ≤4 | 3 | 33.3 | 3 | 33.3 | 6 | 33.3 | 4 | 14.3 | 5 | 38.5 | 25 | 28.1 |
| >4 to ≤6 | 1 | 11.1 | 2 | 22.2 | 3 | 16.7 | 2 | 7.1 | 2 | 15.4 | 14 | 15.7 |
| >6 | 2 | 22.2 | 0 | 0.0 | 2 | 11.1 | 2 | 7.1 | 1 | 7.7 | 7 | 7.9 |
| Previous immune checkpoint inhibitor (N, %) | | | | | | | | | | | | |
| None | 0 | 0.0 | 2 | 22.2 | 2 | 11.1 | 14 | 50.0 | 3 | 23.1 | 38 | 42.7 |
| ≤90 days | 3 | 33.3 | 1 | 11.1 | 4 | 22.2 | 5 | 17.9 | 1 | 7.7 | 12 | 13.5 |
| >90 days | 6 | 66.7 | 6 | 66.7 | 12 | 66.7 | 9 | 32.1 | 9 | 69.2 | 38 | 42.7 |
| Yes, no date | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.1 |

BID：1 日 2 回，NSCLC：非小細胞肺癌，Pts：患者，QD：1 日 1 回，SAF：安全性解析対象集団，TS：治験薬を投与された集団

1 日本人集団では該当しなかった。

2 転移に関するデータは，すべての患者で得られた。2 つ以上の部位に転移が認められる場合があり，各患者で複数カウントされている可能性がある。

3 第 Ib 相コホート 1 への組入れ条件として，少なくとも 1 種類の前治療を受けている必要があった。コホート 1 の日本人患者では，前治療を受けていないとされた患者はいなかった。

4 SAF-3 Total には，用法及び用量にかかわらず，Beamion LUNG-1 試験でゾンゲルチニブを投与したすべての患者が含まれている。用法及び用量は，60～360 mg QD 及び 15～150 mg BID であった。

引用元：CTD 5.3.5.2-07_1479-0001 試験_c45076271_Table 15.1.2.4: 2，5，CTD 5.3.5.3-04_c45076142_Table 2.2

## 1.3.2 患者の内訳及び人口統計学的特性 – Beamion LUNG-1 試験 – 第 Ib 相コホート 3，4 及び 5（補助データ）

第 Ib 相コホート 3 には 38 名の患者を登録した。ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群で，25 名が治験に組み入れられ，24 名（96.0%）が投与を受けた。このうち，TKD 変異以外の HER2 変異陽性非

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

扁平上皮 NSCLC 患者は 18 名であった。本申請のためのデータカットオフ時点（2024 年 8 月 29 日）で，12 名（50.0%）が治験薬の投与を中止し，11 名（45.8%）が治験薬の投与を継続していた。治験薬投与中止の主な理由は病勢進行（9 名，37.5%）であった。240 mg QD 群では，5 名（100.0%）が治験に組み入れられ，240 mg QD での投与を受けた。すべての患者が TKD 変異以外の HER2 変異陽性非扁平上皮 NSCLC 患者であった。データカットオフ時点で，5 名全員（100.0%）が治験薬の投与を中止し，主な理由は病勢進行（4 名，80.0%）であった。コホート 3 の患者の内訳のデータの詳細は，治験総括報告書［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.1.4.1: 1，15.1.4.4: 1，3］を参照のこと。

第 Ib 相コホート 4 には 42 名の患者を登録した。ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群で，31 名が治験に組み入れられ，30 名（96.8%）が投与を受けた。注目すべきは，30 名中 6 名ががんに対する前治療を受けていなかった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.1.5.4: 5］。本申請のためのデータカットオフ時点（2024 年 8 月 29 日）で，8 名（26.7%）が治験薬の投与を中止し，22 名（73.3%）が治験薬の投与を継続していた。3 名（10.0%）が，病勢進行が原因で治験薬投与を中止した。240 mg QD 群では，1 名が治験に組み入れられ，240 mg QD での投与を受けた。患者の内訳のデータの詳細は，治験総括報告書［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.1.5.1: 1，15.1.5.4: 1］を参照のこと。

第 Ib 相コホート 5 には 50 名の患者を登録した。ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群で，31 名が治験に組み入れられ，31 名（100.0%）が投与を受けた。本申請のためのデータカットオフ時点（2024 年 8 月 29 日）で，12 名（38.7%）が治験薬の投与を中止し，19 名（61.3%）が治験薬の投与を継続していた。治験薬投与中止の主な理由は病勢進行（8 名，25.8%）であり，治験中止の主な理由は死亡（7 名，22.6%，すべての死亡理由は，病勢進行又は基礎疾患であるがんの有害事象［2.4.1 項］）であった。240 mg QD 群では，8 名が 240 mg QD での投与を受けた。データカットオフ時点で，4 名（50.0%）が治験薬の投与を中止し，4 名（50.0%）が治験薬の投与を継続していた。治験薬投与中止の主な理由は病勢進行（2 名，25.0%）であった。3 名が治験を中止し，理由は死亡，同意の撤回，及びその他であった。患者の内訳のデータの詳細は，治験総括報告書［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.1.6.1: 1，15.1.6.4: 1］を参照のこと。

**日本人集団**

第 Ib 相コホート 3 には，1 名の日本人患者が登録され，治験には組み入れられなかった［CTD 5.3.5.2-07_1479-0001 試験_c45076271_Table 15.1.4.1: 1］。

第 Ib 相コホート 4 には，1 名の日本人患者が登録され，治験に組み入れられ，ゾンゲルチニブ 120 mg QD での投与を受けた。本申請のためのデータカットオフ時点（2024 年 8 月 29 日）で，治験薬の投与を継続していた［CTD 5.3.5.2-07_1479-0001 試験_c45076271_Table 15.1.5.1: 1］。

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

第 Ib 相コホート 5 には，3 名の日本人患者が登録され，1 名が治験に組み入れられ，ゾンゲルチニブ 120 mg QD での投与を受けた。本申請のためのデータカットオフ時点（2024 年 8 月 29 日）で，治験薬の投与を中止し，理由は病勢進行であった［CTD 5.3.5.2-07_1479-0001 試験_c45076271_Table 15.1.6.1: 1］。

### 1.3.3 被験者の内訳及び人口統計学的特性 – 健康被験者を対象とした試験

臨床薬理試験のほとんどの健康被験者は男性であった。1479-0003 試験の黒人/アフリカ系アメリカ人の被験者 1 名及び 1479-0006 試験の多人種の被験者 1 名を除き，すべての被験者が白人であった。年齢の中央値の範囲は 24.5～52.0 歳であり，体重の中央値の範囲は 67.30～82.15 kg，BMI の中央値の範囲は 21.48 ～ 26.9 kg/m$^2$ であった［CTD 5.3.1.1-02_1479-0003 試験_c40238670_Table 15.1.4: 1，CTD 5.3.3.4-01_1479-0004 試験_c42362953_Table 15.1.4: 1，CTD 5.3.3.1-01_1479-0006 試験_c43542365_Table 15.1.4: 1，5，CTD 5.3.1.1-01_1479-0010 試験_c43722140_Table 15.1.4: 1，CTD 5.3.3.4-02_1479-0011 試験_c43437359_Table 15.1.4: 1，CTD 5.3.1.2-01_1479-0019 試験_c43999034_Table 15.1.4: 1］。本申請時に解析中であった 2 つの薬物相互作用試験（1479-0014 試験及び 1479-0015 試験）の結果は，上記に含めていないため，各試験の治験総括報告書（1479-0014 試験［CTD 5.3.3.4-05_1479-0014 試験_206893_2688280］及び 1479-0015 試験［CTD 5.3.3.4-06_1479-0015 試験_206893_3075312］）を参照のこと。

#### 日本人集団

健康被験者を対象としたいずれの試験にも日本人は参加していない。

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

## 2. 有害事象

### 2.1 有害事象の解析 – Beamion LUNG-1 試験 – 第 Ib 相コホート 1 及び全対象集団

#### 2.1.1 有害事象の要約

第 Ib 相コホート 1 のゾンゲルチニブ 120 mg QD 群の 75 名のうち，少なくとも 1 件の有害事象が認められた患者の割合は，98.7%であり，治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象が認められた患者の割合は 96.0%であった（表 2.1.1: 1）。治験薬の用量減量に至った有害事象（5.3%），投与中止に至った有害事象（2.7%）及び特に注目すべき有害事象（AESI）（14.7%）は，発現割合が低かった。120 mg QD 群で，治験薬の投与中断に至った有害事象の発現割合は 30.7%であった。認められた有害事象のうち最も重い重症度は，多くの患者で CTCAE グレード 1（20.0%）又は 2（33.3%）であった。グレード 3 の事象の発現割合は 37.3%であり，グレード 4 の事象の発現割合は低かった（1.3%）。重篤な有害事象の発現割合は 36.0%であり，重篤と分類された主な理由は，「入院を要する又は入院の延長」（24.0%）であった。治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された重篤な有害事象は 3 名（4.0%）で認められた［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 12: 32］。グレード 5（致死的）の有害事象の発現割合は 6.7%であり，これらのすべてが病勢進行又は基礎疾患である癌に起因する有害事象であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 12: 31，15.3.2.1.1: 2］。

第 Ib 相コホート 1 のゾンゲルチニブ 240 mg QD 群で，少なくとも 1 件の有害事象及び治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象が 57 名全員で認められた（表 2.1.1: 1）。治験薬の用量減量に至った有害事象の発現割合は 17.5%であった。投与中止に至った有害事象の発現割合は，3.5%と低かった。AESI の発現割合は 26.3%であった。投与中断に至った有害事象の発現割合は 45.6%であった。概して，認められた有害事象のうち最も重い重症度が CTCAE グレード 1 又は 2 であった患者の割合は，38.6%であった。グレード 3 の事象の発現割合は 47.4%であり，グレード 4 の事象の発現割合は低かった（5.3%）。重篤な有害事象の発現割合は 54.4%であり，重篤と分類された主な理由は，「入院を要する又は入院の延長」（50.9%）であった。治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された重篤な有害事象は 7 名（12.3%）で認められた［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 12: 32］。グレード 5 の有害事象の発現割合は 8.8%であり，これらのすべてが病勢進行又は基礎疾患の癌に起因する有害事象であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 12: 31，15.3.2.1.1: 2］。

表 2.1.1: 1 に示すとおり，Beamion LUNG-1 試験のすべての患者（SAF-3）の 120 mg QD 群は，第 Ib 相コホート 1 の 120 mg QD 群と比較して，様々な有害事象カテゴリーのほとんどの発現割合が同程度であった。ただし，治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象の発現割合は，コホート 1 の 120 mg QD 群よりも SAF-3 の 120 mg QD 群で低かった（SAF-3：84.5% vs. コホート 1：96.0%）。また，SAF-3 の 120 mg QD 群は，コホート 1 の 120 mg QD 群よりも認められた有害事象のうち最も重い重症度が CTCAE グレード 1 であった患者の割合が高く（グレ

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

ード 1：29.8% vs. グレード 3：20.0%），認められた有害事象のうち最も重い重症度が CTCAE グレード 3 であった患者の割合が低かった（グレード 1：27.3% vs. グレード 3：37.3%）。

表 2.1.1: 1 に示すとおり，Beamion LUNG-1 試験のすべての患者（SAF-3）の 240 mg QD 群は，第 Ib 相コホート 1 の 240 mg QD 群と比較して，曝露期間が同程度であった（表 1.2.1: 1）にもかかわらず，ほとんどの有害事象カテゴリーの発現割合が低い傾向にあった。3 つのすべての SAF グループでの有害事象の要約を表 2.1.1: 1 に示す。

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

表 2.1.1: 1　有害事象の要約（SAF-1, SAF-2, SAF-3） – TS

| | Zongertinib | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Cohort 1 (SAF-1/SAF-2) | | | | | | All patients treated (SAF-3) | | | | | |
| | 120 mg QD | | 240 mg QD | | Total QD | | 120 mg QD | | 240 mg QD | | Total[5] | |
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Number of patients | 75 | 100.0 | 57 | 100.0 | 132 | 100.0 | 245 | 100.0 | 109 | 100.0 | 448 | 100.0 |
| Any AE | 74 | 98.7 | 57 | 100.0 | 131 | 99.2 | 239 | 97.6 | 108 | 99.1 | 436 | 97.3 |
| Investigator-defined zongertinib-related AEs | 72 | 96.0 | 57 | 100.0 | 129 | 97.7 | 207 | 84.5 | 107 | 98.2 | 390 | 87.1 |
| Protocol-specified AEs of special interest (AESI)[1] | 11 | 14.7 | 15 | 26.3 | 26 | 19.7 | 33 | 13.5 | 24 | 22.0 | 63 | 14.1 |
| AEs leading to dose reduction of zongertinib | 4 | 5.3 | 10 | 17.5 | 14 | 10.6 | 18 | 7.3 | 14 | 12.8 | 42 | 9.4 |
| AEs leading to interruption of zongertinib | 23 | 30.7 | 26 | 45.6 | 49 | 37.1 | 69 | 28.2 | 38 | 34.9 | 139 | 31.0 |
| AEs leading to discontinuation of zongertinib | 2 | 2.7 | 2 | 3.5 | 4 | 3.0 | 12 | 4.9 | 6 | 5.5 | 20 | 4.5 |
| SAEs[2,3] | 27 | 36.0 | 31 | 54.4 | 58 | 43.9 | 79 | 32.2 | 49 | 45.0 | 156 | 34.8 |
| Death | 5 | 6.7 | 5 | 8.8 | 10 | 7.6 | 19 | 7.8 | 10 | 9.2 | 34 | 7.6 |
| Related | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Life-threatening | 2 | 2.7 | 1 | 1.8 | 3 | 2.3 | 6 | 2.4 | 3 | 2.8 | 11 | 2.5 |
| Disability or permanent damage | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Hospitalization (initial or prolonged)[4] | 18 | 24.0 | 29 | 50.9 | 47 | 35.6 | 60 | 24.5 | 43 | 39.4 | 126 | 28.1 |
| Congenital anomaly or birth defect | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Other serious (important medical events) | 10 | 13.3 | 7 | 12.3 | 17 | 12.9 | 29 | 11.8 | 13 | 11.9 | 48 | 10.7 |
| Worst CTCAE grade | | | | | | | | | | | | |
| Grade 1 | 15 | 20.0 | 4 | 7.0 | 19 | 14.4 | 73 | 29.8 | 13 | 11.9 | 105 | 23.4 |
| Grade 2 | 25 | 33.3 | 18 | 31.6 | 43 | 32.6 | 77 | 31.4 | 40 | 36.7 | 151 | 33.7 |
| Grade 3 | 28 | 37.3 | 27 | 47.4 | 55 | 41.7 | 67 | 27.3 | 41 | 37.6 | 136 | 30.4 |
| Grade 4 | 1 | 1.3 | 3 | 5.3 | 4 | 3.0 | 3 | 1.2 | 4 | 3.7 | 10 | 2.2 |
| Grade 5[4] | 5 | 6.7 | 5 | 8.8 | 10 | 7.6 | 19 | 7.8 | 10 | 9.2 | 34 | 7.6 |

AE：有害事象，AESI：特に注目すべき有害事象，CTCAE：有害事象共通用語規準，BID：1 日 2 回，DILI：薬物性肝障害，DLT：用量制限毒性，QD：1 日 1 回，SAE：重篤な有害事象，SAF：安全性解析対象集団，TS：治験薬を投与された集団

割合は，投与群ごとの患者総数を分母に用いて算出した。

1　AESI は，DLT 又は DILI（重度の薬物性肝障害の誘因となり得る有害事象）として定義され，治験実施計画書で規定された。

2　複数の重篤性基準に該当する重篤な有害事象を有する患者もいた。

3　ほとんどの重篤な有害事象は病勢進行に関連するものであった。第 Ib 相コホート 1 では，重篤な有害事象は 43.9%の患者に認められ，治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された重篤な有害事象は 7.6%の患者に認められた［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 12: 32］。同様に，SAF-3 の全患者集団では，重篤な有害事象は 34.8%の患者に認められ，治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された重篤な有害事象は 6.5%の患者に認められた［CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 4: 12］。

4　すべてのグレード 5 の有害事象は病勢進行と関連しており，治験担当医師により治験薬との因果関係なしと判断された。

5　SAF-3 Total には，用法及び用量にかかわらず，Beamion LUNG-1 試験でゾンゲルチニブを投与したすべての患者が含まれている。用法及び用量は，60～360 mg QD 及び 15～150 mg BID であった。

引用元：CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 12: 2，Appendix 16.2.7_Listing 1.2.8，
CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 4.1，Listing 8.4.8

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

**日本人集団**

第 Ib 相コホート 1 のゾンゲルチニブ 120 mg QD 群の日本人集団の 9 名のうち, 少なくとも 1 件の有害事象が認められた患者の割合は，100.0%であり，治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象が認められた患者の割合は 88.9%であった（表 2.1.1: 2）。治験薬の用量減量に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象はそれぞれ 1 名（11.1%）で認められ，AESI は 2 名（22.2%）の患者で認められた。120 mg QD 群で，治験薬の投与中断に至った有害事象は 4 名 (44.4) %認められた。認められた有害事象のうち最も重い重症度が CTCAE グレード 1, グレード 2, 及びグレード 3 であった患者はそれぞれ 2 名 (22.2%), 4 名 (44.4%), 及び 3 名 (33.3%) であり, グレード 4 以上の有害事象が発現した患者はいなかった。重篤な有害事象は 2 名 (22.2%) で認められ，重篤と分類された理由は，いずれも「入院を要する又は入院の延長」（22.2%）であった。治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された重篤な有害事象は日本人集団では認められなかった［CTD 5.3.5.2-08_1479-0001 試験_c45076272_Table 15.3.2.1.2: 9］。

第 Ib 相コホート 1 のゾンゲルチニブ 240 mg QD 群の日本人集団で, 少なくとも 1 件の有害事象及び治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象が 9 名全員（100.0%）で認められた（表 2.1.1: 2）。治験薬の用量減量に至った有害事象の発現は認められなかった。投与中止に至った有害事象の発現割合は 1 名（11.1%）で認められた。AESI は 2 名（22.2%）で認められた。投与中断に至った有害事象は 5 名（55.6%）で認められた。発現した有害事象のうち最も重い重症度がグレード 2，グレード 3 及びグレード 4 であった患者はそれぞれ 4 名（44.4%），2 名（22.2%），及び 1 名（11.1%）であった。重篤な有害事象は 6 名（66.7%）で認められ，重篤と分類された主な理由は，「入院を要する又は入院の延長」（66.7%）であった。治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された重篤な有害事象は 2 名（22.2%）で認められた［CTD 5.3.5.2-08_1479-0001 試験_c45076272_Table 15.3.2.1.2: 9］。グレード 5（致死的）の有害事象の発現割合は 22.2%であり，これらのすべてが病勢進行又は基礎疾患の癌に起因する有害事象であった［CTD 5.3.5.2-08_1479-0001 試験_c45076272_Table 15.3.2.1.1: 2］。

表 2.1.1: 2 に示すとおり，Beamion LUNG-1 試験のすべての患者（SAF-3）のうちの日本人集団の 120 mg QD 群は，第 Ib 相コホート 1 の 120 mg QD 群と比較して，様々な有害事象カテゴリーのほとんどの発現割合が同程度であった。ただし，治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象の発現割合は, コホート 1 の 120 mg QD 群よりも SAF-3 の 120 mg QD 群で低かった（SAF-3：78.6% vs. コホート 1：88.9%）。また，SAF-3 の 120 mg QD 群は，コホート 1 の 120 mg QD 群よりも認められた有害事象のうち最も重い重症度が CTCAE グレード 1 であった患者の割合が高く（グレード 1：28.6% vs. グレード 3：22.2%），認められた有害事象のうち最も重い重症度が CTCAE グレード 3 であった患者の割合が低かった（グレード 1：25.0% vs. グレード 3：33.3%）。

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

表 2.1.1: 2 に示すとおり，Beamion LUNG-1 試験のすべての患者（SAF-3）のうちの日本人集団の 240 mg QD 群は，第 Ib 相コホート 1 の 240 mg QD 群と比較して，曝露期間が同程度であった（表 1.2.1: 2）にもかかわらず，ほとんどの有害事象カテゴリーの発現割合は同程度であった。3 つのすべての SAF グループの日本人集団での有害事象の要約を表 2.1.1: 2 に示す。

非日本人集団での有害事象の要約は［CTD 5.3.5.2-19_1479-0001 試験_c45076283_Table 15.3.2.1.1: 1，CTD 5.3.5.3-06_c45076144_Table 4.1］を参照のこと。

概して，日本人集団でのいずれの結果も，全体集団の結果と同様であった。

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

表 2.1.1: 2 有害事象の要約（SAF-1, SAF-2, SAF-3）（日本人集団） – TS

| | Zongertinib | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Cohort 1 (SAF-1/SAF-2) | | | | | | All patients treated (SAF-3) | | | | | |
| | 120 mg QD | | 240 mg QD | | Total QD | | 120 mg QD | | 240 mg QD | | Total[5] | |
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Number of patients | 9 | 100.0 | 9 | 100.0 | 18 | 100.0 | 28 | 100.0 | 13 | 100.0 | 89 | 100.0 |
| Any AE | 9 | 100.0 | 9 | 100.0 | 18 | 100.0 | 26 | 92.9 | 13 | 100.0 | 83 | 93.3 |
| Investigator-defined zongertinib-related AEs | 8 | 88.9 | 9 | 100.0 | 17 | 94.4 | 22 | 78.6 | 13 | 100.0 | 70 | 78.7 |
| Protocol-specified AEs of special interest (AESI)[1] | 2 | 22.2 | 2 | 22.2 | 4 | 22.2 | 4 | 14.3 | 2 | 15.4 | 10 | 11.2 |
| AEs leading to dose reduction of zongertinib | 1 | 11.1 | 0 | 0.0 | 1 | 5.6 | 2 | 7.1 | 0 | 0.0 | 6 | 6.7 |
| AEs leading to interruption of zongertinib | 4 | 44.4 | 5 | 55.6 | 9 | 50.0 | 12 | 42.9 | 7 | 53.8 | 34 | 38.2 |
| AEs leading to discontinuation of zongertinib | 1 | 11.1 | 1 | 11.1 | 2 | 11.1 | 1 | 3.6 | 1 | 7.7 | 3 | 3.4 |
| SAEs[2,3] | 2 | 22.2 | 6 | 66.7 | 8 | 44.4 | 8 | 28.6 | 8 | 61.5 | 28 | 31.5 |
| Death | 0 | 0.0 | 2 | 22.2 | 2 | 11.1 | 2 | 7.1 | 3 | 23.1 | 7 | 7.9 |
| Related | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Life-threatening | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 3.6 | 0 | 0.0 | 2 | 2.2 |
| Disability or permanent damage | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Hospitalization (initial or prolonged)[4] | 2 | 22.2 | 6 | 66.7 | 8 | 44.4 | 8 | 28.6 | 8 | 61.5 | 26 | 29.2 |
| Congenital anomaly or birth defect | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Other serious (important medical events) | 0 | 0.0 | 1 | 11.1 | 1 | 5.6 | 0 | 0.0 | 2 | 15.4 | 4 | 4.5 |
| Worst CTCAE grade | | | | | | | | | | | | |
| Grade 1 | 2 | 22.2 | 0 | 0.0 | 2 | 11.1 | 8 | 28.6 | 1 | 7.7 | 22 | 24.7 |
| Grade 2 | 4 | 44.4 | 4 | 44.4 | 8 | 44.4 | 9 | 32.1 | 6 | 46.2 | 32 | 36.0 |
| Grade 3 | 3 | 33.3 | 2 | 22.2 | 5 | 27.8 | 7 | 25.0 | 2 | 15.4 | 20 | 22.5 |
| Grade 4 | 0 | 0.0 | 1 | 11.1 | 1 | 5.6 | 0 | 0.0 | 1 | 7.7 | 2 | 2.2 |
| Grade 5[4] | 0 | 0.0 | 2 | 22.2 | 2 | 11.1 | 2 | 7.1 | 3 | 23.1 | 7 | 7.9 |

AE：有害事象，AESI：特に注目すべき有害事象，BID：1 日 2 回，CTCAE：有害事象共通用語規準，DILI：薬物性肝障害，DLT：用量制限毒性，QD：1 日 1 回，SAE：重篤な有害事象，SAF：安全性解析対象集団，TS：治験薬を投与された集団

割合は，投与群ごとの患者総数を分母に用いて算出した。

1 AESI は，DLT 又は DILI（重度の薬物性肝障害の誘因となり得る有害事象）として定義され，治験実施計画書で規定された。

2 複数の重篤性基準に該当する重篤な有害事象を有する患者もいた。

3 ほとんどの重篤な有害事象は病勢進行に関連するものであった。第 Ib 相コホート 1 の日本人集団では，重篤な有害事象は 44.4%の患者に認められ，治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された重篤な有害事象は 11.1%の患者に認められた［CTD 5.3.5.2-08_1479-0001 試験_c45076272_Table 15.3.2.1.3: 9］。同様に，SAF-3 の全患者集団では，重篤な有害事象は 31.5%の患者に認められ，治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された重篤な有害事象は 3.4%の患者に認められた［CTD 5.3.5.3-04_c45076142_Table 4: 12］。

4 すべてのグレード 5 の有害事象は病勢進行と関連しており，治験担当医師により治験薬との因果関係なしと判断された。

5 SAF-3 Total には，用法及び用量にかかわらず，Beamion LUNG-1 試験でゾンゲルチニブを投与したすべての患者が含まれている。用法及び用量は，60～360 mg QD 及び 15～150 mg BID であった。

引用元：CTD 5.3.5.2-08_1479-0001 試験_c45076272_Table 15.3.2.1.1: 1，Appendix 16.2.7_Listing 1.2.11，
CTD 5.3.5.3-04_c45076142_Table 4.1，Listing 7.4.8

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

### 2.1.2 比較的よくみられる有害事象

第 Ib 相コホート 1 のゾンゲルチニブ 120 mg QD 群の患者で, 基本語別の発現割合が 10%以上の比較的よくみられた有害事象は，下痢，発疹，AST 増加，貧血，ALT 増加，悪心，咳嗽，嘔吐，血中クレアチニン増加，食欲減退，白血球数減少，頭痛，そう痒症，リンパ球数減少，白血球数減少，皮膚乾燥，上咽頭炎，発熱，低アルブミン血症及び血小板数減少であった（表 2.1.2: 1）。

第 Ib 相コホート 1 の 240 mg QD 群の患者では, 基本語別の発現割合が 10%以上の比較的よくみられた有害事象は，下痢，貧血，ALT 増加，AST 増加，発熱，食欲減退，悪心，味覚不全，咳嗽，そう痒症，発疹，不眠症，呼吸困難，嘔吐，好中球数減少，無力症，リンパ球数減少，背部痛，血中ビリルビン増加，関節痛，便秘，体重減少，肺炎及び斑状丘疹状皮疹であった（表 2.1.2: 1）。

第 Ib 相コホート 1 でみられた有害事象（基本語）のうち，多くの患者で最も重い重症度がグレード 1 又は 2 であった。用量群別の発現割合が 5%超のグレード 3 の事象は, ALT 増加（120 mg QD 群：8.0%，240 mg QD 群：8.8%），AST 増加（120 mg QD 群：5.3%，240 mg QD 群：5.3%），リンパ球数減少（120 mg QD 群：5.3%，240 mg QD 群：3.5%），肺炎（120 mg QD 群：1.3%，240 mg QD 群：7.0%），下痢（120 mg QD 群：1.3%，240 mg QD 群：5.3%）及び中枢神経系転移（120 mg QD 群：4.0%，240 mg QD 群：5.3%）であった。120 mg QD 群で CTCAE グレード 4 の事象は，ALT 増加，急性腎障害，高トランスアミナーゼ血症及び薬物性肝障害の疑い（各 1.3%），240 mg QD 群で CTCAE グレード 4 の事象は，ALT 増加，AST 増加（各 3.5%），好中球数減少，胆汁うっ滞，免疫性血小板減少症及び亜急性肝不全（各 1.8%）であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.2.1.2: 2］。CTCAE グレード 5 の有害事象は，2.1.5 項を参照のこと。

Beamion LUNG-1 試験の全対象集団（SAF-3）は，用法及び用量，前治療，並びに腫瘍タイプの点で均一ではなかったが，比較的よくみられた有害事象（発現割合が 10%以上）は下痢，貧血，ALT 増加，AST 増加，悪心，発疹，そう痒症，食欲減退，血中クレアチニン増加，皮膚乾燥，咳嗽及び嘔吐であり，第 Ib 相コホート 1 の 120 mg QD 群と同様であった（表 2.1.1: 2）。発現した有害事象（基本語）のうち，多くの患者で最も重い重症度がグレード 1 又は 2 であった。

SAF-3 の 120 mg QD 群で，発現割合が 5%超のグレード 3 の事象は ALT 増加（5.3%）のみで，2 名以上に発現したグレード 4 の事象は ALT 増加（0.8%）のみであった（表 2.1.2: 2，［CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 4.3］) CTCAE グレード 5 の有害事象は, 2.1.5 項を参照のこと。

SAF-3 の 240 mg QD 群で発現した有害事象は，SAF-3 の 120 mg QD 群で発現した有害事象と類似していた。多くの有害事象がグレード 1 又は 2 であった。SAF-3 の 240 mg QD 群で発現割合が 5%超のグレード 3 の事象は，下痢（5.5%），ALT 増加（8.3%）及び AST 増加（7.3%）のみであった（表 2.1.2: 2，［CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 4.3］）

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

表 2.1.2: 1　比較的よくみられた有害事象（基本語でいずれかの用量群で発現割合が 10%以上），SAF-2 の合計での頻度順（SAF-1, SAF-2） – TS

| | **Zongertinib – Cohort 1 (SAF-1/SAF-2)** | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 120 mg QD | | | | 240 mg QD | | | | Total QD | | | |
| | All grades | | Grade ≥3 | | All grades | | Grade ≥3 | | All grades | | Grade ≥3 | |
| Preferred term | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Number of patients | 75 | 100.0 | 75 | 100.0 | 57 | 100.0 | 57 | 100.0 | 132 | 100.0 | 132 | 100.0 |
| Total with adverse events | 74 | 98.7 | 34 | 45.3 | 57 | 100.0 | 35 | 61.4 | 131 | 99.2 | 69 | 52.3 |
| Diarrhoea (下痢) | 42 | 56.0 | 1 | 1.3 | 40 | 70.2 | 3 | 5.3 | 82 | 62.1 | 4 | 3.0 |
| Anaemia (貧血) | 16 | 21.3 | 0 | 0.0 | 22 | 38.6 | 1 | 1.8 | 38 | 28.8 | 1 | 0.8 |
| ALT increased (アラニンアミノトランスフェラーゼ増加) | 16 | 21.3 | 7 | 9.3 | 19 | 33.3 | 7 | 12.3 | 35 | 26.5 | 14 | 10.6 |
| AST increased (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加) | 17 | 22.7 | 4 | 5.3 | 18 | 31.6 | 5 | 8.8 | 35 | 26.5 | 9 | 6.8 |
| Rash (発疹) | 18 | 24.0 | 1 | 1.3 | 8 | 14.0 | 0 | 0.0 | 26 | 19.7 | 1 | 0.8 |
| Nausea (悪心) | 15 | 20.0 | 0 | 0.0 | 10 | 17.5 | 0 | 0.0 | 25 | 18.9 | 0 | 0.0 |
| Cough (咳嗽) | 13 | 17.3 | 0 | 0.0 | 9 | 15.8 | 0 | 0.0 | 22 | 16.7 | 0 | 0.0 |
| Decreased appetite (食欲減退) | 11 | 14.7 | 0 | 0.0 | 10 | 17.5 | 0 | 0.0 | 21 | 15.9 | 0 | 0.0 |
| Pyrexia (発熱) | 8 | 10.7 | 0 | 0.0 | 11 | 19.3 | 0 | 0.0 | 19 | 14.4 | 0 | 0.0 |
| Vomiting (嘔吐) | 12 | 16.0 | 2 | 2.7 | 7 | 12.3 | 0 | 0.0 | 19 | 14.4 | 2 | 1.5 |
| Neutrophil count decreased (好中球数減少) | 11 | 14.7 | 2 | 2.7 | 7 | 12.3 | 3 | 5.3 | 18 | 13.6 | 5 | 3.8 |
| Pruritus (そう痒症) | 10 | 13.3 | 0 | 0.0 | 8 | 14.0 | 0 | 0.0 | 18 | 13.6 | 0 | 0.0 |
| Blood creatinine increased (血中クレアチニン増加) | 12 | 16.0 | 0 | 0.0 | 5 | 8.8 | 0 | 0.0 | 17 | 12.9 | 0 | 0.0 |
| Headache (頭痛) | 11 | 14.7 | 0 | 0.0 | 5 | 8.8 | 0 | 0.0 | 16 | 12.1 | 0 | 0.0 |
| Lymphocyte count decreased (リンパ球数減少) | 10 | 13.3 | 4 | 5.3 | 6 | 10.5 | 2 | 3.5 | 16 | 12.1 | 6 | 4.5 |
| Asthenia (無力症) | 7 | 9.3 | 0 | 0.0 | 8 | 14.0 | 1 | 1.8 | 15 | 11.4 | 1 | 0.8 |
| Dyspnoea (呼吸困難) | 7 | 9.3 | 3 | 4.0 | 8 | 14.0 | 1 | 1.8 | 15 | 11.4 | 4 | 3.0 |
| Dysgeusia (味覚不全) | 5 | 6.7 | 0 | 0.0 | 9 | 15.8 | 0 | 0.0 | 14 | 10.6 | 0 | 0.0 |
| WBC count decreased (白血球数減少) | 10 | 13.3 | 1 | 1.3 | 4 | 7.0 | 0 | 0.0 | 14 | 10.6 | 1 | 0.8 |
| Back pain (背部痛) | 7 | 9.3 | 2 | 2.7 | 6 | 10.5 | 1 | 1.8 | 13 | 9.8 | 3 | 2.3 |
| Blood bilirubin increased (血中ビリルビン増加) | 7 | 9.3 | 0 | 0.0 | 6 | 10.5 | 1 | 1.8 | 13 | 9.8 | 1 | 0.8 |
| Dry skin (皮膚乾燥) | 9 | 12.0 | 0 | 0.0 | 4 | 7.0 | 0 | 0.0 | 13 | 9.8 | 0 | 0.0 |
| Hypoalbuminaemia (低アルブミン血症) | 8 | 10.7 | 0 | 0.0 | 5 | 8.8 | 0 | 0.0 | 13 | 9.8 | 0 | 0.0 |
| Nasopharyngitis (上咽頭炎) | 9 | 12.0 | 0 | 0.0 | 4 | 7.0 | 0 | 0.0 | 13 | 9.8 | 0 | 0.0 |
| Arthralgia (関節痛) | 6 | 8.0 | 0 | 0.0 | 6 | 10.5 | 0 | 0.0 | 12 | 9.1 | 0 | 0.0 |
| Constipation (便秘) | 5 | 6.7 | 0 | 0.0 | 6 | 10.5 | 0 | 0.0 | 11 | 8.3 | 0 | 0.0 |
| Platelet count decreased (血小板数減少) | 8 | 10.7 | 0 | 0.0 | 3 | 5.3 | 0 | 0.0 | 11 | 8.3 | 0 | 0.0 |
| Weight decreased (体重減少) | 5 | 6.7 | 0 | 0.0 | 6 | 10.5 | 0 | 0.0 | 11 | 8.3 | 0 | 0.0 |
| Pneumonia (肺炎) | 4 | 5.3 | 1 | 1.3 | 6 | 10.5 | 4 | 7.0 | 10 | 7.6 | 5 | 3.8 |
| Insomnia (不眠症) | 2 | 2.7 | 0 | 0.0 | 7 | 12.3 | 0 | 0.0 | 9 | 6.8 | 0 | 0.0 |
| Rash maculo-papular (斑状丘疹状皮疹) | 2 | 2.7 | 0 | 0.0 | 6 | 10.5 | 0 | 0.0 | 8 | 6.1 | 0 | 0.0 |

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

引用元：CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 12: 15

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

表 2.1.2: 2　比較的よくみられた有害事象（基本語でいずれかの用量群で発現割合が 10%以上），SAF-3 の合計での頻度順（SAF-3） – TS

| | **Zongertinib – all patients treated (SAF-3)** | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 120 mg QD | | | | 240 mg QD | | | | Total | | | |
| | All grades | | Grade ≥3 | | All grades | | Grade ≥3 | | All grades | | Grade ≥3 | |
| Preferred term | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Number of patients | 245 | 100.0 | 245 | 100.0 | 109 | 100.0 | 109 | 100.0 | 448 | 100.0 | 448 | 100.0 |
| Patients with at least 1 AE | 239 | 97.6 | 89 | 36.3 | 108 | 99.1 | 55 | 50.5 | 436 | 97.3 | 180 | 40.2 |
| Diarrhoea (下痢) | 125 | 51.0 | 6 | 2.4 | 74 | 67.9 | 6 | 5.5 | 252 | 56.3 | 14 | 3.1 |
| Anaemia (貧血) | 40 | 16.3 | 4 | 1.6 | 33 | 30.3 | 4 | 3.7 | 98 | 21.9 | 9 | 2.0 |
| ALT increased (アラニンアミノトランスフェラーゼ増加) | 44 | 18.0 | 13 | 5.3 | 28 | 25.7 | 9 | 8.3 | 88 | 19.6 | 28 | 6.3 |
| AST increased (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加) | 39 | 15.9 | 7 | 2.9 | 26 | 23.9 | 8 | 7.3 | 80 | 17.9 | 18 | 4.0 |
| Nausea (悪心) | 44 | 18.0 | 2 | 0.8 | 19 | 17.4 | 1 | 0.9 | 77 | 17.2 | 4 | 0.9 |
| Rash (発疹) | 42 | 17.1 | 1 | 0.4 | 15 | 13.8 | 0 | 0.0 | 76 | 17.0 | 2 | 0.4 |
| Decreased appetite (食欲減退) | 27 | 11.0 | 0 | 0.0 | 16 | 14.7 | 0 | 0.0 | 57 | 12.7 | 1 | 0.2 |
| Blood creatinine increased (血中クレアチニン増加) | 26 | 10.6 | 0 | 0.0 | 14 | 12.8 | 0 | 0.0 | 55 | 12.3 | 0 | 0.0 |
| Pruritus (そう痒症) | 34 | 13.9 | 0 | 0.0 | 10 | 9.2 | 0 | 0.0 | 54 | 12.1 | 0 | 0.0 |
| Vomiting (嘔吐) | 25 | 10.2 | 2 | 0.8 | 12 | 11.0 | 0 | 0.0 | 51 | 11.4 | 4 | 0.9 |
| Fatigue (疲労) | 23 | 9.4 | 0 | 0.0 | 10 | 9.2 | 1 | 0.9 | 47 | 10.5 | 2 | 0.4 |
| Dysgeusia (味覚不全) | 22 | 9.0 | 0 | 0.0 | 16 | 14.7 | 0 | 0.0 | 44 | 9.8 | 0 | 0.0 |
| Cough (咳嗽) | 26 | 10.6 | 0 | 0.0 | 14 | 12.8 | 0 | 0.0 | 42 | 9.4 | 0 | 0.0 |
| Dry skin (皮膚乾燥) | 29 | 11.8 | 0 | 0.0 | 8 | 7.3 | 0 | 0.0 | 42 | 9.4 | 0 | 0.0 |
| Blood ALP increased (血中アルカリホスファターゼ増加) | 18 | 7.3 | 1 | 0.4 | 12 | 11.0 | 0 | 0.0 | 41 | 9.2 | 3 | 0.7 |
| Pyrexia (発熱) | 20 | 8.2 | 1 | 0.4 | 11 | 10.1 | 0 | 0.0 | 39 | 8.7 | 2 | 0.4 |
| Back pain (背部痛) | 18 | 7.3 | 5 | 2.0 | 12 | 11.0 | 3 | 2.8 | 39 | 8.7 | 9 | 2.0 |
| Blood CPK increased (血中クレアチンホスホキナーゼ増加) | 8 | 3.3 | 0 | 0.0 | 11 | 10.1 | 0 | 0.0 | 26 | 5.8 | 1 | 0.2 |

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

注：Beamion LUNG-1 試験でゾンゲルチニブを投与したすべての患者（SAF-3），又はゾンゲルチニブ 120 mg QD 若しくは 240 mg QD を投与したそれぞれの群でのすべての患者（つまり，それぞれ，SAF-3 の 120 mg QD 群及び SAF-3 の 240 mg QD 群）のいずれかで発現割合が 10%以上の有害事象を本表に含めている。

CTCAE グレードが不明の有害事象は，「すべてのグレード」としてカウントしている。

引用元：CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 4.4

**日本人集団**

第 Ib 相コホート 1 のゾンゲルチニブ 120 mg QD 群の日本人患者で，基本語別の 2 名以上に発現した有害事象は，下痢，ALT 増加，AST 増加，口内炎，頭痛，リンパ球数減少，発熱及び発疹であった（表 2.1.2: 3）。

第 Ib 相コホート 1 の 240 mg QD 群の日本人患者では，基本語別で 2 名以上に発現した有害事象は，下痢，貧血，悪心，肺の悪性新生物，食欲減退及び爪囲炎であった（表 2.1.2: 3）。

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

第 Ib 相コホート 1 の日本人集団でみられた有害事象（基本語）のうち，多くの患者で最も重い重症度がグレード 1 又は 2 であった。第 Ib 相コホート 1 全体で 2 名以上に発現したグレード 3 の事象は，リンパ球数減少（120 mg QD 群 : 22.2%，240 mg QD 群 : 0%）及び中枢神経系転移（120 mg QD 群 : 11.1%，240 mg QD 群 : 11.1%）であった。120 mg QD 群の日本人集団で CTCAE グレード 4 の事象は認められず，240 mg QD 群の日本人集団で CTCAE グレード 4 の事象は，免疫性血小板減少症（11.1%）であった［CTD 5.3.5.2-08_1479-0001 試験_c45076272_Table 15.3.2.1.2: 2］。CTCAE グレード 5 の有害事象は，2.1.5 項の日本人集団の記載を参照のこと。

Beamion LUNG-1 試験の全対象集団（SAF-3）のうちの日本人集団では，用法及び用量，前治療並びに腫瘍タイプの点で均一ではなかったが，比較的よくみられた有害事象（発現割合が 10%以上）は下痢，貧血，発疹，COVID-19，口内炎，悪心，ALT 増加，AST 増加，皮膚乾燥，食欲減退及び爪囲炎であり，第 Ib 相コホート 1 の 120 mg QD 群と同様であった（表 2.1.2: 4）。発現した有害事象（基本語）のうち，多くの患者で最も重い重症度がグレード 1 又は 2 であった。

SAF-3 の 120 mg QD 群の日本人集団で, 発現割合が 5%超のグレード 3 の事象は ALT 増加, AST 増加及びリンパ球数減少（各 7.1%）であり，グレード 4 の事象は認められなかった（表 2.1.2: 2, ［CTD 5.3.5.3-04_c45076142_Table 4.3］）。CTCAE グレード 5 の有害事象は，2.1.5 項の日本人集団の記載を参照のこと。

SAF-3 の 240 mg QD 群で発現した有害事象は，SAF-3 の 120 mg QD 群で発現した有害事象と類似していた。ほとんどの有害事象がグレード 1 又は 2 であった。SAF-3 の 240 mg QD 群で 2 名以上に発現したグレード 3 の事象はなかった（表 2.1.2: 2，［CTD 5.3.5.3-04_c45076142_Table 4.3］）。

非日本人集団での有害事象の発現割合の詳細は［CTD 5.3.5.2-19_1479-0001 試験_c45076283_Table 15.3.2.1.2: 2，CTD 5.3.5.3-06_c45076144_Table 4.4］を参照のこと。

第 Ib 相コホート 1 全体では，下痢（日本人集団 72.2%，全体集団 62.1%）の発現割合が全体集団と比較して日本人集団で高かった。ただし，グレード 3 の下痢は全体集団では 4 名（3.0%）で認められたものの，日本人集団では認められなかった。また，咳嗽，嘔吐，そう痒症，無力症は全体集団で 10%以上に発現したが，日本人集団では報告されなかった。

以上のことから，ゾンゲルチニブ投与により発現した有害事象プロファイルは，全体集団と日本人集団で類似していた。

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

表 2.1.2: 3 比較的よくみられた有害事象（Total で基本語別の発現割合が 10%以上），SAF-2 の合計での頻度順（SAF-1, SAF-2）（日本人集団） – TS

| | **Zongertinib – Cohort 1 (SAF-1/SAF-2)** | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 120 mg QD | | | | 240 mg QD | | | | Total QD | | | |
| | All grades | | Grade ≥3 | | All grades | | Grade ≥3 | | All grades | | Grade ≥3 | |
| Preferred term | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Number of patients | 9 | 100.0 | 9 | 100.0 | 9 | 100.0 | 9 | 100.0 | 18 | 100.0 | 18 | 100.0 |
| Total with adverse events | 9 | 100.0 | 3 | 33.3 | 9 | 100.0 | 5 | 55.6 | 18 | 100.0 | 8 | 44.4 |
| Diarrhoea (下痢) | 5 | 55.6 | 0 | 0.0 | 8 | 88.9 | 0 | 0.0 | 13 | 72.2 | 0 | 0.0 |
| ALT increased (アラニンアミノトランスフェラーゼ増加) | 3 | 33.3 | 1 | 11.1 | 1 | 11.1 | 0 | 0.0 | 4 | 22.2 | 1 | 5.6 |
| Anaemia (貧血) | 1 | 11.1 | 0 | 0.0 | 3 | 33.3 | 0 | 0.0 | 4 | 22.2 | 0 | 0.0 |
| Nausea (悪心) | 1 | 11.1 | 0 | 0.0 | 3 | 33.3 | 0 | 0.0 | 4 | 22.2 | 0 | 0.0 |
| AST increased (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加) | 3 | 33.3 | 1 | 11.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 3 | 16.7 | 1 | 5.6 |
| Lung neoplasm malignant (肺の悪性新生物) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 3 | 33.3 | 3 | 33.3 | 3 | 16.7 | 3 | 16.7 |
| Stomatitis (口内炎) | 3 | 33.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 3 | 16.7 | 0 | 0.0 |
| Constipation (便秘) | 1 | 11.1 | 0 | 0.0 | 1 | 11.1 | 0 | 0.0 | 2 | 11.1 | 0 | 0.0 |
| Decreased appetite (食欲減退) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 2 | 22.2 | 0 | 0.0 | 2 | 11.1 | 0 | 0.0 |
| Dry skin (皮膚乾燥) | 1 | 11.1 | 0 | 0.0 | 1 | 11.1 | 0 | 0.0 | 2 | 11.1 | 0 | 0.0 |
| Headache (頭痛) | 2 | 22.2 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 2 | 11.1 | 0 | 0.0 |
| Lymphocyte count decreased (リンパ球数減少) | 2 | 22.2 | 2 | 22.2 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 2 | 11.1 | 2 | 11.1 |
| Malaise (倦怠感) | 1 | 11.1 | 0 | 0.0 | 1 | 11.1 | 0 | 0.0 | 2 | 11.1 | 0 | 0.0 |
| Metastases to central nervous system (中枢神経系転移) | 1 | 11.1 | 1 | 11.1 | 1 | 11.1 | 1 | 11.1 | 2 | 11.1 | 2 | 11.1 |
| Paronychia (爪囲炎) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 2 | 22.2 | 0 | 0.0 | 2 | 11.1 | 0 | 0.0 |
| Platelet count decreased (血小板数減少) | 1 | 11.1 | 0 | 0.0 | 1 | 11.1 | 0 | 0.0 | 2 | 11.1 | 0 | 0.0 |
| Pyrexia (発熱) | 2 | 22.2 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 2 | 11.1 | 0 | 0.0 |
| Rash (発疹) | 2 | 22.2 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 2 | 11.1 | 0 | 0.0 |

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

引用元：CTD 5.3.5.2-08_1479-0001 試験_c45076272_Table 15.3.2.1.2: 2

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

表 2.1.2: 4　比較的よくみられた有害事象（Total で基本語別の発現割合が 10%以上），SAF-3 の合計での頻度順（SAF-3）（日本人集団） – TS

| | **Zongertinib – all patients treated (SAF-3)** | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 120 mg QD | | | | 240 mg QD | | | | Total | | | |
| | All grades | | Grade ≥3 | | All grades | | Grade ≥3 | | All grades | | Grade ≥3 | |
| Preferred term | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Number of patients | 28 | 100.0 | 28 | 100.0 | 13 | 100.0 | 13 | 100.0 | 89 | 100.0 | 89 | 100.0 |
| Patients with at least 1 AE | 26 | 92.9 | 9 | 32.1 | 13 | 100.0 | 6 | 46.2 | 83 | 93.3 | 29 | 32.6 |
| Diarrhoea (下痢) | 14 | 50.0 | 0 | 0.0 | 10 | 76.9 | 0 | 0.0 | 52 | 58.4 | 0 | 0.0 |
| Anaemia (貧血) | 2 | 7.1 | 1 | 3.6 | 4 | 30.8 | 1 | 7.7 | 15 | 16.9 | 2 | 2.2 |
| Rash (発疹) | 5 | 17.9 | 0 | 0.0 | 2 | 15.4 | 0 | 0.0 | 14 | 15.7 | 0 | 0.0 |
| COVID-19 (ＣＯＶＩＤ－１９) | 3 | 10.7 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 13 | 14.6 | 1 | 1.1 |
| Stomatitis (口内炎) | 7 | 25.0 | 0 | 0.0 | 2 | 15.4 | 0 | 0.0 | 12 | 13.5 | 0 | 0.0 |
| Nausea (悪心) | 4 | 14.3 | 0 | 0.0 | 4 | 30.8 | 0 | 0.0 | 12 | 13.5 | 0 | 0.0 |
| ALT increased (アラニンアミノトランスフェラーゼ増加) | 5 | 17.9 | 2 | 7.1 | 1 | 7.7 | 0 | 0.0 | 11 | 12.4 | 5 | 5.6 |
| AST increased (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加) | 5 | 17.9 | 2 | 7.1 | 1 | 7.7 | 1 | 7.7 | 10 | 11.2 | 4 | 4.5 |
| Dry skin (皮膚乾燥) | 3 | 10.7 | 0 | 0.0 | 2 | 15.4 | 0 | 0.0 | 10 | 11.2 | 0 | 0.0 |
| Decreased appetite (食欲減退) | 4 | 14.3 | 0 | 0.0 | 2 | 15.4 | 0 | 0.0 | 9 | 10.1 | 0 | 0.0 |
| Paronychia (爪囲炎) | 2 | 7.1 | 0 | 0.0 | 2 | 15.4 | 0 | 0.0 | 9 | 10.1 | 0 | 0.0 |

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

注：Beamion LUNG-1 試験でゾンゲルチニブを投与したすべての患者（SAF-3），又はゾンゲルチニブ 120 mg QD 若しくは 240 mg QD を投与したそれぞれの群でのすべての患者（つまり，それぞれ，SAF-3 の 120 mg QD 群及び SAF-3 の 240 mg QD 群）のいずれかで発現割合が 10%以上の有害事象を本表に含めている。

CTCAE グレードが不明の有害事象は，「すべてのグレード」としてカウントしている。

引用元：CTD 5.3.5.3-04_c45076142_Table 4.4

## 2.1.3　治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象

第 Ib 相コホート 1 のゾンゲルチニブ 120 mg QD 群で，比較的よくみられた（基本語で発現割合が 10%以上），治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象は，下痢，ALT 増加，発疹，AST 増加，悪心，貧血，そう痒症，皮膚乾燥及び好中球数減少であった（表 2.1.3: 1）。コホート 1 の 120 mg QD 群で認められた当該事象のほとんどがグレード 1 又は 2 であった。2 名以上で認められたグレード 3 の有害事象は，ALT 増加（5 名，6.7%），AST 増加（4 名，5.3%），リンパ球数減少及び駆出率減少（各 2 名，2.7%）であった。グレード 4 の事象は，ALT 増加，高トランスアミナーゼ血症及び薬物性肝障害の疑い（各 1 名，1.3%）であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.2.1.2: 3］。

第 Ib 相コホート 1 のゾンゲルチニブ 240 mg QD 群で，比較的よくみられた（基本語で発現割合が 10%以上），治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象は，下痢，ALT 増加，AST 増加，貧血，そう痒症，味覚不全，発疹，好中球数減少，食欲減退，発熱及び斑状丘疹状皮疹であった。治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象の大多数がグレード 1 又は 2 であった（表 2.1.3: 1）。グレード 3 の事象は，ALT 増加（5 名，8.8%），AST 増加，下痢（各 3 名，5.3%），好中球数減少（2 名，3.5%），血中ビリルビン増加，γ-グルタミ

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

ルトランスフェラーゼ（GGT）増加，凝血異常，発熱性好中球減少症及び肝不全（各 1 名，1.8%）であった。グレード 4 の事象は，ALT 増加，AST 増加，好中球数減少，胆汁うっ滞，免疫性血小板減少症及び亜急性肝不全（各 1 名，1.8%）であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.2.1.2: 3］。

Beamion LUNG-1 試験の全対象集団（SAF-3）のゾンゲルチニブ 120 mg QD 投与群で比較的よくみられた，治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象は，第 Ib 相コホート 1 の同用量群の患者と同様であった。比較的よくみられた（基本語で発現割合が 10%以上），治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象は，下痢，ALT 増加，発疹，AST 増加，そう痒症，悪心，貧血及び皮膚乾燥であった（表 2.1.3: 2）。概して，SAF-3 の 120 mg QD 群での当該事象の発現割合は，第 Ib 相コホート 1 の 120 mg QD 群での発現割合よりも低い傾向であった。SAF-3 の 120 mg QD 群でのグレード 3 以上の事象の発現割合は，ALT 増加（4.9%）及び AST 増加（2.9%）を除き，2%未満であった。2 名以上に発現したグレード 4 の当該事象は，ALT 増加（0.8%）のみであった［CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 4.5］。

SAF-3 の 240 mg QD 群で比較的よくみられた，治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象は，第 Ib 相コホート 1 の同用量群の患者と同様であった。ただし，ALT 増加及び AST 増加の発現割合は，コホート 1 の方が高かった（表 2.1.3: 1 及び表 2.1.3: 2）。

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

表 2.1.3: 1 治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された，比較的よくみられた有害事象（基本語でいずれかの用量群での発現割合が 10%以上），SAF-2 の合計での頻度順（SAF-1，SAF-2） – TS

| | **Zongertinib – Cohort 1 (SAF-1/SAF-2)** | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 120 mg QD | | | | 240 mg QD | | | | Total QD | | | |
| | All grades | | Grade ≥3 | | All grades | | Grade ≥3 | | All grades | | Grade ≥3 | |
| Preferred term | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Number of patients | 75 | 100.0 | 75 | 100.0 | 57 | 100.0 | 57 | 100.0 | 132 | 100.0 | 132 | 100.0 |
| Patients with at least 1 zongertinib-related AE | 72 | 96.0 | 13 | 17.3 | 57 | 100.0 | 13 | 22.8 | 129 | 97.7 | 26 | 19.7 |
| Diarrhoea (下痢) | 38 | 50.7 | 1 | 1.3 | 37 | 64.9 | 3 | 5.3 | 75 | 56.8 | 4 | 3.0 |
| ALT increased (アラニンアミノトランスフェラーゼ増加) | 15 | 20.0 | 6 | 8.0 | 16 | 28.1 | 6 | 10.5 | 31 | 23.5 | 12 | 9.1 |
| AST increased (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加) | 16 | 21.3 | 4 | 5.3 | 14 | 24.6 | 4 | 7.0 | 30 | 22.7 | 8 | 6.1 |
| Rash (発疹) | 16 | 21.3 | 0 | 0.0 | 7 | 12.3 | 0 | 0.0 | 23 | 17.4 | 0 | 0.0 |
| Anaemia (貧血) | 9 | 12.0 | 0 | 0.0 | 10 | 17.5 | 0 | 0.0 | 19 | 14.4 | 0 | 0.0 |
| Pruritus (そう痒症) | 9 | 12.0 | 0 | 0.0 | 8 | 14.0 | 0 | 0.0 | 17 | 12.9 | 0 | 0.0 |
| Nausea (悪心) | 11 | 14.7 | 0 | 0.0 | 4 | 7.0 | 0 | 0.0 | 15 | 11.4 | 0 | 0.0 |
| Neutrophil count decreased (好中球数減少) | 8 | 10.7 | 1 | 1.3 | 7 | 12.3 | 3 | 5.3 | 15 | 11.4 | 4 | 3.0 |
| Dysgeusia (味覚不全) | 5 | 6.7 | 0 | 0.0 | 8 | 14.0 | 0 | 0.0 | 13 | 9.8 | 0 | 0.0 |
| Dry skin (皮膚乾燥) | 9 | 12.0 | 0 | 0.0 | 3 | 5.3 | 0 | 0.0 | 12 | 9.1 | 0 | 0.0 |
| Decreased appetite (食欲減退) | 5 | 6.7 | 0 | 0.0 | 6 | 10.5 | 0 | 0.0 | 11 | 8.3 | 0 | 0.0 |
| Pyrexia (発熱) | 3 | 4.0 | 0 | 0.0 | 6 | 10.5 | 0 | 0.0 | 9 | 6.8 | 0 | 0.0 |
| Rash maculo-papular (斑状丘疹状皮疹) | 2 | 2.7 | 0 | 0.0 | 6 | 10.5 | 0 | 0.0 | 8 | 6.1 | 0 | 0.0 |

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

引用元：CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 12: 16

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

表 2.1.3: 2　治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された，比較的よくみられた有害事象（基本語でいずれかの用量群での発現割合が 10%以上），SAF-3 の合計での頻度順（SAF-3） – TS

| | **Zongertinib – all patients treated (SAF-3)** | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 120 mg QD | | | | 240 mg QD | | | | Total | | | |
| | All grades | | Grade ≥3 | | All grades | | Grade ≥3 | | All grades | | Grade ≥3 | |
| Preferred term | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Number of patients | 245 | 100.0 | 245 | 100.0 | 109 | 100.0 | 109 | 100.0 | 448 | 100.0 | 448 | 100.0 |
| Patients with at least 1 zongertinib-related AE | 207 | 84.5 | 35 | 14.3 | 107 | 98.2 | 21 | 19.3 | 390 | 87.1 | 66 | 14.7 |
| Diarrhoea (下痢) | 108 | 44.1 | 4 | 1.6 | 68 | 62.4 | 5 | 4.6 | 226 | 50.4 | 10 | 2.2 |
| ALT increased (アラニンアミノトランスフェラーゼ増加) | 38 | 15.5 | 12 | 4.9 | 21 | 19.3 | 8 | 7.3 | 69 | 15.4 | 23 | 5.1 |
| Rash (発疹) | 38 | 15.5 | 0 | 0.0 | 12 | 11.0 | 0 | 0.0 | 65 | 14.5 | 1 | 0.2 |
| AST increased (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加) | 36 | 14.7 | 7 | 2.9 | 18 | 16.5 | 6 | 5.5 | 62 | 13.8 | 14 | 3.1 |
| Anaemia (貧血) | 25 | 10.2 | 3 | 1.2 | 16 | 14.7 | 1 | 0.9 | 51 | 11.4 | 4 | 0.9 |
| Pruritus (そう痒症) | 32 | 13.1 | 0 | 0.0 | 10 | 9.2 | 0 | 0.0 | 48 | 10.7 | 0 | 0.0 |
| Nausea (悪心) | 30 | 12.2 | 1 | 0.4 | 8 | 7.3 | 0 | 0.0 | 45 | 10.0 | 2 | 0.4 |
| Dysgeusia (味覚不全) | 21 | 8.6 | 0 | 0.0 | 14 | 12.8 | 0 | 0.0 | 41 | 9.2 | 0 | 0.0 |
| Dry skin (皮膚乾燥) | 25 | 10.2 | 0 | 0.0 | 7 | 6.4 | 0 | 0.0 | 36 | 8.0 | 0 | 0.0 |

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

注：Beamion LUNG-1 試験でゾンゲルチニブを投与したすべての患者（SAF-3），又はゾンゲルチニブ 120 mg QD 若しくは 240 mg QD を投与したそれぞれの群でのすべての患者（つまり，それぞれ，SAF-3 の 120 mg QD 群及び SAF-3 の 240 mg QD 群）のいずれかで発現割合が 10%以上の有害事象を本表に含めている。

CTCAE グレードが不明の有害事象は，「すべてのグレード」としてカウントしている。

引用元：CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 4.5

**日本人集団**

第 Ib 相コホート 1 のゾンゲルチニブ 120 mg QD 群の日本人集団で，比較的よくみられた（基本語別で 2 名以上に発現），治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象は，下痢，ALT 増加，AST 増加及び口内炎であった（表 2.1.3: 3）。コホート 1 の 120 mg QD 群で認められた当該事象のほとんどがグレード 1 又は 2 であった。グレード 3 の事象は， ALT 増加，AST 増加及びリンパ球数減少（各 1 名，11.1%）であった。グレード 4 の事象は認められなかった［CTD 5.3.5.2-08_1479-0001 試験_c45076272_Table 15.3.2.1.2: 3］。

第 Ib 相コホート 1 の 240 mg QD 群の日本人集団では，比較的よくみられた（基本語別で 2 名以上に発現），治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象は，下痢，貧血及び爪囲炎であった。治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象の大多数がグレード 1 又は 2 であった（表 2.1.3: 3）。グレード 3 の事象は，好中球数減少（1 名，11.1%）であった。グレード 4 の事象は，免疫性血小板減少症（1 名，11.1%）であった［CTD 5.3.5.2-08_1479-0001 試験_c45076272_Table 15.3.2.1.2: 3］。

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

Beamion LUNG-1 試験の全対象集団（SAF-3）のゾンゲルチニブ 120 mg QD 投与群のうち，日本人集団で比較的よくみられた，治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象は，第 Ib 相コホート 1 の同用量群の日本人集団と同様であった。比較的よくみられた（基本語で発現割合が 10%以上），治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象は，下痢，口内炎，ALT 増加，AST 増加及び発疹であった。日本人集団で概して，SAF-3 の 120 mg QD 群での当該事象の発現割合は，第 Ib 相コホート 1 の 120 mg QD 群での発現割合よりも低い傾向であった。SAF-3 の 120 mg QD 群のうち，日本人集団での 2 名以上に発現したグレード 3 以上の事象は，ALT 増加及び AST 増加（各 2 名，7.1%）であった。グレード 4 の事象は認められなかった［CTD 5.3.5.3-04_c45076142_Table 4.5］。

SAF-3 の 240 mg QD 群のうち，日本人集団で比較的よくみられた，治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象は，第 Ib 相コホート 1 の同用量群の患者と同様であった（表 2.1.3: 1 及び表 2.1.3: 2）。

非日本人集団での，治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象の発現割合の詳細は［CTD 5.3.5.2-19_1479-0001 試験 _c45076283_Table 15.3.2.1.2: 3，CTD 5.3.5.3-06_c45076144_Table 4.5］を参照のこと。

第 Ib 相コホート 1 全体では，治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象（基本語）のうち，下痢（日本人集団 66.7%，全体集団 56.8%）の発現割合が全体集団と比較して日本人集団で高かった。ただし，治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断されたグレード 3 の下痢は全体集団では 4 名（3.0%）で認められたものの，日本人集団では認められなかった。

概して，ゾンゲルチニブ投与により発現した，治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象のプロファイルは，全体集団と日本人集団で類似していた。

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

表 2.1.3: 3 治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された，比較的よくみられた有害事象（Total で基本語別の発現割合が 10%以上），SAF-2 の合計での頻度順（SAF-1，SAF-2）（日本人集団） – TS

| | **Zongertinib – Cohort 1 (SAF-1/SAF-2)** | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 120 mg QD | | | | 240 mg QD | | | | Total QD | | | |
| | All grades | | Grade ≥3 | | All grades | | Grade ≥3 | | All grades | | Grade ≥3 | |
| Preferred term | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Number of patients | 9 | 100.0 | 9 | 100.0 | 9 | 100.0 | 9 | 100.0 | 18 | 100.0 | 18 | 100.0 |
| Patients with at least 1 zongertinib-related AE | 8 | 88.9 | 1 | 11.1 | 9 | 100.0 | 2 | 22.2 | 17 | 94.4 | 3 | 16.7 |
| Diarrhoea (下痢) | 5 | 55.6 | 0 | 0.0 | 7 | 77.8 | 0 | 0.0 | 12 | 66.7 | 0 | 0.0 |
| ALT increased (アラニンアミノトランスフェラーゼ増加) | 3 | 33.3 | 1 | 11.1 | 1 | 11.1 | 0 | 0.0 | 4 | 22.2 | 1 | 5.6 |
| AST increased (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加) | 3 | 33.3 | 1 | 11.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 3 | 16.7 | 1 | 5.6 |
| Stomatitis (口内炎) | 3 | 33.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 3 | 16.7 | 0 | 0.0 |
| Anaemia (貧血) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 2 | 22.2 | 0 | 0.0 | 2 | 11.1 | 0 | 0.0 |
| Dry skin (皮膚乾燥) | 1 | 11.1 | 0 | 0.0 | 1 | 11.1 | 0 | 0.0 | 2 | 11.1 | 0 | 0.0 |
| Paronychia (爪囲炎) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 2 | 22.2 | 0 | 0.0 | 2 | 11.1 | 0 | 0.0 |
| Platelet count decreased (血小板数減少) | 1 | 11.1 | 0 | 0.0 | 1 | 11.1 | 0 | 0.0 | 2 | 11.1 | 0 | 0.0 |

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

引用元：CTD 5.3.5.2-08_1479-0001 試験_c45076272_Table 15.3.2.1.2: 3

表 2.1.3: 4 治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された，比較的よくみられた有害事象（Total で基本語別の発現割合が 10%以上），SAF-3 の合計での頻度順（SAF-3）（日本人集団） – TS

| | **Zongertinib – all patients treated (SAF-3)** | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 120 mg QD | | | | 240 mg QD | | | | Total | | | |
| | All grades | | Grade ≥3 | | All grades | | Grade ≥3 | | All grades | | Grade ≥3 | |
| Preferred term | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Number of patients | 28 | 100.0 | 28 | 100.0 | 13 | 100.0 | 13 | 100.0 | 89 | 100.0 | 89 | 100.0 |
| Patients with at least 1 zongertinib-related AE | 22 | 78.6 | 2 | 7.1 | 13 | 100.0 | 2 | 15.4 | 70 | 78.7 | 7 | 7.9 |
| Diarrhoea (下痢) | 14 | 50.0 | 0 | 0.0 | 9 | 69.2 | 0 | 0.0 | 50 | 56.2 | 0 | 0.0 |
| Stomatitis (口内炎) | 7 | 25.0 | 0 | 0.0 | 2 | 15.4 | 0 | 0.0 | 12 | 13.5 | 0 | 0.0 |
| ALT increased (アラニンアミノトランスフェラーゼ増加) | 5 | 17.9 | 2 | 7.1 | 1 | 7.7 | 0 | 0.0 | 10 | 11.2 | 4 | 4.5 |
| Paronychia (爪囲炎) | 2 | 7.1 | 0 | 0.0 | 2 | 15.4 | 0 | 0.0 | 9 | 10.1 | 0 | 0.0 |
| Anaemia (貧血) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 2 | 15.4 | 0 | 0.0 | 9 | 10.1 | 0 | 0.0 |

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

注：Beamion LUNG-1 試験でゾンゲルチニブを投与したすべての患者（SAF-3），又はゾンゲルチニブ 120 mg QD 若しくは 240 mg QD を投与したそれぞれの群でのすべての患者（つまり，それぞれ，SAF-3 の 120 mg QD 群及び SAF-3 の 240 mg QD 群）のいずれかで発現割合が 10%以上の有害事象を本表に含めている。

CTCAE グレードが不明の有害事象は，「すべてのグレード」としてカウントしている。

引用元：CTD 5.3.5.3-04_c45076142_Table 4.5

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

### 2.1.4 その他の重要な有害事象

#### 2.1.4.1 治験薬の投与中断に至った有害事象

第 Ib 相コホート 1 のゾンゲルチニブ 120 mg QD 群で, 有害事象によりゾンゲルチニブの投与を中断した患者は 30.7%であった。120 mg QD 群で 2 名以上にみられた治験薬の投与中断に至った有害事象は，発疹，ALT 増加，AST 増加，駆出率減少及び嘔吐であった（表 2.1.4.1: 1）。グレード 3 の有害事象（ALT 増加，AST 増加，駆出率減少，嘔吐，下痢，発疹，好中球数減少，譫妄，水腎症，リンパ球数減少及び白血球数減少）により投与中断した患者は 20.0%，グレード 4 の有害事象（高トランスアミナーゼ血症）により投与中断した患者は 1.3%であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.2.1.2: 7］。120 mg QD 群で治験薬を投与中断した期間の中央値（Q1－Q3）は，6.0（2.0－14.0）日であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.1.2.5: 2］。

第 Ib 相コホート 1 のゾンゲルチニブ 240 mg QD 群では, 有害事象によりゾンゲルチニブの投与を中断した患者は 45.6%であった。240 mg QD 群で 2 名以上にみられた治験薬の投与中断に至った有害事象は，ALT 増加，AST 増加，駆出率減少，下痢，発熱及び悪心であった（表 2.1.4.1: 1）。グレード 3 の有害事象（ALT 増加，AST 増加，下痢，好中球数減少，腹壁血腫，発熱性好中球減少症，肝不全，腸閉塞，肺の悪性新生物及び肺炎）により投与中断した患者は 21.1%，グレード 4 の有害事象（免疫性血小板減少症）により投与中断した患者は 1.8%であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.2.1.2: 7］。240 mg QD 群で治験薬を投与中断した期間の中央値（Q1－Q3）は，8.5（3.0－15.0）日であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.1.2.5: 2］。

Beamion LUNG-1 試験の全対象集団（SAF-3）で, 治験薬の投与を中断した患者は 31.0%であり，グレード 3 の有害事象により投与中断した患者は 15.4%，グレード 4 の有害事象により投与中断した患者は 1.3%であった（表 2.1.4.1: 2，［CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 4.9］）。治験薬の投与中断の主な理由（2%以上の患者でみられた治験薬の投与中断に至った有害事象）は，下痢，ALT 増加, 駆出率減少, COVID-19 及び AST 減少であった。第 Ib 相コホート 1 及び SAF-3 の 120 mg QD 群及び 240 mg QD 群で，基本語でいずれかの用量群で 2%以上の発現割合であった治験薬の投与中断に至った有害事象を表 2.1.4.1: 1 及び表 2.1.4.1: 2 に示す。表 1.2.1: 1 に詳細を示すように，治験薬を投与中断した期間の中央値は, 第 Ib 相コホート 1 及び SAF-3 の 120 mg QD 群及び 240 mg QD 群で同程度であった（コホート 1，120 mg QD 群：6.0 日，240 mg QD：8.5 日；SAF-3，120 mg QD 群：6.0 日，240 mg QD：7.0 日）。

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

表 2.1.4.1: 1　治験薬の投与中断に至った有害事象（基本語でいずれかの用量群で発現割合が 2%以上），SAF-2 の合計での頻度順（SAF-1，SAF-2） – TS

| | **Zongertinib – Cohort 1 (SAF-1/SAF-2)** | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 120 mg QD | | | | 240 mg QD | | | | Total QD | | | |
| | All grades | | Grade ≥3 | | All grades | | Grade ≥3 | | All grades | | Grade ≥3 | |
| Preferred term | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Number of patients | 75 | 100.0 | 75 | 100.0 | 57 | 100.0 | 57 | 100.0 | 132 | 100.0 | 132 | 100.0 |
| Patients with at least 1 AE leading to dose interruption | 23 | 30.7 | 16 | 21.3 | 26 | 45.6 | 13 | 22.8 | 49 | 37.1 | 29 | 22.0 |
| ALT increased (アラニンアミノトランスフェラーゼ増加) | 2 | 2.7 | 2 | 2.7 | 4 | 7.0 | 3 | 5.3 | 6 | 4.5 | 5 | 3.8 |
| AST increased (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加) | 2 | 2.7 | 2 | 2.7 | 4 | 7.0 | 2 | 3.5 | 6 | 4.5 | 4 | 3.0 |
| Ejection fraction decreased (駆出率減少) | 2 | 2.7 | 2 | 2.7 | 3 | 5.3 | 0 | 0.0 | 5 | 3.8 | 2 | 1.5 |
| Diarrhoea (下痢) | 1 | 1.3 | 1 | 1.3 | 3 | 5.3 | 1 | 1.8 | 4 | 3.0 | 2 | 1.5 |
| Pyrexia (発熱) | 1 | 1.3 | 0 | 0.0 | 2 | 3.5 | 0 | 0.0 | 3 | 2.3 | 0 | 0.0 |
| Rash (発疹) | 3 | 4.0 | 1 | 1.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 3 | 2.3 | 1 | 0.8 |
| Nausea (悪心) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 2 | 3.5 | 0 | 0.0 | 2 | 1.5 | 0 | 0.0 |
| Vomiting (嘔吐) | 2 | 2.7 | 2 | 2.7 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 2 | 1.5 | 2 | 1.5 |

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

引用元：CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 12: 17

表 2.1.4.1: 2　治験薬の投与中断に至った有害事象（基本語でいずれかの用量群で発現割合が 2%以上），SAF-3 の合計での頻度順（SAF-3） – TS

| | **Zongertinib – all patients treated (SAF-3)** | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 120 mg QD | | | | 240 mg QD | | | | Total | | | |
| | All grades | | Grade ≥3 | | All grades | | Grade ≥3 | | All grades | | Grade ≥3 | |
| Preferred term | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Number of patients | 245 | 100.0 | 245 | 100.0 | 109 | 100.0 | 109 | 100.0 | 448 | 100.0 | 448 | 100.0 |
| Patients with at least 1 AE leading to dose interruption | 69 | 28.2 | 37 | 15.1 | 38 | 34.9 | 22 | 20.2 | 139 | 31.0 | 75 | 16.7 |
| Diarrhoea (下痢) | 8 | 3.3 | 3 | 1.2 | 6 | 5.5 | 3 | 2.8 | 19 | 4.2 | 7 | 1.6 |
| ALT increased (アラニンアミノトランスフェラーゼ増加) | 9 | 3.7 | 3 | 1.2 | 5 | 4.6 | 4 | 3.7 | 18 | 4.0 | 11 | 2.5 |
| Ejection fraction decreased (駆出率減少) | 7 | 2.9 | 4 | 1.6 | 4 | 3.7 | 1 | 0.9 | 13 | 2.9 | 5 | 1.1 |
| COVID-19 (ＣＯＶＩＤ－１９) | 5 | 2.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 12 | 2.7 | 0 | 0.0 |
| AST increased (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加) | 4 | 1.6 | 4 | 1.6 | 5 | 4.6 | 3 | 2.8 | 10 | 2.2 | 8 | 1.8 |
| Nausea (悪心) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 3 | 2.8 | 1 | 0.9 | 4 | 0.9 | 1 | 0.2 |

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

注：Beamion LUNG-1 試験でゾンゲルチニブを投与したすべての患者（SAF-3），又はゾンゲルチニブ 120 mg QD 若しくは 240 mg QD を投与したそれぞれの群でのすべての患者（つまり，それぞれ，SAF-3 の 120 mg QD 群及び SAF-3 の 240 mg QD 群）の有害事象を本表に含めている。

引用元：CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 4.9

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

**日本人集団**

第 Ib 相コホート 1 のゾンゲルチニブ 120 mg QD 群の日本人集団では，有害事象によりゾンゲルチニブの投与を中断した患者は 4 名（44.4%）であった。120 mg QD 群で 2 名以上にみられた治験薬の投与中断に至った有害事象は報告がなく，各 1 名に発現した事象は，AST 増加，COVID-19，発熱，発疹及び斑状丘疹状皮疹であった（表 2.1.4.1: 3）。グレード 3 の有害事象（AST 増加）により投与中断した患者は 1 名（11.1%），グレード 4 の有害事象により投与中断した患者はいなかった［CTD 5.3.5.2-08_1479-0001 試験_c45076272_Table 15.3.2.1.2: 7］。120 mg QD 群で治験薬を投与中断した期間の中央値（Q1－Q3）は，6.0（3.0－9.0）日であった［CTD 5.3.5.2-07_1479-0001 試験_c45076271_Table 15.1.2.5: 2］。

第 Ib 相コホート 1 のゾンゲルチニブ 240 mg QD 群の日本人集団では，有害事象によりゾンゲルチニブの投与を中断した患者は 5 名（55.6%）であった。240 mg QD 群で 2 名以上にみられた治験薬の投与中断に至った有害事象は報告がなく，各 1 名に発現した事象は，大動脈瘤，肝出血，免疫性血小板減少症，肺の悪性新生物，悪心及び好中球数減少であった（表 2.1.4.1: 3）。グレード 3 の有害事象（肺の悪性新生物及び好中球数減少）により投与中断した患者は 2 名（22.2%），グレード 4 の有害事象（免疫性血小板減少症）により投与中断した患者 1 名（11.1%）であった［CTD 5.3.5.2-08_1479-0001 試験_c45076272_Table 15.3.2.1.2: 7］。240 mg QD 群で治験薬を投与中断した期間の中央値（Q1－Q3）は，11.0（4.0－22.0）日であった［CTD 5.3.5.2-07_1479-0001 試験_c45076271_Table 15.1.2.5: 2］。

Beamion LUNG-1 試験で全対象集団（SAF-3）のうちの日本人集団で，治験薬の投与を中断した患者は 38.2%であり，グレード 3 の有害事象により投与中断した患者は 15.7%，グレード 4 の有害事象により投与中断した患者は1.1%であった（表 2.1.4.1: 4, ［CTD 5.3.5.3-04_c45076142_Table 4.9］表 2.1.4.1: 3）。治験薬の投与中断の主な理由（2%以上の患者でみられた治験薬の投与中断に至った有害事象）は，COVID-19，AST 増加，食欲減退，発熱，ALT 増加，貧血及び下痢であった。第 Ib 相コホート 1 の日本人集団で治験薬の投与中断に至った有害事象の全事象を表 2.1.4.1: 3 に示す。また，SAF-3 の日本人集団全体で 2%以上の発現割合であった治験薬の投与中断に至った有害事象を表 2.1.4.1: 4 に示す。表 1.2.1: 2 に詳細を示すように，日本人集団で治験薬を投与中断した期間の中央値は，第 Ib 相コホート 1 ではそれぞれ 120 mg QD 群で 6.0 日，240 mg QD で 11.0 日であり，SAF-3 ではそれぞれ 120 mg QD 群で 4.5 日，240 mg QD で 7.0 日であった。

非日本人集団での，治験薬の投与中断に至った有害事象の発現割合の詳細は［CTD 5.3.5.2-19_1479-0001 試験_c45076283_Table 15.3.2.1.2: 7，CTD 5.3.5.3-06_c45076144_Table 4.9］を参照のこと。

第 Ib 相コホート 1 全体では，治験薬の投与中断に至った有害事象（基本語）のうち，発現割合が全体集団と比較して日本人集団で高かった事象はなかった。

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

表 2.1.4.1: 3　治験薬の投与中断に至った有害事象, SAF-2 の合計での頻度順（SAF-1, SAF-2）（日本人集団） – TS

| | **Zongertinib – Cohort 1 (SAF-1/SAF-2)** | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 120 mg QD | | | | 240 mg QD | | | | Total QD | | | |
| | All grades | | Grade ≥3 | | All grades | | Grade ≥3 | | All grades | | Grade ≥3 | |
| Preferred term | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Number of patients | 9 | 100.0 | 9 | 100.0 | 9 | 100.0 | 9 | 100.0 | 18 | 100.0 | 18 | 100.0 |
| Patients with at least 1 AE leading to dose interruption | 4 | 44.4 | 1 | 11.1 | 5 | 55.6 | 3 | 33.3 | 9 | 50.0 | 4 | 22.2 |
| Aortic aneurysm (大動脈瘤) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 11.1 | 0 | 0.0 | 1 | 5.6 | 0 | 0.0 |
| AST increased (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加) | 1 | 11.1 | 1 | 11.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 5.6 | 1 | 5.6 |
| COVID-19 (ＣＯＶＩＤ－１９) | 1 | 11.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 5.6 | 0 | 0.0 |
| Hepatic haemorrhage (肝出血) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 11.1 | 0 | 0.0 | 1 | 5.6 | 0 | 0.0 |
| Immune thrombocytopenia (免疫性血小板減少症) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 11.1 | 1 | 11.1 | 1 | 5.6 | 1 | 5.6 |
| Lung neoplasm malignant (肺の悪性新生物) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 11.1 | 1 | 11.1 | 1 | 5.6 | 1 | 5.6 |
| Nausea (悪心) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 11.1 | 0 | 0.0 | 1 | 5.6 | 0 | 0.0 |
| Neutrophil count decreased (好中球数減少) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 11.1 | 1 | 11.1 | 1 | 5.6 | 1 | 5.6 |
| Pyrexia (発熱) | 1 | 11.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 5.6 | 0 | 0.0 |
| Rash (発疹) | 1 | 11.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 5.6 | 0 | 0.0 |
| Rash maculo-papular (斑状丘疹状皮疹) | 1 | 11.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 5.6 | 0 | 0.0 |

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

引用元：CTD 5.3.5.2-08_1479-0001 試験_c45076272_Table 15.3.2.1.2: 7

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

表 2.1.4.1: 4　治験薬の投与中断に至った有害事象（Total で基本語別の発現割合が 2%以上），SAF-3 の合計での頻度順（SAF-3）（日本人集団） – TS

| | **Zongertinib – all patients treated (SAF-3)** | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 120 mg QD | | | | 240 mg QD | | | | Total | | | |
| | All grades | | Grade ≥3 | | All grades | | Grade ≥3 | | All grades | | Grade ≥3 | |
| Preferred term | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Number of patients | 28 | 100.0 | 28 | 100.0 | 13 | 100.0 | 13 | 100.0 | 89 | 100.0 | 89 | 100.0 |
| Patients with at least 1 AE leading to dose interruption | 12 | 42.9 | 4 | 14.3 | 7 | 53.8 | 4 | 30.8 | 34 | 38.2 | 15 | 16.9 |
| COVID-19 (ＣＯＶＩＤ－１９) | 3 | 10.7 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 9 | 10.1 | 0 | 0.0 |
| AST increased (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加) | 2 | 7.1 | 2 | 7.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 2 | 2.2 | 2 | 2.2 |
| Decreased appetite (食欲減退) | 2 | 7.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 2 | 2.2 | 0 | 0.0 |
| Pyrexia (発熱) | 1 | 3.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 2 | 2.2 | 0 | 0.0 |
| ALT increased (アラニンアミノトランスフェラーゼ増加) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 2 | 2.2 | 2 | 2.2 |
| Anaemia (貧血) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 7.7 | 1 | 7.7 | 2 | 2.2 | 1 | 1.1 |
| Diarrhoea (下痢) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 2 | 2.2 | 0 | 0.0 |

AE：有害事象，QD：1 日 1 回，SAF：安全性解析対象集団，TS：治験薬を投与された集団
注：Beamion LUNG-1 試験でゾンゲルチニブを投与したすべての患者（SAF-3），又はゾンゲルチニブ 120 mg QD 若しくは 240 mg QD を投与したそれぞれの群でのすべての患者（つまり，それぞれ，SAF-3 の 120 mg QD 群及び SAF-3 の 240 mg QD 群）の有害事象を本表に含めている。

引用元：CTD 5.3.5.3-04_c45076142_Table 4.9

### 2.1.4.2　治験薬の用量減量に至った有害事象

第 Ib 相コホート 1 のゾンゲルチニブ 120 mg QD 群で，有害事象により治験薬の用量を減量した患者は 5.3%であった。2 名以上の患者で治験薬の用量減量に至った有害事象は，ALT 増加及び AST 増加であり，各 1 名の患者（1.3%）で認められた事象は，GGT 増加，高トランスアミナーゼ血症，好中球数減少及び薬物性肝障害の疑いであった（表 2.1.4.2: 1）。グレード 3 の有害事象（ALT 増加，AST 増加及び好中球数減少）により治験薬の用量を減量した患者は 4.0%，グレード 4 の有害事象（高トランスアミナーゼ血症及び薬物性肝障害の疑い）により治験薬の用量を減量した患者は 1.3%であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.2.1.2: 4］。

第 Ib 相コホート 1 の 240 mg QD 群で，有害事象により治験薬の用量を減量した患者は 17.5%であった。2 名以上の患者で用量減量に至った有害事象は，AST 増加，ALT 増加及び下痢であった（表 2.1.4.2: 1）。グレード 3 の有害事象（AST 増加，ALT 増加，下痢，発熱性好中球減少症及び肝不全）により治験薬の用量を減量した患者は 10.5%であり，グレード 4 の有害事象により治験薬の用量を減量した患者はいなかった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.2.1.2: 4］。

Beamion LUNG-1 試験の全対象集団（SAF-3）のうち，ゾンゲルチニブ 120 mg QD 投与を受けた患者で，有害事象により治験薬の用量を減量した患者は 7.3%，グレード 3 の有害事象により治験薬の用量を減量した患者は 4.5%，グレード 4 の有害事象により治験薬の用量を減量した患者は

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

0.4%であった（表 2.1.4.2: 2，［CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 4.6］）。治験薬の用量減量の主な理由（1%以上の患者でみられた治験薬の用量減量に至った有害事象）は，ALT 増加，AST 増加及び下痢であった。SAF-3 の 240 mg QD 群でも同様の傾向であったが，用量減量を必要とした患者の割合は比較的高かった。概して，治験薬の用量減量に至った有害事象のプロファイルは，治験薬を投与したすべての患者（SAF-3）及び第 Ib 相コホート 1 と類似していた［CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 4.6］。第 Ib 相コホート 1 及び SAF-3 の治験薬の用量減量に至った有害事象の全事象を表 2.1.4.2: 1 及び表 2.1.4.2: 2 に示す。

表 2.1.4.2: 1　治験薬の用量減量に至った有害事象の基本語別の発現割合，SAF-2 の合計での頻度順（SAF-1，SAF-2） – TS

| | **Zongertinib – Cohort 1 (SAF-1/SAF-2)** | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 120 mg QD | | | | 240 mg QD | | | | Total QD | | | |
| | All grades | | Grade ≥3 | | All grades | | Grade ≥3 | | All grades | | Grade ≥3 | |
| Preferred term | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Number of patients | 75 | 100.0 | 75 | 100.0 | 57 | 100.0 | 57 | 100.0 | 132 | 100.0 | 132 | 100.0 |
| Patients with at least 1 AE leading to dose reduction | 4 | 5.3 | 4 | 5.3 | 10 | 17.5 | 6 | 10.5 | 14 | 10.6 | 10 | 7.6 |
| AST increased (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加) | 2 | 2.7 | 1 | 1.3 | 4 | 7.0 | 2 | 3.5 | 6 | 4.5 | 3 | 2.3 |
| ALT increased (アラニンアミノトランスフェラーゼ増加) | 2 | 2.7 | 2 | 2.7 | 3 | 5.3 | 2 | 3.5 | 5 | 3.8 | 4 | 3.0 |
| Diarrhoea (下痢) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 2 | 3.5 | 2 | 3.5 | 2 | 1.5 | 2 | 1.5 |
| Decreased appetite (食欲減退) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.8 | 0 | 0.0 | 1 | 0.8 | 0 | 0.0 |
| Ejection fraction decreased (駆出率減少) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.8 | 0 | 0.0 | 1 | 0.8 | 0 | 0.0 |
| Febrile neutropenia (発熱性好中球減少症) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.8 | 1 | 1.8 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 |
| GGT increased (γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加) | 1 | 1.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.8 | 0 | 0.0 |
| Hepatic failure (肝不全) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.8 | 1 | 1.8 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 |
| Hepatitis (肝炎) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.8 | 0 | 0.0 | 1 | 0.8 | 0 | 0.0 |
| Hypertransaminasaemia (高トランスアミナーゼ血症) | 1 | 1.3 | 1 | 1.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 |
| Nausea (悪心) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.8 | 0 | 0.0 | 1 | 0.8 | 0 | 0.0 |
| Neutrophil count decreased (好中球数減少) | 1 | 1.3 | 1 | 1.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 |
| Suspected drug-induced liver injury (薬物性肝障害の疑い) | 1 | 1.3 | 1 | 1.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 |

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

引用元：CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 12: 18

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

表 2.1.4.2: 2　治験薬の用量減量に至った有害事象の基本語別の発現割合，SAF-3 の合計での頻度順（SAF-3） – TS

| | **Zongertinib – all patients treated (SAF-3)** | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 120 mg QD | | | | 240 mg QD | | | | Total | | | |
| | All grades | | Grade ≥3 | | All grades | | Grade ≥3 | | All grades | | Grade ≥3 | |
| Preferred term | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Number of patients | 245 | 100.0 | 245 | 100.0 | 109 | 100.0 | 109 | 100.0 | 448 | 100.0 | 448 | 100.0 |
| Patients with at least 1 AE leading to dose reduction | 18 | 7.3 | 12 | 4.9 | 14 | 12.8 | 10 | 9.2 | 42 | 9.4 | 28 | 6.3 |
| ALT increased (アラニンアミノトランスフェラーゼ増加) | 4 | 1.6 | 3 | 1.2 | 5 | 4.6 | 4 | 3.7 | 11 | 2.5 | 9 | 2.0 |
| AST increased (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加) | 3 | 1.2 | 2 | 0.8 | 6 | 5.5 | 4 | 3.7 | 11 | 2.5 | 7 | 1.6 |
| Diarrhoea (下痢) | 3 | 1.2 | 1 | 0.4 | 3 | 2.8 | 3 | 2.8 | 7 | 1.6 | 4 | 0.9 |
| Anaemia (貧血) | 2 | 0.8 | 2 | 0.8 | 1 | 0.9 | 1 | 0.9 | 3 | 0.7 | 3 | 0.7 |
| Ejection fraction decreased (駆出率減少) | 1 | 0.4 | 0 | 0.0 | 1 | 0.9 | 0 | 0.0 | 3 | 0.7 | 0 | 0.0 |
| Decreased appetite (食欲減退) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.9 | 0 | 0.0 | 2 | 0.4 | 1 | 0.2 |
| Hepatic failure (肝不全) | 1 | 0.4 | 1 | 0.4 | 1 | 0.9 | 1 | 0.9 | 2 | 0.4 | 2 | 0.4 |
| Hypertransaminasaemia (高トランスアミナーゼ血症) | 2 | 0.8 | 2 | 0.8 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 2 | 0.4 | 2 | 0.4 |
| Blood ALP increased (血中アルカリホスファターゼ増加) | 1 | 0.4 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.2 | 0 | 0.0 |
| Blood CPK increased (血中クレアチンホスホキナーゼ増加) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.2 | 1 | 0.2 |
| COVID-19 (ＣＯＶＩＤ－１９) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.2 | 0 | 0.0 |
| Febrile neutropenia (発熱性好中球減少症) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.9 | 1 | 0.9 | 1 | 0.2 | 1 | 0.2 |
| GGT increased (γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加) | 1 | 0.4 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.2 | 0 | 0.0 |
| Hepatitis (肝炎) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.9 | 0 | 0.0 | 1 | 0.2 | 0 | 0.0 |
| Lower gastrointestinal haemorrhage (下部消化管出血) | 1 | 0.4 | 1 | 0.4 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.2 | 1 | 0.2 |
| Nausea (悪心) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.9 | 0 | 0.0 | 1 | 0.2 | 0 | 0.0 |
| Neutrophil count decreased (好中球数減少) | 1 | 0.4 | 1 | 0.4 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.2 | 1 | 0.2 |
| Paronychia (爪囲炎) | 1 | 0.4 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.2 | 0 | 0.0 |
| Peripheral sensory neuropathy (末梢性感覚ニューロパチー) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.2 | 0 | 0.0 |
| Platelet count decreased (血小板数減少) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.2 | 1 | 0.2 |
| Rash maculo-papular (斑状丘疹状皮疹) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.2 | 1 | 0.2 |
| Suspected drug-induced liver injury (薬物性肝障害の疑い) | 1 | 0.4 | 1 | 0.4 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.2 | 1 | 0.2 |
| Vulvovaginal inflammation (外陰腟の炎症) | 1 | 0.4 | 1 | 0.4 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.2 | 1 | 0.2 |
| Oedema (浮腫) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.2 | 0 | 0.0 |
| Drug-induced liver injury (薬物性肝障害) | 1 | 0.4 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.2 | 0 | 0.0 |

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

AE：有害事象，QD：1 日 1 回，SAF：安全性解析対象集団，TS：治験薬を投与された集団
注：Beamion LUNG-1 試験でゾンゲルチニブを投与したすべての患者（SAF-3），又はゾンゲルチニブ 120 mg QD 若しくは 240 mg QD を投与したそれぞれの群でのすべての患者（つまり，それぞれ，SAF-3 の 120 mg QD 群及び SAF-3 の 240 mg QD 群）の有害事象を本表に含めている。
CTCAE グレードが不明の有害事象は，「すべてのグレード」としてカウントしている。

引用元：CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 4.6

**日本人集団**

第 Ib 相コホート 1 のゾンゲルチニブ 120 mg QD 群の日本人集団で，有害事象により治験薬の用量を減量した患者は 1 名（11.1%）であった。治験薬の用量減量に至った有害事象は，ALT 増加，AST 増加及び GGT 増加であった（表 2.1.4.2: 3）。グレード 3 の有害事象（ALT 増加及び AST 増加）により治験薬の用量を減量した患者は 1 名（11.1%），グレード 4 の有害事象により治験薬の用量を減量した患者はいなかった［CTD 5.3.5.2-08_1479-0001 試験_c45076272_Table 15.3.2.1.2: 4］。

第 Ib 相コホート 1 の 240 mg QD 群の患者の日本人集団で，有害事象により治験薬の用量を減量した患者はいなかった（表 2.1.4.2: 3，［CTD 5.3.5.2-08_1479-0001 試験_c45076272_Table 15.3.2.1.2: 4］。

Beamion LUNG-1 試験の全対象集団（SAF-3）のうちの日本人集団で，ゾンゲルチニブ 120 mg QD 投与を受けた患者で，治験薬の用量を減量した患者は 2 名（7.1%），グレード 3 の有害事象により治験薬の用量を減量した患者は 2 名（7.1%），グレード 4 の有害事象により治験薬の用量を減量した患者はいなかった（表 2.1.4.2: 4，［CTD 5.3.5.3-04_c45076142_Table 4.6］）。治験薬の用量減量の主な理由（2 名以上の患者でみられた治験薬の用量減量に至った有害事象）は，ALT 増加及び AST 増加であった。SAF-3 の 240 mg QD 群の日本人集団では，治験薬の用量減量に至った有害事象は認められなかった。概して，治験薬の用量減量に至った有害事象のプロファイルは，治験薬を投与したすべての患者（SAF-3）の日本人集団及び第 Ib 相コホート 1 の日本人集団と類似していた［CTD 5.3.5.3-04_c45076142_Table 4.6］。日本人集団での，第 Ib 相コホート 1 及び SAF-3 の治験薬の用量減量に至った有害事象の全事象を表 2.1.4.2: 3 に示す。

非日本人集団での，治験薬の用量減量に至った有害事象の発現割合の詳細は［CTD 5.3.5.2-19_1479-0001 試験_c45076283_Table 15.3.2.1.2: 4，CTD 5.3.5.3-06_c45076144_Table 4.6］を参照のこと。

第 Ib 相コホート 1 全体では，治験薬の用量減量に至った有害事象（基本語）のうち，発現割合が全体集団と比較して日本人集団で高かった事象はなかった。

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

表 2.1.4.2: 3　治験薬の用量減量に至った有害事象の基本語別の発現割合，SAF-2 の合計での頻度順（SAF-1，SAF-2）（日本人集団） – TS

| | **Zongertinib – Cohort 1 (SAF-1/SAF-2)** | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 120 mg QD | | | | 240 mg QD | | | | Total QD | | | |
| | All grades | | Grade ≥3 | | All grades | | Grade ≥3 | | All grades | | Grade ≥3 | |
| Preferred term | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Number of patients | 9 | 100.0 | 9 | 100.0 | 9 | 100.0 | 9 | 100.0 | 18 | 100.0 | 18 | 100.0 |
| Patients with at least 1 AE leading to dose reduction | 1 | 11.1 | 1 | 11.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 5.6 | 1 | 5.6 |
| ALT increased (アラニンアミノトランスフェラーゼ増加) | 1 | 11.1 | 1 | 11.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 5.6 | 1 | 5.6 |
| AST increased (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加) | 1 | 11.1 | 1 | 11.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 5.6 | 1 | 5.6 |
| GGT increased (γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加) | 1 | 11.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 5.6 | 0 | 0.0 |

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

引用元：CTD 5.3.5.2-08_1479-0001 試験_c45076272_Table 15.3.2.1.2: 4

表 2.1.4.2: 4　治験薬の用量減量に至った有害事象の基本語別の発現割合，SAF-3 の合計での頻度順（SAF-3）（日本人集団） – TS

| | **Zongertinib – all patients treated (SAF-3)** | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 120 mg QD | | | | 240 mg QD | | | | Total | | | |
| | All grades | | Grade ≥3 | | All grades | | Grade ≥3 | | All grades | | Grade ≥3 | |
| Preferred term | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Number of patients | 28 | 100.0 | 28 | 100.0 | 13 | 100.0 | 13 | 100.0 | 89 | 100.0 | 89 | 100.0 |
| Patients with at least 1 AE leading to dose reduction | 2 | 7.1 | 2 | 7.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 6 | 6.7 | 4 | 4.5 |
| ALT increased (アラニンアミノトランスフェラーゼ増加) | 2 | 7.1 | 2 | 7.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 3 | 3.4 | 3 | 3.4 |
| AST increased (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加) | 2 | 7.1 | 2 | 7.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 3 | 3.4 | 2 | 2.2 |
| GGT increased (γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加) | 1 | 3.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.1 | 0 | 0.0 |
| Platelet count decreased (血小板数減少) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.1 | 1 | 1.1 |
| Diarrhoea (下痢) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.1 | 0 | 0.0 |
| Oedema (浮腫) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.1 | 0 | 0.0 |

AE：有害事象，QD：1 日 1 回，SAF：安全性解析対象集団，TS：治験薬を投与された集団
注：Beamion LUNG-1 試験でゾンゲルチニブを投与したすべての患者（SAF-3），又はゾンゲルチニブ 120 mg QD 若しくは 240 mg QD を投与したそれぞれの群でのすべての患者（つまり，それぞれ，SAF-3 の 120 mg QD 群及び SAF-3 の 240 mg QD 群）の有害事象を本表に含めている。
CTCAE グレードが不明の有害事象は，「すべてのグレード」としてカウントしている。

引用元：CTD 5.3.5.3-04_c45076142_Table 4.6

### 2.1.4.3　治験薬の投与中止に至った有害事象

ゾンゲルチニブを投与した患者のうち，第 Ib 相コホート 1 の 120 mg QD 群で，有害事象により治験薬の投与を中止した患者は 2.7%（グレード 3 の有害事象：1.3%，グレード 4 の有害事象により治験薬の投与を中止した患者はいなかった）であった（表 2.1.4.3: 1，［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001

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

試験_c41347760_Table 15.3.2.1.2: 5］）。治験薬の投与中止に至ったすべての有害事象は，治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された。治験薬の投与中止に至った当該有害事象は，ALT 増加（1 名，グレード 3），AST 増加（1 名，グレード 2），血中アルカリホスファターゼ（ALP）増加（1 名，グレード 3），GGT 増加（1 名，グレード 3）及び発熱（1 名，グレード 1）であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.2.1.2: 6］。

第 Ib 相コホート 1 の 240 mg QD 群で，有害事象により治験薬の投与を中止した患者は 3.5%であった（表 2.1.4.3: 1）。グレード 3 の当該事象は 1.8%の患者に認められ，グレード 4 の有害事象により治験薬の投与を中止した患者はいなかった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.2.1.2: 5］。治験薬の投与中止に至った有害事象である ALT 増加（1 名，グレード 3）及び免疫性血小板減少症（1 名，#[redacted]，グレード 1，本事象発現までにグレード 1～4 の同事象が 33 日間持続していた）は，治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.2.1.2: 6，Appendix 16.2.7_Listing 1.2.1］。

Beamion LUNG-1 試験の全対象集団（SAF-3）で認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は，第 Ib 相コホート 1 のゾンゲルチニブ 120 mg QD 群及び 240 mg QD 群と同様であった（表 2.1.4.3: 2）。SAF-3 で，有害事象により治験薬の投与を中止した患者は 4.5%，グレード 3 の有害事象により治験薬の投与を中止した患者は 2.7%，グレード 4 の有害事象により治験薬の投与を中止した患者は 0.7%であった［CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 4.7］。2 名以上の患者で認められた，治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された当該有害事象は，ALT 増加，AST 増加，血中 ALP 増加，下痢及び GGT 増加であった。1 名（0.2%）の患者が治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断されたグレード 4 の血小板数減少により治験薬の投与を中止した。また，それぞれ 1 名の患者がグレード 4 の低酸素性虚血性脳症及び心嚢液貯留により治験薬の投与を中止した。これらの事象は治験担当医師により治験薬との因果関係なしと判断された。治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された，治験薬の投与中止に至ったグレード 5 の有害事象は認められなかった。

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

表 2.1.4.3: 1 治験薬の投与中止に至った有害事象及び治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象の基本語別の発現割合，SAF-2 の合計での頻度順（SAF-1，SAF-2） – TS

| | **Zongertinib – Cohort 1 (SAF-1/SAF-2)** | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 120 mg QD | | | | 240 mg QD | | | | Total QD | | | |
| | All grades | | Grade ≥3 | | All grades | | Grade ≥3 | | All grades | | Grade ≥3 | |
| Preferred term | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Number of patients | 75 | 100.0 | 75 | 100.0 | 57 | 100.0 | 57 | 100.0 | 132 | 100.0 | 132 | 100.0 |
| Patients with ≥1 AE leading to treatment discontinuation | 2 | 2.7 | 1 | 1.3 | 2 | 3.5 | 1 | 1.8 | 4 | 3.0 | 2 | 1.5 |
| ALT increased (アラニンアミノトランスフェラーゼ増加) | 1 | 1.3 | 1 | 1.3 | 1 | 1.8 | 1 | 1.8 | 2 | 1.5 | 2 | 1.5 |
| AST increased (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加) | 1 | 1.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.8 | 0 | 0.0 |
| Blood ALP increased (血中アルカリホスファターゼ増加) | 1 | 1.3 | 1 | 1.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 |
| GGT increased (γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加) | 1 | 1.3 | 1 | 1.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 |
| Immune thrombocytopenia (免疫性血小板減少症) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.8 | 0 | 0.0 | 1 | 0.8 | 0 | 0.0 |
| Pyrexia (発熱) | 1 | 1.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.8 | 0 | 0.0 |
| Patients with at least ≥1 related AE leading to treatment discontinuation | 2 | 2.7 | 1 | 1.3 | 2 | 3.5 | 1 | 1.8 | 4 | 3.0 | 2 | 1.5 |
| ALT increased (アラニンアミノトランスフェラーゼ増加) | 1 | 1.3 | 1 | 1.3 | 1 | 1.8 | 1 | 1.8 | 2 | 1.5 | 2 | 1.5 |
| AST increased (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加) | 1 | 1.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.8 | 0 | 0.0 |
| Blood ALP increased (血中アルカリホスファターゼ増加) | 1 | 1.3 | 1 | 1.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 |
| GGT increased (γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加) | 1 | 1.3 | 1 | 1.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 |
| Immune thrombocytopenia (免疫性血小板減少症) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.8 | 0 | 0.0 | 1 | 0.8 | 0 | 0.0 |
| Pyrexia (発熱) | 1 | 1.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.8 | 0 | 0.0 |

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

引用元：CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 12: 19，15.3.2.1.2: 6

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

表 2.1.4.3: 2 治験薬の投与中止に至った有害事象及び治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象の基本語別の発現割合，SAF-3 の合計での頻度順（SAF-3） – TS

| | **Zongertinib – all patients treated (SAF-3)** | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 120 mg QD | | | | 240 mg QD | | | | Total | | | |
| | All grades | | Grade ≥3 | | All grades | | Grade ≥3 | | All grades | | Grade ≥3 | |
| Preferred term | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Number of patients | 245 | 100.0 | 245 | 100.0 | 109 | 100.0 | 109 | 100.0 | 448 | 100.0 | 448 | 100.0 |
| Patients with ≥1 AE leading to treatment discontinuation | 12 | 4.9 | 9 | 3.7 | 6 | 5.5 | 4 | 3.7 | 20 | 4.5 | 15 | 3.3 |
| ALT increased (アラニンアミノトランスフェラーゼ増加) | 3 | 1.2 | 3 | 1.2 | 1 | 0.9 | 1 | 0.9 | 5 | 1.1 | 5 | 1.1 |
| AST increased (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加) | 2 | 0.8 | 1 | 0.4 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 2 | 0.4 | 1 | 0.2 |
| Blood ALP increased (血中アルカリホスファターゼ増加) | 1 | 0.4 | 1 | 0.4 | 1 | 0.9 | 0 | 0.0 | 2 | 0.4 | 1 | 0.2 |
| Diarrhoea (下痢) | 1 | 0.4 | 0 | 0.0 | 1 | 0.9 | 0 | 0.0 | 2 | 0.4 | 0 | 0.0 |
| GGT increased (γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加) | 1 | 0.4 | 1 | 0.4 | 1 | 0.9 | 1 | 0.9 | 2 | 0.4 | 2 | 0.4 |
| Cognitive disorder (認知障害) | 1 | 0.4 | 1 | 0.4 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.2 | 1 | 0.2 |
| Depressed level of consciousness (意識レベルの低下) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.9 | 1 | 0.9 | 1 | 0.2 | 1 | 0.2 |
| Disease progression (疾患進行) | 1 | 0.4 | 1 | 0.4 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.2 | 1 | 0.2 |
| Dyspnoea (呼吸困難) | 1 | 0.4 | 1 | 0.4 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.2 | 1 | 0.2 |
| Ejection fraction decreased (駆出率減少) | 1 | 0.4 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.2 | 0 | 0.0 |
| Haemoptysis (喀血) | 1 | 0.4 | 1 | 0.4 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.2 | 1 | 0.2 |
| Hypoxic-ischaemic encephalopathy (低酸素性虚血性脳症) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.2 | 1 | 0.2 |
| Immune thrombocytopenia (免疫性血小板減少症) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.9 | 0 | 0.0 | 1 | 0.2 | 0 | 0.0 |
| Pericardial effusion (心嚢液貯留) | 1 | 0.4 | 1 | 0.4 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.2 | 1 | 0.2 |
| Platelet count decreased (血小板数減少) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.9 | 1 | 0.9 | 1 | 0.2 | 1 | 0.2 |
| Pneumonia (肺炎) | 1 | 0.4 | 1 | 0.4 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.2 | 1 | 0.2 |
| Pyrexia (発熱) | 1 | 0.4 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.2 | 0 | 0.0 |

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

表 2.1.4.3: 2　治験薬の投与中止に至った有害事象及び治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象の基本語別の発現割合，SAF-3 の合計での頻度順（SAF-3）－TS（続き）

| | **Zongertinib – all patients treated (SAF-3)** | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 120 mg QD | | | | 240 mg QD | | | | Total | | | |
| | All grades | | Grade ≥3 | | All grades | | Grade ≥3 | | All grades | | Grade ≥3 | |
| Preferred term | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Patients with ≥1 related AE leading to treatment discontinuation | 6 | 2.4 | 3 | 1.2 | 5 | 4.6 | 3 | 2.8 | 12 | 2.7 | 7 | 1.6 |
| ALT increased (アラニンアミノトランスフェラーゼ増加) | 3 | 1.2 | 3 | 1.2 | 1 | 0.9 | 1 | 0.9 | 5 | 1.1 | 5 | 1.1 |
| AST increased (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加) | 2 | 0.8 | 1 | 0.4 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 2 | 0.4 | 1 | 0.2 |
| Blood ALP increased (血中アルカリホスファターゼ増加) | 1 | 0.4 | 1 | 0.4 | 1 | 0.9 | 0 | 0.0 | 2 | 0.4 | 1 | 0.2 |
| Diarrhoea (下痢) | 1 | 0.4 | 0 | 0.0 | 1 | 0.9 | 0 | 0.0 | 2 | 0.4 | 0 | 0.0 |
| GGT increased (γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加) | 1 | 0.4 | 1 | 0.4 | 1 | 0.9 | 1 | 0.9 | 2 | 0.4 | 2 | 0.4 |
| Ejection fraction decreased (駆出率減少) | 1 | 0.4 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.2 | 0 | 0.0 |
| Immune thrombocytopenia (免疫性血小板減少症) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.9 | 0 | 0.0 | 1 | 0.2 | 0 | 0.0 |
| Platelet count decreased (血小板数減少) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.9 | 1 | 0.9 | 1 | 0.2 | 1 | 0.2 |
| Pyrexia (発熱) | 1 | 0.4 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.2 | 0 | 0.0 |

AE：有害事象，QD：1 日 1 回，SAF：安全性解析対象集団，TS：治験薬を投与された集団
注：Beamion LUNG-1 試験でゾンゲルチニブを投与したすべての患者（SAF-3），又はゾンゲルチニブ 120 mg QD 若しくは 240 mg QD を投与したそれぞれの群でのすべての患者（つまり，それぞれ，SAF-3 の 120 mg QD 群及び SAF-3 の 240 mg QD 群）の有害事象を本表に含めている。

引用元：CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 4.7～8

### 日本人集団

ゾンゲルチニブを投与した患者のうち，第 Ib 相コホート 1 の 120 mg QD 群の日本人集団で，有害事象により治験薬の投与を中止した患者は 1 名（11.1%）で，当該事象は，治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断されたグレード 1 の発熱であった（表 2.1.4.3: 3，［CTD 5.3.5.2-08_1479-0001 試験_c45076272_Table 15.3.2.1.2: 6～7］）。

第 Ib 相コホート 1 の 240 mg QD 群の日本人集団で，有害事象により治験薬の投与を中止した患者は 1 名（11.1%）で，当該事象は，治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断されたグレード 1 の免疫性血小板減少症であった（表 2.1.4.3: 3，［CTD 5.3.5.2-08_1479-0001 試験_c45076272_Table 15.3.2.1.2: 6～7］）。

Beamion LUNG-1 試験の全対象集団（SAF-3）の日本人集団で認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は，第 Ib 相コホート 1 のゾンゲルチニブ 120 mg QD 群及び 240 mg QD 群と同様であった（表 2.1.4.3: 3）。SAF-3 で，有害事象により治験薬の投与を中止した患者は 3 名（3.4%），

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

グレード 3 の有害事象により治験薬の投与を中止した患者は 1 名（1.1%），グレード 4 の有害事象により治験薬の投与を中止した患者はいなかった［CTD 5.3.5.3-04_c45076142_Table 4.7］。治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された当該有害事象は，ALT 増加，免疫性血小板減少症及び発熱であった。治験薬の投与中止に至ったグレード 5 の有害事象は認められなかった。

非日本人集団での，治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合の詳細は［CTD 5.3.5.2-19_1479-0001 試験_c45076283_Table 15.3.2.1.2: 5，CTD 5.3.5.3-06_c45076144_Table 4.7］を参照のこと。

第 Ib 相コホート 1 全体では，治験薬の投与中止に至った有害事象（基本語）のうち，発現割合が全体集団と比較して日本人集団で高かった事象はなかった。

表 2.1.4.3: 3　治験薬の投与中止に至った有害事象（治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象を含む）の基本語別の発現割合，SAF-2 の合計での頻度順（SAF-1，SAF-2）（日本人集団） – TS

| | **Zongertinib – Cohort 1 (SAF-1/SAF-2)** | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 120 mg QD | | | | 240 mg QD | | | | Total QD | | | |
| | All grades | | Grade ≥3 | | All grades | | Grade ≥3 | | All grades | | Grade ≥3 | |
| Preferred term | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Number of patients | 9 | 100.0 | 9 | 100.0 | 9 | 100.0 | 9 | 100.0 | 18 | 100.0 | 18 | 100.0 |
| Patients with ≥1 AE leading to treatment discontinuation | 1 | 11.1 | 0 | 0.0 | 1 | 11.1 | 0 | 0.0 | 2 | 11.1 | 0 | 0.0 |
| Immune thrombocytopenia (免疫性血小板減少症) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 11.1 | 0 | 0.0 | 1 | 5.6 | 0 | 0.0 |
| Pyrexia (発熱) | 1 | 11.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 5.6 | 0 | 0.0 |
| Patients with at least ≥1 related AE leading to treatment discontinuation | 1 | 11.1 | 0 | 0.0 | 1 | 11.1 | 0 | 0.0 | 2 | 11.1 | 0 | 0.0 |
| Immune thrombocytopenia (免疫性血小板減少症) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 11.1 | 0 | 0.0 | 1 | 5.6 | 0 | 0.0 |
| Pyrexia (発熱) | 1 | 11.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 5.6 | 0 | 0.0 |

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

引用元：CTD 5.3.5.2-08_1479-0001 試験_c45076272_Table 15.3.2.1.2: 5～6

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

表 2.1.4.3: 4　治験薬の投与中止に至った有害事象（治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象を含む）の基本語別の発現割合，SAF-3 の合計での頻度順（SAF-3）（日本人集団） – TS

| | Zongertinib – all patients treated (SAF-3) | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 120 mg QD | | | | 240 mg QD | | | | Total | | | |
| | All grades | | Grade ≥3 | | All grades | | Grade ≥3 | | All grades | | Grade ≥3 | |
| Preferred term | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Number of patients | 28 | 100.0 | 28 | 100.0 | 13 | 100.0 | 13 | 100.0 | 89 | 100.0 | 89 | 100.0 |
| Patients with ≥1 AE leading to treatment discontinuation | 1 | 3.6 | 0 | 0.0 | 1 | 7.7 | 0 | 0.0 | 3 | 3.4 | 1 | 1.1 |
| ALT increased (アラニンアミノトランスフェラーゼ増加) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.1 | 1 | 1.1 |
| Immune thrombocytopenia (免疫性血小板減少症) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 7.7 | 0 | 0.0 | 1 | 1.1 | 0 | 0.0 |
| Pyrexia (発熱) | 1 | 3.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.1 | 0 | 0.0 |
| Patients with at least ≥1 related AE leading to treatment discontinuation | 1 | 3.6 | 0 | 0.0 | 1 | 7.7 | 0 | 0.0 | 3 | 3.4 | 1 | 1.1 |
| ALT increased (アラニンアミノトランスフェラーゼ増加) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.1 | 1 | 1.1 |
| Immune thrombocytopenia (免疫性血小板減少症) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 7.7 | 0 | 0.0 | 1 | 1.1 | 0 | 0.0 |
| Pyrexia (発熱) | 1 | 3.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.1 | 0 | 0.0 |

AE：有害事象，QD：1 日 1 回，SAF：安全性解析対象集団，TS：治験薬を投与された集団
注：Beamion LUNG-1 試験でゾンゲルチニブを投与したすべての患者（SAF-3），又はゾンゲルチニブ 120 mg QD 若しくは 240 mg QD を投与したそれぞれの群でのすべての患者（それぞれ，SAF-3 の 120 mg QD 群及び SAF-3 の 240 mg QD 群）の有害事象を本表に含めている。

引用元：CTD 5.3.5.3-04_c45076142_Table 4.7～8

## 2.1.5　死亡を含む重篤な有害事象

### 2.1.5.1　死亡

Beamion LUNG-1 試験の試験期間中に，データカットオフ時点で第 Ib 相コホート 1 の患者 132 名中 12 名（9.1%）が死亡し，その内訳は，ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群の 5 名（6.7%）及び 240 mg QD 群の 7 名（12.3%）であった。これらのすべての患者の死因は，病勢進行又は基礎疾患であった。死因不明又はその他の理由による死亡はなかった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.2.1.1: 2］（注：［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.2.1.1: 2，Appendix 16.2.7_Listing 1.2.11］では，死亡した患者数は 13 名と記載されているが，1 名の死因は分類されていなかった。当該患者での死亡は，データカットオフ時点では，致死的な有害事象である髄膜転移として報告されたが，当該患者は試験終了後に死亡したため，臨床試験データベースに誤って死亡として追加された）。

第 Ib 相コホート 1 で死亡した 12 名中 10 名（7.6%）が治験薬投与期間中に死亡し（120 mg QD 群の 5 名，240 mg QD 群の 5 名），そのため，10 名の死亡は，死亡に至った有害事象として記録された。その内訳は，悪性新生物進行（7 名），肺の悪性新生物（2 名）及び急性呼吸不全（1 名）であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 12: 13］。治験担当医師により治験薬

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

との因果関係ありと判断された死亡に至った有害事象はなかった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_ Table 15.3.2.1.2: 10 , Appendix 16.2.7_Listing 1.2.8 , 11 ］ 。 詳 細 は ［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Section 15.4.3］の症例の叙述に記載した。

Beamion LUNG-1 試験の全対象集団（SAF-3）448 名中 46 名（10.3%）が死亡した。すべての患者の死因は，病勢進行又は基礎疾患であるがんの有害事象であった（表 2.1.5.1: 1）。治験薬投与期間中に，合計 34 名（7.6%）の患者で，死亡に至った有害事象が認められた。その内訳は，悪性新生物進行（13 名，2.9%），肺の悪性新生物（6 名，1.3%），疾患進行（6 名，1.3%）及び急性呼吸不全（2 名，0.4%）であり，その他の死亡に至った有害事象は，各 1 名の患者で認められた（表 2.1.5.1: 1）。治験薬を投与したすべての患者（SAF-3）では第 Ib 相コホート 1 で認められた有害事象以外に追加の有害事象が認められたが，死亡に至った有害事象プロファイルは，第 Ib 相コホート 1 と治験薬を投与したすべての患者（SAF-3）で類似していた。

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

表 2.1.5.1: 1　治験薬投与期間中の死亡の要約（SAF-1，SAF-2，SAF-3）－TS

| | Zongertinib | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Cohort 1 (SAF-1/SAF-2) | | | | | | All patients treated (SAF-3) | | | | | |
| | 120 mg QD | | 240 mg QD | | Total QD | | 120 mg QD | | 240 mg QD | | Total | |
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Number of patients | 75 | 100.0 | 57 | 100.0 | 132 | 100.0 | 245 | 100.0 | 109 | 100.0 | 448 | 100.0 |
| Patients who died | 5 | 6.7 | 7 | 12.3 | 12[2] | 9.1 | 22 | 9.0 | 16 | 14.7 | 46[2] | 10.3 |
| Death due to progression or AE of underlying cancer disease | 5 | 6.7 | 7 | 12.3 | 12 | 9.1 | 22 | 9.0 | 16 | 14.7 | 46 | 10.3 |
| Death with unknown cause | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Death due to other reason | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Patients with ≥1 AE leading to death during the on-treatment period | 5 | 6.7 | 5 | 8.8 | 10 | 7.6 | 19 | 7.8 | 10 | 9.2 | 34 | 7.6 |
| Malignant neoplasm progression (悪性新生物進行) | 4 | 5.3 | 3 | 5.3 | 7 | 5.3 | 5 | 2.0 | 5 | 4.6 | 13 | 2.9 |
| Lung neoplasm malignant (肺の悪性新生物) | 0 | 0.0 | 2 | 3.5 | 2 | 1.5 | 2 | 0.8 | 3 | 2.8 | 6 | 1.3 |
| Disease progression (疾患進行) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 6 | 2.4 | 0 | 0.0 | 6 | 1.3 |
| Acute respiratory failure (急性呼吸不全) | 1 | 1.3 | 0 | 0.0 | 1 | 0.8 | 1 | 0.4 | 1 | 0.9 | 2 | 0.4 |
| Aspiration (誤嚥) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.4 | 0 | 0.0 | 1 | 0.2 |
| Pneumonia (肺炎) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.4 | 0 | 0.0 | 1 | 0.2 |
| Neoplasm progression (新生物進行) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.4 | 0 | 0.0 | 1 | 0.2 |
| Pericardial effusion (心嚢液貯留) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.4 | 0 | 0.0 | 1 | 0.2 |
| Depressed level of consciousness (意識レベルの低下) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.9 | 1 | 0.2 |
| Hypoxic-ischaemic encephalopathy (低酸素性虚血性脳症) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.2 |
| Respiratory failure (呼吸不全) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.4 | 0 | 0.0 | 1 | 0.2 |

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

1　SAF-3 Total には，用法及び用量にかかわらず，Beamion LUNG-1 試験でゾンゲルチニブを投与したすべての患者が含まれている。用法及び用量は，60～360 mg QD 及び 15～150 mg QD であった。

2　［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.2.1.1: 2，Appendix 16.2.7_Listing 1.2.11，CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 4.2，Listing 8.4.11］では，死亡した患者数は，第 Ib 相コホート 1 で 13 名，SAF-3 では 47 名と記載されているが，1 名の死因は分類されていなかった。当該患者での死亡は，データカットオフ時点では，致死的な有害事象である髄膜転移として報告されたが，試験終了後に死亡したため，臨床試験データベースに誤って死亡として追加された。

引用元：CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.2.1.1: 2，15.3.2.1.2: 10，CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 4.2，13

### 日本人集団

Beamion LUNG-1 試験の試験期間中に，データカットオフ時点で第 Ib 相コホート 1 の日本人患者 18 名中 2 名（11.1%）が死亡し，その内訳は，ゾンゲルチニブ 240 mg QD 群の 2 名（22.2%）であった。これらのすべての患者の死因は，病勢進行又は基礎疾患であった。死因不明又はその他の理由による死亡はなかった［CTD 5.3.5.2-08_1479-0001 試験_c45076272_Table 15.3.2.1.1: 2］。

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

第 Ib 相コホート 1 で死亡した 2 名全員（11.1%）が治験薬投与期間中に死亡し（240 mg QD 群の 2 名），そのため，2 名の死亡は，死亡に至った有害事象として記録された。その内訳は，肺の悪性新生物（2 名）であった［CTD 5.3.5.2-08_1479-0001 試験_c45076272_Table 15.3.2.1.2: 10］。治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された死亡に至った有害事象はなかった［CTD 5.3.5.2-08_1479-0001 試験_c45076272_Table 15.3.2.1.2: 10，Appendix 16.2.7_Listing 1.2.8, 1.2.11］。詳細は［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Section 15.4.3］の症例の叙述に記載した。

Beamion LUNG-1 試験の全対象集団（SAF-3）の日本人患者 89 名中 8 名（9.0%）が死亡した。すべての患者の死因は，病勢進行又は基礎疾患であるがんの有害事象であった（表 2.1.5.1: 2）。治験薬投与期間中に，合計 7 名（7.9%）の患者で，死亡に至った有害事象が認められた。その内訳は，肺の悪性新生物（6 名，6.7%）及び悪性新生物進行（1 名，1.1%）であった（表 2.1.5.1: 2）。治験薬を投与したすべての患者（SAF-3）では第 Ib 相コホート 1 で認められた有害事象以外に追加の有害事象が認められたが，死亡に至った有害事象プロファイルは，第 Ib 相コホート 1 と治験薬を投与したすべての患者（SAF-3）で類似していた。

非日本人集団での，死亡に至った有害事象の発現割合の詳細は［CTD 5.3.5.2-19_1479-0001 試験_c45076283_Table 15.3.2.1.2: 10，CTD 5.3.5.3-06_c45076144_Table 4.13］を参照のこと。

第 Ib 相コホート 1 全体では，死亡に至った有害事象（基本語）のうち，肺の悪性新生物の発現割合が全体集団と比較して日本人集団で高かった（日本人集団 11.1%，全体集団 1.5%）。ただし，この発現割合の差は，限られた人数の日本人集団で当該事象が認められたことによるものであり，結果の解釈には注意が必要である。

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

表 2.1.5.1: 2　治験薬投与期間中の死亡の要約（SAF-1，SAF-2，SAF-3）（日本人集団） – TS

| | Zongertinib | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Cohort 1 (SAF-1/SAF-2) | | | | | | All patients treated (SAF-3) | | | | | |
| | 120 mg QD | | 240 mg QD | | Total QD | | 120 mg QD | | 240 mg QD | | Total | |
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Number of patients | 9 | 100.0 | 9 | 100.0 | 18 | 100.0 | 28 | 100.0 | 13 | 100.0 | 89 | 100.0 |
| Patients who died | 0 | 0.0 | 2 | 22.2 | 2 | 11.1 | 3 | 10.7 | 3 | 23.1 | 8 | 9.0 |
| Death due to progression or AE of underlying cancer disease | 0 | 0.0 | 2 | 22.2 | 2 | 11.1 | 3 | 10.7 | 3 | 23.1 | 8 | 9.0 |
| Death with unknown cause | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Death due to other reason | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Patients with ≥1 AE leading to death during the on-treatment period | 0 | 0.0 | 2 | 22.2 | 2 | 11.1 | 2 | 7.1 | 3 | 23.1 | 7 | 7.9 |
| Lung neoplasm malignant (肺の悪性新生物) | 0 | 0.0 | 2 | 22.2 | 2 | 11.1 | 2 | 7.1 | 3 | 23.1 | 6 | 6.7 |
| Malignant neoplasm progression (悪性新生物進行) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.1 |

AE：有害事象，QD：1 日 1 回，SAF：安全性解析対象集団，TS：治験薬を投与された集団
1　SAF-3 Total には，用法及び用量にかかわらず，Beamion LUNG-1 試験でゾンゲルチニブを投与したすべての患者が含まれている。用法及び用量は，60～360 mg QD 及び 15～150 mg QD であった。

引用元：CTD 5.3.5.2-08_1479-0001 試験_c45076272_Table 15.3.2.1.1: 2，15.3.2.1.2: 10，
CTD 5.3.5.3-04_c45076142_Table 4.2，13

### 2.1.5.2　重篤な有害事象

第 Ib 相コホート 1 のゾンゲルチニブ 120 mg QD 群で，重篤な有害事象が認められた患者は 27 名（36.0%）であった。第 Ib 相コホート 1 の全患者での発現割合が 2%以上の重篤な有害事象を表 2.1.5.2: 1 に示す。120 mg QD 群での，治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された，発現割合が 2%以上の重篤な有害事象は，ALT 増加（4.0%）及び AST 増加（2.7%）であった。

240 mg QD 群では，31 名（54.4%）で重篤な有害事象が認められた。240 mg QD 群での，治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された，発現割合が 2%以上の重篤な有害事象は，ALT 増加，AST 増加及び好中球数減少（各 3.5%）であった。重篤な有害事象の症例の叙述は［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Section 15.4.3］を参照のこと。

第 Ib 相コホート 1 のすべての患者で重篤な有害事象が認められた 43.9%の患者のうち，7 名（コホート 1 全体の 5.3%）で少なくとも 1 件の，治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された，入院又は入院の延長に至った重篤な有害事象，又は生命を脅かす重篤な有害事象が認められた。その内訳は，ALT 増加（4 名），AST 増加（4 名），高トランスアミナーゼ血症（1 名），薬物性肝障害の疑い（1 名），亜急性肝不全（1 名），肝不全（1 名），胆汁うっ滞（1 名），好中球数減少（1 名），免疫性血小板減少症（1 名），及び急性呼吸不全（1 名）であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 12: 33］。

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

120 mg QD 群及び 240 mg QD 群を通じて，Beamion LUNG-1 試験の全対象集団（SAF-3）での重篤な有害事象及び治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された重篤な有害事象のプロファイルは，第 Ib 相コホート 1 で同様であった［CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 4.10, 12］。SAF-3 で，重篤な有害事象の発現割合は，120 mg QD 群で 32.2%，240 mg QD 群で 45.0%であり，治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された重篤な有害事象の発現割合は，120 mg QD 群で 6.5%，240 mg QD 群で 10.1%であった。SAF-3 での重篤な有害事象及び治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された重篤な有害事象の発現割合は，コホート 1 より低い傾向にあった（表 2.1.5.2: 1，表 2.1.5.2: 2）。SAF-3 で治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された重篤な有害事象で，基本語で発現割合が 1%以上の事象は，ALT 増加（1.8%），AST 増加（1.3%）及び薬物性肝障害（1.1%）のみであった。

SAF-3 の 448 名のうち，26 名（5.8%）で少なくとも 1 件の以下のいずれかの重篤な有害事象が認められた（表 2.1.5.2: 3）：

- 生命を脅かす重篤な有害事象：3 名（0.7%）
- 生命を脅かす，かつ入院又は入院の延長に至った重篤な有害事象：7 名（1.6%）
- 治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された，入院又は入院の延長に至った重篤な有害事象：16 名（3.6%）

これらの 26 名のうち，120 mg QD 群は 15 名，240 mg QD 群は 8 名であった。その他の 3 名はそれぞれ，60 mg QD 群，360 mg QD 群及び 60 mg BID 群の患者であった。

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

表 2.1.5.2: 1 重篤な有害事象及び治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された重篤な有害事象（基本語でいずれかの用量群で発現割合が 2%以上），SAF-2 の合計での頻度順（SAF-1，SAF-2） – TS

| | **Zongertinib** | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **SAF-1/SAF-2** Cohort 1 – 120 mg QD | | | | **SAF-2** Cohort 1 – 240 mg QD | | | | **SAF-2** Cohort 1 – Total QD | | | |
| | All grades | | Grade ≥3 | | All grades | | Grade ≥3 | | All grades | | Grade ≥3 | |
| Preferred term | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Patients treated | 75 | 100.0 | 75 | 100.0 | 57 | 100.0 | 57 | 100.0 | 132 | 100.0 | 132 | 100.0 |
| Patients with at least 1 SAE | 27 | 36.0 | 23 | 30.7 | 31 | 54.4 | 26 | 45.6 | 58 | 43.9 | 49 | 37.1 |
| Malignant neoplasm progression (悪性新生物進行) | 4 | 5.3 | 4 | 5.3 | 3 | 5.3 | 3 | 5.3 | 7 | 5.3 | 7 | 5.3 |
| ALT increased (アラニンアミノトランスフェラーゼ増加) | 3 | 4.0 | 3 | 4.0 | 3 | 5.3 | 3 | 5.3 | 6 | 4.5 | 6 | 4.5 |
| Metastases to CNS (中枢神経系転移) | 3 | 4.0 | 3 | 4.0 | 3 | 5.3 | 3 | 5.3 | 6 | 4.5 | 6 | 4.5 |
| AST increased (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加) | 2 | 2.7 | 2 | 2.7 | 3 | 5.3 | 3 | 5.3 | 5 | 3.8 | 5 | 3.8 |
| Pneumonia (肺炎) | 1 | 1.3 | 0 | 0.0 | 4 | 7.0 | 4 | 7.0 | 5 | 3.8 | 4 | 3.0 |
| Dyspnoea (呼吸困難) | 3 | 4.0 | 3 | 4.0 | 1 | 1.8 | 1 | 1.8 | 4 | 3.0 | 4 | 3.0 |
| Lung neoplasm malignant (肺の悪性新生物) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 3 | 5.3 | 3 | 5.3 | 3 | 2.3 | 3 | 2.3 |
| Metastases to meninges (髄膜転移) | 1 | 1.3 | 1 | 1.3 | 2 | 3.5 | 2 | 3.5 | 3 | 2.3 | 3 | 2.3 |
| Abdominal pain (腹痛) | 2 | 2.7 | 1 | 1.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 2 | 1.5 | 1 | 0.8 |
| Delirium (譫妄) | 2 | 2.7 | 2 | 2.7 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 2 | 1.5 | 2 | 1.5 |
| Neutrophil count decreased (好中球数減少) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 2 | 3.5 | 2 | 3.5 | 2 | 1.5 | 2 | 1.5 |
| Non-small cell lung cancer (非小細胞肺癌) | 2 | 2.7 | 2 | 2.7 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 2 | 1.5 | 2 | 1.5 |
| Pleural effusion (胸水) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 2 | 3.5 | 0 | 0.0 | 2 | 1.5 | 0 | 0.0 |
| Patients with at least 1 drug-related SAE | 3 | 4.0 | 3 | 4.0 | 7 | 12.3 | 5 | 8.8 | 10 | 7.6 | 8 | 6.1 |
| ALT increased (アラニンアミノトランスフェラーゼ増加) | 3 | 4.0 | 3 | 4.0 | 2 | 3.5 | 2 | 3.5 | 5 | 3.8 | 5 | 3.8 |
| AST increased (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加) | 2 | 2.7 | 2 | 2.7 | 2 | 3.5 | 2 | 3.5 | 4 | 3.0 | 4 | 3.0 |
| Neutrophil count decreased (好中球数減少) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 2 | 3.5 | 2 | 3.5 | 2 | 1.5 | 2 | 1.5 |

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

引用元：CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 12: 32

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

表 2.1.5.2: 2　重篤な有害事象及び治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された重篤な有害事象（基本語でいずれかの用量群で発現割合が 2%以上），SAF-3 の合計での頻度順（SAF-3）－TS

| | **Zongertinib – all patients treated (SAF-3)** | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 120 mg QD | | | | 240 mg QD | | | | Total | | | |
| | All grades | | Grade ≥3 | | All grades | | Grade ≥3 | | All grades | | Grade ≥3 | |
| Preferred term | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Patients treated | 245 | 100.0 | 245 | 100.0 | 109 | 100.0 | 109 | 100.0 | 448 | 100.0 | 448 | 100.0 |
| Patients with at least 1 SAE | 79 | 32.2 | 64 | 26.1 | 49 | 45.0 | 40 | 36.7 | 156 | 34.8 | 127 | 28.3 |
| Malignant neoplasm progression (悪性新生物進行) | 6 | 2.4 | 6 | 2.4 | 5 | 4.6 | 5 | 4.6 | 15 | 3.3 | 14 | 3.1 |
| Pneumonia (肺炎) | 7 | 2.9 | 4 | 1.6 | 6 | 5.5 | 6 | 5.5 | 14 | 3.1 | 11 | 2.5 |
| Pleural effusion (胸水) | 7 | 2.9 | 4 | 1.6 | 2 | 1.8 | 0 | 0.0 | 11 | 2.5 | 5 | 1.1 |
| Metastases to CNS (中枢神経系転移) | 4 | 1.6 | 4 | 1.6 | 4 | 3.7 | 3 | 2.8 | 10 | 2.2 | 7 | 1.6 |
| ALT increased (アラニンアミノトランスフェラーゼ増加) | 4 | 1.6 | 4 | 1.6 | 4 | 3.7 | 4 | 3.7 | 10 | 2.2 | 10 | 2.2 |
| AST increased (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加) | 2 | 0.8 | 2 | 0.8 | 4 | 3.7 | 4 | 3.7 | 7 | 1.6 | 7 | 1.6 |
| Dyspnoea (呼吸困難) | 6 | 2.4 | 6 | 2.4 | 1 | 0.9 | 1 | 0.9 | 7 | 1.6 | 7 | 1.6 |
| Lung neoplasm malignant (肺の悪性新生物) | 2 | 0.8 | 2 | 0.8 | 4 | 3.7 | 4 | 3.7 | 7 | 1.6 | 7 | 1.6 |
| Disease progression (疾患進行) | 6 | 2.4 | 6 | 2.4 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 6 | 1.3 | 6 | 1.3 |
| Pericardial effusion (心嚢液貯留) | 5 | 2.0 | 5 | 2.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 5 | 1.1 | 5 | 1.1 |
| Drug-induced liver injury (薬物性肝障害) | 5 | 2.0 | 4 | 1.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 5 | 1.1 | 4 | 0.9 |
| Patients with at least 1 drug-related SAE | 16 | 6.5 | 13 | 5.3 | 11 | 10.1 | 8 | 7.3 | 29 | 6.5 | 23 | 5.1 |
| ALT increased (アラニンアミノトランスフェラーゼ増加) | 4 | 1.6 | 4 | 1.6 | 3 | 2.8 | 3 | 2.8 | 8 | 1.8 | 8 | 1.8 |
| AST increased (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加) | 2 | 0.8 | 2 | 0.8 | 3 | 2.8 | 3 | 2.8 | 6 | 1.3 | 6 | 1.3 |
| Drug-induced liver injury (薬物性肝障害) | 5 | 2.0 | 4 | 1.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 5 | 1.1 | 4 | 0.9 |

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

注：Beamion LUNG-1 試験でゾンゲルチニブを投与したすべての患者（SAF-3），又はゾンゲルチニブ 120 mg QD 若しくは 240 mg QD を投与したそれぞれの群でのすべての患者（つまり，それぞれ，SAF-3 の 120 mg QD 群及び SAF-3 の 240 mg QD 群）のいずれかで発現割合が 2%以上の有害事象を本表に含めている。

引用元：CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 4.10，12

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

表 2.1.5.2: 3　生命を脅かす重篤な有害事象，又は治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された，入院又は入院の延長に至った重篤な有害事象の要約（SAF-3）– TS

| 患者番号 試験相/コホート | 開始用量 | 重篤な有害事象発現時の投与状況[2] | 年齢/性別 | 開始日 | 終了日 | グレード及び基本語 | 重篤性カテゴリー |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted], 第 Ia 相 | 60 mg QD | 投与終了 | 4[redacted]/男性 | 231 | 232 | グレード 4 低酸素性虚血性脳症[1] | 生命を脅かす |
| [redacted], コホート 1 | 120 mg QD | 120 mg QD | 5[redacted]/女性 | 41 | 48 | グレード 3 ALT 増加 | 入院又は入院の延長に至った |
| | | 0 mg QD | | 49 | 50 | グレード 2 ALT 増加 | 入院又は入院の延長に至った |
| | | 0 mg QD | | 51 | 54 | グレード 3 ALT 増加 | 入院又は入院の延長に至った |
| | | 0 mg QD | | 55 | 58 | グレード 2 ALT 増加 | 入院又は入院の延長に至った |
| | | 0 mg QD | | 59 | 106 | グレード 1 ALT 増加 | 入院又は入院の延長に至った |
| | | 120 mg QD | | 41 | 43 | グレード 3 AST 増加 | 入院又は入院の延長に至った |
| | | 0 mg QD | | 44 | 46 | グレード 2 AST 増加 | 入院又は入院の延長に至った |
| | | 0 mg QD | | 47 | 50 | グレード 1 AST 増加 | 入院又は入院の延長に至った |
| | | 0 mg QD | | 51 | 54 | グレード 2 AST 増加 | 入院又は入院の延長に至った |
| | | 0 mg QD | | 55 | 59 | グレード 1 AST 増加 | 入院又は入院の延長に至った |
| [redacted], コホート 1 | 120 mg QD | 投与終了 | 3[redacted]/男性 | 48 | 49 | グレード 4 急性呼吸不全[1] | 生命を脅かす/入院又は入院の延長に至った |
| [redacted], コホート 1 | 120 mg QD | 0 mg QD | 6[redacted]/女性 | 28 | 30 | グレード 4 高トランスアミナーゼ血症 | 生命を脅かす |
| | | | | 28 | 30 | グレード 4 薬物性肝障害の疑い | 生命を脅かす |
| | | | | 30 | 34 | グレード 4 ALT 増加 | 生命を脅かす |
| | | | | 30 | 42 | グレード 3 AST 増加 | 生命を脅かす |
| [redacted], コホート 2 | 120 mg QD | 120 mg QD | 6[redacted]/男性 | 149 | 159 | グレード 2 低アルブミン血症 | 入院又は入院の延長に至った |
| | | | | 149 | 153 | グレード 3 低カリウム血症 | 入院又は入院の延長に至った |
| [redacted], コホート 2 | 120 mg QD | 120 mg QD | 6[redacted]/男性 | 124 | 132 | グレード 4 心嚢液貯留 | 生命を脅かす/入院又は入院の延長に至った |
| [redacted], コホート 2 | 120 mg QD | 投与終了 | 7[redacted]/女性 | 58 | 72 | グレード 2 間質性肺疾患 | 入院又は入院の延長に至った |
| [redacted], コホート 2 | 120 mg QD | 0 mg QD | 7[redacted]/女性 | 22 | 29 | グレード 3 下痢 | 入院又は入院の延長に至った |
| | | | | 22 | 29 | グレード 2 嘔吐 | |
| [redacted], コホート 2 | 120 mg QD | 0 mg QD | 7[redacted]/女性 | 8 | 17 | グレード 3 下部消化管出血 | 入院又は入院の延長に至った |
| | | | | 8 | 10 | グレード 3 貧血 | 入院又は入院の延長に至った |
| [redacted], コホート 3 | 120 mg QD | 120 mg QD | 7[redacted]/男性 | 38 | NA | グレード 3 薬物性肝障害 | 入院又は入院の延長に至った |
| [redacted], コホート 3 | 120 mg QD | 0 mg QD | 6[redacted]/男性 | 11 | 12 | グレード 3 下痢 | 入院又は入院の延長に至った |
| [redacted], コホート 3 | 120 mg QD | 120 mg QD | 6[redacted]/女性 | 33 | 66 | グレード 3 薬物性肝障害 | 入院又は入院の延長に至った |
| [redacted], コホート 4 | 120 mg QD | 120 mg QD | 6[redacted]/男性 | 80 | 107 | グレード 3 疾患進行[1] | 生命を脅かす/入院又は入院の延長に至った |
| [redacted], コホート 4 | 120 mg QD | 0 mg QD | 5[redacted]/男性 | 63 | 68 | グレード 3 薬物性肝障害 | 入院又は入院の延長に至った |
| | | | | 63 | 68 | グレード 3 肝不全 | 入院又は入院の延長に至った |
| [redacted], コホート 4 | 120 mg QD | 120 mg QD | 7[redacted]/女性 | 30 | NA | グレード 3 倦怠感 | 入院又は入院の延長に至った |

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

表 2.1.5.2: 3　生命を脅かす重篤な有害事象，又は治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された，入院又は入院の延長に至った重篤な有害事象の要約（SAF-3）－TS（続き）

| 患者番号 試験相/コホート | 開始用量 | 重篤な有害事象発現時の投与状況[2] | 年齢/性別 | 開始日 | 終了日 | グレード及び基本語 | 重篤性カテゴリー |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted], コホート 5 | 120 mg QD | 120 mg QD | 4[redacted]/男性 | 31 | 42 | グレード 4 肺の悪性新生物[1] | 生命を脅かす/入院又は入院の延長に至った |
| [redacted], 第 Ia 相 | 240 mg QD | 投与終了 | 7[redacted]/男性 | 114 | 118 | グレード 4 血小板減少症 | 入院又は入院の延長に至った |
| | | | | 118 | NA | グレード 3 血小板減少症 | |
| [redacted], 第 Ia 相 | 240 mg QD | 投与終了 | 6[redacted]/男性 | 25 | 41 | グレード 4 急性呼吸不全[1] | 生命を脅かす/入院又は入院の延長に至った |
| [redacted], コホート 1 | 240 mg QD | 240 mg QD | 5[redacted]/男性 | 63 | 80 | グレード 3 ALT 増加 | 入院又は入院の延長に至った |
| | | 240 mg QD | | 63 | 65 | グレード 3 AST 増加 | 入院又は入院の延長に至った |
| | | 0 mg QD | | 66 | 69 | グレード 2 AST 増加 | 入院又は入院の延長に至った |
| | | 0 mg QD | | 70 | 80 | グレード 3 AST 増加 | 入院又は入院の延長に至った |
| | | 240 mg QD | | 63 | 66 | グレード 4 好中球数減少 | 入院又は入院の延長に至った |
| [redacted], コホート 1 | 240 mg QD | 投与終了 | 6[redacted]/男性 | 57 | 65 | グレード 4 胆汁うっ滞 | 生命を脅かす/入院又は入院の延長に至った |
| | | 投与終了 | | 66 | NA | グレード 3 胆汁うっ滞 | 生命を脅かす/入院又は入院の延長に至った |
| | | 投与終了 | | 57 | 65 | グレード 4 亜急性肝不全 | 生命を脅かす/入院又は入院の延長に至った |
| | | 投与終了 | | 66 | NA | グレード 3 亜急性肝不全 | 生命を脅かす/入院又は入院の延長に至った |
| | | 投与終了 | | 47 | 54 | グレード 3 ALT 増加 | 入院又は入院の延長に至った |
| | | 投与終了 | | 55 | 56 | グレード 4 ALT 増加 | 生命を脅かす/入院又は入院の延長に至った |
| | | 投与終了 | | 47 | 54 | グレード 3 AST 増加 | 入院又は入院の延長に至った |
| | | 投与終了 | | 55 | 56 | グレード 4 AST 増加 | 生命を脅かす/入院又は入院の延長に至った |
| [redacted], コホート 1 | 240 mg QD | 0 mg QD | 6[redacted]/男性 | 15 | 27 | グレード 4 免疫性血小板減少症 | 入院又は入院の延長に至った |
| [redacted], コホート 1 | 240 mg QD | 0 mg QD | 7[redacted]/女性 | 43 | 64 | グレード 3 肝不全 | 入院又は入院の延長に至った |
| [redacted], コホート 2 | 240 mg QD | 投与終了 | 5[redacted]/女性 | 70 | 73 | グレード 4 血小板数減少 | 入院又は入院の延長に至った |
| | | | | 74 | 74 | グレード 3 血小板数減少 | 入院又は入院の延長に至った |
| | | | | 75 | NA | グレード 4 血小板数減少 | 入院又は入院の延長に至った |
| [redacted], コホート 5 | 240 mg QD | 投与終了 | 5[redacted]/女性 | 88 | 90 | グレード 3 意識レベルの低下[1] | 生命を脅かす/入院又は入院の延長に至った |
| [redacted], 第 Ia 相 | 360 mg QD | 360 mg QD | 6[redacted]/男性 | 24 | NA | グレード 3 発熱 | 入院又は入院の延長に至った |
| [redacted], 第 Ia 相 | 60 mg BID | 投与終了 | 4[redacted]/女性 | 240 | 245 | グレード 4 ＣＯＶＩＤ－１９ | 生命を脅かす |

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，BID：1 日 2 回，NA：データなし，QD：1 日 1 回，　SAF：安全性解析対象集団，TS：治験薬を投与された集団

1　Grade 5 に悪化

2　0 mg QD は対応する重篤な有害事象の発現開始日に治験薬の投与を中断していることを指す。

引用元：CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Listing 8.4.2

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

**日本人集団**

第 Ib 相コホート 1 のゾンゲルチニブ 120 mg QD 群の日本人集団で，重篤な有害事象が認められた患者は 2 名（22.2%）であった。第 Ib 相コホート 1 の日本人集団の全患者での発現割合が 2%以上の重篤な有害事象を表 2.1.5.2: 4 に示す。120 mg QD 群では，治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された重篤な有害事象は認められなかった。

240 mg QD 群では，6 名（66.7%）で重篤な有害事象が認められた。治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された，発現割合が 2%以上の重篤な有害事象はなく，免疫性血小板減少症及び好中球数減少が各 1 名（11.1%）に認められた。重篤な有害事象の症例の叙述は［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Section 15.4.3］を参照のこと。

第 Ib 相コホート 1 のすべての患者で重篤な有害事象が認められた 8 名（43.9%）の患者のうち，1 名（11.1%）で治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された，入院又は入院の延長に至った重篤な有害事象である免疫性血小板減少症が認められた［CTD 5.3.5.2-15_1479-0001 試験_c45076279_Listing 1.2.7］。

日本人集団での 120 mg QD 群及び 240 mg QD 群を通じて，Beamion LUNG-1 試験の全対象集団（SAF-3）での重篤な有害事象及び治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された重篤な有害事象のプロファイルは，SAF-3 と第 Ib 相コホート 1 で同様であった［CTD 5.3.5.3-04_c45076142_Table 4.10，12］。SAF-3 で，重篤な有害事象の発現割合は，120 mg QD 群で 28.6%（8 名），240 mg QD 群で 61.5%（8 名）であり，治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された重篤な有害事象の発現割合は，120 mg QD 群で 3.6%（1 名），240 mg QD 群で 15.4%（2 名）であった（表 2.1.5.2: 4，表 2.1.5.2: 5）。SAF-3 の日本人集団で治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された重篤な有害事象は，免疫性血小板減少症，間質性肺疾患及び好中球数減少であった。

SAF-3 の日本人集団の 89 名のうち，4 名（4.5%）少なくとも 1 件の以下のいずれかの重篤な有害事象が認められた：

- 生命を脅かす重篤な有害事象：1 名（#[redacted]）
- 生命を脅かす，かつ入院又は入院の延長に至った重篤な有害事象：1 名（#[redacted]）
- 治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された，入院又は入院の延長に至った重篤な有害事象：2 名（#[redacted]，#[redacted]）

これらの 4 名のうち，120 mg QD 群は 2 名，240 mg QD 群は 1 名であった。残り 1 名は，60 mg BID 群の患者であった。詳細は，表 2.1.5.2: 3 を参照のこと。

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

非日本人集団での，重篤な有害事象及び治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された重篤な有害事象の発現割合の詳細は［CTD 5.3.5.2-19_1479-0001 試験_c45076283_Table 15.3.2.1.2: 8～9，CTD 5.3.5.3-06_c45076144_Table 4.10，12］を参照のこと。

第 Ib 相コホート 1 全体では，重篤な有害事象（基本語）のうち，肺の悪性新生物（日本人集団 16.7%，全体集団 2.3%）及び中枢神経系転移（日本人集団 11.1%，全体集団 4.5%）の発現割合が全体集団と比較して日本人集団で高かった。ただし，これらの発現割合の差は，限られた人数の日本人集団において，重篤な有害事象である肺の悪性新生物が日本人患者 3 名で認められたこと，及び中枢神経系転移が 2 名で認められたことによるものであり，結果の解釈には注意が必要である。

表 2.1.5.2: 4 **重篤な有害事象及び治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された重篤な有害事象，SAF-2 の合計での頻度順（SAF-1，SAF-2）（日本人集団）– TS**

| | **Zongertinib** | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **SAF-1/SAF-2** Cohort 1 – 120 mg QD | | | | **SAF-2** Cohort 1 – 240 mg QD | | | | **SAF-2** Cohort 1 – Total QD | | | |
| | All grades | | Grade ≥3 | | All grades | | Grade ≥3 | | All grades | | Grade ≥3 | |
| Preferred term | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Patients treated | 9 | 100.0 | 9 | 100.0 | 9 | 100.0 | 9 | 100.0 | 18 | 100.0 | 18 | 100.0 |
| Patients with at least 1 SAE | 2 | 22.2 | 2 | 22.2 | 6 | 66.7 | 5 | 55.6 | 8 | 44.4 | 7 | 38.9 |
| Lung neoplasm malignant (肺の悪性新生物) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 3 | 33.3 | 3 | 33.3 | 3 | 16.7 | 3 | 16.7 |
| Metastases to CNS (中枢神経系転移) | 1 | 11.1 | 1 | 11.1 | 1 | 11.1 | 1 | 11.1 | 2 | 11.1 | 2 | 11.1 |
| Aortic aneurysm (大動脈瘤) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 11.1 | 0 | 0.0 | 1 | 5.6 | 0 | 0.0 |
| Dyspnoea (呼吸困難) | 1 | 11.1 | 1 | 11.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 5.6 | 1 | 5.6 |
| Hepatic haemorrhage (肝出血) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 11.1 | 0 | 0.0 | 1 | 5.6 | 0 | 0.0 |
| Immune thrombocytopenia (免疫性血小板減少症) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 11.1 | 1 | 11.1 | 1 | 5.6 | 1 | 5.6 |
| Metastases to meninges (髄膜転移) | 1 | 11.1 | 1 | 11.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 5.6 | 1 | 5.6 |
| Neutrophil count decreased (好中球数減少) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 11.1 | 1 | 11.1 | 1 | 5.6 | 1 | 5.6 |
| Patients with at least 1 drug-related SAE | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 2 | 22.2 | 2 | 22.2 | 2 | 11.1 | 2 | 11.1 |
| Immune thrombocytopenia (免疫性血小板減少症) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 11.1 | 1 | 11.1 | 1 | 5.6 | 1 | 5.6 |
| Neutrophil count decreased (好中球数減少) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 11.1 | 1 | 11.1 | 1 | 5.6 | 1 | 5.6 |

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

引用元：CTD 5.3.5.2-08_1479-0001 試験_c45076272_Table 15.3.2.1.2: 8～9

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

表 2.1.5.2: 5　重篤な有害事象及び治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された重篤な有害事象（基本語でいずれかの用量群で発現割合が 2%以上），SAF-3 の合計での頻度順（SAF-3）（日本人集団） – TS

| | **Zongertinib – all patients treated (SAF-3)** | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 120 mg QD | | | | 240 mg QD | | | | Total | | | |
| | All grades | | Grade ≥3 | | All grades | | Grade ≥3 | | All grades | | Grade ≥3 | |
| Preferred term | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Patients treated | 28 | 100.0 | 28 | 100.0 | 13 | 100.0 | 13 | 100.0 | 89 | 100.0 | 89 | 100.0 |
| Patients with at least 1 SAE | 8 | 28.6 | 6 | 21.4 | 8 | 61.5 | 6 | 46.2 | 28 | 31.5 | 20 | 22.5 |
| Lung neoplasm malignant (肺の悪性新生物) | 2 | 7.1 | 2 | 7.1 | 4 | 30.8 | 4 | 30.8 | 7 | 7.9 | 7 | 7.9 |
| Metastases to CNS (中枢神経系転移) | 1 | 3.6 | 1 | 3.6 | 2 | 15.4 | 1 | 7.7 | 5 | 5.6 | 2 | 2.2 |
| Pneumonia (肺炎) | 1 | 3.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 2 | 2.2 | 1 | 1.1 |
| Malignant neoplasm progression (悪性新生物進行) | 1 | 3.6 | 1 | 3.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 2 | 2.2 | 2 | 2.2 |
| Aortic aneurysm (大動脈瘤) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 7.7 | 0 | 0.0 | 1 | 1.1 | 0 | 0.0 |
| Appendicitis (虫垂炎) | 1 | 3.6 | 1 | 3.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.1 | 1 | 1.1 |
| Dyspnoea (呼吸困難) | 1 | 3.6 | 1 | 3.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.1 | 1 | 1.1 |
| Hepatic haemorrhage (肝出血) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 7.7 | 0 | 0.0 | 1 | 1.1 | 0 | 0.0 |
| Immune thrombocytopenia (免疫性血小板減少症) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 7.7 | 1 | 7.7 | 1 | 1.1 | 1 | 1.1 |
| Interstitial lung disease (間質性肺疾患) | 1 | 3.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.1 | 0 | 0.0 |
| Metastases to meninges (髄膜転移) | 1 | 3.6 | 1 | 3.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.1 | 1 | 1.1 |
| Neutrophil count decreased (好中球数減少) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 7.7 | 1 | 7.7 | 1 | 1.1 | 1 | 1.1 |
| Pericardial effusion (心嚢液貯留) | 1 | 3.6 | 1 | 3.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.1 | 1 | 1.1 |
| Peritumoural oedema (腫瘍周囲浮腫) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 7.7 | 0 | 0.0 | 1 | 1.1 | 0 | 0.0 |
| Patients with at least 1 drug-related SAE | 1 | 3.6 | 0 | 0.0 | 2 | 15.4 | 2 | 15.4 | 3 | 3.4 | 2 | 2.2 |
| Immune thrombocytopenia (免疫性血小板減少症) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 7.7 | 1 | 7.7 | 1 | 1.1 | 1 | 1.1 |
| Interstitial lung disease (間質性肺疾患) | 1 | 3.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.1 | 0 | 0.0 |
| Neutrophil count decreased (好中球数減少) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 7.7 | 1 | 7.7 | 1 | 1.1 | 1 | 1.1 |

QD：1 日 1 回，SAE：重篤な有害事象，SAF：安全性解析対象集団，TS：治験薬を投与された集団
注：Beamion LUNG-1 試験でゾンゲルチニブを投与したすべての患者（SAF-3），又はゾンゲルチニブ 120 mg QD 若しくは 240 mg QD を投与したそれぞれの群でのすべての患者（つまり，それぞれ，SAF-3 の 120 mg QD 群及び SAF-3 の 240 mg QD 群）のいずれかで発現割合が 2%以上の有害事象を本表に含めている。

引用元：CTD 5.3.5.3-04_c45076142_Table 4.10，12

## 2.1.6　患者報告による症候性の有害事象及び全体的な副作用の影響

第 Ib 相コホート 1 の用量群で，患者報告アウトカム（PRO）解析対象集団には，ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群の 30 名及び 240 mg QD 群の 10 名が含まれた［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.2.2.3: 2］。ゾンゲルチニブの全体的な副作用の影響は，1 項目のバリデートされた質問である EORTC IL46（項目 168）を用いて評価した。EORTC IL46（項目 168）スコア

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

から，ベースライン時及び投与期間での全体的な副作用の影響が小さいことが示唆された［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Section 11.1.2.1.6］

第 Ib 相コホート 1 の用量群で，患者報告による症候性の有害事象は，選定した PRO-CTCAE を用いて評価した。両用量群で，患者報告として最もよくみられたものは，無症状又は軽度から中等度の症状であった。ゾンゲルチニブ 120 mg QD 投与群では，患者によって下痢の報告頻度が異なっていた。ベースライン後の最悪値による調整評価（C1D1 から C9D1 の期間に実施）では，ほとんどの患者で下痢の報告が「全くなし」（20.0%），「滅多にない」（23.3%），又は「たまにある」（23.3%）であった。報告期間のうち最も悪い時点では，数名の患者で高頻度に下痢が発現したことを報告した（頻繁に：10.0%，ほぼ常に：20.0%）。240 mg QD 群での患者報告による下痢の頻度についてのデータは限られていた［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.2.2.3: 11］。

## 2.1.7 用量選択に関する複数の解析時点の有害事象データの要約

本 SCS に記載しているゾンゲルチニブの有害事象プロファイルは，用量選択時に観察されたものと同様である。第 Ib 相以降の臨床開発の用量として 120 mg QD を選択した決定は妥当であり，本 SCS のデータによって裏付けられる。

## 2.1.8 器官別または症候群別有害事象の解析

### 2.1.8.1 AESI

特に注目すべき有害事象（AESI）は，Beamion LUNG-1 試験で予想される安全性モニタリング及び安全性評価で特に懸念される事象（例：同一薬効群のその他の化合物で得られている知見に基づき発現の可能性がある有害事象）として治験実施計画書に記載された特定の有害事象と定義した。AESI は治験実施計画書［CTD 5.3.5.2-05_1479-0001 試験_c33699649_Section 5.2.6.1.4］で定義され，潜在性の重度の薬物性肝障害（DILI）及び用量制限毒性（DLT）からなる。

第 Ib 相コホート 1 でみられた AESI を表 2.1.8.1: 1 に示す。ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群で 2 名以上に発現した AESI は，ALT 増加（6.7%），AST 増加（5.3%）及び駆出率減少（2.7%）であった。120 mg QD 群でみられたほとんどの AESI がグレード 2 又は 3 であり（10 名，13.3%），グレード 5 の AESI（急性呼吸不全）が 1 名（1.3%）に認められた［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.2.1.2: 11］。

240 mg QD 群で 2 名以上に発現した AESI は，ALT 増加（10.5%），AST 増加（10.5%），好中球数減少（3.5%）及び下痢（3.5%）であった（表 2.1.8.1: 1）。240 mg QD 群で AESI を発現した 15 名中 11 名（19.3%）がグレード 3 又は 4 の AESI を発現した。グレード 4 の AESI は，ALT 増加，AST 増加，好中球数減少，胆汁うっ滞，免疫性血小板減少症及び亜急性肝不全であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.2.1.2: 11］。

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

Beamion LUNG-1 試験の全対象集団（SAF-3）でみられた AESI は，第 Ib 相コホート 1 の 120 mg QD 群及び 240 mg QD 群でみられた AESI と類似していた。ただし，2 名以上に発現した AESI のうち，薬物性肝障害（5 名，4 名でグレード 3），貧血（4 名，いずれもグレード 3）及び血小板数減少（2 名，それぞれグレード 3 及び 4）は，SAF-3 でのみ認められた AESI であった（表 2.1.8.1: 2）。SAF-3 で認められた AESI のうち，多くの患者で最も重い重症度がグレード 2 又は 3（49 名，10.9%）であった。グレード 4 の AESI は，ALT 増加，AST 増加，好中球数減少，血小板数減少，胆汁うっ滞, 免疫性血小板減少症, 亜急性肝不全及び血小板減少症が発現した。グレード 5 の AESI も 2 名に認められ，それぞれ急性呼吸不全及び意識レベルの低下（各 0.2%）であった［CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 4.14］。

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

表 2.1.8.1: 1 特に注目すべき有害事象，SAF-2 の合計での頻度順（SAF-1, SAF-2） – TS

| | **Zongertinib – Cohort 1 (SAF-1/SAF-2)** | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 120 mg QD | | | | 240 mg QD | | | | Total QD | | | |
| | All grades | | Grade ≥3 | | All grades | | Grade ≥3 | | All grades | | Grade ≥3 | |
| Preferred term | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Number of patients | 75 | 100.0 | 75 | 100.0 | 57 | 100.0 | 57 | 100.0 | 132 | 100.0 | 132 | 100.0 |
| Patients with at least 1 AESI | 11 | 14.7 | 8 | 10.7 | 15 | 26.3 | 11 | 19.3 | 26 | 19.7 | 19 | 14.4 |
| ALT increased (アラニンアミノトランスフェラーゼ増加) | 5 | 6.7 | 5 | 6.7 | 6 | 10.5 | 6 | 10.5 | 11 | 8.3 | 11 | 8.3 |
| AST increased (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加) | 4 | 5.3 | 3 | 4.0 | 6 | 10.5 | 5 | 8.8 | 10 | 7.6 | 8 | 6.1 |
| Neutrophil count decreased (好中球数減少) | 1 | 1.3 | 1 | 1.3 | 2 | 3.5 | 2 | 3.5 | 3 | 2.3 | 3 | 2.3 |
| Diarrhoea (下痢) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 2 | 3.5 | 1 | 1.8 | 2 | 1.5 | 1 | 0.8 |
| Ejection fraction decreased (駆出率減少) | 2 | 2.7 | 1 | 1.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 2 | 1.5 | 1 | 0.8 |
| GGT increased (γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加) | 1 | 1.3 | 1 | 1.3 | 1 | 1.8 | 1 | 1.8 | 2 | 1.5 | 2 | 1.5 |
| Acute respiratory failure (急性呼吸不全) | 1 | 1.3 | 1 | 1.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 |
| Blood ALP increased (血中アルカリホスファターゼ増加) | 1 | 1.3 | 1 | 1.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 |
| Blood bilirubin increased (血中ビリルビン増加) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.8 | 1 | 1.8 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 |
| Cholestasis (胆汁うっ滞) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.8 | 1 | 1.8 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 |
| Coagulopathy (凝血異常) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.8 | 1 | 1.8 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 |
| Febrile neutropenia (発熱性好中球減少症) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.8 | 1 | 1.8 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 |
| Hepatic failure (肝不全) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.8 | 1 | 1.8 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 |
| Hepatitis (肝炎) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.8 | 0 | 0.0 | 1 | 0.8 | 0 | 0 |
| Immune thrombocytopenia (免疫性血小板減少症) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.8 | 1 | 1.8 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 |
| Rash (発疹) | 1 | 1.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.8 | 0 | 0.0 |
| Stomatitis (口内炎) | 1 | 1.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.8 | 0 | 0.0 |
| Subacute hepatic failure (亜急性肝不全) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.8 | 1 | 1.8 | 1 | 0.8 | 1 | 0.8 |
| Urticaria (蕁麻疹) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.8 | 0 | 0.0 | 1 | 0.8 | 0 | 0.0 |

AESI：特に注目すべき有害事象，QD：1 日 1 回，SAF：安全性解析対象集団，TS：治験薬を投与された集団

引用元：CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 12: 20

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

表 2.1.8.1: 2　特に注目すべき有害事象（Total で基本語別に 2 名以上で発現），SAF-3 の合計での頻度順（SAF-3） – TS

| | **Zongertinib – all patients treated (SAF-3)** | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 120 mg QD | | | | 240 mg QD | | | | Total | | | |
| | All grades | | Grade ≥3 | | All grades | | Grade ≥3 | | All grades | | Grade ≥3 | |
| Preferred term | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Number of patients | 245 | 100.0 | 245 | 100.0 | 109 | 100.0 | 109 | 100.0 | 448 | 100.0 | 448 | 100.0 |
| Patients with at least 1 AESI | 33 | 13.5 | 22 | 9.0 | 24 | 22.0 | 18 | 16.5 | 63 | 14.1 | 43 | 9.6 |
| ALT increased (アラニンアミノトランスフェラーゼ増加) | 8 | 3.3 | 8 | 3.3 | 8 | 7.3 | 8 | 7.3 | 18 | 4.0 | 18 | 4.0 |
| AST increased (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加) | 6 | 2.4 | 5 | 2.0 | 7 | 6.4 | 6 | 5.5 | 15 | 3.3 | 12 | 2.7 |
| Diarrhoea (下痢) | 5 | 2.0 | 3 | 1.2 | 4 | 3.7 | 2 | 1.8 | 10 | 2.2 | 5 | 1.1 |
| Ejection fraction decreased (駆出率減少) | 4 | 1.6 | 2 | 0.8 | 1 | 0.9 | 0 | 0.0 | 6 | 1.3 | 2 | 0.4 |
| Drug-induced liver injury (薬物性肝障害) | 5 | 2.0 | 4 | 1.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 5 | 1.1 | 4 | 0.9 |
| Anaemia (貧血) | 3 | 1.2 | 3 | 1.2 | 1 | 0.9 | 1 | 0.9 | 4 | 0.9 | 4 | 0.9 |
| Neutrophil count decreased (好中球数減少) | 1 | 0.4 | 1 | 0.4 | 3 | 2.8 | 3 | 2.8 | 4 | 0.9 | 4 | 0.9 |
| Blood bilirubin increased (血中ビリルビン増加) | 1 | 0.4 | 0 | 0.0 | 1 | 0.9 | 1 | 0.9 | 3 | 0.7 | 1 | 0.2 |
| GGT increased (γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加) | 1 | 0.4 | 1 | 0.4 | 2 | 1.8 | 2 | 1.8 | 3 | 0.7 | 3 | 0.7 |
| Blood ALP increased (血中アルカリホスファターゼ増加) | 1 | 0.4 | 1 | 0.4 | 1 | 0.9 | 0 | 0.0 | 2 | 0.4 | 1 | 0.2 |
| Hepatic failure (肝不全) | 1 | 0.4 | 1 | 0.4 | 1 | 0.9 | 1 | 0.9 | 2 | 0.4 | 2 | 0.4 |
| Platelet count decreased (血小板数減少) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.9 | 1 | 0.9 | 2 | 0.4 | 2 | 0.4 |

AESI：特に注目すべき有害事象，QD：1 日 1 回，SAF：安全性解析対象集団，TS：治験薬を投与された集団
注：Beamion LUNG-1 試験でゾンゲルチニブを投与したすべての患者（SAF-3），又はゾンゲルチニブ 120 mg QD 若しくは 240 mg QD を投与したそれぞれの群でのすべての患者（つまり，それぞれ，SAF-3 の 120 mg QD 群及び SAF-3 の 240 mg QD 群）の有害事象を本表に含めている。

引用元：CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 4.14

### 日本人集団

第 Ib 相コホート 1 の日本人集団でみられた AESI を表 2.1.8.1: 3 に示す。ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群の日本人集団で 2 名以上に発現した AESI はなく，ALT 増加，AST 増加及び発疹が各 1 名（11.1%）で認められた。120 mg QD 群でみられた AESI はすべてグレード 2 又は 3 であった［CTD 5.3.5.2-08_1479-0001 試験_c45076272_Table 15.3.2.1.2: 11］。

240 mg QD 群の日本人集団で 2 名以上に発現した AESI はなく，免疫性血小板減少症及び好中球数減少が各 1 名（11.1%）で認められた（表 2.1.8.1: 3）。240 mg QD 群の日本人集団でみられた AESI はすべてグレード 3 又は 4 であった。グレード 4 の AESI は，免疫性血小板減少症であった［CTD 5.3.5.2-08_1479-0001 試験_c45076272_Table 15.3.2.1.2: 11］。

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

Beamion LUNG-1 試験の全対象集団（SAF-3）のうち日本人集団でみられた AESI は，第 Ib 相コホート 1 の 120 mg QD 群及び 240 mg QD 群の日本人集団でみられた AESI と類似していた（表 2.1.8.1: 4）。SAF-3 の日本人集団で認められたほとんどの AESI は，グレード 2 又は 3（9 名，10.1%）であった。グレード 4 の AESI は，免疫性血小板減少症が発現した。グレード 5 の AESI は認められなかった［CTD 5.3.5.3-04_c45076142_Table 4.14］。

非日本人集団での，AESI の発現割合の詳細は［CTD 5.3.5.2-19_1479-0001 試験_c45076283_Table 15.3.2.1.2: 11，CTD 5.3.5.3-06_c45076144_Table 4.14］を参照のこと。

第 Ib 相コホート 1 全体では，AESI に該当する有害事象（基本語）のうち，発現割合が全体集団と比較して日本人集団で高かった事象はなかった。

表 2.1.8.1: 3　特に注目すべき有害事象，SAF-2 の合計での頻度順（SAF-1, SAF-2）（日本人集団） – TS

| | **Zongertinib – Cohort 1 (SAF-1/SAF-2)** | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 120 mg QD | | | | 240 mg QD | | | | Total QD | | | |
| | All grades | | Grade ≥3 | | All grades | | Grade ≥3 | | All grades | | Grade ≥3 | |
| Preferred term | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Number of patients | 9 | 100.0 | 9 | 100.0 | 9 | 100.0 | 9 | 100.0 | 18 | 100.0 | 18 | 100.0 |
| Patients with at least 1 AESI | 2 | 22.2 | 1 | 11.1 | 2 | 22.2 | 2 | 22.2 | 4 | 22.2 | 3 | 16.7 |
| ALT increased (アラニンアミノトランスフェラーゼ増加) | 1 | 11.1 | 1 | 11.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 5.6 | 1 | 5.6 |
| AST increased (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加) | 1 | 11.1 | 1 | 11.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 5.6 | 1 | 5.6 |
| Immune thrombocytopenia (免疫性血小板減少症) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 11.1 | 1 | 11.1 | 1 | 5.6 | 1 | 5.6 |
| Neutrophil count decreased (好中球数減少) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 11.1 | 1 | 11.1 | 1 | 5.6 | 1 | 5.6 |
| Rash (発疹) | 1 | 11.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 5.6 | 0 | 0.0 |

AESI：特に注目すべき有害事象，QD：1 日 1 回，SAF：安全性解析対象集団，TS：治験薬を投与された集団

引用元：CTD 5.3.5.2-08_1479-0001 試験_c45076272_Table 15.3.2.1.2: 11

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

表 2.1.8.1: 4　特に注目すべき有害事象，SAF-3 の合計での頻度順（SAF-3）（日本人集団）– TS

| | Zongertinib – all patients treated (SAF-3) | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 120 mg QD | | | | 240 mg QD | | | | Total | | | |
| | All grades | | Grade ≥3 | | All grades | | Grade ≥3 | | All grades | | Grade ≥3 | |
| Preferred term | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Number of patients | 28 | 100.0 | 28 | 100.0 | 13 | 100.0 | 13 | 100.0 | 89 | 100.0 | 89 | 100.0 |
| Patients with at least 1 AESI | 4 | 14.3 | 2 | 7.1 | 2 | 15.4 | 2 | 15.4 | 10 | 11.2 | 6 | 6.7 |
| ALT increased (アラニンアミノトランスフェラーゼ増加) | 2 | 7.1 | 2 | 7.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 3 | 3.4 | 3 | 3.4 |
| AST increased (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加) | 2 | 7.1 | 2 | 7.1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 3 | 3.4 | 2 | 2.2 |
| Blood bilirubin increased (血中ビリルビン増加) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.1 | 0 | 0.0 |
| Immune thrombocytopenia (免疫性血小板減少症) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 7.7 | 1 | 7.7 | 1 | 1.1 | 1 | 1.1 |
| Interstitial lung disease (間質性肺疾患) | 1 | 3.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.1 | 0 | 0.0 |
| Neutrophil count decreased (好中球数減少) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 7.7 | 1 | 7.7 | 1 | 1.1 | 1 | 1.1 |
| Platelet count decreased (血小板数減少) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.1 | 1 | 1.1 |
| Rash (発疹) | 1 | 3.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.1 | 0 | 0.0 |
| Diarrhoea (下痢) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.1 | 0 | 0.0 |
| Oedema (浮腫) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.1 | 0 | 0.0 |

AESI：特に注目すべき有害事象，QD：1 日 1 回，SAF：安全性解析対象集団，TS：治験薬を投与された集団
注：Beamion LUNG-1 試験でゾンゲルチニブを投与したすべての患者（SAF-3），又はゾンゲルチニブ 120 mg QD 若しくは 240 mg QD を投与したそれぞれの群でのすべての患者（つまり，それぞれ，SAF-3 の 120 mg QD 群及び SAF-3 の 240 mg QD 群）の有害事象を本表に含めている。

引用元：CTD 5.3.5.3-04_c45076142_Table 4.14

### 2.1.8.2　UDAEC

有害事象を治験依頼者が定義した有害事象カテゴリー（UDAEC）に従ってグループ化し，ゾンゲルチニブの安全性プロファイルをさらに検討した。第 Ib 相コホート 1 の各用量群及び第 Ib 相コホート 1 全体の UDAEC の概要を表 2.1.8.2: 1 に示す。Beamion LUNG-1 試験の全対象集団（SAF-3）の UDAEC の概要は表 2.1.8.2: 2 に示す。表 2.1.8.2: 3（第 Ib 相コホート 1）及び表 2.1.8.2: 4（SAF-3）は，リスク時間及び 100 人年あたりの発現率別に同じ項目に対する情報を示す。

第 Ib 相コホート 1 で，少なくとも 1 件の UDAEC の有害事象を発現した患者は 97.7%であった（表 2.1.8.2: 1）。第 Ib 相コホート 1 で最もよくみられた UDAEC の有害事象は，胃腸毒性（ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群：73.3%，240 mg QD 群：77.2%）に該当する事象であった。UDAEC の胃腸毒性に該当する主な基本語は下痢（120 mg QD 群：56.0%，240 mg QD 群：70.2%）であった。詳細は以下の UDAEC の下痢の項（2.1.8.2.1 項）及び関連する表 2.1.8.2.1: 1 に示す。UDAEC の胃腸毒性に該当するその他の基本語として，悪心（120 mg QD 群：20.0%，240 mg QD 群：17.5%）及び嘔吐（120 mg QD 群：16.0%，240 mg QD 群：12.3%）が認められた。UDAEC の脱水が認め

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

られた患者はいなかった。UDAEC の急性腎不全に該当する有害事象は 15.9%の患者（120 mg QD 群：20.0%，240 mg QD 群：10.5%）で認められた。これらのほとんどがグレード 1 の腎機能検査値の変化であり，下痢とは関連がなかった。

UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見（主に肝酵素上昇）の発現割合は，第 Ib 相コホート 1 の 120 mg QD 群で 33.3%，240 mg QD 群で 43.9%であった。詳細は以下の UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見の項（2.1.8.2.2 項）及び関連する表 2.1.8.2.2: 1 に示す。

UDAEC の皮膚障害に該当する有害事象は，第 Ib 相コホート 1 の両用量群での約半数の患者（120 mg QD 群：58.7%，240 mg QD 群：52.6%）で認められ，そのほとんどがグレード 1 又は 2 の有害事象であった。UDAEC の皮膚障害に該当する有害事象のうち比較的よくみられた（5%超の発現割合）事象は，そう痒症（13.6%，いずれもグレード 1 又は 2），口内炎（9.1%，いずれもグレード 1 又は 2）及び発疹（19.7%，ほとんどがグレード 1 又は 2）であった。発疹及びその他の発疹関連の基本語は，UDAEC の発疹にも分類された。UDAEC の発疹に該当する有害事象は，34.1%の患者（120 mg QD 群：33.3%，240 mg QD 群：35.1%）で認められ，ほとんどすべてのグレードは低かった。詳細は以下の UDAEC の発疹の項（2.1.8.2.3 項）及び関連する表 2.1.8.2.3: 1 に示す。UDAEC の粘膜炎に該当する有害事象は，すべてグレードが低く（グレード 1 又は 2），120 mg QD 群の 21.3%及び 240 mg QD 群の 22.8%の患者で認められた。

非臨床毒性試験では，骨髄抑制や血球数減少の事象は認められていない［CTD 1.13.4.1-03_c32836122］。しかしながら，Beamion LUNG-1 試験はゾンゲルチニブをヒトに初めて投与する（ファースト・イン・ヒューマン）試験であるため，UDAEC の血液毒性及び臨床検査データ（3.2 項）により骨髄抑制を評価した。第 Ib 相コホート 1 で，少なくとも 1 件の UDAEC の血液毒性に該当する有害事象を発現した患者の割合は 50.0%（120 mg QD 群：46.7%，240 mg QD 群：54.4%）であり，UDAEC の血液毒性には，UDAEC の白血球減少症（120 mg QD：28.0%，240 mg QD：22.8%），UDAEC の血小板減少症（120 mg QD：10.7%，240 mg QD：7.0%）及び UDAEC の赤血球減少症（すなわち貧血）（120 mg QD：21.3%，240 mg QD：38.6%）が含まれていた。詳細は以下の UDAEC の血液毒性の項（2.1.8.2.4 項）及び表 2.1.8.2.4: 1，表 2.1.8.2.4: 3，表 2.1.8.2.4: 5 に示す。

UDAEC の心不全に該当する有害事象を発現した患者は第 Ib 相コホート 1 で 14 名（10.6%）（120 mg QD 群：8.0%，240 mg QD 群：14.0%）であり，基本語としては，駆出率減少が 120 mg QD 群の 3 名（4.0%）（グレード 2：1 名［1.3%］，グレード 3：2 名［2.7%］）及び 240 mg QD 群の 3 名（4.0%）で認められた（すべての患者でグレード 2）。6 名中 5 名に発現した駆出率減少は，治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断され，120 mg QD 群の 1 名に発現したグレード 2 の駆出率減少は，因果関係なしと判断された。240 mg QD 群の 1 名に発現したグレード 2 の駆出率減少によって，治験薬の用量減量を必要とした。治験薬の投与中止に至った駆出率減少は

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

認められなかった。UDAEC の心不全に該当するその他の有害事象（基本語）として，浮腫（120 mg QD 群：1 名［1.3%］，240 mg QD 群：1 名［1.8%］，いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された），末梢性浮腫（120 mg QD 群：2 名［2.7%］，240 mg QD 群：3 名［5.3%］，5 名中 3 名に発現した事象が治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された），及び拡張機能障害（240 mg QD 群：1 名［1.8%］，治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された）が認められ，すべてグレード 1 であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.2.1.4: 1，Appendix 16.2.7_Listing 1.2.1～2］。UDAEC のトルサード・ド・ポアント/QT 延長に該当する有害事象は 3 名（2.3%）で認められ，その内訳は，グレード 1 の痙攣発作（120 mg QD 群の 1 名，治験担当医師により治験薬との因果関係なしと判断），グレード 1 の心電図 QT 延長（240 mg QD 群の 1 名，治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断），及びグレード 1 の失神（240 mg QD 群の 1 名，治験担当医師により治験薬との因果関係なしと判断）であった。3 名に発現したいずれの事象も治験薬の用量減量及び投与中止を必要としなかった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.2.1.4: 1, Appendix 16.2.7_Listing 1.2.5～6］。

概して，Beamion LUNG-1 試験の全対象集団（SAF-3）では，各 UDAEC の発現割合が第 Ib 相コホート 1 と同様であった（表 2.1.8.2: 2）。第 Ib 相コホート 1 の両用量群と同様，UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見（9.4%），血液毒性（7.1%）及び胃腸毒性（5.6%）を除き，高いグレード（グレード 3 以上）の UDAEC の発現割合は低かった（5%未満）。第 Ib 相コホート 1 とは異なり，SAF-3 では，UDAEC の脱水に該当する有害事象が 6 名（1.3%）に発現し，このうち 4 名（10.5%）は 240 mg 超 QD 群の患者であった。また，第 Ib 相コホート 1 とは異なり，SAF-3 では，UDAEC の間質性肺疾患/肺臓炎に該当する有害事象が 2 名に発現した（第 Ib 相コホート 1 では認められなかった）。その内訳として，第 Ib 相コホート 2 の 120 mg QD 群の 1 名（#[redacted]）で，グレード 2 の間質性肺疾患が認められ，第 Ia 相用量漸増パートの 360 mg QD 群の 1 名（#[redacted]）で，急性間質性肺臓炎（グレード 2），間質性肺疾患（グレード 1）及び肺臓炎（グレード 2）が順に認められた。これら 3 つの有害事象（基本語）はすべて治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.2.7_Listing 1.1.20］。詳細は［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Section 15.4.3］の症例の叙述に記載している。

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

表 2.1.8.2: 1 有害事象の UDAEC 別の発現割合（SAF-1，SAF-2） – TS

| | Zongertinib – Cohort 1 (SAF-1/SAF-2) | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 120 mg QD | | | | 240 mg QD | | | | Total QD | | | |
| UDAEC | All grades | | Grade ≥3 | | All grades | | Grade ≥3 | | All grades | | Grade ≥3 | |
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Number of patients | 75 | 100.0 | 75 | 100.0 | 57 | 100.0 | 57 | 100.0 | 132 | 100.0 | 132 | 100.0 |
| Patients with at least 1 AE in a UDAEC | 72 | 96.0 | 20 | 26.7 | 57 | 100.0 | 19 | 33.3 | 129 | 97.7 | 39 | 29.5 |
| Gastrointestinal toxicity (胃腸毒性) | 55 | 73.3 | 4 | 5.3 | 44 | 77.2 | 3 | 5.3 | 99 | 75.0 | 7 | 5.3 |
| Diarrhoea (下痢) | 43 | 57.3 | 1 | 1.3 | 40 | 70.2 | 3 | 5.3 | 83 | 62.9 | 4 | 3.0 |
| Dehydration (脱水) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Acute renal failure (急性腎不全) | 15 | 20.0 | 1 | 1.3 | 6 | 10.5 | 0 | 0 | 21 | 15.9 | 1 | 0.8 |
| Liver-related investigations (肝機能関連の臨床検査所見) | 25 | 33.3 | 7 | 9.3 | 25 | 43.9 | 8 | 14.0 | 50 | 37.9 | 15 | 11.4 |
| Haematological toxicity (血液毒性) | 35 | 46.7 | 7 | 9.3 | 31 | 54.4 | 7 | 12.3 | 66 | 50.0 | 14 | 10.6 |
| Leukopenia (白血球減少症) | 21 | 28.0 | 6 | 8.0 | 13 | 22.8 | 5 | 8.8 | 34 | 25.8 | 11 | 8.3 |
| Erythropenia (赤血球減少症) | 16 | 21.3 | 0 | 0.0 | 22 | 38.6 | 1 | 1.8 | 38 | 28.8 | 1 | 0.8 |
| Thrombocytopenia (血小板減少症) | 8 | 10.7 | 0 | 0.0 | 4 | 7.0 | 0 | 0.0 | 12 | 9.1 | 0 | 0.0 |
| Skin disorders (皮膚障害) | 44 | 58.7 | 2 | 2.7 | 30 | 52.6 | 2 | 3.5 | 74 | 56.1 | 4 | 3.0 |
| Rash (発疹) | 25 | 33.3 | 1 | 1.3 | 20 | 35.1 | 0 | 0.0 | 45 | 34.1 | 1 | 0.8 |
| Mucositis (粘膜炎) | 16 | 21.3 | 0 | 0.0 | 13 | 22.8 | 0 | 0.0 | 29 | 22.0 | 0 | 0.0 |
| Cardiac failure (心不全) | 6 | 8.0 | 2 | 2.7 | 8 | 14.0 | 0 | 0.0 | 14 | 10.6 | 2 | 1.5 |
| Torsade de pointes/QT prolongation (トルサード・ド・ポアント/QT 延長) | 1 | 1.3 | 0 | 0.0 | 2 | 3.5 | 0 | 0.0 | 3 | 2.3 | 0 | 0.0 |
| Fatigue (疲労) | 15 | 20.0 | 0 | 0.0 | 16 | 28.1 | 2 | 3.5 | 31 | 23.5 | 2 | 1.5 |
| ILD/pneumonitis (間質性肺疾患/肺臓炎) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |

AE：有害事象，QD：1 日 1 回，SAF：安全性解析対象集団，TS：治験薬を投与された集団，UDAEC：治験依頼者が定義した有害事象カテゴリー

引用元：CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 12: 21

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

表 2.1.8.2: 2 有害事象の UDAEC 別の発現割合（SAF-3） – TS

| | Zongertinib – all patients treated (SAF-3) | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 120 mg QD | | | | 240 mg QD | | | | Total | | | |
| UDAEC | All grades | | Grade ≥3 | | All grades | | Grade ≥3 | | All grades | | Grade ≥3 | |
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Number of patients | 245 | 100.0 | 245 | 100.0 | 109 | 100.0 | 109 | 100.0 | 448 | 100.0 | 448 | 100.0 |
| Patients with at least 1 AE in a UDAEC | 225 | 91.8 | 49 | 20.0 | 107 | 98.2 | 34 | 31.2 | 415 | 92.6 | 104 | 23.2 |
| Gastrointestinal toxicity (胃腸毒性) | 162 | 66.1 | 11 | 4.5 | 82 | 75.2 | 7 | 6.4 | 307 | 68.5 | 25 | 5.6 |
| Diarrhoea (下痢) | 129 | 52.7 | 6 | 2.4 | 74 | 67.9 | 6 | 5.5 | 256 | 57.1 | 14 | 3.1 |
| Dehydration (脱水) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 6 | 1.3 | 0 | 0.0 |
| Acute renal failure (急性腎不全) | 36 | 14.7 | 1 | 0.4 | 17 | 15.6 | 0 | 0.0 | 69 | 15.4 | 1 | 0.2 |
| Liver-related investigations (肝機能関連の臨床検査所見) | 79 | 32.2 | 17 | 6.9 | 46 | 42.2 | 13 | 11.9 | 156 | 34.8 | 42 | 9.4 |
| Haematological toxicity (血液毒性) | 81 | 33.1 | 14 | 5.7 | 49 | 45.0 | 13 | 11.9 | 166 | 37.1 | 32 | 7.1 |
| Leukopenia (白血球減少症) | 37 | 15.1 | 7 | 2.9 | 17 | 15.6 | 7 | 6.4 | 72 | 16.1 | 18 | 4.0 |
| Erythropenia (赤血球減少症) | 41 | 16.7 | 4 | 1.6 | 33 | 30.3 | 4 | 3.7 | 99 | 22.1 | 9 | 2.0 |
| Thrombocytopenia (血小板減少症) | 14 | 5.7 | 0 | 0.0 | 6 | 5.5 | 2 | 1.8 | 27 | 6.0 | 3 | 0.7 |
| Skin disorders (皮膚障害) | 112 | 45.7 | 3 | 1.2 | 54 | 49.5 | 3 | 2.8 | 210 | 46.9 | 9 | 2.0 |
| Rash (発疹) | 59 | 24.1 | 1 | 0.4 | 31 | 28.4 | 0 | 0.0 | 116 | 25.9 | 3 | 0.7 |
| Mucositis (粘膜炎) | 43 | 17.6 | 0 | 0.0 | 24 | 22.0 | 0 | 0.0 | 80 | 17.9 | 0 | 0.0 |
| Cardiac failure (心不全) | 27 | 11.0 | 5 | 2.0 | 13 | 11.9 | 1 | 0.9 | 45 | 10.0 | 6 | 1.3 |
| Torsade de pointes/QT prolongation (トルサード・ド・ポアント/QT 延長) | 5 | 2.0 | 2 | 0.8 | 5 | 4.6 | 3 | 2.8 | 16 | 3.6 | 6 | 1.3 |
| Fatigue (疲労) | 45 | 18.4 | 1 | 0.4 | 24 | 22.0 | 2 | 1.8 | 88 | 19.6 | 5 | 1.1 |
| ILD/pneumonitis (間質性肺疾患/肺臓炎) | 1 | 0.4 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 2 | 0.4 | 0 | 0.0 |

AE：有害事象，QD：1 日 1 回，SAF：安全性解析対象集団，TS：治験薬を投与された集団，UDAEC：治験依頼者が定義した有害事象カテゴリー

注：Beamion LUNG-1 試験でゾンゲルチニブを投与したすべての患者（SAF-3），又はゾンゲルチニブ 120 mg QD 若しくは 240 mg QD を投与したそれぞれの群でのすべての患者（つまり，それぞれ，SAF-3 の 120 mg QD 群及び SAF-3 の 240 mg QD 群）のいずれかで認められた有害事象を本表に含めている。

引用元：CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 4.15

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

異なる患者数及び様々な曝露期間を調整して用量群及び安全性解析対象集団グループ（SAF-1, SAF-2 及び SAF-3）を比較するため，リスク時間及び 100 人年あたりの発現率別の UDAEC データを用いた。第 Ib 相コホート 1 の UDAEC のリスク時間データ（表 2.1.8.2: 3）では，UDAEC の下痢（120 mg QD：157.9/100 人年，240 mg QD：223.9/100 人年）及び赤血球減少症（120 mg QD：33.7/100 人年，240 mg QD：66.4/100 人年）は，ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群で 240 mg QD 群より 100 人年あたりの発現率が低かった。また，UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見の発現率は，差が比較的小さいものの，120 mg QD 群で 240 mg QD 群と比較して低かった（120 mg QD：62.5/100 人年，240 mg QD：78.9/100 人年）。

SAF-3 の UDAEC のリスク時間データ（表 2.1.8.2: 4）では，第 Ib 相コホート 1 と同様に，UDAEC の下痢の発現率が 120 mg QD 群で 240 mg QD 群と比較して低かった（120 mg QD 群：193.3/100 人年，240 mg QD 群：221.4/100 人年）。ただし，第 Ib 相コホート 1 と比較して，SAF-3 の 120 mg QD 群の発現率は比較的高く，用量群間の発現率の差は比較的小さかった。SAF-3 の UDAEC の赤血球減少症の発現率についても，第 Ib 相コホート 1 と同様に，120 mg QD 群で 240 mg QD 群より低かった（120 mg QD：36.0/100 人年，240 mg QD：53.8/100 人年）。UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見の発現率は，用量群間で差が認められなかった。その他のすべての UDAEC は用量群間で同様であるか，又は低い用量群で発現率が高かった。

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

表 2.1.8.2: 3 有害事象の UDAEC 別の発現割合，リスク時間及び 100 人年あたりの発現率（SAF-1，SAF-2） – TS

| | Zongertinib – Cohort 1 (SAF-1/SAF-2) | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 120 mg QD | | | | 240 mg QD | | | | Total QD | | | |
| | All grades | | Time at risk (pt-yrs) | Rate/100 pt-yrs | All grades | | Time at risk (pt-yrs) | Rate/100 pt-yrs | All grades | | Time at risk (pt-yrs) | Rate/100 pt-yrs |
| | N | % | | | N | % | | | N | % | | |
| Number of patients | 75 | | | | 57 | | | | 132 | | | |
| Patients with at least 1 AE in a UDAEC | 72 | 96.0 | 6.55 | 1099.9 | 57 | 100.0 | 2.38 | 2393.0 | 129 | 97.7 | 8.93 | 1444.9 |
| Gastrointestinal toxicity (胃腸毒性) | 55 | 73.3 | 18.98 | 289.8 | 44 | 77.2 | 15.95 | 275.9 | 99 | 75.0 | 34.93 | 283.4 |
| Diarrhoea (下痢) | 43 | 57.3 | 27.23 | 157.9 | 40 | 70.2 | 17.86 | 223.9 | 83 | 62.9 | 45.09 | 184.1 |
| Dehydration (脱水) | 0 | 0.0 | - | - | 0 | 0.0 | - | - | 0 | 0.0 | - | - |
| Acute renal failure (急性腎不全) | 15 | 20.0 | 49.17 | 30.5 | 6 | 10.5 | 46.27 | 13.0 | 21 | 15.9 | 95.45 | 22.0 |
| Liver-related investigations (肝機能関連の臨床検査所見) | 25 | 33.3 | 39.97 | 62.5 | 25 | 43.9 | 31.68 | 78.9 | 50 | 37.9 | 71.65 | 69.8 |
| Haematological toxicity (血液毒性) | 35 | 46.7 | 34.66 | 101.0 | 31 | 54.4 | 26.97 | 114.9 | 66 | 50.0 | 61.63 | 107.1 |
| Leukopenia (白血球減少症) | 21 | 28.0 | 42.80 | 49.1 | 13 | 22.8 | 39.77 | 32.7 | 34 | 25.8 | 82.57 | 41.2 |
| Erythropenia (赤血球減少症) | 16 | 21.3 | 47.48 | 33.7 | 22 | 38.6 | 33.12 | 66.4 | 38 | 28.8 | 80.60 | 47.1 |
| Thrombocytopenia (血小板減少症) | 8 | 10.7 | 51.32 | 15.6 | 4 | 7.0 | 46.34 | 8.6 | 12 | 9.1 | 97.67 | 12.3 |
| Skin disorders (皮膚障害) | 44 | 58.7 | 31.85 | 138.1 | 30 | 52.6 | 26.37 | 113.8 | 74 | 56.1 | 58.23 | 127.1 |
| Rash (発疹) | 25 | 33.3 | 43.54 | 57.4 | 20 | 35.1 | 33.85 | 59.1 | 45 | 34.1 | 77.39 | 58.1 |
| Mucositis (粘膜炎) | 16 | 21.3 | 48.63 | 32.9 | 13 | 22.8 | 39.44 | 33.0 | 29 | 22.0 | 88.06 | 32.9 |
| Cardiac failure (心不全) | 6 | 8.0 | 54.05 | 11.1 | 8 | 14.0 | 44.62 | 17.9 | 14 | 10.6 | 98.68 | 14.2 |
| Torsade de pointes/QT prolongation (トルサード・ド・ポアント/QT 延長) | 1 | 1.3 | 57.87 | 1.7 | 2 | 3.5 | 49.11 | 4.1 | 3 | 2.3 | 107.0 | 2.8 |
| Fatigue (疲労) | 15 | 20.0 | 50.47 | 29.7 | 16 | 28.1 | 42.61 | 37.6 | 31 | 23.5 | 93.08 | 33.3 |
| ILD/pneumonitis (間質性肺疾患/肺臓炎) | 0 | 0.0 | - | - | 0 | 0.0 | - | - | 0 | 0.0 | - | - |

AE：有害事象，QD：1 日 1 回，SAF：安全性解析対象集団，TS：治験薬を投与された集団，UDAEC：治験依頼者が定義した有害事象カテゴリー

引用元：CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 12.22

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

表 2.1.8.2: 4　有害事象の UDAEC 別の発現割合，リスク時間及び 100 人年あたりの発現率（SAF-3）－TS

| | Zongertinib – all patients treated (SAF-3) | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 120 mg QD | | | | 240 mg QD | | | | Total[1] | | | |
| | All grades | | Time at risk (pt-yrs) | Rate/100 pt-yrs | All grades | | Time at risk (pt-yrs) | Rate/100 pt-yrs | All grades | | Time at risk (pt-yrs) | Rate/100 pt-yrs |
| | N | % | | | N | % | | | N | % | | |
| Number of patients | 245 | | | | 109 | | | | 448 | | | |
| Patients with at least 1 AE in a UDAEC | 225 | 91.8 | 19.82 | 1134.9 | 107 | 98.2 | 6.33 | 1691.1 | 415 | 92.6 | 33.84 | 1226.3 |
| Gastrointestinal toxicity (胃腸毒性) | 162 | 66.1 | 51.30 | 315.8 | 82 | 75.2 | 28.35 | 289.2 | 307 | 68.5 | 100.65 | 305.0 |
| Diarrhoea (下痢) | 129 | 52.7 | 66.74 | 193.3 | 74 | 67.9 | 33.43 | 221.4 | 256 | 57.1 | 127.31 | 201.1 |
| Dehydration (脱水) | 0 | 0.0 | - | - | 0 | 0.0 | - | - | 6 | 1.3 | 275.41 | 2.2 |
| Acute renal failure (急性腎不全) | 36 | 14.7 | 118.11 | 30.5 | 17 | 15.6 | 72.12 | 23.6 | 69 | 15.4 | 240.24 | 28.7 |
| Liver-related investigations (肝機能関連の臨床検査所見) | 79 | 32.2 | 95.96 | 82.3 | 46 | 42.2 | 54.12 | 85.0 | 156 | 34.8 | 192.40 | 81.1 |
| Haematological toxicity (血液毒性) | 81 | 33.1 | 96.13 | 84.3 | 49 | 45.0 | 51.14 | 95.8 | 166 | 37.1 | 185.75 | 89.4 |
| Leukopenia (白血球減少症) | 37 | 15.1 | 114.36 | 32.4 | 17 | 15.6 | 70.01 | 24.3 | 72 | 16.1 | 233.53 | 30.8 |
| Erythropenia (赤血球減少症) | 41 | 16.7 | 113.84 | 36.0 | 33 | 30.3 | 61.29 | 53.8 | 99 | 22.1 | 220.72 | 44.9 |
| Thrombocytopenia (血小板減少症) | 14 | 5.7 | 125.94 | 11.1 | 6 | 5.5 | 78.95 | 7.6 | 27 | 6.0 | 258.43 | 10.4 |
| Skin disorders (皮膚障害) | 112 | 45.7 | 82.70 | 135.4 | 54 | 49.5 | 46.92 | 115.1 | 210 | 46.9 | 164.00 | 128.1 |
| Rash (発疹) | 59 | 24.1 | 109.17 | 54.0 | 31 | 28.4 | 61.63 | 50.3 | 116 | 25.9 | 214.07 | 54.2 |
| Mucositis (粘膜炎) | 43 | 17.6 | 115.17 | 37.3 | 24 | 22.0 | 65.53 | 36.6 | 80 | 17.9 | 232.79 | 34.4 |
| Cardiac failure (心不全) | 27 | 11.0 | 123.93 | 21.8 | 13 | 11.9 | 75.54 | 17.2 | 45 | 10.0 | 257.19 | 17.5 |
| Torsade de pointes/QT prolongation (トルサード・ド・ポアント/QT 延長) | 5 | 2.0 | 133.74 | 3.7 | 5 | 4.6 | 81.16 | 6.2 | 16 | 3.6 | 271.50 | 5.9 |
| Fatigue (疲労) | 45 | 18.4 | 115.43 | 39.0 | 24 | 22.0 | 73.07 | 32.8 | 88 | 19.6 | 241.42 | 36.5 |
| ILD/pneumonitis (間質性肺疾患/肺臓炎) | 1 | 0.4 | 134.73 | 0.7 | 0 | 0.0 | - | - | 2 | 0.4 | 277.60 | 0.7 |

AE : 有害事象，BID : 1 日 2 回，QD : 1 日 1 回，SAF : 安全性解析対象集団，TS : 治験薬を投与された集団，UDAEC : 治験依頼者が定義した有害事象カテゴリー

1　SAF-3 Total には，用法及び用量にかかわらず，Beamion LUNG-1 試験でゾンゲルチニブを投与したすべての患者が含まれている。用法及び用量は，60～360 mg QD 及び 15～150 mg BID であった。

引用元：CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 4.16

**日本人集団**

第 Ib 相コホート 1 の日本人集団で，すべての患者（100.0%）が少なくとも 1 件の UDAEC の有害事象を発現した（表 2.1.8.2: 1）。第 Ib 相コホート 1 で最もよくみられた UDAEC の有害事象は，胃腸毒性（ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群：66.7%，ゾンゲルチニブ 240 mg QD 群：100.0%）であった。UDAEC の胃腸毒性に該当する主な基本語は下痢（120 mg QD 群：55.6%，240 mg QD 群：88.9%）であった。詳細は以下の UDAEC の下痢の項（2.1.8.2.1 項）及び関連する表 2.1.8.2.1: 1 に

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

示す。UDAEC の胃腸毒性に該当するその他の基本語として，悪心（120 mg QD 群 : 11.1%，240 mg QD 群 : 33.3%）が認められた。UDAEC の脱水が認められた患者はいなかった。UDAEC の急性腎不全に該当する有害事象は 5.6%の患者（120 mg QD 群 : 0.0%，240 mg QD 群 : 11.1%）で認められた。本事象はグレード 1 の腎機能検査値の変化であり，下痢とは関連がなかった。

UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見（いずれも肝酵素上昇）の発現割合は，第 Ib 相コホート 1 の 22.2%の日本人患者（120 mg QD 群 : 33.3%，240 mg QD 群 : 11.1%）で認められた。詳細は以下の UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見の項（2.1.8.2.2 項）及び関連する表 2.1.8.2.2: 1 に示す。

UDAEC の皮膚障害に該当する有害事象は，両用量群で約半数の日本人患者（120 mg QD 群 : 66.7%，240 mg QD 群 : 22.2%）で認められ，そのほとんどがグレード 1 又は 2 の有害事象であった。UDAEC の発疹に該当する有害事象は，16.7%の患者（120 mg QD 群 : 33.3%，240 mg QD 群 : 0.0%）で認められ，すべてグレードは低かった。詳細は以下の UDAEC の発疹の項（2.1.8.2.3 項）及び関連する表 2.1.8.2.3: 1 に示す。UDAEC の粘膜炎に該当する有害事象は，すべてグレードが低く（グレード 1 又は 2），120 mg QD 群の 33.3%で認められた。

第 Ib 相コホート 1 で，少なくとも 1 件の UDAEC の血液毒性に該当する有害事象を発現した日本人患者の割合は 33.3%（120 mg QD 群 : 22.2%，240 mg QD 群 : 44.4%）であり，UDAEC の血液毒性には，UDAEC の白血球減少症（120 mg QD : 22.2%，240 mg QD : 11.1%），UDAEC の血小板減少症（120 mg QD : 11.1%，240 mg QD : 33.3%）及び UDAEC の赤血球減少症（すなわち貧血）（120 mg QD : 11.1%，240 mg QD : 11.1%）が含まれていた。詳細は以下の UDAEC の血液毒性の項（2.1.8.2.4 項）及び表 2.1.8.2.4: 2，表 2.1.8.2.4: 4，表 2.1.8.2.4: 6 に示す。

UDAEC の心不全に該当する有害事象を発現した日本人患者はおらず，UDAEC のトルサード・ド・ポアント/QT 延長に該当する有害事象を発現した日本人患者もいなかった。

概して，Beamion LUNG-1 試験の全対象集団（SAF-3）のうち，日本人集団では各 UDAEC の発現割合が第 Ib 相コホート 1 と同様であった（表 2.1.8.2: 2）。第 Ib 相コホート 1 の両用量群と同様，UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見（10.1%）を除き，高いグレード（グレード 3 以上）の UDAEC の発現割合は低かった（5%未満）。第 Ib 相コホート 1 とは異なり，SAF-3 の日本人集団では, UDAEC の脱水に該当する有害事象が 180 mg QD 群の 1 名 (1.1%) に発現した。また, UDAEC の心不全及びトルサード・ド・ポアント/QT 延長に該当する有害事象がそれぞれ 2 名（2.2%）に発現し，UDAEC の間質性肺疾患/肺臓炎に該当する有害事象が 1 名に発現した（第 Ib 相コホート 1 では認められなかった）［CTD 5.3.5.3-04_c45076142_Table 4.15］。

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

表 2.1.8.2: 5 有害事象の UDAEC 別の発現割合（SAF-1，SAF-2）（日本人集団） – TS

| | **Zongertinib – Cohort 1 (SAF-1/SAF-2)** | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 120 mg QD | | | | 240 mg QD | | | | Total QD | | | |
| UDAEC | All grades | | Grade ≥3 | | All grades | | Grade ≥3 | | All grades | | Grade ≥3 | |
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Number of patients | 9 | 100.0 | 9 | 100.0 | 9 | 100.0 | 9 | 100.0 | 18 | 100.0 | 18 | 100.0 |
| Patients with at least 1 AE in a UDAEC | 9 | 100.0 | 2 | 22.2 | 9 | 100.0 | 2 | 22.2 | 18 | 100.0 | 4 | 22.2 |
| Gastrointestinal toxicity (胃腸毒性) | 6 | 66.7 | 0 | 0.0 | 9 | 100.0 | 0 | 0.0 | 15 | 83.3 | 0 | 0.0 |
| Diarrhoea (下痢) | 5 | 55.6 | 0 | 0.0 | 8 | 88.9 | 0 | 0.0 | 13 | 72.2 | 0 | 0.0 |
| Dehydration (脱水) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Acute renal failure (急性腎不全) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 11.1 | 0 | 0.0 | 1 | 5.6 | 0 | 0.0 |
| Liver-related investigations (肝機能関連の臨床検査所見) | 3 | 33.3 | 1 | 11.1 | 1 | 11.1 | 0 | 0.0 | 4 | 22.2 | 1 | 5.6 |
| Haematological toxicity (血液毒性) | 2 | 22.2 | 2 | 22.2 | 4 | 44.4 | 2 | 22.2 | 6 | 33.3 | 4 | 22.2 |
| Leukopenia (白血球減少症) | 2 | 22.2 | 2 | 22.2 | 1 | 11.1 | 1 | 11.1 | 3 | 16.7 | 3 | 16.7 |
| Erythropenia (赤血球減少症) | 1 | 11.1 | 0 | 0.0 | 3 | 33.3 | 0 | 0.0 | 4 | 22.2 | 0 | 0.0 |
| Thrombocytopenia (血小板減少症) | 1 | 11.1 | 0 | 0.0 | 1 | 11.1 | 0 | 0.0 | 2 | 11.1 | 0 | 0.0 |
| Skin disorders (皮膚障害) | 6 | 66.7 | 0 | 0.0 | 2 | 22.2 | 1 | 11.1 | 8 | 44.4 | 1 | 5.6 |
| Rash (発疹) | 3 | 33.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 3 | 16.7 | 0 | 0.0 |
| Mucositis (粘膜炎) | 3 | 33.3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 3 | 16.7 | 0 | 0.0 |
| Cardiac failure (心不全) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Torsade de pointes/QT prolongation (トルサード・ド・ポアント/QT 延長) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Fatigue (疲労) | 2 | 22.2 | 0 | 0.0 | 1 | 11.1 | 0 | 0.0 | 3 | 16.7 | 0 | 0.0 |
| ILD/pneumonitis (間質性肺疾患/肺臓炎) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |

AE：有害事象，QD：1 日 1 回，SAF：安全性解析対象集団，TS：治験薬を投与された集団，UDAEC：治験依頼者が定義した有害事象カテゴリー

引用元：CTD 5.3.5.2-08_1479-0001 試験_c45076272_Table 15.3.2.1.4: 1

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

表 2.1.8.2: 6 有害事象の UDAEC 別の発現割合（SAF-3）（日本人集団） – TS

| | **Zongertinib – all patients treated (SAF-3)** | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 120 mg QD | | | | 240 mg QD | | | | Total | | | |
| UDAEC | All grades | | Grade ≥3 | | All grades | | Grade ≥3 | | All grades | | Grade ≥3 | |
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Number of patients | 28 | 100.0 | 28 | 100.0 | 13 | 100.0 | 13 | 100.0 | 89 | 100.0 | 89 | 100.0 |
| Patients with at least 1 AE in a UDAEC | 23 | 82.1 | 5 | 17.9 | 12 | 92.3 | 3 | 23.1 | 74 | 83.1 | 16 | 18.0 |
| Gastrointestinal toxicity (胃腸毒性) | 17 | 60.7 | 0 | 0.0 | 11 | 84.6 | 0 | 0.0 | 56 | 62.9 | 1 | 1.1 |
| Diarrhoea (下痢) | 14 | 50.0 | 0 | 0.0 | 10 | 76.9 | 0 | 0.0 | 52 | 58.4 | 0 | 0.0 |
| Dehydration (脱水) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.1 | 0 | 0.0 |
| Acute renal failure (急性腎不全) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 7.7 | 0 | 0.0 | 5 | 5.6 | 0 | 0.0 |
| Liver-related investigations (肝機能関連の臨床検査所見) | 8 | 28.6 | 2 | 7.1 | 2 | 15.4 | 1 | 7.7 | 18 | 20.2 | 9 | 10.1 |
| Haematological toxicity (血液毒性) | 5 | 17.9 | 4 | 14.3 | 5 | 38.5 | 3 | 23.1 | 24 | 27.0 | 8 | 9.0 |
| Leukopenia (白血球減少症) | 2 | 7.1 | 2 | 7.1 | 1 | 7.7 | 1 | 7.7 | 8 | 9.0 | 3 | 3.4 |
| Erythropenia (赤血球減少症) | 2 | 7.1 | 1 | 3.6 | 4 | 30.8 | 1 | 7.7 | 15 | 16.9 | 2 | 2.2 |
| Thrombocytopenia (血小板減少症) | 2 | 7.1 | 0 | 0.0 | 1 | 7.7 | 0 | 0.0 | 5 | 5.6 | 1 | 1.1 |
| Skin disorders (皮膚障害) | 13 | 46.4 | 0 | 0.0 | 5 | 38.5 | 1 | 7.7 | 36 | 40.4 | 2 | 2.2 |
| Rash (発疹) | 6 | 21.4 | 0 | 0.0 | 2 | 15.4 | 0 | 0.0 | 17 | 19.1 | 0 | 0.0 |
| Mucositis (粘膜炎) | 7 | 25.0 | 0 | 0.0 | 2 | 15.4 | 0 | 0.0 | 14 | 15.7 | 0 | 0.0 |
| Cardiac failure (心不全) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 2 | 2.2 | 0 | 0.0 |
| Torsade de pointes/QT prolongation (トルサード・ド・ポアント/QT 延長) | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 2 | 2.2 | 0 | 0.0 |
| Fatigue (疲労) | 2 | 7.1 | 0 | 0.0 | 2 | 15.4 | 0 | 0.0 | 7 | 7.9 | 0 | 0.0 |
| ILD/pneumonitis (間質性肺疾患/肺臓炎) | 1 | 3.6 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.1 | 0 | 0.0 |

AE：有害事象，QD：1 日 1 回，SAF：安全性解析対象集団，TS：治験薬を投与された集団，UDAEC：治験依頼者が定義した有害事象カテゴリー

注：Beamion LUNG-1 試験でゾンゲルチニブを投与したすべての患者（SAF-3），又はゾンゲルチニブ 120 mg QD 若しくは 240 mg QD を投与したそれぞれの群でのすべての患者（つまり，それぞれ，SAF-3 の 120 mg QD 群及び SAF-3 の 240 mg QD 群）のいずれかで認められた有害事象を本表に含めている。

引用元：CTD 5.3.5.3-04_c45076142_Table 4.15

異なる患者数及び様々な曝露期間を調整して用量群及び安全性解析対象集団グループ（SAF-1, SAF-2 及び SAF-3）を比較するため，リスク時間及び 100 人年あたりの発現率別の UDAEC データを用いた。第 Ib 相コホート 1 の日本人集団の UDAEC のリスク時間データ（表 2.1.8.2: 7）では，UDAEC の下痢（120 mg QD：216.9/100 人年, 240 mg QD：541.1/100 人年）及び赤血球減少症（120 mg QD：17.2/100 人年, 240 mg QD：59.3/100 人年）の発現率は，ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群で 240 mg QD 群より 100 人年あたりの発現率が低かった。UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見の発現率は，120 mg QD 群で 240 mg QD 群と比較して高かった（120 mg QD：56.6/100 人年, 240 mg QD：14.1/100 人年）。また，UDAEC の皮膚障害の発現率は，120 mg QD 群で 240 mg QD 群より高く（120 mg QD：175.6/100 人年，240 mg QD：28.7/100 人年），UDAEC の発疹及び粘膜炎は 120 mg QD 群でのみ

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

認められた。その他のすべての UDAEC は用量群間で同様であるか，又は低い用量群で発現率が高かった。

SAF-3 の UDAEC のリスク時間データ（表 2.1.8.2: 4）では，UDAEC の下痢の発現率が 120 mg QD 群と 240 mg QD 群で同程度であった（120 mg QD 群：248.0/100 人年，240 mg QD 群：244.8/100 人年）。SAF-3 の UDAEC の赤血球減少症の発現率は，第 Ib 相コホート 1 と同様に，120 mg QD 群の方が 240 mg QD 群より低かった（120 mg QD：14.8/100 人年，240 mg QD：43.5/100 人年）。第 Ib 相コホート 1 と同様に，UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見の発現率は，120 mg QD 群の方が 240 mg QD 群より高かった（120 mg QD : 62.5/100 人年，240 mg QD : 17.8/100 人年）。また，UDAEC の皮膚障害，発疹及び粘膜炎の発現率は，120 mg QD 群の方が 240 mg QD 群より高かった。

このように，日本人集団では全体集団と UDAEC データで違いがあったが，これは，日本人集団が少数であったことによるものであり，解釈には注意が必要である。

非日本人集団での，UDAEC の発現割合の詳細は［CTD 5.3.5.2-19_1479-0001 試験_c45076283_Table 15.3.2.1.4: 1～2，CTD 5.3.5.3-06_c45076144_Table 4.15～16］を参照のこと。

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

表 2.1.8.2: 7　有害事象の UDAEC 別の発現割合，リスク時間及び 100 人年あたりの発現率（SAF-1，SAF-2）（日本人集団） – TS

| | Zongertinib – Cohort 1 (SAF-1/SAF-2) | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 120 mg QD | | | | 240 mg QD | | | | Total QD | | | |
| | All grades | | Time at risk (pt-yrs) | Rate/100 pt-yrs | All grades | | Time at risk (pt-yrs) | Rate/100 pt-yrs | All grades | | Time at risk (pt-yrs) | Rate/100 pt-yrs |
| | N | % | | | N | % | | | N | % | | |
| Number of patients | 9 | | | | 9 | | | | 18 | | | |
| Patients with at least 1 AE in a UDAEC | 9 | 100.0 | 0.38 | 2348.0 | 9 | 100.0 | 0.50 | 1806.2 | 18 | 100.0 | 0.88 | 2041.8 |
| Gastrointestinal toxicity (胃腸毒性) | 6 | 66.7 | 1.81 | 331.5 | 9 | 100.0 | 1.34 | 672.2 | 15 | 83.3 | 3.15 | 476.4 |
| Diarrhoea (下痢) | 5 | 55.6 | 2.31 | 216.9 | 8 | 88.9 | 1.48 | 541.1 | 13 | 72.2 | 3.78 | 343.6 |
| Dehydration (脱水) | 0 | 0.0 | - | - | 0 | 0.0 | - | - | 0 | 0.0 | - | - |
| Acute renal failure (急性腎不全) | 0 | 0.0 | - | - | 1 | 11.1 | 6.77 | 14.8 | 1 | 5.6 | 13.64 | 7.3 |
| Liver-related investigations (肝機能関連の臨床検査所見) | 3 | 33.3 | 5.30 | 56.6 | 1 | 11.1 | 7.12 | 14.1 | 4 | 22.2 | 12.42 | 32.2 |
| Haematological toxicity (血液毒性) | 2 | 22.2 | 5.04 | 39.7 | 4 | 44.4 | 4.84 | 82.6 | 6 | 33.3 | 9.88 | 60.7 |
| Leukopenia (白血球減少症) | 2 | 22.2 | 5.04 | 39.7 | 1 | 11.1 | 7.06 | 14.2 | 3 | 16.7 | 12.10 | 24.8 |
| Erythropenia (赤血球減少症) | 1 | 11.1 | 5.82 | 17.2 | 3 | 33.3 | 5.06 | 59.3 | 4 | 22.2 | 10.88 | 36.8 |
| Thrombocytopenia (血小板減少症) | 1 | 11.1 | 5.79 | 17.3 | 1 | 11.1 | 6.55 | 15.3 | 2 | 11.1 | 12.34 | 16.2 |
| Skin disorders (皮膚障害) | 6 | 66.7 | 3.42 | 175.6 | 2 | 22.2 | 6.97 | 28.7 | 8 | 44.4 | 10.38 | 77.1 |
| Rash (発疹) | 3 | 33.3 | 6.37 | 47.1 | 0 | 0.0 | - | - | 3 | 16.7 | 14.12 | 21.2 |
| Mucositis (粘膜炎) | 3 | 33.3 | 4.49 | 66.8 | 0 | 0.0 | - | - | 3 | 16.7 | 12.24 | 24.5 |
| Cardiac failure (心不全) | 0 | 0.0 | - | - | 0 | 0.0 | - | - | 0 | 0.0 | - | - |
| Torsade de pointes/QT prolongation (トルサード・ド・ポアント/QT 延長) | 0 | 0.0 | - | - | 0 | 0.0 | - | - | 0 | 0.0 | - | - |
| Fatigue (疲労) | 2 | 22.2 | 5.45 | 36.7 | 1 | 11.1 | 7.67 | 13.0 | 3 | 16.7 | 13.13 | 22.9 |
| ILD/pneumonitis (間質性肺 疾患/肺臓炎) | 0 | 0.0 | - | - | 0 | 0.0 | - | - | 0 | 0.0 | - | - |

AE：有害事象，QD：1 日 1 回，SAF：安全性解析対象集団，TS：治験薬を投与された集団，UDAEC：治験依頼者が定義した有害事象カテゴリー

引用元：CTD 5.3.5.2-08_1479-0001 試験_c45076272_Table 15.3.2.1.4: 2

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

表 2.1.8.2: 8　有害事象の UDAEC 別の発現割合，リスク時間及び 100 人年あたりの発現率（SAF-3）（日本人集団） – TS

| | Zongertinib – all patients treated (SAF-3) | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 120 mg QD | | | | 240 mg QD | | | | Total[1] | | | |
| | All grades | | Time at risk | Rate/100 | All grades | | Time at risk | Rate/100 | All grades | | Time at risk | Rate/100 |
| | N | % | (pt-yrs) | pt-yrs | N | % | (pt-yrs) | pt-yrs | N | % | (pt-yrs) | pt-yrs |
| Number of patients | 28 | | | | 13 | | | | 89 | | | |
| Patients with at least 1 AE in a UDAEC | 23 | 82.1 | 2.53 | 909.2 | 12 | 92.3 | 2.02 | 593.1 | 74 | 83.1 | 9.72 | 761.2 |
| Gastrointestinal toxicity (胃腸毒性) | 17 | 60.7 | 4.80 | 354.0 | 11 | 84.6 | 3.95 | 278.8 | 56 | 62.9 | 18.78 | 298.1 |
| Diarrhoea (下痢) | 14 | 50.0 | 5.65 | 248.0 | 10 | 76.9 | 4.08 | 244.8 | 52 | 58.4 | 20.25 | 256.8 |
| Dehydration (脱水) | 0 | 0.0 | - | - | 0 | 0.0 | - | - | 1 | 1.1 | 58.75 | 1.7 |
| Acute renal failure (急性腎不全) | 0 | 0.0 | - | - | 1 | 7.7 | 10.97 | 9.1 | 5 | 5.6 | 53.54 | 9.3 |
| Liver-related investigations (肝機能関連の臨床検査所見) | 8 | 28.6 | 12.80 | 62.5 | 2 | 15.4 | 11.25 | 17.8 | 18 | 20.2 | 51.61 | 34.9 |
| Haematological toxicity (血液毒性) | 5 | 17.9 | 12.62 | 39.6 | 5 | 38.5 | 8.97 | 55.7 | 24 | 27.0 | 43.48 | 55.2 |
| Leukopenia (白血球減少症) | 2 | 7.1 | 14.02 | 14.3 | 1 | 7.7 | 11.26 | 8.9 | 8 | 9.0 | 53.33 | 15.0 |
| Erythropenia (赤血球減少症) | 2 | 7.1 | 13.56 | 14.8 | 4 | 30.8 | 9.19 | 43.5 | 15 | 16.9 | 47.99 | 31.3 |
| Thrombocytopenia (血小板減少症) | 2 | 7.1 | 14.70 | 13.6 | 1 | 7.7 | 10.75 | 9.3 | 5 | 5.6 | 53.43 | 9.4 |
| Skin disorders (皮膚障害) | 13 | 46.4 | 10.41 | 124.8 | 5 | 38.5 | 8.61 | 58.0 | 36 | 40.4 | 41.46 | 86.8 |
| Rash (発疹) | 6 | 21.4 | 14.63 | 41.0 | 2 | 15.4 | 11.03 | 18.1 | 17 | 19.1 | 51.99 | 32.7 |
| Mucositis (粘膜炎) | 7 | 25.0 | 12.50 | 56.0 | 2 | 15.4 | 10.07 | 19.9 | 14 | 15.7 | 51.35 | 27.3 |
| Cardiac failure (心不全) | 0 | 0.0 | - | - | 0 | 0.0 | - | - | 2 | 2.2 | 57.82 | 3.5 |
| Torsade de pointes/QT prolongation (トルサード・ド・ポアント/QT 延長) | 0 | 0.0 | - | - | 0 | 0.0 | - | - | 2 | 2.2 | 58.05 | 3.4 |
| Fatigue (疲労) | 2 | 7.1 | 14.44 | 13.9 | 2 | 15.4 | 11.78 | 17.0 | 7 | 7.9 | 54.89 | 12.8 |
| ILD/pneumonitis (間質性肺疾患/肺臓炎) | 1 | 3.6 | 15.76 | 6.3 | 0 | 0.0 | - | - | 1 | 1.1 | 58.83 | 1.7 |

AE：有害事象，QD：1 日 1 回，SAF：安全性解析対象集団，TS：治験薬を投与された集団，UDAEC：治験依頼者が定義した有害事象カテゴリー

1　SAF-3 Total には，用法及び用量にかかわらず，Beamion LUNG-1 試験でゾンゲルチニブを投与したすべての患者が含まれている。用法及び用量は，60～360 mg QD 及び 15～150 mg BID であった。

引用元：CTD 5.3.5.3-04_c45076142_Table 4.16

### 2.1.8.2.1　UDAEC の下痢

第 Ib 相コホート 1 – ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群

第 Ib 相コホート 1 のゾンゲルチニブ 120 mg QD 群で，UDAEC の下痢のうち基本語の下痢（56.0%）又は関連する有害事象（基本語）である腸通過時間延長（1.3%）を発現した患者は 43 名（57.3%）であり，これらの事象が治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された患者の割合は 52.0%であった（表 2.1.8.2.1: 1）。下痢が発現した個々の患者で最も重い重症度（CTCAE グレー

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

ド）は，主にグレード 1（45.3%）又は 2（10.7%）であり，グレード 3 の下痢の発現割合は 1.3%であった。グレード 4 又は 5 の下痢はみられなかった。重篤な有害事象の下痢はみられなかった。多くの患者（32.0%）が下痢に対する治療を受け，1 名（1.3%）で治験薬の投与中断を必要とした。UDAEC の下痢により治験薬の投与中止に至った患者はいなかった。初回発現までの期間は，基本語の下痢を発現した患者の約 3 分の 2 で治験薬投与開始後 14 日以内であった。

グレード 2 の下痢を詳細に検討した。グレード 2 の下痢を発現した患者のほとんど（7/9 名，120 mg QD 群全体の 9.3%）が，1 回のみの発現であった（注：発現データの収集では CTCAE グレードの上昇又は低下をカウントしたため，上述の発現は，医学的なエピソードを意味するものではない）。グレード 2 の下痢の発現期間の中央値は 3.5 日であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.2.1.4: 5］。グレード 2 の下痢が最長 63 日間持続した患者（#[redacted]）を含め，9 名の患者に発現したグレード 2 の下痢で治験薬の投与中止又は用量減量に至ったものはなかった。1 名の患者（1.3%）が治験薬の投与を中断した。約 3 分の 2 の患者（6/9 名，8.0%）がグレード 2 の下痢に対する治療を受けた［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.2.1.4: 6］。

120 mg QD 投与後の下痢の臨床的処置に関する詳細なデータは，表 2.1.8.2.1: 1 及び［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.2.1.4: 3～6］を参照のこと。下痢は PRO-CTCAE でも評価した（2.1.6 項，［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Section 11］）。

第 Ib 相コホート 1 – ゾンゲルチニブ 240 mg QD 群

第 Ib 相コホート 1 のゾンゲルチニブ 240 mg QD 群で，少なくとも 1 件の下痢の有害事象を発現した患者の割合は 70.2%であり，これらの事象が治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された患者の割合は 64.9%であった（表 2.1.8.2.1: 1）。重篤な有害事象の下痢はみられなかった。下痢が発現した患者で最も重い重症度が CACAE グレード 1 の患者は 50.9%，グレード 2 の患者は 14.0%であり，グレード 3 の下痢は 3 名（5.3%）でみられた。グレード 4 又は 5 の下痢はみられなかった。多くの患者（45.6%）が下痢に対する治療を受けた。初回発現までの期間は，下痢を発現した患者の約 3 分の 2 で治験薬投与開始後 21 日以内であった。

グレード 2 の下痢を発現した 11 名のうち，7 名（12.3%）が 1 回のみの発現であった。グレード 2 の下痢の発現期間の中央値は 8.5 日であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.2.1.4: 5］。グレード 2 の下痢を発現した 10 名（17.5%）で治療を必要とし，3 名（5.3%）で治験薬の投与中断を必要とし，2 名（3.5%）で治験薬の用量減量を必要とした。治験薬の投与中止に至ったグレード 2 の下痢は認められなかった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.2.1.4: 6］。なお，240 mg QD 群の 1 名（#[redacted]）でグレード 2 の下痢が発現し，149 日間持続したと帳票には記載されていたが，本データは治験実施医療機関での誤ったデータ入力であった。グレード 2 の下痢の発現から 9 日後，残りの期間でグレード 1 の下痢

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

が発現した［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.2.7_Lisiting 1.2.1，CTD 5.3.5.2-30_1479-0001 試験_VV-CLIN-400081_Section 2.4］。

グレード 3 の下痢について，1 名を除くすべての患者は治療を受けて回復，又は，より低いグレードに低下した。この 1 名は発現したグレード 3 の下痢を管理するために治験薬の用量を減量した。240 mg QD 投与後の下痢の臨床的処置に関する詳細なデータは，表 2.1.8.2.1: 1 及び［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.2.1.4: 3～6］を参照のこと。

SAF-3

Beamion LUNG-1 試験の全対象集団（SAF-3）のゾンゲルチニブ 120 mg QD 群，240 mg QD 群及び全対象集団の合計での UDAEC の下痢を第 Ib 相コホート 1 の 120 mg QD 群及び 240 mg QD 群と比較したところ，下痢の発現割合，初回発現までの期間，臨床的処置及び臨床転帰が同様であることが明らかとなった（表 2.1.8.2.1: 1）。

SAF-3 の患者のうち，少なくとも 1 件のグレード 2 の下痢が発現した患者の割合は，120 mg QD 群では 8.6%，240 mg QD 群では 19.3%であり，多くの患者が 1 回のみの発現であった（120 mg QD 群：7.3%，240 mg QD 群：11.9%）。グレード 2 の下痢の発現期間の中央値は，120 mg QD 群では 4 日，240 mg QD 群では 8 日であった。SAF-3 の 120 mg QD 群のグレード 2 の下痢を発現した患者について，6.5%の患者が治療を必要とし，2.0%の患者が治験薬の投与中断を必要とし，0.4%の患者が治験薬の用量減量を必要とした。SAF-3 の 240 mg QD 群のグレード 2 の下痢を発現した患者について，18.3%の患者が治療を必要とし，4.6%の患者が治験薬の投与中断を必要とし，0.9%の患者が治験薬の投与中止を必要とした［CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 4.19～20］。

コホート 1 及び SAF-3 – Kaplan-Meier 解析

第 Ib 相コホート 1 の 120 mg QD 群及び 240 mg QD 群での下痢の初回発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線の評価により，下痢を発現した多くの患者が，投与開始後 0.5～1 カ月に下痢を発現していることが示された。また，Kaplan-Meier 曲線は 240 mg QD 群の患者で下痢の発現率が高いことを示している［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Figure 15.3.2.1.4: 1］。同様に，SAF-3 での Kaplan-Meier 曲線の評価［CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Figure 4.22］により，下痢を発現した多くの患者が，投与開始後 0.5～1 カ月に下痢を発現していることが示された。また，SAF-3 の 4 つの用量群（120 mg QD 群，180 mg QD 群，240 mg QD 群及び 240 mg 超 QD 群）すべてで下痢の発現率が漸増する傾向がみられた。

コホート 1 及び SAF-3 – リスク因子解析

下痢に関連するリスク因子を探索した。下痢のリスク因子の可能性を結論づけるには，一部のサブグループの患者数が相対的に少ないことから，限界がある。第 Ib 相コホート 1 のゾンゲルチニブ 120 mg QD 群又は 240 mg QD 群では，女性であることがグレード 2 以上の下痢の潜在的リス

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

クの増加と関連した［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.2.1.4: 7］。同様に，SAF-3 の 120 mg QD 群，240 mg QD 群及び 240 mg 超 QD 群で，女性であることがグレード 2 以上の下痢の潜在的リスクの増加と関連した［CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 4.21］。その他のリスク因子（ECOG パフォーマンスステータス［PS］が 1 以上，ベースライン時の体重が 50 kg 未満，年齢が 65 歳以上，アジア地域，ゾンゲルチニブの投与前 90 日以内に ICI による治療歴あり）は，第 Ib 相コホート 1 又は SAF-3 の各用量群で下痢のリスク増加と明らかな関連性を示さなかった。リスク因子の解析の詳細は，［CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 4.21］及び［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.2.1.4: 7］を参照のこと。

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

表 2.1.8.2.1: 1 UDAEC の下痢の要約（SAF-1，SAF-2，SAF-3） – TS

| | Zongertinib | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Cohort 1 (SAF-1/SAF-2) | | | | | | All patients treated (SAF-3) | | | | | |
| | 120 mg QD | | 240 mg QD | | Total QD | | 120 mg QD | | 240 mg QD | | Total[3] | |
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Number of patients, N (%) | 75 | 100.0 | 57 | 100.0 | 132 | 100.0 | 245 | 100.0 | 109 | 100.0 | 448 | 100.0 |
| Patients with ≥1 diarrhoea AE, N (%)[1] | 43 | 57.3 | 40 | 70.2 | 83 | 62.9 | 129 | 52.7 | 74 | 67.9 | 256 | 57.1 |
| Drug-related | 39 | 52.0 | 37 | 64.9 | 76 | 57.6 | 109 | 44.5 | 68 | 62.4 | 227 | 50.7 |
| Serious | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 2 | 0.8 | 0 | 0.0 | 4 | 0.9 |
| Last outcome, N (%) | | | | | | | | | | | | |
| Recovered | 23 | 30.7 | 23 | 40.4 | 46 | 34.8 | 72 | 29.4 | 40 | 36.7 | 130 | 29.0 |
| Not yet recovered | 18 | 24.0 | 16 | 28.1 | 34 | 25.8 | 54 | 22.0 | 31 | 28.4 | 120 | 26.8 |
| Recovered/resolved with sequelae | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Fatal | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Unknown | 2 | 2.7 | 1 | 1.8 | 3 | 2.3 | 3 | 1.2 | 3 | 2.8 | 6 | 1.3 |
| Clinical consequences, N (%)[1] | | | | | | | | | | | | |
| Permanent discontinuation of zongertinib | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.4 | 1 | 0.9 | 2 | 0.4 |
| Dose reduction of zongertinib | 0 | 0.0 | 2 | 3.5 | 2 | 1.5 | 3 | 1.2 | 3 | 2.8 | 7 | 1.6 |
| Dose interruption of zongertinib | 1 | 1.3 | 3 | 5.3 | 4 | 3.0 | 8 | 3.3 | 6 | 5.5 | 19 | 4.2 |
| Therapy required | 24 | 32.0 | 26 | 45.6 | 50 | 37.9 | 73 | 29.8 | 51 | 46.8 | 159 | 35.5 |
| Worst CTCAE grade, N (%) | | | | | | | | | | | | |
| Grade 1 | 34 | 45.3 | 29 | 50.9 | 63 | 47.7 | 104 | 42.4 | 51 | 46.8 | 198 | 44.2 |
| Grade 2 | 8 | 10.7 | 8 | 14.0 | 16 | 12.1 | 19 | 7.8 | 17 | 15.6 | 44 | 9.8 |
| Grade 3 | 1 | 1.3 | 3 | 5.3 | 4 | 3.0 | 6 | 2.4 | 6 | 5.5 | 14 | 3.1 |
| Grade 4 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Grade 5 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Time to first onset, N (%) | | | | | | | | | | | | |
| ≤7 days | 16 | 21.3 | 14 | 24.6 | 30 | 22.7 | 45 | 18.4 | 36 | 33.0 | 97 | 21.7 |
| >7 to ≤14 days | 12 | 16.0 | 9 | 15.8 | 21 | 15.9 | 28 | 11.4 | 13 | 11.9 | 53 | 11.8 |
| >14 to ≤21 days | 1 | 1.3 | 4 | 7.0 | 5 | 3.8 | 11 | 4.5 | 6 | 5.5 | 24 | 5.4 |
| >21 to ≤42 days | 6 | 8.0 | 3 | 5.3 | 9 | 6.8 | 16 | 6.5 | 3 | 2.8 | 24 | 5.4 |
| >42 to ≤63 days | 1 | 1.3 | 1 | 1.8 | 2 | 1.5 | 8 | 3.3 | 5 | 4.6 | 17 | 3.8 |
| >63 to ≤84 days | 1 | 1.3 | 4 | 7.0 | 5 | 3.8 | 7 | 2.9 | 5 | 4.6 | 15 | 3.3 |
| >84 to ≤105 days | 0 | 0.0 | 4 | 7.0 | 4 | 3.0 | 1 | 0.4 | 4 | 3.7 | 7 | 1.6 |
| >105 to ≤126 days | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 4 | 1.6 | 0 | 0.0 | 4 | 0.9 |
| >126 to ≤147 days | 0 | 0.0 | 1 | 1.8 | 1 | 0.8 | 1 | 0.4 | 1 | 0.9 | 2 | 0.4 |
| >147 to ≤168 days | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.4 | 0 | 0.0 | 3 | 0.7 |
| >168 days | 6 | 8.0 | 0 | 0.0 | 6 | 4.5 | 7 | 2.9 | 1 | 0.9 | 10 | 2.2 |
| No. of occurrences[2] | | | | | | | | | | | | |
| 0 | 32 | 42.7 | 17 | 29.8 | 49 | 37.1 | 116 | 47.3 | 35 | 32.1 | 192 | 42.9 |
| 1 | 26 | 34.7 | 25 | 43.9 | 51 | 38.6 | 88 | 35.9 | 45 | 41.3 | 178 | 39.7 |
| 2 | 10 | 13.3 | 6 | 10.5 | 16 | 12.1 | 26 | 10.6 | 11 | 10.1 | 39 | 8.7 |
| 3 | 3 | 4.0 | 3 | 5.3 | 6 | 4.5 | 7 | 2.9 | 5 | 4.6 | 15 | 3.3 |
| ≥4 | 4 | 5.3 | 6 | 10.5 | 10 | 7.6 | 8 | 3.3 | 13 | 11.9 | 24 | 5.4 |
| Percentage of time experiencing diarrhoea during on-treatment period (%) | | | | | | | | | | | | |
| N | 43 | | 40 | | 83 | | 129 | | 74 | | 256 | |
| Median (range) | 40.0 (0.2 – 98.8) | | 67.1 (0.8 – 99.8) | | 46.2 (0.2 – 99.8) | | 31.5 (0.2 – 100.0) | | 66.1 (0.8 – 99.8) | | 51.5 (0.2 – 100.0) | |
| Percentage of time experiencing Grade ≥3 diarrhoea during on-treatment period (%) | | | | | | | | | | | | |
| N | 1 | | 3 | | 4 | | 6 | | 6 | | 14 | |
| Median (range) | 0.9 (0.9 – 0.9) | | 4.3 (0.3 – 4.4) | | 2.6 (0.3 – 4.4) | | 2.8 (0.9 – 11.0) | | 4.4 (0.3 – 8.5) | | 3.2 (0.3 – 11.0) | |

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

AE：有害事象，BID：1 日 2 回，CTCAE：有害事象共通用語規準，QD：1 日 1 回，SAF：安全性解析対象集団，TS：治験薬を投与された集団，UDAEC：治験依頼者が定義した有害事象カテゴリー
1　2 つ以上のカテゴリーにカウントされた患者がいる可能性がある。
2　本項目での発現とは CTCAE グレードの各変化と定義しており，悪化又は改善とは関与していない。
3　SAF-3 Total には，用法及び用量にかかわらず，Beamion LUNG-1 試験でゾンゲルチニブを投与したすべての患者が含まれている。用法及び用量は，60～360 mg QD 及び 15～150 mg BID であった。

引用元：CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 12: 23，CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 4.17～18

**日本人集団**

第 Ib 相コホート 1 – ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群

第 Ib 相コホート 1 のゾンゲルチニブ 120 mg QD 群の日本人集団で，UDAEC の下痢のうち基本語の下痢を発現した患者は 5 名（55.6%）であり，これらの事象が治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された患者も 5 名（55.6%）であった（表 2.1.8.2.1: 2）。下痢が発現した個々の患者で最も重い重症度（CTCAE グレード）は，すべてグレード 1（3 名，33.3%）又は 2（2 名，22.2%）であり，グレード 3 以上の下痢はみられなかった。重篤な有害事象の下痢はみられなかった。2 名（22.2%）が下痢に対する治療を受けた。UDAEC の下痢により治験薬の用量減量，投与中断，又は投与中止に至った患者はいなかった。発現までの期間は，下痢を発現した患者の 5 名中 4 名で治験薬投与開始後 14 日以内であった。

グレード 2 の下痢を詳細に検討した。グレード 2 の下痢を発現した 2 名中 1 名が 1 回のみの発現であった（注：発現データの収集では CTCAE グレードの上昇又は低下をカウントしたため，上述の発現は，医学的なエピソードを意味するものではない）。グレード 2 の下痢の発現期間の中央値は5.0 日であった［CTD 5.3.5.2-08_1479-0001 試験_c45076272_Table 15.3.2.1.4: 5］。1 名（11.1%）がグレード 2 の下痢に対する治療を受けた［CTD 5.3.5.2-08_1479-0001 試験_c45076272_Table 15.3.2.1.4: 6］。全体集団で上述した 240 mg QD 群の 1 名（#[redacted]）は日本人患者であった［CTD 5.3.5.2-15_1479-0001 試験_c45076279_Lisiting 1.2.2］。

120 mg QD 投与後の下痢の臨床的処置に関する詳細なデータは，表 2.1.8.2.1: 2 及び［CTD 5.3.5.2-08_1479-0001 試験_c45076272_Table 15.3.2.1.4: 3～6］を参照のこと。

コホート 1 – ゾンゲルチニブ 240 mg QD 群

第 Ib 相コホート 1 の 240 mg QD 群の日本人集団で，少なくとも 1 件の下痢を発現した患者は 8 名（88.9%）であり，これらの事象が治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された患者は 7 名（77.8%）であった（表 2.1.8.2.1: 2）。重篤な有害事象の下痢はみられなかった。下痢が発現した患者で最も重い重症度が CACAE グレード 1 の患者は 6 名（66.7%），グレード 2 の患者は 2 名（22.2%）であり，グレード 3 以上の下痢はみられなかった。ほとんどの患者（66.7%）が下痢に対する治療を受けた。初回発現までの期間は，下痢を発現した患者の 8 名中 7 名で治験薬投与開始後 21 日以内であった。

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

グレード 2 の下痢を発現した 2 名中 1 名（11.1%）が 1 回のみの発現であった。グレード 2 の下痢の発現期間の中央値は 79.0 日であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.2.1.4: 5］。グレード 2 の下痢を発現した 2 名は治療を必要とした［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.2.1.4: 6］。全体集団で上述した 240 mg QD 群の 1 名（#[redacted]）は日本人患者であった［CTD 5.3.5.2-15_1479-0001 試験_c45076279_16.2.7_Lisiting 1.2.2，CTD 5.3.5.2-30_1479-0001 試験_VV-CLIN-400081_Section 2.4］。

240 mg QD 投与後の下痢の臨床的処置に関する詳細なデータは，表 2.1.8.2.1: 2 及び［CTD 5.3.5.2-08_1479-0001 試験_c45076272_Table 15.3.2.1.4: 3～6］を参照のこと。

SAF-3

Beamion LUNG-1 試験の全対象集団（SAF-3）の日本人集団でのゾンゲルチニブ 120 mg QD 群，240 mg QD 群及び全対象集団の合計での UDAEC の下痢を第 Ib 相コホート 1 の日本人集団での 120 mg QD 群及び 240 mg QD 群と比較したところ，下痢の発現割合，初回発現までの期間及び臨床的処置及び臨床転帰が同様であることが明らかとなった（表 2.1.8.2.1: 2）。

SAF-3 の日本人患者のうち，少なくとも 1 件のグレード 2 の下痢が発現した患者は，120 mg QD 群では 2 名（7.1%），240 mg QD 群では 2 名（15.4%）であり，各群 1 名が 1 回のみの発現であった。グレード 2 の下痢の発現期間の中央値は，120 mg QD 群では 5 日，240 mg QD 群では 79 日であった（注：全体集団で上述したとおり，240 mg QD 群の 1 名で発現期間が 149 日と誤って記録されたため，発現期間の中央値が長くなっている）。SAF-3 の 120 mg QD 群のグレード 2 の下痢を発現した患者のうち，1 名が治療を必要とし，治験薬の用量減量，投与中断又は投与中止を必要とした患者はいなかった。SAF-3 の 240 mg QD 群のグレード 2 の下痢を発現した患者のうち，2 名が治療を必要とし，治験薬の用量減量，投与中断又は投与中止を必要とした患者はいなかった［CTD 5.3.5.3-06_c45076144_Table 4.19～20］。

非日本人集団での，UDAEC の下痢の発現割合の詳細は［CTD 5.3.5.2-19_1479-0001 試験_c45076283_Table 15.3.2.1.4: 3～4，CTD 5.3.5.3-06_c45076144_Table 4.17～18］を参照のこと。

第 Ib 相コホート 1 全体では，UDAEC の下痢に該当する有害事象（基本語）のうち，基本語の下痢（日本人集団 72.2%，全体集団 62.1%）の発現割合が全体集団と比較して日本人集団で高かった）。ただし，グレード 3 の下痢は全体集団では 4 名（3.0%）で認められたものの，日本人集団では認められなかった。

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

表 2.1.8.2.1: 2 UDAEC の下痢の要約（SAF-1，SAF-2，SAF-3）（日本人集団） – TS

| | **Zongertinib** | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Cohort 1 (SAF-1/SAF-2) | | | | | | All patients treated (SAF-3) | | | | | |
| | 120 mg QD | | 240 mg QD | | Total QD | | 120 mg QD | | 240 mg QD | | Total[3] | |
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Number of patients, N (%) | 9 | 100.0 | 9 | 100.0 | 18 | 100.0 | 28 | 100.0 | 13 | 100.0 | 89 | 100.0 |
| Patients with ≥1 diarrhoea AE, N (%)[1] | 5 | 55.6 | 8 | 88.9 | 13 | 72.2 | 14 | 50.0 | 10 | 76.9 | 52 | 58.4 |
| Drug-related | 5 | 55.6 | 7 | 77.8 | 12 | 66.7 | 14 | 50.0 | 9 | 69.2 | 50 | 56.2 |
| Serious | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.1 |
| Last outcome, N (%) | | | | | | | | | | | | |
| Recovered | 0 | 0.0 | 3 | 33.3 | 3 | 16.7 | 1 | 3.6 | 4 | 30.8 | 11 | 12.4 |
| Not yet recovered | 5 | 55.6 | 5 | 55.6 | 10 | 55.6 | 13 | 46.4 | 6 | 46.2 | 41 | 46.1 |
| Recovered/resolved with sequelae | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Fatal | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Unknown | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Clinical consequences, N (%)[1] | | | | | | | | | | | | |
| Permanent discontinuation of zongertinib | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Dose reduction of zongertinib | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.1 |
| Dose interruption of zongertinib | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 2 | 2.2 |
| Therapy required | 2 | 22.2 | 6 | 66.7 | 8 | 44.4 | 10 | 35.7 | 8 | 61.5 | 42 | 47.2 |
| Worst CTCAE grade, N (%) | | | | | | | | | | | | |
| Grade 1 | 3 | 33.3 | 6 | 66.7 | 9 | 50.0 | 12 | 42.9 | 8 | 61.5 | 46 | 51.7 |
| Grade 2 | 2 | 22.2 | 2 | 22.2 | 4 | 22.2 | 2 | 7.1 | 2 | 15.4 | 6 | 6.7 |
| Grade 3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Grade 4 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Grade 5 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Time to first onset, N (%) | | | | | | | | | | | | |
| ≤7 days | 2 | 22.2 | 5 | 55.6 | 7 | 38.9 | 5 | 17.9 | 3 | 23.1 | 20 | 22.5 |
| >7 to ≤14 days | 2 | 22.2 | 1 | 11.1 | 3 | 16.7 | 3 | 10.7 | 7 | 53.8 | 10 | 11.2 |
| >14 to ≤21 days | 0 | 0.0 | 1 | 11.1 | 1 | 5.6 | 1 | 3.6 | 1 | 7.7 | 8 | 9.0 |
| >21 to ≤42 days | 1 | 11.1 | 1 | 11.1 | 2 | 11.1 | 3 | 10.7 | 1 | 7.7 | 7 | 7.9 |
| >42 to ≤63 days | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 3.6 | 1 | 7.7 | 3 | 3.4 |
| >63 to ≤84 days | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.1 |
| >84 to ≤105 days | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.1 |
| >105 to ≤126 days | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| >126 to ≤147 days | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| >147 to ≤168 days | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.1 |
| >168 days | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 3.6 | 0 | 0.0 | 1 | 1.1 |
| No. of occurrences[2] | | | | | | | | | | | | |
| 0 | 4 | 44.4 | 1 | 11.1 | 5 | 27.8 | 14 | 50.0 | 3 | 23.1 | 37 | 41.6 |
| 1 | 3 | 33.3 | 7 | 77.8 | 10 | 55.6 | 12 | 42.9 | 8 | 61.5 | 46 | 51.7 |
| 2 | 0 | 0.0 | 1 | 11.1 | 1 | 5.6 | 0 | 0.0 | 1 | 7.7 | 2 | 2.2 |
| 3 | 1 | 11.1 | 0 | 0.0 | 1 | 5.6 | 1 | 3.6 | 0 | 0.0 | 1 | 1.1 |
| ≥4 | 1 | 11.1 | 0 | 0.0 | 1 | 5.6 | 1 | 3.6 | 1 | 7.7 | 3 | 3.4 |
| Percentage of time experiencing diarrhoea during on-treatment period (%) | | | | | | | | | | | | |
| N | 5 | | 8 | | 13 | | 14 | | 10 | | 52 | |
| Median (range) | 97.2 (0.2 – 98.8) | | 96.1 (10.2 – 99.8) | | 97.2 (0.2 – 99.8) | | 95.8 (0.2 – 100.0) | | 96.1 (10.2 – 99.8) | | 92.3 (0.2 – 100.0) | |
| Percentage of time experiencing Grade ≥3 diarrhoea during on-treatment period (%) | | | | | | | | | | | | |
| N | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| Median (range) | - | | - | | - | | - | | - | | - | |

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

AE：有害事象，BID：1 日 2 回，CTCAE：有害事象共通用語規準，QD：1 日 1 回，SAF：安全性解析対象集団，TS：治験薬を投与された集団，UDAEC：治験依頼者が定義した有害事象カテゴリー
1　2 つ以上のカテゴリーにカウントされた患者がいる可能性がある。
2　本項目での発現とは CTCAE グレードの各変化と定義しており，悪化又は改善とは関与していない。
3　SAF-3 Total には，用法及び用量にかかわらず，Beamion LUNG-1 試験でゾンゲルチニブを投与したすべての患者が含まれている。用法及び用量は，60～360 mg QD 及び 15～150 mg BID であった。

引用元：CTD 5.3.5.2-08_1479-0001 試験_c45076272_Table 15.3.2.1.4: 3～4，CTD 5.3.5.3-04_c45076142_Table 4.17～18

### 2.1.8.2.2　UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見

第 Ib 相コホート 1 – ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群

全体として，ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群で，UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見に該当する有害事象が認められた患者の割合は 33.3%であり，これらの事象が治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された患者の割合は 30.7%であった（表 2.1.8.2.2: 1）。UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見に該当する有害事象のうち，基本語別の発現割合が 10%以上の事象は，AST 増加（22.7%），ALT 増加（21.3%）及び低アルブミン血症（10.7%）であった。UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見に該当する有害事象が認められた多くの患者で，該当事象の最も重い重症度は CTCAE グレード 1（18.7%）又は 2（5.3%）であったが，8.0%の患者ではグレード 3 の事象が認められ，1 名（#[redacted]）はグレード 4 の事象が認められ，DLT 及び DILI の可能性があると判断された。本症例の叙述は［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Section 15.4.3］に，肝機能関連の臨床検査値は［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Section 12.3.1］にそれぞれ記載している。UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見に該当する有害事象の要約（基本語ごとに発現割合を用量群及びグレード別に記載）は，［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.2.1.4: 1］を参照のこと。肝機能関連の臨床検査所見に該当する有害事象の初回発現までの期間は，当該事象が発現した 120 mg QD 群の患者の 3 分の 2 で治験薬投与開始後約 6 週間以内であった（表 2.1.8.2.2: 1）。

UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見に該当する有害事象は，概して一過性であり，47.8%の患者が 4 週未満で回復，68.9%の患者が 8 週未満で回復した［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.2.7_Listing 1.2.9］。UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見に該当する有害事象が認められた患者の大部分（16/25 名，120 mg QD 群全体の 21.3%）で 4 件以上の当該事象の発現がみられた。データカットオフ時点で，少なくとも 1 件の UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見に該当する有害事象が認められた，第 Ib 相コホート 1 の 120 mg QD 群の 14.7%の患者が，直近（最後）に発現した事象から回復していた（表 2.1.8.2.2: 1）。UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見に該当する有害事象に対して治療を必要とした患者は 13.3%，治験薬の投与を中断した患者は 6.7%，治験薬の用量を減量した患者は 4.0%であったが，UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見に該当する有害事象のために治験薬の投与を中止した患者は 1.3%のみであった。全体で，治験薬投与期間中に UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見に該当する有害事象が患者で認められていた

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

期間の割合の中央値（範囲）は，43.7%（3.4～100.0%）であった。グレード 3 以上の該当する有害事象が患者で認められていた期間の割合の中央値（範囲）は，2.4%（1.7～12.9%）であった。

120 mg QD 群の 3 名（4.0%）の患者で，UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見に該当する重篤な有害事象が認められた。1 名（#[redacted]）の患者で認められた該当する重篤な有害事象は生命を脅かすものであり，詳細は［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Section 15.4.3］の症例の叙述に記載している。UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見に該当する有害事象の詳細は，表 2.1.8.2.2: 1 に示す。

第 Ib 相コホート 1 – ゾンゲルチニブ 240 mg QD 群

240 mg QD 群で，少なくとも 1 件の UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見に該当する有害事象が認められた患者の割合は 43.9%であり，これらの事象が治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された患者の割合は 36.8%であった。UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見に該当する有害事象のうち，基本語別の発現割合が 10%以上の事象は，ALT 増加（33.3%），AST 増加（31.6%）及び血中ビリルビン増加（10.5%）であった。UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見に該当する有害事象が認められた多くの患者で，該当事象の最も重い重症度が CTCAE グレード 1（19.3%）又は 2（10.5%）であったが，10.5%の患者でグレード 3 の事象も認められた。また，最も重い重症度がグレード 4 の事象であった患者は 2 名（3.5%）で，これらの事象は入院又は入院の延長に至った重篤な有害事象で，治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された。詳細は［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 12: 33］に記載している。

120 mg QD 群と同様，240 mg QD 群の患者で UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見に該当する有害事象が初めて発現するまでの期間は，当該事象が発現した 240 mg QD 群の患者の 3 分の 2 で投与開始後 6 週間以内であった（表 2.1.8.2.2: 1）。UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見に該当する有害事象は，概して一過性であり，63.4%の患者が 4 週未満で回復，81.7%の患者が 8 週未満で回復，90.2%の患者が 12 週未満で回復した［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.2.7_Listing 1.2.9］。少なくとも 1 件の UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見に該当する有害事象が認められた患者の多く（14/25 名，240 mg QD 群全体の 24.6%）で 4 件以上の当該事象の発現がみられた。データカットオフ時点で，少なくとも 1 件の UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見に該当する有害事象が認められた，第 Ib 相コホート 1 の 240 mg QD 群の 31.6%の患者が，直近（最後）に発現した事象から回復していた。UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見に該当する有害事象に対して治療を必要とした患者は 19.3%，治験薬の投与を中断した患者は 15.8%，治験薬の用量を減量した患者は 10.5%であったが，UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見に該当する有害事象のために治験薬の投与を中止した患者は 1.8%のみであった。

全体で，治験薬投与期間中に UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見に該当する有害事象が患者で認められていた期間の割合の中央値（範囲）は，22.7%（1.6～91.0%）であった。グレード 3 以

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

上の該当する有害事象が患者で認められていた期間の割合の中央値（範囲）は，15.6%（5.5～36.1%）であった。

240 mg QD 群の 4 名（7.0%）の患者で，UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見に該当する重篤な有害事象が認められた。1 名の患者（#[redacted]）で該当する重篤な有害事象は生命を脅かすものと判断され，詳細は［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Section 15.4.3］の症例の叙述に記載している。UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見に該当する有害事象の詳細は，表 2.1.8.2.2: 1 に示す。

コホート 1 – Hy's law 症例

第 Ib 相コホート 1 で，臨床検査データがある 132 名中 3 名（2.3%）（120 mg QD 群 : 1 名，240 mg QD 群 : 2 名）の患者で，Hy's law 症例の基準に該当する一連の臨床検査データが認められた［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Section 12.3.1］。しかしながら，3 名の患者はそれぞれ肝酵素上昇を示す傾向がある他の基礎疾患を有していた。当該 3 名の症例の叙述は［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Saction 15.4.3］に記載している。肝機能検査値の上昇は［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Section 12.3.1］に記載している。

SAF-3

Beamion LUNG-1 試験の全対象集団（SAF-3）のゾンゲルチニブ 120 mg QD 群，240 mg QD 群及び全対象集団の合計での UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見に該当する有害事象を解析したところ，有害事象及びグレード 3 以上の有害事象の発現割合，初回発現までの期間，臨床的処置並びに臨床転帰が，第 Ib 相コホート 1 の 120 mg QD 群及び 240 mg QD 群及び両用量群の合計と同様であった（表 2.1.8.2.2: 1）。SAF-3 で，グレード 4 の UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見に該当する有害事象が認められた患者は 5 名（1.1%）であった。2 名（0.4%）で，治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された，生命を脅かす重篤な有害事象が認められた（薬物性肝障害の疑い，高トランスアミナーゼ血症，ALT 増加及び AST 増加が認められた 120 mg QD 群の 1 名，並びに亜急性肝不全，胆汁うっ滞，ALT 増加及び AST 増加が認められた 240 mg QD 群の 1 名）。詳細は表 2.1.5.2: 3 を参照のこと。UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見に該当する有害事象で致死的事象はなかった。SAF-3 の 240 mg 超 QD 群の結果は，SAF-3 の 240 mg QD 群の結果と同様であった［CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 4.23～24］。

SAF-3 – Hy's law 症例

SAF-3 で，臨床検査データがある 446 名中 6 名（1.3%）の患者で，Hy's law 症例の基準に該当する一連の臨床検査データが認められた（3.1 項）。しかしながら，6 名の患者はそれぞれ肝酵素上昇を示す傾向がある他の基礎疾患を有していた。5 名（コホート 1 : #[redacted]，#[redacted]，#[redacted] ；コホート 3 : #[redacted] ；コホート 4 : #[redacted]）の症例の叙述は［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Saction 15.4.3］に記載している。残りの 1 名

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

（#[redacted]）に関する情報は［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.2.7_Lisiting 1.1.2，CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Listing 8.4.1］を参照のこと。肝機能検査値の上昇は 3.1 項に記載している。

コホート 1 及び SAF-3 – Kaplan-Meier 解析

第 Ib 相コホート 1 の 2 用量群の UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見に該当する有害事象が初めて発現するまでの期間の Kaplan-Meier 曲線の評価により，UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見に該当する有害事象が認められた多くの患者で，投与開始後約 1 カ月以内に発現していることが示された。また，Kaplan-Meier 曲線は 240 mg QD 群の患者で発現率が高いことを示している［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Figure 15.3.2.1.4: 2］。SAF-3 での Kaplan-Meier 曲線［CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Figure 4.26］では，UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見に該当する有害事象の初回発現の時期がコホート 1 と同様であった。また，120 mg QD 群及び 240 mg QD 群で同様の発現率のプロットを示した。

コホート 1 及び SAF-3 – リスク因子解析

第 Ib 相コホート 1 の肝機能関連の臨床検査所見と関連するリスク因子の解析により，グレード 3 以上の肝機能関連の臨床検査所見に対する可能性のあるリスク因子として，「ゾンゲルチニブの投与前 90 日以内の ICI 治療歴」が特定された［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.2.1.4: 10］。また，サブグループ解析で，ICI による治療歴ありの患者（ゾンゲルチニブの投与前 90 日以内）は，ICI による治療歴なしの患者と比較して，グレード 3 以上の肝機能関連の臨床検査所見の発現割合が高いことが示された［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Section 12.1.2.2.9］。Beamion LUNG-1 試験の全対象集団（SAF-3）のリスク因子解析でも，リスク因子として「ゾンゲルチニブの投与前 90 日以内の ICI 治療歴」が示された（ただし，リスク因子の解析対象集団と欠測値が補完された患者を含む解析対象集団の差は顕著ではなかった［14.6% vs. 7.8%］）［CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 4.25］。サブグループ解析では，ICI による治療歴ありの患者（ゾンゲルチニブの投与前 90 日以内）で，ICI による治療歴なしの患者と比較して，肝機能関連の臨床検査所見に該当する有害事象及びその他の肝毒性の評価項目の発現割合が高いことが示された（5.2.3 項及び表 5.2.3: 1 参照）。

第 Ib 相コホート 1 での解析では，アジア地域，女性及びベースライン時の ECOG PS が 1 以上であることは，リスク因子として特定されなかった。その他の解析した変数（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，ベースライン時の食欲不振及びベースライン時のウイルス性肝炎）は，第 Ib 相コホート 1 のリスク因子の解析対象集団では患者数が少ないため結論づけられなかった。より患者数の多い Beamion LUNG-1 試験の全対象集団（SAF-3）では，その他の解析変数のいずれも肝機能関連の臨床検査所見と関連する可能性のあるリスク因子として特定されなかった［CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 4.25］。

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

表 2.1.8.2.2: 1 UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見に該当する有害事象の要約（SAF-1, SAF-2, SAF-3） – TS

| | Zongertinib | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Cohort 1 (SAF-1/SAF-2) | | | | | | All patients treated (SAF-3) | | | | | |
| | 120 mg QD | | 240 mg QD | | Total QD | | 120 mg QD | | 240 mg QD | | Total[2] | |
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Number of patients, N (%) | 75 | 100.0 | 57 | 100.0 | 132 | 100.0 | 245 | 100.0 | 109 | 100.0 | 448 | 100.0 |
| Patients with ≥1 liver related investigations AE, N (%) | 25 | 33.3 | 25 | 43.9 | 50 | 37.9 | 79 | 32.2 | 46 | 42.2 | 156 | 34.8 |
| Drug-related | 23 | 30.7 | 21 | 36.8 | 44 | 33.3 | 61 | 24.9 | 33 | 30.3 | 110 | 24.6 |
| Serious | 3 | 4.0 | 4 | 7.0 | 7 | 5.3 | 10 | 4.1 | 6 | 5.5 | 19 | 4.2 |
| Last outcome, N (%) | | | | | | | | | | | | |
| Recovered | 11 | 14.7 | 18 | 31.6 | 29 | 22.0 | 39 | 15.9 | 25 | 22.9 | 77 | 17.2 |
| Not yet recovered | 14 | 18.7 | 6 | 10.5 | 20 | 15.2 | 39 | 15.9 | 17 | 15.6 | 71 | 15.8 |
| Recovered/resolved with sequelae | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Fatal | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Unknown | 0 | 0.0 | 1 | 1.8 | 1 | 0.8 | 1 | 0.4 | 4 | 3.7 | 8 | 1.8 |
| Clinical consequences, N (%) | | | | | | | | | | | | |
| Permanent discontinuation of zongertinib | 1 | 1.3 | 1 | 1.8 | 2 | 1.5 | 3 | 1.2 | 2 | 1.8 | 6 | 1.3 |
| Dose reduction of zongertinib | 3 | 4.0 | 6 | 10.5 | 9 | 6.8 | 8 | 3.3 | 8 | 7.3 | 18 | 4.0 |
| Dose interruption of zongertinib | 5 | 6.7 | 9 | 15.8 | 14 | 10.6 | 18 | 7.3 | 12 | 11.0 | 37 | 8.3 |
| Therapy required | 10 | 13.3 | 11 | 19.3 | 21 | 15.9 | 26 | 10.6 | 18 | 16.5 | 51 | 11.4 |
| Worst CTCAE grade, N (%) | | | | | | | | | | | | |
| Grade 1 | 14 | 18.7 | 11 | 19.3 | 25 | 18.9 | 42 | 17.1 | 21 | 19.3 | 74 | 16.5 |
| Grade 2 | 4 | 5.3 | 6 | 10.5 | 10 | 7.6 | 20 | 8.2 | 12 | 11.0 | 40 | 8.9 |
| Grade 3 | 6 | 8.0 | 6 | 10.5 | 12 | 9.1 | 15 | 6.1 | 11 | 10.1 | 37 | 8.3 |
| Grade 4 | 1 | 1.3 | 2 | 3.5 | 3 | 2.3 | 2 | 0.8 | 2 | 1.8 | 5 | 1.1 |
| Grade 5 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Time to first onset, N (%) | | | | | | | | | | | | |
| ≤7 days | 2 | 2.7 | 1 | 1.8 | 3 | 2.3 | 6 | 2.4 | 4 | 3.7 | 15 | 3.3 |
| >7 to ≤14 days | 7 | 9.3 | 8 | 14.0 | 15 | 11.4 | 24 | 9.8 | 12 | 11.0 | 41 | 9.2 |
| >14 to ≤21 days | 5 | 6.7 | 4 | 7.0 | 9 | 6.8 | 13 | 5.3 | 6 | 5.5 | 27 | 6.0 |
| >21 to ≤42 days | 3 | 4.0 | 3 | 5.3 | 6 | 4.5 | 9 | 3.7 | 4 | 3.7 | 18 | 4.0 |
| >42 to ≤63 days | 0 | 0.0 | 5 | 8.8 | 5 | 3.8 | 4 | 1.6 | 8 | 7.3 | 18 | 4.0 |
| >63 to ≤84 days | 3 | 4.0 | 3 | 5.3 | 6 | 4.5 | 7 | 2.9 | 4 | 3.7 | 12 | 2.7 |
| >84 to ≤105 days | 1 | 1.3 | 0 | 0.0 | 1 | 0.8 | 2 | 0.8 | 0 | 0.0 | 2 | 0.4 |
| >105 to ≤126 days | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 2 | 0.8 | 2 | 1.8 | 4 | 0.9 |
| >126 to ≤147 days | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 3 | 1.2 | 1 | 0.9 | 4 | 0.9 |
| >147 to ≤168 days | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 4 | 1.6 | 1 | 0.9 | 5 | 1.1 |
| >168 days | 4 | 5.3 | 1 | 1.8 | 5 | 3.8 | 5 | 2.0 | 4 | 3.7 | 10 | 2.2 |
| No. of occurrences[1] | | | | | | | | | | | | |
| 0 | 50 | 66.7 | 32 | 56.1 | 82 | 62.1 | 166 | 67.8 | 63 | 57.8 | 292 | 65.2 |
| 1 | 5 | 6.7 | 5 | 8.8 | 10 | 7.6 | 24 | 9.8 | 11 | 10.1 | 39 | 8.7 |
| 2 | 4 | 5.3 | 5 | 8.8 | 9 | 6.8 | 17 | 6.9 | 11 | 10.1 | 34 | 7.6 |
| 3 | 0 | 0.0 | 1 | 1.8 | 1 | 0.8 | 8 | 3.3 | 2 | 1.8 | 18 | 4.0 |
| ≥4 | 16 | 21.3 | 14 | 24.6 | 30 | 22.7 | 30 | 12.2 | 22 | 20.2 | 65 | 14.5 |
| Percentage of time experiencing liver-related investigations during on-treatment period (%) | | | | | | | | | | | | |
| N | 25 | | 25 | | 50 | | 79 | | 46 | | 156 | |
| Median (range) | 43.7 (3.4 – 100.0) | | 22.7 (1.6 – 91.0) | | 33.6 (1.6 – 100.0) | | 36.4 (0.4 – 100.0) | | 22.5 (1.6 – 100.0) | | 34.6 (0.4 – 100.0) | |
| Percentage of time experiencing Grade ≥3 liver-related investigations during on-treatment period (%) | | | | | | | | | | | | |
| N | 7 | | 8 | | 15 | | 17 | | 13 | | 42 | |
| Median (range) | 2.4 (1.7 – 12.9) | | 15.6 (5.5 – 36.1) | | 6.6 (1.7 – 36.1) | | 6.6 (1.7 – 89.2) | | 10.1 (5.5 – 36.1) | | 7.7 (1.0 – 89.2) | |

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

AE：有害事象，BID：1 日 2 回，CTCAE：有害事象共通用語規準，QD：1 日 1 回，SAF：安全性解析対象集団，TS：治験薬を投与された集団，UDAEC：治験依頼者が定義した有害事象カテゴリー
1　本項目での発現とは CTCAE グレードの各変化と定義しており，悪化又は改善とは関与していない。
2　SAF-3 Total には，用法及び用量にかかわらず，Beamion LUNG-1 試験でゾンゲルチニブを投与したすべての患者が含まれている。用法及び用量は，60～360 mg QD 及び 15～150 mg BID であった。

引用元：CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 12:24，CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 4.23～24

**日本人集団**

第 Ib 相コホート 1 – ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群

第 Ib 相コホート 1 のゾンゲルチニブ 120 mg QD 群の日本人集団で，UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見に該当する有害事象が認められた患者は 3 名（33.3%）であり，すべての事象が治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された（表 2.1.8.2.2: 2）。UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見に該当する有害事象のうち，日本人集団で 2 名以上にみられた基本語別の事象は，ALT 増加（33.3%）及び AST 増加（33.3%）であった。日本人集団での UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見に該当する有害事象の最も重い重症度は CTCAE グレード 1 であった患者は 2 名（22.2%）であったが，1 名（11.1%）でグレード 3 の事象も認められた。日本人集団での UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見に該当する有害事象の要約（基本語ごとに発現割合を用量群及びグレード別に記載）は，［CTD 5.3.5.2-08_1479-0001 試験_c45076272_Table 15.3.2.1.4: 1］を参照のこと。肝機能関連の臨床検査所見に該当する有害事象の発現までの初回期間は，120 mg QD 群の日本人患者の 3 名全員で治験薬投与開始後約 6 週間以内であった（表 2.1.8.2.2: 2）。

UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見に該当する有害事象は，1 名の患者が 8 週未満で回復した［CTD 5.3.5.2-15_1479-0001 試験_c45076279_Listing 1.2.9］。UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見に該当する有害事象が認められた患者のうち，4 件以上の当該事象の発現がみられた患者は 1 名であった。データカットオフ時点で，少なくとも 1 件の UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見に該当する有害事象が認められた，第 Ib 相コホート 1 の 1 名（11.1%）の患者が，直近（最後）に発現した事象から回復していた（表 2.1.8.2.2: 2）。UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見に該当する有害事象に対して治療を必要とした患者，治験薬の投与を中断した患者，及び治験薬の用量を減量した患者は 1 名（11.1%）であったが，UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見に該当する有害事象のために治験薬の投与を中止した患者はいなかった。全体で，治験薬投与期間中に UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見に該当する有害事象が患者で認められていた期間の割合の中央値（範囲）は，75.0%（38.6～95.4%）であった。グレード 3 以上の該当する有害事象が認められた患者での発現期間の割合は，2.4%であった。

UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見に該当する重篤な有害事象は認められなかった。UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見に該当する有害事象の詳細は，（表 2.1.8.2.2: 2）に示す。

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

第 Ib 相コホート 1 – ゾンゲルチニブ 240 mg QD 群

第 Ib 相コホート 1 の 240 mg QD 群の日本人集団で，UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見に該当する有害事象が認められた患者は 1 名（11.1%）であり，これらの事象が治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された患者も 1 名（11.1%）であった（表 2.1.8.2.2: 2）。当該患者でみられた UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見に該当する有害事象は，1 件のグレード 1 の ALT 増加であり，治験薬投与開始後 7 日以内に発現し，発現から 8 日後に回復した。当該事象に対して臨床的処置は行わなかった［CTD 5.3.5.2-15_1479-0001 試験_c45076279_Listing 1.2.9］。日本人集団での UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見に該当する有害事象の要約（基本語ごとに発現割合を用量群及びグレード別に記載）は，［CTD 5.3.5.2-08_1479-0001 試験_c45076272_Table 15.3.2.1.4: 1］を参照のこと。

240 mg QD 群の患者では，UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見に該当する重篤な有害事象が認められなかった。UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見に該当する有害事象の詳細は，（表 2.1.8.2.2: 2）に示す。

SAF-3

Beamion LUNG-1 試験の全対象集団（SAF-3）のうちの日本人集団で，UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見に該当する有害事象を解析したところ，有害事象及びグレード 3 以上の有害事象の発現割合，初回発現までの期間，臨床的処置並びに臨床転帰が，第 Ib 相コホート 1 の投与群の合計と同様であった（表 2.1.8.2.2: 2）。グレード 4 の UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見に該当する有害事象が認められた患者はいなかった。1 名（1.1%）で重篤な有害事象が認められた。UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見に該当する有害事象で致死的事象はなかった。

コホート 1 及び SAF-3 – Hy's law 症例

第 Ib 相コホート 1 の日本人集団で，Hy’s law 症例の基準に該当した日本人患者はいなかった［CTD 5.3.5.2-08_1479-0001 試験_c45076272_Figure 15.3.2.2: 1～2］。また，SAF-3 の日本人集団でも，Hy’s law 症例の基準に該当した日本人患者はいなかった［CTD 5.3.5.3-04_c45076142_Figure 5.8～9］。

非日本人集団での，UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見に該当する有害事象の発現割合の詳細は［CTD 5.3.5.2-19_1479-0001 試験 _c45076283_Table 15.3.2.1.4: 8 ～ 9 , CTD 5.3.5.3-06_c45076144_Table 4.23～24］を参照のこと。

第 Ib 相コホート 1 全体では，UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見に該当する有害事象（基本語）のうち，発現割合が全体集団と比較して日本人集団で高かった事象はなかった。

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

表 2.1.8.2.2: 2 UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見に該当する有害事象の要約（SAF-1, SAF-2, SAF-3）（日本人集団） – TS

| | Zongertinib | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Cohort 1 (SAF-1/SAF-2) | | | | | | All patients treated (SAF-3) | | | | | |
| | 120 mg QD | | 240 mg QD | | Total QD | | 120 mg QD | | 240 mg QD | | Total[2] | |
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Number of patients, N (%) | 9 | 100.0 | 9 | 100.0 | 18 | 100.0 | 28 | 100.0 | 13 | 100.0 | 89 | 100.0 |
| Patients with ≥1 liver related investigations AE, N (%) | 3 | 33.3 | 1 | 11.1 | 4 | 22.2 | 8 | 28.6 | 2 | 15.4 | 18 | 20.2 |
| Drug-related | 3 | 33.3 | 1 | 11.1 | 4 | 22.2 | 5 | 17.9 | 1 | 7.7 | 10 | 11.2 |
| Serious | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.1 |
| Last outcome, N (%) | | | | | | | | | | | | |
| Recovered | 2 | 22.2 | 1 | 11.1 | 3 | 16.7 | 6 | 21.4 | 1 | 7.7 | 9 | 10.1 |
| Not yet recovered | 1 | 11.1 | 0 | 0.0 | 1 | 5.6 | 2 | 7.1 | 1 | 7.7 | 8 | 9.0 |
| Recovered/resolved with sequelae | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Fatal | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Unknown | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.1 |
| Clinical consequences, N (%) | | | | | | | | | | | | |
| Permanent discontinuation of zongertinib | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.1 |
| Dose reduction of zongertinib | 1 | 11.1 | 0 | 0.0 | 1 | 5.6 | 2 | 7.1 | 0 | 0.0 | 3 | 3.4 |
| Dose interruption of zongertinib | 1 | 11.1 | 0 | 0.0 | 1 | 5.6 | 2 | 7.1 | 0 | 0.0 | 6 | 6.7 |
| Therapy required | 1 | 11.1 | 0 | 0.0 | 1 | 5.6 | 1 | 3.6 | 0 | 0.0 | 5 | 5.6 |
| Worst CTCAE grade, N (%) | | | | | | | | | | | | |
| Grade 1 | 2 | 22.2 | 1 | 11.1 | 3 | 16.7 | 3 | 10.7 | 1 | 7.7 | 5 | 5.6 |
| Grade 2 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 3 | 10.7 | 0 | 0.0 | 4 | 4.5 |
| Grade 3 | 1 | 11.1 | 0 | 0.0 | 1 | 5.6 | 2 | 7.1 | 1 | 7.7 | 9 | 10.1 |
| Grade 4 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Grade 5 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Time to first onset, N (%) | | | | | | | | | | | | |
| ≤7 days | 0 | 0.0 | 1 | 11.1 | 1 | 5.6 | 0 | 0.0 | 1 | 7.7 | 1 | 1.1 |
| >7 to ≤14 days | 1 | 11.1 | 0 | 0.0 | 1 | 5.6 | 4 | 14.3 | 0 | 0.0 | 5 | 5.6 |
| >14 to ≤21 days | 1 | 11.1 | 0 | 0.0 | 1 | 5.6 | 1 | 3.6 | 0 | 0.0 | 4 | 4.5 |
| >21 to ≤42 days | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 3.6 | 0 | 0.0 | 4 | 4.5 |
| >42 to ≤63 days | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 3.6 | 0 | 0.0 | 2 | 2.2 |
| >63 to ≤84 days | 1 | 11.1 | 0 | 0.0 | 1 | 5.6 | 1 | 3.6 | 0 | 0.0 | 1 | 1.1 |
| >84 to ≤105 days | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| >105 to ≤126 days | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| >126 to ≤147 days | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| >147 to ≤168 days | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| >168 days | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 7.7 | 1 | 1.1 |
| No. of occurrences[1] | | | | | | | | | | | | |
| 0 | 6 | 66.7 | 8 | 88.9 | 14 | 77.8 | 20 | 71.4 | 11 | 84.6 | 71 | 79.8 |
| 1 | 0 | 0.0 | 1 | 11.1 | 1 | 5.6 | 3 | 10.7 | 1 | 7.7 | 5 | 5.6 |
| 2 | 2 | 22.2 | 0 | 0.0 | 2 | 11.1 | 2 | 7.1 | 0 | 0.0 | 5 | 5.6 |
| 3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 3.6 | 1 | 7.7 | 5 | 5.6 |
| ≥4 | 1 | 11.1 | 0 | 0.0 | 1 | 5.6 | 2 | 7.1 | 0 | 0.0 | 3 | 3.4 |
| Percentage of time experiencing liver-related investigations during on-treatment period (%) | | | | | | | | | | | | |
| N | 3 | | 1 | | 4 | | 8 | | 2 | | 18 | |
| Median (range) | 75.0 (38.6 – 95.4) | | 3.8 (3.8 – 3.8) | | 56.8 (3.8 – 95.4) | | 58.9 (11.8 – 95.4) | | 6.1 (3.8 – 8.4) | | 47.5 (2.1 – 95.4) | |
| Percentage of time experiencing Grade ≥3 liver-related investigations during on-treatment period (%) | | | | | | | | | | | | |
| N | 1 | | 0 | | 1 | | 2 | | 1 | | 9 | |
| Median (range) | 2.4 (2.4 – 2.4) | | 0 | | 2.4 (2.4 – 2.4) | | 4.3 (2.4 – 6.1) | | 7.7 (7.7 – 7.7) | | 7.7 (1.0 – 80.6) | |

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

AE：有害事象，BID：1 日 2 回，CTCAE：有害事象共通用語規準，QD：1 日 1 回，SAF：安全性解析対象集団，TS：治験薬を投与された集団，UDAEC：治験依頼者が定義した有害事象カテゴリー
1 本項目での発現とは CTCAE グレードの各変化と定義しており，悪化又は改善とは関与していない。
2 SAF-3 Total には，用法及び用量にかかわらず，Beamion LUNG-1 試験でゾンゲルチニブを投与したすべての患者が含まれている。用法及び用量は，60～360 mg QD 及び 15～150 mg BID であった。

引用元：CTD 5.3.5.2-08_1479-0001 試験_c45076272_Table 15.3.2.1.4: 8～9，CTD 5.3.5.3-04_c45076142_Table 4.23～24

### 2.1.8.2.3 UDAEC の発疹

第 Ib 相コホート 1 – ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群

第 Ib 相コホート 1 のゾンゲルチニブ 120 mg QD 群で，UDAEC の発疹に該当する有害事象が認められた患者は 33.3%であり，これらの事象が治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された患者は 30.7%であった（表 2.1.8.2.3: 1）。UDAEC の発疹に該当する有害事象は概してグレード 1（21.3%）又は 2（10.7%）であった。1 名の患者（1.3%）でグレード 3 の事象が認められ，グレード 4 の事象が認められた患者はいなかった。5%以上の患者でみられた基本語は，発疹（24.0%）であった。UDAEC の発疹に該当する有害事象の要約（基本語ごとに発現割合を用量群及びグレード別に記載）は，［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.2.1.4: 1］を参照のこと。

120 mg QD 群で，UDAEC の発疹に該当する有害事象により治験薬の投与中止又は用量減量に至った患者はいなかった。治療を必要とした UDAEC の発疹に該当する有害事象の発現割合は，21.3%であった。また，治験薬の投与中断を必要とした患者は 5.3%であった。表 2.1.8.2.3: 1 に示すデータ及び UDAEC の発疹に該当する有害事象の初回発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線の評価［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Figure 15.3.2.1.4: 3］は，該当する有害事象を発現した患者の約半数で，治験薬の投与開始後 2 週間以内に事象の発現が認められ，患者の 5 分の 1 では治験薬の投与開始後約 3 カ月より後に事象の発現が認められたことを示していた。全体で，治験薬投与期間中に UDAEC の発疹に該当する有害事象を発現した期間の割合の中央値（範囲）は，21.1%（2.2～98.8%）であった。UDAEC の発疹に該当する有害事象のうち，グレード 3 の事象を発現した 1 名の患者では，治験薬投与期間中の該当事象の発現期間の割合は 1.7%であった。UDAEC の発疹に該当する有害事象の詳細は，表 2.1.8.2.3: 1 を参照のこと。PRO-CTCAE の項目である発疹，皮膚の痒み，肌の乾燥についても評価し，53.3%の患者が発疹は報告しなかった。また，ほとんどの患者が，皮膚の痒み若しくは肌の乾燥に関して，症状を報告しなかった，又は軽度の症状を報告した［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.2.2.3: 11］。

第 Ib 相コホート 1 – ゾンゲルチニブ 240 mg QD 群

第 Ib 相コホート 1 のゾンゲルチニブ 240 mg QD 群で，UDAEC の発疹に該当する有害事象が少なくとも 1 件認められた患者は 35.1%であり，これらの事象が認められた患者のうち，ほとんどすべての患者（240 mg QD 群全体の 33.3%）が治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された（表 2.1.8.2.3: 1）。UDAEC の発疹に該当する有害事象のすべてが，CTCAE グレード 1

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

（21.1%）又は 2（14.0%）であり，グレード 3 又は 4 の事象が認められた患者はいなかった。5%以上の患者でみられた UDAEC の発疹に該当する有害事象（基本語）は，発疹（14.0%），斑状丘疹状皮疹（10.5%），ざ瘡様皮膚炎（7.0%）及び膿疱性皮疹（5.3%）であった。

240 mg QD 群で，UDAEC の発疹に該当する有害事象により治験薬の投与中止，投与中断又は用量減量に至った患者はいなかった。240 mg QD 群で，UDAEC の発疹に該当する有害事象のために治療を必要とした患者は 28.1%であった。Kaplan-Meier 曲線による UDAEC の発疹に該当する有害事象の初回発現までの期間の評価及び表 2.1.8.2.3: 1 に示すデータにより，該当する有害事象を発現した患者の約半数で，治験薬の投与開始後 2 週間以内に該当する事象の発現が認められ，患者の 5 分の 1 では治験薬の投与開始後 3 カ月より後に事象の発現が認められていることが示された。全体で，治験薬投与期間中に UDAEC の発疹に該当する有害事象を発現した期間の割合の中央値（範囲）は，28.0%（1.7～98.6%）であった。UDAEC の発疹に該当する有害事象の詳細は，表 2.1.8.2.3: 1 を参照のこと。

SAF-3

Beamion LUNG-1 試験の全対象集団（SAF-3）のゾンゲルチニブ 120 mg QD 群，240 mg QD 群及び全対象集団の合計での UDAEC の発疹に該当する有害事象を解析したところ，有害事象の発現割合が，第 Ib 相コホート 1 の各用量群よりも低かった（表 2.1.8.2.3: 1）。ただし，コホート 1 同様，SAF-3 の 120 mg QD 群及び 240 mg QD 群で認められた UDAEC の発疹に該当する有害事象はほとんどすべてがグレード 1 又は 2 であった。SAF-3 の 120 mg QD 群と 240 mg QD 群では，UDAEC の発疹の発現率は同程度であった［CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Figure 4.38］。

第 Ib 相コホート 1 と同様に，SAF-3 で UDAEC の発疹に該当する有害事象を発現した患者の約 3 分の 2 が治療を必要とし，治療を受けた患者の割合は SAF-3 の 120 mg QD 群と 240 mg QD 群で同程度であった。SAF-3 の全対象集団の合計では，UDAEC の発疹に該当する有害事象の臨床的処置には，治験薬の用量減量（0.2%）及び投与中断（1.1%）が含まれたが，投与中止はなかった。該当する事象の初回発現までの期間は，治験対象集団を通じて著しく様々であった（7 日未満から 168 日超）（表 2.1.8.2.3: 1）。

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

表 2.1.8.2.3: 1 UDAEC の発疹に該当する有害事象の要約 – SAF-1, SAF-2, SAF-3 – TS

| | Zongertinib | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Cohort 1 (SAF-1/SAF-2) | | | | | | All patients treated (SAF-3) | | | | | |
| | 120 mg QD | | 240 mg QD | | Total QD | | 120 mg QD | | 240 mg QD | | Total[2] | |
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| No. of patients, N (%) | 75 | 100.0 | 57 | 100.0 | 132 | 100.0 | 245 | 100.0 | 109 | 100.0 | 448 | 100.0 |
| No. of patients with ≥1 rash AE, N (%) | 25 | 33.3 | 20 | 35.1 | 45 | 34.1 | 59 | 24.1 | 31 | 28.4 | 116 | 25.9 |
| Drug-related | 23 | 30.7 | 19 | 33.3 | 42 | 31.8 | 54 | 22.0 | 27 | 24.8 | 100 | 22.3 |
| Serious | 1 | 1.3 | 0 | 0.0 | 1 | 0.8 | 1 | 0.4 | 0 | 0.0 | 1 | 0.2 |
| Last outcome, N (%) | | | | | | | | | | | | |
| Recovered | 17 | 22.7 | 10 | 17.5 | 27 | 20.5 | 34 | 13.9 | 14 | 12.8 | 63 | 14.1 |
| Not yet recovered | 8 | 10.7 | 9 | 15.8 | 17 | 12.9 | 25 | 10.2 | 14 | 12.8 | 50 | 11.2 |
| Recovered/resolved with sequelae | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Fatal | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Unknown | 0 | 0.0 | 1 | 1.8 | 1 | 0.8 | 0 | 0.0 | 3 | 2.8 | 3 | 0.7 |
| Clinical consequences, N (%) | | | | | | | | | | | | |
| Permanent discontinuation of zongertinib | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Dose reduction of zongertinib | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.2 |
| Dose interruption of zongertinib | 4 | 5.3 | 0 | 0.0 | 4 | 3.0 | 4 | 1.6 | 0 | 0.0 | 5 | 1.1 |
| Therapy required | 16 | 21.3 | 16 | 28.1 | 32 | 24.2 | 37 | 15.1 | 22 | 20.2 | 79 | 17.6 |
| Worst CTCAE grade, N (%) | | | | | | | | | | | | |
| Grade 1 | 16 | 21.3 | 12 | 21.1 | 28 | 21.2 | 45 | 18.4 | 22 | 20.2 | 88 | 19.6 |
| Grade 2 | 8 | 10.7 | 8 | 14.0 | 16 | 12.1 | 13 | 5.3 | 9 | 8.3 | 25 | 5.6 |
| Grade 3 | 1 | 1.3 | 0 | 0.0 | 1 | 0.8 | 1 | 0.4 | 0 | 0.0 | 3 | 0.7 |
| Grade 4 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Grade 5 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Time to first onset, N (%) | | | | | | | | | | | | |
| ≤7 days | 4 | 5.3 | 5 | 8.8 | 9 | 6.8 | 9 | 3.7 | 6 | 5.5 | 17 | 3.8 |
| >7 to ≤14 days | 7 | 9.3 | 6 | 10.5 | 13 | 9.8 | 14 | 5.7 | 7 | 6.4 | 32 | 7.1 |
| >14 to ≤21 days | 5 | 6.7 | 2 | 3.5 | 7 | 5.3 | 8 | 3.3 | 3 | 2.8 | 14 | 3.1 |
| >21 to ≤42 days | 2 | 2.7 | 3 | 5.3 | 5 | 3.8 | 8 | 3.3 | 7 | 6.4 | 17 | 3.8 |
| >42 to ≤63 days | 2 | 2.7 | 0 | 0.0 | 2 | 1.5 | 5 | 2.0 | 3 | 2.8 | 9 | 2.0 |
| >63 to ≤84 days | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 2 | 0.8 | 0 | 0.0 | 2 | 0.4 |
| >84 to ≤105 days | 1 | 1.3 | 2 | 3.5 | 3 | 2.3 | 4 | 1.6 | 2 | 1.8 | 6 | 1.3 |
| >105 to ≤126 days | 1 | 1.3 | 0 | 0.0 | 1 | 0.8 | 1 | 0.4 | 0 | 0.0 | 2 | 0.4 |
| >126 to ≤147 days | 1 | 1.3 | 1 | 1.8 | 2 | 1.5 | 1 | 0.4 | 1 | 0.9 | 2 | 0.4 |
| >147 to ≤168 days | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 4 | 1.6 | 0 | 0.0 | 7 | 1.6 |
| >168 days | 2 | 2.7 | 1 | 1.8 | 3 | 2.3 | 3 | 1.2 | 2 | 1.8 | 8 | 1.8 |
| No. of occurrences[1] | | | | | | | | | | | | |
| 0 | 50 | 66.7 | 37 | 64.9 | 87 | 65.9 | 186 | 75.9 | 78 | 71.6 | 332 | 74.1 |
| 1 | 15 | 20.0 | 13 | 22.8 | 28 | 21.2 | 44 | 18.0 | 20 | 18.3 | 82 | 18.3 |
| 2 | 7 | 9.3 | 4 | 7.0 | 11 | 8.3 | 12 | 4.9 | 7 | 6.4 | 22 | 4.9 |
| 3 | 3 | 4.0 | 0 | 0.0 | 3 | 2.3 | 3 | 1.2 | 1 | 0.9 | 7 | 1.6 |
| ≥4 | 0 | 0.0 | 3 | 5.3 | 3 | 2.3 | 0 | 0.0 | 3 | 2.8 | 5 | 1.1 |
| Percentage of time experiencing rash AE during on-treatment period (%) | | | | | | | | | | | | |
| N | 25 | | 20 | | 45 | | 59 | | 31 | | 116 | |
| Median (range) | 21.1 (2.2 – 98.8) | | 28.0 (1.7 – 98.6) | | 23.2 (1.7 – 98.8) | | 22.2 (2.0 – 98.8) | | 29.2 (1.4 – 98.6) | | 25.0 (0.6 – 98.8) | |
| Percentage of time experiencing Grade ≥3 rash AE during on-treatment period (%) | | | | | | | | | | | | |
| N | 1 | | 0 | | 1 | | 1 | | 0 | | 3 | |
| Median (range) | 1.7 (1.7 – 1.7) | | - | | 1.7 (1.7 – 1.7) | | 1.7 (1.7 – 1.7) | | - | | 1.7 (1.4 – 6.4) | |

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

AE：有害事象，BID：1 日 2 回，CTCAE：有害事象共通用語規準，QD：1 日 1 回，SAF：安全性解析対象集団，TS：治験薬を投与された集団，UDAEC：治験依頼者が定義した有害事象カテゴリー
1　本項目での発現とは CTCAE グレードの各変化と定義しており，悪化又は改善とは関与していない。
2　SAF-3 Total には，用法及び用量にかかわらず，Beamion LUNG-1 試験でゾンゲルチニブを投与したすべての患者が含まれている。用法及び用量は，60～360 mg QD 及び 15～150 mg BID であった。

引用元：CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 12: 25，CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 4.36～37

**日本人集団**

第 Ib 相コホート 1 – ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群

第 Ib 相コホート 1 のゾンゲルチニブ 120 mg QD 群の日本人集団で，UDAEC の発疹に該当する有害事象が認められた患者は 3 名（16.7%）であり，これらの事象が治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された患者は 2 名（11.1%）であった（表 2.1.8.2.3: 2）。日本人集団での UDAEC の発疹に該当する有害事象はすべてグレード 1（11.1%）又は 2（22.2%）であった。UDAEC の発疹に該当する有害事象のうち，日本人集団の 2 名以上でみられた事象（基本語）は，発疹（2 名，22.2%）であった。日本人集団での UDAEC の発疹に該当する有害事象の要約（基本語ごとに発現割合を用量群及びグレード別に記載）は，［CTD 5.3.5.2-08_1479-0001 試験_c45076272_Table 15.3.2.1.4: 1］を参照のこと。

120 mg QD 群の日本人集団で，UDAEC の発疹に該当する有害事象により治験薬の投与中止又は用量減量に至った患者はいなかった。治療を必要とした UDAEC の発疹に該当する有害事象の発現は，2 名（22.2%）であった。また，治験薬の投与中断を必要とした患者は 2 名（22.2%）であった。表 2.1.8.2.3: 2 に示すデータでは，該当する有害事象を発現した 2 名で，治験薬の投与開始後 3 週間以内に事象の発現が認められたことを示していた。全体で，治験薬投与期間中に UDAEC の発疹に該当する有害事象を発現した期間の割合の中央値（範囲）は，10.3%（2.2～15.4%）であった。日本人集団での UDAEC の発疹に該当する有害事象の詳細は，表 2.1.8.2.3: 2 を参照のこと。

第 Ib 相コホート 1 – ゾンゲルチニブ 240 mg QD 群

第 Ib 相コホート 1 の 240 mg QD 群の日本人集団で，少なくとも 1 件の UDAEC の発疹に該当する有害事象が認められた患者はいなかった（表 2.1.8.2.3: 2）。

SAF-3

Beamion LUNG-1 試験の全対象集団（SAF-3）の日本人集団のうち，ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群，240 mg QD 群及び全対象集団の合計での UDAEC の発疹に該当する有害事象を解析したところ，有害事象の発現割合は，第 Ib 相コホート 1 の各用量群と同程度であった（表 2.1.8.2.3: 2）。また，コホート 1 同様，SAF-3 の各用量群で認められた UDAEC の発疹に該当する有害事象はすべてがグレード 1 又は 2 であった。SAF-3 の日本人集団では，UDAEC の発疹の発現率は 120 mg QD 群で最も高かった［CTD 5.3.5.3-04_c45076142_Figure 4.38］。

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

SAF-3 の日本人集団で, UDAEC の発疹に該当する有害事象を発現した患者のほとんどすべての患者が UDAEC の発疹に該当する有害事象のために治療を必要とした。UDAEC の発疹に該当する有害事象の臨床的処置には，治験薬の投与中断（2.2%，2/89 名）が含まれたが，用量減量及び投与中止はなかった。該当する事象の初回発現までの期間は，治験対象集団を通じて著しく様々であった（7 日未満から 168 日超）（表 2.1.8.2.3: 2）。

非日本人集団での，UDAEC の発疹に該当する有害事象の発現割合の詳細は［CTD 5.3.5.2-19_1479-0001 試験 _c45076283_Table 15.3.2.1.4: 11 ～ 12，CTD 5.3.5.3-06_c45076144_Table 4.36～37］を参照のこと。

第 Ib 相コホート 1 全体では，UDAEC の発疹に該当する有害事象（基本語）のうち，発現割合が全体集団と比較して日本人集団で高かった事象はなかった。

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

表 2.1.8.2.3: 2 UDAEC の発疹に該当する有害事象の要約（SAF-1，SAF-2，SAF-3）（日本人集団） – TS

| | **Zongertinib** | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Cohort 1 (SAF-1/SAF-2)** | | | | | | **All patients treated (SAF-3)** | | | | | |
| | 120 mg QD | | 240 mg QD | | Total QD | | 120 mg QD | | 240 mg QD | | Total[2] | |
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| No. of patients, N (%) | 9 | 100.0 | 9 | 100.0 | 18 | 100.0 | 28 | 100.0 | 13 | 100.0 | 89 | 100.0 |
| No. of patients with ≥1 rash AE, N (%) | 3 | 33.3 | 0 | 0.0 | 3 | 16.7 | 6 | 21.4 | 2 | 15.4 | 17 | 19.1 |
| Drug-related | 2 | 22.2 | 0 | 0.0 | 2 | 11.1 | 4 | 14.3 | 1 | 7.7 | 10 | 11.2 |
| Serious | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Last outcome, N (%) | | | | | | | | | | | | |
| Recovered | 3 | 33.3 | 0 | 0.0 | 3 | 16.7 | 5 | 17.9 | 1 | 7.7 | 9 | 10.1 |
| Not yet recovered | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 3.6 | 1 | 7.7 | 8 | 9.0 |
| Recovered/resolved with sequelae | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Fatal | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Unknown | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Clinical consequences, N (%) | | | | | | | | | | | | |
| Permanent discontinuation of zongertinib | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Dose reduction of zongertinib | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Dose interruption of zongertinib | 2 | 22.2 | 0 | 0.0 | 2 | 11.1 | 2 | 7.1 | 0 | 0.0 | 2 | 2.2 |
| Therapy required | 2 | 22.2 | 0 | 0.0 | 2 | 11.1 | 5 | 17.9 | 2 | 15.4 | 15 | 16.9 |
| Worst CTCAE grade, N (%) | | | | | | | | | | | | |
| Grade 1 | 1 | 11.1 | 0 | 0.0 | 1 | 5.6 | 2 | 7.1 | 1 | 7.7 | 10 | 11.2 |
| Grade 2 | 2 | 22.2 | 0 | 0.0 | 2 | 11.1 | 4 | 14.3 | 1 | 7.7 | 7 | 7.9 |
| Grade 3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Grade 4 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Grade 5 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Time to first onset, N (%) | | | | | | | | | | | | |
| ≤7 days | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 3.6 | 0 | 0.0 | 3 | 3.4 |
| >7 to ≤14 days | 1 | 11.1 | 0 | 0.0 | 1 | 5.6 | 1 | 3.6 | 0 | 0.0 | 4 | 4.5 |
| >14 to ≤21 days | 1 | 11.1 | 0 | 0.0 | 1 | 5.6 | 1 | 3.6 | 0 | 0.0 | 1 | 1.1 |
| >21 to ≤42 days | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 3.6 | 1 | 7.7 | 2 | 2.2 |
| >42 to ≤63 days | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 3.6 | 0 | 0.0 | 2 | 2.2 |
| >63 to ≤84 days | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| >84 to ≤105 days | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| >105 to ≤126 days | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| >126 to ≤147 days | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| >147 to ≤168 days | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.1 |
| >168 days | 1 | 11.1 | 0 | 0.0 | 1 | 5.6 | 1 | 3.6 | 1 | 7.7 | 4 | 4.5 |
| No. of occurrences [1] | | | | | | | | | | | | |
| 0 | 6 | 66.7 | 9 | 100.0 | 15 | 83.3 | 22 | 78.6 | 11 | 84.6 | 72 | 80.9 |
| 1 | 2 | 22.2 | 0 | 0.0 | 2 | 11.1 | 5 | 17.9 | 1 | 7.7 | 13 | 14.6 |
| 2 | 1 | 11.1 | 0 | 0.0 | 1 | 5.6 | 1 | 3.6 | 1 | 7.7 | 3 | 3.4 |
| 3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.1 |
| ≥4 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Percentage of time experiencing rash AE during on-treatment period (%) | | | | | | | | | | | | |
| N | 3 | | 0 | | 3 | | 6 | | 2 | | 17 | |
| Median (range) | 10.3 (2.2 – 15.4) | | - | | 10.3 (2.2 – 15.4) | | 10.0 (2.0 – 15.4) | | 16.8 (2.8 – 30.8) | | 10.7 (1.2 – 94.3) | |
| Percentage of time experiencing Grade ≥3 rash AE during on-treatment period (%) | | | | | | | | | | | | |
| N | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| Median (range) | - | | - | | - | | - | | - | | - | |

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

AE：有害事象，BID：1 日 2 回，CTCAE：有害事象共通用語規準，QD：1 日 1 回，SAF：安全性解析対象集団，TS：治験薬を投与された集団，UDAEC：治験依頼者が定義した有害事象カテゴリー
1　本項目での発現とは CTCAE グレードの各変化と定義しており，悪化又は改善とは関与していない。
2　SAF-3 Total には，用法及び用量にかかわらず，Beamion LUNG-1 試験でゾンゲルチニブを投与したすべての患者が含まれている。用法及び用量は，60～360 mg QD 及び 15～150 mg BID であった。

引用元：CTD 5.3.5.2-08_1479-0001 試験_c45076272_Table 15.3.2.1.4: 11～12，CTD 5.3.5.3-04_c45076142_Table 4.36～37

### 2.1.8.2.4　UDAEC の血液毒性：白血球減少症，血小板減少症，赤血球減少症

UDAEC の白血球減少症

第 Ib 相コホート 1 – ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群

第 Ib 相コホート 1 のゾンゲルチニブ 120 mg QD 群で，UDAEC の白血球減少症に該当する有害事象が認められた患者は 28.0%であり，これらの事象が治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された患者は 21.3%であった（表 2.1.8.2.4: 1）。この用量群での好中球数減少又は好中球減少症の発現割合はそれぞれ 14.7%及び 1.3%（グレード 1 又は 2：それぞれ 12.0%及び 1.3%，グレード 3：それぞれ 2.7%及び 0.0%，グレード 4：いずれも 0.0%）であった。発熱性好中球減少症が認められた患者はいなかった。同様に，リンパ球数減少及びリンパ球減少症の発現割合はそれぞれ 13.3%及び 1.3%（グレード 1 又は 2：それぞれ 8.0%及び 0.0%，グレード 3：それぞれ 5.3%及び 1.3%，グレード 4：いずれも 0.0%）であった。さらに，白血球数減少の発現割合は 13.3%（グレード 1 又は 2：12.0%，グレード 3：1.3%，グレード 4：0%）であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.2.1.4: 1］。

120 mg QD 群で, UDAEC の白血球減少症に該当する有害事象により治験薬の投与を中止した患者はいなかった。UDAEC の白血球減少症に該当する有害事象により治療を必要とした患者は 6.7%であった。また，治験薬の投与中断を必要とした患者は 4.0%，用量減量を必要とした患者は 1.3%であった。表 2.1.8.2.4: 1 に示すデータ及び UDAEC の白血球減少症に該当する有害事象の初回発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線の評価［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Figure 15.3.2.1.4: 5］では，該当する事象を発現した患者の約半数で，治験薬の投与開始後 6 週間以内に事象の発現が認められていた。全体で，治験薬投与期間中に UDAEC の白血球減少症に該当する有害事象を発現した期間の割合の中央値（範囲）は，13.2%（0.6～93.8%）であった。治験薬投与期間中にグレード 3 以上の該当する有害事象を発現した期間の割合の中央値（範囲）は，5.1%（1.5～88.8%）であった。UDAEC の白血球減少症に該当する有害事象の詳細は，表 2.1.8.2.4: 1 を参照のこと。

第 Ib 相コホート 1 – 240 mg QD 群

第 Ib 相コホート 1 のゾンゲルチニブ 240 mg QD 群で，少なくとも 1 件の UDAEC の白血球減少症に該当する有害事象が認められた患者は 22.8%であり，これらの事象が認められた患者のうち，ほとんど（17.5%）の患者が治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された（表 2.1.8.2.4:

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

1）。この用量群で，好中球数減少及び好中球減少症の発現割合はそれぞれ 12.3%及び 1.8%（グレード 1 又は 2：それぞれ 7.0%及び 1.8%，グレード 3：それぞれ 3.5%及び 0.0%，グレード 4：それぞれ 1.8%及び 0.0%）であった。1 名（1.8%）の患者でグレード 3 の発熱性好中球減少症が認められた。また，リンパ球数減少の発現割合は 10.5%（グレード 1 又は 2：7.0%，グレード 3：3.5%，グレード 4：0%）であり，リンパ球減少症は認められなかった。さらに，白血球数減少の発現割合は 7.0%(すべてグレード 2)であった[CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.2.1.4: 1]。

240 mg QD 群で, UDAEC の白血球減少症に該当する有害事象により治験薬の投与を中止した患者はいなかった。UDAEC の白血球減少症に該当する有害事象により治療を必要とした患者は 8.8%であった。また，治験薬の投与中断を必要とした患者は 3.5%，用量減量を必要とした患者は 1.8%であった。表 2.1.8.2.4: 1 に示すデータ及び UDAEC の白血球減少症に該当する有害事象の初回発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線の評価［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Figure 15.3.2.1.4: 5］では，該当する事象を発現した患者の約半数で，治験薬の投与開始後 6 週間以内に事象の発現が認められていた。全体で，治験薬投与期間中に UDAEC の白血球減少症に該当する有害事象を発現した期間の割合の中央値（範囲）は，14.6%（1.2～60.8%）であった。治験薬投与期間中にグレード 3 以上の該当する有害事象を発現した期間の割合の中央値(範囲）は，21.0%（1.2～33.3%）であった。UDAEC の白血球減少症に該当する有害事象の詳細は，表 2.1.8.2.4: 1 を参照のこと。

SAF-3

Beamion LUNG-1 試験の全対象集団（SAF-3）のゾンゲルチニブ 120 mg QD 群，240 mg QD 群及び全対象集団の合計での UDAEC の白血球減少症に該当する有害事象を解析したところ，有害事象の発現割合が，第 Ib 相コホート 1 の各用量群よりも低かった（表 2.1.8.2.4: 1）。コホート 1 同様，SAF-3 の各用量群で認められた UDAEC の発疹に該当する有害事象は最も重い重症度がほとんどの患者でグレード 1 又は 2 であった。SAF-3 の 120 mg QD 群と 240 mg QD 群では，UDAEC の白血球減少症の発現率は非常に類似していた［CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Figure 4.32］。

SAF-3 全体で，患者の 3.3%の患者が発現した UDAEC の白血球減少症に該当する有害事象により治療を必要とした。SAF-3 の全対象集団の合計では，UDAEC の白血球減少症に該当する有害事象の臨床的処置には，治験薬の用量減量（0.4%，2/448 名）及び投与中断（1.3%，6/448 名）が含まれたが，投与中止はなかった。該当する事象の初回発現までの期間は，治験対象集団を通じて著しく様々であった（7 日未満から 168 日超）（表 2.1.8.2.4: 1）。

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

表 2.1.8.2.4: 1 UDAEC の白血球減少症に該当する有害事象の要約 – SAF-1, SAF-2, SAF-3 – TS

| | Zongertinib | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Cohort 1 (SAF-1/SAF-2) | | | | | | All patients treated (SAF-3) | | | | | |
| | 120 mg QD | | 240 mg QD | | Total QD | | 120 mg QD | | 240 mg QD | | Total[2] | |
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| No. of patients, N (%) | 75 | 100.0 | 57 | 100.0 | 132 | 100.0 | 245 | 100.0 | 109 | 100.0 | 448 | 100.0 |
| No. of patients with ≥1 leukopenia AE, N (%) | 21 | 28.0 | 13 | 22.8 | 34 | 25.8 | 37 | 15.1 | 17 | 15.6 | 72 | 16.1 |
| Drug-related | 16 | 21.3 | 10 | 17.5 | 26 | 19.7 | 27 | 11.0 | 12 | 11.0 | 46 | 10.3 |
| Serious | 0 | 0.0 | 2 | 3.5 | 2 | 1.5 | 0 | 0.0 | 2 | 1.8 | 2 | 0.4 |
| Last outcome, N (%) | | | | | | | | | | | | |
| Recovered | 11 | 14.7 | 9 | 15.8 | 20 | 15.2 | 21 | 8.6 | 9 | 8.3 | 39 | 8.7 |
| Not yet recovered | 10 | 13.3 | 4 | 7.0 | 14 | 10.6 | 16 | 6.5 | 7 | 6.4 | 31 | 6.9 |
| Recovered/resolved with sequelae | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Fatal | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Unknown | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.9 | 2 | 0.4 |
| Clinical consequences, N (%) | | | | | | | | | | | | |
| Permanent discontinuation of zongertinib | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Dose reduction of zongertinib | 1 | 1.3 | 1 | 1.8 | 2 | 1.5 | 1 | 0.4 | 1 | 0.9 | 2 | 0.4 |
| Dose interruption of zongertinib | 3 | 4.0 | 2 | 3.5 | 5 | 3.8 | 3 | 1.2 | 2 | 1.8 | 6 | 1.3 |
| Therapy required | 5 | 6.7 | 5 | 8.8 | 10 | 7.6 | 7 | 2.9 | 6 | 5.5 | 15 | 3.3 |
| Worst CTCAE grade, N (%) | | | | | | | | | | | | |
| Grade 1 | 5 | 6.7 | 3 | 5.3 | 8 | 6.1 | 14 | 5.7 | 5 | 4.6 | 20 | 4.5 |
| Grade 2 | 10 | 13.3 | 5 | 8.8 | 15 | 11.4 | 16 | 6.5 | 5 | 4.6 | 34 | 7.6 |
| Grade 3 | 6 | 8.0 | 4 | 7.0 | 10 | 7.6 | 7 | 2.9 | 5 | 4.6 | 15 | 3.3 |
| Grade 4 | 0 | 0.0 | 1 | 1.8 | 1 | 0.8 | 0 | 0.0 | 2 | 1.8 | 3 | 0.7 |
| Grade 5 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Time to first onset, N (%) | | | | | | | | | | | | |
| ≤7 days | 3 | 4.0 | 0 | 0.0 | 3 | 2.3 | 4 | 1.6 | 1 | 0.9 | 10 | 2.2 |
| >7 to ≤14 days | 0 | 0.0 | 2 | 3.5 | 2 | 1.5 | 3 | 1.2 | 2 | 1.8 | 9 | 2.0 |
| >14 to ≤21 days | 5 | 6.7 | 4 | 7.0 | 9 | 6.8 | 9 | 3.7 | 4 | 3.7 | 15 | 3.3 |
| >21 to ≤42 days | 4 | 5.3 | 2 | 3.5 | 6 | 4.5 | 5 | 2.0 | 3 | 2.8 | 10 | 2.2 |
| >42 to ≤63 days | 3 | 4.0 | 1 | 1.8 | 4 | 3.0 | 5 | 2.0 | 1 | 0.9 | 8 | 1.8 |
| >63 to ≤84 days | 2 | 2.7 | 1 | 1.8 | 3 | 2.3 | 4 | 1.6 | 2 | 1.8 | 6 | 1.3 |
| >84 to ≤105 days | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.2 |
| >105 to ≤126 days | 1 | 1.3 | 0 | 0.0 | 1 | 0.8 | 2 | 0.8 | 0 | 0.0 | 3 | 0.7 |
| >126 to ≤147 days | 1 | 1.3 | 0 | 0.0 | 1 | 0.8 | 1 | 0.4 | 1 | 0.9 | 2 | 0.4 |
| >147 to ≤168 days | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 2 | 0.8 | 0 | 0.0 | 2 | 0.4 |
| >168 days | 2 | 2.7 | 3 | 5.3 | 5 | 3.8 | 2 | 0.8 | 3 | 2.8 | 6 | 1.3 |
| No. of occurrences[1] | | | | | | | | | | | | |
| 0 | 54 | 72.0 | 44 | 77.2 | 98 | 74.2 | 208 | 84.9 | 92 | 84.4 | 376 | 83.9 |
| 1 | 8 | 10.7 | 3 | 5.3 | 11 | 8.3 | 16 | 6.5 | 4 | 3.7 | 26 | 5.8 |
| 2 | 4 | 5.3 | 2 | 3.5 | 6 | 4.5 | 8 | 3.3 | 3 | 2.8 | 13 | 2.9 |
| 3 | 1 | 1.3 | 5 | 8.8 | 6 | 4.5 | 3 | 1.2 | 6 | 5.5 | 10 | 2.2 |
| ≥4 | 8 | 10.7 | 3 | 5.3 | 11 | 8.3 | 10 | 4.1 | 4 | 3.7 | 23 | 5.1 |
| Percentage of time experiencing leukopenia AE during on-treatment period (%) | | | | | | | | | | | | |
| N | 21 | | 13 | | 34 | | 37 | | 17 | | 72 | |
| Median (range) | 13.2 (0.6 – 93.8) | | 14.6 (1.2 – 60.8) | | 14.0 (0.6 – 93.8) | | 16.1 (0.6 – 93.8) | | 29.3 (1.2 – 97.9) | | 22.3 (0.6 – 97.9) | |
| Percentage of time experiencing Grade ≥3 leukopenia AE during on-treatment period (%) | | | | | | | | | | | | |
| N | 6 | | 5 | | 11 | | 7 | | 7 | | 18 | |
| Median (range) | 5.1 (1.5 – 88.8) | | 21.0 (1.2 – 33.3) | | 6.0 (1.2 – 88.8) | | 5.4 (1.5 – 88.8) | | 7.6 (1.2 – 33.3) | | 7.3 (1.2 – 88.8) | |

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

AE：有害事象，BID：1 日 2 回，CTCAE：有害事象共通用語規準，QD：1 日 1 回，SAF：安全性解析対象集団，TS：治験薬を投与された集団，UDAEC：治験依頼者が定義した有害事象カテゴリー
1 本項目での発現とは CTCAE グレードの各変化と定義しており，悪化又は改善とは関与していない。
2 SAF-3 Total には，用法及び用量にかかわらず，Beamion LUNG-1 試験でゾンゲルチニブを投与したすべての患者が含まれている。用法及び用量は，60～360 mg QD 及び 15～150 mg BID であった。

引用元：CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 12: 26，CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 4.30～31

**日本人集団**

第 Ib 相コホート 1 – ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群

第 Ib 相コホート 1 のゾンゲルチニブ 120 mg QD 群の日本人集団で，UDAEC の白血球減少症に該当する有害事象が認められた患者は 2 名（22.2%）であり，これらの事象が治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された患者も 2 名（22.2%）であった（表 2.1.8.2.4: 2）。この用量群の日本人集団での好中球数減少は 2 名（22.2%，すべてグレード 3）で認められ，好中球減少症が発現した日本人患者はいなかった。発熱性好中球減少症，リンパ球数減少及びリンパ球減少症が認められた日本人患者はいなかった。同様に，白血球数減少は 1 名（11.1%，グレード 2）で認められ，基本語の白血球減少症が発現した日本人患者はいなかった［CTD 5.3.5.2-08_1479-0001 試験_c45076272_Table 15.3.2.1.4: 1］。

120 mg QD 群の日本人集団で, UDAEC の白血球減少症に該当する有害事象により治験薬の投与を中止した患者はいなかった。UDAEC の白血球減少症に該当する有害事象により治療を必要とした患者はいなかった。また，治験薬の投与中断及び用量減量を必要とした患者もいなかった。表 2.1.8.2.4: 2 に示すデータでは，該当する有害事象を発現した 2 名の患者で，治験薬の投与開始後 3 週間以内に事象の発現が認められていた。全体で，治験薬投与期間中に UDAEC の白血球減少症に該当する有害事象を発現した期間の割合の中央値（範囲）は，11.1%（9.0～13.2%）であった。治験薬投与期間中にグレード 3 以上の該当する有害事象を発現した期間の割合の中央値（範囲）は，2.8%（1.5～4.1%）であった。日本人集団での UDAEC の白血球減少症に該当する有害事象の詳細は，表 2.1.8.2.4: 2 を参照のこと。

第 Ib 相コホート 1 – ゾンゲルチニブ 240 mg QD 群

第 Ib 相コホート 1 のゾンゲルチニブ 240 mg QD 群の日本人集団で，少なくとも 1 件の UDAEC の白血球減少症に該当する有害事象が認められた患者は 1 名（11.1%）であり，この患者で治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された事象が認められた（表 2.1.8.2.4: 2）。この用量群で，好中球数減少が 1 名（11.1%，グレード 3）に認められ，好中球減少症が発現した日本人患者はいなかった。発熱性好中球減少症，リンパ球数減少，リンパ球減少症，白血球数減少及び白血球減少症が認められた日本人患者はいなかった［CTD 5.3.5.2-08_1479-0001 試験_c45076272_Table 15.3.2.1.4: 1］。

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

240 mg QD 群の日本人集団で, UDAEC の白血球減少症に該当する有害事象により治験薬の投与を中止した患者はいなかった。UDAEC の白血球減少症に該当する有害事象により治療を必要とした患者はいなかった。また，治験薬の投与中断を必要とした患者は 1 名（11.1%），用量減量を必要とした患者はいなかった。表 2.1.8.2.4: 2 に示すデータでは，該当する有害事象を発現した患者は，治験薬の投与開始後 24 週間以降に事象の発現が認められていた。治験薬投与期間中に UDAEC の白血球減少症に該当する有害事象を発現した日本人患者での期間の割合は，33.3%であり，治験薬投与期間中にグレード 3 以上の該当する有害事象を発現した期間の割合も，33.3%であった。日本人集団での UDAEC の白血球減少症に該当する有害事象の詳細は，表 2.1.8.2.4: 2 を参照のこと。

SAF-3

日本人集団で，Beamion LUNG-1 試験の全対象集団（SAF-3）のゾンゲルチニブ 120 mg QD 群，240 mg QD 群及び全対象集団の合計での UDAEC の白血球減少症に該当する有害事象を解析したところ，有害事象の発現割合が，第 Ib 相コホート 1 の各用量群よりも低かった（表 2.1.8.2.4: 2）。コホート 1 と異なり，SAF-3 の各用量群で認められた UDAEC の発疹に該当する有害事象は，8 名中 5 名で認められた事象のうち最も重い重症度がグレード 2 であった。SAF-3 の 120 mg QD 群と 240 mg QD 群では，UDAEC の白血球減少症の発現率は類似していたが，240 mg 超 QD 群では発現率が高かった［CTD 5.3.5.3-04_c45076142_Figure 4.32］。

SAF-3 全体で, UDAEC の白血球減少症に該当する有害事象により治療を必要とした患者はいなかった。SAF-3 の全対象集団の合計では，UDAEC の白血球減少症に該当する有害事象の臨床的処置には，治験薬の投与中断（1.1%，1/89 名）が含まれたが，用量減量及び投与中止はなかった。該当する事象の初回発現までの期間は，治験対象集団を通じて著しく様々であった（7 日未満から 168 日超）（表 2.1.8.2.4: 2）。

非日本人集団での，UDAEC の白血球減少症に該当する有害事象の発現割合の詳細は［CTD 5.3.5.2-19_1479-0001 試験 _c45076283_Table 15.3.2.1.4: 15 ～ 16，CTD 5.3.5.3-06_c45076144_Table 4.30～31］を参照のこと。

第 Ib 相コホート 1 全体では，UDAEC の白血球減少症に該当する有害事象（基本語）のうち，発現割合が全体集団と比較して日本人集団で高かった事象はなかった。

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

表 2.1.8.2.4: 2 UDAEC の白血球減少症に該当する有害事象の要約 – SAF-1, SAF-2, SAF-3 – TS（日本人集団）

| | Zongertinib | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Cohort 1 (SAF-1/SAF-2) | | | | | | All patients treated (SAF-3) | | | | | |
| | 120 mg QD | | 240 mg QD | | Total QD | | 120 mg QD | | 240 mg QD | | Total[2] | |
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| No. of patients, N (%) | 9 | 100.0 | 9 | 100.0 | 18 | 100.0 | 28 | 100.0 | 13 | 100.0 | 89 | 100.0 |
| No. of patients with ≥1 leukopenia AE, N (%) | 2 | 22.2 | 1 | 11.1 | 3 | 16.7 | 2 | 7.1 | 1 | 7.7 | 8 | 9.0 |
| Drug-related | 2 | 22.2 | 1 | 11.1 | 3 | 16.7 | 2 | 7.1 | 1 | 7.7 | 7 | 7.9 |
| Serious | 0 | 0.0 | 1 | 11.1 | 1 | 5.6 | 0 | 0.0 | 1 | 7.7 | 1 | 1.1 |
| Last outcome, N (%) | | | | | | | | | | | | |
| Recovered | 2 | 22.2 | 0 | 0.0 | 2 | 11.1 | 2 | 7.1 | 0 | 0.0 | 6 | 6.7 |
| Not yet recovered | 0 | 0.0 | 1 | 11.1 | 1 | 5.6 | 0 | 0.0 | 1 | 7.7 | 2 | 2.2 |
| Recovered/resolved with sequelae | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Fatal | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Unknown | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Clinical consequences, N (%) | | | | | | | | | | | | |
| Permanent discontinuation of zongertinib | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Dose reduction of zongertinib | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Dose interruption of zongertinib | 0 | 0.0 | 1 | 11.1 | 1 | 5.6 | 0 | 0.0 | 1 | 7.7 | 1 | 1.1 |
| Therapy required | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Worst CTCAE grade, N (%) | | | | | | | | | | | | |
| Grade 1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Grade 2 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 5 | 5.6 |
| Grade 3 | 2 | 22.2 | 1 | 11.1 | 3 | 16.7 | 2 | 7.1 | 1 | 7.7 | 3 | 3.4 |
| Grade 4 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Grade 5 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Time to first onset, N (%) | | | | | | | | | | | | |
| ≤7 days | 1 | 11.1 | 0 | 0.0 | 1 | 5.6 | 1 | 3.6 | 0 | 0.0 | 2 | 2.2 |
| >7 to ≤14 days | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 2 | 2.2 |
| >14 to ≤21 days | 1 | 11.1 | 0 | 0.0 | 1 | 5.6 | 1 | 3.6 | 0 | 0.0 | 2 | 2.2 |
| >21 to ≤42 days | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.1 |
| >42 to ≤63 days | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| >63 to ≤84 days | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| >84 to ≤105 days | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| >105 to ≤126 days | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| >126 to ≤147 days | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| >147 to ≤168 days | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| >168 days | 0 | 0.0 | 1 | 11.1 | 1 | 5.6 | 0 | 0.0 | 1 | 7.7 | 1 | 1.1 |
| No. of occurrences[1] | | | | | | | | | | | | |
| 0 | 7 | 77.8 | 8 | 88.9 | 15 | 83.3 | 26 | 92.9 | 12 | 92.3 | 81 | 91.0 |
| 1 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 2 | 2.2 |
| 2 | 1 | 11.1 | 0 | 0.0 | 1 | 5.6 | 1 | 3.6 | 0 | 0.0 | 2 | 2.2 |
| 3 | 0 | 0.0 | 1 | 11.1 | 1 | 5.6 | 0 | 0.0 | 1 | 7.7 | 2 | 2.2 |
| ≥4 | 1 | 11.1 | 0 | 0.0 | 1 | 5.6 | 1 | 3.6 | 0 | 0.0 | 2 | 2.2 |
| Percentage of time experiencing leukopenia AE during on-treatment period (%) | | | | | | | | | | | | |
| N | 2 | | 1 | | 3 | | 2 | | 1 | | 8 | |
| Median (range) | 11.1 (9.0 – 13.2) | | 52.5 (52.5 – 52.5) | | 13.2 (9.0 – 52.5) | | 11.1 (9.0 – 13.2) | | 52.5 (52.5 – 52.5) | | 7.5 (3.1 – 96.0) | |
| Percentage of time experiencing Grade ≥3 leukopenia AE during on-treatment period (%) | | | | | | | | | | | | |
| N | 2 | | 1 | | 3 | | 2 | | 1 | | 3 | |
| Median (range) | 2.8 (1.5 – 4.1) | | 33.3 (33.3 – 33.3) | | 4.1 (1.5 – 33.3) | | 2.8 (1.5 – 4.1) | | 33.3 (33.3 – 33.3) | | 4.1 (1.5 – 33.3) | |

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

AE：有害事象，BID：1 日 2 回，CTCAE：有害事象共通用語規準，QD：1 日 1 回，SAF：安全性解析対象集団，TS：治験薬を投与された集団，UDAEC：治験依頼者が定義した有害事象カテゴリー
1　本項目での発現とは CTCAE グレードの各変化と定義しており，悪化又は改善とは関与していない。
2　SAF-3 Total には，用法及び用量にかかわらず，Beamion LUNG-1 試験でゾンゲルチニブを投与したすべての患者が含まれている。用法及び用量は，60～360 mg QD 及び 15～150 mg BID であった。

引用元：CTD 5.3.5.2-08_1479-0001 試験_c45076272_Table 15.3.2.1.4: 15～16，CTD 5.3.5.3-04_c45076142_Table 4.30～31

UDAEC の血小板減少症

第 Ib 相コホート 1 – ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群

第 Ib 相コホート 1 のゾンゲルチニブ 120 mg QD 群で，UDAEC の血小板減少症に該当する有害事象が認められた患者は 10.7%であり，これらの事象が認められた患者のうち，ほとんど（120 mg QD 群全体の 6.7%）の患者が治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された（表 2.1.8.2.4: 3）。この用量群で認められた該当する事象（基本語）は，血小板数減少（10.7%）のみであり，グレード 1 の発現割合は 6.7%，グレード 2 の発現割合は 4.0%であった。グレード 3 以上の UDAEC の血小板減少症に該当する有害事象は認められなかった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.2.1.4: 1］。

120 mg QD 群で, UDAEC の血小板減少症に該当する有害事象により治験薬の投与中止又は用量減量に至った患者はいなかった。UDAEC の血小板減少症に該当する有害事象により治療（コルチコステロイド，トロンボポエチン受容体作動薬及び血小板輸血の併用）を必要とした患者は 1.3%，投与中断を必要とした患者も 1.3%であった。表 2.1.8.2.4: 3 に示すデータ及び UDAEC の血小板減少症に該当する有害事象の初回発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線の評価［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Figure 15.3.2.1.4: 5］では，該当する事象の初回発現までの期間は患者間で様々であることが示されたが，該当する有害事象を発現した患者の約半数で，治験薬の投与開始後 2 週間以内に事象の発現が認められていた。治験薬投与期間中に UDAEC の血小板減少症に該当する有害事象を発現した期間の割合の中央値（範囲）は, 18.2%（1.4～79.5%）であった。UDAEC の血小板減少症に該当する有害事象の詳細は，表 2.1.8.2.4: 3 を参照のこと。

第 Ib 相コホート 1 – ゾンゲルチニブ 240 mg QD 群

第 Ib 相コホート 1 のゾンゲルチニブ 240 mg QD 群で，UDAEC の血小板減少症に該当する有害事象が少なくとも 1 件認められた患者は 7.0%であり，5.3%の患者で治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された当該有害事象が認められた（表 2.1.8.2.4: 3）。この用量群で認められた該当する事象（基本語）は，血小板数減少（5.3%）及び血小板減少症（1.8%）のみであり，グレード 1 の発現割合は 3.5%, グレード 2 の発現割合は 3.5%であった。グレード 3 以上の UDAEC の血小板減少症に該当する有害事象は認められなかった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.2.1.4: 1］。

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

240 mg QD 群で，UDAEC の血小板減少症に該当する有害事象により治験薬の投与中止，用量減量又は投与中断に至った患者はいなかった。1.8%の患者で治療が必要であった。表 2.1.8.2.4: 3 に示すデータ及び UDAEC の血小板減少症に該当する有害事象の初回発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線の評価［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Figure 15.3.2.1.4: 6］では，該当する事象の初回発現までの期間及び発現回数は患者間で様々であることが示された。UDAEC の血小板減少症に該当する有害事象の詳細は，表 2.1.8.2.4: 3 を参照のこと。

SAF-3

Beamion LUNG-1 試験の全対象集団（SAF-3）のゾンゲルチニブ 120 mg QD 群，240 mg QD 群及び全対象集団の合計では，第 Ib 相コホート 1 同様，UDAEC の血小板減少症に該当する有害事象の発現割合が低く，SAF-3 の 120 mg QD 群（5.7%）と 240 mg QD 群（5.5%）で類似していた（表 2.1.8.2.4: 3）。

SAF-3 で, UDAEC の血小板減少症に該当する有害事象により治療を必要とした患者は少なかった（0.9%）。SAF-3 の全対象集団の合計では，UDAEC の白血球減少症に該当する有害事象の臨床的処置が実施された患者の割合は稀であり，治験薬の用量減量は，投与中止及び投与中断に至った割合はそれぞれ 0.2%，0.2%及び 0.9%であった。該当する事象の初回発現までの期間は，治験対象集団を通じて著しく様々であり（7 日未満から 168 日超），該当する事象が発現した患者の約 3 分の 2 で治験薬投与開始後約 2 カ月以内であった（表 2.1.8.2.4: 3）。

SAF-3 では，グレード 3 又は 4 の UDAEC の血小板減少症が 4 名（0.9%）で認められた。4 名すべての患者が他の血球（主に好中球，白血球及びリンパ球）でグレード 2～4 の血球数減少を併発しており，3 名では本事象の発現時点にヘモグロビン値の減少も認められた。4 名中 3 名が，全身化学療法（タキサン及びプラチナ製剤，3 名），モノクローナル抗体（2 名），ペメトレキセド（1 名）並びに FOLFOX 療法（1 名）による治療歴があった。また，2 名では治験薬投与開始前に ICI による治療歴があり，1 名は 6 カ月前にペムブロリズマブ，もう 1 名は 4 年前にペムブロリズマブ及びアテゾリズマブによる治療を受けていた。4 名中 3 名がコルチコステロイドの治療歴があり，トロンボポエチン受容体作動薬（2 名），血小板輸血（2 名）及びヒト正常免疫グロブリン療法（1 名）などの補充療法も受けていた。4 名で出血を伴う事象は認められなかった［CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Listing 8.2.4～5，8.4.1］。

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

表 2.1.8.2.4: 3 UDAEC の血小板減少症に該当する有害事象の要約 – SAF-1, SAF-2, SAF-3 – TS

| | Zongertinib | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Cohort 1 (SAF-1/SAF-2) | | | | | | All patients treated (SAF-3) | | | | | |
| | 120 mg QD | | 240 mg QD | | Total QD | | 120 mg QD | | 240 mg QD | | Total[3] | |
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| No. of patients, N (%) | 75 | 100.0 | 57 | 100.0 | 132 | 100.0 | 245 | 100.0 | 109 | 100.0 | 448 | 100.0 |
| No. of patients with ≥1 thrombocytopenia AE, N (%)[1] | 8 | 10.7 | 4 | 7.0 | 12 | 9.1 | 14 | 5.7 | 6 | 5.5 | 27 | 6.0 |
| Drug-related | 5 | 6.7 | 3 | 5.3 | 8 | 6.1 | 10 | 4.1 | 5 | 4.6 | 21 | 4.7 |
| Serious | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 2 | 1.8 | 2 | 0.4 |
| Last outcome, N (%) | | | | | | | | | | | | |
| Recovered | 5 | 6.7 | 3 | 5.3 | 8 | 6.1 | 7 | 2.9 | 3 | 2.8 | 15 | 3.3 |
| Not yet recovered | 3 | 4.0 | 1 | 1.8 | 4 | 3.0 | 7 | 2.9 | 2 | 1.8 | 11 | 2.5 |
| Recovered/resolved with sequelae | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Fatal | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Unknown | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.9 | 1 | 0.2 |
| Clinical consequences, N (%) | | | | | | | | | | | | |
| Permanent discontinuation of zongertinib | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.9 | 1 | 0.2 |
| Dose reduction of zongertinib | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.2 |
| Dose interruption of zongertinib | 1 | 1.3 | 0 | 0.0 | 1 | 0.8 | 1 | 0.4 | 2 | 1.8 | 4 | 0.9 |
| Therapy required | 1 | 1.3 | 1 | 1.8 | 2 | 1.5 | 2 | 0.8 | 2 | 1.8 | 4 | 0.9 |
| Worst CTCAE grade, N (%) | | | | | | | | | | | | |
| Grade 1 | 5 | 6.7 | 2 | 3.5 | 7 | 5.3 | 10 | 4.1 | 2 | 1.8 | 18 | 4.0 |
| Grade 2 | 3 | 4.0 | 2 | 3.5 | 5 | 3.8 | 4 | 1.6 | 2 | 1.8 | 6 | 1.3 |
| Grade 3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.2 |
| Grade 4 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 2 | 1.8 | 2 | 0.4 |
| Grade 5 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Time to first onset, N (%) | | | | | | | | | | | | |
| ≤7 days | 2 | 2.7 | 1 | 1.8 | 3 | 2.3 | 2 | 0.8 | 1 | 0.9 | 3 | 0.7 |
| >7 to ≤14 days | 2 | 2.7 | 0 | 0.0 | 2 | 1.5 | 3 | 1.2 | 0 | 0.0 | 5 | 1.1 |
| >14 to ≤21 days | 1 | 1.3 | 1 | 1.8 | 2 | 1.5 | 4 | 1.6 | 1 | 0.9 | 7 | 1.6 |
| >21 to ≤42 days | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 2 | 0.4 |
| >42 to ≤63 days | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.4 | 0 | 0.0 | 1 | 0.2 |
| >63 to ≤84 days | 2 | 2.7 | 1 | 1.8 | 3 | 2.3 | 2 | 0.8 | 2 | 1.8 | 5 | 1.1 |
| >84 to ≤105 days | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| >105 to ≤126 days | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.9 | 1 | 0.2 |
| >126 to ≤147 days | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| >147 to ≤168 days | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| >168 days | 1 | 1.3 | 1 | 1.8 | 2 | 1.5 | 2 | 0.8 | 1 | 0.9 | 3 | 0.7 |
| No. of occurrences[2] | | | | | | | | | | | | |
| 0 | 67 | 89.3 | 53 | 93.0 | 120 | 90.9 | 231 | 94.3 | 103 | 94.5 | 421 | 94.0 |
| 1 | 3 | 4.0 | 2 | 3.5 | 5 | 3.8 | 7 | 2.9 | 2 | 1.8 | 14 | 3.1 |
| 2 | 3 | 4.0 | 1 | 1.8 | 4 | 3.0 | 5 | 2.0 | 1 | 0.9 | 6 | 1.3 |
| 3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 2 | 1.8 | 3 | 0.7 |
| ≥4 | 2 | 2.7 | 1 | 1.8 | 3 | 2.3 | 2 | 0.8 | 1 | 0.9 | 4 | 0.9 |
| Percentage of time experiencing thrombocytopenia AE during on-treatment period (%) | | | | | | | | | | | | |
| N | 8 | | 4 | | 12 | | 14 | | 6 | | 27 | |
| Median (range) | 18.2 (1.4 – 79.5) | | 6.7 (1.6 – 84.9) | | 11.8 (1.4 – 84.9) | | 20.0 (1.4 – 91.2) | | 11.8 (1.6 – 84.9) | | 16.7 (0.3 – 91.2) | |
| Percentage of time experiencing Grade ≥3 thrombocytopenia AE during on-treatment period (%) | | | | | | | | | | | | |
| N | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 2 | | 3 | |
| Median (range) | - | | - | | - | | - | | 23.5 (16.7 – 30.3) | | 16.7 (0.5 – 30.3) | |

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

AE：有害事象，BID：1 日 2 回，CTCAE：有害事象共通用語規準，QD：1 日 1 回，SAF：安全性解析対象集団，SMQ：MedDRA 標準検索式，TS：治験薬を投与された集団，UDAEC：治験依頼者が定義した有害事象カテゴリー

1 第 Ib 相コホート 1 の 240 mg QD 群の 1 名（#[redacted]）に発現した免疫性血小板減少症は，基本語の「免疫性血小板減少症」が UDAEC の血小板減少症ではなく，UDAEC の血液毒性に属する SMQ「免疫介在性/自己免疫疾患」の下に分類された事象である。そのため，UDAEC の血液毒性として表 2.1.8.2: 2 には反映されているが，この表では反映されていない。
2 本項目での発現とは CTCAE グレードの各変化と定義しており，悪化又は改善とは関与していない。
3 SAF-3 Total には，用法及び用量にかかわらず，Beamion LUNG-1 試験でゾンゲルチニブを投与したすべての患者が含まれている。用法及び用量は，60～360 mg QD 及び 15～150 mg BID であった。

引用元：CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 12: 27，CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 4.33～34

**日本人集団**

第 Ib 相コホート 1 – ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群

第 Ib 相コホート 1 のゾンゲルチニブ 120 mg QD 群の日本人集団で，UDAEC の血小板減少症に該当する有害事象が認められた患者は 1 名（11.1%）であり，この患者で治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された事象が認められた（表 2.1.8.2.4: 4）。この用量群の日本人集団で認められた該当する事象（基本語）は，グレード 1 の血小板数減少（1 名，11.1%）のみであった。グレード 3 以上の UDAEC の血小板減少症に該当する有害事象は認められなかった［CTD 5.3.5.2-08_1479-0001 試験_c45076272_Table 15.3.2.1.4: 1］。

120 mg QD 群の日本人集団で, UDAEC の血小板減少症に該当する有害事象により治験薬の投与中止，投与中断又は用量減量に至った患者はいなかった。UDAEC の血小板減少症に該当する有害事象により治療（コルチコステロイド, トロンボポエチン受容体作動薬及び血小板輸血の併用）を必要とした患者はいなかった。UDAEC の血小板減少症に該当する有害事象が認められた 1 名について，表 2.1.8.2.4: 4 に示すデータでは，治験薬の投与開始後 1 週間以内に事象の発現が認められ，治験薬投与期間中に UDAEC の血小板減少症に該当する有害事象を発現した期間の割合は 2.0%であった。日本人集団での UDAEC の血小板減少症に該当する有害事象の詳細は, 表 2.1.8.2.4: 4 を参照のこと。

第 Ib 相コホート 1 – ゾンゲルチニブ 240 mg QD 群

第 Ib 相コホート 1 のゾンゲルチニブ 240 mg QD 群の日本人集団で，UDAEC の血小板減少症に該当する有害事象が少なくとも 1 件認められた患者は 1 名（11.1%）であり，この患者で治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された事象が認められた（表 2.1.8.2.4: 4）。この用量群の日本人集団で認められた該当する事象（基本語）はグレード 2 の血小板数減少（1 名，11.1%）のみであった。グレード 3 以上の UDAEC の血小板減少症に該当する有害事象は認められなかった［CTD 5.3.5.2-08_1479-0001 試験_c45076272_Table 15.3.2.1.4: 1］。

240 mg QD 群の日本人集団で, UDAEC の血小板減少症に該当する有害事象により治験薬の投与中止，用量減量又は投与中断に至った患者はおらず，治療は必要としなかった。UDAEC の血小

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

板減少症に該当する有害事象が認められた 1 名について，表 2.1.8.2.4: 4 に示すデータでは，治験薬の投与開始後 1 週間以内に事象の発現が認められた。日本人集団での UDAEC の血小板減少症に該当する有害事象の詳細は，表 2.1.8.2.4: 4 を参照のこと。

SAF-3

Beamion LUNG-1 試験の全対象集団（SAF-3）のゾンゲルチニブ 120 mg QD 群，240 mg QD 群及び全対象集団の合計では，第 Ib 相コホート 1 同様，UDAEC の血小板減少症に該当する有害事象の発現割合が低く，SAF-3 の 120 mg QD 群（7.1%）と 240 mg QD 群（7.7%）で類似していた（表 2.1.8.2.4: 4）。

SAF-3 で, UDAEC の白血球減少症に該当する有害事象により治療を必要とした患者はいなかった。SAF-3 の全対象集団の合計では，UDAEC の白血球減少症に該当する有害事象の臨床的処置が実施された割合は稀であり，治験薬の用量減量，投与中止，及び投与中断に至った割合はそれぞれ 1.1%（1 名），0.0%，及び 1.1%（1 名）であった。該当する事象の初回発現までの期間は，7 日未満から 21 日未満であり, すべての患者で治験薬投与開始後約 2 カ月以内であった（表 2.1.8.2.4: 4）。

SAF-3 の日本人集団では，グレード 3 又は 4 の血小板減少症が 2 名（2.2%）に認められた。2 名とも他の血球（主に好中球，白血球及びリンパ球）でグレード 2～4 の血球数減少を併発しており，3 名では本事象の発現時点にヘモグロビン値の減少も認められた。2 名で，全身化学療法（タキサン及びプラチナ製剤，2 名），モノクローナル抗体（1 名），並びにペメトレキセド（1 名）による治療歴があった。また，2 名全員で治験薬投与開始前に ICI による治療歴があり，1 名は 6 カ月前にペムブロリズマブ，もう 1 名は 4 年前にペムブロリズマブ及びアテゾリズマブによる治療を受けていた［CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Listing 8.2.4～5，8.4.1］。

非日本人集団での，UDAEC の血小板減少症に該当する有害事象の発現割合の詳細は［CTD 5.3.5.2-19_1479-0001 試験 _c45076283_Table 15.3.2.1.4: 17 ～ 18，CTD 5.3.5.3-06_c45076144_Table 4.33～34］を参照のこと。

第 Ib 相コホート 1 全体では，UDAEC の血小板減少症に該当する有害事象（基本語）のうち，発現割合が全体集団と比較して日本人集団で高かった事象はなかった。

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

表 2.1.8.2.4: 4 UDAEC の血小板減少症に該当する有害事象の要約 – SAF-1, SAF-2, SAF-3 – TS（日本人集団）

| | **Zongertinib** | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Cohort 1 (SAF-1/SAF-2)** | | | | | | **All patients treated (SAF-3)** | | | | | |
| | 120 mg QD | | 240 mg QD | | Total QD | | 120 mg QD | | 240 mg QD | | Total[3] | |
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| No. of patients, N (%) | 9 | 100.0 | 9 | 100.0 | 18 | 100.0 | 28 | 100.0 | 13 | 100.0 | 89 | 100.0 |
| No. of patients with ≥1 thrombocytopenia AE, N (%)[1] | 1 | 11.1 | 1 | 11.1 | 2 | 11.1 | 2 | 7.1 | 1 | 7.7 | 5 | 5.6 |
| Drug-related | 1 | 11.1 | 1 | 11.1 | 2 | 11.1 | 2 | 7.1 | 1 | 7.7 | 5 | 5.6 |
| Serious | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Last outcome, N (%) | | | | | | | | | | | | |
| Recovered | 1 | 11.1 | 0 | 0.0 | 1 | 5.6 | 1 | 3.6 | 0 | 0.0 | 3 | 3.4 |
| Not yet recovered | 0 | 0.0 | 1 | 11.1 | 1 | 5.6 | 1 | 3.6 | 1 | 7.7 | 2 | 2.2 |
| Recovered/resolved with sequelae | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Fatal | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Unknown | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Clinical consequences, N (%) | | | | | | | | | | | | |
| Permanent discontinuation of zongertinib | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Dose reduction of zongertinib | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.1 |
| Dose interruption of zongertinib | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.1 |
| Therapy required | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Worst CTCAE grade, N (%) | | | | | | | | | | | | |
| Grade 1 | 1 | 11.1 | 0 | 0.0 | 1 | 5.6 | 2 | 7.1 | 0 | 0.0 | 3 | 3.4 |
| Grade 2 | 0 | 0.0 | 1 | 11.1 | 1 | 5.6 | 0 | 0.0 | 1 | 7.7 | 1 | 1.1 |
| Grade 3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.1 |
| Grade 4 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Grade 5 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Time to first onset, N (%) | | | | | | | | | | | | |
| ≤7 days | 1 | 11.1 | 1 | 11.1 | 2 | 11.1 | 1 | 3.6 | 1 | 7.7 | 2 | 2.2 |
| >7 to ≤14 days | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.1 |
| >14 to ≤21 days | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 3.6 | 0 | 0.0 | 2 | 2.2 |
| >21 to ≤42 days | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| >42 to ≤63 days | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| >63 to ≤84 days | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| >84 to ≤105 days | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| >105 to ≤126 days | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| >126 to ≤147 days | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| >147 to ≤168 days | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| >168 days | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| No. of occurrences[2] | | | | | | | | | | | | |
| 0 | 8 | 88.9 | 8 | 88.9 | 16 | 88.9 | 26 | 92.9 | 12 | 92.3 | 84 | 94.4 |
| 1 | 1 | 11.1 | 0 | 0.0 | 1 | 5.6 | 2 | 7.1 | 0 | 0.0 | 3 | 3.4 |
| 2 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| 3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.1 |
| ≥4 | 0 | 0.0 | 1 | 11.1 | 1 | 5.6 | 0 | 0.0 | 1 | 7.7 | 1 | 1.1 |
| Percentage of time experiencing thrombocytopenia AE during on-treatment period (%) | | | | | | | | | | | | |
| N | 1 | | 1 | | 2 | | 2 | | 1 | | 5 | |
| Median (range) | 2.0 (2.0 – 2.0) | | 84.9 (84.9 – 84.9) | | 43.4 (2.0 – 84.9) | | 28.3 (2.0 – 54.5) | | 84.9 (84.9 – 84.9) | | 2.1 (1.2 – 84.9) | |
| Percentage of time experiencing Grade ≥3 thrombocytopenia AE during on-treatment period (%) | | | | | | | | | | | | |
| N | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | |
| Median (range) | - | | - | | - | | - | | - | | 0.5 (0.5 – 0.5) | |

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

AE：有害事象，BID：1 日 2 回，CTCAE：有害事象共通用語規準，QD：1 日 1 回，SAF：安全性解析対象集団，TS：治験薬を投与された集団，UDAEC：治験依頼者が定義した有害事象カテゴリー

1 第 Ib 相コホート 1 の 240 mg QD 群の 1 名（#[redacted]）に発現した免疫性血小板減少症は，基本語の「免疫性血小板減少症」が UDAEC の血小板減少症ではなく，UDAEC の血液毒性に属する SMQ「免疫介在性/自己免疫疾患」の下に分類された事象である。そのため，この表では反映されていないが，UDAEC の血液毒性の表（表 2.1.8.2: 6）には反映されている。

2 本項目での発現とは CTCAE グレードの各変化と定義しており，悪化又は改善とは関与していない。

3 SAF-3 Total には，用法及び用量にかかわらず，Beamion LUNG-1 試験でゾンゲルチニブを投与したすべての患者が含まれている。用法及び用量は，60～360 mg QD 及び 15～150 mg BID であった。

引用元：CTD 5.3.5.2-08_1479-0001 試験_c45076272_Table 15.3.2.1.4: 17～18，CTD 5.3.5.3-04_c45076142_Table 4.33～34

UDAEC の赤血球減少症

第 Ib 相コホート 1 – ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群

第 Ib 相コホート 1 のゾンゲルチニブ 120 mg QD 群で，UDAEC の赤血球減少症に該当する有害事象が認められた患者は 21.3%であり，これらの事象が治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された患者は 12.0%であった（表 2.1.8.2.4: 5）。UDAEC の赤血球減少症に該当する有害事象のうち発現が認められた事象（基本語）は貧血のみであった。この用量群で，貧血の有害事象の発現割合は 21.3%であり，グレード 1 の発現割合は 10.7%，グレード 2 の発現割合は 10.7%，グレード 3 以上の貧血が認められた患者はいなかった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.2.1.4: 1］。

120 mg QD 群で，貧血により治験薬の投与中止，用量減量又は投与中断に至った患者はいなかった。貧血のために治療を必要とした患者は 5.3%であった。表 2.1.7.2.4: 3 に示すデータ及び貧血の初回発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線の評価［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Figure 15.3.2.1.4: 4］では，貧血の初回発現までの期間は患者間で様々であることが示された。全体で，治験薬投与期間中に貧血を発現した期間の割合の中央値（範囲）は，14.3%（2.0～95.7%）であった。貧血に関する詳細なデータは，表 2.1.8.2.4: 5 を参照のこと。

第 Ib 相コホート 1 – ゾンゲルチニブ 240 mg QD 群

第 Ib 相コホート 1 のゾンゲルチニブ 240 mg QD 群で，UDAEC の赤血球減少症に該当する有害事象のうち，第 Ib 相コホート 1 の 120 mg QD 群同様，この用量群で発現が認められた唯一の事象（基本語）である貧血の発現割合は 38.6%であり，治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された貧血の発現割合は 17.5%であった（表 2.1.8.2.4: 5）。この用量群で，グレード 1 の発現割合は 22.8%，グレード 2 の発現割合は 14.0%，グレード 3 の発現割合は 1.8%であった。グレード 4 の貧血を発現した患者はいなかった。［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.2.1.4: 1］。

240 mg QD 群で，貧血により治験薬の投与中止，用量減量又は投与中断に至った患者はいなかった。貧血のために治療を必要とした患者は 3.5%であった。表 2.1.8.2.4: 5 に示すデータ及び貧血

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

の初回発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線の評価［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Figure 15.3.2.1.4: 5］では，貧血の初回発現までの期間は患者間で様々であることが示された。全体で，治験薬投与期間中に貧血を発現した期間の割合の中央値（範囲）は，20.6%（0.9～98.3%）であった。UDAEC の赤血球減少症に該当する有害事象に関する詳細なデータは，表 2.1.8.2.4: 5 を参照のこと。

SAF-3

Beamion LUNG-1 試験の全対象集団（SAF-3）では，UDAEC の赤血球減少症に該当する主な有害事象は基本語の貧血（21.9%）であり，その他の基本語として赤血球減少症（0.2%）が認められた。貧血に関する SAF-3 データ（120 mg QD 群，240 mg QD 群及び全対象集団の合計）を解析したところ，UDAEC の赤血球減少症に該当する有害事象の発現割合が，第 Ib 相コホート 1 の各用量群よりも低かった（表 2.1.8.2.4: 5）。SAF-3 の各用量群で認められた UDAEC の赤血球減少症に該当する有害事象は大部分がグレード 1 又は 2（SAF-3 の全対象集団の患者の 20.1%）であり，グレード 3 の事象の発現割合は，SAF-3 全体の患者の 2.0%のみであった。SAF-3 の 120 mg QD 群での UDAEC の赤血球減少症に該当する有害事象の発現率は，SAF-3 の 240 mg QD 群での発現率の約半分であった［CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Figure 4.29］。

第 Ib 相コホート 1 と同様に，SAF-3 で UDAEC の赤血球減少症に該当する有害事象に対する治療を必要とした患者は少なかった（4.9%）。該当する事象により治療を受けた患者は，SAF-3 の 120 mg QD 群と 240 mg QD 群で同程度であった。UDAEC の赤血球減少症に該当する有害事象の臨床的処置には，治験薬の用量減量（0.7%）及び投与中断（1.3%）が含まれたが，投与中止はなかった。該当する事象の初回発現までの期間は，治験対象集団を通じて著しく様々であった（7 日未満から 168 日超）が，UDAEC の赤血球減少症に該当する事象が発現した患者の約 3 分の 2 で治験薬投与開始後 1.5 カ月以内であった（表 2.1.8.2.4: 5）。

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

表 2.1.8.2.4: 5 UDAEC の赤血球減少症に該当する有害事象の要約 – SAF-1, SAF-2, SAF-3 – TS

| | **Zongertinib** | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Cohort 1 (SAF-1/SAF-2)** | | | | | | **All patients treated (SAF-3)** | | | | | |
| | 120 mg QD | | 240 mg QD | | Total QD | | 120 mg QD | | 240 mg QD | | Total[2] | |
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| No. of patients, N (%) | 75 | 100.0 | 57 | 100.0 | 132 | 100.0 | 245 | 100.0 | 109 | 100.0 | 448 | 100.0 |
| No. of patients with ≥1 erythropenia AE, N (%) | 16 | 21.3 | 22 | 38.6 | 38 | 28.8 | 41 | 16.7 | 33 | 30.3 | 99 | 22.1 |
| Drug-related | 9 | 12.0 | 10 | 17.5 | 19 | 14.4 | 26 | 10.6 | 16 | 14.7 | 52 | 11.6 |
| Serious | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.4 | 1 | 0.9 | 3 | 0.7 |
| Last outcome, N (%) | | | | | | | | | | | | |
| Recovered | 7 | 9.3 | 12 | 21.1 | 19 | 14.4 | 17 | 6.9 | 15 | 13.8 | 40 | 8.9 |
| Not yet recovered | 9 | 12.0 | 10 | 17.5 | 19 | 14.4 | 23 | 9.4 | 17 | 15.6 | 55 | 12.3 |
| Recovered/resolved with sequelae | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Fatal | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Unknown | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.4 | 1 | 0.9 | 4 | 0.9 |
| Clinical consequences, N (%) | | | | | | | | | | | | |
| Permanent discontinuation of zongertinib | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Dose reduction of zongertinib | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 2 | 0.8 | 1 | 0.9 | 3 | 0.7 |
| Dose interruption of zongertinib | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 2 | 0.8 | 2 | 1.8 | 6 | 1.3 |
| Therapy required | 4 | 5.3 | 2 | 3.5 | 6 | 4.5 | 11 | 4.5 | 6 | 5.5 | 22 | 4.9 |
| Worst CTCAE grade, N (%) | | | | | | | | | | | | |
| Grade 1 | 8 | 10.7 | 13 | 22.8 | 21 | 15.9 | 21 | 8.6 | 18 | 16.5 | 49 | 10.9 |
| Grade 2 | 8 | 10.7 | 8 | 14.0 | 16 | 12.1 | 16 | 6.5 | 11 | 10.1 | 41 | 9.2 |
| Grade 3 | 0 | 0.0 | 1 | 1.8 | 1 | 1.8 | 4 | 1.6 | 4 | 3.7 | 9 | 2.0 |
| Grade 4 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Grade 5 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Time to first onset, N (%) | | | | | | | | | | | | |
| ≤7 days | 1 | 1.3 | 3 | 5.3 | 4 | 3.0 | 2 | 0.8 | 3 | 2.8 | 10 | 2.2 |
| >7 to ≤14 days | 2 | 2.7 | 3 | 5.3 | 5 | 3.8 | 9 | 3.7 | 4 | 3.7 | 17 | 3.8 |
| >14 to ≤21 days | 3 | 4.0 | 6 | 10.5 | 9 | 6.8 | 8 | 3.3 | 9 | 8.3 | 20 | 4.5 |
| >21 to ≤42 days | 2 | 2.7 | 4 | 7.0 | 6 | 4.5 | 7 | 2.9 | 6 | 5.5 | 20 | 4.5 |
| >42 to ≤63 days | 1 | 1.3 | 1 | 1.8 | 2 | 1.5 | 1 | 0.4 | 1 | 0.9 | 2 | 0.4 |
| >63 to ≤84 days | 2 | 2.7 | 1 | 1.8 | 3 | 2.3 | 5 | 2.0 | 3 | 2.8 | 10 | 2.2 |
| >84 to ≤105 days | 0 | 0.0 | 1 | 1.8 | 1 | 0.8 | 0 | 0.0 | 2 | 1.8 | 3 | 0.7 |
| >105 to ≤126 days | 1 | 1.3 | 0 | 0.0 | 1 | 0.8 | 1 | 0.4 | 0 | 0.0 | 2 | 0.4 |
| >126 to ≤147 days | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 2 | 0.8 | 1 | 0.9 | 4 | 0.9 |
| >147 to ≤168 days | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 2 | 0.8 | 0 | 0.0 | 2 | 0.4 |
| >168 days | 4 | 5.3 | 3 | 5.3 | 7 | 5.3 | 4 | 1.6 | 4 | 3.7 | 9 | 2.0 |
| No. of occurrences[1] | | | | | | | | | | | | |
| 0 | 59 | 78.7 | 35 | 61.4 | 94 | 71.2 | 204 | 83.3 | 76 | 69.7 | 349 | 77.9 |
| 1 | 9 | 12.0 | 10 | 17.5 | 19 | 14.4 | 22 | 9.0 | 17 | 15.6 | 54 | 12.1 |
| 2 | 5 | 6.7 | 9 | 15.8 | 14 | 10.6 | 13 | 5.3 | 13 | 11.9 | 30 | 6.7 |
| 3 | 0 | 0.0 | 2 | 3.5 | 2 | 1.5 | 3 | 1.2 | 2 | 1.8 | 6 | 1.3 |
| ≥4 | 2 | 2.7 | 1 | 1.8 | 3 | 2.3 | 3 | 1.2 | 1 | 0.9 | 9 | 2.0 |
| Percentage of time experiencing erythropenia AE during on-treatment period (%) | | | | | | | | | | | | |
| N | 16 | | 22 | | 38 | | 41 | | 33 | | 99 | |
| Median (range) | 14.3 (2.0 – 95.7) | | 20.6 (0.9 – 98.3) | | 15.1 (0.9 – 98.3) | | 37.6 (2.0 –100.0) | | 22.7 (0.9 –98.3) | | 40.1 (0.9 –100.0) | |
| Percentage of time experiencing Grade ≥3 erythropenia AE during on-treatment period (%) | | | | | | | | | | | | |
| N | 0 | | 1 | | 1 | | 4 | | 4 | | 9 | |
| Median (range) | - | | 0.9 (0.9 – 0.9) | | 0.9 (0.9 – 0.9) | | 2.7 (1.0 – 3.5) | | 4.7 (0.9 – 8.4) | | 3.5 (0.9 – 11.2) | |

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

AE：有害事象，BID：1 日 2 回，CTCAE：有害事象共通用語規準，QD：1 日 1 回，SAF：安全性解析対象集団，TS：治験薬を投与された集団，UDAEC：治験依頼者が定義した有害事象カテゴリー
1　本項目での発現とは CTCAE グレードの各変化と定義しており，悪化又は改善とは関与していない。
2　SAF-3 Total には，用法及び用量にかかわらず，Beamion LUNG-1 試験でゾンゲルチニブを投与したすべての患者が含まれている。用法及び用量は，60～360 mg QD 及び 15～150 mg BID であった。

引用元：CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 12: 28，CTD 5.3.5.3-01_c44520018, Table 4.27～28

**日本人集団**

第 Ib 相コホート 1 – ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群

第 Ib 相コホート 1 のゾンゲルチニブ 120 mg QD 群の日本人集団で，UDAEC の赤血球減少症に該当する有害事象が認められた患者は 1 名（11.1%）であり，治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象が認められた患者はいなかった（表 2.1.8.2.4: 6）。UDAEC の赤血球減少症に該当する有害事象のうち発現が認められた事象（基本語）はグレード 2 の貧血のみ（1 名，11.1%）であった［CTD 5.3.5.2-08_1479-0001 試験_c45076272_Table 15.3.2.1.4: 1］。

120 mg QD 群の日本人集団で，貧血により治験薬の投与中止，用量減量又は投与中断に至った患者はいなかった。貧血のために治療を必要とした患者はいなかった。UDAEC の赤血球減少症に該当する貧血が認められた 1 名について，表 2.1.8.2.4: 6 に示すデータでは，治験薬の投与開始後 3 週以内に事象の発現が認められ，治験薬投与期間中に貧血を発現した期間の割合は，5.2%であった。日本人集団での貧血の有害事象に関する詳細なデータは，表 2.1.8.2.4: 6 を参照のこと。

第 Ib 相コホート 1 – ゾンゲルチニブ 240 mg QD 群

第 Ib 相コホート 1 のゾンゲルチニブ 240 mg QD 群の日本人集団で，UDAEC の赤血球減少症に該当する有害事象のうち，第 Ib 相コホート 1 の 120 mg QD 群同様，この用量群で発現が認められた唯一の事象（基本語）である貧血が認められた患者は 3 名（33.3%）であり，貧血が治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された患者は 2 名（22.2%）であった（表 2.1.8.2.4: 6）。この用量群の日本人集団で，グレード 1 の貧血が 1 名（11.1%），グレード 2 の貧血が 2 名（22.2%）に認められ，グレード 3 以上の貧血が認められた患者はいなかった［CTD 5.3.5.2-08_1479-0001 試験_c45076272_Table 15.3.2.1.4: 1］。

240 mg QD 群の日本人集団で，貧血により治験薬の投与中止，用量減量又は投与中断に至った患者はいなかった。貧血のために治療を必要とした患者はいなかった。表 2.1.8.2.4: 6 に示すデータでは，貧血を発現したすべての患者で，治験薬の投与開始後 1.5 カ月以内に事象の発現が認められていた。全体で，治験薬投与期間中に貧血を発現した期間の割合の中央値（範囲）は，35.8%（12.8～59.5%）であった。日本人集団での貧血に関する詳細なデータは，表 2.1.8.2.4: 6 を参照のこと。

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

SAF-3

Beamion LUNG-1 試験の全対象集団（SAF-3）の日本人集団では，UDAEC の赤血球減少症に該当する有害事象は基本語の貧血（16.9%）のみが認められた。貧血に関する日本人集団の SAF-3 データ（120 mg QD 群，240 mg QD 群及び全対象集団の合計）を解析したところ，UDAEC の赤血球減少症に該当する有害事象の発現割合が，第 Ib 相コホート 1 の日本人集団の各用量群よりも低かった（表 2.1.8.2.4: 6）。SAF-3 の各用量群で認められた UDAEC の赤血球減少症に該当する有害事象は大部分がグレード 1 又は 2（SAF-3 の全対象集団の患者の 14.6%）であり，グレード 3 の事象の発現割合は，SAF-3 の全対象集団の患者で 2.2%のみであった。SAF-3 の 120 mg QD 群での UDAEC の赤血球減少症に該当する有害事象の発現率は，SAF-3 の 240 mg QD 群での発現率の約 3 分の 1 であった［CTD 5.3.5.3-04_c45076142_Figure 4.29］。

SAF-3 で UDAEC の赤血球減少症に該当する有害事象に対する治療を必要とした患者は少なかった（3.4%）。該当する事象に対する治療を受けた患者は，SAF-3 の 120 mg QD 群でおらず，SAF-3 の 240 mg QD 群では 1 名（7.7%）であった。UDAEC の赤血球減少症に該当する有害事象の臨床的処置には，治験薬の投与中断（2.2%，2/89 名）が含まれたが，用量減量及び投与中止はなかった。該当する事象の初回発現までの期間は，治験対象集団を通じて様々であった（7 日未満から 168 日超）が，UDAEC の赤血球減少症に該当する事象が発現した患者の 3 分の 2 で治験薬投与開始後 1.5 カ月以内であった（表 2.1.8.2.4: 6）。

非日本人集団での，UDAEC の赤血球減少症に該当する有害事象の発現割合の詳細は［CTD 5.3.5.2-19_1479-0001 試験 _c45076283_Table 15.3.2.1.4: 13 ～ 14，CTD 5.3.5.3-06_c45076144_Table 4.27～28］を参照のこと。

第 Ib 相コホート 1 のゾンゲルチニブ 120 mg QD 群では，UDAEC の赤血球減少症に該当する有害事象（基本語）のうち，発現割合が全体集団と比較して日本人集団で高かった事象はなかった。

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

表 2.1.8.2.4: 6 UDAEC の赤血球減少症に該当する有害事象の要約 – SAF-1, SAF-2, SAF-3 – TS（日本人集団）

| | **Zongertinib** | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Cohort 1 (SAF-1/SAF-2)** | | | | | | **All patients treated (SAF-3)** | | | | | |
| | 120 mg QD | | 240 mg QD | | Total QD | | 120 mg QD | | 240 mg QD | | Total[2] | |
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| No. of patients, N (%) | 9 | 100.0 | 9 | 100.0 | 18 | 100.0 | 28 | 100.0 | 13 | 100.0 | 89 | 100.0 |
| No. of patients with ≥1 erythropenia AE, N (%) | 1 | 11.1 | 3 | 33.3 | 4 | 22.2 | 2 | 7.1 | 4 | 30.8 | 15 | 16.9 |
| Drug-related | 0 | 0.0 | 2 | 22.2 | 2 | 11.1 | 0 | 0.0 | 2 | 15.4 | 9 | 10.1 |
| Serious | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Last outcome, N (%) | | | | | | | | | | | | |
| Recovered | 1 | 11.1 | 2 | 22.2 | 3 | 16.7 | 2 | 7.1 | 2 | 15.4 | 5 | 5.6 |
| Not yet recovered | 0 | 0.0 | 1 | 11.1 | 1 | 5.6 | 0 | 0.0 | 2 | 15.4 | 10 | 11.2 |
| Recovered/resolved with sequelae | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Fatal | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Unknown | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Clinical consequences, N (%) | | | | | | | | | | | | |
| Permanent discontinuation of zongertinib | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Dose reduction of zongertinib | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Dose interruption of zongertinib | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 7.7 | 2 | 2.2 |
| Therapy required | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 7.7 | 3 | 3.4 |
| Worst CTCAE grade, N (%) | | | | | | | | | | | | |
| Grade 1 | 0 | 0.0 | 1 | 11.1 | 1 | 5.6 | 0 | 0.0 | 1 | 7.7 | 2 | 2.2 |
| Grade 2 | 1 | 11.1 | 2 | 22.2 | 3 | 16.7 | 1 | 3.6 | 2 | 15.4 | 11 | 12.4 |
| Grade 3 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 3.6 | 1 | 7.7 | 2 | 2.2 |
| Grade 4 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Grade 5 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Time to first onset, N (%) | | | | | | | | | | | | |
| ≤7 days | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 2 | 2.2 |
| >7 to ≤14 days | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 3 | 3.4 |
| >14 to ≤21 days | 1 | 11.1 | 2 | 22.2 | 3 | 16.7 | 1 | 3.6 | 2 | 15.4 | 5 | 5.6 |
| >21 to ≤42 days | 0 | 0.0 | 1 | 11.1 | 1 | 5.6 | 0 | 0.0 | 1 | 7.7 | 2 | 2.2 |
| >42 to ≤63 days | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| >63 to ≤84 days | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 3.6 | 0 | 0.0 | 2 | 2.2 |
| >84 to ≤105 days | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| >105 to ≤126 days | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| >126 to ≤147 days | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| >147 to ≤168 days | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| >168 days | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 7.7 | 1 | 1.1 |
| No. of occurrences[1] | | | | | | | | | | | | |
| 0 | 8 | 88.9 | 6 | 66.7 | 14 | 77.8 | 26 | 92.9 | 9 | 69.2 | 74 | 83.1 |
| 1 | 1 | 11.1 | 1 | 11.1 | 2 | 11.1 | 1 | 3.6 | 2 | 15.4 | 10 | 11.2 |
| 2 | 0 | 0.0 | 1 | 11.1 | 1 | 5.6 | 0 | 0.0 | 1 | 7.7 | 2 | 2.2 |
| 3 | 0 | 0.0 | 1 | 11.1 | 1 | 5.6 | 1 | 3.6 | 1 | 7.7 | 2 | 2.2 |
| ≥4 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.1 |
| Percentage of time experiencing erythropenia AE during on-treatment period (%) | | | | | | | | | | | | |
| N | 1 | | 3 | | 4 | | 2 | | 4 | | 15 | |
| Median (range) | 5.2 (5.2 – 5.2) | | 35.8 (12.8 – 59.5) | | 24.3 (5.2 – 59.5) | | 5.4 (5.2 – 5.5) | | 24.3 (8.4 – 59.5) | | 72.8 (5.2 – 99.2) | |
| Percentage of time experiencing Grade ≥3 erythropenia AE during on-treatment period (%) | | | | | | | | | | | | |
| N | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | | 1 | | 2 | |
| Median (range) | - | | - | | - | | 3.3 (3.3 – 3.3) | | 8.4 (8.4 – 8.4) | | 5.8 (3.3 – 8.4) | |

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

AE：有害事象，BID：1 日 2 回，CTCAE：有害事象共通用語規準，QD：1 日 1 回，SAF：安全性解析対象集団，TS：治験薬を投与された集団，UDAEC：治験依頼者が定義した有害事象カテゴリー
1　本項目での発現とは CTCAE グレードの各変化と定義しており，悪化又は改善とは関与していない。
2　SAF-3 Total には，用法及び用量にかかわらず，Beamion LUNG-1 試験でゾンゲルチニブを投与したすべての患者が含まれている。用法及び用量は，60～360 mg QD 及び 15～150 mg BID であった。

引用元：CTD 5.3.5.2-08_1479-0001 試験_c45076272_Table 15.3.2.1.4: 13～14，CTD 5.3.5.3-04_c45076142_Table 4.27～28

## 2.2　有害事象 – Beamion LUNG-1 試験 –コホート 3（補助データ）

### 2.2.1　有害事象の要約

第 Ib 相コホート 3 では，29 名の患者が治験薬の投与を受けた。第 Ib 相コホート 3 の全体的な安全性プロファイルは，第 Ib 相コホート 1 と類似していた。基本語別の発現割合がコホート 3 全体で 10%以上の比較的よくみられた有害事象（下痢 : 48.3%，貧血 : 20.7%，悪心，発疹 : 各 17.2%，ALT 増加，食欲減退：各 13.8%，AST 増加，無力症，血中クレアチニン増加，低カリウム血症，肺炎，発熱，尿路感染，嘔吐及び体重減少：各 10.3%）は，コホート 1 の患者でみられた事象と同様であった。ただし，有害事象の発現割合では，一部の有害事象（下痢［コホート 3 : 48.3% vs. コホート 1 : 62.1%］，貧血［20.7% vs. 28.8%］，ALT 増加［13.8% vs. 26.5%］及び AST 増加［10.3% vs. 26.5%］，発熱及び嘔吐［それぞれ 10.3% vs. 14.4%］）は，コホート 3 全体でコホート 1 全体より低かった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 12: 15，15.3.4.1.2:2］。上述の一部の有害事象でみられた発現割合の差は，曝露期間の中央値がコホート 1（9.7 カ月）でコホート 3（2,1 カ月）より長かったこと，及び 240 mg QD 群の患者の割合がコホート 1（120 mg QD 群：75 名，240 mg QD 群：57 名）でコホート 3（120 mg QD 群：24 名，240 mg QD 群：5 名）より高かったことによる可能性がある［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.1.4.5: 1，15.1.2.5: 1］。コホート 3 の有害事象を要約した表は，［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Section 15.3.4.1.2］を参照のこと。コホート 3 のサブグループ解析は患者数が少なかったため，実施していない。

#### 日本人集団

第 Ib 相コホート 3 では，治験薬の投与を受けた日本人患者はいなかった。

### 2.2.2　死亡及び重篤な有害事象

試験期間中，第 Ib 相コホート 3 の 3/29 名（10.3%）の患者が死亡した（120 mg QD 群：2 名［8.3%］，240 mg QD 群：1 名［20.0%］）。これらのすべての患者で，死亡理由は病勢進行又は基礎疾患であるがんの有害事象であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.4.1.1: 2］。いずれの事象も，治験担当医師により治験薬との因果関係なしと判断された［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.4.1.2: 9，Appendix 16.2.7_Listing 1.4.8］。

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

第 Ib 相コホート 3 の 3 名の死亡患者のうち，2 名（6.9%）が治験薬投与期間中に死亡し，死亡は各 1 名で，悪性新生物進行及び肺炎によるものとして記録された［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.4.1.2: 10，Appendix 16.2.7_Listing 1.4.8，11］。

第 Ib 相コホート 3 の全体で，基本語別で 2 名以上の患者でみられた重篤な有害事象は，肺炎（3 名）及び薬物性肝障害（2 名）のみであった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.4.1.2: 8］。治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された重篤な有害事象は，薬物性肝障害（2 名），ALT 増加，下痢及び鎖骨下静脈血栓症（各 1 名）が認められた［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.4.1.2: 9］。第 Ib 相コホート 3 の死亡及び重篤な有害事象の要約は，［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.4.1.1: 2，15.3.4.1.2: 8～10，15］を参照のこと。

## 2.3 有害事象 – Beamion LUNG-1 試験 –コホート 4（補助データ）

### 2.3.1 有害事象の要約

第 Ib 相コホート 4 では，31 名の患者が治験薬の投与を受けた。第 Ib 相コホート 4 の全体的な安全性プロファイルは，第 Ib 相コホート 1 と類似していた。基本語別の発現割合がコホート 4 全体で 10%以上の比較的よくみられた有害事象（下痢：51.6%，皮膚乾燥：22.6%，背部痛，悪心，そう痒症：各 19.4%，貧血，GGT 増加，頭痛，低カリウム血症，発疹：各 16.1%，ALT 増加，血中クレアチニン増加及び末梢性浮腫：各 12.9%）は，コホート 1 の患者でみられた事象と同様であった。ただし，有害事象の発現割合では，一部の有害事象（下痢［コホート 4：51.6% vs. コホート 1：62.1%］，貧血［16.1% vs. 28.8%］及び ALT 増加［12.9% vs. 26.5%］は，コホート 4 全体でコホート 1 全体より低かった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 12: 15，15.3.5.1.2:2］。上述の一部の有害事象でみられた発現割合の差は，曝露期間の中央値がコホート 1（9.7 カ月）でコホート 4（4.9 カ月）より長かったこと，及びコホート 4 では 1 名を除く全員が低用量である 120 mg QD 投与を受けていたことによる可能性がある［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.1.5.5: 1，15.1.2.5: 1］。比較的よくみられた有害事象（コホート 4 全体で発現割合が 10%以上）で，コホート 4 の方が，コホート 1 より発現割合が高かった事象は，皮膚乾燥（コホート 4：22.6% vs. コホート 1：9.8%），背部痛（19.4% vs. 9.8%），そう痒症（19.4% vs. 13.6%），GGT 増加（16.1% vs. 8.3%），低カリウム血症（16.1% vs. 3.8%）及び末梢性浮腫（12.9% vs. 3.8%）のみであった。コホート 4 の有害事象を要約した表は，［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Section 15.3.5.1.2］を参照のこと。コホート 4 のサブグループ解析は患者数が少なかったため，実施していない。

**日本人集団**

第 Ib 相コホート 4 で，1 名の患者がゾンゲルチニブ 120 mg QD 投与を受けた。本患者（#[redacted]）に認められた有害事象は，グレード 1（非重篤）の肋骨骨折のみであり，治験担

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

当医師により治験薬との因果関係なしと判断された［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.2.7_Listing 1.5.2］。

### 2.3.2 死亡及び重篤な有害事象

試験期間中, 第 Ib 相コホート 4 の 2/31 名（6.5%）の患者が死亡した（120 mg QD 群：2 名［6.7%］, 240 mg QD 群：0 名［0.0%］）。この両患者で，死亡理由は病勢進行又は基礎疾患であるがんの有害事象であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.5.1.1: 2］。いずれの事象も，治験担当医師により治験薬との因果関係なしと判断された［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.5.1.2: 9，Appendix 16.2.7_Listing 1.5.8］。

第 Ib 相コホート 4 の 2 名の死亡患者のうち，2 名（6.5%）が治験薬投与期間中に死亡し，死亡は各 1 名で，誤嚥及び疾患進行によるものとして記録された［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.5.1.2: 10，Appendix 16.2.7_Listing 1.5.8，11］。

第 Ib 相コホート 4 の全体で，120 mg QD 群の 8 名でのみ重篤な有害事象が認められ，それぞれの重篤な有害事象（基本語）は 1 名のみで認められており，2 名以上で認められた事象はなかった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.5.1.2: 8］。治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された重篤な有害事象は，薬物性肝障害，肝不全及び倦怠感（各 1 名）が認められた［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.5.1.2: 9］。コホート 4 の死亡及び重篤な有害事象の要約は，［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.5.1.1: 2，15.3.5.1.2: 8～10，15］を参照のこと。

#### 日本人集団

第 Ib 相コホート 5 の日本人集団で，重篤な有害事象及び死亡は認められなかった。

## 2.4 有害事象 – Beamion LUNG-1 試験 –コホート 5（補助データ）

### 2.4.1 有害事象の要約

第 Ib 相コホート 5 では，39 名の患者が治験薬の投与を受けた。第 Ib 相コホート 5 の全体的な安全性プロファイルは，第 Ib 相コホート 1 と類似していた。基本語別の発現割合がコホート 5 全体で 10%以上の比較的よくみられた有害事象（下痢：43.6%，悪心，発疹：各 20.5%，ALT 増加：15.4%，血中 ALP 増加，AST 増加，貧血，咳嗽，呼吸困難：各 12.8%，関節痛，血中クレアチニン増加及び GGT 増加：各 10.3%）は，コホート 1 の患者でみられた事象と同様であった。ただし，有害事象の発現割合では，一部の有害事象（下痢［コホート 5：43.6% vs.コホート 1：62.1%］，貧血［12.8% vs. 28.8%］，ALT 増加［15.4% vs. 26.5%］，AST 増加［12.8% vs. 26.5%］及び食欲減退［0.0% vs, 15.9%］）は，コホート 5 全体でコホート 1 全体より低かった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 12: 5，15.3.6.1.2: 2］。上述の一部の有害事象でみられた発現割合の差は，曝露期間の中央値がコホート 1（9.7 カ月）でコホート 5（5.1 カ月）よ

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

り長かったこと，及び 240 mg QD 群の患者の割合がコホート 1（120 mg QD 群 : 75 名，240 mg QD 群：57 名）でコホート 5（120 mg QD 群：31 名，240 mg QD 群：8 名）より高かったことによる可能性がある［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.1.6.5: 1，15.1.2.5: 1］。比較的よくみられた有害事象で，コホート 5 の方が，コホート 1 より発現割合が高かった事象は，疲労（コホート 5：17.9% vs. コホート 1：9.1%）のみであった。その他の有害事象で，コホート 5 の方が発現割合が高かった比較的よくみられた有害事象は，胸水（5.1% vs. 1.5%），疾患進行（10.3% vs. 0.0%），肺塞栓症（10.3% vs. 0.0%），C-反応性蛋白増加（7.7% vs. 0.8%）及び胃腸炎（5.1% vs. 0.0%）であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.6.1.2: 2，15.3.2.1.2: 2］。活動性又は既存であることが分かっている非感染性間質性肺疾患/肺炎など，HER2 を標的とした ADC の前治療に関連する有害事象を有する患者は，Beamion LUNG-1 試験の登録から除外した。コホート 5 の有害事象を要約した一覧表は，［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Section 15.3.6.1.2］を参照のこと。コホート 5 のサブグループ解析の詳細は，［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1.10.6］に示す。

**日本人集団**

第 Ib 相コホート 5 で，1 名の患者がゾンゲルチニブ 120 mg QD 投与を受けた。本患者（#[redacted]）に認められた有害事象は，グレード 4（重篤）の肺の悪性新生物のみであった。本事象は，治験薬投与開始後 31 日目に発現し，12 日間持続し，治験薬投与開始後 42 日目にはグレード 5 とみなされ，本事象によって患者は死亡した。本事象は，治験担当医師により治験薬との因果関係なしと判断され，基礎疾患の悪性腫瘍の進行と判断された。また，本事象に対する治療を必要とし，治験薬の投与に変更はなかった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.2.7_Listing 1.6.2］。

### 2.4.2 死亡及び重篤な有害事象

第 Ib 相コホート 5 での重篤な有害事象及び死亡の発現割合は，第 Ib 相コホート 1 の安全性プロファイルと類似していた。試験期間中，コホート 5 の 8/39 名（20.5%）の患者が死亡した（120 mg QD 群：7 名［22.6%］，240 mg QD 群：1 名［12.5%］）。これらのすべての患者で，死亡理由は病勢進行又は基礎疾患であるがんの有害事象であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.6.1.1: 2］。いずれの事象も，治験担当医師により治験薬との因果関係なしと判断された［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.6.1.2: 9，Appendix 16.2.7_Listing 1.6.8］。

第 Ib 相コホート 5 の 8 名の死亡患者のうち，7 名（17.9%）が治験薬投与期間中に死亡し，死亡は疾患進行（4 名），肺の悪性新生物，新生物進行及び意識レベルの低下（各 1 名）によるものとして記録された［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.6.1.2: 10，Appendix 16.2.7_Listing 1.6.8，11］。同様に，コホート 1 で試験期間中に認められた死亡（12/132 名，9.1%）も，死亡理由は病勢進行又は死亡に至る基礎疾患の有害事象であった。コホート 1 で，

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

10 名（7.6%）が治験薬投与期間中に死亡し，死亡理由は，基礎疾患の有害事象（悪性新生物進行 7 名，肺の悪性新生物 2 名，急性呼吸不全 1 名）であった。［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.2.1.2: 10，Appendix 16.2.7_Listing 1.2.8，11］

第 Ib 相コホート 5 の全体で，基本語別で 2 名以上の患者でみられた重篤な有害事象は，疾患進行（4 名），肺塞栓症（4 名），呼吸困難（2 名）及び胸水（2 名）のみであった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.6.1.2: 8］。コホート 5 で，治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された重篤な有害事象は認められなかった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.5.1.2: 9］。コホート 5 の死亡及び重篤な有害事象の要約は，［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.6.1.1: 2，15.3.6.1.2: 8～10，14～15］を参照のこと。

## 2.5 健康被験者を対象とした試験での有害事象

完了した各試験（1479-0003 試験［CTD 5.3.1.1-02_1479-0003 試験_c40238670］，1479-0004 試験［CTD 5.3.3.4-01_1479-0004 試験_c42362953］，1479-0006 試験［CTD 5.3.3.1-01_1479-0006 試験_c43542365］，1479-0010 試験［CTD 5.3.1.1-01_1479-0010 試験_c43722140］，1479-0011 試験［CTD 5.3.3.4-02_1479-0011 試験_c43437359］，1479-0014 試験［CTD 5.3.3.4-05_1479-0014 試験_206893_2688280］，1479-0015 試験［CTD 5.3.3.4-06_1479-0015 試験_206893_3075312］，及び 1479-0019 試験［CTD 5.3.1.2-01_1479-0019 試験_c43999034］）の被験者で認められた有害事象プロファイルの概要は，1.1.2 項に記載している。

### 日本人集団

健康被験者を対象としたいずれの試験にも日本人は参加していない。

## 2.6 個別有害事象の文章による説明

患者個別の有害事象の叙述的説明は，1479-0001 試験の治験総括報告書の 15.4.3 項に記載している［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760］。

## 2.7 副作用

ゾンゲルチニブの潜在的な副作用を特定するため，第 Ib 相コホート 1（本申請での有効性評価の主要データの対象集団）のうち，本申請における適応症での推奨用量である 120 mg QD 群の患者集団（SAF-1）を対象に，表 2.7: 1 に要約したアルゴリズムに基づきシグナル検出を実施した。推奨用量とした根拠については，［CTD 2.5_6.2.3 項］を参照のこと。

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

表 2.7: 1 潜在的な副作用を特定するためのスクリーニングアルゴリズム

| Trial | Data considered | Selection criteria | Data source |
|---|---|---|---|
| BEAMION-Lung 1 (1479-0001) | Cohort 1 120 mg QD 75 treated patients<br><br>Data cut-off 29 Aug 2024 | AE frequency in ≥10% | [CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.2.1.2: 2] |

AE：有害事象，QD：1 日 1 回

このスクリーニングアルゴリズムによって特定されたすべての事象は，安全性データのあらゆる情報源を検討し，さらなる総合的な医学的評価の対象とした。当該項目には，個々の症例の医療内容，重篤性，治験担当医師により報告された治験薬との因果関係，並びに該当する場合は臨床検査値，バイタルサイン，心電図データ，及び曝露 - 安全性解析の結果などが含まれた。因果関係の判断のための重要な要素は，国際医学団体協議会（CIOMS）ワーキンググループ（WG）報告書 III 及び IV［CTD 5.4-84_R22-0986］に示された原則に基づいて検討した。これらの原則には，作用機序に基づく妥当性，発現までの時間，交絡因子又は他の原因がないことなどの要素を含む。さらに，重要な有害事象，指定した医学的事象及び UDAEC については特別に焦点をあて，SAF-3（Beamion LUNG-1 試験でゾンゲルチニブの投与を受けた全対象集団）の患者の完全な安全性データを検討した。

スクリーニングアルゴリズムとその後に実施した総合的な医学的評価により，副作用として特定された事象は，下痢，発疹，ALT 増加，AST 増加，悪心，そう痒症及び皮膚乾燥であった。

## 2.8 最新のカットオフデータに基づく安全性の結果

### 2.8.1 有害事象の要約

Beamion LUNG-1 試験の第 Ib 相コホート 1（SAF-1：ゾンゲルチニブ 120 mg QD を投与された患者集団，SAF-2：120 mg QD 又は 240 mg QD を投与された患者集団）及び SAF-3（120 mg QD：Beamion LUNG-1 試験又は Beamion PANTUMOR-1 試験で 120 mg QD を投与された患者集団，Total：Beamion LUNG-1 試験でいずれかの用量を投与された全患者及び Beamion PANTUMOR-1 試験で 120 mg QD を投与された患者集団）の最新のデータカットオフ日（2024 年 11 月 29 日）に基づく有害事象カテゴリー別の全体的な有害事象プロファイルは，表 2.8.1.1: 1 を参照のこと。また，様々な前治療歴，HER2 遺伝子変異の種類，脳転移の状況を有する HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者を対象とした第 Ib 相コホート 1～5 でゾンゲルチニブ 120 mg QD を投与されたすべての患者の結果は，表 2.8.1.2: 1 を参照のこと。

#### 2.8.1.1 有害事象の要約－SAF-1，SAF-2，及び SAF-3

Beamion LUNG-1 試験の第 Ib 相コホート 1（120 mg QD，SAF-1，75 名）では，全員で治験薬投与期間中の有害事象がみられた。治療薬投与中止に至った有害事象の発現割合は 2.7%，治験薬の用量減量に至った有害事象の発現割合は 6.7%及び治験薬の投与中断に至った有害事象の発現割

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

合は 33.3%であった（表 2.8.1.1: 1）。有害事象の大部分は CTCAE グレード 1 又は 2 であり，グレード3の事象の発現割合は34.7%, グレード4は2.7%であった。重篤な有害事象の発現割合は36.0%であり，その主な理由は入院によるもの（22.7%）であった。これらの事象の多くは疾患進行によるものであり，治験担当医師によりゾンゲルチニブとの因果関係なしと判断された。治験担当医師によりゾンゲルチニブとの因果関係ありと判断された重篤な有害事象は 3 名（4.0%）で認められた［CTD 5.3.5.2-38_206893_11019948_Table 15.3.2.1.1：1，15.3.2.1.2： 9］。グレード 5（すなわち致死的）な有害事象の発現割合は 9.3%であり，すべてが疾患進行又は基礎疾患に起因する有害事象であった［CTD 5.3.5.2-38_206893_11019948_Table 15.3.2.1.1：2］（表 2.8.1.1: 1）。

SAF-3 は，用法・用量，前治療，癌種が治験の段階やコホート及び試験間で不均一であることを考慮すると，有害事象カテゴリーに基づく SAF-3（120 mg QD，Total）の安全性プロファイルは，コホート 1 とおおむね同様であった。

Beamion LUNG-1 試験の第 Ib 相コホート 1 の 120 mg QD（SAF-1），240 mg QD 及びコホート 1 全体（SAF-2），並びに Beamion LUNG-1 試験又は Beamion PANTUMOR-1 試験で 120 mg QD を投与された患者集団（120 mg QD，SAF-3），Beamion LUNG-1 試験でいずれかの用量を投与された全患者及び Beamion PANTUMOR-1 試験で 120 mg QD を投与された患者集団（Total，SAF-3）での有害事象の要約を表 2.8.1.1: 1 に示す。

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

表 2.8.1.1: 1　有害事象の要約－SAF-1，SAF-2，及び SAF-3－TS

| | Zongertinib | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Cohort 1 (SAF-1/SAF-2) | | | | | | All patients treated (SAF-3) | | | |
| | 120 mg QD | | 240 mg QD | | Total QD | | 120 mg QD | | Total[5] | |
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Number of patients | 75 | 100.0 | 57 | 100.0 | 132 | 100.0 | 277 | 100.0 | 483 | 100.0 |
| Any AE | 75 | 100.0 | 57 | 100.0 | 132 | 100.0 | 261 | 94.2 | 464 | 96.1 |
| Investigator-defined zongertinib-related AEs | 73 | 97.3 | 57 | 100.0 | 130 | 98.5 | 229 | 82.7 | 418 | 86.5 |
| Protocol-specified AEs of special interest (AESI)[1] | 14 | 18.7 | 16 | 28.1 | 30 | 22.7 | 39 | 14.1 | 74 | 15.3 |
| AEs leading to dose reduction of zongertinib | 5 | 6.7 | 12 | 21.1 | 17 | 12.9 | 25 | 9.0 | 52 | 10.8 |
| AEs leading to interruption of zongertinib | 25 | 33.3 | 29 | 50.9 | 54 | 40.9 | 84 | 30.3 | 163 | 33.7 |
| AEs leading to discontinuation of zongertinib | 2 | 2.7 | 2 | 3.5 | 4 | 3.0 | 20 | 7.2 | 28 | 5.8 |
| SAEs[2,3] | 27 | 36.0 | 33 | 57.9 | 60 | 45.5 | 97 | 35.0 | 184 | 38.1 |
| Death | 7 | 9.3 | 8 | 14.0 | 15 | 11.4 | 27 | 9.7 | 46 | 9.5 |
| Related | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Life-threatening | 2 | 2.7 | 1 | 1.8 | 3 | 2.3 | 6 | 2.2 | 11 | 2.3 |
| Disability or permanent damage | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Hospitalization (initial or prolonged) | 17 | 22.7 | 30 | 52.6 | 47 | 35.6 | 75 | 27.1 | 150 | 31.1 |
| Congenital anomaly or birth defect | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Other serious (important medical events) | 10 | 13.3 | 8 | 14.0 | 18 | 13.6 | 36 | 13.0 | 56 | 11.6 |
| Worst CTCAE grade | | | | | | | | | | |
| Grade 1 | 11 | 14.7 | 2 | 3.5 | 13 | 9.8 | 60 | 21.7 | 86 | 17.8 |
| Grade 2 | 29 | 38.7 | 18 | 31.6 | 47 | 35.6 | 92 | 33.2 | 168 | 34.8 |
| Grade 3 | 26 | 34.7 | 25 | 43.9 | 51 | 38.6 | 79 | 28.5 | 152 | 31.5 |
| Grade 4 | 2 | 2.7 | 4 | 7.0 | 6 | 4.5 | 3 | 1.1 | 12 | 2.5 |
| Grade 5[4] | 7 | 9.3 | 8 | 14.0 | 15 | 11.4 | 27 | 9.7 | 46 | 9.5 |

割合は，投与群ごとの患者総数を分母に用いて算出した。

1　AESI は, DLT 又は DILI（重度の薬物性肝障害の誘因となり得る有害事象）として定義され, Beamion LUNG-1 試験の治験実施計画書で規定された。PANTUMOR-1 試験では DILI のみが AESI として収集されている。

2　複数の重篤性基準に該当する重篤な有害事象を有する患者もいた。

3　ほとんどの重篤な有害事象は病勢進行に関連するものであった［CTD 5.3.5.3-11_206893_11031183_Section 3.1.8.3］。

4　すべてのグレード 5 の有害事象は病勢進行と関連しており，治験担当医師により治験薬との因果関係なしと判断された。

5　SAF-3 Total には，用法及び用量にかかわらず，Beamion LUNG-1 試験及び Beamion PANTUMOR-1 試験でゾンゲルチニブを投与したすべての患者が含まれている。用法及び用量は，60～360 mg QD 及び 15～150 mg BID であった。

引用元：CTD 5.3.5.2-38_1479-0001 試験_206893_11019948_Table 15.3.2.1.1: 1,
CTD 5.3.5.3-12_206893_11007462_Table 4.1，Listing 8.4.1.8

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

### 2.8.1.2 有害事象の要約－Beamion Lung-1 試験第 Ib 相コホート 1～5（120 mg QD）

Beamion LUNG-1 試験の第 Ib 相コホート 1～5 の安全性プロファイルを表 2.8.1.2: 1 に示す。全体として，少なくとも 1 つの有害事象が認められた患者の割合，治験担当医師によりゾンゲルチニブとの因果関係ありと判断された有害事象，治験薬の用量減少，投与中断及び投与中止に至った有害事象を考慮すると，コホート 2～5 の安全性プロファイルは，コホート 1 と同様の安全性を示す結果が得られた。コホート 2～5 でみられた有害事象はコホート 1 と同様に主に CTCAE グレード 1 又は 2 であった。治験担当医師によりゾンゲルチニブと因果関係ありと判断された死亡に至った有害事象は報告されなかった。いくつかのコホートではコホート 1 よりも患者のゾンゲルチニブへの曝露が少なかったことは留意する必要がある。

表 2.8.1.2: 1 有害事象の要約－Beamion Lung-1 試験第 Ib 相コホート 1～5（120 mg QD）－TS

| | Zongertinib | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Cohort 1 120 mg QD | | Cohort 2 120 mg QD | | Cohort 3 120 mg QD | | Cohort 4 120 mg QD | | Cohort 5 120 mg | |
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Number of patients | 75 | 100.0 | 74 | 100.0 | 26 | 100.0 | 30 | 100.0 | 31 | 100.0 |
| Any AE | 75 | 100.0 | 73 | 98.6 | 26 | 100.0 | 30 | 100.0 | 31 | 100.0 |
| Investigator-defined zongertinib-related AEs | 73 | 97.3 | 66 | 89.2 | 20 | 76.9 | 27 | 90.0 | 24 | 77.4 |
| Protocol-specified AEs of special interest (AESI)[1] | 14 | 18.7 | 14 | 18.9 | 7 | 26.9 | 2 | 6.7 | 1 | 3.2 |
| AEs leading to dose reduction of zongertinib | 5 | 6.7 | 9 | 12.2 | 5 | 19.2 | 2 | 6.7 | 2 | 6.5 |
| AEs leading to interruption of zongertinib | 25 | 33.3 | 28 | 37.8 | 11 | 42.3 | 9 | 30.0 | 4 | 12.9 |
| AEs leading to discontinuation of zongertinib | 2 | 2.7 | 5 | 6.8 | 4 | 15.4 | 3 | 10.0 | 2 | 6.5 |
| SAEs[2,3] | 27 | 36.0 | 22 | 29.7 | 8 | 30.8 | 14 | 46.7 | 16 | 51.6 |
| Death | 7 | 9.3 | 3 | 4.1 | 4 | 15.4 | 2 | 6.7 | 7 | 22.6 |
| Related | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Life-threatening | 2 | 2.7 | 2 | 2.7 | 0 | 0 | 1 | 3.3 | 1 | 3.2 |
| Disability or permanent damage | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Hospitalization (initial or prolonged) | 17 | 22.7 | 19 | 25.7 | 7 | 26.9 | 11 | 36.7 | 13 | 41.9 |
| Congenital anomaly or birth defect | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Other serious (important medical events) | 10 | 13.3 | 6 | 8.1 | 2 | 7.7 | 7 | 23.3 | 8 | 25.8 |
| Worst CTCAE grade | | | | | | | | | | |
| Grade 1 | 11 | 14.7 | 21 | 28.4 | 10 | 38.5 | 5 | 16.7 | 5 | 16.1 |
| Grade 2 | 29 | 38.7 | 24 | 32.4 | 7 | 26.9 | 11 | 36.7 | 10 | 32.3 |
| Grade 3 | 26 | 34.7 | 25 | 33.8 | 5 | 19.2 | 11 | 36.7 | 9 | 29.0 |
| Grade 4 | 2 | 2.7 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 3.3 | 0 | 0.0 |
| Grade 5[4] | 7 | 9.3 | 3 | 4.1 | 4 | 15.4 | 2 | 6.7 | 7 | 22.6 |

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

1 AESI は, DLT 又は DILI（重度の薬物性肝障害の誘因となり得る有害事象）として定義され, Beamion LUNG-1 試験の治験実施計画書で規定された
2 複数の重篤性基準に該当する重篤な有害事象を有する患者もいた。
3 ほとんどの重篤な有害事象は病勢進行に関連するものであった［CTD 5.3.5.3-11_206893_11031183_Table 35］
4 すべてのグレード 5 の有害事象は病勢進行と関連しており，治験担当医師により治験薬との因果関係なしと判断された。

引用元：CTD 5.3.5.2-38_1479-0001 試験_206893_11019948_Table 15.3.2.1.1: 1, Table 15.3.3.1.1: 1, Table 15.3.4.1.1: 1, Table 15.3.5.1.1: 1，Table 15.3.6.1.1: 1，CTD 5.3.5.3-12_206893_11007462_Listing 8.4.1.8

### 2.8.1.3 有害事象の要約－Beamion Lung-1 試験第 Ib 相コホート 1～5（120 mg QD 及び 240 mg QD）

第 Ib 相コホート 1～5 全体で，有害事象はゾンゲルチニブ 120 mg QD 群で 235/236 名（99.6%）及び 240 mg QD 群で 86/86 名（100.0%）に認められ，治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象は 210/236 名（89.0%）及び 86/86 名（100.0%）に認められた（表 2.8.1.3: 1，［CTD 5.3.5.2-39_1479-0001 試験_206893_11265511_Table 5.2］）。

**表 2.8.1.3: 1 安全性の概要（Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相，コホート 1～5，2024 年 11 月 29 日データカットオフ）－TS**

| | 症例数（%）<br>第 Ib 相，コホート 1～5 | |
|---|---|---|
| | 120 mg QD<br>236 名 | 240 mg QD<br>86 名 |
| 全有害事象 | 235 (99.6) | 86 (100.0) |
| Grade 3 以上の有害事象 | 102 (43.2) | 46 (53.5) |
| 死亡に至った有害事象 | 23 (9.7) | 9 (10.5) |
| 重篤な有害事象 | 87 (36.9) | 43 (50.0) |
| 投与中止に至った有害事象 | 16 (6.8) | 5 (5.8) |
| 投与中断に至った有害事象 | 77 (32.6) | 33 (38.4) |
| 減量に至った有害事象 | 23 (9.7) | 14 (16.3) |

QD：1 日 1 回，TS：治験薬を投与された集団

引用元：CTD 5.3.5.2-39_1479-0001 試験_206893_11265511_Table 5.2

第 Ib 相コホート 1～5 のいずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象は表 2.8.1.3: 2 のとおりであった。コホート 1～5 でみられた安全性プロファイルは，全体として，コホート 1 と同様の傾向を示していた。

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

表 2.8.1.3: 2　いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象（Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相，コホート 1～5 全体，2024 年 11 月 29 日データカットオフ）－TS

| 器官別大分類<br>基本語 | 症例数（%）<br>第 Ib 相，コホート 1～5 | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 120 mg QD<br>236 名 | | 240 mg QD<br>86 名 | |
| | 全 Grade | Grade 3 以上 | 全 Grade | Grade 3 以上 |
| Blood and lymphatic system disorders（血液およびリンパ系障害） | 51 (21.6) | 9 (3.8) | 30 (34.9) | 7 (8.1) |
| Anaemia（貧血） | 42 (17.8) | 5 (2.1) | 27 (31.4) | 3 (3.5) |
| Gastrointestinal disorders（胃腸障害） | 183 (77.5) | 16 (6.8) | 70 (81.4) | 6 (7.0) |
| Diarrhoea（下痢） | 130 (55.1) | 7 (3.0) | 61 (70.9) | 4 (4.7) |
| Nausea（悪心） | 51 (21.6) | 1 (0.4) | 16 (18.6) | 1 (1.2) |
| Vomiting（嘔吐） | 30 (12.7) | 4 (1.7) | 10 (11.6) | 0 (0.0) |
| General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態） | 92 (39.0) | 5 (2.1) | 43 (50.0) | 3 (3.5) |
| Pyrexia（発熱） | 24 (10.2) | 2 (0.8) | 11 (12.8) | 0 (0.0) |
| Fatigue（疲労） | 27 (11.4) | 0 (0.0) | 7 (8.1) | 2 (2.3) |
| Asthenia（無力症） | 21 (8.9) | 0 (0.0) | 9 (10.5) | 1 (1.2) |
| Infections and infestations（感染症および寄生虫症） | 122 (51.7) | 14 (5.9) | 48 (55.8) | 7 (8.1) |
| COVID-19（ＣＯＶＩＤ－１９） | 23 (9.7) | 1 (0.4) | 6 (7.0) | 0 (0.0) |
| Nasopharyngitis（上咽頭炎） | 20 (8.5) | 0 (0.0) | 8 (9.3) | 0 (0.0) |
| Investigations（臨床検査） | 136 (57.6) | 30 (12.7) | 59 (68.6) | 14 (16.3) |
| Alanine aminotransferase increased（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加） | 43 (18.2) | 14 (5.9) | 27 (31.4) | 8 (9.3) |
| Aspartate aminotransferase increased（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加） | 43 (18.2) | 8 (3.4) | 25 (29.1) | 6 (7.0) |
| Blood creatinine increased（血中クレアチニン増加） | 27 (11.4) | 0 (0.0) | 10 (11.6) | 0 (0.0) |
| Blood bilirubin increased（血中ビリルビン増加） | 20 (8.5) | 0 (0.0) | 11 (12.8) | 1 (1.2) |
| Neutrophil count decreased（好中球数減少） | 17 (7.2) | 3 (1.3) | 10 (11.6) | 4 (4.7) |
| White blood cell count decreased（白血球数減少） | 22 (9.3) | 1 (0.4) | 6 (7.0) | 1 (1.2) |
| Blood alkaline phosphatase increased（血中アルカリホスファターゼ増加） | 18 (7.6) | 1 (0.4) | 10 (11.6) | 0 (0.0) |
| Lymphocyte count decreased（リンパ球数減少） | 18 (7.6) | 4 (1.7) | 7 (8.1) | 2 (2.3) |
| Weight decreased（体重減少） | 16 (6.8) | 0 (0.0) | 9 (10.5) | 0 (0.0) |
| Blood creatine phosphokinase increased（血中クレアチンホスホキナーゼ増加） | 12 (5.1) | 0 (0.0) | 11 (12.8) | 0 (0.0) |
| Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害） | 89 (37.7) | 6 (2.5) | 38 (44.2) | 0 (0.0) |
| Decreased appetite（食欲減退） | 30 (12.7) | 0 (0.0) | 14 (16.3) | 0 (0.0) |
| Hypoalbuminaemia（低アルブミン血症） | 19 (8.1) | 0 (0.0) | 10 (11.6) | 0 (0.0) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害） | 70 (29.7) | 7 (3.0) | 32 (37.2) | 7 (8.1) |
| Back pain（背部痛） | 23 (9.7) | 5 (2.1) | 10 (11.6) | 2 (2.3) |
| Arthralgia（関節痛） | 17 (7.2) | 0 (0.0) | 9 (10.5) | 1 (1.2) |

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

表 2.8.1.3: 2 いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象（Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相，コホート 1～5 全体，2024 年 11 月 29 日データカットオフ）－TS（続き）

| 器官別大分類<br>基本語 | 症例数（%）<br>第 Ib 相，コホート 1～5 | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 120 mg QD<br>236 名 | | 240 mg QD<br>86 名 | |
| | 全 Grade | Grade 3 以上 | 全 Grade | Grade 3 以上 |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)（良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）） | 32 (13.6) | 28 (11.9) | 18 (20.9) | 15 (17.4) |
| Malignant neoplasm progression（悪性新生物進行） | 19 (8.1) | 19 (8.1) | 9 (10.5) | 9 (10.5) |
| Nervous system disorders（神経系障害） | 86 (36.4) | 9 (3.8) | 28 (32.6) | 3 (3.5) |
| Dysgeusia（味覚不全） | 25 (10.6) | 0 (0.0) | 13 (15.1) | 0 (0.0) |
| Headache（頭痛） | 27 (11.4) | 1 (0.4) | 9 (10.5) | 0 (0.0) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害） | 94 (39.8) | 18 (7.6) | 39 (45.3) | 3 (3.5) |
| Cough（咳嗽） | 37 (15.7) | 0 (0.0) | 13 (15.1) | 0 (0.0) |
| Dyspnoea（呼吸困難） | 26 (11.0) | 8 (3.4) | 9 (10.5) | 1 (1.2) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders（皮膚および皮下組織障害） | 113 (47.9) | 1 (0.4) | 46 (53.5) | 0 (0.0) |
| Rash（発疹） | 44 (18.6) | 1 (0.4) | 16 (18.6) | 0 (0.0) |
| Pruritus（そう痒症） | 36 (15.3) | 0 (0.0) | 10 (11.6) | 0 (0.0) |
| Dry skin（皮膚乾燥） | 33 (14.0) | 0 (0.0) | 7 (8.1) | 0 (0.0) |

QD：1 日 1 回，TS：治験薬を投与された集団
MedDRA version used for reporting: 27.1

引用元：CTD 5.3.5.2-39_1479-0001 試験_206893_11265511_Table 5.6

### 2.8.1.4 日本人集団

Beamion LUNG-1 試験の第 Ib 相コホート 1～5 を対象として，2024 年 11 月 29 日時点の最新データに基づくゾンゲルチニブ 120 mg QD 又は全用量での有害事象で，外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった（全グレードでの比較は 10%以上，それ以外での比較は 5%以上）有害事象を表 2.8.1.4: 1 に示す。ただし，日本人集団の患者数（120 mg QD：23 名，全用量：33 名）は限られており，データの解釈は慎重に行う必要がある。

外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象は，次のとおりであった。全グレードで 10%以上の差が認められた有害事象として，口内炎が 120 mg QD 及び全用量ともに日本人患者で高かったが，これらの重症度はすべてグレード 1 又は 2 であった。グレード 3 以上で 5%以上の差が認められた有害事象は，120 mg QD で AST 増加及びリンパ球数減少，全用量で悪性新生物進行であった。重篤な有害事象では，全用量で悪性新生物進行及び中枢神経系転移で差が認められたが，これらは推奨用量である 120 mg QD では差がなく，240 mg QD で認められた差によるものであった。治験薬の投与中断に至った有害事象では，120 mg QD で AST 増加，全用量で悪性新生物進行であった。減量に至った有害事象では，120 mg QD で AST 増加及び ALT 増加

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

であった。死亡に至った有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象では，外国人患者と比較して日本人患者で 5%以上の差異が認められた有害事象はなかった。

なお，ゾンゲルチニブ投与により最も高頻度に発現する下痢は，120 mg QD が日本人患者で 52.2%，外国人患者で 55.4%，全用量が日本人患者で 63.6%，外国人患者で 58.8%であり，日本人患者と外国人患者で 10%以上の差異は認められなかった。

表 2.8.1.4: 1　外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象[1]（Beamion LUNG-1 試験，第 Ib 相，コホート 1～5 全体，2024 年 11 月 29 日データカットオフ）－TS

| | 症例数（%） | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 120 mg QD | | | | 全用量 | | | |
| | 日本人患者 23 名 | | 外国人患者 213 名 | | 日本人患者 33 名 | | 外国人患者 289 名 | |
| 全有害事象 | | | | | | | | |
| Stomatitis（口内炎） | 7 | (30.4) | 11 | (5.2) | 8 | (24.2) | 18 | (6.2) |
| Grade 3 以上の有害事象 | | | | | | | | |
| Aspartate aminotransferase increased（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加） | 2 | (8.7) | 6 | (2.8) | 2 | (6.1) | 12 | (4.2) |
| Malignant neoplasm progression（悪性新生物進行） | 2 | (8.7) | 17 | (8.0) | 5 | (15.2) | 23 | (8.0) |
| Lymphocyte count decreased（リンパ球数減少） | 2 | (8.7) | 2 | (0.9) | 2 | (6.1) | 4 | (1.4) |
| 重篤な有害事象 | | | | | | | | |
| Malignant neoplasm progression（悪性新生物進行） | 2 | (8.7) | 17 | (8.0) | 5 | (15.2) | 23 | (8.0) |
| Metastases to central nervous system（中枢神経系転移） | 1 | (4.3) | 4 | (1.9) | 3 | (9.1) | 6 | (2.1) |
| 投与中断に至った有害事象 | | | | | | | | |
| Aspartate aminotransferase increased（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加） | 2 | (8.7) | 5 | (2.3) | 2 | (6.1) | 9 | (3.1) |
| Malignant neoplasm progression（悪性新生物進行） | 1 | (4.3) | 1 | (0.5) | 2 | (6.1) | 1 | (0.3) |
| 減量に至った有害事象 | | | | | | | | |
| Aspartate aminotransferase increased（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加） | 2 | (8.7) | 1 | (0.5) | 2 | (6.1) | 6 | (2.1) |
| Alanine aminotransferase increased（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加） | 2 | (8.7) | 2 | (0.9) | 2 | (6.1) | 6 | (2.1) |

QD：1 日 1 回，TS：治験薬を投与された集団
1　発現割合の差が以下に該当する事象を記載した。
全有害事象：10%以上，Grade 3 以上の有害事象：5%以上，死亡に至った有害事象：5%以上，重篤な有害事象：5%以上，投与中止に至った有害事象：5%以上，投与中断に至った有害事象：5%以上，減量に至った有害事象：5%以上
MedDRA version used for reporting: 27.1

引用元：CTD 5.3.5.2-40_1479-0001 試験_206893_11265512_Table 6.2，6.4，6.6，6.7

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

## 3. 臨床検査値の評価

### 3.1 肝機能検査値 – Beamion LUNG-1（1479-0001）試験 – コホート 1 及び全対象集団

第 Ib 相コホート 1 の用量群であるゾンゲルチニブ 120 mg QD 群及び 240 mg QD 群の一部の患者で，肝機能検査値（肝酵素又は血中ビリルビン値）の上昇がみられたが（表 3.1: 1），ALT 値又は AST 値の上昇がみられたほとんどの患者でビリルビン値は正常であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Figure 15.3.2.2: 1～2］。一部の患者の ALT 値上昇及び/又は AST 値上昇は，臨床的に意義がある可能性がある事象と判断された（表 3.1: 2）。臨床検査データのある患者 132 名のうち 3 名（#[redacted]，#[redacted]，#[redacted]）［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Figure 15.3.2.2: 1～2］が，Hy's law 症例の臨床検査値基準に該当し，これは臨床的に意義のある総ビリルビン値上昇（基準値上限変換値［ULC］の 2 倍以上）かつ ALT/AST 値上昇（ULC の 3 倍以上）で，その総ビリルビン値上昇が ALT/AST 値上昇の前後 30 日以内に発現したものと治験実施計画書［CTD 5.3.5.2-05_1479-0001 試験_c33699649_Section 5.2.6.1.4］及び統計解析計画書［CTD 5.3.5.2-06_1479-0001 試験_c38057979_Section 7.8.2］で規定されていた。このうち 2 名の患者が 240 mg QD 投与を受けており，1 名の患者は 120 mg QD 投与を受けていた。この 3 名の患者は，肝酵素上昇の誘因となる他の基礎疾患を有していた。1 人目の患者（#[redacted]）は肝転移の既往歴を有し，ベースライン時に AST 高値及び ALT 高値がみられた。2 人目の患者（#[redacted]）は，COVID-19 に感染して，肝機能異常が最大になる直前にレムデシビルの投与を受けた。3 人目の患者（#[redacted]）は，呼吸不全，敗血症，及び胆汁うっ滞が発現しており，ベースライン時に，過去に抗がん剤の一次治療を受けたことによる肝機能不全の既往歴，ペメトレキセドの前治療歴，ベレボフロキサシン投与下でのグレード 1 の肺炎を有していた。また，これらの 3 名の患者はすべて，免疫療法の前治療を受けており（ICI 治療歴ありのサブグループについては，5.2.3 項参照）。2 人目の患者は，肝機能検査値が低下した後，減量した用量（180 mg QD）でゾンゲルチニブの投与を再開したが，肝機能関連の重度の有害事象は再発しなかった。他の 2 名の患者はゾンゲルチニブの投与を再開せず，このうち 1 名の患者は多発性肝転移が認められてホスピスへ転院し，もう 1 名の呼吸不全，敗血症及び胆汁うっ滞を発現していた患者は，死亡した。これらの症例の詳細は，［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Section 15.4.3］を参照のこと。

Beamion LUNG-1 試験の全対象集団（SAF-3）で，肝機能関連の臨床検査データを有する患者は 448 名であった。第 Ib 相コホート 1 の用量群と同様に，ゾンゲルチニブ投与を受けた一部の患者で，肝機能検査値（肝酵素又は血中ビリルビン）の上昇が 1 件以上認められ（表 3.1: 1），肝酵素上昇は一部の患者では臨床的に意義がある可能性があると判断された（表 3.1: 2）。Hy's law 症例の臨床検査基準に該当したコホート 1 の 3 名に加え，SAF-3 でさらに 3 名の患者（#[redacted]：第 Ia 相，#[redacted]：コホート 3，#[redacted]：コホート 4）が，Hy's law 症例の臨床検査基準に該当し，合計で SAF-3 の患者の 6 名（1.3%）となった。新たな 3 名中 2 名はゾンゲルチニブの 120 mg QD 投与を，もう 1 名は 360 mg QD 投与を受けており，3 名全員が肝酵素上昇の誘因とな

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

る他の基礎疾患を有していた。1 人目（#[redacted]）は，ベースライン時に肝転移の既往歴及び中等度肝機能障害を有していた。2 人目（#[redacted]）は，ベースライン時に肝転移の既往歴はなく，肝機能は正常であったが，免疫療法の前治療を受けていた。ゾンゲルチニブの投与を中断し，本患者の肝機能は徐々に改善した。治験薬投与は再開しなかった。3 人目（#[redacted]）は，肝機能検査異常値が認められる直前に COVID-19 に感染し，第 V 因子 Leiden 変異に対するリバーロキサバンの投与を受け，軽度脂肪症を発現していた。ゾンゲルチニブ投与を中断し，患者が回復した後に減量した用量（60 mg）で投与を再開した。その後，肝酵素上昇を再発したため，ゾンゲルチニブの投与を再び中断した。これらの症例の詳細は，［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Section 15.4.3，Appendix 16.2.7_Listing 1.1.2，CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Listing 8.2.2，7］を参照のこと。

［CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Figure 5.8～9］には，Hy’s law 症例の臨床検査基準に該当する患者を特定する eDISH プロットを示している。この図では，それぞれ ALT と総ビリルビンの各最大値及び AST と総ビリルビンの各最大値をプロットしており，総ビリルビンの最大値は，ALT 及び AST の最大値への上昇後から 30 日以内のものとした。表 3.1: 1 との違いは，ALT 及び AST と総ビリルビンとの関係性が前後 30 日以内で各最大値に達したものとしている点である。1 名（#[redacted]）の eDISH プロットで示した Hy’s law 症例関連値について，総ビリルビン値は当該患者での真の最大値への上昇ではなかった。ALT 及び AST が最大値へ上昇した後の 30 日以内には総ビリルビン値の真の最大値への上昇がみられなかったため，本患者は eDISH プロットで右上の象限に表示されていない。

肝機能関連の臨床検査に関する追加情報を，本書の 2.1.8.2.2 項に記載している。記述統計量及び推移表は［CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 5.1～5］に示す。

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

表 3.1: 1 治験薬投与中の最悪値に基づく肝機能検査値上昇の発現割合（SAF-1, SAF-2, SAF-3） – TS

| | Zongertinib | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Cohort 1 (SAF-1/SAF-2) | | | | | | All patients treated (SAF-3) | | | | | |
| | 120 mg QD | | 240 mg QD | | Total QD | | 120 mg QD | | 240 mg QD | | Total[2] | |
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| No. of patients analyzed | 75 | 100.0 | 57 | 100.0 | 132 | 100.0 | 245 | 100.0 | 109 | 100.0 | 448 | 100.0 |
| Maximum ALT | | | | | | | | | | | | |
| >ULC and ≤3xULC | 25 | 33.3 | 21 | 36.8 | 46 | 34.8 | 70 | 28.6 | 44 | 40.4 | 139 | 31.0 |
| >3xULC and ≤5xULC | 2 | 2.7 | 2 | 3.5 | 4 | 3.0 | 7 | 2.9 | 3 | 2.8 | 14 | 3.1 |
| >5xULC and ≤10xULC | 5 | 6.7 | 4 | 7.0 | 9 | 6.8 | 9 | 3.7 | 6 | 5.5 | 20 | 4.5 |
| >10xULC and ≤20xULC | 2 | 2.7 | 1 | 1.8 | 3 | 2.3 | 5 | 2.0 | 2 | 1.8 | 8 | 1.8 |
| >20xULC | 1 | 1.3 | 3 | 5.3 | 4 | 3.0 | 3 | 1.2 | 3 | 2.8 | 6 | 1.3 |
| Maximum AST | | | | | | | | | | | | |
| >ULC and ≤3xULC | 21 | 28.0 | 26 | 45.6 | 47 | 35.6 | 72 | 29.4 | 43 | 39.4 | 149 | 33.3 |
| >3xULC and ≤5xULC | 4 | 5.3 | 4 | 7.0 | 8 | 6.1 | 6 | 2.4 | 6 | 5.5 | 18 | 4.0 |
| >5xULC and ≤10xULC | 2 | 2.7 | 3 | 5.3 | 5 | 3.8 | 5 | 2.0 | 7 | 6.4 | 17 | 3.8 |
| >10xULC and ≤20xULC | 1 | 1.3 | 0 | 0.0 | 1 | 0.8 | 5 | 2.0 | 0 | 0.0 | 5 | 1.1 |
| >20xULC | 1 | 1.3 | 3 | 5.3 | 4 | 3.0 | 2 | 0.8 | 3 | 2.8 | 5 | 1.1 |
| Maximum total bilirubin | | | | | | | | | | | | |
| >ULC and ≤1.5xULC | 14 | 18.7 | 6 | 10.5 | 20 | 15.2 | 31 | 12.7 | 13 | 11.9 | 49 | 10.9 |
| >1.5xULC and ≤3xULC | 6 | 8.0 | 5 | 8.8 | 11 | 8.3 | 12 | 4.9 | 8 | 7.3 | 25 | 5.6 |
| >3xULC and ≤10xULC | 1 | 1.3 | 1 | 1.8 | 2 | 1.5 | 4 | 1.6 | 1 | 0.9 | 6 | 1.3 |
| >10xULC | 0 | 0.0 | 1 | 1.8 | 1 | 0.8 | 0 | 0.0 | 1 | 0.9 | 1 | 0.2 |
| ALT and/or AST ≥3xULC and total bilirubin ≥2xULC[1] | 1 | 1.3 | 2 | 3.5 | 3 | 2.3 | 3 | 1.2 | 2 | 1.8 | 6 | 1.3 |
| Maximum ALKP | | | | | | | | | | | | |
| >ULC and ≤2.5xULC | 27 | 36.0 | 24 | 42.1 | 51 | 38.6 | 80 | 32.7 | 46 | 42.2 | 165 | 36.8 |
| >2.5xULC and ≤5xULC | 7 | 9.3 | 6 | 10.5 | 13 | 9.8 | 21 | 8.6 | 12 | 11.0 | 40 | 8.9 |
| >5xULC and ≤20xULC | 2 | 2.7 | 1 | 1.8 | 3 | 2.3 | 10 | 4.1 | 3 | 2.8 | 19 | 4.2 |
| ≥20xULC | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |

ALKP：アルカリホスファターゼ，ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，BID：1 日 2 回，QD：1 日 1 回，SAF：安全性解析対象集団，TS：治験薬を投与された集団，ULC：基準値上限変換値

1 総ビリルビン値上昇かつ ALT 及び/又は AST 値上昇が前後 30 日以内に発現した場合

2 SAF-3 Total には，用法及び用量にかかわらず，Beamion LUNG-1 試験でゾンゲルチニブを投与したすべての患者が含まれている。用法及び用量は，60～360 mg QD 及び 15～150 mg BID であった。

引用元：CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 12: 36，CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 5.7

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

表 3.1: 2 治験薬投与中の臨床的に意義のある可能性のある肝機能検査値上昇の発現割合（SAF-1，SAF-2，SAF-3） – TS

| | Zongertinib | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Cohort 1 (SAF-1/SAF-2) | | | | | | | | | All patients treated (SAF-3) | | | | | | | | |
| | 120 mg QD | | | 240 mg QD | | | Total QD | | | 120 mg QD | | | 240 mg QD | | | Total[2] | | |
| Parameter | Pt. no.[1] | High N | High % | Pt. no.[1] | High N | High % | Pt. no.[1] | High N | High % | Pt. no.[1] | High N | High % | Pt. no.[1] | High N | High % | Pt. no.[1] | High N | High % |
| AST [U/L] | 75 | 7 | 9.3 | 57 | 8 | 14.0 | 132 | 15 | 11.4 | 243 | 15 | 6.2 | 109 | 12 | 11.0 | 446 | 34 | 7.6 |
| ALT [U/L] | 75 | 8 | 10.7 | 57 | 10 | 17.5 | 132 | 18 | 13.6 | 243 | 21 | 8.6 | 109 | 14 | 12.8 | 446 | 44 | 9.9 |
| ALKP [U/L] | 75 | 5 | 6.7 | 57 | 3 | 5.3 | 132 | 8 | 6.1 | 243 | 13 | 5.3 | 109 | 6 | 5.5 | 446 | 28 | 6.3 |
| Total bilirubin [µmol/L] | 75 | 7 | 9.3 | 57 | 7 | 12.3 | 132 | 14 | 10.6 | 243 | 16 | 6.6 | 109 | 10 | 9.2 | 446 | 32 | 7.2 |

ALKP：アルカリホスファターゼ，ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，BID：1 日 2 回，Pt.：患者，QD：1 日 1 回，SAF：安全性解析対象集団，TS：治験薬を投与された集団

注：臨床的に意義がある可能性があると判断する基準は引用元の表に記載されている。

1 ベースライン時に臨床的に意義がある可能性のある異常値がなく，少なくとも 1 つのベースライン後の測定値があったすべての解析対象患者数

2 SAF-3 Total には，用法及び用量にかかわらず，Beamion LUNG-1 試験でゾンゲルチニブを投与したすべての患者が含まれている。用法及び用量は，60～360 mg QD 及び 15～150 mg BID であった。

引用元：CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 12: 37，CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 5.6

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

### 3.2 血液学的検査 – Bermion LUNG-1 試験 – コホート 1 及び全対象集団

第 Ib 相コホート 1 の用量群であるゾンゲルチニブ 120 mg QD 群及び 240 mg QD 群の一部の患者で，血液学的検査値に臨床的に意義がある可能性のある低値がみられ（表 3.2: 1），その傾向はリンパ球で顕著であった。血球の種類ごとに臨床的に意義があると判断する基準を［CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 5.6］に規定している。ただし，多くの患者で，ヘモグロビン（120 mg QD 群 : 46.7%，240 mg QD 群 : 45.6%）及びリンパ球（120 mg QD 群 : 36.0%，240 mg QD 群 : 29.8%）はベースライン値も異常値（低値）であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.2.2: 3］。治験薬投与期間中，ヘモグロビン，白血球，好中球，リンパ球及び血小板に異常値がみられたほとんどの患者で，治験薬投与終了時には各検査項目が正常値となった，又は改善した［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.2.2: 4］。

同様に，Beamion LUNG-1 試験の全対象集団（SAF-3）の一部の患者で，一部の血球分画に変動がみられた（表 3.2: 1）。臨床的処置や臨床転帰を含む血液毒性に関する詳細を，2.1.8.2.4 項で論述している。

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

表 3.2: 1　　血液学的検査値で臨床的に意義がある可能性のある異常値の発現割合（SAF-1，SAF-2，SAF-3） – TS

| | **Zongertinib** | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Cohort 1 (SAF-1/SAF-2)** | | | | | | | | | **All patients treated (SAF-3)** | | | | | | | | |
| | 120 mg QD | | | 240 mg QD | | | Total QD | | | 120 mg QD | | | 240 mg QD | | | Total | | |
| Parameter | Pt. no.[1] | N | % | Pt. no.[1] | N | % | Pt. no.[1] | Low N | Low % | Pt. no.[1] | Low N | Low % | Pt. no.[1] | Low N | Low % | Pt. no.[1] | Low N | Low % |
| Erythrocytes [$10^{12}$/L] | 75 | 6 | 8.0 | 57 | 5 | 8.8 | 132 | 11 | 8.3 | 243 | 24 | 9.9 | 109 | 12 | 11.0 | 446 | 52 | 11.7 |
| Hemoglobin [g/L] | 75 | 9 | 12.0 | 57 | 16 | 28.1 | 132 | 25 | 18.9 | 243 | 29 | 11.9 | 109 | 28 | 25.7 | 446 | 85 | 19.1 |
| Leukocytes [$10^9$/L] | 75 | 15 | 20.0 | 57 | 11 | 19.3 | 132 | 26 | 19.7 | 243 | 22 | 9.1 | 109 | 15 | 13.8 | 446 | 51 | 11.4 |
| Platelets [$10^9$/L] | 75 | 4 | 5.3 | 57 | 3 | 5.3 | 132 | 7 | 5.3 | 243 | 5 | 2.1 | 109 | 5 | 4.6 | 446 | 13 | 2.9 |
| Neutrophils [$10^9$/L] | 70 | 12 | 17.1 | 55 | 8 | 14.5 | 125 | 20 | 16.0 | 221 | 20 | 9.0 | 104 | 9 | 8.7 | 384 | 35 | 9.1 |
| Lymphocytes [$10^9$/L] | 66 | 26 | 39.4 | 52 | 18 | 34.6 | 118 | 44 | 37.3 | 213 | 57 | 26.8 | 101 | 35 | 34.7 | 373 | 123 | 33.0 |

BID：1 日 2 回，Pt.：患者，QD：1 日 1 回，SAF：安全性解析対象集団，TS：治験薬を投与された集団

注：血球の種類別の臨床的に意義がある可能性がある臨床検査異常値の基準は引用元の表に記載されている。

1　ベースライン時に臨床的に意義がある可能性のある異常値がなく，少なくとも 1 つのベースライン後の測定値があったすべての解析対象患者数

2　SAF-3 Total には，用法及び用量にかかわらず，Beamion LUNG-1 試験でゾンゲルチニブを投与したすべての患者が含まれている。用法及び用量は，60～360 mg QD 及び 15～150 mg BID であった。

引用元：CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 12: 39，CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 5.6

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

## 3.3 その他の臨床検査値 – Beamion LUNG-1 試験 – コホート 1 及び全対象集団

### 3.3.1 クレアチニン

第 Ib 相コホート 1 の一部の患者（ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群 : 6.7%，240 mg QD 群 : 7.1%）に，少なくとも 1 件の臨床的に意義がある可能性がある血中クレアチニン高値がみられた［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 12: 41］。同様に，Beamion LUNG-1 試験の全対象集団（SAF-3）で，5.2%の患者に，少なくとも 1 件の臨床的に意義がある可能性がある血中クレアチニン高値がみられた［CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 5.6］。

クレアチニンクリアランスの低下も評価した。クレアチニンクリアランス低下を示す臨床検査値がみられた患者の割合は，第 Ib 相コホート 1 の 120 mg QD 群で 36.9%，第 Ib 相コホート 1 の 240 mg QD 群で 42.2%であった。臨床的に意義がある可能性があるクレアチニンクリアランス低下がみられたほとんどの患者が，ベースライン時に軽度腎機能障害を有していた［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.2.4_Listing 2.5］。患者の一部でみられたクレアチニンクリアランス低下は一時的であり，一部の患者に発現していた下痢（主にグレード 1 又は 2）と関連していた［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.2.8_Listing 1.2.1, Appendix 16.2.7_Listing 1.2.2］。下痢と同時にわずかな血中クレアチニン値の上昇がみられた患者は少なかった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.2.7_Listing 1.2.10］。これらが併発した患者でも，クレアチニン値上昇の別の原因があった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.2.4_Listing 2.3, Appendix 16.2.6_Listing 2.8, Appendix 16.2.7_Listing 1.2.1］。さらなる詳細は，［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Section 12.3.3］を参照のこと。Beamion LUNG-1 試験の全対象集団（SAF-3）で，クレアチニンクリアランス低下がみられた患者の割合は，31.6%であった［CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 5.6］。

### 3.3.2 電解質

ゾンゲルチニブ投与中に，一部の患者で電解質値が正常範囲外で変動した。少なくとも 1 件の臨床的に意義がある可能性のある電解質値の異常値がみられた患者の割合は，第 Ib 相コホート 1 のゾンゲルチニブ 120 mg QD 群，240 mg QD 群及び Beamion LUNG-1 試験の全対象集団（SAF-3）で 5%未満であった。ただし，例外として，カルシウム低値がコホート 1 の 240 mg QD 群で 8.8%，リン酸塩低値がコホート 1 の 120 mg QD 群で 8.1%，コホート 1 の 240 mg QD 群で 17.5%，及び SAF-3 で 11.5%の患者でそれぞれ認められた［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 12: 43，CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 5.6］。

### 3.3.3 γ-グルタミルトランスフェラーゼ

第 Ib 相コホート 1 の一部の患者に，少なくとも 1 件の臨床的に意義がある可能性のある γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）高値がみられた（120 mg QD 群 : 6.3%，240 mg QD 群 : 9.3%）［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.2.2: 6］。同様に，Beamion LUNG-1 試験の

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

全対象集団（SAF-3）で，8.5%の患者に臨床的に意義がある可能性のある GGT 高値が認められた［CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 5.6］。

### 3.3.4 血漿タンパク質

第 Ib 相コホート 1 の約半数の患者に，臨床的に意義がある可能性のある血漿タンパク質低値がみられた（120 mg QD 群：48.0%，240 mg QD 群：50.9%）［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 9.2.1］。Beamion LUNG-1 試験の全対象集団（SAF-3）でも，同程度の割合（43.8%）がみられた［CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 5.6］。

## 3.4 臨床検査値の評価 – Beamion LUNG-1 試験 – コホート 3，4 及び 5（補助データ）

第 Ib 相コホート 3，4 及び 5 の臨床検査値データは，第 Ib 相コホート 1 のデータと類似していた［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Section 15.3.4.2，15.3.5.2，15.3.6.2，Appendix 16.1.13.1_Table 9.4.1，9.5.1，9.6.1］。

第 Ib 相コホート 3 の 1 名及び第 Ib 相コホート 4 の 1 名が Hy's law 症例の臨床検査基準に該当し，第 Ib 相コホート 5 で，Hy's law 症例の臨床検査基準に該当する患者はいなかった。3.1 項及び［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.6.2: 6, Figure 15.3.6.2: 1～2］を参照のこと。

## 3.5 臨床検査値の評価 – 健康被験者を対象とした試験

健康被験者を対象とした試験では，臨床検査値は血球分画，血液凝固，電解質，酵素，基質，蛋白，尿検査，ホルモン及び炎症パラメータの解析により評価した。試験期間中の臨床検査検体の採取時期は，各試験の治験総括報告書のフローチャートに示している。

臨床検査データは，記述統計量及びベースラインからの変化量を示すことにより，治験総括報告書に要約した。基準範囲が入手可能な場合，その範囲外の検査値を特定した。健康被験者を対象としたすべての試験で，試験期間中に，1479-0019 試験の 1 名（ゾンゲルチニブ 60 mg QD 投与後に基本語の ALT 増加及び AST 増加が発現）を除き，ゾンゲルチニブ投与後の臨床的に意義がある臨床検査値異常はみられなかった［CTD 5.3.1.1-02_1479-0003 試験_c40238670_Appendix 16.2.8, CTD 5.3.3.4-01_1479-0004 試験_c42362953_Appendix 16.2.8_Listing 1.1.2，CTD 5.3.3.1-01_1479-0006 試験_c43542365_Table 15.3.1.1: 2，15.3.1.2: 2，CTD 5.3.1.1-01_1479-0010 試験_c43722140_Table 15.3.1: 2，CTD 5.3.3.4-02_1479-0011 試験_c43437359_Table 15.3.1: 2，CTD 5.3.1.2-01_1479-0019 試験_c43999034_Table 15.3.1: 2］。本申請時に解析中であった 2 つの薬物相互作用試験（1479-0014 試験及び 1479-0015 試験）の結果は，上記に含めていないため，各試験の治験総括報告書（1479-0014 試験［CTD 5.3.3.4-05_1479-0014 試験_206893_2688280］及び 1479-0015 試験［CTD 5.3.3.4-06_1479-0015 試験_206893_3075312］）を参照のこと。

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

## 4. バイタルサイン，身体的所見および安全性に関連する他の観察項目

### 4.1 バイタルサイン – Beamion LUNG-1 試験 – コホート 1 及び全対象集団

第 Ib 相コホート 1 のゾンゲルチニブ 120 mg QD 群及び 240 mg QD 群で，収縮期及び拡張期血圧，脈拍，体温，体重並びに左室駆出率の平均値及び中央値は，ベースラインから大きな変化はみられなかった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.2.3: 1］。バイタルサインの個人別の変化は，治験担当医師により臨床的に意義があると判断された場合，有害事象又は重篤な有害事象として記録した。そのため，これらのパラメータに関する個々の所見は，各有害事象の一覧表に含めている（2 項）。

第 Ib 相コホート 1 のゾンゲルチニブの QD 投与群の患者 132 名のうち，いくつかの測定時点で，ECOG PS スコアの改善（ベースライン時の 1 から 0 への改善）がみられた患者は 28 名（21.2%），ベースライン値と比べて治験薬投与期間中に ECOG PS スコアの悪化がみられた患者は 39 名（29.5%）であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.2.3: 2］。

Beamion LUNG-1 試験の全対象集団（SAF-3）では，第 Ib 相コホートと同様，同様に収縮期及び拡張期血圧，脈拍，体温，体重並びに左室駆出率の平均値及び中央値は，ベースラインからの大きな変化はみられなかった［CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 6.1］。

Beamion LUNG-1 試験の全対象集団（SAF-3）の患者 448 名のうち，いくつかの測定時点で，ECOG PS スコアの改善（ベースライン時の 1 から 0 への改善）がみられた患者は 77 名（17.2%）であり，ECOG PS スコアの悪化がみられた患者は 107 名（23.9%）であった［CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 6.2］。

### 4.2 心電図 – Beamion LUNG-1 試験 – コホート 1 及び全対象集団

Beamion LUNG-1 試験の試験期間中に，12 誘導心電図（ECG）記録を 3 回，治験実施計画書のフローチャート［CTD 5.3.5.2-05_1479-0001 試験_c33699649］に示している時期（ベースライン及び治験薬投与後の規定した時点）に，PK 検体採取と同時又は直前に実施した。治験担当医師は ECG が正常か異常かを判断し，臨床的重要性を評価した。臨床的に意義のある ECG の異常所見は，ベースラインの状態（スクリーニング来院時に特定された場合）又は有害事象のいずれかとして報告された。ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群及び 240 mg QD 群の ECG データは，ECG 解析対象集団で反復測定モデル（QTcF）を用いて記述的に要約した。ECG 解析対象集団は，Beamion LUNG-1 試験で治験薬を投与したすべての患者（第 Ia 相及び第 Ib 相を含む）で，治験薬投与期間中に少なくとも 1 つの ECG 測定値を有し，かつ人工心臓ペースメーカーを使用していない患者として定義した。ECG の曝露 - 反応解析は，ECG 薬物動態血漿中濃度解析対象集団（ECGPCS）を用いて中央独立判定による ECG 評価について実施した。ECGPCS は，有効な血漿中ゾンゲルチニブ濃度と，測定時期が対応する ECG データを 1 組以上有する ECG 解析対象集団のすべての患者が該当した。ミダゾラムを投与した日の測定結果は本解析から除外された

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

［CTD 5.3.5.2-06_1479-0001 試験_c38057979］。注意点として，QTc を延長させる併用薬は制限されておらず［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.1.2_Table 4.2.2.1: 1］，当該薬剤を併用している患者は上述したいずれの解析対象集団からも除外されなかった。

第 Ib 相コホート 1 のゾンゲルチニブ 120 mg QD 群では，治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された心電図 QT 延長の有害事象はみられなかった。120 mg QD 群で，治験担当医師により治験薬との因果関係なしと判断された QTcF 延長の有害事象はみられなかった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.2.1.2: 2～3］。240 mg QD 群で，治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された心電図 QT 延長の有害事象の発現割合は，1.8%であり，治験担当医師により治験薬との因果関係なしと判断された QTcF 延長の有害事象はみられなかった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.2.1.2: 2～3］。また，器官別大分類（SOC）「心臓障害」に該当する有害事象は，120 mg QD 群の 12.0%，240 mg QD 群の 10.5%でそれぞれ認められた［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.2.1.3: 1］。120 mg QD 群では，洞性徐脈，僧帽弁閉鎖不全症及び洞性頻脈が各 2.7%の患者に認められ，その他の該当する事象（基本語）は各 1 名（1.3%）の患者で認められた。240 mg QD 群では，洞性徐脈が 5.3%の患者に認められ，その他の該当する事象（基本語）は各 1 名（1.8%）の患者で認められた［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.2.1.3: 2］。

形態学的（定性的）評価で治験薬投与期間中に新規の ECG 異常が認められた患者の割合は，第 Ib 相コホート 1 の 120 mg QD 群で 45.2%, 240 mg QD 群で 48.1%であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.2.4.5: 1］。120 mg QD 群で比較的よくみられた，新規に発現した ECG 所見は，T 波平坦化（20.5%），心房性期外収縮（19.2%），洞性頻脈及び心室性期外収縮（各 17.8%）であった。240 mg QD 群で比較的よくみられた，新規に発現した ECG 所見は，1 度房室ブロック（25.9%），洞性頻脈及び T 波平坦化（各 20.4%）であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.2.4.5: 2］。

ECG 測定結果に基づくカテゴリカル変数の評価項目の解析により，ECG データを有する第 Ib 相コホート 1 の 120 mg QD 群の 74 名，240 mg QD 群の 54 名の患者のうち，120 mg QD 群の 2 名及び 240 mg QD 群の 2 名がベースライン時の QTcF が 450 msec 以下で，治験薬投与期間中の QTcF の最大値が 450～480 msec であった。また，240 mg QD 群の 1 名がベースライン時の QTcF が 450～480 msec で，治験薬投与期間中の QTcF の最大値が 480～500 msec であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.2.4.1: 1］。コホート 1 のほとんどの患者で，ベースラインからの QTcF 増加の最大値は 30 msec 以下であった。120 mg QD 群の 3 名及び 240 mg QD 群の 4 名で，ベースラインからの QTcF 増加の最大値が 30 msec 超 60 msec 以下であり，240 mg QD 群の 1 名で，ベースラインからの QTcF 増加の最大値が 60 msec 超であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.2.4.1: 3］。

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

ベースライン後の QTcF の著しい所見（QTc が 500 msec 超の新規発現又はベースラインから 60 msec 超の増加として定義）は，第 Ib 相コホート 1 の 120 mg QD 群及び 240 mg QD 群でみられなかった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.2.4.3: 1，3］。ベースライン後の QT 間隔の著しい所見（QTc が 500 msec 超の新規発現として定義）は，120 mg QD 群及び 240 mg QD 群でみられなかった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.2.4.3: 2］。ベースライン後の心拍数の著しい増加（心拍数が 100 回/min 超，かつベースラインから 25%以上の増加として定義）は，120 mg QD 群の 3 名及び 240 mg QD 群の 5 名でみられた。ベースライン後の心拍数の著しい減少（心拍数が 50 回/min 未満，かつベースラインから 25%以上の減少として定義）は，120 mg QD 群の 1 名でみられた［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.2.4.3: 3～4］。PR 間隔の著しい所見（PR が 200 msec 超，かつベースラインから 25%以上の増加として定義）が認められた患者は，120 mg QD 群では 0 名，240 mg QD 群では 1 名であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.2.4.4: 3］。QRS 波の著しい所見（QRS 波が 110 msec 超，かつベースラインから 25%以上の増加）は，120 mg QD 群及び 240 mg QD 群でみられなかった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.2.4.4: 4］。

第 Ib 相コホート 1 の 120 mg QD 群及び 240 mg QD 群でのすべての ECG に関する解析（カテゴリカル変数及び量的変数の評価項目，解析，並びに QTcF，QT 間隔，PR 間隔及び QRS 波の著しい所見）は，［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Section 15.3.2.4］に記載している。

全対象集団（SAF-3）での同様の解析では，治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された心電図 QT 延長の有害事象の発現割合は，0.7%であり，治験担当医師により治験薬との因果関係なしと判断された QTcF 延長の有害事象はみられなかった［CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 4.3，5］。SOC「心臓障害」に該当する有害事象は，洞性徐脈（2.7%），三尖弁閉鎖不全症（1.8%），洞性頻脈（1.3%）及び僧帽弁閉鎖不全症（1.1%）であった［CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 4.3］。形態学的評価及びカテゴリカル変数の評価項目の解析は SAF-3 では実施していない。

モデル解析

QTcF 変化量の反復測定モデル及び ECG の曝露 - 反応解析は，すべての治験患者の併合データを用いて実施した。

すべての用量群について，投与 1 日目及び定常状態での $C_{max}$ 幾何平均値に基づく，ベースラインからの QTcF の予測平均変化量を示した。ベースラインからの QTcF の予測平均変化量は，投与 1 日目の 360 mg QD 群で 2.1 msec（両側 90% CI［信頼区間］の上限信頼限界：3.4 msec），定常状態の 150 mg BID 群で 3.2 msec（両側 90% CI の上限信頼限界：5.1 msec）。すべての投与群で，両側 90% CI の上限は 10 msec 未満（ICH E14 による規制上の懸念となる閾値）であり［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.7.1: 1，Figure 15.3.7.1: 2～3］，治験用量での治験薬への曝露では，ベースライン時と治験薬投与期間中の QTcF 間隔で，臨床的に意義のあ

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

る変化はないことが示された。これは，本試験で用いたすべての用量群で，ゾンゲルチニブが臨床的に意義のある QT 間隔及び QTcF のいずれも延長しないという結論を裏付けるものであった。

すべての用量群について，投与 1 日目及び定常状態での $C_{max}$ 幾何平均値に基づく，ベースラインからの心拍数の予測平均変化量を示した。ベースラインからの心拍数の予測平均変化量は，投与 1 日目の 360 mg QD 群で 4.0 回/min（両側 90% CI の上限信頼限界：5.1 回/min），定常状態の 150 mg BID 群で 7.2 回/min（両側 90% CI の上限信頼限界：8.8 回/min）であった。すべての投与群で，$C_{max}$ 幾何平均値に基づくベースラインからの心拍数の予測平均変化量の点推定値は，いずれも 10 回/min 未満であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.7.1: 3，Figure 15.3.7.1: 5～6］。そのため，本試験で用いたすべての用量群で，ゾンゲルチニブが臨床的に意義のある心拍数への影響を与えないことが認められた。

すべての用量群について，投与 1 日目及び定常状態での $C_{max}$ 幾何平均値に基づく，ベースラインからの QT 間隔の予測平均変化量も示した［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.7.1: 5，Figure 15.3.7.1: 8～9］。

QTcF の反復測定解析では，第 Ia 相及び第 Ib 相の 120 mg QD 群及び 240 mg QD 群を対象に 2 種類の解析を行った。最初の解析では，対象とした投与群 1 群あたりに少なくとも 30 名の患者が含まれるサイクル 1 の時点（投与 1 日目，8 日目及び 15 日目を含む）に限定して解析したが，2 回目の解析では，対象とした投与群 1 群あたりに少なくとも 30 名の患者が含まれるサイクルのトラフ時点に限定して解析した。該当する投与時点について，t 分布に基づく調整平均及び両側 90% CI を算出し，各投与群での 90%上限信頼限界の最大値を特定した。サイクル 1 の時点に限定した最初の解析では，上述した両側 90% CI の上限信頼限界の最大値は，120 mg QD 群では，サイクル 1 の投与 1 日目の投与後 2 時間にみられた 3.8 msec であり，240 mg QD 群では，サイクル 1 の投与 15 日目の投与後 2 時間にみられた 4.8 msec であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.7.2: 1］。上記条件を満たすサイクルのトラフ時点に限定した 2 回目の解析では，上述した両側 90% CI の上限信頼限界の最大値は，120 mg QD 群では，サイクル 3 の投与 1 日目にみられた 2.5 msec であり，240 mg QD 群では，サイクル 1 の投与 15 日目にみられた 3.2 msec であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.7.2: 2］。

したがって，両側 90% CI の上限はすべて 10 msec 未満（ICH E14 による規制上の懸念となる閾値）であり，120 mg QD 群及び 240 mg QD 群について，解析した時点では，ベースライン時と治験薬投与期間中の QTcF 間隔で，臨床的に意義のある変化はないことが示された。この結果は，曝露 - 反応解析で得られた結果を裏付けるものであった。

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

結論として，ゾンゲルチニブは，治験で用いたすべての用量群で，QT 間隔及び QTcF のいずれも，規制上の懸念となる閾値を上回る臨床的に意義のある延長をしないこと，及び臨床的に意義のある心拍数への影響を与えないことが明らかとなった。

### 4.3 バイタルサイン及び心電図 – Beamion LUNG-1 試験 – コホート 3（補助データ）

第 Ib 相コホート 3 のゾンゲルチニブ 120 mg QD 群及び 240 mg QD 群で，患者の収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍，体温，体重並びに左室駆出率の平均値及び中央値の，ベースラインからの顕著な変化は認められなかった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.4.3: 1］。

ベースライン時に ECOG PS スコアのデータがあった 29 名の患者のうち，治験薬投与期間中のいくつかの測定時点で，ベースラインからの ECOG PS スコアの改善（ベースライン時の 1 から 0 への改善）がみられた患者は 3 名（10.3%）であり，ECOG PS スコアの悪化がみられた患者は 7 名（24.1%）であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.4.3: 2］。第 Ib 相コホート 3 のバイタルサイン及び ECG データは，第 Ib 相コホート 1 と同様であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Section 15.3.4.3～4］。

### 4.4 バイタルサイン及び心電図 – Beamion LUNG-1 試験 – コホート 4（補助データ）

第第 Ib 相コホート 4 のゾンゲルチニブ 120 mg QD 群及び 240 mg QD 群で, 患者の収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍，体温，体重並びに左室駆出率の平均値及び中央値の，ベースラインからの顕著な変化は認められなかった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.5.3: 1］。

ベースライン時に ECOG PS スコアのデータがあった 31 名の患者のうち，治験薬投与期間中のいくつかの測定時点で，ベースラインからの ECOG PS スコアの改善（ベースライン時の 1 から 0 への改善）がみられた患者は 5 名（16.1%）であり，ECOG PS スコアの悪化がみられた患者は 9 名（29.0%）であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.5.3: 2］。第 Ib 相コホート 4 のバイタルサイン及び ECG データは，第 Ib 相コホート 1 と同様であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Section 15.3.5.3～4］。

### 4.5 バイタルサイン及び心電図 – Beamion LUNG-1 試験 – コホート 5（補助データ）

第 Ib 相コホート 5 のゾンゲルチニブ 120 mg QD 群及び 240 mg QD 群で，患者の収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍，体温，体重並びに左室駆出率の平均値及び中央値の，ベースラインからの顕著な変化は認められなかった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.6.3: 1］。コホート 5 のバイタルサインは，コホート 1 と同様であった。

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

ベースライン時に ECOG PS スコアのデータがあった 39 名の患者のうち，治験薬投与期間中のいくつかの測定時点で，ベースラインからの ECOG PS スコアの改善（ベースライン時の 1 から 0 への改善）がみられた患者は 10 名（25.6%）であり，ECOG PS スコアの悪化がみられた患者は 7 名（17.9%）であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.6.3: 2］。第 Ib 相コホート 5 の ECG データは，第 Ib 相コホート 1 と同様であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Section 15.3.6.4］。

## 4.6 バイタルサイン及び心電図 – 健康被験者を対象とした試験

健康被験者を対象とした試験の被験者で，バイタルサイン又は ECG の臨床的に意義のある変化は認められていない［CTD 5.3.1.1-02_1479-0003 試験_c40238670_Table 15.3.1: 2，CTD 5.3.3.4-01_1479-0004 試験_c42362953_Table 15.3.1: 2，CTD 5.3.3.1-01_1479-0006 試験_c43542365_Table 15.3.1.1: 2, 15.3.1.2: 2, CTD 5.3.1.1-01_1479-0010 試験_c43722140_Table 15.3.1: 2, CTD 5.3.3.4-02_1479-0011 試験_c43437359_Table 15.3.1: 2，CTD 5.3.1.2-01_1479-0019 試験_c43999034_Table 15.3.1: 2］。本申請時に解析中であった 2 つの薬物相互作用試験（1479-0014 試験及び 1479-0015 試験）の結果は，上記に含めていないため，各試験の治験総括報告書（1479-0014 試験［CTD 5.3.3.4-05_1479-0014 試験_206893_2688280］及び 1479-0015 試験［CTD 5.3.3.4-06_1479-0015 試験_206893_3075312］）を参照のこと。

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

## 5. 特別な患者集団及び状況下における安全性

### 5.1 内因性要因

Beamion LUNG-1 試験による有害事象，UDAEC 及び臨床検査の安全性データに関するサブグループのデータを解析し，ゾンゲルチニブの安全性に影響を与える可能性のある内因性要因を検討した。これらの分析は，サブグループ内の患者数が不均一であり，サンプルサイズが小さいという制限があったため，結果の解釈は慎重に行う必要がある。以下の要約では，サブグループ間で一貫性があり，生物学的に妥当性のある差に焦点をあてている（差が小さいもの又は患者集団から予想される差については割愛した）。第 Ib 相コホート 1 のゾンゲルチニブ 120 mg QD 群及び 240 mg QD 群で，傾向はおおむね一致しており，特に言及しない限り，第 Ib 相コホート 1 の全体（合計）での割合について記載する。

#### 5.1.1 年齢

年齢サブグループには，65 歳未満（第 Ib 相コホート 1 全体：78 名，SAF-3：267 名）及び 65 歳以上（コホート 1 全体：54 名，SAF-3：181 名）が含まれた［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 10.2.5.1，CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 7.5.1］。年齢サブグループ（65 歳未満，65 歳以上）別に，特定の有害事象カテゴリー（治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象，重篤な有害事象など）の発現割合を解析した。第 Ib 相コホート 1 全体では，有害事象カテゴリーデータに年齢サブグループ間で差がみられなかったが，240 mg QD 群では，グレード 3 以上の有害事象（65 歳未満：54.3% vs. 65 歳以上：72.7%）及び治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された重篤な有害事象の発現割合（8.6% vs. 18.2%）が，65 歳未満よりも 65 歳以上で高かった。すべてのグレードの比較的よくみられた有害事象（発現割合が 20%以上）を解析したところ，240 mg QD 群では，ALT 増加（40.0% vs. 22.7%）及び AST 増加（40.0% vs. 18.2%）の発現割合が，65 歳未満で 65 歳以上より高かった。これらの年齢サブグループでの結果は，グレード 3 以上の有害事象，治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された重篤な有害事象，基本語の ALT 増加及び AST 増加の発現割合に，若年患者及び高齢患者の間で大きな差はなかったことを除き，全対象集団（SAF-3）で概して類似していた［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 10.2.5.11 ～ 13，CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 7.5.6～7.5.8］。

第 Ib 相コホート 1 の両用量群及び全対象集団（SAF-3）で，UDAEC の下痢，肝機能関連の臨床検査所見，発疹並びに血液毒性（白血球減少症，赤血球減少症及び血小板減少症）を解析したところ，SAF-3 の高齢患者で UDAEC の下痢の発現割合が高かった（65 歳未満：52.4%，65 歳以上：64.1%）ことを除き，年齢サブグループ間で有害事象の発現割合に差はみられなかった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 10.2.5.19，CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 7.5.14］。

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

安全性の臨床検査のサブグループ解析には，臨床的に意義がある可能性のある臨床検査値の変動の発現割合，及び肝酵素上昇の発現割合が含まれた。安全性の臨床検査プロファイルは，白血球数低値（第 Ib 相コホート 1 全体，65 歳未満：15.4%，65 歳以上：25.9%）及び血漿中グルコース高値（0.0% vs. 15.9%）を除き，第 Ib 相コホート 1 の 120 mg QD 群及び 240 mg QD 群を通じて，年齢サブグループで概して類似していた。また，240 mg QD 群では，リンパ球数低値（26.7% vs. 45.5%）の発現割合は 65 歳未満より 65 歳以上の方が高く，AST 高値（20.0% vs. 4.5%）及び ALT 高値（22.9% vs. 9.1%）の発現割合は 65 歳未満の方が 65 歳以上より高かった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 10.2.5.25～26］。これらの結果は，ALT 高値及び AST 高値の発現割合に年齢サブグループ間で大きな差はなかったことを除き，SAF-3 で概して類似していた［CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 7.5.20～21］。

### 5.1.2 性別

第 Ib 相コホート 1 全体では，男性 56 名及び女性 76 名，全対象集団（SAF-3）では，男性 196 名及び女性 252 名が，それぞれ治験薬の投与を受けた［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 10.2.3.1，CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 7.1.1］。性別サブグループ（男性，女性）別に，特定の有害事象カテゴリー（治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象，重篤な有害事象など）の発現割合を解析した。安全性の結果は，男性/女性のサブグループ間で，コホート 1 のゾンゲルチニブ 120 mg QD 群，240 mg QD 群及び全対象集団（SAF-3）を通じて，概して類似していた。コホート 1 では，全体的に治験薬の投与中断に至った有害事象の発現割合が女性の方が男性より高かった（女性：44.7% vs. 男性：26.8%）ことを除き，120 mg QD 群及び 240 mg QD 群を通じて有害事象カテゴリーのデータに性別サブグループ間での差はみられなかった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 10.2.3.11］。すべてのグレードの比較的よくみられた有害事象（発現割合が 20%以上）を解析したところ，コホート 1 全体では，貧血（32.9% vs. 23.2%），発疹（26.3% vs. 10.7%）及び発熱（21.1% vs. 5.4%），120 mg QD 群のみでは，下痢（66.7% vs. 33.3%），AST 増加（29.4% vs. 8.3%）及び ALT 増加（27.5% vs. 8.3%）の発現割合が女性の方が男性より高かった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 10.2.3.12］。これらの有害事象はほとんどが低いグレードであった。これらの有害事象が女性患者で発現割合が高いことは，120 mg QD 群及び 240 mg QD 群を通じて同様であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 10.2.3.12］。これらの性別サブグループでの結果は，治験薬の投与中断に至った有害事象及び発熱の発現割合について，男性及び女性の間でコホート 1 ほど顕著な差がみられなかったことを除き，SAF-3 で概して類似していた［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 10.2.3.11～12, CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 7.1.6～7］。

第 Ib 相コホート 1 で UDAEC の下痢を解析したところ，性別サブグループ間で有害事象の発現割合に差は認められなかった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 10.2.3.19］。120 mg QD 群では，UDAEC の下痢の発現割合が女性の方が男性より

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

高かった（女性：66.7% vs. 男性：37.5%）。また，UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見（46.1% vs. 26.8%），UDAEC の発疹（42.1% vs. 23.2%）及び UDAEC の血液毒性（56.6% vs. 41.1%）の発現割合は，女性の方が男性より高かった。特に，UDAEC の白血球減少症（31.6% vs. 17.9%）及び UDAEC の赤血球減少症（32.9% vs. 23.2%）で差がみられたが，UDAEC の血小板減少症では差はみられなかった。これらの UDAEC のグレード 3 以上の有害事象については，コホート 1 で性別（男性/女性）による差はみられなかった。これらの結果は全対象集団（SAF-3）でも類似していた［CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 7.1.6，14］。

性別サブグループでの，臨床的に意義がある可能性のある臨床検査値の変動の発現割合，及び肝酵素上昇の発現割合は，第 Ib 相コホート 1 と概して類似していた［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 10.2.3.25～26］。しかし，コホート 1 全体で，臨床的に意義がある可能性のある変動の発現割合は，赤血球数低値（女性：13.2% vs. 男性：1.8%），ヘモグロビン低値（25.0% vs. 10.7%），白血球数低値（26.3% vs. 10.7%），リンパ球数低値（42.6% vs. 30.0%），クレアチニン高値（12.0% vs. 0.0%）及びビリルビン高値（15.8% vs. 3.6%）が，女性の方が男性より高かった。これらの臨床検査異常値の発現割合が女性の方が高いことは，120 mg QD 群及び 240 mg QD 群を通じて同様であった。さらに，120 mg QD 群で AST 高値（11.8% vs. 4.2%）及び ALT 高値（13.7% vs. 4.2%）の割合が，女性の方が男性より高かった。これらの性別サブグループでの結果は，リンパ球数低値，クレアチニン高値，AST 高値及び ALT 高値について，男性と女性の間で大きな差はみられず，赤血球数低値及びビリルビン高値が 240 mg QD 群でのみ女性の方が発現割合は高かったことを除き，全対象集団（SAF-3）で概して類似していた［CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 7.1.20～21］。

### 5.1.3 人種

人種サブグループには，アジア人（第 Ib 相コホート 1 全体：73 名，SAF-3：224 名）及び非アジア人（コホート 1 全体：39 名，SAF-3：165 名）が含まれた［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 10.2.4.1，CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 7.2.1］。人種サブグループ（ここではアジア人，非アジア人［黒人又はアフリカ系アメリカ人，及び白人］と定義）別に，特定の有害事象カテゴリーの発現割合を解析した。解析した有害事象の発現割合は，第 Ib 相コホート 1 及び Beamion LUNG-1 試験の全対象集団（SAF-3）を通じて概して類似していた。コホート 1 のゾンゲルチニブ 240 mg QD 群でのみ，重篤な有害事象の発現割合（アジア人：57.6% vs. 非アジア人：46.7%）が，アジア人の方が非アジア人より高い傾向が認められた［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 10.2.4.11］。すべてのグレードの比較的よくみられた有害事象（発現割合が 20%以上）のうち，コホート 1 全体で貧血（35.6% vs. 17.9%），120 mg QD 群のみで AST 増加（25.0% vs. 16.7%）及び ALT 増加（25.0% vs. 12.5%）の発現割合が，アジア人の方が非アジア人より高かった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 10.2.4.12］。SAF-3 では，人種サブグループでの有害事象プロファイルは，重篤な有害事象の発現割合の人種間差が 120 mg QD 群でのみみられ，一方で AST

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

増加及び ALT 増加の発現割合の人種間差が 240 mg QD 群でのみみられたことを除き，コホート 1 でのプロファイルと概して類似していた［CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 7.2.6～7］。

第 Ib 相コホート 1 の UDAEC の下痢及び肝機能関連の臨床検査所見を解析したところ，人種サブグループ間で有害事象の発現割合に差はみられなかった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 10.2.4.19］。しかし，アジア人で（非アジア人と比較して），UDAEC の発疹の発現割合が低く（240 mg QD 群のみ，アジア人 : 27.3% vs. 非アジア人 : 53.3%），UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見の発現割合（120 mg QD 群のみ，45.0% vs. 16.7%）及び UDAEC の血液毒性の発現割合（コホート 1 全体，58.9% vs. 35.9%）が高かった。特に，白血球減少症（38.4% vs. 5.1%）及び赤血球減少症（35.6% vs. 17.9%）で差がみられたが，血小板減少症では差はみられなかった。これらの UDAEC のグレード 3 以上の有害事象については，UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見（240 mg QD 群のみ，9.1% vs. 26.7%），UDAEC の血液毒性（240 mg QD 群のみ，15.2% vs. 0.0%）及び UDAEC の白血球減少症（コホート 1 全体，11.0% vs. 2.6%）で人種間の差がみられた［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 10.2.4.19］。これらの結果は，UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見について発現割合の人種間差がコホート 1 全体でもみられ，UDAEC の白血球減少症に該当するグレード 3 以上の有害事象の発現割合に人種間の大きな差はみられなかったことを除き，全対象集団（SAF-3）で類似していた［CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 7.1.14］。

安全性の臨床検査について，臨床的に意義がある可能性のある臨床検査値の変動の発現割合，及び肝酵素上昇の発現割合を解析したところ，人種サブグループ間で概して類似していた［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 10.2.4.25～26］。しかし，第 Ib 相コホート 1 全体で，白血球数低値（アジア人：27.4% vs. 非アジア人：15.4%），好中球数低値（22.7% vs. 7.7%）及びリンパ球数低値（45.8% vs. 30.8%）の臨床的に意義がある可能性のある異常値の発現割合が，アジア人で非アジア人より高かった。これらの臨床検査異常値の発現割合がアジア人で高いことは，120 mg QD 群及び 240 mg QD 群を通じて類似していた。また，240 mg QD 群では，赤血球数低値（15.2 vs. 0.0%）の臨床的に意義がある可能性のある異常値の発現割合が，アジア人で非アジア人より高く，AST 高値（9.1 vs. 26.7%）及び ALT 高値（15.2 vs. 26.7%）の臨床的に意義がある可能性のある異常値の発現割合が，アジア人より非アジア人で高かった。全対象集団（SAF-3）では，人種サブグループでの安全性の臨床検査プロファイルは，白血球数低値，リンパ球数低値，AST 高値及び ALT 高値についてアジア人と非アジア人の間で大きな差がみられなかったことを除き，コホート 1 でのプロファイルと概して類似していた［CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 7.2.20～21］。

### 5.1.4 民族

ヒスパニック系又はラテン系（第 Ib 相コホート 1 全体：1 名，SAF-3：10 名）と非ヒスパニック系及び非ラテン系（コホート 1 全体：118 名，SAF-3：396 名）で患者数に著しい差があったた

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

め，民族サブグループ間の差について結論付けることはできない［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 10.2.14.1，CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 7.4.1］。

### 5.1.5 ベースライン時の ECOG PS

ECOG PS サブグループには，ベースライン時の ECOG PS スコア 0（第 Ib 相コホート 1 全体：45 名，SAF-3：168 名）及び ECOG PS スコア 1（コホート 1 全体：87 名，SAF-3：280 名）の患者が含まれた［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 10.2.7.1，CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 7.7.1］。コホート 1 のゾンゲルチニブ 120 mg QD 群及び 240 mg QD 群を通じて，治験薬の投与中断に至った有害事象（コホート 1 全体，ECOG PS 0：22.2% vs. ECOG PS 1：44.8%），グレード 3 以上の有害事象（35.6% vs. 60.9%）及び重篤な有害事象（35.6% vs. 48.3%）の発現割合が ECOG PS スコア 0 の患者より ECOG PS スコア 1 の患者で高かった。特定の基本語についてデータを解析したところ，120 mg QD 群ではみられなかったものの，240 mg QD 群では，比較的よくみられた有害事象（発現割合が 20%以上）のうち，下痢（88.2% vs. 62.5%），AST 増加（58.8% vs. 20.0%）及び ALT 増加（47.1% vs. 27.5%）の発現割合に ECOG PS サブグループ間での差がみられた。全対象集団（SAF-3）で，ECOG PS サブグループでの有害事象プロファイルは，ALT 増加に ECOG PS スコアが 0 の患者と 1 の患者の間で大きな差がみられなかったことを除き，コホート 1 のプロファイルと概して類似していた［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 10.2.7.11，CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 7.7.6～7］。

第 Ib 相コホート 1 の UDAEC の発疹及び血液毒性（白血球減少症，赤血球減少症，及び血小板減少症）を解析したところ，ベースライン時の ECOG PS サブグループで有害事象の発現割合に差はみられなかった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 10.2.7.19］。しかし，240 mg QD 群でのみ，UDAEC の下痢（ECOG PS 0：88.2% vs. ECOG PS 1：62.5%）及び UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見（58.8% vs. 37.5%）の発現割合に ECOG PS サブグループ間で差が示唆された。これらの結果は，120 mg QD 群でのみ UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見の発現割合は ECOG PS スコア 0（22.7%）よりスコア 1（37.6%）で高かったことを除き，全対象集団（SAF-3）でも類似していた［CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 7.7.14］。

臨床的に意義がある可能性がある臨床検査値の変動の発現割合，及び肝酵素上昇の発現割合は，主に 240 mg QD 群で AST 高値（ECOG PS 0：29.4% vs. ECOG PS 1：7.5%）及び ALT 高値（29.4% vs. 12.5%）に差が認められたことを除き，第 Ib 相コホート 1 の 120 mg QD 群及び 240 mg QD 群を通じて，ECOG PS サブグループで概して類似していた［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 10.2.7.25～26］。これらの結果は，リンパ球数低値の発現割合が ECOG PS スコア 0（24.2%）よりスコア 1（37.3%）で高かったことを除き，全対象集団（SAF-3）でも類似していた［CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 7.7.20～21］。

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

### 5.1.6 体格指数（BMI）

患者数が多かった BMI カテゴリーは，18.5 kg/m$^2$ 以上 25 kg/m$^2$ 未満（第 Ib 相コホート 1 全体：80 名，SAF-3：251 名）及び 25 kg/m$^2$ 以上 30 kg/m$^2$ 未満（コホート 1 全体：31 名，SAF-3：109 名）であり，その他のカテゴリーの患者数は少数であった（18.5 kg/m$^2$ 未満［コホート 1 全体：11 名，SAF-3：40 名］及び 30 kg/m$^2$ 以上［コホート 1 全体：10 名，SAF-3：45 名］）［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 10.2.6.1，CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 7.6.1］。BMI サブグループ（18.5 kg/m$^2$ 未満，18.5 kg/m$^2$ 以上 25 kg/m$^2$ 未満，25 kg/m$^2$ 以上 30 kg/m$^2$ 未満，30 kg/m$^2$ 以上）別に，特定の有害事象カテゴリーの発現割合を解析した。解析した有害事象の発現割合は，第 Ib 相コホート 1 のゾンゲルチニブ 120 mg QD 群，240 mg QD 群，及び Beamion LUNG-1 試験の全対象集団（SAF-3）を通じて概して類似していた［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 10.2.6.11，CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 7.6.6］。

第 Ib 相コホート 1 及び全対象集団（SAF-3）での UDAEC の下痢，肝機能関連の臨床検査所見，発疹及び血液毒性を解析したところ，BMI サブグループ間で有害事象の発現割合に差はみられなかった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 10.2.6.19，CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 7.6.14］。

安全性の臨床検査の結果で，臨床的に意義がある可能性のある臨床検査値の変動の発現割合，及び肝酵素上昇の発現割合は，BMI サブグループで概して類似していた［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 10.2.6.25～26］。しかし，第 Ib 相コホート 1 全体で，臨床的に意義がある可能性のある異常値のうち，白血球数低値（低 BMI 患者：20.0% vs. 高 BMI 患者：6.5%），AST 高値（15.0% vs. 6.5%）及び ALT 高値（17.5% vs. 6.5%）の発現割合が，低 BMI 患者（18.5 kg/m$^2$ 以上 25 kg/m$^2$ 未満）の方が高かった。また，240 mg QD 群でのみ，リンパ球数低値（42.3% vs. 16.7%）の発現割合が，低 BMI 患者の方が高かった。全対象集団（SAF-3）で，これらの結果は第 Ib 相コホート 1 と概して類似していたが，SAF-3 の 120 mg QD 群及び 240 mg QD 群の両用量群でリンパ球数低値の発現割合の BMI サブグループ間での差がみられた。また，ヘモグロビン低値の発現割合は，BMI カテゴリーが 18.5 kg/m$^2$ 未満の患者で高かった［CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 7.6.20～21］。

### 5.1.7 体重

体重サブグループには，体重が 60 kg 未満の患者（第 Ib 相コホート 1 全体：56 名，SAF-3：167 名）及び 60 kg 以上の患者（コホート 1 全体：76 名，SAF-3：281 名）が含まれた［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 10.2.17.1，CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 7.14.1］。240 mg QD 群では，グレード 3 以上の有害事象（60 kg 未満：72.2% vs. 60 kg 以上：56.4%）及び重篤な有害事象（66.7% vs. 48.7%）の発現割合が 60 kg 未満の患者の方が 60 kg 以上の患者より高かった。また，120 mg QD 群及び 240 mg QD 群の両用量群で，治験薬の投与中断に至った有害事象（51.8% vs. 26.3%）及び用量減量に至った有害事象

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

（14.3% vs. 7.9%）の発現割合は，60 kg 未満の患者の方が 60 kg 以上の患者より高かった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 10.2.17.11］。すべてのグレードの比較的よくみられた有害事象（発現割合が 20%以上）を解析したところ，120 mg QD 群及び 240 mg QD 群の両用量群で，基本語の貧血（37.5% vs. 22.4%）及び発熱（21.4% vs. 9.2%）の発現割合に 60 kg 未満の患者と 60 kg 以上の患者で差がみられた。また，用量群別に発現割合が 60 kg 未満の患者の方が 60 kg 以上の患者より高かった事象は，基本語の発疹（240 mg QD 群のみ，27.8% vs. 7.7%）及び嘔吐（120 mg QD 群のみ，23.7% vs. 8.1%）であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 10.2.17.12］。全対象集団（SAF-3）で，これらの結果は概して類似していたが，治験薬の用量減量に至った有害事象及び嘔吐の発現割合は，体重サブグループ間で差がみられなかった［CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 7.14.6～7］。

第 Ib 相コホート 1 及び SAF-3 での UDAEC の下痢，肝機能関連の臨床検査所見，発疹並びに血液毒性（白血球減少症，赤血球減少症及び血小板減少症）を解析したところ，UDAEC の血液毒性についてコホート 1 全体（60 kg 未満：58.9% vs. 60 kg 以上：43.4%）及び SAF-3 の 240 mg QD 群（66.7% vs. 35.5%）での発現割合が 60 kg 未満の患者の方が高かったことを除き，体重サブグループ間で有害事象の発現割合に差はみられなかった。特に，UDAEC の赤血球減少症（コホート 1 全体，37.5% vs. 22.4% ; SAF-3 の 240 mg QD 群，51.5% vs. 21.1%）で差がみられたが，UDAEC の白血球減少症及び血小板減少症では差はみられなかった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 10.2.17.19，CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 7.14.14］。

第 Ib 相コホート 1 の 120 mg QD 群及び 240 mg QD 群を通じて，臨床的に意義がある可能性のある臨床検査値の変動の発現割合及び肝酵素上昇の発現割合は，60 kg 未満と 60 kg 以上の体重サブグループ間で概して類似していた。しかし，第 Ib 相コホート 1 全体で，臨床的に意義がある可能性のある異常値の発現割合は，赤血球数低値（60 kg 未満：14.3% vs. 60 kg 以上：3.9%），ヘモグロビン低値（26.8% vs. 13.2%），白血球数低値（32.1% vs. 10.5%）及びリンパ球数低値（43.8% vs. 32.9%）が，60 kg 未満の患者の方が 60 kg 以上の患者より高かった。これらの差は，コホート 1 の 120 mg QD 群及び 240 mg QD 群を通じてみられた。また，240 mg QD 群でのみ，体重サブグループ間でビリルビン高値の発現割合（22.2% vs. 7.7%）の差がみられた［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 10.2.17.25］。全対象集団（SAF-3）で，これらの結果はコホート 1 での結果と概して一致していた［CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 7.14.20～21］。

### 5.1.8 ベースライン時の腎機能

ベースライン時の腎機能（正常，軽度障害，中等度障害）により定義されるサブグループ別に，特定の有害事象カテゴリーの発現割合を解析した。解析した有害事象カテゴリーの発現割合は，第 Ib 相コホート 1 のゾンゲルチニブ 120 mg QD 群，240 mg QD 群及び Beamion LUNG-1 試験の全対象集団（SAF-3）を通じて概して同様であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 10.2.11.6，CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 7.10.6］。

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

第 Ib 相コホート 1 の両用量群及び全対象集団（SAF-3）の UDAEC の下痢，肝機能関連の臨床検査所見，発疹並びに血液毒性（白血球減少症，赤血球減少症及び血小板減少症）を解析したところ，ベースライン時の腎機能サブグループ間で有害事象の発現割合に差はみられなかった［ CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験 _c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 10.2.11.14 ，CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 7.10.14］。

安全性の臨床検査の解析で，第 Ib 相コホート 1 の 120 mg QD 群及び 240 mg QD 群を通じて，臨床的に意義がある可能性のある臨床検査値の変動の発現割合，及び肝酵素上昇の発現割合は，ベースライン時の腎機能サブグループで概して類似していた［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験 _c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 10.2.11.20～21］。全対象集団（SAF-3）で，これらの結果は第 Ib 相コホート 1 と概して類似していたが，クレアチニン高値の発現割合（腎機能正常：0.5%，軽度腎機能障害：4.7%，中等度腎機能障害：37.5%）は中等度腎機能障害を有する患者のサブグループで高かった［CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 7.10.20～21］。中等度腎機能障害を有する患者のサブグループの患者数が少なかった（33 名）ため，これらの結果の解釈には注意が必要である。

### 5.1.9 ベースライン時の肝機能

ベースライン時の肝機能ごとに分類すると，肝機能が正常（第 Ib 相コホート 1 全体：98 名，SAF-3：334 名）及び軽度障害（コホート 1 全体：32 名，SAF-3：103 名）であった患者が主であり，中等度障害（コホート 1 全体：2 名，SAF-3：10 名）の患者数は少なかった［ CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験 _c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 10.2.12.1 ，CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 7.11.1］。有害事象カテゴリーの発現割合を解析したところ，軽度肝機能障害の患者では，ベースライン時の肝機能正常の患者に比べて，グレード 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合が高かった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験 _c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 10.2.12.6］。この解析結果は，グレード 3 以上の有害事象，重篤な有害事象及び治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された重篤な有害事象の発現割合の肝機能サブグループ間差が全対象集団（SAF-3）ではみられなかったことを除き，第 Ib 相コホート 1 のゾンゲルチニブ 120 mg QD 群，240 mg QD 群及び SAF-3 を通じて概して同様であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験 _c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 10.2.12.6，CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 7.11.6，13］。また，すべてのグレードで比較的よくみられた有害事象（発現割合が 20%以上）のうち，基本語の ALT 増加（軽度肝機能障害：37.5% vs. 肝機能正常：22.4%）及び AST 増加（37.5% vs. 22.4%）の発現割合が軽度肝機能障害を有する患者の方が高かった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 10.2.12.7］。SAF-3 でのこれらの結果は，第 Ib 相コホート 1 の結果と概して類似していたが，ALT 増加及び AST 増加については，軽度肝機能障害患者と肝機能正常患者間で発現割合に差はみられなかった［CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 7.11.7］。

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

第 Ib 相コホート 1 の両用量群及び全対象集団（SAF-3）の UDAEC の下痢，肝機能関連の臨床検査所見，発疹並びに血液毒性（白血球減少症，赤血球減少症及び血小板減少症）を解析したところ，第 Ib 相コホート 1 では，UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見（軽度肝機能障害：50.0% vs. 肝機能正常：32.7%）の発現割合が，ベースライン時での軽度肝機能障害を有する患者で肝機能が正常であった患者より高かった。この差はコホート 1 でのみみられ，SAF-3 ではみられなかった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験 _c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 10.2.12.14 ，CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 7.11.14］。

安全性の臨床検査について，臨床的に意義がある可能性のある臨床検査値の変動の発現割合，及び肝酵素上昇の発現割合を解析したところ，第 Ib 相コホート 1 のベースライン時の肝機能サブグループでの安全性の臨床検査の結果は概して類似していた［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験 _c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 10.2.12.20～21］。しかし，コホート 1 全体で，臨床的に意義がある可能性のある異常値の発現割合は，ヘモグロビン低値（軽度肝機能障害：28.1% vs. 肝機能正常：16.3%），血小板数低値（12.5% vs. 3.1%），好中球数低値（23.3% vs. 14.0%）及び ALT 高値（21.9% vs. 10.2%）が，軽度肝機能障害を有する患者で肝機能が正常であった患者より高かった。これらの結果は，120 mg QD 群及び 240 mg QD 群を通じて類似していた。全対象集団（SAF-3）では，これらの結果はコホート 1 の結果と概して類似していたが，ALT 高値の発現割合のベースライン時の肝機能サブグループ間での差は 240 mg QD 群でのみみられ，血小板数低値の発現割合の当該サブグループ間での差はみられなかった［CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 7.11.20～21］。

## 5.2 外因性要因

ゾンゲルチニブの安全性に影響を及ぼす可能性のある外因的要因を検討するため，有害事象，UDAEC，及び Beamion LUNG-1 試験の安全性の臨床検査データについて，サブグループ解析を実施した。これらの分析は，サブグループ内の患者数が不均一であり，サンプルサイズが小さいという制限があったため，結果の解釈は慎重に行う必要がある。以下の要約では，サブグループ間で一貫性があり，生物学的に妥当性のある差に焦点をあてている（差が小さいもの又は患者集団から予想される差については割愛した）。第 Ib 相コホート 1 のゾンゲルチニブ 120 mg QD 群及び 240 mg QD 群で，傾向はおおむね一致しており，特に言及しない限り，第 Ib 相コホート 1 の全体（合計）での割合について記載する。

### 5.2.1 地域

地域サブグループには，主にアジア（第 Ib 相コホート 1 全体：71 名，SAF-3：209 名）及びヨーロッパ（コホート 1 全体：53 名，SAF-3：161 名）が含まれ，その他の地域の患者数は少なかった（オーストラリア/ニュージーランド，1 名及び 4 名；北アメリカ，6 名及び 67 名；その他，1 名及び 7 名）［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験 _c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 10.2.8.1，CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 7.8.1］。第 Ib 相コホート 1 で地域（アジア，ヨーロッパ，北アメリカ）により定義されるサブグループ別に，特定の有害事象カテゴリーの発現割合を解析したと

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

ころ，アジア人患者とヨーロッパ人患者での差はみられなかった。特定の基本語について検討したところ，120 mg QD 群及び 240 mg QD 群の両用量群で，すべてのグレードの比較的よくみられた有害事象（発現割合が 20%以上）の発現割合がアジア及びヨーロッパで類似していた。ただし，120 mg QD 群のみで基本語の貧血（アジア：30.0% vs. ヨーロッパ：10.0%）及びリンパ球数減少（25.0% vs. 0.0%），並びにコホート 1 全体で好中球数減少（23.9% vs. 1.9%）について，アジア人患者でヨーロッパ人患者より各有害事象の発現割合が高かった。貧血，好中球数減少及びリンパ球数減少はほとんどがグレード 1 又は 2 であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 10.2.8.12］。Beamion LUNG-1 試験の全対象集団（SAF-3）で，地域サブグループでの有害事象パターンは，第 Ib 相コホート 1 と概して類似していたが，リンパ球数減少又は好中球数減少についてアジアとヨーロッパの患者で大きな差はみられなかった［CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 7.8.7］。

第 Ib 相コホート 1 の両用量群の UDAEC の下痢及び発疹を解析したところ，地域サブグループ間で有害事象の発現割合に差はみられなかった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 10.2.8.19］。しかし，UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見（120 mg QD 群のみ，アジア：45.0% vs. ヨーロッパ：23.3%）及び血液毒性（コホート 1 全体，59.2% vs. 39.6%）の発現割合は，アジア人でヨーロッパ人より高かった。特に，白血球減少症（39.4% vs. 9.4%）及び赤血球減少症（35.2% vs. 20.8%）で差がみられたが，血小板減少症については地域間で差がみられなかった。これらの UDAEC のグレード 3 以上の有害事象については，地域間で差はみられなかった。全対象集団（SAF-3）でのこれらの結果は，UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見の発現割合について地域サブグループ間での差が SAF-3 の 120 mg QD 群及び 240 mg QD 群の両用量群でみられたことを除き，コホート 1 と類似していた［CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 7.8.14］。

安全性の臨床検査値について，臨床的に意義がある可能性のある臨床検査値の変動の発現割合，肝酵素上昇の発現割合を解析したところ，第 Ib 相コホート 1 の地域サブグループでの安全性の臨床検査値の結果は，概して類似していた。しかし，臨床的に意義がある可能性のある異常値の発現割合は，白血球数低値（アジア人：28.2% vs. ヨーロッパ人：9.4%），好中球数低値（23.4% vs. 9.4%）及びリンパ球数低値（47.4% vs. 28.3%）について，アジア人でヨーロッパ人より全般的に高かった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 10.2.8.25］。また，240 mg QD 群では，赤血球数低値の発現割合も，アジア人でヨーロッパ人より高かった（16.1% vs. 0.0%）。全対象集団（SAF-3）では，地域サブグループでの安全性の臨床検査プロファイルは，第 Ib 相コホート 1 と概して類似していた［CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 7.8.20～21］。

### 5.2.2 喫煙状況

喫煙状況（現在喫煙者/前喫煙者，非喫煙者）により定義されるサブグループ別に，特定の有害事象カテゴリー（例：治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象，重篤

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

な有害事象，主要な UDAEC）の発現割合を解析した。解析した有害事象の発現割合は，第 Ib 相コホート 1 のゾンゲルチニブ 120 mg QD 群及び 240 mg QD 群，並びに Beamion LUNG-1 試験の全対象集団（SAF-3）及び SAF-3 の QD 投与群を通じて，概して同様であった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験 _c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 10.2.16.11，19，CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 7.13.6，14］。

安全性の臨床検査のサブグループ解析には，臨床的に意義がある可能性のある臨床検査値の変動の発現割合，及び肝酵素上昇の発現割合が含まれた。安全性の臨床検査プロファイルは，第 Ib 相コホート 1 の 120 mg QD 群及び 240 mg QD 群，並びに全対象集団（SAF-3）の両用量群を通じて，喫煙状況サブグループで概して類似していた［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験 _c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 10.2.16.25～26, CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 7.13.20～21］。

### 5.2.3 免疫チェックポイント阻害薬（ICI）による治療歴

ICI（PD-1/PD-L1/抗 CTLA-4 抗体）による治療歴の有無及び使用時期により定義されるサブグループの，特定の有害事象カテゴリー（治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象，重篤な有害事象など）の発現割合を解析した。ICI による治療歴サブグループは，治療歴なし（第 Ib 相コホート 1 全体：31 名，SAF-3：212 名），ゾンゲルチニブの投与前 90 日以内に ICI の使用あり（コホート 1 全体：60 名，SAF-3：103 名）及びゾンゲルチニブの投与前 90 日超に ICI の使用あり（コホート 1 全体：40 名，SAF-3：128 名）であった。サブグループ別の安全性の結果は，ICI による治療歴なしの患者よりも，ICI の使用あり（ゾンゲルチニブの 90 日以内及び 90 日超）の患者で，グレード 3 以上の有害事象の発現割合が高かった（ICI による治療歴なし：41.9% vs. ゾンゲルチニブの投与前 90 日以内に ICI の使用あり：58.3% vs. ゾンゲルチニブの投与前 90 日超に ICI の使用あり：52.5%）。同様の傾向は，ICI による治療歴なしの患者とゾンゲルチニブの投与前 90 日以内に ICI の使用ありの患者のサブグループ間のみではあったものの，重篤な有害事象（38.7% vs. 48.3% vs. 42.5%）及び治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された重篤な有害事象（3.2% vs. 13.3% vs. 2.5%）の発現割合についてもみられた。グレード 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合が ICI による治療歴ありの患者で比較的高かった傾向は，120 mg QD 群及び 240 mg QD 群を通じてみられたが，120 mg QD 群では，ICI による治療歴なしの患者よりも，ゾンゲルチニブの投与前 90 日超に ICI の使用ありの患者の方が重篤な有害事象の発現割合が低かった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 10.2.13.11～12，18］。これらの有害事象カテゴリーの発現割合がゾンゲルチニブ投与前 90 日以内に ICI による使用ありの患者で高かったことは，コホート 1 の 120 mg QD 群及び 240 mg QD 群，並びに全対象集団（SAF-3）を通じて，類似していた［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験 _c41347760_Table 12: 29，CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 7.12.6，13］。すべてのグレードの比較的よくみられた有害事象（発現割合が 20%以上）を解析したところ，基本語の AST 増加（ICI による治療歴なし：12.9% vs. ゾンゲルチニブの投与前 90 日以内に ICI の使用あり：38.3% vs. ゾンゲルチニブの投与前 90 日超に ICI の使用あり：20.0%），ALT 増加（12.9% vs. 36.7% vs. 22.5%），

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

貧血（25.8% vs. 36.7% vs. 20.0%），発疹（9.7% vs. 26.7% vs. 17.5%）及び発熱（0.0% vs. 23.3% vs. 12.5%）の発現割合が，ICI による治療歴なしの患者よりも治療歴ありの患者で高かった。ただし，ICI による治療歴なしの患者と比較した，ゾンゲルチニブの投与前 90 日超に ICI の使用ありの患者との発現割合の差は，ゾンゲルチニブの投与前 90 日以内に ICI の使用あり患者との発現割合の差ほどは明白ではなかった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験 _c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 10.2.13.12］。

ICI による治療歴ありの患者は肝毒性事象のリスクが高い可能性があるため，ICI による治療歴の有無別に UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見を解析した。全対象集団（SAF-3）で，UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見の発現割合は，ICI による治療歴なしの患者より，ゾンゲルチニブの投与前 90 日以内に ICI の使用ありの患者で高かった（ICI による治療歴なし：33.5% vs. ゾンゲルチニブの投与前 90 日以内に ICI の使用あり：47.6%）（表 5.2.3: 1）。この傾向は，120 mg QD 群及び 240 mg QD 群の両用量群で同様であった。その他の肝毒性の評価項目及びそれらの臨床的処置についても，ゾンゲルチニブ投与前 90 日以内に ICI による使用ありの患者で肝毒性の発現割合が高いという同様の傾向がみられた（表 5.2.3: 1）［CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 7.12.18］。それに対し，ゾンゲルチニブ投与前 90 日超に ICI による使用ありの患者では，ICI による治療歴なしの患者と比べて，UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見及び臨床的処置の発現割合の増加は認められなかった（表 5.2.3: 1）［CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 7.12.18］。

第 Ib 相コホート 1 の UDAEC の下痢の発現割合を解析したところ，ICI による治療歴サブグループ内で差はみられなかった［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験 _c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 10.2.13.19］。しかし，UDAEC の発疹（240 mg QD 群のみ，ICI による治療歴なし：21.4% vs. ゾンゲルチニブ投与前 90 日以内に ICI による使用あり：50.0% vs. ゾンゲルチニブの投与前 90 日超に ICI の使用あり：26.3%），肝機能関連の臨床検査所見（29.0% vs. 50.0% vs. 27.5%）及び血液毒性（45.2% vs. 60.0% vs. 40.0%）（特に白血球減少症［19.4% vs. 35.0% vs. 17.5%］及び赤血球減少症［25.8% vs. 36.7% vs. 20.0%］）について，ICI による治療歴なしの患者及びゾンゲルチニブの投与前 90 日超に ICI の使用ありの患者に比べて，90 日以内の治療歴ありの患者で発現割合が高かった。グレード 3 以上の有害事象は，UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見（6.5% vs. 18.3% vs. 5.0%）を除き，これらの UDAEC について ICI による治療歴サブグループで差はみられなかった。全対象集団（SAF-3）では，これらの結果は概して類似していたが，UDAEC の発疹の発現割合がゾンゲルチニブの投与前 90 日以内に ICI による治療歴がある患者で比較的高かった傾向は，120 mg QD 群及び 240 mg QD 群の両用量群でみられた［CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 7.12.14］。

臨床的に意義がある可能性のある臨床検査値の変動の発現割合は，第 Ib 相コホート 1 の ICI による治療歴のサブグループで概して類似していた［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験 _c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 10.2.13.25～26］。しかし，臨床的に意義がある可能性のある白血球数低値（ICI による治療歴なし：12.9% vs.ゾンゲルチニブの投与前 90 日以内に ICI の使用

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

あり：21.7% vs. ゾンゲルチニブの投与前 90 日超に ICI の使用あり：22.5%），リンパ球数低値（20.7% vs. 37.5% vs. 50.0%），AST 高値（6.5% vs. 18.3% vs. 5.0%）及び ALT 高値（6.5% vs. 20.0% vs. 10.0%）は，ICI による治療歴なしの患者よりゾンゲルチニブの投与前 90 日以内に ICI の使用ありの患者で発現割合が高かった。なお，AST 高値と ALT 高値については，ICI による治療歴なしの患者とゾンゲルチニブの投与前 90 日超に ICI の使用ありの患者で発現割合の差がみられなかった。また，120 mg QD 群では，赤血球数低値（5.9% vs. 13.9% vs. 0.0%）の発現割合も，ゾンゲルチニブの投与前 90 日以内に ICI の使用ありの患者で発現割合が高かった。さらに，ゾンゲルチニブの投与前 90 日以内に ICI の使用ありの患者で，ALT 及び AST の最大値が高い患者割合が高かった。ICI による治療歴なしの患者では，ALT 及び AST の最大値はほとんどの患者で ULC の 3 倍以下であり，6.5%及び 3.2%の患者では ULC の 5 倍超 10 倍以下であったが，ULC の 10 倍超であった患者はいなかった。一方，ゾンゲルチニブの投与前 90 日以内に ICI の使用ありの患者では，ALT は 5.0%の患者，AST は 1.7%の患者で最大値が ULC の 20 倍以下であり，ALT 及び AST ともに 6.7%の患者で最大値が ULC の 20 倍超であった。また，ゾンゲルチニブの投与前 90 日超に ICI の使用ありの患者では，ALT 及び AST の最大値の患者割合の分布が，ICI による治療歴なしの患者と類似していた。これらの結果は，120 mg QD 群及び 240 mg QD 群を通じて類似していた。全対象集団（SAF-3）の結果は，コホート 1 と概して類似していたが，好中球数低値（ICI による治療歴なし：6.0% vs.ゾンゲルチニブの投与前 90 日以内に ICI の使用あり：17.2%）の発現割合も，ゾンゲルチニブの投与前 90 日以内に ICI の使用ありの患者で高かった［CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 7.12.20～21］。さらに，SAF-3 では，ゾンゲルチニブの投与前 90 日以内に ICI の使用ありの患者で ALT 及び AST の最大値が ULC の 20 倍超であった患者割合が高かった傾向は，主に 240 mg QD 群でみられた。

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

表 5.2.3: 1 ICI 治療歴のサブグループ及び有害事象カテゴリー別の UDAEC の肝機能関連の臨床検査所見の要約（SAF-1，SAF-2，SAF-3） – TS

| | Zongertinib | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Cohort 1 (SAF-1/SAF-2) | | | | | | All patients treated (SAF-3) | | | | | |
| | 120 mg QD | | 240 mg QD | | Total QD | | 120 mg QD | | 240 mg QD | | Total[1] | |
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| **ICI pretreatment** | **No** | | | | | | | | | | | |
| Pts with ≥1 liver-related investigation | 4 | 23.5 | 5 | 35.7 | 9 | 29.0 | 39 | 33.1 | 17 | 37.0 | 71 | 33.5 |
| Drug-related | 3 | 17.6 | 3 | 21.4 | 6 | 19.4 | 30 | 25.4 | 13 | 28.3 | 48 | 22.6 |
| Serious | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 4 | 3.4 | 1 | 2.2 | 7 | 3.3 |
| Clinical consequences | | | | | | | | | | | | |
| Permanent discontinuation of zongertinib | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.8 | 0 | 0.0 | 1 | 0.5 |
| Dose reduction of zongertinib | 0 | 0.0 | 2 | 14.3 | 2 | 6.5 | 5 | 4.2 | 4 | 8.7 | 9 | 4.2 |
| Dose interruption of zongertinib | 0 | 0.0 | 2 | 14.3 | 2 | 6.5 | 6 | 5.1 | 5 | 10.9 | 15 | 7.1 |
| Therapy required | 1 | 5.9 | 3 | 21.4 | 4 | 12.9 | 10 | 8.5 | 7 | 15.2 | 20 | 9.4 |
| Worse CTCAE grade | | | | | | | | | | | | |
| Grade 3 | 0 | 0.0 | 2 | 14.3 | 2 | 6.5 | 5 | 4.2 | 4 | 8.7 | 15 | 7.1 |
| Grade 4 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 0.8 | 0 | 0.0 | 2 | 0.9 |
| **ICI pretreatment** | **Time since ICI ≤90 days** | | | | | | | | | | | |
| Pts with ≥1 liver-related investigation | 14 | 38.9 | 16 | 66.7 | 30 | 50.0 | 25 | 40.3 | 19 | 63.3 | 49 | 47.6 |
| Drug-related | 13 | 36.1 | 15 | 62.5 | 28 | 46.7 | 20 | 32.3 | 16 | 53.3 | 40 | 38.8 |
| Serious | 3 | 8.3 | 4 | 16.7 | 7 | 11.7 | 5 | 8.1 | 4 | 13.3 | 10 | 9.7 |
| Clinical consequences | | | | | | | | | | | | |
| Permanent discontinuation of zongertinib | 1 | 2.8 | 1 | 4.2 | 2 | 3.3 | 2 | 3.2 | 1 | 3.3 | 3 | 2.9 |
| Dose reduction of zongertinib | 2 | 5.6 | 3 | 12.5 | 5 | 8.3 | 2 | 3.2 | 3 | 10.0 | 6 | 5.8 |
| Dose interruption of zongertinib | 4 | 11.1 | 6 | 25.0 | 10 | 16.7 | 9 | 14.5 | 6 | 20.0 | 16 | 15.5 |
| Therapy required | 6 | 16.7 | 8 | 33.3 | 14 | 23.3 | 11 | 17.7 | 11 | 36.7 | 24 | 23.3 |
| Worse CTCAE grade | | | | | | | | | | | | |
| Grade 3 | 4 | 11.1 | 4 | 16.7 | 8 | 13.3 | 6 | 9.7 | 4 | 13.3 | 12 | 11.7 |
| Grade 4 | 1 | 2.8 | 2 | 8.3 | 3 | 5.0 | 1 | 1.6 | 2 | 6.7 | 3 | 2.9 |
| **ICI pretreatment** | **Time since ICI >90 days** | | | | | | | | | | | |
| Pts with ≥1 liver-related investigation | 7 | 33.3 | 4 | 21.1 | 11 | 27.5 | 15 | 23.8 | 10 | 30.3 | 36 | 28.1 |
| Drug-related | 7 | 33.3 | 3 | 15.8 | 10 | 25.0 | 11 | 17.5 | 4 | 12.1 | 22 | 17.2 |
| Serious | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 1.6 | 1 | 3.0 | 2 | 1.6 |
| Clinical consequences | | | | | | | | | | | | |
| Permanent discontinuation of zongertinib | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 3.0 | 2 | 1.6 |
| Dose reduction of zongertinib | 1 | 4.8 | 1 | 5.3 | 2 | 5.0 | 1 | 1.6 | 1 | 3.0 | 3 | 2.3 |
| Dose interruption of zongertinib | 1 | 4.8 | 1 | 5.3 | 2 | 5.0 | 3 | 4.8 | 1 | 3.0 | 6 | 4.7 |
| Therapy required | 3 | 14.3 | 0 | 0.0 | 3 | 7.5 | 5 | 7.9 | 0 | 0.0 | 7 | 5.5 |
| Worse CTCAE grade | | | | | | | | | | | | |
| Grade 3 | 2 | 9.5 | 0 | 0.0 | 2 | 5.0 | 4 | 6.3 | 3 | 9.1 | 10 | 7.8 |
| Grade 4 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |

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

BID：1 日 2 回，CTCAE：有害事象共通用語規準，ICI：免疫チェックポイント阻害薬，Pts：患者，QD：1 日 1 回，SAF：安全性解析対象集団，TS：治験薬を投与された集団，UDAEC：治験依頼者が定義した有害事象カテゴリー
注：「投与日不明の ICI の使用あり」の追加的なサブグループのデータは，SAF-2 の QD 投与群合計で 1 名及び SAF-3 全体で 5 名のみであったため，本表には記載していない。
1 SAF-3 Total には，用法及び用量にかかわらず，Beamion LUNG-1 試験でゾンゲルチニブを投与したすべての患者が含まれている。用法及び用量は，60～360 mg QD 及び 15～150 mg BID であった。

引用元：CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.13.1_Table 10.2.13.23,
CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Table 7.12.18

## 5.3 薬物相互作用

いくつかの薬物間相互作用試験を実施した。結果は［CTD 2.7.2_1.1.8.2 項］に記載している。

## 5.4 妊娠および授乳時の使用

妊娠女性でのゾンゲルチニブの使用に関する情報はない。データカットオフ時点までに，Beamion LUNG-1 試験中に妊娠はみられなかった。3 名の女性患者（#[redacted]，#[redacted] 及び#[redacted]）で，妊娠の徴候を示す血清絨毛性ゴナドトロピンベータ検査の陽性反応がみられた。しかし，すべての患者でフォローアップ検査を行ったところ，陰性であり，そのため，初回の検査は擬陽性と判定された［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Section 12.3.3.5］。1 名（#[redacted]）の患者は，6 サイクル後に 2 回目の擬陽性反応がみられ，これも擬陽性と判定された。これにより，ゾンゲルチニブの安全性データベースでは，妊娠は特定されておらず，Beamion LUNG-1 試験に参加していた男性患者のパートナーが妊娠した報告はなかった。

動物実験で得られた知見及び作用機序に基づくと，ゾンゲルチニブは，妊娠女性への投与により胚・胎児毒性をもたらす可能性がある。妊娠ラットを用いた試験では，推奨用量であるゾンゲルチニブ 120 mg QD 投与の 5.2 倍の曝露量で胚・胎児致死がみられた。ヒトで想定されうる曝露量に相当する量では，胚毒性又は催奇形性への影響はみられていない。

ゾンゲルチニブ投与期間中の妊娠を避けるため，生殖能力のある女性に対し，適切に助言しなければならない。ゾンゲルチニブ投与開始前，及び必要に応じて投与中に，妊娠状態を確認する必要がある。妊娠の可能性のある女性には，ゾンゲルチニブの投与中は妊娠しないようにし，ゾンゲルチニブの投与中及び最終投与から 10 日間は非ホルモン性の有効な避妊法を使用するよう助言する必要がある。

乳汁中でのゾンゲルチニブの有無や，母乳栄養児への影響及び乳汁産生への影響に関するデータはない。ゾンゲルチニブ投与中の母親により授乳を受けて育てられた子供に重篤な副作用が発現する可能性は否定できないため，授乳中女性に対して，ゾンゲルチニブ投与中及び最終投与から 10 日間は授乳しないよう助言しなければならない。

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

### 5.5 過量投与

ゾンゲルチニブの過量投与に対する特異的な解毒剤はない。過量投与が発生した際，患者をモニタリングしてあらゆる有害事象の徴候又は症状がないかを確認し，適切な対症療法を行うことを推奨する。推奨用量であるゾンゲルチニブ 120 mg QD より高い用量の安全性の結果は，Beamion LUNG-1 試験の用量漸増パート（第 Ia 相）及び用量最適化パート（第 Ib 相）から得られている。治験で計画された最高用量は 360 mg QD 投与であった。ゾンゲルチニブの治験のデータベースで，治験実施計画書に従った治験薬投与が実施されていなかった患者のデータを確認することで，過量投与のすべての症例を検索した。Beamion LUNG-1 試験第 Ia 相でゾンゲルチニブ 300 mg QD 投与を受けていた 1 名（#[redacted]）が，1 日用量を服用した 4 時間後に，不注意により 2 回目の 300 mg を服用した（合計用量 600 mg）。当該患者では過量投与当日のうちに嘔吐及び悪心（グレード 2 の嘔吐及びグレード 2 の悪心として報告され，ともに 3 日間持続した）が認められ，これらの有害事象から回復した［CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Listing 8.4.1］。

### 5.6 薬物乱用

ゾンゲルチニブの乱用及び依存性の可能性はごくわずかであると考えている。

### 5.7 離脱症状および反跳現象

ゾンゲルチニブは離脱症状又は反跳現象を伴う可能性は低いと考える。

### 5.8 自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害

ゾンゲルチニブが自動車運転及び機械操作能力に与える影響を評価する臨床試験は実施しなかった。しかし，米国 FDA 通知の「Evaluating Drug Effects on the ability to Operate a Motor Vehicle」に規定されているように，自動車運転や機械操作能力の障害と関連する可能性のある事象（傾眠，激越，浮動性めまい，注意力障害，過眠症，嗜眠，精神的機能障害，昏迷，意識変容状態，ぼんやり感，健忘，記憶障害，逆行性健忘，健忘障害）を特定した。

Beamion LUNG-1 試験の全対象集団（SAF-3）で，これらの事象に該当する基本語の発現割合を検討した。その結果，SAF-3 で非常に低い発現割合で浮動性めまい（すべてのグレード：2.9%，グレード 1：2.7%，グレード 2：0.2%），傾眠（0.7%，すべてグレード 1），注意力障害（0.2%，グレード 1）及び健忘（0.2%，グレード 1）が認められ，その他の規定されている基本語を発現した患者はみられなかった。これらの基本語を発現した一部の患者について，ベースライン時に脳転移があることが交絡因子であり，浮動性めまい，傾眠及び健忘は，各事象が発現した 1.6%，0.2%及び 0.2%の患者にベースライン時の脳転移があった［CTD 5.3.5.3-01_c44520018_Listing 8.2.2, 8.4.1］。ゾンゲルチニブにより惹起される中枢神経系の有害事象の発現割合が低いことは，運転又は機械操作能力への障害がないことを示唆している。

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

## 6. 市販後データ

ゾンゲルチニブはまだいずれの国でも市場販売されていないため，該当データはない。

## 7. 参考文献

### 7.1 公表された参考文献

R22-0986 Council for International Organizations of Medical Sciences. Guidelines for preparing core clinical-safety information on drugs: report of CIOMS Working Groups III and V: including new proposals for investigator's brochures. 2nd ed. Geneva: Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). 1999. (CTD 5.4-84)

## 8. 付録

### 8.1 本文に含められなかった参照表

本 SCS で参照した表は, 併合した安全性解析帳票［CTD 5.3.5.3-01_c44520018］, 並びに 1479-0001 試験［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760］, 1479-0003 試験［CTD 5.3.1.1-02_1479-0003 試験_c40238670］, 1479-0004 試験［CTD 5.3.3.4-01_1479-0004 試験_c42362953］, 1479-0006 試験［CTD 5.3.3.1-01_1479-0006 試験_c43542365］, 1479-0010 試験［CTD 5.3.1.1-01_1479-0010 試験_c43722140］, 1479-0011 試験［CTD 5.3.3.4-02_1479-0011 試験_c43437359］及び 1479-0019 試験［CTD 5.3.1.2-01_1479-0019 試験_c43999034］の各治験総括報告書に示している。

### 8.2 本文に含められなかった参照図

本 SCS で参照した図は，併合した安全性解析帳票［CTD 5.3.5.3-01_c44520018］及び 1479-0001 試験［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760］の治験総括報告書に示している。

## 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：** | 2.7.5 参考文献 |
| **文書作成日：** | 10 January 2025 |



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

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

目　次

目　次 ..... 2
1. 2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法で引用した参考文献 ..... 3
2. 2.7.2 臨床薬理の概要で引用した参考文献 ..... 4
3. 2.7.3 臨床的有効性の概要で引用した参考文献 ..... 5
4. 2.7.4 臨床的安全性の概要で引用した参考文献 ..... 6

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

1. 2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法で引用した参考文献

［CTD 2.7.1_4 項］参照。

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

## 2. 2.7.2 臨床薬理の概要で引用した参考文献

［CTD 2.7.2_5 項］参照。

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

## 3. 2.7.3 臨床的有効性の概要で引用した参考文献

［CTD 2.7.3_6 項］参照。

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

4. 2.7.4 臨床的安全性の概要で引用した参考文献

［CTD 2.7.4_7 項］参照。

## 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・60mg |
| **文書名：** | 2.7.6 個々の試験のまとめ |
| **文書作成日：** | 8 January 2025 |



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

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

目　次

目次 ..... 2
臨床試験一覧表 ..... 8
1. 生物薬剤学試験 ..... 16
1.1 海外第 I 相試験（1479-0010 試験［評価資料：CTD 5.3.1.1-01］） ..... 16
1.1.1 計画 ..... 16
1.1.1.1 治験名 ..... 16
1.1.1.2 治験実施施設 ..... 16
1.1.1.3 公表文献 ..... 16
1.1.1.4 治験フェーズ ..... 16
1.1.1.5 目的 ..... 16
1.1.1.6 方法 ..... 16
1.1.1.7 被験者数 ..... 16
1.1.1.8 診断名 ..... 16
1.1.1.9 主な選択基準 ..... 17
1.1.1.10 治験薬 ..... 17
1.1.1.11 投与期間 ..... 17
1.1.1.12 評価項目 ..... 17
1.1.1.13 統計解析手法 ..... 17
1.1.2 結果 ..... 18
1.1.2.1 被験者及び治験実施計画書の遵守 ..... 18
1.1.2.2 臨床薬理 ..... 18
1.1.2.3 安全性 ..... 20
1.1.2.4 まとめ ..... 20
1.1.3 付録：有害事象の集計 ..... 21
1.1.3.1 すべての有害事象及び治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象 ..... 21
1.2 海外第 I 相試験（1479-0003 試験［評価資料：CTD 5.3.1.1-02］） ..... 22
1.2.1 計画 ..... 22
1.2.1.1 治験名 ..... 22
1.2.1.2 治験実施施設 ..... 22
1.2.1.3 公表文献 ..... 22
1.2.1.4 治験フェーズ ..... 22
1.2.1.5 目的 ..... 22
1.2.1.6 方法 ..... 22
1.2.1.7 被験者数 ..... 22
1.2.1.8 診断名 ..... 23
1.2.1.9 主な選択基準 ..... 23

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

1.2.1.10 治験薬 ..... 23
1.2.1.11 投与期間 ..... 23
1.2.1.12 評価項目 ..... 23
1.2.1.13 統計解析手法 ..... 24
1.2.2 結果 ..... 24
1.2.2.1 被験者及び治験実施計画書の遵守 ..... 24
1.2.2.2 臨床薬理 ..... 24
1.2.2.3 安全性 ..... 28
1.2.2.4 まとめ ..... 29
1.2.3 付録：有害事象の集計 ..... 30
1.2.3.1 すべての有害事象及び治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象 ..... 30
1.3 海外第 I 相試験（1479-0019 試験［評価資料：CTD 5.3.1.2-01］） ..... 32
1.3.1 計画 ..... 32
1.3.1.1 治験名 ..... 32
1.3.1.2 治験実施施設 ..... 32
1.3.1.3 公表文献 ..... 32
1.3.1.4 治験フェーズ ..... 32
1.3.1.5 目的 ..... 32
1.3.1.6 方法 ..... 32
1.3.1.7 被験者数 ..... 33
1.3.1.8 診断名 ..... 33
1.3.1.9 主な選択基準 ..... 33
1.3.1.10 治験薬 ..... 33
1.3.1.11 投与期間 ..... 33
1.3.1.12 評価項目 ..... 33
1.3.1.13 統計解析手法 ..... 34
1.3.2 結果 ..... 34
1.3.2.1 被験者及び治験実施計画書の遵守 ..... 34
1.3.2.2 臨床薬理 ..... 34
1.3.2.3 安全性 ..... 35
1.3.2.4 まとめ ..... 36
1.3.3 付録：有害事象の集計 ..... 38
1.3.3.1 すべての有害事象及び治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象 ..... 38
2. 臨床薬物動態試験 ..... 40
2.1 海外第 I 相試験（1479-0006 試験［評価資料：CTD 5.3.3.1-01］） ..... 40
2.1.1 計画 ..... 40
2.1.1.1 治験名 ..... 40
2.1.1.2 治験実施施設 ..... 40

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

2.1.1.3 公表文献 ..... 40
2.1.1.4 治験フェーズ ..... 40
2.1.1.5 目的 ..... 40
2.1.1.6 方法 ..... 40
2.1.1.7 被験者数 ..... 41
2.1.1.8 診断名 ..... 41
2.1.1.9 主な選択基準 ..... 41
2.1.1.10 治験薬 ..... 41
2.1.1.11 投与期間 ..... 41
2.1.1.12 評価項目 ..... 42
2.1.1.13 統計解析手法 ..... 43
2.1.2 結果 ..... 43
2.1.2.1 被験者及び治験実施計画書の遵守 ..... 43
2.1.2.2 臨床薬理 ..... 43
2.1.2.3 安全性 ..... 45
2.1.2.4 まとめ ..... 46
2.1.3 付録：有害事象の集計 ..... 47
2.1.3.1 すべての有害事象及び治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象 ..... 47
2.2 海外第 I 相試験［1479-0004 試験（評価資料：CTD 5.3.3.4-01）］ ..... 48
2.2.1 計画 ..... 48
2.2.1.1 治験名 ..... 48
2.2.1.2 治験実施施設 ..... 48
2.2.1.3 公表文献 ..... 48
2.2.1.4 治験フェーズ ..... 48
2.2.1.5 目的 ..... 48
2.2.1.6 試験方法 ..... 48
2.2.1.7 被験者数 ..... 48
2.2.1.8 診断名 ..... 48
2.2.1.9 主な選択基準 ..... 49
2.2.1.10 治験薬 ..... 49
2.2.1.11 投与期間 ..... 49
2.2.1.12 評価項目 ..... 49
2.2.1.13 統計解析手法 ..... 50
2.2.2 結果 ..... 50
2.2.2.1 被験者及び治験実施計画書の遵守 ..... 50
2.2.2.2 臨床薬理 ..... 50
2.2.2.3 安全性 ..... 51
2.2.2.4 まとめ ..... 52
2.2.3 付録：有害事象の集計 ..... 52

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

2.2.3.1 すべての有害事象及び治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象 52
2.3 海外第 I 相試験（1479-0011 試験［評価資料：CTD 5.3.3.4-02］） 55
2.3.1 計画 55
2.3.1.1 治験名 55
2.3.1.2 治験実施施設 55
2.3.1.3 公表文献 55
2.3.1.4 治験フェーズ 55
2.3.1.5 目的 55
2.3.1.6 方法 55
2.3.1.7 被験者数 55
2.3.1.8 診断名 55
2.3.1.9 主な選択基準 55
2.3.1.10 治験薬 56
2.3.1.11 投与期間 56
2.3.1.12 評価項目 56
2.3.1.13 統計解析手法 57
2.3.2 結果 57
2.3.2.1 被験者及び治験実施計画書の遵守 57
2.3.2.2 臨床薬理 57
2.3.2.3 安全性 58
2.3.2.4 まとめ 59
2.3.3 付録：有害事象の集計 60
2.3.3.1 すべての有害事象及び治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象 60
2.4 海外第 I 相試験（1479-0014 試験［評価資料：CTD 5.3.3.4-05］） 63
2.4.1 計画 63
2.4.1.1 治験名 63
2.4.1.2 治験実施施設 63
2.4.1.3 公表文献 63
2.4.1.4 治験フェーズ 63
2.4.1.5 目的 63
2.4.1.6 方法 63
2.4.1.7 被験者数 63
2.4.1.8 診断名 63
2.4.1.9 主な選択基準 64
2.4.1.10 治験薬 64
2.4.1.11 投与期間 64
2.4.1.12 評価項目 65
2.4.1.13 統計解析手法 65

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

2.4.2 結果 ..... 66
2.4.2.1 被験者及び治験実施計画書の遵守 ..... 66
2.4.2.2 臨床薬理 ..... 66
2.4.2.3 安全性 ..... 69
2.4.2.4 まとめ ..... 70
2.4.3 付録：有害事象の集計 ..... 71
2.4.3.1 すべての有害事象及び治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象 ..... 71
2.5 海外第 I 相試験（1479-0015 試験［評価資料：CTD 5.3.3.4-06］） ..... 77
2.5.1 計画 ..... 77
2.5.1.1 治験名 ..... 77
2.5.1.2 治験実施施設 ..... 77
2.5.1.3 公表文献 ..... 77
2.5.1.4 治験フェーズ ..... 77
2.5.1.5 目的 ..... 77
2.5.1.6 方法 ..... 77
2.5.1.7 被験者数 ..... 78
2.5.1.8 診断名 ..... 78
2.5.1.9 主な選択基準 ..... 78
2.5.1.10 治験薬 ..... 78
2.5.1.11 投与期間 ..... 79
2.5.1.12 評価項目 ..... 79
2.5.1.13 統計解析手法 ..... 80
2.5.2 結果 ..... 80
2.5.2.1 被験者及び治験実施計画書の遵守 ..... 80
2.5.2.2 臨床薬理 ..... 81
2.5.2.3 安全性 ..... 85
2.5.2.4 まとめ ..... 87
2.5.3 付録：有害事象の集計 ..... 88
2.5.3.1 すべての有害事象及び治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象 ..... 88
3. 有効性及び安全性試験 ..... 91
3.1 国際共同第 I 相試験（1479-0001 試験［評価資料：CTD 5.3.5.2-01］） ..... 91
3.1.1 計画 ..... 91
3.1.1.1 治験名 ..... 91
3.1.1.2 治験実施施設 ..... 91
3.1.1.3 公表文献 ..... 91
3.1.1.4 治験フェーズ ..... 92
3.1.1.5 目的 ..... 92
3.1.1.6 方法 ..... 93

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

3.1.1.7 患者数 ..... 94
3.1.1.8 診断名 ..... 95
3.1.1.9 主要な適格基準 ..... 96
3.1.1.10 治験薬 ..... 97
3.1.1.11 投与期間 ..... 97
3.1.1.12 評価項目 ..... 97
3.1.1.13 統計解析手法 ..... 99
3.1.2 結果 ..... 100
3.1.2.1 患者及び治験実施計画書の遵守 ..... 101
3.1.2.2 有効性 ..... 104
3.1.2.3 安全性 ..... 109
3.1.2.4 まとめ ..... 118
3.1.3 付録：有害事象の集計 ..... 120
3.1.3.1 すべての有害事象及び治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象 ..... 120
3.1.3.2 重篤な有害事象の一覧表 ..... 200
3.1.3.2.1 死亡及び重篤な有害事象の一覧表 ..... 200
3.1.3.2.2 死亡に至った有害事象の一覧表 ..... 238

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

## 臨床試験一覧表

| 試験の種類 | 試験番号<br>社内資料番号 | 試験の目的 | 試験デザイン/<br>対照の種類 | 治験薬<br>投与量<br>投与経路 | 被験者数<br>組入れ/投与 | 対象<br>（健康被験者又は診断名） | 投与期間 | 試験の進行状況<br>報告書の種類 | 資料番号<br>（資料区分） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **生物薬剤学試験** | | | | | | | | | |
| BA<br>PK | 1479-0010<br>［CTD 5.3.1.1-01_1479-0010 試験<br>_c43722140］ | ゾンゲルチニブの市販予定製剤を単回経口投与したときの食事の影響及び BA | 第 I 相，ランダム化，非盲検，単回投与，2-way クロスオーバー | ゾンゲルチニブ 240 mg（60 mg 4 錠）を絶食後及び食後に単回経口投与 | 16 名/16 名 | 健康男性被験者 | 単回投与を 2 回（14 日間以上の休薬期間を設けた） | 完了<br>完全な報告書 | 5.3.1.1-01<br>（評価） |
| BA<br>PK<br>安全性 | 1479-0003<br>［CTD 5.3.1.1-02_1479-0003 試験<br>_c40238670］ | ゾンゲルチニブの相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響：<br>−TF1 製剤及び [redacted] 製剤（絶食後）<br>−[redacted] 製剤（絶食後及び食後）<br>−[redacted] 製剤を単剤投与及びプロトンポンプ阻害薬であるラベプラゾールを併用投与（絶食後） | 第 I 相，ランダム化，非盲検，単回投与，4-way クロスオーバー | ゾンゲルチニブ 30 mg を以下の条件で経口投与<br>−TF1 を絶食後に単回投与<br>−[redacted] を絶食後に単回投与<br>−[redacted] を食後に単回投与<br>−[redacted] を絶食後に単回投与+ラベプラゾール（ラベプラゾール 40 mg を Day −4 から Day 1 まで 1 日 1 回投与+[redacted] を Day 1 の絶食後に単回投与） | 13 名/13 名 | 健康男性被験者 | ゾンゲルチニブを各投与群で単回投与<br>ゾンゲルチニブの投与は，14 日間以上の休薬期間を設けた | 完了<br>完全な報告書 | 5.3.1.1-02<br>（評価） |
| BA | 1479-0019<br>［CTD 5.3.1.2-01_1479-0019 試験<br>_c43999034］ | 2 つの異なる製造者のゾンゲルチニブ錠（[redacted]）の生物学的同等性の評価 | 第 I 相，ランダム化，非盲検，単回投与，2 期，2 順序クロスオーバー | ゾンゲルチニブ（各 60 mg）を 2 回単回経口投与 | 56 名/56 名 | 健康男女被験者 | 単回投与を 2 回（14 日間以上の休薬期間を設けた） | 完了<br>完全な報告書 | 5.3.1.2-01<br>（評価） |

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

| 試験の種類 | 試験番号<br>社内資料番号 | 試験の目的 | 試験デザイン/<br>対照の種類 | 治験薬<br>投与量<br>投与経路 | 被験者数<br>組入れ/投与 | 対象<br>（健康被験者又は診断名） | 投与期間 | 試験の進行状況<br>報告書の種類 | 資料番号<br>（資料区分） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **臨床薬物動態（PK）試験** | | | | | | | | | |
| PK<br>BA | 1479-0006<br>［CTD 5.3.3.1-01_1479-0006 試験 _c43542365］ | *ADME*<br>ゾンゲルチニブ[$^{14}$C]を単回経口投与したときのゾンゲルチニブ及び[$^{14}$C]総放射能の基本的な薬物動態<br><br>*絶対的 BA*<br>ゾンゲルチニブ 60 mg（フィルムコート錠，非標識）を投与し，併せてマイクロトレーサー用量のゾンゲルチニブ[$^{14}$C]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を検討 | 第 I 相，非盲検，非ランダム化，単回投与，単群，1 期，2 群並行群間比較試験 | *ADME*<br>放射能量約 3.7 MBq を含有するゾンゲルチニブ 60 mg（経口溶液 10 mL）を単回投与<br><br>*絶対的 BA*<br>ゾンゲルチニブ 60 mg（錠剤，非標識）を単回経口投与後，放射能量約 0.03 MBq を含有するゾンゲルチニブ 100 µg（点滴静注液 10 mL）を 15 分間かけて i.v.投与 | *ADME*<br>8 名/8 名<br><br>*絶対的 BA*<br>7 名/7 名 | 健康男性被験者 | *ADME*<br>単回投与<br><br>*絶対的 BA*<br>単回投与を 2 回（2 時間以上の休薬期間を設けた） | 完了<br>完全な報告書 | 5.3.3.1-01<br>（評価） |

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

| 試験の種類 | 試験番号<br>社内資料番号 | 試験の目的 | 試験デザイン/<br>対照の種類 | 治験薬<br>投与量<br>投与経路 | 被験者数<br>組入れ/投与 | 対象<br>（健康被験者又は診断名） | 投与期間 | 試験の進行状況<br>報告書の種類 | 資料番号<br>（資料区分） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| DDI<br>PK<br>安全性 | 1479-0004<br>［CTD 5.3.3.4-01_1479-0004 試験 _c42362953］ | イトラコナゾールの反復経口投与がゾンゲルチニブ単回経口投与後の PK に及ぼす影響を検討 | 第 I 相，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 | *第 1 期*<br>ゾンゲルチニブ 15 mg を単回経口投与<br><br>*第 2 期*<br>イトラコナゾール 200 mg QD を 14 日間経口投与するとともに，ゾンゲルチニブ 15 mg を単回投与 | 16 名/16 名 | 健康男性被験者 | *第 1 期*<br>ゾンゲルチニブを Day 1 に単回投与<br><br>*第 2 期*<br>イトラコナゾール 200 mg QD を 14 日間（Day −3～Day 11）に投与するとともに，ゾンゲルチニブを Day 1 に単回投与ゾンゲルチニブの 2 回の投与の間に，14 日間以上の休薬期間を設けた | 完了<br>完全な報告書 | 5.3.3.4-01<br>（評価） |

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

| 試験の種類 | 試験番号<br>社内資料番号 | 試験の目的 | 試験デザイン/<br>対照の種類 | 治験薬<br>投与量<br>投与経路 | 被験者数<br>組入れ/投与 | 対象<br>（健康被験者又は診断名） | 投与期間 | 試験の進行状況<br>報告書の種類 | 資料番号<br>（資料区分） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| DDI<br>PK | 1479-0011<br>［CTD 5.3.3.4-02_1479-0011 試験 _c43437359］ | ゾンゲルチニブ単回投与時のPK に対するカルバマゼピンの反復経口投与の影響を検討 | 第 I 相，非ランダム化，非盲検，2 投与法，2 期間，固定順序クロスオーバー | 第 1 期<br>ゾンゲルチニブ 60 mg を空腹時に単回経口投与<br><br>第 2 期<br>Day −18～Day 6 の食後にカルバマゼピン（200 mg QD から開始し，400 mg QD，600 mg QD へ段階的に漸増）を反復経口投与し，Day 1 の空腹時にゾンゲルチニブ 60 mg を単回経口投与 | ゾンゲルチニブ：16 名/16 名<br>ゾンゲルチニブ+カルバマゼピン：15 名/15 名 | 健康男性被験者 | ゾンゲルチニブの単回投与を 2 回（1 回目と 2 回目は，26 日間以上の期間を設けた） | 完了<br>完全な報告書 | 5.3.3.4-02<br>（評価） |

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

| 試験の種類 | 試験番号<br>社内資料番号 | 試験の目的 | 試験デザイン/<br>対照の種類 | 治験薬<br>投与量<br>投与経路 | 被験者数<br>組入れ/投与 | 対象<br>（健康被験者又は診断名） | 投与期間 | 試験の進行状況<br>報告書の種類 | 資料番号<br>（資料区分） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| DDI<br>PK | 1479-0014<br>［CTD 5.3.3.4-05_1479-0014 試験_206893_268280］ | ゾンゲルチニブの反復経口投与がミダゾラム，オメプラゾール及びレパグリニドの PK に及ぼす影響を評価すること | 第 I 相，非ランダム化，非盲検，2 期間，固定順序 | *ゾンゲルチニブ*<br>120 mg を T 期に 1 日 1 回反復経口投与<br><br>*レパグリニド*<br>0.5 mg を R 期に 1 回及び T 期に 2 回経口投与<br><br>*カクテル*<br>オメプラゾール 20 mg，ミダゾラム 1 mg を R 期に 1 回及び T 期に 2 回経口投与 | 16 名/16 名 | 健康男性被験者 | *ゾンゲルチニブ*<br>T 期の Day 1～Day 15 に反復投与<br><br>*レパグリニド*<br>R 期の Day 1 並びに T 期の Day 1 及び Day 14 に投与<br><br>*カクテル（オメプラゾール及びミダゾラム）*<br>R 期の Day 2 並びに T 期の Day 2 及び Day 15 に投与 | 完了<br>完全な報告書 | 5.3.3.4-05<br>（評価） |

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

| 試験の種類 | 試験番号<br>社内資料番号 | 試験の目的 | 試験デザイン/<br>対照の種類 | 治験薬<br>投与量<br>投与経路 | 被験者数<br>組入れ/投与 | 対象<br>（健康被験者又は診断名） | 投与期間 | 試験の進行状況<br>報告書の種類 | 資料番号<br>（資料区分） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| DDI<br>PK | 1479-0015<br>［CTD 5.3.3.4-06_1479-0015 試験_206893_3075312］ | ゾンゲルチニブがダビガトラン，ロスバスタチン，メトホルミン及びフロセミドの PK に及ぼす影響を評価すること | 第 I 相，非ランダム化，非盲検，2 期間，固定順序クロスオーバー | *ゾンゲルチニブ*<br>120 mg を Part 1 の第 2 期に単回投与及び Part 2 の第 2 期に 1 日 1 回反復経口投与<br><br>*ダビガトランエテキシラート*<br>150 mg を Part 1 の第 1 期及び第 2 期に単回経口投与<br><br>*カクテル*<br>ロスバスタチン 10 mg，メトホルミン 10 mg 及びフロセミド 1 mg のカクテルを Part 2 の第 1 期及び第 2 期に単回経口投与 | Part 1<br>16 名/16 名<br><br>Part 2<br>16 名/16 名 | 健康男性被験者 | *ゾンゲルチニブ*<br>Part 1 の第 2 期の Day 1 に単回投与及び Part 2 の第 2 期の Day −9～Day 3（12 日間）に反復投与<br><br>*ダビガトランエテキシラート*<br>Part 1 の第 1 期及び第 2 期の Day 1 に単回投与<br><br>*カクテル（ロスバスタチン，メトホルミン及びフロセミド）*<br>Part 2 の第 1 期及び第 2 期の Day 1 に単回投与 | 完了<br>完全な報告書 | 5.3.3.4-06<br>（評価） |

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

**有効性及び安全性試験**

| 試験の種類 | 試験番号<br>社内資料番号 | 試験の目的 | 試験デザイン/<br>対照の種類 | 治験薬<br>投与量<br>投与経路 | 被験者数<br>組入れ/投与 | 対象<br>（健康被験者又は診断名） | 投与期間 | 試験の進行状況<br>報告書の種類 | 資料番号<br>（資料区分） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 有効性<br>安全性<br>PK | 1479-0001<br>［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験 _c41347760］ | *第Ia 相*<br>ゾンゲルチニブを漸増投与したときの安全性，忍容性，PK の評価，及び MTD 並びに RP2D の決定<br><br>*第Ib 相*<br>ゾンゲルチニブの抗腫瘍活性及び有効性，安全性，PK，並びに患者報告アウトカムの評価 | 第 I 相，非盲検，非対照，多施設共同試験，用量漸増（第 Ia 相），用量拡大（第 Ib 相），5 つのグローバルコホート及び 2 つのローカルコホート[1]（米国及び日本） | *第Ia 相*<br>ゾンゲルチニブ BID（15 mg～150 mg）又は QD（60 mg～360 mg）<br>経口投与<br><br>*第Ib 相*<br>ゾンゲルチニブ QD（120 mg 及び 240 mg）<br>経口投与 | *第Ia 相*<br>Total BID：18 名/17 名<br>Total QD：108 名/104 名<br>15 mg BID：3 名/3 名<br>30 mg BID：4 名/3 名<br>60 mg BID：4 名/4 名<br>100 mg BID：4 名/4 名<br>150 mg BID：3 名/3 名<br>60 mg QD：5 名/5 名<br>120 mg QD：4 名/4 名<br>180 mg QD：36 名/34 名<br>240 mg QD：25 名/23 名<br>300 mg QD：25 名/25 名<br>360 mg QD：13 名/13 名<br><br>*第Ib 相*<br>Cohort 1：<br>120 mg QD：75 名/75 名<br>240 mg QD：57 名/57 名<br>Cohort 2：<br>120 mg QD：74 名/74 名<br>240 mg QD：15 名/15 名<br>Cohort 3：<br>120 mg QD：25 名/24 名<br>240 mg QD：5 名/5 名<br>Cohort 4：<br>120 mg QD：31 名/30 名<br>240 mg QD：1 名/1 名<br>Cohort 5：<br>120 mg QD：31 名/31 名<br>240 mg QD：8 名/8 名 | *第Ia 相*<br>HER2 異常を有する切除不能，進行及び/又は転移性固形がん患者<br><br>*第Ib 相*<br>進行/転移性の HER2 変異陽性 NSCLC 患者 | 患者が臨床的ベネフィットを受けている限り，又は許容できない薬物毒性が発現するか同意が撤回されるかのいずれか早い時点まで | 実施中<br>中間報告書 | 5.3.5.2-01<br>（評価） |

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

ADME：吸収・分布・代謝・排泄，BA：バイオアベイラビリティ，BID：1 日 2 回，DDI：薬物相互作用，i.v.：静脈内，MTD：最大耐量，NSCLC：非小細胞肺癌，PK：薬物動態，QD：1 日 1 回，RP2D：第 II 相試験推奨用量，[redacted]，TF1：治験製剤 1

1　2 つの追加コホート（第 Ib 相コホート 1 と同様の適格基準を定義）を米国及び日本での治験実施計画書の改訂で追加した。コホート 6 は米国でのローカル改訂 2.0 で追加し，コホート 7 は日本でのローカル改訂 2.0 で追加した。

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

# 1. 生物薬剤学試験

## 1.1 海外第 I 相試験（1479-0010 試験［評価資料：CTD 5.3.1.1-01］）

### 1.1.1 計画

#### 1.1.1.1 治験名

Relative bioavailability of zongertinib following oral administration under fed and fasted conditions in healthy male subjects (an open-label, randomised, single-dose, two-way crossover trial)

#### 1.1.1.2 治験実施施設

ドイツ 1 施設

#### 1.1.1.3 公表文献

なし

#### 1.1.1.4 治験フェーズ

第 I 相

#### 1.1.1.5 目的

本治験の主要目的は，ゾンゲルチニブ[redacted]240 mg を，食後投与（Test，T）及び空腹時投与（Reference，R）の条件で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であった。

#### 1.1.1.6 方法

本治験は，ランダム化，単回投与，非盲検，2way クロスオーバーデザインで実施した。

#### 1.1.1.7 被験者数

**計画：** 組入れ：16 名

**結果：** 治験に組み入れた被験者, 治験薬を投与した被験者及び主要評価項目を解析した被験者:

| | 組入れ | 治験薬投与 | 解析 |
|---|---|---|---|
| 全体 | 16 | 16 | 16 |
| ゾンゲルチニブ 240 mg[redacted] 空腹時投与（R） | 16 | 16 | 16 |
| ゾンゲルチニブ 240 mg[redacted] 食後投与（T） | 16 | 16 | 16 |

R：reference, [redacted], T：test

#### 1.1.1.8 診断名

該当せず

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

#### 1.1.1.9　主な選択基準

年齢が 18 歳以上かつ 55 歳以下，体格指数（BMI）が 18.5 kg/m$^2$ 以上かつ 29.9 kg/m$^2$ 以下の健康男性被験者を対象とした。

#### 1.1.1.10　治験薬

**被験薬：**　ゾンゲルチニブ [redacted] 60 mg フィルムコート錠

**用量：**　240 mg

**投与方法：**　一晩（10 時間以上）絶食後（空腹時投与，Reference［R］）及び高脂肪・高カロリーの朝食後（食後投与，Test［T］），240 mL の水とともに経口投与

#### 1.1.1.11　投与期間

各投与期で単回投与

#### 1.1.1.12　評価項目

臨床薬理

主要評価項目

- 投与後時間 0 から最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}tz}$）
- 最高血漿中濃度（$C_{max}$）

副次評価項目

- 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（$AUC_{0\text{-}\infty}$）

**安全性**

ゾンゲルチニブの安全性及び忍容性は，有害事象（臨床的に問題となる身体所見を含む）のモニタリング，安全性臨床検査の実施，バイタルサイン（血圧，脈拍数）の記録及び心電図の実施により評価した。

#### 1.1.1.13　統計解析手法

相対的バイオアベイラビリティに対する食事の影響は，主要評価項目及び副次評価項目における食後投与と空腹時投与の幾何平均（gMean）の比（Test/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 検定に対応している。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，順序，順序内でネストされた被験者，期間及び投与群の効果を含む，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。安全性解析は，治験薬を投与された集団（treated set［TS］）を対象に実施した。PK 解析は，TS のうち PK 評価において治験実施計画書

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

からの逸脱が認められた，又は PK が評価不可能であったために除外された被験者を除き，主要評価項目又は副次評価項目に定義された PK 評価項目のデータが 1 つ以上得られたすべての被験者で構成される，PK 解析対象集団（PKS）を対象に実施した。

正式な中間解析は予定せず，実施しなかった。

### 1.1.2 結果

#### 1.1.2.1 被験者及び治験実施計画書の遵守

16 名が本治験に組み入れられ，治験薬の投与を受けた。16 名全員（100%）が治験実施計画書に規定された観察期間を完了した。治験実施計画書からの重要な逸脱は報告されなかった。

本治験で治験薬の投与を受けた健康男性被験者 16 名は全員が白人であった。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（標準偏差［StD］）年齢は 47.9（8.9）歳であり，平均（StD）BMI は 25.00（2.85）kg/m$^2$ であった。

#### 1.1.2.2 臨床薬理

治験薬の投与を受けた 16 名全員が，主要評価項目及び副次評価項目の解析に使用した PKS に含まれた。

ゾンゲルチニブ 240 mg [redacted] を食後（T）及び空腹時（R）に経口投与したときのゾンゲルチニブの相対的バイオアベイラビリティを，$AUC_{0\text{-}tz}$，$C_{max}$（主要評価項目）及び $AUC_{0\text{-}\infty}$（副次評価項目）に基づいて評価した。相対的バイオアベイラビリティの統計解析の要約を表 1.1.2.2: 1 に示す。食後投与（T）と空腹時投与（R）を比較した主要評価項目及び副次評価項目の調整後 gMean 比は 126.04%～126.64%であり，90% CI は 106.34%～149.58%であった（表 1.1.2.2: 1）。$C_{max}$，$AUC_{0\text{-}tz}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$の値は，空腹時投与よりも高脂肪・高カロリーの食後投与の方が高かった。ゾンゲルチニブの最高血漿中濃度への到達は，空腹時投与よりも食後投与の方が遅かった（$t_{max}$ 中央値：食後投与で 4.00 時間，空腹時投与で 2.00 時間）。

表 1.1.2.2: 1 ゾンゲルチニブ 240 mg [redacted] を食後（T）及び空腹時（R）に単回経口投与したときの調整後 gMean 比及び相対的バイオアベイラビリティ－PKS

| | | | | | | Comparison [redacted] fed vs. [redacted] fasted | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | [redacted] fed (T) | | [redacted] fasted (R) | | | | 90% CI [%] | | |
| Endpoint | | Adjusted | | Adjusted | | Ratio T/R | | Lower | Upper | gCV[1] |
| PK parameter | n | gMean | gSE | gMean | gSE | [%] | gSE | limit | limit | [%] |
| Primary endpoints | | | | | | | | | | |
| $AUC_{0\text{-}tz}$ [h•nmol/L] | 16 | 59457.92 | 1.07 | 46951.21 | 1.07 | 126.64 | 1.07 | 112.09 | 143.08 | 19.8 |
| $C_{max}$ [nmol/L] | 16 | 4666.87 | 1.09 | 3700.37 | 1.09 | 126.12 | 1.10 | 106.34 | 149.58 | 27.9 |
| Secondary endpoint | | | | | | | | | | |
| $AUC_{0\text{-}\infty}$ [h•nmol/L] | 16 | 59986.25 | 1.07 | 47594.57 | 1.07 | 126.04 | 1.07 | 111.70 | 142.21 | 19.6 |

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

$AUC_{0-\infty}$：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，$AUC_{0-tz}$：投与後時間 0 から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積，CI：信頼区間，$C_{max}$：最高血漿中濃度，gCV：変動係数（幾何），gMean：幾何平均，gSE：幾何標準誤差，PK：薬物動態，PKS：PK 解析対象集団，R：reference，[redacted]，T：test，TS：治験薬を投与された集団

1　個体内

引用元：CTD 5.3.1.1-01_1479-0010 試験_c43722140_Table 15.5.1: 1

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

### 1.1.2.3 安全性

治験薬投与下で発現した有害事象が認められた被験者の要約を表 1.1.2.3: 1 に，すべての有害事象及び治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象の基本語別集計を付録（表 1.1.3.1: 1）に示す。全体で，治験薬投与下で発現した有害事象が 1 件以上報告された被験者は，16 名中 11 名（68.8%）であった。器官別大分類で比較的よくみられた有害事象は，「神経系障害」（4 名，25.0%）及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（3 名，18.8%）であった。基本語別で最もよくみられた有害事象は，頭痛（4 名，25.0%）であった。その他の有害事象は，いずれも各 1 名（6.3%）の報告であった。治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象は，5 名（31.3%）に報告された。治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象のうち，2 名以上に報告された有害事象は頭痛（3 名，18.8%）のみであった。

治験薬の投与中止に至った有害事象，医薬品規制調和国際会議 E3 ガイドラインに基づく「その他の重要な有害事象」，有害事象共通用語規準グレード 3 以上の有害事象，治験実施計画書に規定された特に注目すべき有害事象及び重篤な有害事象が認められた被験者はいなかった。死亡は認められなかった。

安全性臨床検査，身体所見，並びにバイタルサイン及び心電図記録の評価では，臨床的に問題となる所見は認められなかった。

**表 1.1.2.3: 1 治験薬投与下で発現した有害事象が認められた被験者の要約－TS**

| | Zongertinib 240 mg [redacted] fasted N (%) | Zongertinib 240 mg [redacted] fed N (%) | Total N (%) |
|---|---|---|---|
| Number of subjects | 16 (100) | 16 (100) | 16 (100) |
| Subjects with AEs | 7 (43.8) | 7 (43.8) | 11 (68.8) |
| Investigator defined drug-related AEs | 4 (25.0) | 2 (12.5) | 5 (31.3) |

AE：有害事象，[redacted]，TS：治験薬を投与された集団
引用元：CTD 5.3.1.1-01_1479-0010 試験_c43722140_Table 15.3.1: 1

### 1.1.2.4 まとめ

ゾンゲルチニブ 240 mg [redacted] を高脂肪・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は，空腹時投与と比較して約 26%増加した。食後投与時の PK パラメータのばらつきは大幅に低下した。空腹時投与での曝露量が低かった被験者では，食後投与の曝露量の値が幾何平均値に近づく傾向が認められた。全体として，ゾンゲルチニブの単回経口投与は，本治験の健康男性被験者において安全で，忍容性も良好であった。

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

## 1.1.3 付録：有害事象の集計

### 1.1.3.1 すべての有害事象及び治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象

表 1.1.3.1: 1 すべての有害事象及び治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象（1479-0010 試験）－TS

| System organ class/ Preferred term | Zongertinib 240 mg [redacted] fasted | | Zongertinib 240 mg [redacted] fed | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | All-cause | Drug-related | All-cause | Drug-related | All-cause | Drug-related |
| | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) |
| Number of subjects | 16 (100.0) | 16 (100.0) | 16 (100.0) | 16 (100.0) | 16 (100.0) | 16 (100.0) |
| Total with on treatment AEs | 7 (43.8) | 4 (25.0) | 7 (43.8) | 2 (12.5) | 11 (68.8) | 5 (31.3) |
| Gastrointestinal disorders（胃腸障害） | 1 (6.3) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 1 (6.3) |
| Nausea（悪心） | 1 (6.3) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 1 (6.3) |
| General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態） | 2 (12.5) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (12.5) | 1 (6.3) |
| Fatigue（疲労） | 1 (6.3) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 1 (6.3) |
| Pain（疼痛） | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Infections and infestations（感染症および寄生虫症） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Nasopharyngitis（上咽頭炎） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害） | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 2 (12.5) | 0 (0.0) |
| Back pain（背部痛） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Myalgia（筋肉痛） | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Nervous system disorders（神経系障害） | 3 (18.8) | 2 (12.5) | 2 (12.5) | 2 (12.5) | 4 (25.0) | 3 (18.8) |
| Headache（頭痛） | 3 (18.8) | 2 (12.5) | 2 (12.5) | 2 (12.5) | 4 (25.0) | 3 (18.8) |
| Presyncope（失神寸前の状態） | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害） | 1 (6.3) | 1 (6.3) | 2 (12.5) | 0 (0.0) | 3 (18.8) | 1 (6.3) |
| Cough（咳嗽） | 1 (6.3) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 1 (6.3) |
| Nasal congestion（鼻閉） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Oropharyngeal pain（口腔咽頭痛） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders（皮膚および皮下組織障害） | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 2 (12.5) | 0 (0.0) |
| Erythema（紅斑） | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Skin lesion（皮膚病変） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |

AE：有害事象，[redacted]，TS：治験薬を投与された集団
有害事象の因果関係は，因果関係あり，因果関係なしの 2 区分で評価した。
各投与群のすべての被験者数を分母として発現割合（%）を算出した。
治験薬投与後 336 時間（14 日）までに認められたすべての有害事象を示す。
MedDRA version：26.1
引用元：CTD 5.3.1.1-01_1479-0010 試験_c43722140_Table 15.3.1: 2～3

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

## 1.2 海外第 I 相試験（1479-0003 試験［評価資料：CTD 5.3.1.1-02］）

### 1.2.1 計画

#### 1.2.1.1 治験名

Relative bioavailability of zongertinib 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 zongertinib following oral administration in healthy male subjects (an open-label, randomised, four-way crossover trial)

#### 1.2.1.2 治験実施施設

ドイツ 1 施設

#### 1.2.1.3 公表文献

なし

#### 1.2.1.4 治験フェーズ

第 I 相

#### 1.2.1.5 目的

本治験の主要目的は，以下を検討することであった。

- 2 種類のゾンゲルチニブ錠剤製剤（治験製剤 1［TF1］: Reference［R］及び新製剤［NF[1]］: Test1［T1］）を空腹時に投与したときの相対的バイオアベイラビリティ
- ゾンゲルチニブ NF を空腹時（T1）及び食後（T2）に投与したときの相対的バイオアベイラビリティ
- ゾンゲルチニブ NF を空腹時に単剤投与（T1）したときと，プロトンポンプ阻害薬であるラベプラゾールを空腹時に併用投与したとき（T3）の相対的バイオアベイラビリティ

1 [redacted]と同義

#### 1.2.1.6 方法

本治験は，ランダム化，非盲検，4-way クロスオーバーデザインで実施した。

#### 1.2.1.7 被験者数

| | | |
|---|---|---|
| 計画： | 組入れ：16 名 | |
| 結果： | 組入れ：13 名 | |
| TF1 空腹時投与（R）： | 投与：12 名 | 解析：12 名 |
| NF 空腹時投与（T1）： | 投与：12 名 | 解析：12 名 |
| NF 食後投与（T2）： | 投与：9 名 | 解析：9 名 |

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

NF 空腹時投与+ラベプラゾール： 投与：11 名 解析：11 名

### 1.2.1.8 診断名

該当せず

### 1.2.1.9 主な選択基準

年齢が 18 歳以上かつ 45 歳以下，体格指数（BMI）が 18.5 kg/m$^2$ 以上かつ 29.9 kg/m$^2$ 以下の健康男性被験者を対象とした。

### 1.2.1.10 治験薬

被験薬 1： ゾンゲルチニブフィルムコート錠（TF1），含量 5 mg 及び 20 mg
用量： 30 mg（20 mg 錠 1 錠+5 mg 錠 2 錠）
用法： 一晩（10 時間以上）絶食後に 240 mL の水とともに経口投与

被験薬 2： ゾンゲルチニブフィルムコート錠（NF），含量 15 mg
用量： 30 mg（15 mg 錠 2 錠）
用法： 一晩（10 時間以上）絶食後又は高脂肪・高カロリーの朝食後に 240 mL の水とともに経口投与

被験薬 3： Pariet®（ラベプラゾール）胃粘膜保護剤，含量 20 mg
用量： 40 mg（20 mg 錠 2 錠）
用法： 240 mL の水とともに経口投与

### 1.2.1.11 投与期間

TF1 空腹時投与（R）：ゾンゲルチニブを Day 1 に単回投与
NF 空腹時投与（T1）：ゾンゲルチニブを Day 1 に単回投与
NF 食後投与（T2）：ゾンゲルチニブを Day 1 に単回投与
NF 空腹時投与+ラベプラゾール（T3）：
– ゾンゲルチニブを Day 1 に単回投与
– ラベプラゾールを Day −4 から Day 1 まで 1 日 1 回投与

ゾンゲルチニブの投与とその後の投与との間に，少なくとも 14 日の休薬期間を設けた。

### 1.2.1.12 評価項目

**臨床薬理**

主要評価項目

– 投与後時間 0 から最終定量可能時間までのゾンゲルチニブの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}tz}$）

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

– ゾンゲルチニブの最高血漿中濃度（$C_{max}$）

副次評価項目

– 投与後時間 0 から無限大時間まで外挿したゾンゲルチニブの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）

**安全性**

ゾンゲルチニブの安全性及び忍容性は，その他の評価項目である有害事象（臨床的に問題となる身体的所見を含む），安全性臨床検査，12 誘導心電図及びバイタルサイン（血圧，脈拍数）に基づいて評価した。

### 1.2.1.13　統計解析手法

相対的バイオアベイラビリティは，主要評価項目及び副次評価項目の調整後幾何平均（gMean）比（T1/R，T2/T1 及び T3/T1）により推定した。さらに，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%の二重片側検定に対応していた。検定ではなく推定することを主要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，順序，順序内でネストされた被験者，期間及び投与群の効果を含む，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。薬物動態（PK）解析は PK 解析対象集団（PKS）を対象に実施し，安全性解析は治験薬を投与された集団（treated set［TS］）を対象に実施した。正式な中間解析は予定せず，実施しなかった。

## 1.2.2　結果

### 1.2.2.1　被験者及び治験実施計画書の遵守

13 名が治験薬の投与を受け，治験実施計画書に従って規定の観察期間を完了した。治験実施計画書からの重要な逸脱は報告されなかった。本治験で投与を受けた健康男性被験者 13 名のうち，12 名（92.3%）が白人，1 名（7.7%）が黒人又はアフリカ系アメリカ人であった。被験者の平均年齢は 34.8 歳（標準偏差［SD］5.8 歳），年齢の範囲は 25～45 歳であった。平均 BMI は 25.49 $kg/m^2$（SD 3.03 $kg/m^2$），BMI の範囲は 20.7～29.5 $kg/m^2$ であった。各投与群の人口統計学的特性及びベースライン特性は同様であった。

### 1.2.2.2　臨床薬理

NF 製剤（T1）及び TF1 製剤（R）を空腹時投与したときの相対的バイオアベイラビリティを表 1.2.2.2: 1 に示す。主要評価項目及び副次評価項目の調整後 gMean 比は 129.1%～139.3%の範囲であり，90% CI は 87.7%～221.3%の範囲であった（表 1.2.2.2: 1）。R 群の被験者の PK パラメータ $C_{max}$（幾何変動係数［gCV］93.1%），$AUC_{0-tz}$（gCV 52.7%）及び $AUC_{0-\infty}$（gCV 52.7%）の変動は，T1 群の被験者の $C_{max}$（gCV 37.3%），$AUC_{0-tz}$（gCV 18.8%）及び $AUC_{0-\infty}$（gCV 19.2%）の変動よ

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

りも大きかった（表 1.2.2.2: 2）。NF のバイオアベイラビリティの増加傾向は，すべての被験者で一貫して認められたものではなかった。

表 1.2.2.2: 1 被験者を変量効果としてゾンゲルチニブ NF 空腹時投与（T1）と TF1 空腹時投与（R）を比較した調整後 gMean 及び相対的バイオアベイラビリティー PKS

| PK parameter | TF1 fasted (R) | | NF fasted (T1) | | Ratio T1/R | gSE | 90% CI | | Intra-ind. gCV |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | adj. Mean | N | adj. 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 |

adj：調整後，$AUC_{0\text{-}\infty}$：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，$AUC_{0\text{-}tz}$：投与後時間 0 から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積，CI：信頼区間，$C_{max}$：最高血漿中濃度，gCV：幾何変動係数，gMean：幾何平均，gSE：幾何標準誤差，Intra-ind.：intra-individual，NF：新製剤，PK：薬物動態，PKS：PK 解析対象集団，R：reference，T1：Test 1，TF1：治験製剤 1
引用元：CTD 5.3.1.1-02_1479-0003 試験_c40238670_Table 15.5.1: 1

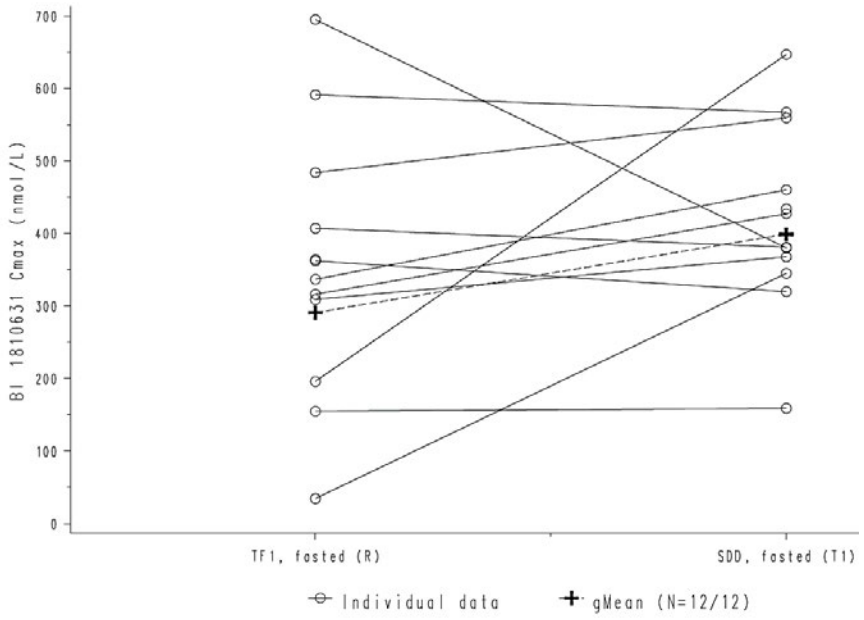
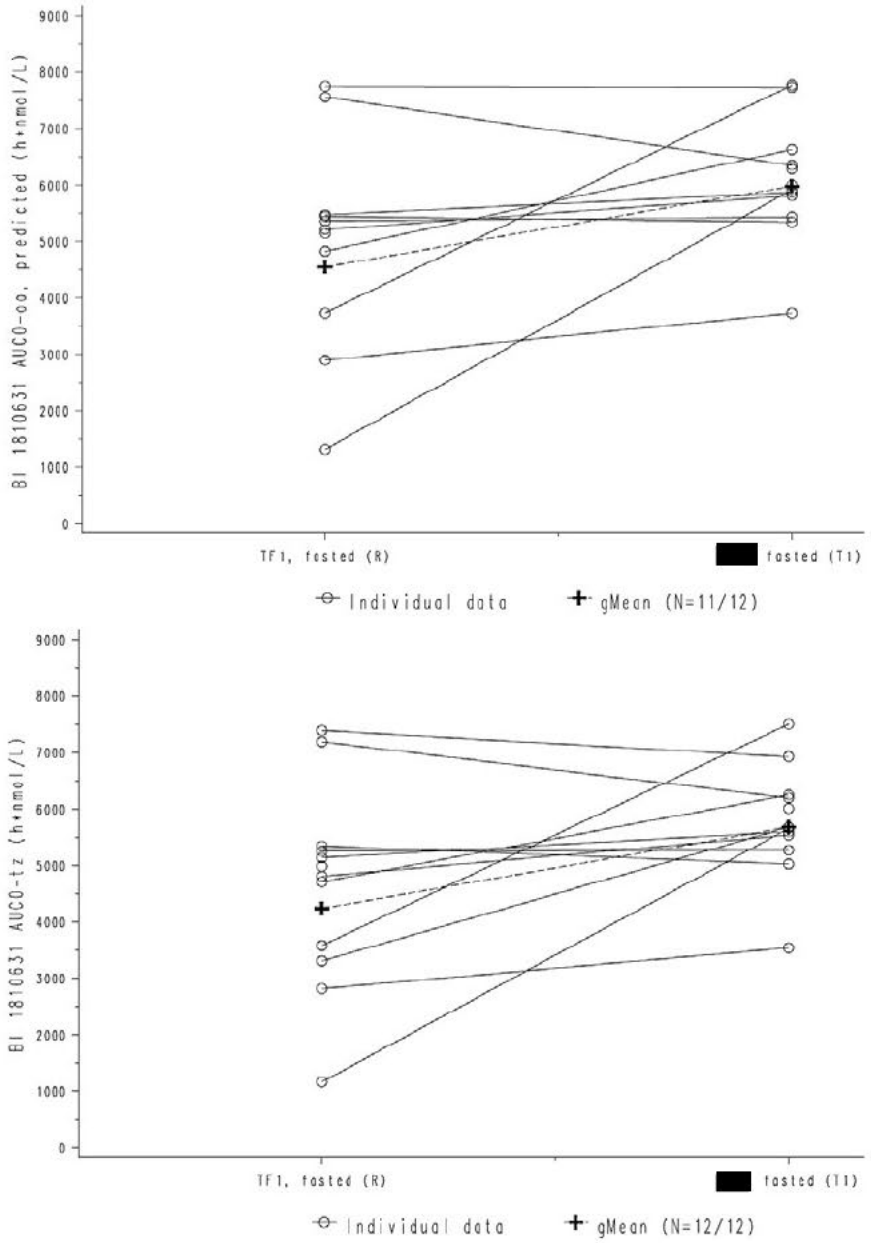



図 1.2.2.2: 1 パラメータ及び投与別のゾンゲルチニブ TF1 空腹時投与（R）及びゾンゲルチニブ NF 空腹時投与（T1）の単回経口投与後の個体内変動及び gMean 値の比較（上：$C_{max}$，中央：$AUC_{0\text{-}tz}$，下：$AUC_{0\text{-}\infty}$）

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




$AUC_{0-\infty}$：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，$AUC_{0-tz}$：投与後時間 0 から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積，BI 1810631：ゾンゲルチニブ，$C_{max}$：最高血漿中濃度，gMean：幾何平均，NF：新製剤，R：reference，[redacted]，T1：Test 1，TF1：治験製剤 1
[redacted] は NF と同義である。
引用元：CTD 5.3.1.1-02_1479-0003 試験_c40238670_Figure 15.6.5.3: 1

**図 1.2.2.2: 1　パラメータ及び投与別のゾンゲルチニブ TF1 空腹時投与（R）及びゾンゲルチニブ NF 空腹時投与（T1）の単回経口投与後の個体内変動及び gMean 値の比較（上：$C_{max}$，中央：$AUC_{0-tz}$，下：$AUC_{0-\infty}$）（続き）**

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

表 1.2.2.2: 2 ゾンゲルチニブ投与による PK パラメータの比較

| Zongertinib | TF1 fasted (R) | | | NF fasted (T1) | | | NF fed (T2) | | | NF fasted + rabeprazole (T3) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | gMean | gCV [%] | N | gMean | gCV [%] | N | gMean | gCV [%] | N | gMean | gCV [%] |
| Primary endpoints | | | | | | | | | | | | |
| $AUC_{0\text{-}tz}$ [nmol·h/L] | 12 | 4240 | 52.7 | 12 | 5680 | 18.8 | 9 | 4060 | 13.7 | 11 | 5410 | 27.6 |
| $C_{max}$ [nmol/L] | 12 | 291 | 93.1 | 12 | 399 | 37.3 | 9 | 208 | 31.4 | 11 | 327 | 34.2 |
| Secondary endpoint | | | | | | | | | | | | |
| $AUC_{0\text{-}\infty}$ [nmol·h/L] | 11 | 4550 | 52.7 | 12 | 5980 | 19.2 | 9 | 4310 | 14.2 | 11 | 5660 | 28.8 |
| Further endpoints | | | | | | | | | | | | |
| $t_{1/2}$ [h] | 11 | 33.4 | 25.1 | 12 | 36.3 | 18.3 | 9 | 34.9 | 25.6 | 11 | 33.2 | 21.6 |
| % $AUC_{tz\text{-}\infty}$ [%] | 11 | 4.01 | 61.3 | 12 | 4.68 | 37.5 | 9 | 5.21 | 45.8 | 11 | 4.14 | 49.2 |
| CL/F [mL/min] | 11 | 205 | 52.7 | 12 | 156 | 19.2 | 9 | 217 | 14.2 | 11 | 165 | 28.8 |
| $V_z$/F (L) | 11 | 592 | 55.8 | 12 | 491 | 23.4 | 9 | 655 | 27.5 | 11 | 474 | 21.2 |
| | N | Median | Min-Max | N | Median | Min-Max | N | Median | Min-Max | N | Median | Min-Max |
| $t_{max}$ [h] | 12 | 1.75 | 1.00-4.00 | 12 | 1.50 | 1.00-4.00 | 9 | 3.00 | 1.00-8.00 | 11 | 4.00 | 1.50-6.00 |
| $t_z$ [h] | 12 | 119 | 24.0-142 | 12 | 118 | 117-143 | 9 | 119 | 117-119 | 11 | 119 | 117-119 |

$AUC_{0\text{-}\infty}$：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，$AUC_{0\text{-}tz}$：投与後時間 0 から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積，$AUC_{tz\text{-}\infty}$：定量可能最終時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積，CL/F：血管外投与後の見かけのクリアランス，$C_{max}$：最高血漿中濃度，gCV：幾何変動係数，gMean：幾何平均，Max：最大値，Min：最小値，NF：新製剤，PK：薬物動態，R：reference，[redacted]，T1：Test 1，$t_{1/2}$：消失半減期，T2：Test 2，TF1：治験製剤 1，$t_{max}$：最高血漿中濃度到達時間，$t_z$：定量可能最終時間，$V_z$/F：血管外投与後，終末相の見かけの分布容積
記述統計は算出していない。
NF は[redacted]と同義である。
引用元：CTD 5.3.1.1-02_1479-0003 試験_c40238670_Table 15.6.3: 1，3

NF 製剤を空腹時（T1）又は高脂肪・高カロリー食摂取後（T2）に投与したときの主要評価項目及び副次評価項目を比較した ANOVA の結果を表 1.2.2.2: 3 に示す。主要評価項目及び副次評価項目の調整後 gMean 比は 53.5%～74.9%の範囲であり，90% CI は 40.5%～81.7%の範囲であった（表 1.2.2.2: 3）。$C_{max}$，$AUC_{0\text{-}tz}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$の値は食後投与の方が低く，食事による負の影響が示唆された。

表 1.2.2.2: 3 被験者を変量効果としてゾンゲルチニブ NF 食後投与（T2）と NF 空腹時投与（T1）を比較した調整後 gMean 及び相対的バイオアベイラビリティー PKS

| PK parameter | NF fasted (T1) | | NF fed (T2) | | Ratio T2/T1 | gSE | 90% CI | | Intra-ind. gCV |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | adj. gMean | N | adj. 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 |

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

adj：調整，$AUC_{0-\infty}$：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，$AUC_{0-tz}$：投与後時間 0 から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積，CI：信頼区間，$C_{max}$：最高血漿中濃度，gCV：幾何変動係数，gMean：幾何平均，gSE：幾何標準誤差，Intra-ind.：intra-individual，NF：新製剤，PKS：PK 解析対象集団，T1：Test 1，T2：Test 2
引用元：CTD 5.3.1.1-02_1479-0003 試験_c40238670_Table 15.5.2: 1

プロトンポンプ阻害薬（PPI）であるラベプラゾールの非併用下（T1）及び併用下（T3）で NF 製剤を空腹時に投与したときの主要評価項目及び副次評価項目を比較した ANOVA の結果を表 1.2.2.2: 4 に示す。評価項目の調製後 gMean 比は 87.0%～97.1%の範囲であり，90% CI は 66.8%～113.2%の範囲であった（表 1.2.2.2: 4）。ラベプラゾールの存在下では，最高血漿中濃度到達時間（$t_{max}$）が遅延したが，T1 群及び T3 群の曝露は同程度であった。まとめると，ラベプラゾールはゾンゲルチニブの PK に干渉しないことが示唆された。

表 1.2.2.2: 4　被験者を変量効果としてゾンゲルチニブ NF 空腹時投与+ラベプラゾール（T3）と NF 空腹時投与（T1）を比較した調整後 gMean 及び相対的バイオアベイラビリティーPKS

| PK parameter | NF fasted (T1) | | NF fasted+ Rabeprazole (T3) | | Ratio T3/T1 | gSE | 90% CI | | Intra-ind. gCV |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Adj. gMean | N | Adj. gMean | (%) | | (%) | | (%) |
| Primary endpoints | | | | | | | | | |
| $AUC_{0-tz}$ [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 | | | | | | | | | |
| $AUC_{0-\infty}$ [nmol•h/L] | 12 | 5883 | 11 | 5703 | 96.9 | 1.071 | 85.3 | 110.2 | 14.2 |

adj：調整，$AUC_{0-\infty}$：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，$AUC_{0-tz}$：投与後時間 0 から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積，CI：信頼区間，$C_{max}$：最高血漿中濃度，gCV：幾何変動係数，gMean：幾何平均，gSE：幾何標準誤差，Intra-ind.：intra-individual，NF：新製剤，PKS：PK 解析対象集団，T1：Test 1，T3：Test 3
引用元：CTD 5.3.1.1-02_1479-0003 試験_c40238670_Table 15.5.3: 1

### 1.2.2.3　安全性

全体として，ゾンゲルチニブ投与下で有害事象を 1 件以上発現した被験者は，13 名中 8 名（61.5%）であった。ラベプラゾール単剤投与中に有害事象を 1 件以上発現した被験者は，11 名中 2 名（18.2%）であった。器官別大分類で最もよくみられた有害事象は，「感染症および寄生虫症」（6 名［46.2%］），「胃腸障害」（4 名［30.8%］），「筋骨格系および結合組織障害」（2 名［15.4%］），並びに「皮膚および皮下組織障害」（2 名［15.4%］）であった。その他の器官別大分類は各 1 名（7.7%）で報告された。基本語別で最もよくみられた有害事象は，コロナウイルス性疾患 2019（COVID-19）（3 名［23.1%］）であった。その他の基本語は各 1 名で報告された。

有害事象共通用語規準（CTCAE）グレード 2 の有害事象が 2 件報告された（上腹部痛，挫傷，いずれも治験薬との因果関係なしと判断された）。その他のすべての有害事象は CTCAE グレード 1 であった。回復しなかったが，特性が十分に明らかになったと判断された麦粒腫 1 件を除いて，すべての有害事象が治験終了までに回復したと報告された。

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

表 1.2.2.3: 1　　有害事象を発現した被験者の投与群別の全要約－TS

| | TF1 fasted (R) N (%) | NF fasted (T1) N (%) | NF fed (T2) N (%) | Rab. N (%) | NF fasted+ Rab. (T3) N (%) | Total zongertinib N (%) | Total N (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of subjects | 12 (100.0) | 12 (100.0) | 9 (100.0) | 11 (100.0) | 11 (100.0) | 13 (100.0) | 13 (100.0) |
| Subjects with any AE | 4 (33.3) | 1 (8.3) | 4 (44.4) | 2 (18.2) | 4 (36.4) | 8 (61.5) | 8 (61.5) |

AE：有害事象，NF：新製剤，R：reference，Rab.：ラベプラゾール，T1：Test 1，TF1：治験製剤 1，T2：Test 2，T3：Test 3，TS：治験薬を投与された集団
各投与群のすべての被験者数を分母として発現割合（%）を算出した。
引用元：CTD 5.3.1.1-02_1479-0003 試験_c40238670_Table 15.3.1: 2

治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象は報告されなかった。死亡，重篤な有害事象（SAE），治験薬の投与中止に至った有害事象，治験実施計画書に規定された特に注目すべき有害事象（AESI）及びその他の重要な有害事象（医薬品規制調和国際会議［ICH］E3 に従う）は報告されなかった。

臨床検査値，バイタルサイン及び 12 誘導心電図に問題となる変化は報告されなかった。

### 1.2.2.4　　まとめ

$AUC_{0\text{-}tz}$，$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$の gMean の比較から，NF（空腹時，T1）のバイオアベイラビリティは TF1（R）よりも約 30%増加することが示唆される。個々の被験者は一貫した増加を示しておらず，TF1 製剤でばらつきがかなり大きかった（約 3 倍）ことが原因である可能性がある。NF でばらつきがかなり小さかったことを除けば，両製剤のゾンゲルチニブの曝露量は同程度であったと判断される。

高脂肪・高カロリーの朝食後に NF を投与（T2）したときのゾンゲルチニブ曝露量は，空腹時投与（T1）よりも低く，食事の影響を受けることが示された。

PPI であるラベプラゾールとの併用投与は，ゾンゲルチニブの NF（T3）を投与したときの曝露量に問題となる影響を及ぼさなかった。ラベプラゾール併用及び非併用投与時のゾンゲルチニブの PK パラメータ及びプロファイルは，$t_{max}$ が遅延したことを除いて同程度であった。まとめると，これらの結果から，ラベプラゾールなどの胃内 pH を上昇させる薬剤の併用投与時においても，ゾンゲルチニブの新錠剤製剤である NF の性能への影響はないと考えられる。

全体として，ゾンゲルチニブの単回経口投与は，TF1 として空腹時に，NF として空腹時若しくは食後に，又は NF として PPI であるラベプラゾールの反復投与と併用した場合，健康被験者に安全で，忍容性も良好であった。

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

## 1.2.3 付録：有害事象の集計

### 1.2.3.1 すべての有害事象及び治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象

表 1.2.3.1: 1 すべての有害事象（1479-0003 試験）−TS

| System organ class/ Preferred term | TF1 fasted (R) N (%) | NF fasted (T1) N (%) | NF fed (T2) N (%) | Rab. N (%) | NF fasted+ Rab. (T3) N (%) | Total zongertinib N (%) | Total N (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of subjects | 12 (100.0) | 12 (100.0) | 9 (100.0) | 11 (100.0) | 11 (100.0) | 13 (100.0) | 13 (100.0) |
| Total with on treatment AEs | 4 (33.3) | 1 (8.3) | 4 (44.4) | 2 (18.2) | 4 (36.4) | 8 (61.5) | 8 (61.5) |
| Infections and infestations（感染症および寄生虫症） | 3 (25.0) | 1 (8.3) | 0 (0.0) | 2 (18.2) | 0 (0.0) | 4 (30.8) | 6 (46.2) |
| COVID-19（COVID-19） | 2 (16.7) | 1 (8.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (23.1) | 3 (23.1) |
| Furuncle（せつ） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.7) |
| Hordeolum（麦粒腫） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.7) |
| Pharyngitis（咽頭炎） | 1 (8.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 1 (7.7) |
| Gastrointestinal disorders（胃腸障害） | 0 (0.0) | 1 (8.3) | 2 (22.2) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 4 (30.8) | 4 (30.8) |
| Haemorrhoids（痔核） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 1 (7.7) |
| Nausea（悪心） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 1 (7.7) |
| Diarrhoea（下痢） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 1 (7.7) | 1 (7.7) |
| Abdominal pain upper（上腹部痛） | 0 (0.0) | 1 (8.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 1 (7.7) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (18.2) | 2 (15.4) | 2 (15.4) |
| Arthralgia（関節痛） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 1 (7.7) | 1 (7.7) |
| Myalgia（筋肉痛） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 1 (7.7) | 1 (7.7) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders（皮膚および皮下組織障害） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 2 (15.4) | 2 (15.4) |
| Rash（発疹） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 1 (7.7) |
| Petechiae（点状出血） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 1 (7.7) | 1 (7.7) |
| Injury, poisoning and procedural complications（傷害、中毒および処置合併症） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 1 (7.7) | 1 (7.7) |
| Sunburn（サンバーン） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (11.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 1 (7.7) |
| Contusion（挫傷） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 1 (7.7) | 1 (7.7) |
| Nervous system disorders（神経系障害） | 1 (8.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 1 (7.7) |
| Headache（頭痛） | 1 (8.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (7.7) | 1 (7.7) |
| Psychiatric disorders（精神障害） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 1 (7.7) | 1 (7.7) |
| Insomnia（不眠症） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 1 (7.7) | 1 (7.7) |

AE：有害事象，NF：新製剤，R：reference，Rab.：ラベプラゾール，T1：Test 1，TF1：治験製剤 1，T2：Test 2，T3：Test 3，TS：治験薬を投与された集団
各投与群のすべての被験者数を分母として発現割合（%）を算出した。
MedDRA version：25.0
引用元：CTD 5.3.1.1-02_1479-0003 試験_c40238670_Table 15.3.1: 2

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

表 1.2.3.1: 2　治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象（1479-0003 試験）−TS

| System organ class/ Preferred term | TF1 fasted (R) N (%) | NF fasted (T1) N (%) | NF fed (T2) N (%) | Rab. N (%) | NF fasted+ Rab. (T3) N (%) | Total zongertinib N (%) | Total N (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of subjects | 12 (100.0) | 12 (100.0) | 9 (100.0) | 11 (100.0) | 11 (100.0) | 13 (100.0) | 13 (100.0) |
| Total with related on treatment AEs | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

AE：有害事象，NF：新製剤，R：reference，Rab.：ラベプラゾール，T1：Test 1，TF1：治験製剤 1，T2：Test 2，T3：Test 3，TS：治験薬を投与された集団
各投与群のすべての被験者数を分母として発現割合（%）を算出した。
MedDRA version：25.0
引用元：CTD 5.3.1.1-02_1479-0003 試験_c40238670_Table 15.3.1: 3

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

## 1.3　海外第 I 相試験（1479-0019 試験［評価資料：CTD 5.3.1.2-01］）

### 1.3.1　計画

#### 1.3.1.1　治験名

Bioequivalence of zongertinib tablets from two different manufacturers following oral administration in healthy male and female subjects (an open-label, randomised, single-dose, two-period, two-sequence crossover trial)

#### 1.3.1.2　治験実施施設

ドイツ 1 施設

#### 1.3.1.3　公表文献

なし

#### 1.3.1.4　治験フェーズ

第 I 相

#### 1.3.1.5　目的

本治験の目的は，[redacted] で製造されたゾンゲルチニブ 60 mg 錠（test［T］製剤）と [redacted] で製造されたゾンゲルチニブ 60 mg 錠（reference［R］製剤）を経口投与したときの生物学的同等性を確立することであった。

#### 1.3.1.6　方法

本治験は，test（T）製剤と reference（R）製剤を比較するため，健康男女被験者を対象として，非盲検，ランダム化，単回投与，2 期，2 順序クロスオーバー試験を実施した。

T 製剤の投与は [redacted] で製造されたゾンゲルチニブ 60 mg 錠 1 錠, R 製剤の投与は [redacted] で製造されたゾンゲルチニブ 60 mg 錠 1 錠とした。両製剤とも空腹時経口投与とした。

被験者は 2 つの投与順序 T-R 又は R-T にランダムに割り付けた（すなわち，すべての被験者が両製剤の投与を受けた）。投与間に少なくとも 14 日の休薬期間を設けた。

中間解析は予定しなかった。

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

### 1.3.1.7 被験者数

**計画：** 56 名（順序 T-R にランダムに割り付けられた被験者 28 名及び順序 R-T にランダムに割り付けられた被験者 28 名）

**結果：** 治験に組み入れた被験者, 治験薬を投与した被験者及び主要評価項目を解析した被験者: 56 名

| | 組入れ及び治験薬投与 | 解析 |
|---|---|---|
| ゾンゲルチニブ | | |
| T | 56 | 56 |
| R | 56 | 56 |

### 1.3.1.8 診断名

該当せず

### 1.3.1.9 主な選択基準

年齢が 18 歳以上かつ 50 歳以下，体格指数（BMI）が 18.5 kg/m$^2$ 以上かつ 29.9 kg/m$^2$ 以下の健康男女被験者を対象とした。

### 1.3.1.10 治験薬

Test 製剤： [redacted] で製造されたゾンゲルチニブ
用量： 60 mg（フィルムコート錠）
用法： 一晩（10 時間以上）絶食後に 240 mL の水とともに空腹時経口投与
Reference 製剤： [redacted] で製造されたゾンゲルチニブ
用量： 60 mg（フィルムコート錠）
用法： 一晩（10 時間以上）絶食後に 240 mL の水とともに空腹時経口投与

### 1.3.1.11 投与期間

各製剤を単回投与。投与間に少なくとも 14 日の休薬期間を設けた。

### 1.3.1.12 評価項目

**臨床薬理**

主要評価項目

- 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（$AUC_{0-72}$）
- 最高血漿中濃度（$C_{max}$）

副次評価項目

- 最高血漿中濃度到達時間（$t_{max}$）

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

**安全性**

その他の目的は，有害事象（臨床的に問題となる身体所見を含む），安全性臨床検査，12 誘導心電図及びバイタルサイン（血圧，脈拍数）に基づいてゾンゲルチニブの安全性及び忍容性を評価することであった。

### 1.3.1.13　統計解析手法

生物学的同等性は，主要評価項目の幾何平均（gMean）比（T/R）の両側 90%信頼区間（CI）に基づき，許容範囲 80.0%～125.0%として評価した。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。CI は ANOVA からの残差と t 分布からの分位数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。薬物動態（PK）解析は PK 解析対象集団（PKS）を対象に実施し，安全性解析は治験薬を投与された集団（treated set［TS］）を対象に実施した。

## 1.3.2　結果

### 1.3.2.1　被験者及び治験実施計画書の遵守

計 56 名の被験者が治験に組み入れられ，予定どおりゾンゲルチニブの投与を受けた。すべての被験者が治験実施計画書に従って，予定された観察期間を完了した。いずれの投与期間も治験又は治験薬投与を早期に中止した被験者はいなかった。本治験中，治験実施計画書からの重要な逸脱はなかった。56 名中 38 名（67.9%）が男性であった。被験者の大部分は白人（53 名［94.6%］）で，残りは黒人若しくはアフリカ系アメリカ人（2 名［3.6%］）又はアジア人（1 名［1.8%］）であった。2 名（3.6%）がヒスパニック系又はラテン系であった。平均年齢は 32.1 歳（標準偏差［SD］8.3，範囲 20～50 歳）であった。平均 BMI は 23.84 kg/m$^2$（SD 2.67，範囲 19.4～29.1 kg/m$^2$）であった。現喫煙者はいなかった。56 名中 9 名（16.1%）には喫煙歴があり，47 名（83.9%）には喫煙歴がなかった。過去又は現在ベイプ製品を使用していると報告した被験者はいなかった。全体として，人口統計学的特性は，いずれの投与順序に割り付けられた被験者も同様であった。

### 1.3.2.2　臨床薬理

ゾンゲルチニブの薬物動態パラメータ

調整後 gMean は，主要評価項目である $AUC_{0\text{-}72}$（R 製剤：13463.07 h•nmol/L，T 製剤：13448.03 h•nmol/L）及び $C_{max}$（R 製剤：1126.11 nmol/L，T 製剤：1135.49 nmol/L）ともに，R 製剤と T 製剤で同程度であった（表 1.3.2.2: 1）。ゾンゲルチニブは速やかに吸収され，副次評価項目である $t_{max}$ の中央値は，R 製剤が 2.01 時間（範囲 1.00～4.03 時間），T 製剤が 2.50 時間（範囲 1.00～4.00 時間）であった。

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

Test（T）製剤と Reference（R）製剤の生物学的同等性

推定 gMean T/R 比（90% CI）は，$AUC_{0\text{-}72}$ が 99.89%（97.08%, 102.78%），$C_{max}$ が 100.83%（96.43%, 105.44%）であった（すべての p 値<0.0001）（表 1.3.2.2: 1）。したがって，両主要評価項目の推定 gMean T/R 比及びそれらの 90% CI は，設定された生物学的同等性の許容範囲である 80.0%～125.0%の範囲内であった。個体内幾何変動係数（gCV）は，$AUC_{0\text{-}72}$（9.0%）及び $C_{max}$（14.2%）ともに比較的低かった。

これらの結果から，[redacted] で製造されたゾンゲルチニブ 60 mg 錠（T）と [redacted] で製造されたゾンゲルチニブ 60 mg 錠（R）の生物学的同等性が示された。

表 1.3.2.2: 1　被験者を変量効果としてゾンゲルチニブ Test（T）製剤とゾンゲルチニブ Reference（R）製剤を比較した調整後 gMean，個体内 gCV（%）及び相対的バイオアベイラビリティーPKS

| Endpoint/ PK parameter/ Treatment | n | Adjusted | | Comparison vs. 60 mg zongertinib (R) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | gMean | gSE | Ratio (%) | gSE | 90% CI | | p-value[1] | gCV[2] (%) |
| | | | | | | Lower | Upper | | |
| Primary endpoints | | | | | | | | | |
| $AUC_{0\text{-}72h}$ (h･nmol/L) | | | | | | | | | 9.0 |
| 60 mg zongertinib (R) | 56 | 13463.07 | 1.03 | | | | | | |
| 60 mg zongertinib (T) | 56 | 13448.03 | 1.03 | 99.89 | 1.02 | 97.08 | 102.78 | <0.0001 | |
| $C_{max}$ (nmol/L) | | | | | | | | | 14.2 |
| 60 mg zongertinib (R) | 56 | 1126.11 | 1.04 | | | | | | |
| 60 mg zongertinib (T) | 56 | 1135.49 | 1.04 | 100.83 | 1.03 | 96.43 | 105.44 | <0.0001 | |

$AUC_{0\text{-}72h}$：投与後時間 0 から 72 時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積，CI：信頼区間，$C_{max}$：最高血漿中濃度，gCV：幾何変動係数，gMean：幾何平均，gSE：幾何標準誤差，PK：薬物動態，PKS：PK 解析対象集団，R：Reference，T：Test

1　80.0%～125.0%の範囲外の比の p 値

2　個体内 gCV

引用元：CTD 5.3.1.2-01_1479-0019 試験_c43999034_Table 15.5.1: 1

### 1.3.2.3　安全性

本治験全体で，治験薬投与下で発現した有害事象が 1 件以上報告された被験者は 56 名中 26 名（46.4%）であった。有害事象は，R 投与期に 56 名中 17 名（30.4%），T 投与期に 56 名中 22 名（39.3%）で認められた。基本語別で最もよくみられた（全被験者の 5%超）有害事象は，頭痛（全体で 13 名［23.2%］，R 投与期及び T 投与期各 8 名［14.3%］），疲労（全体で 6 名［10.7%］，R 投与期 2 名［3.6%］，T 投与期 5 名［8.9%］），下痢（全体で 5 名［8.9%］，R 投与期及び T 投与期各 3 名［5.4%］），悪心（全体で 5 名［8.9%］，R 投与期 2 名［3.6%］，T 投与期 3 名［5.4%］），上咽頭炎（全体で 4 名［7.1%］，R 投与期及び T 投与期各 2 名［3.6%］）及び上腹部痛（全体で 3 名［5.4%］，R 投与期及び T 投与期各 2 名［3.6%］）であった。その他の基本語は，それぞれ全被験者のうち 2 名以下（3.6%以下）の報告であった。T 投与期では疲労がわずかに多くみられたが，それ以外のすべての基本語を通じて，R 投与期と T 投与期で有害事象の分布に大きな差（5%超の差）は認められなかった。

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

治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された治験薬投与下で発現した有害事象は，投与期全体で 56 名中 23 名（41.1%），R 投与期に 56 名中 12 名（21.4%），T 投与期に 56 名中 19 名（33.9%）で認められた。基本語別で最もよくみられた（全被験者の 5%超）治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象は，頭痛（全体で 12 名［21.4%］，R 投与期 8 名［14.3%］，T 投与期 7 名［12.5%］），次いで下痢（全体で 4 名［7.1%］，R 投与期 2 名［3.6%］，T 投与期 3 名［5.4%］），疲労（全体で 3 名［5.4%］，いずれも T 投与期），上腹部痛（全体で 3 名［5.4%］，R 投与期及び T 投与期各 2 名［3.6%］）及び悪心（全体で 3 名［5.4%］，R 投与期 2 名［3.6%］，T 投与期 1 名［1.8%］）であった。

その他の基本語は，それぞれ全被験者のうち 2 名以下（3.6%以下）の報告であった。疲労が T 投与期のみで発現したが，それ以外のすべての基本語を通じて，R 投与期と T 投与期で治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象の分布に大きな差（5%超の差）は認められなかった。

以下に示す中等度（有害事象共通用語規準［CTCAE］グレード 2）の事象を除くすべての有害事象が軽度（CTCAE グレード 1）であった。R 投与期に認められた中等度の有害事象は，治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された上腹部痛が 1 名で 1 件，上咽頭炎が 1 名で 1 件，治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された頭痛が 4 名で 4 件，月経困難症が 1 名で 1 件であった。T 投与期に認められた中等度の有害事象は，悪心が 1 名で 1 件，疲労が 1 名で 1 件，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 1 名で 1 件，浮動性めまいが 1 名で 1 件，及び治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された頭痛が 2 名で 2 件であった。

T 投与期に，治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された軽度の耳鳴が 1 名で 1 件認められたが，治験実施施設によると，治験終了から約 2 週間後に回復した。それ以外のすべての有害事象は，治験終了までに回復した。

本治験では，重度の有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象，治験実施計画書に規定された特に注目すべき有害事象，重篤な有害事象及び死亡は報告されなかった。

臨床検査の評価に関しては，T 投与期に，治験薬投与下で発現した安全性臨床検査に関連する有害事象が 1 名で 2 件（グレード 1 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 1 件及びグレード 2 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 1 件）報告された。いずれの事象も 1 回のみの高値であり，治験担当医師により治験薬との因果関係はないと判断された。これらの事象は治験終了時までに回復したとして記録された。臨床的に問題となる傾向は認められなかった。

測定したバイタルサインに関連する有害事象は報告されなかった。バイタルサインに，問題となる経時的な傾向は認められなかった。心電図に関連する有害事象は報告されなかった。

全体として，本治験の健康な男女被験者に対するゾンゲルチニブ 60 mg の単回経口投与は安全で，忍容性も良好であると判断された。

### 1.3.2.4　　まとめ

生物学的同等性の評価の結果から，主要評価項目である $AUC_{0\text{-}72}$ 及び $C_{max}$ の推定 gMean T/R 比及びそれらの 90% CI は，設定された許容範囲である 80.0%～125.0%の範囲内であることが示され

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

た。したがって，[redacted] で製造されたゾンゲルチニブ 60 mg 錠（T）と [redacted] で製造されたゾンゲルチニブ 60 mg 錠（R）の生物学的同等性が示された。

全体として，本治験の健康男女被験者に対して，ゾンゲルチニブ 60 mg を 14 日以上の休薬期間を設けて 2 回単回経口投与した場合，安全で，忍容性も良好であると判断された。

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

## 1.3.3 付録：有害事象の集計

### 1.3.3.1 すべての有害事象及び治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象

表 1.3.3.1: 1 すべての有害事象及び治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象（1479-0019 試験）−TS

| System organ class/ Preferred term | 60 mg Zongertinib (R) | | 60 mg Zongertinib (T) | | Total on-treatment | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | All-cause | Drug-related | All-cause | Drug-related | All-cause | Drug-related |
| | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) |
| Number of subjects | 56 (100.0) | 56 (100.0) | 56 (100.0) | 56 (100.0) | 56 (100.0) | 56 (100.0) |
| Total with on-treatment AEs | 17 (30.4) | 12 (21.4) | 22 (39.3) | 19 (33.9) | 26 (46.4) | 23 (41.1) |
| Ear and labyrinth disorders（耳および迷路障害） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.8) | 1 (1.8) | 1 (1.8) | 1 (1.8) |
| Tinnitus（耳鳴） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.8) | 1 (1.8) | 1 (1.8) | 1 (1.8) |
| Gastrointestinal disorders（胃腸障害） | 7 (12.5) | 6 (10.7) | 9 (16.1) | 7 (12.5) | 13 (23.2) | 11 (19.6) |
| Diarrhoea（下痢） | 3 (5.4) | 2 (3.6) | 3 (5.4) | 3 (5.4) | 5 (8.9) | 4 (7.1) |
| Nausea（悪心） | 2 (3.6) | 2 (3.6) | 3 (5.4) | 1 (1.8) | 5 (8.9) | 3 (5.4) |
| Abdominal pain upper（上腹部痛） | 2 (3.6) | 2 (3.6) | 2 (3.6) | 2 (3.6) | 3 (5.4) | 3 (5.4) |
| Abdominal distension（腹部膨満） | 2 (3.6) | 2 (3.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (3.6) | 2 (3.6) |
| Abdominal pain（腹痛） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.8) | 1 (1.8) | 1 (1.8) | 1 (1.8) |
| Flatulence（鼓腸） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.8) | 1 (1.8) | 1 (1.8) | 1 (1.8) |
| Vomiting（嘔吐） | 1 (1.8) | 1 (1.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.8) | 1 (1.8) |
| General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態） | 2 (3.6) | 0 (0.0) | 5 (8.9) | 3 (5.4) | 6 (10.7) | 3 (5.4) |
| Fatigue（疲労） | 2 (3.6) | 0 (0.0) | 5 (8.9) | 3 (5.4) | 6 (10.7) | 3 (5.4) |
| Infections and infestations（感染症および寄生虫症） | 2 (3.6) | 0 (0.0) | 3 (5.4) | 1 (1.8) | 5 (8.9) | 1 (1.8) |
| Nasopharyngitis（上咽頭炎） | 2 (3.6) | 0 (0.0) | 2 (3.6) | 0 (0.0) | 4 (7.1) | 0 (0.0) |
| Oral herpes（口腔ヘルペス） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.8) | 1 (1.8) | 1 (1.8) | 1 (1.8) |
| Investigations（臨床検査） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.8) | 0 (0.0) | 1 (1.8) | 0 (0.0) |
| Alanine aminotransferase increased（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.8) | 0 (0.0) | 1 (1.8) | 0 (0.0) |
| Aspartate aminotransferase increased（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.8) | 0 (0.0) | 1 (1.8) | 0 (0.0) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害） | 2 (3.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (3.6) | 0 (0.0) |
| Arthralgia（関節痛） | 1 (1.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.8) | 0 (0.0) |
| Neck pain（頚部痛） | 1 (1.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.8) | 0 (0.0) |
| Nervous system disorders（神経系障害） | 8 (14.3) | 8 (14.3) | 8 (14.3) | 7 (12.5) | 13 (23.2) | 12 (21.4) |
| Headache（頭痛） | 8 (14.3) | 8 (14.3) | 8 (14.3) | 7 (12.5) | 13 (23.2) | 12 (21.4) |
| Dizziness（浮動性めまい） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.8) | 1 (1.8) | 1 (1.8) | 1 (1.8) |
| Parosmia（嗅覚錯誤） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.8) | 1 (1.8) | 1 (1.8) | 1 (1.8) |
| Psychiatric disorders（精神障害） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.8) | 1 (1.8) | 1 (1.8) | 1 (1.8) |
| Mood altered（気分変化） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.8) | 1 (1.8) | 1 (1.8) | 1 (1.8) |

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

表 1.3.3.1: 1　すべての有害事象及び治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象（1479-0019 試験）−TS（続き）

| System organ class/ Preferred term | 60 mg Zongertinib (R) | | 60 mg Zongertinib (T) | | Total on-treatment | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | All-cause | Drug-related | All-cause | Drug-related | All-cause | Drug-related |
| | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) |
| Number of subjects | 56 (100.0) | 56 (100.0) | 56 (100.0) | 56 (100.0) | 56 (100.0) | 56 (100.0) |
| Total with on-treatment AEs | 17 (30.4) | 12 (21.4) | 22 (39.3) | 19 (33.9) | 26 (46.4) | 23 (41.1) |
| Reproductive system and breast disorders（生殖系および乳房障害） | 1 (1.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.8) | 0 (0.0) |
| Dysmenorrhoea（月経困難症） | 1 (1.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.8) | 0 (0.0) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.8) | 0 (0.0) | 1 (1.8) | 0 (0.0) |
| Epistaxis（鼻出血） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.8) | 0 (0.0) | 1 (1.8) | 0 (0.0) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders（皮膚および皮下組織障害） | 1 (1.8) | 0 (0.0) | 3 (5.4) | 3 (5.4) | 4 (7.1) | 3 (5.4) |
| Acne（ざ瘡） | 1 (1.8) | 0 (0.0) | 1 (1.8) | 1 (1.8) | 2 (3.6) | 1 (1.8) |
| Dry skin（皮膚乾燥） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.8) | 1 (1.8) | 1 (1.8) | 1 (1.8) |
| Erythema（紅斑） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.8) | 1 (1.8) | 1 (1.8) | 1 (1.8) |

AE：有害事象，R：reference treatment，T：test treatment ，TS：治験薬を投与された集団
有害事象の因果関係は，因果関係あり，因果関係なしの 2 区分で評価した。
各投与群のすべての被験者数を分母として発現割合（%）を算出した。
MedDRA version：27.0
治験薬投与後 336 時間（14 日）までに認められたすべての有害事象を示す。
引用元：CTD 5.3.1.2-01_1479-0019 試験_c43999034_Table 15.3.1: 2〜3

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

## 2. 臨床薬物動態試験

### 2.1 海外第 I 相試験（1479-0006 試験［評価資料：CTD 5.3.3.1-01］）

#### 2.1.1 計画

##### 2.1.1.1 治験名

A phase I, open-label trial in two parallel parts to investigate mass balance, metabolism, and basic pharmacokinetics of zongertinib (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 zongertinib (C-14) (part B) in healthy male volunteers

##### 2.1.1.2 治験実施施設

オランダ 1 施設

##### 2.1.1.3 公表文献

なし

##### 2.1.1.4 治験フェーズ

第 I 相

##### 2.1.1.5 目的

<u>パート A</u>

目的は，健康男性被験者を対象として，ゾンゲルチニブ（C-14）を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（PK）を検討することであった。

<u>パート B</u>

目的は，健康男性被験者を対象として，非標識ゾンゲルチニブを経口投与し，併せてマイクロトレーサー用量のゾンゲルチニブ（C-14）を静脈内（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ィを検討することであった。

##### 2.1.1.6 方法

<u>パート A</u>

非ランダム化，非盲検，単群デザインで実施し，ゾンゲルチニブ（C-14）60 mg 経口溶液を単回投与した。

<u>パート B</u>

非ランダム化，非盲検，単群デザインで実施し，ゾンゲルチニブ 60 mg 錠を単回経口投与後，ゾンゲルチニブ（C-14）100 µg を i.v.投与した。

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

### 2.1.1.7　被験者数

**計画：**　組入れ：15 名

**結果：**　組入れ：15 名

治験に組み入れた被験者，治験薬を投与した被験者及び主要評価項目を解析した被験者：

| | 組入れ | 治験薬投与 | 解析 |
|---|---|---|---|
| パート A：ゾンゲルチニブ（C-14）60 mg | 8 | 8 | 8 |
| パート B：ゾンゲルチニブ 60 mg+ゾンゲルチニブ（C-14）100 µg | 7 | 7 | 7 |
| 全体 | 15 | 15 | 15 |

### 2.1.1.8　診断名

該当せず

### 2.1.1.9　主な選択基準

年齢が 18 歳以上かつ 55 歳以下，体格指数（BMI）が 18.0 kg/m$^2$ 以上かつ 30.0 kg/m$^2$ 以下の健康男性被験者を対象とした。

### 2.1.1.10　治験薬

パート A

**被験薬 1：**　ゾンゲルチニブ（C-14）6 mg/mL 経口溶液

**用量：**　10 mL=放射能量約 3.7 MBq を含有するゾンゲルチニブ（C-14）60 mg

**投与方法：**　一晩（10 時間以上）絶食後 240 mL の水とともに経口投与

パート B

**被験薬 2：**　ゾンゲルチニブフィルムコート錠（含量：60 mg）

**用量：**　60 mg

**投与方法：**　一晩（10 時間以上）絶食後 240 mL の水とともに経口投与（Test［T］）

**対照薬：**　ゾンゲルチニブ（C-14）i.v.注射用濃縮液（10 µg/mL）；1 バイアル中 10 mL

**用量：**　10 mL=放射能量約 0.03 MBq を含有するゾンゲルチニブ（C-14）100 µg

**投与方法：**　ゾンゲルチニブ 60 mg（錠剤）の経口投与 2 時間後から，15 分間かけて i.v.投与（Reference［R］）

### 2.1.1.11　投与期間

パート A

ゾンゲルチニブ（C-14）60 mg 経口溶液を単回投与

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

パート B

ゾンゲルチニブ 60 mg 錠を単回経口投与後，ゾンゲルチニブ（C-14）100 µg を単回 i.v.投与

### 2.1.1.12　　評価項目

**臨床薬理**

主要評価項目

パート A－吸収・分布・代謝・排泄

ゾンゲルチニブ（C-14）を単回経口投与したときのマスバランス及び[$^{14}$C]放射能の尿中及び糞中総回収率

- 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として表した尿中排泄率（$fe_{0\text{-}tz,\ urine}$）
- 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として表した糞中排泄率（$fe_{0\text{-}tz,\ faeces}$）

パート B－絶対的バイオアベイラビリティ

以下の血漿中 PK パラメータを測定した。

- 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（$AUC_{0\text{-}\infty}$）

副次評価項目

パート A－吸収・分布・代謝・排泄

血漿中のゾンゲルチニブ及び[$^{14}$C]放射能（ゾンゲルチニブ当量［EQ］として評価）の以下のパラメータを測定した。

- 最高血漿中濃度（$C_{max}$）
- 投与後時間 0 から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}tz}$）

パート B－絶対的バイオアベイラビリティ

i.v.投与したときの[$^{14}$C]ゾンゲルチニブ及び経口投与したときの血漿中ゾンゲルチニブの以下のパラメータを測定した。

- $C_{max}$
- $AUC_{0\text{-}tz}$

**安全性**

ゾンゲルチニブの安全性及び忍容性は，有害事象（身体所見及び局所忍容性の評価による臨床的に問題となる所見を含む），安全性臨床検査の実施，12 誘導心電図の実施，バイタルサイン（血圧，脈拍数）の記録に基づき評価した（パート A 及びパート B）。注射部位の局所忍容性は，治験担当医師又はその指名した者が評価した（パート B のみ）。

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

#### 2.1.1.13　統計解析手法

パート A－吸収・分布・代謝・排泄

すべての評価項目について記述統計量を算出した。

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（F）は，主要評価項目である（投与量で補正した）$AUC_{0-\infty}$の幾何平均の比（T/R, 2.1.1.10 項参照）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 検定に対応している。検定ではなく推定することを主な目的としていたため，許容範囲は規定しなかった。統計モデルは，投与群を固定効果，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。

正式な中間解析は予定せず，実施しなかった。

### 2.1.2　結果

#### 2.1.2.1　被験者及び治験実施計画書の遵守

パート A

本治験のパート A で治験薬の投与を受けた健康男性被験者 8 名中 7 名（88%）が白人，1 名（13%）が多人種であった。被験者の平均（標準偏差［StD］）年齢は 27.8（8.9）歳であり，年齢の範囲は 19～44 歳であった。平均（StD）BMI は 23.80（3.79）$kg/m^2$ であり，BMI の範囲は 19.2～28.5 $kg/m^2$ であった。現喫煙者はいなかった。過去に喫煙経験があると回答した被験者は 2 名（25%），喫煙経験なしと回答した被験者は 6 名（75%）であった。

パート B

本治験のパート B で治験薬の投与を受けた健康男性被験者 7 名は全員（100%）が白人であった。被験者の平均（StD）年齢は 29.3（8.5）歳であり，年齢の範囲は 22～42 歳であった。平均（StD）BMI は 22.69（2.94）$kg/m^2$ であり，BMI の範囲は 20.6～29.1 $kg/m^2$ であった。現喫煙者はいなかった。過去に喫煙経験があると回答した被験者は 2 名（29%），喫煙経験なしと回答した被験者は 5 名（71%）であった。

#### 2.1.2.2　臨床薬理

パート A－吸収・分布・代謝・排泄

ゾンゲルチニブ（C-14）経口溶液を投与したときのマスバランス及び[$^{14}$C]放射能の尿中及び糞中総回収率を評価した主要評価項目パラメータの $fe_{0\text{-}tz,\ urine}$ 及び $fe_{0\text{-}tz,\ faeces}$ を表 2.1.2.2: 1 に示す。総回収率（$fe_{0\text{-}tz}$）の幾何平均（gMean）は投与量の 93.8%（幾何変動係数［gCV］：3.62%）であり，範囲は 90.8%～100%であった。個体間のばらつきは小さかった。標識された薬物原料は主に糞中

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

に排泄され（92.5%，範囲：89.8%～98.9%），尿中に回収されたのは少量であった（1.30%，範囲：1.09%～1.79%）。

表 2.1.2.2: 1　ゾンゲルチニブ（C-14）60 mg 経口溶液を単回投与したときの，投与量に対する割合（%）で示した[$^{14}$C]放射能の尿中及び糞中排泄率の要約（N=8）－PKS

| | Parameter | | |
|---|---|---|---|
| | $fe_{0\text{-}tz,\ urine}$ | $fe_{0\text{-}tz,\ faeces}$ | $fe_{0\text{-}tz,\ urine\ +\ faeces}$ |
| gMean (%) | 1.30 | 92.5 | 93.8 |
| gCV (%) | 16.8 | 3.66 | 3.62 |

$fe_{0\text{-}tz,\ faeces}$：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として表した糞中排泄率，$fe_{0\text{-}tz,\ urine}$：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として表した尿中排泄率，gCV：幾何変動係数，gMean：幾何平均，PKS：PK 解析対象集団
引用元：CTD 5.3.3.1-01_1479-0006 試験_c43542365_Table 15.6.2.1: 3～4

副次評価項目パラメータである血漿中[$^{14}$C]ゾンゲルチニブに相当する放射能並びに血漿中ゾンゲルチニブの $AUC_{0\text{-}tz}$ 及び $C_{max}$ の要約を表 2.1.2.2: 2 に示す。

表 2.1.2.2: 2　ゾンゲルチニブ（C-14）60 mg 経口溶液を単回投与したときの血漿中 PK パラメータの記述統計量－PKS

| Parameter | N | [$^{14}$C]zongertinib-equivalent | |
|---|---|---|---|
| | | gMean | gCV (%) |
| $AUC_{0\text{-}tz}$ (h•nmol/L) | 8 | 23700 | 17.3 |
| $C_{max}$ (nmol/L) | 8 | 1450 | 18.8 |
| | | zongertinib | |
| | | gMean | gCV (%) |
| $AUC_{0\text{-}tz}$ (h•nmol/L) | 8 | 14100 | 14.0 |
| $C_{max}$ (nmol/L) | 8 | 1160 | 17.2 |

$AUC_{0\text{-}tz}$：投与後時間 0 から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積，$C_{max}$：最高血漿中濃度，gCV：幾何変動係数，gMean：幾何平均，PK：薬物動態，PKS：PK 解析対象集団
引用元：CTD 5.3.3.1-01_1479-0006 試験_c43542365_Table 15.6.3.1: 1

パート B－絶対的バイオアベイラビリティ

血漿中のゾンゲルチニブ，[$^{14}$C]ゾンゲルチニブについて，主要評価項目パラメータの $AUC_{0\text{-}\infty}$ 及び副次評価項目パラメータの $AUC_{0\text{-}tz}$ 並びに $C_{max}$ の要約を表 2.1.2.2: 3 に示す。投与量で補正すると，経口投与したときのほうが i.v.投与したときと比べて $AUC_{0\text{-}\infty}$ は低かった。

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

表 2.1.2.2: 3　ゾンゲルチニブ 60 mg 錠を単回経口投与したとき又はゾンゲルチニブ（C-14）100 μg を単回 i.v.投与したときの PK パラメータの記述統計量－PKS

| Parameter | N | zongertinib (oral) | | [$^{14}$C]zongertinib (i.v.) | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | gMean | gCV (%) | gMean | gCV (%) |
| | | | Primary endpoint | | |
| $AUC_{0-\infty}$ (h•nmol/L) | 7 | 13400 | 21.2 | 2.69 | 14.8 |
| | | | Secondary endpoints | | |
| $AUC_{0-tz}$ (h•nmol/L) | 7 | 13200 | 21.4 | 2.62 | 14.8 |
| $C_{max}$ (nmol/L) | 7 | 994 | 32.8 | 0.583 | 19.6 |

$AUC_{0-tz}$：投与後時間 0 から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積，$C_{max}$：最高血漿中濃度，gCV：幾何変動係数，gMean：幾何平均，i.v.：静脈内，PK：薬物動態，PKS：PK 解析対象集団
引用元：CTD 5.3.3.1-01_1479-0006 試験_c43542365_Table 15.6.3.3: 1

i.v.投与に対する経口投与の相対比は，投与量で補正した調整後 gMean $AUC_{0-\infty,norm}$ 及び $AUC_{0-tz,norm}$ で同様であった（表 2.1.2.2: 4）。経口投与したときのゾンゲルチニブの曝露量は，i.v.投与したときのそれぞれ約 76.18%（90% CI：70.21，82.65）及び 76.99%（90% CI：70.92，83.59）であった。

表 2.1.2.2: 4　ゾンゲルチニブ 60 mg を単回経口投与した 2 時間後から 15 分間かけてマイクロトレーサー用量（100 μg）のゾンゲルチニブ（C-14）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ィ解析及び $C_{max}$ の比較－PKS

| | | zongertinib 60 mg tablet (Test) | | [$^{14}$C]zongertinib i.v. (Reference) | | Comparison of oral and i.v. administration | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | 90% confidence interval | | Intra-individual gCV [%] |
| | N | Adjusted | | Adjusted | | Ratio T/R [%] | Lower limit [%] | Upper limit [%] | |
| | | gMean | gSE | gMean | gSE | | | | |
| | | | | | Primary endpoint | | | | |
| $AUC_{0-\infty,norm}$ (h•mmol/L/kg) | 7 | 223.39 | 1.07 | 293.26 | 1.07 | 76.18 | 70.21 | 82.65 | 7.9 |
| | | | | | Secondary endpoints | | | | |
| $AUC_{0-tz,norm}$ (h•mmol/L/kg) | 7 | 219.72 | 1.07 | 285.38 | 1.07 | 76.99 | 70.92 | 83.59 | 7.9 |
| $C_{max,\ norm}$ (pmol/L/μg) | 7 | 16.57 | 1.10 | 63.50 | 1.10 | 26.10 | 22.12 | 30.79 | 16.0 |

$AUC_{0-tz,norm}$：用量補正した投与後時間 0 から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積，$AUC_{0-\infty,norm}$：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，$C_{max,\ norm}$：用量補正した最高血漿中濃度，gCV：幾何変動係数，gMean：幾何平均，gSE：幾何標準誤差，i.v.：静脈内，PKS：PK 解析対象集団，R：reference treatment，T：test treatment
引用元：CTD 5.3.3.1-01_1479-0006 試験_c43542365_Table 15.5.1: 1

### 2.1.2.3　安全性

パート A では，ゾンゲルチニブ（C-14）経口溶液を投与された被験者 8 名中 7 名（88%）で，治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）が 1 件以上報告された。被験者 8 名中 1 名（13%）で，治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象の腹痛及び下痢が報告された。

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

死亡，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象及び治験実施計画書に規定された特に注目すべき有害事象（AESI）は報告されなかった。有害事象共通用語規準（CTCAE）グレード 2 の扁桃炎が 1 件報告された。それ以外の有害事象はいずれも CTCAE グレード 1 であった。すべての有害事象は，パート A の終了時までに回復した（膿痂疹 1 件［転帰：未回復］及び上咽頭炎 1 件［転帰：不明］を除く）。

パート B では，ゾンゲルチニブ錠及びゾンゲルチニブ（C-14）注射液を投与された被験者 7 名中 2 名（29%）で，TEAE が 1 件以上報告された。被験者 7 名中 1 名（14%）で，治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象の下痢が 1 件報告された。死亡，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象及び治験実施計画書に規定された AESI は報告されなかった。有害事象はいずれも CTCAE グレード 1 であった。すべての有害事象はパート B の終了時までに回復した。

いずれの被験者でも，バイタルサイン，心電図記録及び臨床検査値の評価では，臨床的に問題となる所見は認められなかった。

#### 2.1.2.4　　まとめ

結論として，ゾンゲルチニブ（C-14）は主に糞中に排泄され（89.8%～98.9%），尿中への排泄は少量であった（1.09%～1.79%）。用量で補正した $AUC_{0-\infty}$の比から，絶対的経口バイオアベイラビリティは 75.9%（gMean 絶対的バイオアベイラビリティ［$F_{abs}$］；gCV：11.1%）であることが示された。全体として，ゾンゲルチニブは本治験の健康男性被験者において忍容性が良好であった。

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

## 2.1.3 付録：有害事象の集計

### 2.1.3.1 すべての有害事象及び治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象

表 2.1.3.1: 1 すべての有害事象及び治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象（1479-0006 試験）−TS

| System organ class/ Preferred term | Zongertinib sol | | Zongertinib tab+iv | |
|---|---|---|---|---|
| | All-cause | Drug-related | All-cause | Drug-related |
| | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) |
| Number of subjects | 8 (100) | 8 (100) | 7 (100) | 7 (100) |
| Total with on-treatment AEs | 7 (88) | 1 (13) | 2 (29) | 1 (14) |
| Infections and infestations（感染症および寄生虫症） | 4 (50) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Impetigo（膿痂疹） | 4 (50) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Tonsillitis（扁桃炎） | 2 (25) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Pharyngotonsillitis（咽頭扁桃炎） | 1 (13) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Gastrointestinal disorders（胃腸障害） | 3 (38) | 1 (13) | 1 (14) | 1 (14) |
| Diarrhoea（下痢） | 3 (38) | 1 (13) | 1 (14) | 1 (14) |
| Abdominal discomfort（腹部不快感） | 1 (13) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Abdominal pain（腹痛） | 1 (13) | 1 (13) | 0 (0) | 0 (0) |
| Nervous system disorders（神経系障害） | 3 (38) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Headache（頭痛） | 3 (38) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態） | 1 (13) | 0 (0) | 1 (14) | 0 (0) |
| Catheter site haematoma（カテーテル留置部位血腫） | 1 (13) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Catheter site bruise（カテーテル留置部位内出血） | 0 (0) | 0 (0) | 1 (14) | 0 (0) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害） | 0 (0) | 0 (0) | 1 (14) | 0 (0) |
| Muscle spasms（筋痙縮） | 0 (0) | 0 (0) | 1 (14) | 0 (0) |

AE：有害事象，iv：静脈内，sol：溶液，tab：錠剤，TS：治験薬を投与された集団
有害事象の因果関係は，因果関係あり，因果関係なしの 2 区分で評価した。
各投与群のすべての被験者数を分母として発現割合（%）を算出した。
MedDRA version：26.1
引用元：CTD 5.3.3.1-01_1479-0006 試験_c43542365_Table 15.3.1.1: 2～3，15.3.1.2: 2～3

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

## 2.2 海外第 I 相試験［1479-0004 試験（評価資料：CTD 5.3.3.4-01）］

### 2.2.1 計画

#### 2.2.1.1 治験名

The effect of multiple doses of itraconazole on the pharmacokinetics of a single oral dose of zongertinib in healthy male subjects (an open-label, two-period, fixed-sequence trial)

#### 2.2.1.2 治験実施施設

ドイツ 1 施設

#### 2.2.1.3 公表文献

なし

#### 2.2.1.4 治験フェーズ

第 I 相

#### 2.2.1.5 目的

チトクローム P450 3A（CYP3A）の強力な阻害薬かつ P-糖タンパク質（P-gp）阻害薬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単回経口投与後の血漿中薬物動態（PK）に及ぼす影響を検討する。

#### 2.2.1.6 試験方法

本治験は，非ランダム化，非盲検，2 剤，2 期，固定順序クロスオーバー試験であった。被験者のグループは 1 つであり，各被験者は Reference 投与（R）後に Test 投与（T）を行う固定順序で治療を受け，第 1 期と第 2 期のゾンゲルチニブ投与の間に 14 日以上の休薬期間を設けた。

#### 2.2.1.7 被験者数

計画：　組入れ：16 名

結果：　組入れ：16 名
Reference 投与：ゾンゲルチニブ単剤（記号「BI」）
投与：16 名　　解析（主要評価項目）：16 名
Test 投与：ゾンゲルチニブ+イトラコナゾール（記号「BI+ITZ」）
投与：16 名　　解析（主要評価項目）：16 名

#### 2.2.1.8 診断名

該当せず

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

### 2.2.1.9　主な選択基準

年齢が 18 歳以上かつ 50 歳以下，体格指数（BMI）が 18.5 kg/m$^2$ 以上かつ 29.9 kg/m$^2$ 以下の健康男性被験者を対象とした。

### 2.2.1.10　治験薬

被験薬 1：　ゾンゲルチニブ，15 mg フィルムコート錠
　用量：　15 mg 単回投与
　用法：　一晩（10 時間以上）絶食後に 240 mL の水とともに経口投与
被験薬 2：　イトラコナゾール経口溶液（Sempera® Liquid 10 mg/mL Lösung zum Einnehmen）
　用量：　200 mg 1 日 1 回
　用法：　一晩（9 時間以上）絶食後に 240 mL の水とともに経口投与

### 2.2.1.11　投与期間

Reference 投与（R，第 1 期）：

第 1 期の Day 1 の朝にゾンゲルチニブ 15 mg を単回投与

Test 投与（T，第 2 期）：

第 2 期の Day 1 の朝にゾンゲルチニブ 15 mg を単回投与するとともに，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

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。

### 2.2.1.12　評価項目

**臨床薬理**

主要評価項目

PK の主要評価項目（いずれもゾンゲルチニブについて測定）は，投与後時間 0 から無限大時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）及び最高血漿中濃度（$C_{max}$）とした。

副次評価項目

PK の副次評価項目（これもゾンゲルチニブについて測定）は，投与後時間 0 から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0-tz}$）とした。

**安全性**

ゾンゲルチニブの安全性及び忍容性は，治験薬投与下で発現した有害事象（臨床的に問題となる身体所見を含む），安全性臨床検査，12 誘導心電図及びバイタルサイン（血圧，脈拍数）に基づいて評価した。有害事象の重症度は，有害事象共通用語規準（CTCAE）第 5.0 版に従って分類し，記録した。

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

#### 2.2.1.13 統計解析手法

薬物相互作用の程度は，PK 解析対象集団（PKS）を対象に，PK の主要評価項目及び副次評価項目の幾何平均の比（gMean［Test 投与］/gMean［Reference 投与］）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%の二重片側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「投与群」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 t 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。

安全性は治験薬を投与された集団（treated set［TS］）を対象に記述的に解析した。正式な中間解析は予定せず，実施しなかった。

### 2.2.2 結果

#### 2.2.2.1 被験者及び治験実施計画書の遵守

16 名の健康男性被験者が治験に組み入れられ，Reference 投与（R，第 1 期）及び Test 投与（T，第 2 期）で治験薬の投与を受けた。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%）は全例が予定どおり両投与期間を完了し，第 1 期と第 2 期のゾンゲルチニブ投与の間に少なくとも 14 日の休薬期間は確保されていた。16 名全例が規定の観察期間を完了した。治験実施計画書からの重要な逸脱は報告されなかった。本治験に組み入れられた健康男性被験者 16 名全例が白人であり，ヒスパニック/ラテン系の被験者はいなかった。被験者の平均年齢は 33.3 歳（標準偏差［SD］8.6，範囲 23～49 歳），BMI は 24.33 kg/m$^2$（SD 3.22，範囲 19.8～29.3 kg/m$^2$）であった。現喫煙者であった 1 名（6.3%）を除き，他の被験者の喫煙歴はないか禁煙していた。

#### 2.2.2.2 臨床薬理

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ほう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 で顕著であり，gMean は $C_{max}$ で 27%，$AUC_{0-\infty}$ で 41%，$AUC_{0-tz}$ で 43%高かった（表 2.2.2.2: 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］%）は低かった。

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

表 2.2.2.2: 1　ゾンゲルチニブ 15 mg 単回投与とイトラコナゾール 200 mg 反復投与を併用したときと，ゾンゲルチニブ 15 mg 単回投与のみ行ったときの投与群別の調整後 gMean 及び相対的バイオアベイラビリティーPKS

| | Zongertinib + itraconazole (T) N=16 | | Zongertinib alone (R) N=16 | | Adjusted gMean ratio T/R | 90% CI of gMean ratio | | Intra-individual gCV |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PK parameter | Adjusted gMean | gSE | Adjusted gMean | gSE | [%] | Lower [%] | Upper [%] | [%] |
| Primary endpoints | | | | | | | | |
| $AUC_{0-\infty}$ [h•nmol/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 | | | | | | | | |
| $AUC_{0-tz}$ [h•nmol/L] | 4130 | 1.071 | 2892 | 1.071 | 142.8 | 126.0 | 161.9 | 20.4 |

$AUC_{0-\infty}$：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，$AUC_{0-tz}$：投与後時間 0 から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積，CI：信頼区間，$C_{max}$：最高血漿中濃度，gCV：幾何変動係数，gMean：幾何平均，gSE：幾何標準誤差，PK：薬物動態，PKS：PK 解析対象集団，R：reference treatment，T：test treatment

引用元：CTD 5.3.3.4-01_1479-0004 試験_c42362953_Table 15.5.1: 1

### 2.2.2.3　安全性

全体として，本治験の健康被験者において，ゾンゲルチニブ単剤投与（R）及びイトラコナゾールとの併用投与（T）は安全で，忍容性も良好であった。

治験薬投与中の有害事象は，ゾンゲルチニブ（R）投与中は 16 名中 4 名（25.0%），イトラコナゾール（T）投与中は 16 名中 6 名（37.5%），ゾンゲルチニブ+イトラコナゾール（T）投与中は 16 名中 10 名（62.5%）に発現した。治験薬投与中の有害事象は，全体として，ゾンゲルチニブ（単剤又はイトラコナゾール併用）投与中に 16 名中 12 名（75.0%）に発現し，最もよくみられた事象は下痢（5 名，31.3%），頭痛（4 名，25.0%）及び発疹（2 名，12.5%）であった。

治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象は，ゾンゲルチニブ（R）投与中に 16 名中 2 名（12.5%），イトラコナゾール（T）投与中に 16 名中 5 名（31.3%），ゾンゲルチニブ+イトラコナゾール（T）投与中に 16 名中 6 名（37.5%）に発現した。治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象は，ゾンゲルチニブ投与中の被験者に発現し，治療により回復した CTCAE グレード 2 の 2 件の頭痛を除き，すべて CTCAE グレード 1 であり，無治療で回復した。治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象は，全体として，ゾンゲルチニブ（単剤又はイトラコナゾール併用）投与中に 16 名中 7 名（43.8%）に発現し，最もよくみられた事象は下痢（5 名，31.3%）及び頭痛（2 名，12.5%）であった。

死亡，重篤な有害事象，CTCAE グレード 3，4 又は 5 の有害事象，及び治験実施計画書に規定された特に注目すべき有害事象は報告されなかった。グレード 1 の有害事象（複視）により，1 名（6.3%）がイトラコナゾールの投与中止に至り，医薬品規制調和国際会議（ICH） E3 によると，これが本治験における唯一の重要な有害事象であった。本事象は治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断され，無治療で回復した。治験担当医師により治験薬との因果関係なしと判

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

断された手骨折を除き, すべての有害事象は治験終了までに回復したと報告された。臨床検査値, バイタルサイン又は心電図に関連する変化は有害事象として報告されなかった。

#### 2.2.2.4 まとめ

強力な CYP3A 阻害薬かつ P-gp 阻害薬として推奨されるイトラコナゾールの反復経口投与時にゾンゲルチニブ 15 mg の単回経口投与を併用すると，ゾンゲルチニブの曝露量 $C_{max}$ 及び AUC がわずかに増加した。この影響は $C_{max}$ よりも AUC で顕著であった。

全体として，本治験で単剤又はイトラコナゾールと併用して健康被験者に単回投与したときのゾンゲルチニブは安全で，忍容性も良好であると判断された。

### 2.2.3 付録：有害事象の集計

#### 2.2.3.1 すべての有害事象及び治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象

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

表 2.2.3.1: 1　すべての有害事象及び治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象（1479-0004 試験）－TS

| Category of AE | Zongertinib | | Itraconazole | | Zongertinib + itraconazole | | Total on-treatment zongertinib | | Total on-treatment | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| System organ class/ Preferred term | All-cause N (%) | Drug-related N (%) | All-cause N (%) | Drug-related N (%) | All-cause N (%) | Drug-related N (%) | All-cause N (%) | Drug-related N (%) | All-cause N (%) | Drug-related N (%) |
| Number of subjects | 16 (100.0) | 16 (100.0) | 16 (100.0) | 16 (100.0) | 16 (100.0) | 16 (100.0) | 16 (100.0) | 16 (100.0) | 16 (100.0) | 16 (100.0) |
| Subjects with any AE | 4 (25.0) | 2 (12.5) | 6 (37.5) | 5 (31.3) | 10 (62.5) | 6 (37.5) | 12 (75.0) | 7 (43.8) | 14 (87.5) | 10 (62.5) |
| Gastrointestinal disorders（胃腸障害） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 6 (37.5) | 5 (31.3) | 5 (31.3) | 5 (31.3) | 5 (31.3) | 5 (31.3) | 9 (56.3) | 9 (56.3) |
| Diarrhoea（下痢） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (18.8) | 3 (18.8) | 5 (31.3) | 5 (31.3) | 5 (31.3) | 5 (31.3) | 8 (50.0) | 8 (50.0) |
| Abdominal pain（腹痛） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 1 (6.3) |
| Flatulence（鼓腸） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Nausea（悪心） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 1 (6.3) |
| Nervous system disorders（神経系障害） | 3 (18.8) | 2 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 4 (25.0) | 2 (12.5) | 4 (25.0) | 2 (12.5) |
| Headache（頭痛） | 3 (18.8) | 2 (12.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 4 (25.0) | 2 (12.5) | 4 (25.0) | 2 (12.5) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders（皮膚および皮下組織障害） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (18.8) | 0 (0.0) | 3 (18.8) | 0 (0.0) | 3 (18.8) | 0 (0.0) |
| Rash（発疹） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (12.5) | 0 (0.0) | 2 (12.5) | 0 (0.0) | 2 (12.5) | 0 (0.0) |
| Acne（ざ瘡） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Injury, poisoning and procedural complications（傷害、中毒および処置合併症） | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 2 (12.5) | 0 (0.0) | 2 (12.5) | 0 (0.0) |
| Hand fracture（手骨折） | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Sunburn（サンバーン） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Eye disorders（眼障害） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 1 (6.3) | 1 (6.3) | 1 (6.3) | 1 (6.3) | 1 (6.3) |
| Diplopia（複視） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 1 (6.3) | 1 (6.3) | 1 (6.3) | 1 (6.3) | 1 (6.3) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害） | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Neck pain（頚部痛） | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害） | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |
| Oropharyngeal pain（口腔咽頭痛） | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) | 1 (6.3) | 0 (0.0) |

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies
AE：有害事象，TS：治験薬を投与された集団
有害事象の因果関係は，因果関係あり，因果関係なしの 2 区分で評価した。
各投与群のすべての被験者数を分母として発現割合（%）を算出した。
MedDRA version：26.0
引用元：CTD 5.3.3.4-01_1479-0004 試験_c42362953_Table 15.3.1: 2～3

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

## 2.3　海外第 I 相試験（1479-0011 試験［評価資料：CTD 5.3.3.4-02］）

### 2.3.1　計画

#### 2.3.1.1　治験名

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)

#### 2.3.1.2　治験実施施設

ドイツ 1 施設

#### 2.3.1.3　公表文献

なし

#### 2.3.1.4　治験フェーズ

第 I 相

#### 2.3.1.5　目的

目的は，強力なチトクローム P450 3A（CYP3A）誘導薬であるカルバマゼピンの反復経口投与が，ゾンゲルチニブ単回投与時の血漿中の薬物動態に及ぼす影響を検討することであった。

#### 2.3.1.6　方法

非盲検，2 投与法，2 期間，固定順序クロスオーバー試験

#### 2.3.1.7　被験者数

**計画：** 組入れ：16 名

**結果：** 治験に組み入れた被験者, 治験薬を投与した被験者及び主要評価項目を解析した被験者:

| | 組入れ | 治験薬投与 | 解析 |
|---|---|---|---|
| Reference 投与（ゾンゲルチニブのみ） | 16 | 16 | 16 |
| Test 投与（ゾンゲルチニブ+カルバマゼピン） | 15 | 15 | 15 |

#### 2.3.1.8　診断名

該当せず

#### 2.3.1.9　主な選択基準

年齢が 18 歳以上かつ 55 歳以下，体格指数（BMI）が 18.5 kg/m$^2$ 以上かつ 29.9 kg/m$^2$ 以下の健康男性被験者

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

### 2.3.1.10　治験薬

**被験薬 1：**　ゾンゲルチニブ 60 mg フィルムコート錠

**用量：**　60 mg

**投与方法：**　一晩（10 時間以上）絶食後，240 mL の水とともに経口投与

**被験薬 2 及び 3：**　被験薬 2：Carbamazepin-neuraxpharm® 400 mg リタード錠
被験薬 3：Carbamazepin-neuraxpharm® 600 mg リタード錠

**用量：**　低用量 200 mg（被験薬 2 を 1/2 錠）の 1 日 1 回（QD）投与から開始し，中用量 400 mg（被験薬 2 を 1 錠）の QD 投与に漸増し，その後最大用量 600 mg（被験薬 3 を 1 錠）の QD 投与に漸増

**投与方法：**　夕食後，240 mL の水とともに経口投与

注：治験実施計画書が完成した時点で，カルバマゼピン 200 mg リタード錠はドイツで市販されていなかった。そのため，Visit 3 の Day −18〜−15 の 200 mg の用量の投与には，400 mg 錠（1/2 錠/回）を使用した。

### 2.3.1.11　投与期間

第 1 期（Day −1〜Day 8）：

- ゾンゲルチニブ 60 mg：Day 1 の朝に 1 錠を単回投与

第 2 期（Day −19〜Day 8）：

- カルバマゼピン
  - Day −18〜−15：200 mg（1/2 錠）を夜に QD 投与（4 日間）
  - Day −14〜−8：400 mg（1 錠）を夜に QD 投与（7 日間）
  - Day −7〜+6：600 mg（1 錠）を夜に QD 投与（ゾンゲルチニブ投与前 7 日間及びゾンゲルチニブ投与後 6 日間）
- ゾンゲルチニブ 60 mg：Day 1 の朝に 1 錠を単回投与

第 1 期の直後に第 2 期を実施した。すなわち第 1 期の Day 8 と第 2 期の Day −19 は同日であった。

### 2.3.1.12　評価項目

**臨床薬理**

主要評価項目

- 投与後時間 0 から無限大時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）
- 最高血漿中濃度（$C_{max}$）

副次評価項目

- 投与後時間 0 から最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0-tz}$）

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

**安全性**

ゾンゲルチニブ及びカルバマゼピンの安全性及び忍容性は，以下に基づいて評価した。

- 有害事象（臨床的に問題となる身体所見，神経学的検査結果及び皮膚検査結果を含む）
- 安全性臨床検査
- 12 誘導心電図
- バイタルサイン（血圧，脈拍数）
- 自殺傾向の評価（コロンビア自殺重症度評価スケール［C-SSRS］）

### 2.3.1.13　統計解析手法

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（Test/Reference）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%の二重片側 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，被験者及び投与群の効果を含む，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。PK 解析は PK 解析対象集団（PKS）を対象に実施した。安全性解析は治験薬を投与された集団（treated set［TS］）を対象に実施した。中間解析は実施しなかった。

## 2.3.2　結果

### 2.3.2.1　被験者及び治験実施計画書の遵守

16 名を本治験に組み入れ，同じ投与順序に割り付けて 2 種類の治療を固定順序（R-T）で行った。16 名全員が最初の Reference 投与（R）を受け，15 名が第 2 の Test 投与（T）を受けた。1 名は，第 2 期の前の薬物検査結果が陽性であったため，第 2 の治療が開始されなかった。しかし，この被験者は追跡調査来院を完了したため，治験の早期中止とはみなされなかった。すべての被験者が治験終了来院を実施し，治験実施計画書に従って治験を完了したと判断された。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［StD］：11.0 歳）であり，年齢の範囲は 26～55 歳であった。平均 BMI は 25.9 kg/m$^2$（StD：3.1 kg/m$^2$）であり，BMI の範囲は 20～30 kg/m$^2$ であった。

### 2.3.2.2　臨床薬理

主要評価項目及び副次評価項目の比較を，対数変換した主要及び副次 PK パラメータに基づく ANOVA を用いて評価した。その結果を表 2.3.2.2: 1 に示す。統計解析の結果，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調整後 gMean $C_{max}$ は，ゾンゲルチニブを単独投与したときと比較して約 43%低下し，調整後 gMean $AUC_{0-\infty}$及び $AUC_{0-tz}$ はともに約 63%減少した。

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

表 2.3.2.2: 1 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 を単回経口投与したとき（T）と，ゾンゲルチニブ 60 mg を単独で単回投与したとき（R）を比較した相対的バイオアベイラビリティの解析－PKS

| Parameter | Zongertinib 60 mg + carbamazepine (T) N=15 | | Zongertinib 60 mg (R) N=16 | | Adjusted gMean ratio (T/R) [%] | 90% CI of gMean ratio | | Intra-individual 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 |

$AUC_{0-\infty}$：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，$AUC_{0-tz}$：投与後時間 0 から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積，CI：信頼区間，$C_{max}$：最高血漿中濃度，gCV：変動係数（幾何），gMean：幾何平均，gSE：幾何標準誤差，PKS：PK 解析対象集団，R：Reference，T：Test
引用元：CTD 5.3.3.4-02_1479-0011 試験_c43437359_Table 15.5.1: 1

### 2.3.2.3 安全性

治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の要約を表 2.3.2.3: 1，すべての有害事象及び治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象の基本語別集計を付録（表 2.3.3.1: 1）に示す。全体として，投与期間中，ゾンゲルチニブの単回投与のみ，又はゾンゲルチニブの単回投与をカルバマゼピンの反復投与と併用して受けた 16 名中 13 名（81%）で TEAE が 1 件以上報告された。TEAE は，ゾンゲルチニブを投与した投与期間全体で 16 名中 11 名（69%），カルバマゼピンを投与した投与期間全体で 15 名中 12 名（80%）に報告された。ほとんど（11 名［73%］）の TEAE は，カルバマゼピン負荷投与期間中に報告された。TEAE の報告数が最も少なかったのは，ゾンゲルチニブ投与期間であった（3 名［19%］）。基本語別で比較的よくみられた TEAE は，疲労（6 名［38%］），便秘，背部痛及び上咽頭炎（いずれも 3 名［19%］），腹部不快感，頚部痛及びそう痒症（いずれも 2 名［13%］）であった。その他の基本語は，いずれも 1 名（6%）のみの報告であった。治験薬の投与中止に至った TEAE は報告されなかった。

投与期間中，治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象は，ゾンゲルチニブの単回投与のみ，又はゾンゲルチニブの単回投与をカルバマゼピンの反復投与と併用して受けた 16 名中 12 名（75%）に報告された。治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象は，ゾンゲルチニブを投与した投与期間全体で 16 名中 10 名（63%），カルバマゼピンを投与した投与期間全体で 15 名中 11 名（73%）に報告された。治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象のほとんど（10 名［67%］）は，カルバマゼピン負荷投与期間中に報告された。TEAE の報告数が最も少なかったのは，ゾンゲルチニブ投与期間であった（1 名［6%］）。基本語別で比較的よくみられた，治験担当医師により治験薬と因果関係ありと判断された有害事象は，疲労（6 名［38%］），便秘（3 名［19%］），腹部不快感，背部痛及びそう痒症（いずれも 2 名［13%］）であった。治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象として，上腹部痛，下痢，口内乾燥，硬便，鼓腸，歯肉出血，筋攣縮，脱毛

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

症，多汗症，異常な夢，初期不眠症，リンパ節症，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が各 1 名（6%）に報告された。ゾンゲルチニブ投与期間中に報告された，治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象は，疲労のみであった（1 名［6%］）。追跡調査（ゾンゲルチニブ及びカルバマゼピン）期間中に，治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象である紅斑が 1 名で報告されたが，治験終了時までに回復した。

治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象であるアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加は，治験担当医師により，カルバマゼピン負荷投与期間中に 1 名（7%）に有害事象として報告された，臨床的に問題となる異常所見であった。これらの有害事象は軽度（有害事象共通用語規準［CTCAE］グレード 1）であり，それぞれ 20 日後及び 17 日後に無治療で回復した。臨床検査値に関連するその他の臨床的に問題となる所見は報告されなかった。

死亡，重篤な有害事象及び治験実施計画書に規定された特に注目すべき有害事象は報告されなかった。TEAE はいずれも軽度（CTCAE グレード 1）又は中等度（CTCAE グレード 2）であった。

表 2.3.2.3: 1　　TEAE の要約－TS

| | Zongertinib N (%) | Zonger + carba loading N (%) | Carba loading N (%) | Zonger + carba N (%) | Total carba N (%) | Total zongertinib N (%) | Total N (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Number of subjects | 16 (100) | 15 (100) | 15 (100) | 15 (100) | 15 (100) | 16 (100) | 16 (100) |
| Subjects with any AE | 3 (19) | 7 (47) | 11 (73) | 5 (33) | 12 (80) | 11 (69) | 13 (81) |
| Subjects with Investigator-defined drug−related AEs | 1 (6) | 7 (47) | 10 (67) | 4 (27) | 11 (73) | 10 (63) | 12 (75) |

AE：有害事象，Carba：カルバマゼピン，TEAE：治験薬投与下で発現した有害事象，TS：治験薬を投与された集団，Zonger：ゾンゲルチニブ
バイタルサイン又は心電図に関連する臨床的に問題となる所見は報告されなかった。自殺念慮又は自殺行動が報告された被験者はいなかった。
引用元：CTD 5.3.3.4-02_1479-0011 試験_c43437359_Table 15.3.1: 1

### 2.3.2.4　　まとめ

強力な CYP3A 誘導薬であるカルバマゼピンを併用投与したときのゾンゲルチニブの曝露量は，ゾンゲルチニブを単独投与したときと比較して AUC で約 63%，$C_{max}$ で約 43%減少した。カルバマゼピンはゾンゲルチニブの曝露量に対して全般的に中程度の影響を及ぼすと考えられた。

全体として，本治験の健康被験者において，ゾンゲルチニブの単回投与及びゾンゲルチニブの単回投与とカルバマゼピンの反復投与との併用は安全であり，忍容性も良好であると考えられた。

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

## 2.3.3　付録：有害事象の集計

### 2.3.3.1　すべての有害事象及び治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象

表 2.3.3.1: 1　すべての有害事象及び治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象（1479-0011 試験）ーTS

| System organ class/ Preferred term | Zongertinib | | Zongertinib + carbamazepine loading | | Carbamazepine loading | | Zongertinib + carbamazepine | | Total carbamazepine | | Total zongertinib | | Total on-treatment | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | All-cause | Drug-related | All-cause | Drug-related | All-cause | Drug-related | All-cause | Drug-related | All-cause | Drug-related | All-cause | Drug-related | All-cause | Drug-related |
| | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) |
| Number of subjects | 16 (100) | 16 (100) | 15 (100) | 15 (100) | 15 (100) | 15 (100) | 15 (100) | 15 (100) | 15 (100) | 15 (100) | 16 (100) | 16 (100) | 16 (100) | 16 (100) |
| Total with on treatment AEs | 3 (19) | 1 (6) | 7 (47) | 7 (47) | 11 (73) | 10 (67) | 5 (33) | 4 (27) | 12 (80) | 11 (73) | 11 (69) | 10 (63) | 13 (81) | 12 (75) |
| Gastrointestinal disorders（胃腸障害） | 0 (0) | 0 (0) | 4 (27) | 4 (27) | 6 (40) | 5 (33) | 1 (7) | 1 (7) | 8 (53) | 7 (47) | 5 (31) | 5 (31) | 8 (50) | 7 (44) |
| Constipation（便秘） | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 3 (20) | 3 (20) | 0 (0) | 0 (0) | 3 (20) | 3 (20) | 0 (0) | 0 (0) | 3 (19) | 3 (19) |
| Abdominal discomfort（腹部不快感） | 0 (0) | 0 (0) | 1 (7) | 1 (7) | 1 (7) | 1 (7) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (13) | 2 (13) | 1 (6) | 1 (6) | 2 (13) | 2 (13) |
| Abdominal pain upper（上腹部痛） | 0 (0) | 0 (0) | 1 (7) | 1 (7) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (7) | 1 (7) | 1 (6) | 1 (6) | 1 (6) | 1 (6) |
| Diarrhoea（下痢） | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (7) | 1 (7) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (7) | 1 (7) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 1 (6) |
| Dry mouth（口内乾燥） | 0 (0) | 0 (0) | 1 (7) | 1 (7) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (7) | 1 (7) | 1 (6) | 1 (6) | 1 (6) | 1 (6) |
| Faeces hard（硬便） | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (7) | 1 (7) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (7) | 1 (7) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 1 (6) |
| Flatulence（鼓腸） | 0 (0) | 0 (0) | 1 (7) | 1 (7) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (7) | 1 (7) | 1 (6) | 1 (6) | 1 (6) | 1 (6) |
| Gingival bleeding（歯肉出血） | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (7) | 1 (7) | 1 (7) | 1 (7) | 1 (6) | 1 (6) | 1 (6) | 1 (6) |
| Toothache（歯痛） | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (7) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (7) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) |
| General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態） | 1 (6) | 1 (6) | 3 (20) | 3 (20) | 4 (27) | 4 (27) | 0 (0) | 0 (0) | 5 (33) | 5 (33) | 4 (25) | 4 (25) | 6 (38) | 6 (38) |
| Fatigue（疲労） | 1 (6) | 1 (6) | 3 (20) | 3 (20) | 4 (27) | 4 (27) | 0 (0) | 0 (0) | 5 (33) | 5 (33) | 4 (25) | 4 (25) | 6 (38) | 6 (38) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害） | 1 (6) | 0 (0) | 3 (20) | 2 (13) | 2 (13) | 2 (13) | 0 (0) | 0 (0) | 4 (27) | 3 (20) | 4 (25) | 2 (13) | 5 (31) | 3 (19) |
| Back pain（背部痛） | 0 (0) | 0 (0) | 3 (20) | 2 (13) | 1 (7) | 1 (7) | 0 (0) | 0 (0) | 3 (20) | 2 (13) | 3 (19) | 2 (13) | 3 (19) | 2 (13) |
| Neck pain（頚部痛） | 1 (6) | 0 (0) | 1 (7) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (7) | 0 (0) | 2 (13) | 0 (0) | 2 (13) | 0 (0) |
| Muscle twitching（筋攣縮） | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (7) | 1 (7) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (7) | 1 (7) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 1 (6) |

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

表 2.3.3.1: 1　すべての有害事象及び治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象（1479-0011 試験）ーTS（続き）

| System organ class/ Preferred term | Zongertinib | | Zongertinib + carbamazepine loading | | Carbamazepine loading | | Zongertinib + carbamazepine | | Total carbamazepine | | Total zongertinib | | Total on-treatment | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | All-cause | Drug-related | All-cause | Drug-related | All-cause | Drug-related | All-cause | Drug-related | All-cause | Drug-related | All-cause | Drug-related | All-cause | Drug-related |
| | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) |
| Number of subjects | 16 (100) | 16 (100) | 15 (100) | 15 (100) | 15 (100) | 15 (100) | 15 (100) | 15 (100) | 15 (100) | 15 (100) | 16 (100) | 16 (100) | 16 (100) | 16 (100) |
| Total with on treatment AEs | 3 (19) | 1 (6) | 7 (47) | 7 (47) | 11 (73) | 10 (67) | 5 (33) | 4 (27) | 12 (80) | 11 (73) | 11 (69) | 10 (63) | 13 (81) | 12 (75) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders（皮膚および皮下組織障害） | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (13) | 2 (13) | 2 (13) | 2 (13) | 3 (20) | 3 (20) | 2 (13) | 2 (13) | 3 (19) | 3 (19) |
| Pruritus（そう痒症） | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (7) | 1 (7) | 1 (7) | 1 (7) | 2 (13) | 2 (13) | 1 (6) | 1 (6) | 2 (13) | 2 (13) |
| Alopecia（脱毛症） | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (7) | 1 (7) | 1 (7) | 1 (7) | 1 (6) | 1 (6) | 1 (6) | 1 (6) |
| Hyperhidrosis（多汗症） | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (7) | 1 (7) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (7) | 1 (7) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 1 (6) |
| Infections and infestations（感染症および寄生虫症） | 1 (6) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (13) | 0 (0) | 2 (13) | 0 (0) | 3 (19) | 0 (0) | 3 (19) | 0 (0) |
| Nasopharyngitis（上咽頭炎） | 1 (6) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (13) | 0 (0) | 2 (13) | 0 (0) | 3 (19) | 0 (0) | 3 (19) | 0 (0) |
| Eye disorders（眼障害） | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (13) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (13) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (13) | 0 (0) |
| Conjunctival haemorrhage（結膜出血） | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (7) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (7) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) |
| Eye pain（眼痛） | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (7) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (7) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) |
| Psychiatric disorders（精神障害） | 0 (0) | 0 (0) | 1 (7) | 1 (7) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (7) | 1 (7) | 2 (13) | 2 (13) | 2 (13) | 2 (13) | 2 (13) | 2 (13) |
| Abnormal dreams（異常な夢） | 0 (0) | 0 (0) | 1 (7) | 1 (7) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (7) | 1 (7) | 1 (6) | 1 (6) | 1 (6) | 1 (6) |
| Initial insomnia（初期不眠症） | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (7) | 1 (7) | 1 (7) | 1 (7) | 1 (6) | 1 (6) | 1 (6) | 1 (6) |
| Blood and lymphatic system disorders（血液およびリンパ系障害） | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (7) | 1 (7) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (7) | 1 (7) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 1 (6) |
| Lymphadenopathy（リンパ節症） | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (7) | 1 (7) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (7) | 1 (7) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 1 (6) |
| Investigations（臨床検査） | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (7) | 1 (7) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (7) | 1 (7) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 1 (6) |
| Alanine aminotransferase increased（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加） | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (7) | 1 (7) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (7) | 1 (7) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 1 (6) |
| Body temperature increased（体温上昇） | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (7) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (7) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) |
| Gamma−glutamyltransferase increased（γーグルタミルトランスフェラーゼ増加） | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (7) | 1 (7) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (7) | 1 (7) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 1 (6) |

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

表 2.3.3.1: 1　すべての有害事象及び治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象（1479-0011 試験）－TS（続き）

| System organ class/ Preferred term | Zongertinib | | Zongertinib + carbamazepine loading | | Carbamazepine loading | | Zongertinib + carbamazepine | | Total carbamazepine | | Total zongertinib | | Total on-treatment | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | All-cause | Drug-related | All-cause | Drug-related | All-cause | Drug-related | All-cause | Drug-related | All-cause | Drug-related | All-cause | Drug-related | All-cause | Drug-related |
| | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) |
| Number of subjects | 16 (100) | 16 (100) | 15 (100) | 15 (100) | 15 (100) | 15 (100) | 15 (100) | 15 (100) | 15 (100) | 15 (100) | 16 (100) | 16 (100) | 16 (100) | 16 (100) |
| Total with on treatment AEs | 3 (19) | 1 (6) | 7 (47) | 7 (47) | 11 (73) | 10 (67) | 5 (33) | 4 (27) | 12 (80) | 11 (73) | 11 (69) | 10 (63) | 13 (81) | 12 (75) |
| Nervous system disorders（神経系障害） | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (7) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (7) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) |
| Headache（頭痛） | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (7) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (7) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) |

AE：有害事象，TS：治験薬を投与された集団
有害事象の因果関係は，因果関係あり，因果関係なしの 2 区分で評価した。
各投与群のすべての被験者数を分母として発現割合（%）を算出した。
MedDRA version：26.1
引用元：CTD 5.3.3.4-02_1479-0011 試験_c43437359_Table 15.3.1: 2～3

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

## 2. 臨床薬物動態試験

## 2.4 海外第 I 相試験（1479-0014 試験［評価資料：CTD 5.3.3.4-05］）

### 2.4.1 計画

#### 2.4.1.1 治験名

The effect of multiple doses of zongertinib on the single-dose pharmacokinetics of midazolam, omeprazole and repaglinide in healthy male subjects (an open-label, 2-period, fixed-sequence trial)

#### 2.4.1.2 治験実施施設

ドイツ 1 施設

#### 2.4.1.3 公表文献

なし

#### 2.4.1.4 治験フェーズ

第 I 相

#### 2.4.1.5 目的

ゾンゲルチニブの反復経口投与がミダゾラム，オメプラゾール及びレパグリニドの薬物動態（PK）に及ぼす影響を評価すること。

#### 2.4.1.6 方法

非ランダム化，非盲検，2 期，固定順序試験

Reference 期間（R）を第 1 期，Test 期間（T）を第 2 期とする。

#### 2.4.1.7 被験者数

**計画：** 組入れ：16 名

**実際：** 治験薬を投与し，主要評価項目を解析した被験者：

| | 投与 | 解析 |
|---|---|---|
| Reference 投与 **1**（レパグリニド 0.5 mg） | 16 | 16 |
| Reference 投与 **2**（ミダゾラム 1 mg 及びオメプラゾール 20 mg） | 16 | 16 |
| Test 投与 **1**（ゾンゲルチニブ 120 mg 及びレパグリニド 0.5 mg） | 16 | 16 |
| Test 投与 **2**（ゾンゲルチニブ 120 mg，ミダゾラム 1 mg 及びオメプラゾール 20 mg） | 14 | 14 |
| Test 投与 **3**（ゾンゲルチニブ 120 mg 及びレパグリニド 0.5 mg） | 14 | 14 |
| Test 投与 **4**（ゾンゲルチニブ 120 mg，ミダゾラム 1 mg 及びオメプラゾール 20 mg） | 14 | 14 |

#### 2.4.1.8 診断名

該当せず

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

#### 2.4.1.9　主な選択基準

年齢が 18 歳以上かつ 55 歳以下，体格指数（BMI）が 18.5 kg/m$^2$ 以上かつ 29.9 kg/m$^2$ 以下の健康男性被験者

#### 2.4.1.10　治験薬

**治験薬 1：** ゾンゲルチニブ，60 mg フィルムコート錠

**用量：** 1 × 2 錠（=ゾンゲルチニブ 120 mg）を 1 日 1 回 15 日間投与（Test 期間のみ）

**用法：** 240 mL の水とともに経口投与

**治験薬 2：** NovoNorm® 0.5 mg Tabletten

**用量：** 1 × 1 錠（=レパグリニド 0.5 mg）を Reference 期間に 1 回単回投与及び Test 期間に 2 回単回投与

**用法：** 240 mL の水とともに経口投与

**治験薬 3：** Omeprazol STADA® protect 20 mg magensaftresistente Tabletten

**用量：** 1 × 1 錠（=オメプラゾール 20 mg）を Reference 期間に 1 回単回投与及び Test 期間に 2 回単回投与

**用法：** 240 mL の水とともに経口投与

**治験薬 4：** Midazolam ratiopharm® 2 mg/mL orale Lösung

**用量：** 1 × 0.5 mL（=ミダゾラム 1 mg）を Reference 期間に 1 回単回投与及び Test 期間に 2 回単回投与

**用法：** 240 mL の水とともに経口投与

#### 2.4.1.11　投与期間

Reference 投与 1（R1）：

Reference 期間の Day 1 にレパグリニド錠 1 錠を 1 回投与

Reference 投与 2（R2）：

Reference 期間の Day 2 にミダゾラム液 0.5 mL を 1 回及びオメプラゾール錠 1 錠を 1 回投与

Test 投与 1（T1 – チトクローム P450 2C8［CYP2C8］阻害の検討）：

Test 期間の Day 1 にレパグリニド錠 1 錠を 1 回及びゾンゲルチニブ錠 2 錠を 1 回投与

Test 投与 2（T2 – チトクローム P450 3A4［CYP3A4］及びチトクローム P450 2C19［CYP2C19］阻害の検討）：

Test 期間の Day 2 にミダゾラム液 0.5 mL を 1 回，オメプラゾール錠 1 錠を 1 回及びゾンゲルチニブ錠 2 錠を 1 回投与（Test 期間の Day 1 のゾンゲルチニブ前投与後）

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

Test 投与 3（T3 – CYP2C8 誘導の検討）：

Test 期間の Day 14 にレパグリニド錠 1 錠を 1 回及びゾンゲルチニブ錠 2 錠を 1 回投与（13 日間のゾンゲルチニブ前投与後）

Test 投与 4（T4 – CYP3A4 及び CYP2C19 誘導の検討）：

Test 期間の Day 15 にミダゾラム液 0.5 mL を 1 回，オメプラゾール錠 1 錠を 1 回及びゾンゲルチニブ錠 2 錠を 1 回投与（14 日間のゾンゲルチニブ前投与後）

Reference 期間の最終投与と Test 期間の初回投与の間には，3 日以上のウォッシュアウト期間を設けた。

### 2.4.1.12　評価項目

**臨床薬理**

主要評価項目

主要評価項目は，プローブ薬物であるミダゾラム，レパグリニド及びオメプラゾールの投与後時間 0 から無限大時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）及び最高血漿中濃度（$C_{max}$）とした。

副次評価項目

副次評価項目は，プローブ薬物であるミダゾラム，レパグリニド及びオメプラゾールの投与後時間 0 から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0-tz}$）とした。

**安全性**

ゾンゲルチニブ及びプローブ薬物の安全性及び忍容性を，有害事象（臨床的に問題となる身体所見を含む），安全性臨床検査，12 誘導心電図及びバイタルサイン（血圧，脈拍数）に基づいて評価した。

### 2.4.1.13　統計解析手法

ミダゾラム，オメプラゾール及びレパグリニドの相対的バイオアベイラビリティを，主要評価項目及び副次評価項目について幾何平均（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%の二重片側 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「投与群」の効果を含む，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。

主要評価項目，副次評価項目及び安全性変数の統計解析は，2 つの解析対象集団に基づいて行った。治験薬を投与された集団（treated set［TS］）には，治験薬の投与を少なくとも 1 回受けたす

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

べての被験者が含まれた。安全性解析は TS を対象に実施した。PK 解析対象集団（PKS）には，TS のうち PK 評価において治験実施計画書からの逸脱が認められた，又は PK 評価が不能であったために除外された被験者を除き，主要評価項目又は副次評価項目に定義された PK 評価項目のデータが 1 つ以上得られたすべての被験者が含まれた。したがって，1 つの期間の 1 つの PK パラメータ値のみが統計学的評価に含められた被験者も PKS に含まれた。PK パラメータの記述的解析及びモデルに基づく解析は，PKS に基づいて行った。中間解析は計画せず，実施しなかった。

### 2.4.2　結果

#### 2.4.2.1　被験者及び治験実施計画書の遵守

16 名の健康男性被験者が治験に組み入れられた。組み入れられたすべての被験者が Reference 期間（第 1 期）に治験薬の投与を受け，Test 期間（第 2 期）にゾンゲルチニブ及びレパグリニドの初回投与（T1）を受けた。Test 期間中，14 名の被験者がすべての治験薬投与を受けた。1 名は Test 期間中に有害事象により治験薬投与を早期に中止し，1 名は Test 期間中に「その他」の理由（心拍数低下による予防措置としての治験担当医師による中止）により治験薬投与を早期に中止した。16 名全員が予定されていた観察期間を完了した（すなわち，治験終了時の評価を受けた）ことから，治験を完了したと判断された。治験実施計画書からの重要な逸脱は報告されなかった。すべての男性被験者が白人であり，ヒスパニック系又はラテン系民族の被験者はいなかった。被験者の平均年齢（標準偏差［StD］）は 35.6（12.1）歳で，年齢の範囲は 18～55 歳であった。平均 BMI（StD）は 25.45（2.89）kg/m$^2$ で，BMI の範囲は 20.7～29.7 kg/m$^2$ であった。

#### 2.4.2.2　臨床薬理

**ミダゾラムの PK 評価項目の要約**

ミダゾラムを単回投与した Reference 期間とミダゾラムをゾンゲルチニブの単回及び反復投与と併用した Test 期間の Day 2 及び Day 15 でのミダゾラムの調整後 gMean 及び相対的バイオアベイラビリティを表 2.4.2.2: 1 に示す。3 つの PK 評価項目はすべて，Day 2 及び Day 15 いずれもミダゾラムをゾンゲルチニブと併用投与の方がミダゾラム単独投与よりもわずかに高かった。

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

表 2.4.2.2: 1　被験者を変量効果とし，ミダゾラム 1 mg のみ（プローブ薬物カクテル）を単回投与した Reference 期間並びにミダゾラム 1 mg 単回投与とゾンゲルチニブ 120 mg の 1 日 1 回反復投与を併用した Test 期間の Day 2 及び Day 15（定常状態）の調整後 gMean 及び相対的バイオアベイラビリティ－PKS

| PK parameter | Midazolam + zongertinib (T) | | Midazolam alone (R) | | 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** | N=14 | | N=16 | | | | | |
| **Primary endpoints** | | | | | | | | |
| $C_{max}$ [pmol/L] | 19655.48 | 1.08 | 17749.62 | 1.07 | 110.74 | 100.92 | 121.52 | 14.1 |
| $AUC_{0-\infty}$ [h·pmol/L] | 44592.16 | 1.09 | 41363.91 | 1.09 | 107.80 | 98.57 | 117.90 | 13.5 |
| **Secondary endpoint** | | | | | | | | |
| $AUC_{0-tz}$ [h·pmol/L] | 43022.63 | 1.09 | 39610.66 | 1.09 | 108.61 | 98.79 | 119.41 | 14.3 |
| **Test Period, Day 15** | N=14 | | N=16 | | | | | |
| **Primary endpoints** | | | | | | | | |
| $C_{max}$ [pmol/L] | 20801.64 | 1.07 | 17749.62 | 1.06 | 117.19 | 108.30 | 126.81 | 11.9 |
| $AUC_{0-\infty}$ [h·pmol/L] | 43690.37 | 1.08 | 41363.91 | 1.08 | 105.62 | 95.41 | 116.93 | 15.4 |
| **Secondary endpoint** | | | | | | | | |
| $AUC_{0-tz}$ [h·pmol/L] | 41999.16 | 1.08 | 39610.66 | 1.08 | 106.03 | 95.49 | 117.73 | 15.9 |

$AUC_{0-\infty}$：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，$AUC_{0-tz}$：投与後時間 0 から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積，$C_{max}$：最高血漿中濃度，CI：信頼区間，gCV：変動係数（幾何），gMean：幾何平均，gSE：幾何標準誤差，N：各投与群の解析に含まれた総被験者数，PK：薬物動態，PKS：PK 解析対象集団，R：Reference，T：Test
引用元：CTD 5.3.3.4-05_1479-0014 試験_206893_2688280_Table 15.5.2.1: 1，15.5.2.2: 1

レパグリニドの PK 評価項目の要約

レパグリニドを単回投与した Reference 期間とレパグリニドをゾンゲルチニブの単回及び反復投与と併用した Test 期間の Day 1 及び Day 14 でのレパグリニドの調整後 gMean 及び相対的バイオアベイラビリティを表 2.4.2.2: 2 に示す。解析した 3 つの PK 評価項目はすべて，Day 1 及び Day 14 いずれもレパグリニドをゾンゲルチニブと併用投与した方が，レパグリニド単独投与よりも高かった。

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

表 2.4.2.2: 2 被験者を変量効果とし，レパグリニド 0.5 mg のみを単回投与した Reference 期間並びにレパグリニド 0.5 mg 単回投与とゾンゲルチニブ 120 mg の単回及び 1 日 1 回反復投与を併用した Test 期間の Day 1 及び Day 14（定常状態）での調整後 gMean 及び相対的バイオアベイラビリティ－PKS

| PK parameter | Repaglinide + zongertinib (T) | | Repaglinide alone (R) | | 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** | N=16 | | N=16 | | | | | |
| **Primary endpoints** | | | | | | | | |
| $C_{max}$ [pmol/L] | 23626.62 | 1.12 | 20181.10 | 1.12 | 117.07 | 105.56 | 129.84 | 16.8 |
| $AUC_{0-\infty}$ [h·pmol/L] | 31165.51 | 1.13 | 28083.14 | 1.13 | 110.98 | 96.90 | 127.10 | 22.1 |
| **Secondary endpoint** | | | | | | | | |
| $AUC_{0-tz}$ [h·pmol/L] | 30700.35 | 1.14 | 27693.90 | 1.14 | 110.86 | 96.58 | 127.24 | 22.5 |
| **Test Period, Day 14** | N=14 | | N=16 | | | | | |
| $C_{max}$ [pmol/L] | 29134.34 | 1.12 | 20181.10 | 1.11 | 144.36 | 123.53 | 168.71 | 23.9 |
| $AUC_{0-\infty}$ [h·pmol/L] | 36536.33 | 1.14 | 28083.14 | 1.13 | 130.10 | 110.35 | 153.39 | 25.2 |
| **Secondary endpoint** | | | | | | | | |
| $AUC_{0-tz}$ [h·pmol/L] | 35947.79 | 1.14 | 27693.90 | 1.13 | 129.80 | 109.70 | 153.59 | 25.8 |

$AUC_{0-\infty}$：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，$AUC_{0-tz}$：投与後時間 0 から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積，$C_{max}$：最高血漿中濃度，CI：信頼区間，gCV：変動係数（幾何），gMean：幾何平均，gSE：幾何標準誤差，N：各投与群の解析に含まれた総被験者数，PK：薬物動態，PKS：PK 解析対象集団，R：Reference，T：Test
引用元：CTD 5.3.3.4-05_1479-0014 試験_206893_2688280_Table 15.5.1.1: 1，15.5.1.2: 1

オメプラゾールの PK 評価項目の要約

オメプラゾールを単回投与した Reference 期間とオメプラゾールをゾンゲルチニブの反復投与と併用した Test 期間の Day 2 及び Day 15 でのオメプラゾールの調整後 gMean 及び相対的バイオアベイラビリティを表 2.4.2.2: 3 に示す。全体として，ゾンゲルチニブ投与にかかわらず極めて大きな個体間及び個体内変動がオメプラゾールの吸収に認められたことから，オメプラゾールの結果に基づいてゾンゲルチニブの相互作用薬としての可能性は解釈できない。解析した PK パラメータはデータの完全性の目的でのみ提示する。Day 2 及び Day 15 の PK パラメータは，オメプラゾールをゾンゲルチニブと併用投与した方が，オメプラゾールの単独投与よりも低下するようであった。唯一の例外は Day 2 の $AUC_{0-tz}$ であり，この値は増加するようであった。

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

表 2.4.2.2: 3　被験者を変量効果とし，オメプラゾール 20 mg のみ（プローブ薬物カクテル）を単回投与した Reference 期間並びにオメプラゾール 20 mg 単回投与とゾンゲルチニブ 120 mg の 1 日 1 回反復投与を併用した Test 期間の Day 2 及び Day 15（定常状態）の調整後 gMean 及び相対的バイオアベイラビリティーPKS

| PK parameter | | Omeprazole + zongertinib (T) | | | Omeprazole alone (R) | | Adjusted gMean ratio of T to R | 90% CI of gMean ratio | | Intra-individual gCV |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Adjusted gMean | gSE | N | Adjusted gMean | gSE | [%] | Lower [%] | Upper [%] | [%] |
| **Test Period, Day 2** | | | | | | | | | | |
| **Primary endpoints** | | | | | | | | | | |
| $C_{max}$ [ng/mL] | 13 | 130.97 | 1.23 | 15 | 164.98 | 1.21 | 79.39 | 49.90 | 126.30 | 77.6 |
| $AUC_{0-\infty}$ [h*ng/mL] | 10 | 348.29 | 1.19 | 10 | 360.74 | 1.19 | 96.55 | 75.96 | 122.72 | 24.5 |
| **Secondary endpoint** | | | | | | | | | | |
| $AUC_{0-tz}$ [h*ng/mL] | 13 | 307.74 | 1.20 | 15 | 284.59 | 1.18 | 108.13 | 79.90 | 146.35 | 44.9 |
| **Test Period, Day 15** | | | | | | | | | | |
| **Primary endpoints** | | | | | | | | | | |
| $C_{max}$ [ng/mL] | 13 | 100.65 | 1.22 | 15 | 162.17 | 1.20 | 62.07 | 44.69 | 86.20 | 49.1 |
| $AUC_{0-\infty}$ [h*ng/mL] | 9 | 310.12 | 1.21 | 10 | 345.55 | 1.20 | 89.75 | 61.86 | 130.20 | 39.6 |
| **Secondary endpoint** | | | | | | | | | | |
| $AUC_{0-tz}$ [h*ng/mL] | 13 | 272.32 | 1.18 | 15 | 278.42 | 1.17 | 97.81 | 75.01 | 127.53 | 38.5 |

$AUC_{0-\infty}$：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，$AUC_{0-tz}$：投与後時間 0 から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積，$C_{max}$：最高血漿中濃度，CI：信頼区間，gCV：変動係数（幾何），gMean：幾何平均，gSE：幾何標準誤差，N：各投与群の解析に含まれた総被験者数，PK：薬物動態，PKS：PK 解析対象集団，R：Reference，T：Test
引用元：CTD 5.3.3.4-05_1479-0014 試験_206893_2688280_Table 15.5.3.1: 1，15.5.3.2: 1

### 2.4.2.3　安全性

治験薬投与中に認められた有害事象の要約を表 2.4.2.3: 1 に示す。

治験期間中，全体の 13 名（81%）で治験薬投与中に 1 件以上の有害事象が認められた。比較的よくみられた有害事象は，頭痛（4 名，25%），下痢及びざ瘡様皮膚炎（いずれも 3 名，19%），胃食道逆流性疾患及び皮膚乾燥（いずれも 2 名，13%）であった。

治験期間中，全体の 11 名（69%）で治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象が 1 件以上認められた。比較的よくみられた治験薬との因果関係ありと判断された有害事象は，頭痛（4 名，25%），下痢及びざ瘡様皮膚炎（いずれも 3 名，19%），胃食道逆流性疾患及び皮膚乾燥（いずれも 2 名，13%）であった。

治験期間中，治験薬の投与中止に至った有害事象が 1 名で認められた。当該有害事象は，Test 期間の Day 1 に T1（ゾンゲルチニブ+レパグリニド）の投与を受けた後，Test 期間の Day 2 に認められた第二度房室（AV）ブロック（AV ブロック IIーモビ　ツ I 型）であり，治験担当医師により治験薬との因果関係なしと判断された。治験薬投与が中止されたため，当該有害事象は，医薬品規制調和国際会議（ICH）E3 に従って「その他の重要な有害事象」と判断された。当該有害事

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

象は，治療することなく，発現日と同日に回復した。当該被験者は予定されていた観察期間を完了し，治験を完了したと判断された。

死亡，重篤な有害事象及び治験実施計画書に規定された特に注目すべき有害事象（AESI）は報告されなかった。治験薬投与下で発現した有害事象はすべてグレード 1 又は 2 であった。

第二度房室ブロックの有害事象を除き，臨床的に問題となる心電図の異常所見に基づくその他の有害事象は認められなかった。安全性臨床検査及びバイタルサインの評価において，臨床的に問題となる所見は認められなかった。

**表 2.4.2.3: 1 有害事象の全要約－治験薬投与を受けた集団**

| Category of AE | Reference Period | | Test Period | | | | | Overall Total |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Repa (R1) | Mida+Ome (R2) | Zonger+Repa (T1) | Zonger+ Mida + Ome (T2) | Zonger (Z) | Zonger+ Repa (T3) | Zonger+ Mida+Ome (T4) | |
| | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) |
| Number of subjects | 16 (100) | 16 (100) | 16 (100) | 14 (100) | 14 (100) | 14 (100) | 14 (100) | 16 (100) |
| Subjects with any AE | 2 (13) | 2 (13) | 4 (25) | 4 (29) | 9 (64) | 2 (14) | 4 (29) | 13 (81) |
| Subjects with investigator-defined drug-related AEs | 1 (6) | 1 (6) | 3 (19) | 2 (14) | 7 (50) | 2 (14) | 1 (7) | 11 (69) |
| Subjects with AEs leading to disc of trial medication | 0 | 0 | 1 (6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (6) |
| Subjects with AESIs | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Subjects with SAEs | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Subjects with other significant AEs (according to ICH E3) | 0 | 0 | 1 (6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (6) |

AE：有害事象，AESI：特に注目すべき有害事象，disc：discontinuation，ICH：医薬品規制調和国際会議，Mida：ミダゾラム，Ome：オメプラゾール，R：Reference，Repa：レパグリニド，SAE：重篤な有害事象，T：Test，Z：ゾンゲルチニブ，Zonger：ゾンゲルチニブ
引用元：CTD 5.3.3.4-05_1479-0014 試験_206893_2688280_Table 15.3.1: 1

### 2.4.2.4 まとめ

ゾンゲルチニブ併用投与の結果から，臨床での指標薬となる影響を受けやすい CYP3A4 の基質であるミダゾラムの曝露量に対して問題とな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の併用により，影響を受けやすい CYP2C8 の基質であるレパグリニドの曝露量がわずかに増加したことから，軽度の阻害作用が示された。オメプラゾールについては，ゾンゲルチニブ投与にかかわらず大きな変動が認められため，オメプラゾールの結果は解釈できなかった。

ゾンゲルチニブの反復投与及びプローブ薬物の単回投与後，本治験の健康男性被験者においてすべての治験薬の忍容性が良好であった。

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

## 2.4.3　付録：有害事象の集計

### 2.4.3.1　すべての有害事象及び治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象

表 2.4.3.1: 1　すべての有害事象及び治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象（1479-0014 試験）－TS

| Category of AE | Repaglinide (R1) | | Midazolam + Omeprazole (R2) | | Zongertinib + Repaglinide (T1) | | Zongertinib + Midazolam + Omeprazole (T2) | | Zongertinib (Z) | | Zongertinib + Repaglinide (T3) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| System organ class/ Preferred term | All-cause | Drug-related | All-cause | Drug-related | All-cause | Drug-related | All-cause | Drug-related | All-cause | Drug-related | All-cause | Drug-related |
| | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) |
| Number of subjects | 16 (100) | 16 (100) | 16 (100) | 16 (100) | 16 (100) | 16 (100) | 14 (100) | 14 (100) | 14 (100) | 14 (100) | 14 (100) | 14 (100) |
| Total with adverse events | 2 (13) | 1 (6) | 2 (13) | 1 (6) | 4 (25) | 3 (19) | 4 (29) | 2 (14) | 9 (64) | 7 (50) | 2 (14) | 2 (14) |
| Cardiac disorders（心臓障害） | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Atrioventricular block second degree（第二度房室ブロック） | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Gastrointestinal disorders（胃腸障害） | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (7) | 1 (7) | 4 (29) | 4 (29) | 1 (7) | 1 (7) |
| Diarrhoea（下痢） | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (7) | 1 (7) | 2 (14) | 2 (14) | 1 (7) | 1 (7) |
| Gastrooesophageal reflux disease（胃食道逆流性疾患） | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (14) | 2 (14) | 0 (0) | 0 (0) |
| Nausea（悪心） | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (7) | 1 (7) | 0 (0) | 0 (0) |
| Stomatitis（口内炎） | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (7) | 1 (7) | 0 (0) | 0 (0) |
| General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態） | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (7) | 1 (7) | 0 (0) | 0 (0) |
| Malaise（倦怠感） | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (7) | 1 (7) | 0 (0) | 0 (0) |
| Infections and infestations（感染症および寄生虫症） | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (7) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Rhinitis（鼻炎） | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (7) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Injury, poisoning and procedural complications（傷害、中毒および処置合併症） | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (7) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Hand fracture（手骨折） | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (7) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |

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

表 2.4.3.1: 1　すべての有害事象及び治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象（1479-0014 試験）ーTS（続き）

| Category of AE | Repaglinide (R1) | | Midazolam + Omeprazole (R2) | | Zongertinib + Repaglinide (T1) | | Zongertinib + Midazolam + Omeprazole (T2) | | Zongertinib (Z) | | Zongertinib + Repaglinide (T3) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| System organ class/ Preferred term | All-cause | Drug-related | All-cause | Drug-related | All-cause | Drug-related | All-cause | Drug-related | All-cause | Drug-related | All-cause | Drug-related |
| | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) |
| Number of subjects | 16 (100) | 16 (100) | 16 (100) | 16 (100) | 16 (100) | 16 (100) | 14 (100) | 14 (100) | 14 (100) | 14 (100) | 14 (100) | 14 (100) |
| Total with adverse events | 2 (13) | 1 (6) | 2 (13) | 1 (6) | 4 (25) | 3 (19) | 4 (29) | 2 (14) | 9 (64) | 7 (50) | 2 (14) | 2 (14) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害） | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (7) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Neck pain（頚部痛） | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (7) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Pain in extremity（四肢痛） | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Nervous system disorders（神経系障害） | 1 (6) | 0 (0) | 1 (6) | 1 (6) | 2 (13) | 2 (13) | 1 (7) | 1 (7) | 3 (21) | 2 (14) | 1 (7) | 1 (7) |
| Headache（頭痛） | 1 (6) | 0 (0) | 1 (6) | 1 (6) | 2 (13) | 2 (13) | 1 (7) | 1 (7) | 3 (21) | 2 (14) | 0 (0) | 0 (0) |
| Dizziness（浮動性めまい） | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (7) | 1 (7) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害） | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (7) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Oropharyngeal pain（口腔咽頭痛） | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (7) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders（皮膚および皮下組織障害） | 1 (6) | 1 (6) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 6 (43) | 5 (36) | 2 (14) | 0 (0) |
| Dermatitis acneiform（ざ瘡様皮膚炎） | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (14) | 2 (14) | 1 (7) | 0 (0) |
| Dry skin（皮膚乾燥） | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (14) | 2 (14) | 0 (0) | 0 (0) |
| Eczema（湿疹） | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (7) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Erythema（紅斑） | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (7) | 1 (7) | 0 (0) | 0 (0) |
| Rash maculo-papular（斑状丘疹状皮疹） | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (7) | 0 (0) |
| Cold sweat（冷汗） | 1 (6) | 1 (6) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |

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

表 2.4.3.1: 1 すべての有害事象及び治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象（1479-0014 試験）ーTS（続き）

| Category of AE | Repaglinide (R1) | | Midazolam + Omeprazole (R2) | | Zongertinib + Repaglinide (T1) | | Zongertinib + Midazolam + Omeprazole (T2) | | Zongertinib (Z) | | Zongertinib + Repaglinide (T3) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| System organ class/ Preferred term | All-cause | Drug-related | All-cause | Drug-related | All-cause | Drug-related | All-cause | Drug-related | All-cause | Drug-related | All-cause | Drug-related |
| | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) |
| Number of subjects | 16 (100) | 16 (100) | 16 (100) | 16 (100) | 16 (100) | 16 (100) | 14 (100) | 14 (100) | 14 (100) | 14 (100) | 14 (100) | 14 (100) |
| Total with adverse events | 2 (13) | 1 (6) | 2 (13) | 1 (6) | 4 (25) | 3 (19) | 4 (29) | 2 (14) | 9 (64) | 7 (50) | 2 (14) | 2 (14) |
| Vascular disorders（血管障害） | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 1 (6) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (14) | 0 (0) |
| Phlebitis（静脈炎） | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (7) | 0 (0) |
| Thrombophlebitis（血栓性静脈炎） | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (7) | 0 (0) |
| Flushing（潮紅） | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 1 (6) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |

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

表 2.4.3.1: 1　すべての有害事象及び治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象（1479-0014 試験）－TS（続き）

| Category of AE | Zongertinib + Midazolam + Omeprazole (T4) | | Zongertinib Total | | Repaglinide Total | | Midazolam + Omeprazole Total | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| System organ class/ Preferred term | All-cause | Drug-related | All-cause | Drug-related | All-cause | Drug-related | All-cause | Drug-related | All-cause | Drug-related |
| | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) |
| Number of subjects | 14 (100) | 14 (100) | 16 (100) | 16 (100) | 16 (100) | 16 (100) | 16 (100) | 16 (100) | 16 (100) | 16 (100) |
| Total with adverse events | 4 (29) | 1 (7) | 12 (75) | 10 (63) | 7 (44) | 6 (38) | 7 (44) | 3 (19) | 13 (81) | 11 (69) |
| Cardiac disorders（心臓障害） | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) |
| Atrioventricular block second degree（第二度房室ブロック） | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) |
| Gastrointestinal disorders（胃腸障害） | 0 (0) | 0 (0) | 4 (25) | 4 (25) | 1 (6) | 1 (6) | 1 (6) | 1 (6) | 4 (25) | 4 (25) |
| Diarrhoea（下痢） | 0 (0) | 0 (0) | 3 (19) | 3 (19) | 1 (6) | 1 (6) | 1 (6) | 1 (6) | 3 (19) | 3 (19) |
| Gastrooesophageal reflux disease（胃食道逆流性疾患） | 0 (0) | 0 (0) | 2 (13) | 2 (13) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (13) | 2 (13) |
| Nausea（悪心） | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 1 (6) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 1 (6) |
| Stomatitis（口内炎） | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 1 (6) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 1 (6) |
| General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態） | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 1 (6) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 1 (6) |
| Malaise（倦怠感） | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 1 (6) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 1 (6) |
| Infections and infestations（感染症および寄生虫症） | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) |
| Rhinitis（鼻炎） | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) |
| Injury, poisoning and procedural complications（傷害、中毒および処置合併症） | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) |
| Hand fracture（手骨折） | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害） | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) | 2 (13) | 0 (0) |
| Neck pain（頚部痛） | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) |
| Pain in extremity（四肢痛） | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) |

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

表 2.4.3.1: 1　すべての有害事象及び治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象（1479-0014 試験）ーTS（続き）

| Category of AE | Zongertinib + Midazolam + Omeprazole (T4) | | Zongertinib Total | | Repaglinide Total | | Midazolam + Omeprazole Total | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| System organ class/ Preferred term | All-cause | Drug-related | All-cause | Drug-related | All-cause | Drug-related | All-cause | Drug-related | All-cause | Drug-related |
| | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) |
| Number of subjects | 14 (100) | 14 (100) | 16 (100) | 16 (100) | 16 (100) | 16 (100) | 16 (100) | 16 (100) | 16 (100) | 16 (100) |
| Total with adverse events | 4 (29) | 1 (7) | 12 (75) | 10 (63) | 7 (44) | 6 (38) | 7 (44) | 3 (19) | 13 (81) | 11 (69) |
| Nervous system disorders（神経系障害） | 0 (0) | 0 (0) | 5 (31) | 5 (31) | 3 (19) | 3 (19) | 1 (6) | 1 (6) | 5 (31) | 5 (31) |
| Headache（頭痛） | 0 (0) | 0 (0) | 4 (25) | 4 (25) | 2 (13) | 2 (13) | 1 (6) | 1 (6) | 4 (25) | 4 (25) |
| Dizziness（浮動性めまい） | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 1 (6) | 1 (6) | 1 (6) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 1 (6) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害） | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) |
| Oropharyngeal pain（口腔咽頭痛） | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders（皮膚および皮下組織障害） | 2 (14) | 1 (7) | 7 (44) | 5 (31) | 1 (6) | 1 (6) | 2 (13) | 1 (6) | 8 (50) | 6 (38) |
| Dermatitis acneiform（ざ瘡様皮膚炎） | 1 (7) | 1 (7) | 3 (19) | 3 (19) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 1 (6) | 3 (19) | 3 (19) |
| Dry skin（皮膚乾燥） | 0 (0) | 0 (0) | 2 (13) | 2 (13) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (13) | 2 (13) |
| Eczema（湿疹） | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 1 (6) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) |
| Erythema（紅斑） | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 1 (6) |
| Rash maculo-papular（斑状丘疹状皮疹） | 1 (7) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) |
| Cold sweat（冷汗） | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 1 (6) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 1 (6) |
| Vascular disorders（血管障害） | 2 (14) | 0 (0) | 3 (19) | 1 (6) | 1 (6) | 1 (6) | 2 (13) | 0 (0) | 3 (19) | 1 (6) |
| Phlebitis（静脈炎） | 1 (7) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) |
| Thrombophlebitis（血栓性静脈炎） | 1 (7) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) |
| Flushing（潮紅） | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 1 (6) | 1 (6) | 1 (6) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 1 (6) |

**Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies**
AE：有害事象，R：Reference，T：Test，TS：治験薬を投与された集団，Z：ゾンゲルチニブ
有害事象の因果関係は，因果関係あり，因果関係なしの 2 区分で評価した。
各投与群のすべての被験者数を分母として発現割合（%）を算出した。
MedDRA version：27.0
治験薬の投与終了後，各群の観察期間中に発現したすべての有害事象を示す。観察期間は，24 時間（R1，T1，T3），48 時間（R2，T2，T4），及び 14 日間（Z）であった。
引用元：CTD 5.3.3.41-05_1479-0014 試験_206893_2688280_Table 15.3.1: 2～3

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

## 2. 臨床薬物動態試験

## 2.5 海外第 I 相試験（1479-0015 試験［評価資料：CTD 5.3.3.4-06］）

### 2.5.1 計画

#### 2.5.1.1 治験名

The effect of zongertinib on the pharmacokinetics of dabigatran (Part 1) and rosuvastatin, metformin and furosemide administered as a cocktail (Part 2) in healthy male participants (a 2-part, open-label, 2-period, fixed-sequence cross-over trial)

#### 2.5.1.2 治験実施施設

ドイツ 1 施設

#### 2.5.1.3 公表文献

なし

#### 2.5.1.4 治験フェーズ

第 I 相

#### 2.5.1.5 目的

ゾンゲルチニブがダビガトラン, ロスバスタチン, メトホルミン及びフロセミドの薬物動態（PK）に及ぼす影響を評価すること。

#### 2.5.1.6 方法

本治験は，Test 投与（T）と Reference 投与（R）を比較した，健康男性被験者を対象とする非ランダム化，非盲検，2 期，固定順序クロスオーバー試験であった。

<u>パート 1</u>

Reference 投与（R）：

- 第 1 期の Day 1 にダビガトランエテキシラート 150 mg を投与

Test 投与（T）：

- 第 2 期の Day 1 にゾンゲルチニブ 120 mg を投与し，その 1 時間後にダビガトランエテキシラート 150 mg を投与

<u>パート 2</u>

Reference 投与（R）：

- 第 1 期の Day 1 にロスバスタチン 10 mg，メトホルミン 10 mg 及びフロセミド 1 mg で構成されるカクテルを投与

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

Test 投与（T）：

- 第 2 期の Day −9～Day 3（計 12 日間）にゾンゲルチニブ 120 mg を連日投与し，それに加えて，第 2 期の Day 1 にカクテル（ロスバスタチン 10 mg，メトホルミン 10 mg 及びフロセミド 1 mg）を同時投与

Reference 投与の後には，必ず固定順序で Test 投与を実施した。パート 1 では，第 1 期と第 2 期の間に 7 日以上のウォッシュアウト期間を設けた。パート 2 では，両期の間のウォッシュアウト期間は設定しなかった。本治験のパート 1 とパート 2 は並行して実施した。すべての被験者は，いずれかの治験パートで 1 つのコホートとして治験薬投与を受けた。

### 2.5.1.7 被験者数

**計画：** 32 名（パート 1 の 16 名及びパート 2 の 16 名）

**実際：** 治験薬を投与し，主要評価項目を解析した被験者：

| | 投与 | 解析 |
|---|---|---|
| パート 1 | | |
| 第 1 期（R）：ダビガトランエテキシラート 150 mg | 16 | 16 |
| 第 2 期（T）：ゾンゲルチニブ [1] 120 mg+ダビガトランエテキシラート 150 mg | 15[3] | 15[3] |
| パート 2 | | |
| 第 1 期（R）：カクテル [2] | 16 | 16 |
| 第 2 期（T）：ゾンゲルチニブ [1] 120 mg+カクテル [2] | 16 | 16 |

1 ゾンゲルチニブは，パート 1 では単回投与，パート 2 では 1 日 1 回 12 日間投与した。
2 カクテルは，ロスバスタチン 10 mg，メトホルミン 10 mg 及びフロセミド 1 mg で構成した。
3 1 名はダビガトランの初回投与後に有害事象により治験薬投与を中止し，パート 1 の Test 投与を受けなかった。

### 2.5.1.8 診断名

該当せず

### 2.5.1.9 主な選択基準

年齢が 18 歳以上かつ 55 歳以下，体格指数（BMI）が 18.5 kg/m$^2$ 以上かつ 29.9 kg/m$^2$ 以下の健康男性被験者

### 2.5.1.10 治験薬

**治験薬 1：** ゾンゲルチニブ

**用量：** 120 mg（60 mg のフィルムコート錠 2 錠）

**用法：** 一晩（10 時間以上）絶食後に 240 mL の水とともに空腹時経口投与

**治験薬 2：** ダビガトランエテキシラート（Pradaxa®）

**用量：** 150 mg（硬カプセル）

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

**用法：**　一晩（10 時間以上）絶食後に 240 mL の水とともに空腹時経口投与

**治験薬 3：**　ロスバスタチン（Crestor®）

**用量：**　10 mg（フィルムコート錠）

**用法：**　一晩（10 時間以上）絶食後に空腹時経口投与 [1]

**治験薬 4：**　メトホルミン（MetfoLiquid GeriaSan®）

**用量：**　10 mg（1000 mg/5 mL を 0.05 mL，経口液剤）

**用法：**　一晩（10 時間以上）絶食後に空腹時経口投与 [1]

**治験薬 5：**　フロセミド（Lasix®）

**用量：**　1 mg（10 mg/mL を 0.1 mL，経口液剤）

**用法：**　一晩（10 時間以上）絶食後に空腹時経口投与 [1]

1　ロスバスタチン，メトホルミン及びフロセミドはカクテルとして同時投与

### 2.5.1.11　投与期間

ゾンゲルチニブは，パート 1 の第 2 期に単回投与，パート 2 の第 2 期に 1 日 1 回連続 12 日間反復投与した。ダビガトランエテキシラートはパート 1 の両期間に単回投与した。ロスバスタチンはパート 2 の両期間に単回投与（カクテルの一部として）した。メトホルミンはパート 2 の両期間に単回投与（カクテルの一部として）した。フロセミドはパート 2 の両期間に単回投与（カクテルの一部として）した。

### 2.5.1.12　評価項目

**臨床薬理**

主要評価項目

**主要評価項目**は，プローブ薬物であるダビガトラン（パート 1）並びにロスバスタチン，メトホルミン及びフロセミド（パート 2）の以下の PK パラメータとした。

- 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（$AUC_{0-\infty}$）
- 最高血漿中濃度（$C_{max}$）

副次評価項目

**副次評価項目**は，プローブ薬物であるダビガトラン（パート 1）並びにロスバスタチン，メトホルミン及びフロセミド（パート 2）の以下の PK パラメータとした。

- 投与後時間 0 から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0-tz}$）

**安全性**

その他の目的として，有害事象（臨床的に問題となる身体所見を含む），安全性臨床検査，12 誘導心電図及びバイタルサイン（血圧及び脈拍数）に基づく，ゾンゲルチニブ，ダビガトランエテキシラート，ロスバスタチン，メトホルミン及びフロセミドの安全性及び忍容性を評価した。

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

#### 2.5.1.13　統計解析手法

可能な限り，治験の両パートで同じ解析を実施した。プローブ基質であるダビガトラン（パート 1）並びにロスバスタチン，メトホルミン及びフロセミド（パート 2）のみ投与した場合とゾンゲルチニブを併用投与した場合を比較した相対的バイオアベイラビリティを，主要評価項目及び副次評価項目について幾何平均（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%の二重片側 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。主要評価項目及び副次評価項目の解析に用いた統計モデルは，被験者と投与群の効果を含む，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。

統計解析は 2 つの解析対象集団に基づいて行った。安全性解析は治験薬を投与された集団（treated set［TS］）を対象に実施し，TS には治験薬の投与を少なくとも 1 回受けたすべての被験者が含まれた。PK 解析対象集団（PKS）には，TS のうち，PK 評価において治験実施計画書からの逸脱が認められた，又は PK 評価が不能であったために除外された被験者を除き，主要評価項目又は副次評価項目に定義された PK 評価項目のデータが 1 つ以上得られたすべての被験者が含まれた。したがって，1 つの期間の 1 つの PK パラメータ値のみが統計学的評価に含められた被験者も PKS に含まれた。PK パラメータの記述的解析及びモデルに基づく解析は，PKS に基づいて行った。中間解析は計画せず，実施しなかった。

### 2.5.2　結果

#### 2.5.2.1　被験者及び治験実施計画書の遵守

<u>パート 1</u>

16 名の被験者が治験のパート 1 に組み入れられた。組み入れられた 16 名全員が Reference 期間に治験薬の投与を受け，15 名が Test 期間に治験薬の投与を受けた。1 名は，追跡調査期間中に発現したグレード 2 の鼻炎の有害事象により，予定されていた一部の投与来院を実施しなかった。当該被験者は，Visit 2（Reference 期間）でダビガトランの初回投与を受けた後に治験薬投与を中止し，Visit 3（Test 期間）に来院せず，Test 投与も受けなかった。パート 1 の 16 名全員が予定されていた観察期間を完了した（すなわち，治験終了時［EoS］の評価を受けた）ことから，治験パートを完了したと判断された。治験実施計画書からの重要な逸脱はなかった。16 名全員（100%）が男性であった。15 名（94%）が白人，1 名（6%）がアジア人であった。ヒスパニック系又はラテン系民族の被験者はいなかった。平均年齢（標準偏差［StD］）は 35.9（9.4）歳で，年齢の範囲は 20～54 歳であった。平均 BMI（StD）は 24.49（2.32）kg/m$^2$ で，BMI の範囲は 19.9～28.4 kg/m$^2$ であった。3 名（19%）は現喫煙者，2 名（13%）は元喫煙者，11 名（69%）は非喫煙者であると報告された。1 名（6%）は，ベイプ製品/デバイス又は電子煙草を使用中であった。

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

パート 2

16 名の被験者が治験のパート 2 に組み入れられた。登録された 16 名全員が，Reference 期間と Test 期間の両方で治験薬の投与を受けた。組み入れられたすべての被験者が，治験実施計画書に従って予定されていた投与来院を完了した。16 名全員が EoS 評価を受けたことから，治験パートを完了したと判断された。1 名は家族の緊急事態のために予定より 7 日早く EoS 評価を受けた。治験実施計画書からの重要な逸脱はなかった。16 名全員（100%）が男性であった。15 名（94%）が白人，1 名（6%）が多人種であった。ヒスパニック系又はラテン系民族の被験者はいなかった。平均年齢（StD）は 37.8（11.2）歳で，年齢の範囲は 21～52 歳であった。平均 BMI（StD）は 24.42（2.52）kg/m$^2$ で，BMI の範囲は 19.4～28.7 kg/m$^2$ であった。1 名（6%）は現喫煙者，8 名（50%）は元喫煙者，7 名（44%）は非喫煙者であると報告された。ベイプ製品/デバイス又は電子煙草を使用したことのある被験者はいなかった。

## 2.5.2.2 臨床薬理

ダビガトランの PK パラメータの要約

Reference 期間と Test 期間のダビガトランの PK パラメータの調整後 gMean 及び相対的バイオアベイラビリティを表 2.5.2.2: 1 に示す。解析したすべての PK パラメータの gMean は，ダビガトランエテキシラートとゾンゲルチニブの併用投与（Test 期間）の方が，ダビガトランエテキシラート単独投与（Reference 期間）よりも高かった。ゾンゲルチニブ併用投与の影響は，血漿中濃度時間曲線下面積（AUC）への影響の方が $C_{max}$ への影響よりもわずかに大きかった。それぞれの 90% CI を含むすべてのパラメータ比は，80%超かつ 200%未満であった。

表 2.5.2.2: 1 **「被験者」を変量効果とし，ダビガトランエテキシラート 150 mg のみを単回投与したとき（R）並びにダビガトランエテキシラート 150 mg 単回投与とゾンゲルチニブ 120 mg 単回投与を併用したとき（T）のダビガトランの投与群別の調整後 gMean 及び相対的バイオアベイラビリティ－PKS**

| | 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 |

$AUC_{0-\infty}$：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，$AUC_{0-tz}$：投与後時間 0 から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積，CI：信頼区間，$C_{max}$：最高血漿中濃度，gCV：変動係数（幾何），gMean：幾何平均，gSE：幾何標準誤差，PK：薬物動態，PKS：PK 解析対象集団，R：Reference，T：Test
引用元：CTD 5.3.3.4-06_1479-0015 試験_206893_3075312_Table 15.5.1: 1

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

フロセミドの PK パラメータの要約

Reference 期間と Test 期間でのフロセミドの PK パラメータの調整後 gMean 及び相対的バイオアベイラビリティを表 2.5.2.2: 2 に示す。解析したすべての PK パラメータの gMean は，フロセミドとゾンゲルチニブの併用投与（Test 期間）の方が，フロセミド単独（プローブ薬物カクテル）投与（Reference 期間）よりも高かった。ゾンゲルチニブ併用投与の影響は，$C_{max}$ への影響の方が AUC への影響よりもわずかに大きかった。それぞれの 90% CI を含むすべてのパラメータ比は，100%超かつ 200%未満であった。

表 2.5.2.2: 2　「被験者」を変量効果とし，フロセミド 1 mg のみ（プローブ薬物カクテル）を単回投与したとき（R）並びにフロセミド 1 mg 単回投与とゾンゲルチニブ 120 mg の 1 日 1 回反復投与を併用したときの定常状態（T）での投与群別の調整後 gMean 及び相対的バイオアベイラビリティーPKS

| | 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 |

$AUC_{0-\infty}$：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，$AUC_{0-tz}$：投与後時間 0 から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積，CI：信頼区間，$C_{max}$：最高血漿中濃度，gCV：変動係数（幾何），gMean：幾何平均，gSE：幾何標準誤差，PK：薬物動態，PKS：PK 解析対象集団，R：Reference，T：Test
引用元：CTD 5.3.3.4-06_1479-0015 試験_206893_3075312_Table 15.5.4: 1

メトホルミンの PK パラメータの要約

Reference 期間と Test 期間でのメトホルミンの PK パラメータの調整後 gMean 及び相対的バイオアベイラビリティを表 2.5.2.2: 3 に示す。解析したすべての PK パラメータの gMean は，メトホルミンとゾンゲルチニブの併用投与（Test 期間）の方が，メトホルミン単独（プローブ薬物カクテル）を投与（Reference 期間）よりも低かった。ゾンゲルチニブ併用投与の影響は，$C_{max}$ への影響の方が AUC への影響よりもわずかに大きかった。それぞれの 90% CI を含むすべてのパラメータ比は，50%超かつ 125%未満であった。

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

表 2.5.2.2: 3　「被験者」を変量効果とし，メトホルミン 10 mg のみ（プローブ薬物カクテル）を単回投与したとき（R）並びにメトホルミン 10 mg 単回投与とゾンゲルチニブ 120 mg の 1 日 1 回反復投与を併用したときの定常状態（T）での投与群別の調整後 gMean 及び相対的バイオアベイラビリティーPKS

| | 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 |

$AUC_{0-\infty}$：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，$AUC_{0-tz}$：投与後時間 0 から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積，CI：信頼区間，$C_{max}$：最高血漿中濃度，gCV：変動係数（幾何），gMean：幾何平均，gSE：幾何標準誤差，PK：薬物動態，PKS：PK 解析対象集団，R：Reference，T：Test
引用元：CTD 5.3.3.4-06_1479-0015 試験_206893_3075312_Table 15.5.3: 1

ロスバスタチンの PK パラメータの要約

Reference 期間と Test 期間でのロスバスタチンの PK パラメータの調整後 gMean 及び相対的バイオアベイラビリティを表 2.5.2.2: 4 に示す。解析したすべての PK パラメータの gMean は，ロスバスタチンとゾンゲルチニブの併用投与（Test 期間）の方が，ロスバスタチン単独（プローブ薬物カクテル）投与（Reference 期間）よりも高かった。ゾンゲルチニブ併用投与の影響は，$C_{max}$ への影響の方が AUC への影響よりも大きかった。それぞれの 90% CI を含むすべてのパラメータ比は，125%超かつ 500%未満であった。

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

表 2.5.2.2: 4　「被験者」を変量効果とし，ロスバスタチン 10 mg のみ（プローブ薬物カクテル）を単回投与したとき（R）並びにロスバスタチン 10 mg 単回投与とゾンゲルチニブ 120 mg の 1 日 1 回反復投与を併用したときの定常状態（T）での投与群別の調整後 gMean 及び相対的バイオアベイラビリティーPKS

| | 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 |

$AUC_{0-\infty}$：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，$AUC_{0-tz}$：投与後時間 0 から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積，CI：信頼区間，$C_{max}$：最高血漿中濃度，gCV：変動係数（幾何），gMean：幾何平均，gSE：幾何標準誤差，PK：薬物動態，PKS：PK 解析対象集団，R：Reference，T：Test
引用元：CTD 5.3.3.4-06_1479-0015 試験_206893_3075312_Table 15.5.2: 1

コプロポルフィリン I（CPI）の PK パラメータの要約

Reference 期間と Test 期間での CPI の PK パラメータの調整後 gMean 及び相対的バイオアベイラビリティを表 2.5.2.2: 5 に示す。解析した PK パラメータの gMean は，Test 期間（プローブ薬物カクテル+ゾンゲルチニブ）の方が Reference 期間（プローブ薬物カクテル）よりも低かった。それぞれの 90% CI を含むすべてのパラメータ比は，80%超かつ 100%未満であった。

表 2.5.2.2: 5　「被験者」を変量効果とし，プローブ薬物カクテルのみを単回投与したとき（R）並びにプローブ薬物カクテル単回投与とゾンゲルチニブ 120 mg の 1 日 1 回反復投与を併用したときの定常状態（T）での CPI の投与群別の調整後 gMean 及び相対的バイオアベイラビリティーPKS

| | Cocktail + zongertinib (T) N = 16 | | Cocktail (R) N = 16 | | Adjusted gMean ratio of T to R | 90% CI of gMean ratio | | Intra-individual gCV |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| CPI PK parameter | Adjusted gMean | gSE | Adjusted gMean | gSE | [%] | Lower [%] | Upper [%] | [%] |
| $C_{max}$ [nmol/L] | 1.06 | 1.07 | 1.13 | 1.07 | 93.87 | 89.48 | 98.48 | 7.7 |
| $AUC_{0-tz}$ [h·nmol/L] | 58.11 | 1.08 | 67.47 | 1.08 | 86.13 | 81.93 | 90.54 | 8.1 |

$AUC_{0-\infty}$：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，$AUC_{0-tz}$：投与後時間 0 から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積，CI：信頼区間，$C_{max}$：最高血漿中濃度，CPI：コプロポルフィリン I，gCV：変動係数（幾何），gMean：幾何平均，gSE：幾何標準誤差，PK：薬物動態，PKS：PK 解析対象集団，R：Reference，T：Test
引用元：CTD 5.3.3.4-06_1479-0015 試験_206893_3075312_Table 15.7.5.1: 1

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

### 2.5.2.3　安全性

パート 1 及びパート 2 での投与群別の有害事象の概要を表 2.5.2.3: 1 に示す。パート 1 では，16 名中 5 名（31%）で治験薬投与中の有害事象が 1 件以上報告された。最もよくみられた有害事象は血腫であり，16 名中 2 名（13%）で報告された。報告されたその他の有害事象はすべて，投与群間で 1 名のみに発現した。治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象が 16 名中 1 名（6%）で 1 件報告され，事象は下痢であった。全体として，本治験のパート 1 において，Test 期間（ダビガトランエテキシラート+ゾンゲルチニブ）での治験薬投与中の有害事象又は治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象の発現割合又はプロファイルは，Reference 期間（ダビガトランエテキシラートのみ）と比較して大きな差はなかった。

パート 2 では，16 名中 13 名（81%）で治験薬投与中の有害事象が 1 件以上報告され，治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象は，16 名中 9 名（56%）で報告された。比較的よくみられた有害事象（被験者の 10%超）は，頭痛（16 名中 5 名［31%］），腹痛（16 名中 3 名［19%］），下痢（16 名中 2 名［13%］）及びざ瘡様皮膚炎（16 名中 2 名［13%］）であった。治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された，比較的よくみられた有害事象についても同様の傾向が認められた。全体として，本治験のパート 2 において，Test 期間（プローブ薬物カクテル+ゾンゲルチニブ）での治験薬投与中の有害事象又は治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象の発現割合又はプロファイルは，Reference 期間（プローブ薬物カクテルのみ）と比較して大きな差はなかった。

治験薬投与中に治験薬の投与中止に至った有害事象が報告された被験者はいなかった。いずれの治験パートにおいても，治験薬投与期間中に死亡，重篤な有害事象及び治験実施計画書に規定された特に注目すべき有害事象（AESI）は報告されなかった。以下に詳述するように，パート 2 の追跡調査期間中，1 名で AESI としてグレード 4 の薬物性肝障害（drug-induced liver injury［DILI］）が 1 件報告された。治験薬投与中の有害事象はすべて CTCAE グレード 1 又は 2 であり，治験終了時までに回復したと報告された。

2 名（いずれもパート 1）でスクリーニング期間中に発現した有害事象が報告され，4 名（パート 1 で 2 名，パート 2 で 2 名）で追跡調査期間中に発現した有害事象が報告された。スクリーニング期間及び追跡調査期間に報告されたすべての有害事象は，CTCAE グレード 1 又は 2 であった。ただし，パート 2 の 1 名で，プローブ薬物カクテル+ゾンゲルチニブ投与後の追跡調査期間中にグレード 4 の肝損傷（重度の DILI）が 1 件報告された。この AESI は，治験担当医師により治験薬（ゾンゲルチニブ）との因果関係ありと判断され，プレドニゾロン及び N-アセチルシステインによる治療と入院が必要であった。当該被験者では，関連する薬物治療歴は報告されなかった。当該被験者の併用薬には dexpanthenol が含まれた。既往歴には靭帯損傷が含まれた。併存疾患には，鼻粘膜紅斑及び紅斑が含まれた。肝機能検査値が正常化し，プレドニゾロンが中止されたことから，治験担当医師及び治験実施施設は重篤な有害事象である肝損傷（重度の DILI）は回復したと判断した。スクリーニング期間中又は追跡調査期間中に発現したその他の有害事象は，パート 2 の追跡調査期間中に 1 名で発現したグレード 1 のざ瘡様皮膚炎の有害事象 1 件を除き，すべて治験終了時までに回復したと報告された。

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

いずれの治験パートにおいても，治験薬投与中の解析期間に臨床検査又はバイタルサインの臨床的に問題となるベースラインからの変化は認められなかった。パート 2 の追跡調査期間中，上記で要約したように，グレード 4 の肝損傷 1 件（重度の DILI）が 1 名で報告された。臨床検査又はバイタルサインの変化に基づく治験薬投与中の有害事象は報告されなかった。心電図の臨床的に問題となる異常所見に基づく有害事象は報告されなかった。

**表 2.5.2.3: 1 有害事象の全要約（パート 1 及びパート 2）－TS**

**Part 1**

| | Reference (R) | | Test (T) | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Dabigatran | | Zongertinib | | Zongertinib+ Dabigatran | | Dabigatran Total | | Zongertinib Total | | Overall Total | |
| Category of AE | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Number of participants | 16 | 100 | 15 | 100 | 15 | 100 | 16 | 100 | 15 | 100 | 16 | 100 |
| Number of participants with Any AE | 2 | 13 | 0 | 0 | 3 | 20 | 5 | 31 | 3 | 20 | 5 | 31 |
| Investigator-defined drug-related AEs | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 7 | 1 | 6 | 1 | 7 | 1 | 6 |
| AEs leading to discont. of trial drug[1] | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| AEs of special interest | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Serious AEs | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Other significant AEs[2] | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

**Part 2**

| | Reference (R) | | Test (T) | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Cocktail | | Zongertinib | | Zongertinib+ Cocktail | | Cocktail Total | | Zongertinib Total | | Overall Total | |
| Category of AE | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Number of participants | 16 | 100 | 16 | 100 | 16 | 100 | 16 | 100 | 16 | 100 | 16 | 100 |
| Number of participants with Any AE | 5 | 31 | 9 | 56 | 5 | 31 | 8 | 50 | 11 | 69 | 13 | 81 |
| Investigator defined drug-related AEs | 3 | 19 | 6 | 38 | 4 | 25 | 5 | 31 | 8 | 50 | 9 | 56 |
| AEs leading to discont. of trial drug | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| AEs of special interest[3] | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Serious AEs | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Other significant AEs[2] | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

AE：有害事象，DILI：薬物性肝障害，R：Reference，T：Test，TS：治験薬を投与された集団

1 1 名は，パート 1 の投与期間外に発現した有害事象により，予定されていた一部の投与来院を実施せず，治験薬投与を中止した。したがって，当該被験者は投与期間中の有害事象を示したこの表には含まれていない。

2 医薬品規制調和国際会議（ICH） E3 に従う。

3 特に注目すべき有害事象（AESI）としてグレード 4 の DILI が 1 名で 1 件報告されたが，これはパート 2 の追跡調査期間中であった。したがって，当該被験者は投与期間中の有害事象を示したこの表には含まれていない。

引用元：CTD 5.3.3.4-06_1479-0015 試験_206893_3075312_Table 15.3.1.1: 1，15.3.1.2: 1

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

### 2.5.2.4　　まとめ

ゾンゲルチニブ単回投与の併用により，ダビガトランの曝露量が軽度に増加したことから，腸管の P-糖タンパク質（P-gp）に対する軽度の阻害作用が示唆された。ゾンゲルチニブ 1 日 1 回反復投与の併用により，フロセミドの曝露量が軽度に増加し，メトホルミンの曝露量がわずかに減少したが，腎クリアランスに問題となる変化は認められなかった。これらの結果より，腎臓の有機アニオン輸送体 1/3（OAT1/3），有機カチオン輸送体 2（OCT2）又は多剤排出輸送体 1/2-K（MATE1/2-K）に対してゾンゲルチニブの影響は問題ないことが示された。ロスバスタチンについては，ゾンゲルチニブ 1 日 1 回反復投与の併用により曝露量が中程度増加したが，腎クリアランス又は CPI/CPIII（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）の曝露量に問題となるような変化は認められなかった。これより，ゾンゲルチニブは腸管の乳癌耐性タンパク質（BCRP）に対して阻害するものの，OATP1B1/1B3 に対して問題となるような影響はないことが示唆された。治験薬投与後，本治験の健康男性被験者で報告された有害事象は管理可能かつ可逆的であった。

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

## 2.5.3　付録：有害事象の集計

### 2.5.3.1　すべての有害事象及び治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象

表 2.5.3.1: 1　すべての有害事象及び治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象，パート 1（1479-0015 試験）－TS

| | Reference (R) | | Test (T) | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Category of AE | Dabigatran | | Zongertinib | | Zongertinib + Dabigatran | | Dabigatran Total | | Zongertinib Total | | Overall Totall | |
| System organ class/ Preferred term | All-cause | Drug-related | All-cause | Drug-related | All-cause | Drug-related | All-cause | Drug-related | All-cause | Drug-related | All-cause | Drug-related |
| | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) |
| Number of subjects | 16 (100) | 16 (100) | 15 (100) | 15 (100) | 15 (100) | 15 (100) | 16 (100) | 16 (100) | 15 (100) | 15 (100) | 16 (100) | 16 (100) |
| Total with adverse events | 2 (13) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 3 (20) | 1 (7) | 5 (31) | 1 (6) | 3 (20) | 1 (7) | 5 (31) | 1 (6) |
| Gastrointestinal disorders（胃腸障害） | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (7) | 1 (7) | 1 (6) | 1 (6) | 1 (7) | 1 (7) | 1 (6) | 1 (6) |
| Diarrhoea（下痢） | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (7) | 1 (7) | 1 (6) | 1 (6) | 1 (7) | 1 (7) | 1 (6) | 1 (6) |
| Nervous system disorders（神経系障害） | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (7) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) | 1 (7) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) |
| Dizziness（浮動性めまい） | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (7) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) | 1 (7) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害） | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (7) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) | 1 (7) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) |
| Rhinorrhoea（鼻漏） | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (7) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) | 1 (7) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) |
| Vascular disorders（血管障害） | 2 (13) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (7) | 0 (0) | 3 (19) | 0 (0) | 1 (7) | 0 (0) | 3 (19) | 0 (0) |
| Haematoma（血腫） | 1 (6) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (7) | 0 (0) | 2 (13) | 0 (0) | 1 (7) | 0 (0) | 2 (13) | 0 (0) |
| Phlebitis（静脈炎） | 1 (6) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) |

AE：有害事象，R：Reference，T：Test，TS：治験薬を投与された集団
有害事象の因果関係は，因果関係あり，因果関係なしの 2 区分で評価した。
各投与群のすべての被験者数を分母として発現割合（%）を算出した。
MedDRA version：27.1
治験薬の投与終了後，各群の観察期間中に発現したすべての有害事象を示す。観察期間は，3 日間（ダビガトラン）及び 14 日間（ゾンゲルチニブ）であった。
引用元：CTD 5.3.3.4-06_1479-0015 試験_206893_3075312_Table 15.3.1.1: 2～3

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

表 2.5.3.1: 2　すべての有害事象及び治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象，パート 2（1479-0015 試験）－TS

| Category of AE | Cocktail | | Zongertinib | | Zongertinib+Cocktail | | Cocktail Total | | Zongertinib Total | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| System organ class/ Preferred term | All-cause | Drug-related | All-cause | Drug-related | All-cause | Drug-related | All-cause | Drug-related | All-cause | Drug-related | All-cause | Drug-related |
| | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) |
| Number of subjects | 16 (100) | 16 (100) | 16 (100) | 16 (100) | 16 (100) | 16 (100) | 16 (100) | 16 (100) | 16 (100) | 16 (100) | 16 (100) | 16 (100) |
| Total with adverse events | 5 (31) | 3 (19) | 9 (56) | 6 (38) | 5 (31) | 4 (25) | 8 (50) | 5 (31) | 11 (69) | 8 (50) | 13 (81) | 9 (56) |
| Ear and labyrinth disorders（耳および迷路障害） | 1 (6) | 1 (6) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 1 (6) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 1 (6) |
| Vertigo（回転性めまい） | 1 (6) | 1 (6) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 1 (6) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 1 (6) |
| Eye disorders（眼障害） | 1 (6) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) |
| Conjunctival haemorrhage（結膜出血） | 1 (6) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) |
| Gastrointestinal disorders（胃腸障害） | 1 (6) | 0 (0) | 4 (25) | 4 (25) | 1 (6) | 1 (6) | 2 (13) | 1 (6) | 4 (25) | 4 (25) | 5 (31) | 4 (25) |
| Abdominal pain（腹痛） | 0 (0) | 0 (0) | 3 (19) | 3 (19) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 3 (19) | 3 (19) | 3 (19) | 3 (19) |
| Diarrhoea（下痢） | 0 (0) | 0 (0) | 2 (13) | 2 (13) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (13) | 2 (13) | 2 (13) | 2 (13) |
| Flatulence（鼓腸） | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 1 (6) | 1 (6) | 1 (6) | 1 (6) | 1 (6) | 1 (6) | 1 (6) |
| Nausea（悪心） | 1 (6) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) |
| General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態） | 1 (6) | 0 (0) | 1 (6) | 1 (6) | 1 (6) | 0 (0) | 2 (13) | 0 (0) | 2 (13) | 1 (6) | 3 (19) | 1 (6) |
| Chills（悪寒） | 1 (6) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) |
| Influenza like illness（インフルエンザ様疾患） | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) |
| Mucosal inflammation（粘膜の炎症） | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 1 (6) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 1 (6) | 1 (6) | 1 (6) |
| Infections and infestations（感染症および寄生虫症） | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) |
| Rhinitis（鼻炎） | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) |
| Injury, poisoning and procedural complications（傷害、中毒および処置合併症） | 0 (0) | 0 (0) | 2 (13) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (13) | 0 (0) | 2 (13) | 0 (0) |
| Contusion（挫傷） | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) |
| Thermal burn（熱傷） | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) |

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

表 2.5.3.1: 2　すべての有害事象及び治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象，パート 2（1479-0015 試験）－TS（続き）

| Category of AE | Cocktail | | Zongertinib | | Zongertinib+Cocktail | | Cocktail Total | | Zongertinib Total | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| System organ class/ Preferred term | All-cause | Drug-related | All-cause | Drug-related | All-cause | Drug-related | All-cause | Drug-related | All-cause | Drug-related | All-cause | Drug-related |
| | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) | N (%) |
| Number of subjects | 16 (100) | 16 (100) | 16 (100) | 16 (100) | 16 (100) | 16 (100) | 16 (100) | 16 (100) | 16 (100) | 16 (100) | 16 (100) | 16 (100) |
| Total with adverse events | 5 (31) | 3 (19) | 9 (56) | 6 (38) | 5 (31) | 4 (25) | 8 (50) | 5 (31) | 11 (69) | 8 (50) | 13 (81) | 9 (56) |
| Nervous system disorders（神経系障害） | 2 (13) | 2 (13) | 1 (6) | 1 (6) | 3 (19) | 3 (19) | 4 (25) | 4 (25) | 4 (25) | 4 (25) | 5 (31) | 5 (31) |
| Headache（頭痛） | 2 (13) | 2 (13) | 1 (6) | 1 (6) | 3 (19) | 3 (19) | 4 (25) | 4 (25) | 4 (25) | 4 (25) | 5 (31) | 5 (31) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害） | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) | 2 (13) | 0 (0) | 2 (13) | 0 (0) |
| Oropharyngeal pain（口腔咽頭痛） | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) |
| Rhinorrhoea（鼻漏） | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders（皮膚および皮下組織障害） | 1 (6) | 0 (0) | 2 (13) | 2 (13) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) | 2 (13) | 2 (13) | 3 (19) | 2 (13) |
| Dermatitis acneiform（ざ瘡様皮膚炎） | 0 (0) | 0 (0) | 2 (13) | 2 (13) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (13) | 2 (13) | 2 (13) | 2 (13) |
| Erythema（紅斑） | 1 (6) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (6) | 0 (0) |

AE：有害事象，TS：治験薬を投与された集団
有害事象の因果関係は，因果関係あり，因果関係なしの 2 区分で評価した。
各投与群のすべての被験者数を分母として発現割合（%）を算出した。
MedDRA version：27.1
治験薬の投与終了後，各群の観察期間中に発現したすべての有害事象を示す。観察期間は，6 日間（カクテル）及び 14 日間（ゾンゲルチニブ）であった。
引用元：CTD 5.3.3.4-06_1479-0015 試験_206893_3075312_Table 15.3.1.2: 2～3

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

## 3. 有効性及び安全性試験

### 3.1 国際共同第 I 相試験（1479-0001 試験［評価資料：CTD 5.3.5.2-01］）

#### 3.1.1 計画

##### 3.1.1.1 治験名

Beamion LUNG-1: An open label, Phase I dose escalation trial, with dose confirmation and expansion, of zongertinib (BI 1810631) as monotherapy in patients with advanced or metastatic solid tumors with HER2 aberrations

##### 3.1.1.2 治験実施施設

オーストラリア，オーストリア，ベルギー，中国，フランス，ドイツ，香港，イスラエル，イタリア，日本，オランダ，ポルトガル，シンガポール，韓国，スペイン，スウェーデン，英国，米国の 72 施設

##### 3.1.1.3 公表文献


- Ruiter G, Tu H-Y, Ahn M-J, et al. World Conference on Lung Cancer (WCLC), from 7 to 10 Sep 2024. San Diego.
- Yoh K, Heymach J, Opdam F, et.al. 21st Ann Mtg of the Japanese Society of Medical Oncology (JSMO), from 22 to 24 Feb 2024. Nagoya and Virtual.
- Concannon K, Opdam F, Barve M, et.al. Targeted Therapies of Lung Cancer Mtg of the International Association for the Study of Lung Cancer (IASCL), from 21 to 24 Feb 2024. Santa Monica.
- Wu YL, Opdam F, Barve M, et.al. ESMO Open. 2024. 9(Suppl 3): Abstr 34P:19.
- Heymach J, Yamamoto N, Opdam F, et al. North America Conf on Lung Cancer of the International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), from 1 to 3 Dec 2023. Chicago.
- Yamamoto N, Opdam F, Barve M, et.al. J Thorac Oncol. 2023. 18(11)(Suppl): Abstr MA13.08:S147.
- Yamamoto N, Opdam F, Barve M, et.al. Florida Society of Clinical Oncology Fall Session (FLASCO), from 20 to 21 Oct 2023. Orlando.
- Heymach J, Opdam F, Barve M, Tu HY, et.al. 59th Ann Mtg of the American Society of Clinical Oncology (ASCO), from 2 to 6 Jun 2023. 2023 Chicago and Virtual.
- Udawaga H, Opdam F, Heymach J, et.al. Targeted Therapies of Lung Cancer Mtg of the International Association for the Study of Lung Cancer (IASCL), from 22 to 25 Feb 2023. Santa Monica.
- Opdam F, Heymach J, Ruiter G, et.al. Ann Oncol. 2023. 34(Suppl 2): Abstr 1375P:S789-S790.
- Yamamoto N, Opdam F, Barve M, et.al. World Conf on Lung Cancer (WCLC) of the International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), from 9 to 12 Sep 2023. Singapore.
- Heymach J, Opdam F, Barve M, et.al. Cancer Res. 2023. 83(8)(Suppl): Abstr CT203.
- Heymach J, Opdam F, Barve MA, et.al. J Clin Oncol. 2023. 41(16)(Suppl): Abstr 8545.
- Opdam F, Heymach J, Barve M, et.al. Thorac Oncol. 2023. Abstr 40P.

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


- Opdam F, Heymach J, Barve M, et.al. 13th Eur Lung Cancer Cong (ELCC), from 29 Mar to 1 Apr 2023. Copenhagen.
- Heymach J, Opdam F, Barve M, et.al. Clin Lung Cancer. 2023. 24(2): e65-e68.
- Opdam F, Heymach J, Barve M, et.al. Eur J Cancer. 2022. 174(Suppl 1): Abstr 1LBA; S1.
- Gibson N, Opdam F, Heymach J, et.al. 34th EORTC-NCI-AACR Symp on Molecular Targets and Cancer Therapeutics, from 26 to 28 Oct 2022. Barcelona.
- Yamamoto N, Opdam F, Barve M, et al. IASLC 2022, Asia Conf on Lung Cancer (ACLC) of the International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), from 27 to 29/Oct/2022. Nara.
- Heymach J, Opdam F, Barve M, et al. 113th Ann Mtg of the American Association for Cancer Research (AACR), from 8 to 13 Apr 2022. New Orleans and Virtual.
- Heymach J, Opdam F, Barve M, et al. J Clin Oncol. 2022. 40(16)(Suppl): Abstr TPS9143.
- Heymach J, Opdam F, Barve M, Wu YL, et al. Source: 58th Ann Mtg of the American Society of Clinical Oncology (ASCO), from 3 to 7 Jun 2022. Chicago and Virtual.


### 3.1.1.4　　治験フェーズ

第 I 相

### 3.1.1.5　　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）からなる。

<u>第 Ia 相（用量漸増パート）</u>

本治験の第 Ia 相パートの主要目的は以下のとおりであった。

- ヒト上皮成長因子受容体 2（HER2）異常を有する進行及び/又は転移性固形がん患者を対象に，ゾンゲルチニブ単剤（1 日 2 回［BID］又は 1 日 1 回［QD］経口投与）を漸増投与したときの安全性，忍容性及び薬物動態（PK）を検討すること
- 検討中のいずれかのレジメンで経口投与したときのゾンゲルチニブ単剤の最大耐量（MTD）及び/又は以降の開発で使用する用量を決定すること

<u>第 Ib 相（用量拡大パート）</u>

本試験の第 Ib 相パートには，5 つのグローバルコホート（すべて HER2 変異陽性非小細胞肺癌［NSCLC］患者）が含まれた。さらに，米国及び日本で実施する 2 つのローカルコホート（第 Ib 相コホート 1 と同様の適格基準を定義）を開始し，それぞれの国の対象患者集団でのゾンゲルチニブの使用に関して，実臨床に近いデータを収集した。

本治験では，有効性評価のための主要な患者集団は第 Ib 相コホート 1（HER2 チロシンキナーゼドメイン［TKD］変異陽性非扁平上皮 NSCLC が確定診断され，進行/転移性癌に対する治療として，プラチナ製剤併用化学療法を含む全身治療を少なくとも 1 ライン受けた患者：主要解析）とした。さらに，第 Ib 相コホート 3（本申請では，TKD 変異以外の HER2 変異陽性非扁平上皮

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

NSCLC 患者に焦点を当てる：中間データ），コホート 4（活動性の脳転移を有する HER2 TKD 変異陽性の NSCLC として確定診断され，未治療又は進行/転移性癌に対する治療歴がある患者：中間解析）及びコホート 5（HER2 TKD 変異陽性非扁平上皮 NSCLC が確定診断された患者で，プラチナ製剤併用化学療法を含む全身治療を少なくとも 1 ライン受けており，同じ進行/転移性癌に対する治療として HER2 を標的とした抗体薬物複合体［ADC］の治療歴があり，ADC による治療中又は治療後に進行が認められた患者：主解析）から補助データを得た。第 Ib 相コホート 2 は一次治療の患者集団であり，本申請時のデータカットオフ時点（2024 年 8 月 29 日）では，まだ解析できる時点に達していない。

第 Ib 相パートの主要目的は以下のとおりであった。

– コホート 1（本申請での有効性評価の主要データ対象集団）及びコホート 3 並びにコホート 5（いずれも本申請での有効性評価の補助データ対象集団）：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン第 1.1 版（RECIST 第 1.1 版）に従った盲検下の中央独立判定 [1)]により確定された客観的奏効（OR）が認められた患者の割合を注目すべき主要評価項目として，ゾンゲルチニブの抗腫瘍活性を評価すること
– コホート 4（本申請での有効性評価の補助データ対象集団）：Response Assessment in Neuro-Oncology 脳転移基準（RANO-BM）に従った中央独立判定による中枢神経系（CNS）での確定された OR が認められた患者の割合を注目すべき主要評価項目として，CNS 病変でのゾンゲルチニブの抗腫瘍活性を評価すること

1) 第 Ib 相コホート 3 では中央独立判定による評価は実施せず，治験担当医師による評価のみを行った。

本治験の第 Ib 相の副次目的は，有効性の副次評価項目及び患者報告アウトカム（PRO）を評価することであった。また，すべてのコホートで安全性評価を副次目的とした。さらに，第 Ib 相の追加の目的として，PK パラメータを解析した。

### 3.1.1.6　　方法

Beamion LUNG-1 試験（1479-0001 試験）は，ゾンゲルチニブ単剤を経口投与する第 I 相，非盲検，多施設共同試験である。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）の 2 つのパートからなる。用量拡大パートでは，5 つのグローバルコホートを開始した（3.1.1.9 項の第 Ib 相を参照）。第 Ib 相コホート 1 の用量拡大パートには，ゾンゲルチニブ 120 mg QD 投与及びゾンゲルチニブ 240 mg QD 投与を行うランダム化用量最適化相が含まれた。

第 Ib 相コホート 1（本申請での有効性評価の主要データ対象集団）の主解析は，統計学的有意性を検定するために実施した。データカットオフ日は 2024 年 5 月 23 日であった。結果は第 Ib 相コホート 1 の主解析に関する要約報告書［CTD 5.3.5.2-02_1479-0001 試験_c44330729］に要約している。確定された客観的奏効率（ORR）（中央独立判定）の検定では，設定した基準（ORR 30%）と比べて，120 mg QD 及び 240 mg QD の両用量群で統計学的有意性が認められた。

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

本申請では，第 Ib 相コホート 1 の主要解析に焦点を当てて報告する。主要解析のデータカットオフは 2024 年 8 月 29 日であった。中央独立判定による有効性データは，データカットオフの前の 2024 年 7 月 22 日までに得られた腫瘍の画像を用いて中央評価した。中央独立判定による画像評価のデータカットオフ日は，奏効がみられた患者の大多数で奏効後のフォローアップ期間が確実に 6 カ月時点に到達できることを考慮して設定した。これにより，第 Ib 相コホート 1 の主要解析は，第 Ib 相コホート 1 での奏効の持続性に関するより頑健なデータが得られることが期待された。PK のデータカットオフ日は 2024 年 6 月 10 日であった。

また，本治験では，補助データとして第 Ib 相コホート 3 の中間データ，第 Ib 相コホート 4 の中間解析結果及び第 Ib 相コホート 5 の主解析結果も示す。これらの補助データのカットオフ日は，第 Ib 相コホート 1 の主要解析と同じ（2024 年 8 月 29 日）であった。

さらに，第 Ia 相では第 Ib 相コホート 1 よりも長期にわたるフォローアップ期間でデータを収集したため，第 Ia 相の NSCLC 患者のデータを，奏効期間（DOR）の補助データとして示す。安全性データは，第 Ia 相及び第 Ib 相のすべてのコホートのデータを示すが，本治験では第 Ib 相コホート 1 に焦点を当てている。

#### 3.1.1.7　　患者数

**計画**：

組入れ：454 名

第 Ia 相（用量漸増パート）：

全体：約 156 名，BID：約 36 名，QD：約 120 名

第 Ib 相（用量拡大パート）：

全体：約 298 名，コホート 1 のランダム化用量最適化：最大約 120 名（各用量で最大約 60 名）

**実際**：

スクリーニング：544 名（ローカルコホートを含む）

組入れ：459 名（ローカルコホートあり），448 名（ローカルコホートなし）

第 Ia 相（用量漸増パート）：

第 Ia 相の主要評価項目の解析は，MTD 評価対象集団（MTD set）を用いた。MTD set は，第 Ia 相の治験薬を投与された集団（TS）のうち，MTD の決定に際して，MTD 評価期間を完遂したすべての患者と定義した。

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

表 3.1.1.7: 1 第 Ia 相（用量漸増パート）に組み入れ，治験薬を投与し，主要評価項目の解析対象とした患者

| Phase Ia | Entered | Treated | Analyzed for the primary endpoint (MTD set) |
|---|---|---|---|
| Total | 126 | 121 | 118 |
| 15 mg BID | 3 | 3 | 3 |
| 30 mg BID | 4 | 3 | 3 |
| 60 mg BID | 4 | 4 | 3 |
| 100 mg BID | 4 | 4 | 4 |
| 150 mg BID | 3 | 3 | 2 |
| 60 mg QD | 5 | 5 | 5 |
| 120 mg QD | 4 | 4 | 3 |
| 180 mg QD | 36 | 34 | 34 |
| 240 mg QD | 25 | 23 | 23 |
| 300 mg QD | 25 | 25 | 25 |
| 360 mg QD | 13 | 13 | 13 |

BID：1 日 2 回，MTD：最大耐量，MTD set：MTD 評価対象集団，QD：1 日 1 回

第 Ib 相（用量拡大パート）：

第 Ib 相の主要評価項目の解析は，TS を用いた。TS は，ゾンゲルチニブの投与を少なくとも 1 回受けたすべての患者と定義した。

表 3.1.1.7: 2 第 Ib 相（用量拡大パート）に組み入れ，治験薬を投与し，主要評価項目の解析対象とした患者

| Phase Ib | Entered | Treated | Analyzed for the primary endpoint (TS) |
|---|---|---|---|
| Cohort 1 (Main analysis): | | | |
| 120 mg QD | 75 | 75 | 75 |
| 240 mg QD | 57 | 57 | 57 |
| Cohort 2: | | | |
| 120 mg QD | 74 | 74 | - [1] |
| 240 mg QD | 15 | 15 | - [1] |
| Cohort 3 (Interim Data): | | | |
| 120 mg QD | 25 | 24 | 24 [1] |
| 240 mg QD | 5 | 5 | 5 [1] |
| Cohort 4 (Interim Analysis): | | | |
| 120 mg QD | 31 | 30 | 30 [1] |
| 240 mg QD | 1 | 1 | 1 [1] |
| Cohort 5 (Primary Analysis): | | | |
| 120 mg QD | 31 | 31 | 31 |
| 240 mg QD | 8 | 8 | 8 |

QD：1 日 1 回，TS：治験薬を投与された集団

1 本治験のデータカットオフ時点では，第 Ib 相コホート 2，コホート 3 及びコホート 4 の主解析時点には到達していない。

### 3.1.1.8 診断名

第 Ia 相（用量漸増パート）：

HER2 遺伝子に異常を有する切除不能，進行及び/又は転移性固形がん患者

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

第 Ib 相（用量拡大パート）：

HER2 遺伝子に変異を有する進行又は転移性 NSCLC 患者

### 3.1.1.9　　主要な適格基準

全治験パート（第 Ia 相及び第 Ib 相）：

- 測定可能病変を少なくとも 1 つ有する進行，切除不能及び/又は転移性固形がんが確定診断された患者
- ホルマリン固定パラフィン包埋保存腫瘍組織検体が入手可能であり，提供する意思のある患者
- PK，薬力学及びバイオマーカー解析のための採血及び腫瘍生検の要件を遵守する意思のある患者

第 Ia 相（用量漸増パート）：

- HER2 遺伝子の異常（HER2 の過剰発現，HER2 遺伝子増幅，HER2 の非同義変異，又は HER2 若しくはニューレグリン 1 の遺伝子再構成）が確定診断された患者
- 従来の治療が無効であった患者，有効性が実証されている治療法がない患者，又は確立された治療選択肢に不適格な患者。自身の疾患に対して生存期間を延長させることが知られている利用可能な治療選択肢を試行したが効果が得られなかったか，そうした治療選択肢が適さない患者であること。

第 Ib（用量拡大パート）：

*コホート 1（本申請での有効性評価の主要データ対象集団）*：HER2 TKD 変異陽性非扁平上皮 NSCLC が確定診断され，進行/転移性癌に対する治療として，プラチナ製剤併用化学療法を含む全身療法を少なくとも 1 ライン受けた患者

*コホート 2（一次治療の患者集団，有効性解析時点は未達）*：HER2 TKD 変異陽性非扁平上皮 NSCLC が確定診断された患者で，NSCLC に対する全身治療歴のない患者（ただし，術前/術後補助化学療法，化学放射線療法又は放射線療法を実施後，疾患進行までに 6 カ月以上経過している場合は許容した）

*コホート 3（本申請での有効性評価の補助データ対象集団）*：TKD 変異以外の HER2 変異陽性（非扁平上皮及び扁平上皮）NSCLC が確定診断された患者，及び HER2 TKD 変異陽性扁平上皮 NSCLC が確定診断された患者で，進行/転移性癌に対する治療として，プラチナ製剤併用化学療法を含む全身治療を少なくとも 1 ライン受けた患者

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

*コホート 4（本申請での有効性評価の補助データ対象集団）*：活動性の脳転移を有する HER2 TKD 変異陽性 NSCLC が確定診断され，未治療又は進行/転移性癌に対する治療として NSCLC の治療歴（ライン数は不問）がある患者

*コホート 5（本申請での有効性評価の補助データ対象集団）*：HER2 TKD 変異陽性非扁平上皮 NSCLC が確定診断された患者で，プラチナ製剤併用化学療法を含む全身治療を少なくとも 1 ライン受けており，同じ進行/転移性癌に対する治療として HER2 を標的とした ADC の治療歴があり，ADC による治療中又は治療後に進行が認められた患者

### 3.1.1.10　治験薬

**用量：**　ゾンゲルチニブ

第 Ia 相（用量漸増パート）：開始用量は，BID スケジュールで 15 mg を 1 日 2 回，QD スケジュールで 60 mg を 1 日 1 回とした。投与したすべての用量は表 3.1.1.7: 1 を参照のこと。用量漸増ステップは用量漸増委員会（DEC）が決定し，用量漸増ステップ間の最大許容幅は 100%とした。

第 Ib 相（用量拡大パート）：第 Ib 相開始時のコホート 1 の用量最適化相では，120 mg QD 及び 240 mg QD の用量を評価した。用量最適化相の結果に基づき，第 Ib 相コホート 1，コホート 2，コホート 3，コホート 4 及びコホート 5 の用量拡大パートでの用量として 120 mg QD を選択した。なお，第 Ib 相コホート 2，コホート 3，コホート 4 及びコホート 5 の用量決定前に組み入れられた少数例の患者には 240 mg QD が投与された（表 3.1.1.7: 2 参照）。

**投与方法：**　経口

**対照薬：**　該当せず

### 3.1.1.11　投与期間

投与サイクルは，患者が臨床的ベネフィットを受けている限り，又は許容できない薬物毒性が発現するか同意が撤回されるかのいずれか早い時点まで，3 週ごとに繰り返し実施した。

### 3.1.1.12　評価項目

**有効性**

第 Ia 相（用量漸増パート）

より広範な患者を対象とした第 Ia 相では，追加の評価項目として，CNS 病変及び非 CNS 病変での有効性を探索的に解析した。第 Ia 相では，有効性の主要評価項目及び副次評価項目は規定しなかった。

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

第 Ib 相（用量拡大パート）

*コホート 1（本申請での有効性評価の主要データ対象集団）及びコホート 3 並びにコホート 5（本申請での有効性評価の補助データ対象集団）*

主要評価項目は，RECIST 第 1.1 版に従った中央独立判定による OR とした。

副次有効性評価項目は以下のとおりであった。

- RECIST 第 1.1 版に従った中央独立判定による DOR
- RECIST 第 1.1 版に従った中央独立判定による病勢コントロール（DC）
- RECIST 第 1.1 版に従った中央独立判定による無増悪生存期間（PFS）
- ベースライン時に CNS 病変を有する患者での RANO-BM に従った中央独立判定による OR
- ベースライン時に CNS 病変を有する患者の RANO-BM に従った中央独立判定による DC
- 初回投与から原因を問わない死亡までの全生存期間（OS）（OS の主解析は，治験実施計画書［CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Appendix 16.1.1.1］で規定したタイムポイントで実施し，解析結果は本申請に含めない。）
- 身体機能ドメインスコア（欧州がん研究治療機関［EORTC］が開発した生活の質に関する質問票［EORTC QLQ-C30］の身体機能ドメイン［EORTC IL19］）のサイクル 5 Day 1（C5D1）時のベースラインからの変化量
- 非小細胞肺癌症状評価質問票（NSCLC-SAQ）合計スコアの C5D1 時のベースラインからの変化量
- European Organisation for Research and Treatment of Cancer Item List 46（EORTC IL46）項目スコアの C5D1 時のベースラインからの変化量

*コホート 4（本申請での有効性評価の補助データ対象集団）*：コホート 4 の主要評価項目は，CNS 病変での RANO-BM に従った中央独立判定による OR とした。

**臨床薬理**

第 Ia 相（用量漸増パート）

副次評価項目として，ゾンゲルチニブの以下の PK パラメータを検討した：

- サイクル 1 Day 1 及びサイクル 1 Day 15 の最高血漿中濃度（$C_{max}$）
- 投与時間 0 から t2 までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}t2}$）。

第 Ib 相（用量拡大パート）

その他の評価項目として，ゾンゲルチニブの PK パラメータを検討した。

**安全性**

本報告書では，第 Ia 相及び第 Ib 相のすべてのグローバルコホートの安全性データを示す。ここでの焦点は，第 Ia 相及び第 Ib 相コホート 1（本申請での有効性評価の主要データ対象集団）である。Beamion LUNG-1 試験でゾンゲルチニブを投与されたすべての患者から得られた，データカッ

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

トオフまでの安全性プロファイルの要約は，臨床的安全性の概要［CTD 2.7.4］に示す。安全性は，有害事象，用量制限毒性（DLT），臨床検査，身体所見，バイタルサイン及び心電図データの解析に基づいて評価した。治験依頼者が定義した有害事象カテゴリー（UDAEC）及び特に注目すべき有害事象（AESI）も評価した。AESI は，DLT 又は薬物性肝障害（DILI，重度の薬物性肝障害を引き起こす可能性があると考えられる有害事象）と定義した。

第 Ia 相（用量漸増パート）

主要安全性評価項目は以下のとおりであった。

- MTD 評価期間中の DLT 数に基づく MTD
- MTD 評価期間中に DLT が認められた患者数

副次安全性評価項目は，投与期間全体で DLT が認められた患者数とした。

第 Ib 相（用量拡大パート）

第 Ib 相では，主要安全性評価項目を設定しなかった。副次安全性評価項目は，すべてのコホートの投与期間全体で DLT が認められた患者数とした。

### 3.1.1.13　統計解析手法

第 Ia 相（用量漸増パート）

用量漸増は，2 値のアウトカム（毒性［DLT］の有無）に当てはめた，過量投与制御を伴う用量漸増（EWOC）の原則に基づくベイズ流ロジスティック回帰モデル（BLRM）に従って行った。データの集積に伴い，BLRM を用いて，パラメータの推定値を更新した。中間解析では，各用量レベルでの毒性の発現確率を算出し，MTD の推定値を決定できるかどうか評価した。

第 Ib 相（用量拡大パート）

*コホート 1（本申請での有効性評価の主要データ対象集団）－主要解析*: すべての有効性評価項目の主要解析は，第 Ib 相コホート 1 の最後の患者の治験薬投与開始から約 6 カ月後に，中央独立判定による画像評価のデータカットオフを用いて実施した。このデータカットオフは，奏効がみられた患者の大多数で奏効後のフォローアップ期間が 6 カ月に確実に到達できることを考慮して設定した。OR は，Wilson 法に基づく点推定値及び信頼区間（CI）を用いて記述的に解析した。

*コホート 3 及びコホート 4（本申請での有効性評価の補助データ対象集団）－中間データ（コホート 3）及び中間解析（コホート 4）*: 検証的な統計検定は実施せず，記述的解析のみを実施した。

*コホート 5（本申請での有効性評価の補助データ対象集団）－主解析*: 統計検定は，中央独立判定による ORR（確定された ORR）に基づき，1 標本 z 検定（有意水準は片側 0.025）を用いて，2 段階の階層的検定を実施した。具体的には，第 1 検定は第 Ib 相コホート 5 で治験薬の投与を受け

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

たすべての患者，第 2 検定は HER2 エクソン 20 変異を有する患者を対象として検証的検定を実施した。ORR は，基準とする ORR の 25%に対して検定した。120 mg QD 投与を受けた患者のみを解析対象とした。

### 3.1.2　　結果

第 Ia 相（用量漸増パート）の結果を最初に示し，次いで第 Ib 相（用量拡大パート）の結果を示す。第 Ib 相には，第 Ib 相コホート 1 の用量最適化パートが含まれた。

第 Ia 相（用量漸増パート）：2 つの投与方法（BID：ゾンゲルチニブ 15～150 mg，QD：60～360 mg）で用量を増量した（表 3.1.1.7: 1 参照）。第 Ia 相の目的は，MTD 評価期間中に認められた DLT に基づいてゾンゲルチニブの MTD を決定すること，加えて第 Ib 相の用量最適化相で使用する用法及び用量を決定することであった。BID 投与を受けた患者では，MTD 評価期間中に DLT が発現した患者はいなかった。QD 投与を受けた患者では，MTD 評価期間中に 2 名で DLT が発現した（240 mg QD 群の 1 名：グレード 3 の下痢，360 mg QD 群の 1 名：グレード 3 の血小板数減少）。

本治験のデータカットオフ時点（2024 年 8 月 29 日）で，BID 及び QD のいずれの投与方法でも MTD には達しなかった。BLRM 解析の結果，検討したすべての用量で過量投与制御の基準を満たしており，すなわち，検討されたすべての用量の DLT の発現割合が 33%を超える確率は 25%未満であった。第 Ia 相の NSCLC 患者でみられたゾンゲルチニブの安全性プロファイルは，本治験の第 Ib 相でみられたものと同様であった。ゾンゲルチニブの有効性の兆候は，第 Ia 相の時点で既に認められた。

第 Ib 相コホート 1 の用量最適化相で使用する用法及び用量は，2023 年 3 月 9 日のデータカットオフ日時点で得られていた第 Ia 相データに基づいて決定した。このデータカットオフ時点で MTD には達していなかったため，用量最適化相で使用する用法及び用量の決定は，母集団薬物動態（PopPK）及び曝露 - 反応解析だけではなく，有効性，安全性，PK 及びバイオマーカーのデータを含むデータ全体を考慮した。第 Ib 相コホート 1 の用量最適化相の用量として，120 mg QD 及び 240 mg QD を選択した。

第 Ib 相（用量拡大パート）は，5 つのグローバルコホート及び 2 つのローカルコホート（米国及び日本）で実施した。ゾンゲルチニブの有効性及び安全性の主要なエビデンスは，第 Ib 相コホート 1（本申請での有効性評価の主要データ対象集団，治療歴がある HER2 TKD 変異陽性非扁平上皮 NSCLC 患者）で治験薬を投与されたすべての患者集団から得られた。

有効性の補助データは，コホート 3（TKD 変異以外の HER2 変異陽性非扁平上皮 NSCLC 患者に焦点を当てた中間データ），コホート 4（活動性の脳転移を有する HER2 TKD 変異陽性 NSCLC 患者の中間解析）及びコホート 5（HER2 を標的とした ADC による治療歴がある HER2 TKD 変異陽性非扁平上皮 NSCLC 患者の主解析）から得た。

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

第 Ib 相は，コホート 1 のランダム化用量最適化相をゾンゲルチニブ 120 mg QD 及び 240 mg QD で開始した。

用量最適化相のデータカットオフ（2023 年 9 月 15 日）時点までに得られたデータ全体に基づき，以降の用量拡大パートでの第 Ib 相コホート 1 及びその他のすべてのコホートの用量として 120 mg QD を選択し，この時点で 240 mg QD 群への組入れを中止した。

第 Ib 相コホート 1 の OR の主解析は，検証的検定を実施した。基準とする ORR 30%に対して，両用量で統計学的に有意な有効性が認められた。本治験の第 Ib 相コホート 1 の主要解析は，DOR の解析のための追加のフォローアップ期間を確保するために，第 Ib 相コホート 1 の最後の患者の治験薬投与開始から約 6 カ月後に実施した。主要解析の結果に基づき，奏効の持続性が確認された。

第 Ib 相コホート 3，コホート 4，及びコホート 5 の解析で得られたデータは，有効性の補助データとして解析した。第 Ib 相コホート 3 の中間データに基づき，TKD 変異以外の HER2 変異陽性非扁平上皮 NSCLC 患者でも奏効が認められた。さらに，第 Ib 相コホート 4（活動性の脳転移を有する患者）の中間解析から，活動性の CNS 病変に対するゾンゲルチニブの抗腫瘍活性が示された。第 Ib 相コホート 5 の主解析の結果からは，HER2 を標的とした ADC による治療歴がある患者での有効性が示された。

ゾンゲルチニブは両用量とも忍容性が良好であり，良好な安全性プロファイルが認められた。ゾンゲルチニブ投与により認められた有害事象は，医薬品リスク管理計画書に記載する医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動で管理可能であり，おおむね可逆的であった。

データの詳細を以下に示す。

#### 3.1.2.1　患者及び治験実施計画書の遵守

第 Ia 相（用量漸増パート）

合計 144 名（腫瘍の種類を問わない）が登録され，126 名が治験に組み入れられ，121 名が治験薬の投与を受けた。治験薬の投与を受けた患者のうち, 53 名が非扁平上皮 NSCLC 患者であった。データカットオフ時点で，治験薬の投与を受けた患者のうち 73 名（60.3%）が治験薬の投与を中止し，48 名（39.7%）が治験薬の投与を継続していた。治験薬の投与を中止した主な理由は，病勢進行（51 名，42.1%）であった。投与期間の中央値（範囲）は 5.5（0～31）カ月であった。5 名（治験薬の投与を受けた患者の 4.1%）で治験実施計画書からの重要な逸脱（IPD）が認められた。

NSCLC 患者では，男性患者（56.6%）が女性患者（43.4%）よりも多かった。患者の大部分はアジア人（58.5%）であった。ほとんどの患者は 18 歳以上 65 歳未満（60.4%）であった。初回の組織学的診断からの期間の中央値（範囲）は，全体で 34.5（2.8～196.1）カ月であった。スクリーニング時に 23 名（43.4%）で脳転移が認められ，その他の転移の主な部位は肺，リンパ節及び骨であった。TS の治験薬投与期間の中央値（範囲）は 9.0（1～31）カ月であった。12 名（22.6%）は 18 カ月以上投与を受けていた。

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

第 Ib 相（用量拡大パート）

*コホート 1（本申請での有効性評価の主要データ対象集団）*

用量群別及び全体の患者の内訳，ベースライン特性及び曝露量の要約を表 3.1.2.1: 1 に示す。登録された患者の合計 151 名中 132 名が治験薬の投与を受けた（120 mg QD 群：75 名，240 mg QD 群：57 名）。第 Ib 相コホート 1 の 11 名（8.3%）で IPD が認められた。全体では，女性患者（57.6%）が男性患者（42.4%）よりも多かった。120 mg QD 群では，女性患者（68.0%）が男性患者（32.0%）よりも多かった。240 mg QD 群では，男性患者（56.1%）が女性患者（43.9%）よりも多かった。

**表 3.1.2.1: 1 用量群別の患者の内訳，ベースライン特性及び曝露量－第 Ib 相コホート 1－治験に組み入れた集団/TS**

| | Zongertinib | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 120 mg QD | | 240 mg QD | | Total | |
| Enrolled/screened (N) | | | | | 151 | |
| Treated (N, %)[1] | 75 | 100.0 | 57 | 100.0 | 132 | 100.0 |
| Ongoing (N, %) | 40 | 53.3 | 30 | 52.6 | 70 | 53.0 |
| Discontinued (N, %)[2] | 35 | 46.7 | 27 | 47.4 | 62 | 47.0 |
| Due to objective disease progression | 29 | 38.7 | 20 | 35.1 | 49 | 37.1 |
| Due to clinical disease progression | 2 | 2.7 | 2 | 3.5 | 4 | 3.0 |
| Due to AE | 2 | 2.7 | 2 | 3.5 | 4 | 3.0 |
| Withdrawal by patient | 1 | 1.3 | 0 | 0.0 | 1 | 0.8 |
| Other | 1 | 1.3 | 3 | 5.3 | 4 | 3.0 |
| **Demographics** | | | | | | |
| Female (N, %) | 51 | 68.0 | 25 | 43.9 | 76 | 57.6 |
| Male (N, %) | 24 | 32.0 | 32 | 56.1 | 56 | 42.4 |
| Race (N, %)[3] | | | | | | |
| Asian | 40 | 53.3 | 33 | 57.9 | 73 | 55.3 |
| White | 24 | 32.0 | 15 | 26.3 | 39 | 29.5 |
| Mean age (StD) [years] | 59.7 | 12.2 | 60.3 | 10.3 | 59.9 | 11.4 |
| Median age (range) [years] | 62.0 | 30 – 80 | 62.0 | 36 – 82 | 62.0 | 30 – 82 |
| Mean weight (StD) [kg] | 62.9 | 14.4 | 68.0 | 15.9 | 65.1 | 15.2 |
| Never tobacco users (N, %)[4] | 49 | 65.3 | 32 | 56.1 | 81 | 61.4 |
| Former tobacco users (N, %)[4] | 24 | 32.0 | 25 | 43.9 | 49 | 37.1 |
| Current tobacco users (N, %)[4] | 2 | 2.7 | 0 | 0.0 | 2 | 1.5 |
| ECOG (N, %) | | | | | | |
| 0 | 28 | 37.3 | 17 | 29.8 | 45 | 34.1 |
| 1 | 47 | 62.7 | 40 | 70.2 | 87 | 65.9 |
| **Baseline Disease** | | | | | | |
| Time since diagnosis [months] | | | | | | |
| Median | 13.9 | | 14.2 | | 14.0 | |
| Range | 1.4 – 176.1 | | 2.2 – 152.6 | | 1.4 – 176.1 | |
| Presence of metastasis (N, %)[5] | 75 | 100.0 | 57 | 100.0 | 132 | 100.0 |
| Presence of brain metastasis (N, %) | 28 | 37.3 | 25 | 43.9 | 53 | 40.2 |
| Presence of liver metastasis (N, %) | 17 | 22.7 | 15 | 26.3 | 32 | 24.2 |
| Mutation in the TKD of HER2 (N, %)[6] | 75 | 100.0 | 57 | 100.0 | 132 | 100.0 |
| A775_G776insYVMA | 49 | 65.3 | 34 | 59.6 | 83 | 62.9 |
| P780_Y781insGSP | 8 | 10.7 | 4 | 7.0 | 12 | 9.1 |
| Other | 18 | 24.0 | 19 | 33.3 | 37 | 28.0 |
| **Prior therapies** | | | | | | |
| Mean number of previous systemic anticancer therapies (StD) | 1.9 | 1.8 | 1.9 | 1.5 | 1.9 | 1.6 |
| Prior HER2-targeting therapy (N, %)[7] | 7 | 9.3 | 5 | 8.8 | 12 | 9.1 |
| **Exposure** | | | | | | |
| Median duration of treatment [months][8] | 8.5 | | 10.3 | | 9.7 | |
| Q1 – Q3 | 6.2, 11.8 | | 8.1, 11.8 | | 6.9, 11.8 | |
| Range | 1 – 15 | | 1 – 15 | | 1 – 15 | |

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

AE：有害事象，ECOG：米国東海岸癌共同研究グループ，HER2：ヒト上皮成長因子受容体 2，Q1：第 1 四分位数，Q3：第 3 四分位数，QD：1 日 1 回，StD：標準偏差，TKD：チロシンキナーゼドメイン，TKI：チロシンキナーゼ阻害剤，TS：治験薬を投与された集団

1　治験薬を少なくとも 1 回投与された患者
2　ゾンゲルチニブの投与中止と定義した。
3　黒人若しくはアフリカ系アメリカ人，アメリカ先住民若しくはアラスカ先住民，ハワイ先住民若しくはその他太平洋諸島住民，又は多人種の患者は含まれなかった。人種不明の 20 名中 19 名（ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群：10 名，240 mg QD 群：9 名）は，治験実施国の法規範又は道徳規範に従い，人種に関するデータを収集しなかった。
4　電子煙草の使用は除く。煙草の使用に関するデータが欠測していた患者はいなかった。
5　132 名全員から転移に関するデータが得られた。2 つ以上の部位に転移が認められる場合があり，各患者で複数回カウントされている可能性がある。
6　本表に示す合計は，サブグループ解析で得られた情報に基づいている。
7　治験実施計画書第 4.0 版より前では，HER2 を標的とした TKI による治療歴がある患者を登録しないこととしていた。治験実施計画書第 4.0 版以降，HER2 を標的とした ADC 治療歴がある患者は第 Ib 相コホート 1 に登録しないこととした。
8　全期間とは，治験薬の初回投与から最終投与までの期間を指す。ここでは投与中断は考慮しない。

引用元：CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.1.2.1: 1，15.1.2.4: 1～2，5，12，15.1.2.5: 1

*コホート 3（本申請の有効性評価の補助データ対象集団）*

データカットオフ時点で，第 Ib 相コホート 3 に合計 38 名が登録され，30 名が組み入れられ，29 名が治験薬の投与を受けていた（ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群 : 24 名，240 mg QD 群 : 5 名）。このうち 23 名は，TKD 変異以外の HER2 変異陽性非扁平上皮 NSCLC 患者であった（120 mg QD 群：18 名，240 mg QD 群 : 5 名）。17 名（58.6%）がデータカットオフ時点で治験薬投与を中止しており，11 名（37.9%）が治験薬投与を継続していた。治験薬投与を中止した主な理由は，病勢進行（13 名，44.8%）であった。120 mg QD 群の 4 名で IPD が報告された。男性患者の割合は 55.2%であった。すべての患者がアジア人（44.8%），白人（41.4%），又は人種不明（13.8%）であった。平均年齢（標準偏差［StD］）は 63.3（12.3）歳であった。投与期間の中央値（範囲）は，2.1（0～8）カ月であった。

*コホート 4（本申請の有効性評価の補助データ対象集団）*

データカットオフ時点で，第 Ib 相コホート 4 に 42 名が登録された。ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群では，31 名が組み入れられ，30 名（96.8%）が治験薬の投与を受けた。治験薬の投与を受けた 30 名中 24 名に治療歴があり，9 名は治療歴がなかった。第 Ib 相コホート 1 のランダム化最適化相の終了前に，240 mg QD 群に 1 名が組み入れられ，治験薬の投与を受けた。データカットオフ時点で，8 名（25.8%）が治験薬投与を中止し，23 名（74.2%）が治験薬投与を継続していた。治験薬投与を中止した主な理由は，病勢進行（3 名，9.7%）であった。IPD は 120 mg QD 群の 4 名で報告された。

120 mg QD 群の 30 名では，女性患者（63.3%）が男性患者（36.7%）よりも多かった。すべての患者がアジア人（50.0%），白人（23.3%），黒人若しくはアフリカ系アメリカ人（6.7%），又は人種不明（20.0%）であった。平均年齢（StD）は 60.9（8.5）歳であった。TS での初回の組織学的診断からの期間の中央値（範囲）は 8.1（0.7～56.2）カ月であった。スクリーニング時にすべての患者（100.0%）が，第 Ib 相コホート 4 の適格基準である活動性の脳転移を有していた。その他の

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

転移の主な部位は肺，リンパ節及び骨であった。120 mg QD 群での投与期間の中央値（範囲）は，4.8（1～9）カ月であった。

*コホート 5（本申請の有効性評価の補助データ対象集団）*

第 Ib 相コホート 5 には 50 名が登録された。ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群では，31 名が組み入れられ，すべての患者（100.0%）が治験薬の投与を受けた。このうち，データカットオフ時点で 12 名（38.7%）が治験薬投与を中止し，19 名（61.3%）が治験薬投与を継続していた。治験薬投与を中止した主な理由は，病勢進行（8 名，25.8%）であった。第 Ib 相コホート 5 の 8 名は，第 Ib 相コホート 1 のランダム化最適化相の終了前に 240 mg QD 投与に割り付けられ，治験薬投与を受けた。データカットオフ時点で，これらの患者のうち 4 名（50.0%）が治験薬投与を中止しており，4 名（50.0%）が治験薬投与を継続していた。治験薬投与を中止した主な理由は，病勢進行及び有害事象（各 2 名，25.0%）であった。全体の 10 名で IPD が報告された。

TS では，女性患者（66.7%）が男性患者（33.3%）よりも多かった。患者はアジア人（35.9%），白人（46.2%），又は人種不明（17.9%）であった。平均年齢（StD）は 58.7（12.8）歳であった。TS での初回の組織学的診断からの期間の中央値（範囲）は 24.2（3.6～87.3）カ月であった。治験薬を投与された 39 名から転移に関するデータが得られた。投与期間の中央値（範囲）は 5.1（1～10）カ月であった。

### 3.1.2.2　有効性

本申請の有効性評価の主要データ対象集団は，第 Ib 相コホート 1 であった。有効性解析は TS を対象に実施し，各用量群の ORR を，基準とする ORR 30%と比較した。2 用量群を比較する解析は，第 Ib 相コホート 1 のランダム割付けされた集団（RS：用量拡大パートのための用量選択前に第 Ib 相コホート 1 の用量最適化相でランダム化され，ゾンゲルチニブを少なくとも 1 回投与されたすべての患者）を対象に実施した。第 Ib 相コホート 3，コホート 4 及びコホート 5 の有効性の補助データの解析は TS を対象に行い，第 Ia 相の解析は NSCLC set（TS のうち，第 Ia 相に組み入れられ，NSCLC の一次診断，又は小細胞肺癌に分類されない一般的な肺がんの一次診断を有する患者と定義）を対象に行った。第 Ib 相コホート 3 では，TKD 変異以外の HER2 変異陽性非扁平上皮 NSCLC 患者に焦点を当てた。

第 Ib 相コホート 1（本申請の有効性評価の主要データ対象集団）－120 mg QD（中央独立判定）

第 Ib 相コホート 1 の主要解析は，本コホートの最後の患者の治験薬投与開始から約 6 カ月後に実施した。RECIST 第 1.1 版に基づく評価の結果，120 mg QD 群の ORR は 70.7%（53/75 名，95% CI：59.6，79.8，片側 p<0.0001）であり，6 カ月時点での Kaplan-Meier DOR 推定値は 73%（95% CI：56，84）であった。DOR の中央値（カ月）の Kaplan-Meier 推定法による推定値は，未到達であった（95% CI：8.35，算出不能［NC］）。打ち切りとなった患者の大部分は治験薬投与中であった（29 名，54.7%）。DOR が 6 カ月以上の患者は 53 名中 19 名（35.8%）であったが，24 週間（約 5.5 カ月，6 週間ごとの画像検査スケジュールに沿って設定した）時点では，53 名中 26 名（49.1%）

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

で奏効が持続していたことに留意すべきである。6 カ月時点での無増悪生存率は 0.69（95% CI：0.57，0.79）であった。PFS の中央値（カ月）は未到達であった（95% CI：8.25，NC）。この場合も同様に，打ち切りとなった患者の大部分は治験薬投与を継続中であった（33/53 名，44.0%）。病勢コントロール率（DCR）は 93.3%（95% CI：85.3，97.1），DC 期間の中央値（カ月）は未到達であった（95% CI：8.25，NC）。

HER2 エクソン 20 に変異を有する患者のサブグループにおける，RECIST 第 1.1 版に従った評価に基づくサブグループ解析の結果も同様であった（ORR=72.9%，51/70 名，95% CI：61.5，81.9，片側 p<0.0001）。6 カ月時点での DOR の Kaplan-Meier 法による推定値は，72%（95% CI：55，83）であった。DOR の中央値（カ月）の Kaplan-Meier 法による推定値は，未到達であった（95% CI：8.35，NC）。

RANO-BM で評価可能であった 27 名の患者の CNS 病変での ORR は，37.0%（10/27 名，95% CI：21.5，55.8）であった。OR が認められた患者の 70%（7/10 名）で DOR が 6 カ月以上であった。サブグループ解析では，ベースライン時に安定している脳転移が認められ，RECIST 第 1.1 版に基づいて評価された 28 名の ORR は 67.9%（19/28 名，95% CI：49.3，82.1）であった。このうち 19 名中 7 名（36.8%）は DOR が 6 カ月以上であり，19 名中 2 名（7.1%）は奏効が持続していたが，6 カ月には達していなかった。したがって，ゾンゲルチニブの抗腫瘍活性は脳でも示された。

PRO データ（副次評価項目）の収集は治験実施計画書第 4.0 版でのみ実施したため，PRO データは第 Ib 相コホート 1 の一部の患者のみの評価である。PRO データ（30 名）より，ベースラインと比較して EORTC QLQ-C30 の身体機能ドメイン及び NSCLC 関連症状（NSCLC-SAQ）が改善したことが示された。

<u>第 Ib 相コホート 1（本申請の有効性評価の主要データ対象集団）－240 mg QD（中央独立判定）</u>

ゾンゲルチニブ 240 mg QD 投与を受けた患者の ORR は，80.7%（46/57 名，95% CI：68.7，88.9，片側 p<0.0001）であった。6 カ月時点での DOR の Kaplan-Meier 法による推定値は，76%（95% CI：60，86），DOR の中央値は，Kaplan-Meier 法による推定値で 8.58 カ月（95% CI：8.31，10.55）であった。奏効が 6 カ月以上の患者は 46 名中 28 名（60.9%）であったが，24 週間（約 5.5 カ月）の時点では 46 名中 34 名（73.9%）で奏効が持続していたことに留意すべきである。6 カ月時点での無増悪生存率は 0.77（95% CI：0.63，0.86），PFS の中央値は 9.96 カ月（95% CI：8.31，11.73）であった。DCR は 100.0%（95% CI：93.7，100.0），DC 期間の中央値は 9.96 カ月（95% CI：8.31，11.73）であった。

HER2 エクソン 20 に変異を有する患者のサブグループの ORR は 82.4%（42/51 名，95% CI：69.7，90.4，片側 p<0.0001），DOR 中央値は，Kaplan-Meier 法による推定値で 8.58 カ月（95% CI：8.31，10.55）であった。6 カ月時点での DOR の Kaplan-Meier 法による推定値は，79%（95% CI：63，89)であった。

RANO-BM で評価可能であった 25 名の患者の CNS 病変での ORR は，40.0%（10/25 名，95% CI：23.4，59.3）であった。OR が認められた 4 名（40.0%）で DOR が 6 カ月以上であった。サブグループ解析では，ベースライン時に安定している脳転移が認められた 25 名を RECIST 第 1.1 版に基

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

づいて評価し，ORR は 72.0%（18/25 名，95% CI：52.4，85.7）であった。ORR が認められた患者 18 名中 10 名（55.6%）は，DOR が 6 カ月以上であった。

RS で両用量群を比較した結果，有効性の差は現時点のデータでは認められなかった。第 Ib 相コホート 1 の TS での主要な有効性の結果を表 3.1.2.2: 1 に示す。

表 3.1.2.2: 1　中央独立判定による確定が必要な用量群別の主要な有効性の結果－コホート 1－TS

| | Zongertinib[1] | |
|---|---|---|
| | 120 mg QD | 240 mg QD |
| Number of patients | 75 (100.0) | 57 (100.0) |
| RECIST 1.1 | | |
| Number of patients (N, %) | 75 (100.0) | 57 (100.0) |
| Objective response | | |
| Patients with objective response (N, %) | 53 (70.7) | 46 (80.7) |
| 95% CI[2] | 59.6, 79.8 | 68.7, 88.9 |
| p-value[3] | <0.0001 | <0.0001 |
| Complete response (N, %) | 2 (2.7) | 1 (1.8) |
| Partial response (N, %) | 51 (68.0) | 45 (78.9) |
| Duration of response | | |
| DOR [months] by Kaplan-Meier estimates, median (95% CI) | NC (8.35, NC) | 8.58 (8.31, 10.55) |
| DOR ≥6 months by Kaplan-Meier estimates, percentage (95% CI) | 73 (56, 84) | 76 (60, 86) |
| Patients with objective response (N, %) | 53 (100.0) | 46 (100.0) |
| Observed number (%) of responders with ≥24 weeks (~5.5 months) of response[4] | 26 (49.1) | 34 (73.9) |
| Observed number (%) of responders with ≥6 months of response[4] | 19 (35.8) | 28 (60.9) |
| Progression-free survival | | |
| PFS [months] by Kaplan-Meier estimates, median (95% CI) | NC (8.25, NC) | 9.96 (8.31, 11.73) |
| PFS ≥6 months by Kaplan-Meier estimates, probability (95% CI) | 0.69 (0.57, 0.79) | 0.77 (0.63, 0.86) |
| Disease control | | |
| DCR (%) (95% CI) | 93.3 (85.3, 97.1) | 100.0 (93.7, 100.0) |
| Duration of DC [months] by Kaplan-Meier estimates, median (95% CI) | NC (8.25, NC) | 9.96 (8.31, 11.73) |
| RANO-BM | | |
| RANO-BM eligible patients (N) | 27 | 25 |
| Objective response | | |
| Patients with objective response (N, %) | 10 (37.0) | 10 (40.0) |
| 95% CI[2] | 21.5, 55.8 | 23.4, 59.3 |
| Complete response (N, %) | 4 (14.8) | 4 (16.0) |
| Partial response (N, %) | 6 (22.2) | 6 (24.0) |
| Duration of response | | |
| DOR in the CNS [months] by Kaplan-Meier estimates, median (95% CI) | NC (4.14, NC) | NC (2.66, NC) |
| Patients with objective response (N, %) | 10 (100.0) | 10 (100.0) |
| Observed number (%) of responders with ≥6 months of response | 7 (70.0) | 4 (40.0) |
| Disease control | | |
| DCR in the CNS (%) (95% CI) | 81.5 (63.3, 91.8) | 92.0 (75.0, 97.8) |
| Duration of DC [months] by Kaplan-Meier estimates, median (95% CI) | 12.29 (4.47, NC) | 6.93 (5.49, 12.39) |

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

CI：信頼区間，CNS：中枢神経系，DC：病勢コントロール，DCR：病勢コントロール率，DOR：奏効期間，HER2：ヒト上皮成長因子受容体 2，NC：算出せず，NSCLC：非小細胞肺癌，PFS：無増悪生存期間，QD：1 日 1 回，RANO-BM：RECIST：Response Assessment in Neuro-Oncology 脳転移基準，TKD：チロシンキナーゼドメイン，TS：治験薬を投与された集団

1　第 Ib 相コホート 1 には，治療歴のある HER2 TKD 変異陽性非扁平上皮 NSCLC 患者を組み入れた。
2　Wilson CI
3　片側 p 値
4　120 mg QD 群では，240 mg QD 群への組入れを中止した後に追加の患者を組み入れた。そのため，一部の患者のフォローアップ期間が短く，DOR の集計データに影響を及ぼした。画像検査は 6 週毎に実施したため，6 カ月よりも「24 週」時点の方が，画像検査スケジュールに即している。

引用元：CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.2.2.1:1～3，5，7，12～14，Appendix 16.1.13.1_Table 13.1.1

<u>第 Ib 相コホート 3（探索的，TKD 変異以外の HER2 変異を有する NSCLC 患者）でのゾンゲルチニブの活性を示す補助データ（中間データ，治験担当医師による判定）</u>

TKD 変異以外の HER2 変異を有する非扁平上皮 NSCLC 患者で評価可能な 12 名の ORR は 41.7%（5/12 名），DCR は 66.7%（8/12 名）であった。全体として，ゾンゲルチニブは HER2 遺伝子の TKD 以外の複数の変異に対して臨床効果を示し，特に V659E 変異を有する患者で顕著な効果を示した。

<u>第 Ib 相コホート 4（活動性の脳転移を有する患者）での CNS 病変に対するゾンゲルチニブの活性を示す補助データ（中間解析，中央独立判定）</u>

CNS 病変でのゾンゲルチニブの活性を裏付けるために，ゾンゲルチニブ 120 mg QD 投与を受けた活動性の脳転移を有する患者 30 名を含む第 Ib 相コホート 4 の中間解析を実施した。RANO-BM に従った中央独立判定による奏効の確定が必要な CNS 領域の ORR は，26.7%（8/30 名，95% CI：14.2，44.4）であった。最良総合効果が完全奏効（CR）の患者は 1 名（3.3%），部分奏効（PR）の患者は 7 名（23.3%），安定（SD）の患者は 13 名（43.3%），進行（PD）の患者は 1 名（3.3%）であった。評価不能（NE）の患者は 8 名（26.7%）であった。DCR は 70.0%（95% CI：52.1，83.3）であった。ベースライン時に活動性の脳転移が認められ，RECIST 第 1.1 版に基づいて評価された患者の ORR は，33.3%（10/30 名，95% CI：19.2，51.2）であった。

<u>第 Ib 相コホート 5（HER2 を標的とした ADC による治療歴がある患者）の補助データ（主解析，中央独立判定）</u>

HER2 を標的とした ADC による治療歴がある HER2 TKD 変異陽性非扁平上皮 NSCLC 患者での ORR は，120 mg QD 群で 41.9%（13/31 名，95% CI：26.4，59.2，片側 p=0.0147）であった。この結果は，基準となる ORR 25%よりも統計学的に有意に高かった。DCR は 90.3%であった。このことから，HER2 を標的とした ADC による治療歴がある患者でのゾンゲルチニブの有効性を裏付けるエビデンスが得られた。PRO データは第 Ib 相コホート 1 と同様であった。

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

第 Ia 相の NSCLC 患者から得られた補助データ（治験担当医師による判定）

より広範な患者を対象とした第 Ia 相の結果は，第 Ib 相コホート 1 の結果と同様であった。第 Ia 相のすべての評価項目は治験担当医師の判定により評価し，より長期にわたるフォローアップ期間でデータを収集した。RECIST 第 1.1 版に従い，非 CNS 病変での OR が認められたすべての NSCLC 患者（ORR=43.4%，23/53 名，95% CI：31.0，56.7）において，DOR の中央値の Kaplan-Meier 法による推定値が 15.80 カ月（95% CI：6.93，NC）であった。4 名（17.4%）は DOR が 18 カ月以上であった。

臨床薬理

*第 Ia 相用量漸増パート*

- ゾンゲルチニブ 15～360 mg の単回経口投与後，約 2 時間で最高血漿中濃度到達時間（$t_{max}$）中央値に達した。QD レジメンの用量群の累積係数は，$C_{max}$ で 1.01～1.76，血漿中濃度時間曲線下面積（AUC）で 1.10～2.06 の範囲であった。曝露量（$C_{max}$，投与後時間 0 から無限大時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積［$AUC_{0-\infty}$］，投与後時間 0 から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積［$AUC_{0\,tz}$］）は用量に伴って増加した。
- 血漿中曝露量のパラメータである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投与後時間 0 から 24 までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0-24,ss}$）について事前に規定した解析を行った結果，定常状態での用量比例性が認められた。BID レジメンと QD レジメンを別々に解析したところ，いずれも定常状態のすべてのパラメータで傾き（β）の 90% CI に 1 が含まれた。
- 単回投与後の $C_{max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$は用量にほぼ比例して増加した。用量範囲全体において，用量比例性は異なる患者数や使用製剤による影響を受けた可能性がある。
- QD レジメンの用量群では，様々なパラメータの幾何変動係数（gCV）%に大きなばらつき（範囲：22.9%～75.1%）が認められた。低用量群ではばらつきが極めて大きく，gCV%は最大で 4280%であった。これは患者数が少なかったことが原因である可能性がある。
- ゾンゲルチニブは尿中にほとんど排泄されず，定常状態における累積尿中排泄率（BID レジメンでは定常状態での投与後時間 0 から 12 までの尿中排泄率［$fe_{0-12,ss}$］，QD レジメンでは定常状態での投与後時間 0 から 24 までの尿中排泄率［$fe_{0-24,ss}$］）の幾何平均（gMean）は 0.0295%～0.205%の範囲であった。

*第 Ib 相用量拡大パート*

- ゾンゲルチニブ 120 mg QD 又は 240 mg QD の単回経口投与後，$t_{max}$ の中央値は 2.07～2.17 であった。$C_{max}$ の gMean は 120 mg QD 群で 2560 nmol/L，240 mg QD 群で 4440 nmol/L であった。
- いずれの用量群でも，QD レジメンの初回投与から Day 15 までの間にゾンゲルチニブの軽度な蓄積が認められた。$C_{max}$ の gMean は 120 mg QD 投与で 3180 nmol/L，240 mg QD 投与で 4810 nmol/L であり，対応する累積係数はそれぞれ 1.28 及び 1.10 であった。

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

- 個体間変動は 36.5%～73.5%と大きかった。
- 全体として，薬物動態パラメータは様々な第 Ib 相コホートの患者集団間で同様であり，第 Ia 相パートの患者集団と同様であった。

### 3.1.2.3　安全性

患者集団

ほとんどの安全性解析は，TS を対象に実施した。第 Ia 相の安全性解析は，主要評価項目及び副次評価項目を除き，NSCLC set（TS のうち，第 Ia 相に組み入れられ，NSCLC の一次診断又は小細胞肺癌に分類されない一般的な肺がんの一次診断を有する患者と定義）を対象に実施した。第 Ia 相の主要評価項目の解析は，MTD set（第 Ia 相の TS のうち，MTD の決定のために補充されなかった患者と定義）を対象に実施した。本報告書では，第 Ia 相及び第 Ib 相のすべてのグローバルコホートの安全性データを示す。本概要では，第 Ia 相，第 Ib 相コホート 1（本申請の有効性評価の主要データ対象集団），並びに第 Ib 相コホート 3，コホート 4 及びコホート 5（本申請の有効性評価の補助データ対象集団）に焦点を当てる。Beamion LUNG-1 試験でゾンゲルチニブを投与されたすべての患者で得られた，データカットオフ（2024 年 8 月 29 日）までの安全性プロファイルの要約は，臨床的安全性の要約［CTD 2.7.4］に示す。第 Ib 相コホート 2～コホート 5 は，第 Ib 相コホート 1 の開始後に組入れを開始した。

主要評価項目及び副次安全性評価項目：MTD 及び DLT

*第 Ia 相（用量漸増パート）*

本治験の第 Ia 相の主要評価項目は，QD 及び BID 投与の MTD と，QD 及び BID 投与の MTD 評価期間中に DLT が認められた患者数であった。QD 投与の用量は 60，120，180，240，300 及び 360 mg とし，BID 投与の用量は 15，30，60，100 及び 150 mg とした。

*2023 年 3 月 9 日のデータカットオフ：*本治験の第 Ib 相での用量最適化相のための用量選択のデータカットオフ時点では，MTD 評価期間中に DLT が発現した第 Ia 相の患者はおらず，QD 及び BID のいずれの投与方法でも MTD に達しなかった。BLRM 解析の結果，検討したすべての用量で過量投与制御の基準を満たしていた。すなわち，検討されたすべての用量での DLT の発現割合が 33%を超える確率は 25%未満であった。

QD 投与で BID 投与よりも発現割合が低かった下痢を除き，第 Ia 相では，BID 投与と QD 投与間で安全性，忍容性及び曝露量に差は認められなかった。

*2023 年 9 月 15 日のデータカットオフ：*用量選択時点で実施した第 Ia 相の追加の中間解析でも MTD は特定されなかった。

*2024 年 8 月 29 日のデータカットオフ：*MTD 評価期間（サイクル 1 の 21 日間）中に MTD 評価に適格であった患者集団（MTD set）のうち，BID 投与（用量範囲：15～150 mg）で DLT が発現した患者はおらず，QD 投与（用量範囲：60～360 mg）では 2 名（4.8%）で DLT が発現した。いずれの投与方法も MTD に達しなかった。認められた DLT は，グレード 3 の下痢（240 mg QD 群）及びグレード 3 の血小板数減少（360 mg QD 群）であった。

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

第 Ia 相の副次安全性評価項目は，投与期間全体で DLT が発現した TS の患者数であった。TS の患者 121 名中，9 名（7.4%）で DLT が発現した（BID 投与：2 名［11.8%］，QD 投与：7 名［6.7%］）。2 名以上で発現した DLT は，アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加（3 名［2.5%］，180 mg QD 群，240 mg QD 群及び 360 mg QD 群で各 1 名，すべてグレード 3），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加（3 名［2.5%］，180 mg QD 群 1 名でグレード 2，240 mg QD 群及び 360 mg QD 群各 1 名でいずれもグレード 3），下痢（2 名［1.7%］，150 mg BID 群 1 名でグレード 2, 240 mg QD 群 1 名でグレード 3)及び血小板減少症/血小板数減少（240 mg QD 群及び 360 mg QD 群，いずれもグレード 3）であった。

*第Ib 相（用量拡大パート）―コホート1（本申請の有効性評価の主要データ対象集団）*

第 Ib 相コホート 1 の患者には，ゾンゲルチニブ 120 mg QD 及び 240 mg QD を投与した。投与期間全体で DLT を発現した患者数は，第 Ib 相の副次評価項目でもあった。投与期間全体で，第 Ib 相コホート 1 の 21 名（15.9%）で DLT が発現した。第 Ib 相コホート 1 の 2 名以上で発現した基本語別の DLT は，ALT 増加（9 名［6.8%］，120 mg QD 群 4 名及び 240 mg QD 群 5 名，8 名でグレード 3，240 mg QD 群の 1 名でグレード 4），AST 増加（8 名［6.1%］，120 mg QD 群 3 名及び 240 mg QD 群 5 名，6 名でグレード 3，240 mg QD 群でグレード 2 及びグレード 4 が各 1 名），好中球数減少（3 名［2.3%］，120 mg QD 群 1 名及び 240 mg QD 群 2 名，2 名でグレード 3，240 mg QD 群の 1 名でグレード 4），下痢（2 名［1.5%］，いずれも 240 mg QD 群，グレード 2 及びグレード 3 が各 1 名）及びγ - グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）増加（2 名［1.5%］，120 mg QD 群及び 240 mg QD 群各 1 名，いずれもグレード 3）であった。

有害事象

*第Ia 相（用量漸増パート）―NSCLC 患者*

QD 投与を受けた NSCLC 患者 42 名全員（100%）で少なくとも 1 件の有害事象（有害事象共通用語規準［CTCAE］グレード 1：14.3%，グレード 2：35.7%，グレード 3：40.5%，グレード 4：0.0%，グレード 5：9.5%）が認められた。全体として，QD 投与を受けた NSCLC 患者で比較的よくみられた基本語別の有害事象（患者の 20%以上）は，下痢（61.9%），貧血並びに血中クレアチニン増加（各 35.7%），高血糖（33.3%），発疹（31.0%），ALT 増加，AST 増加，低ナトリウム血症並びに悪心（各 23.8%），血中クレアチニンホスホキナーゼ（CPK）増加，COVID-19 及び爪囲炎（各 21.4%）であった。比較的よくみられたグレード 3 以上の基本語別の有害事象（患者の 5%以上）は，ALT 増加（9.5%），貧血（7.1%），AST 増加（7.1%）及び肺の悪性新生物（7.1%）であった。42 名のうち 90.5%に，治験担当医師によりゾンゲルチニブとの因果関係ありと判断された有害事象が認められた。ゾンゲルチニブとの因果関係ありと判断された，比較的よくみられた有害事象（患者の 20%以上）は，下痢（54.8%）及び発疹（23.8%）であった。患者の 5%以上で発現した治験担当医師によりゾンゲルチニブとの因果関係ありと判断されたグレード 3 以上の有害事象は，ALT 増加（7.1%）のみであった。42 名中 2 名（4.8%）でゾンゲルチニブの投与中止に至った有害事象が認められ，そのうち 1 名（2.4%）（180 mg QD 群）の有害事象は，治験担当医

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

師により治験薬との因果関係ありと判断された（グレード 3 の ALT 増加）。ゾンゲルチニブの用量減量に至った有害事象は患者の 16.7%で発現し，ゾンゲルチニブの投与中断に至った有害事象は患者の 45.2%で発現した。QD 投与では，患者の 45.2%で重篤な有害事象が発現し（死亡に至った有害事象：9.5%，入院：35.7%），そのうち 2 名（4.8%）の重篤な有害事象は，治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された。その内訳は，ALT 増加並びに AST 増加（各 2 名，4.8%），及び急性間質性肺炎（1 名，2.4%）であった。重篤な有害事象の大部分は，病勢進行又は基礎疾患であるがんの有害事象と関連していた。治験中，42 名中 5 名（11.9%）が死亡した。5 名の死亡はすべて，病勢進行又は基礎疾患であるがんの有害事象によるものであった。治験薬投与期間中，4 名（9.5%）で死亡に至った有害事象が発現した（肺の悪性新生物 3 名，低酸素性虚血性脳症 1 名）。有害事象プロファイルは，BID 投与を受けた第 Ia 相の NSCLC 患者（11 名）と同様であった。

下痢，肝機能関連の臨床検査，発疹，白血球減少症，赤血球減少症及び血小板減少症について，治験依頼者が定義した有害事象カテゴリー（UDAEC）別のゾンゲルチニブの安全性プロファイルを検討した。その結果，第 Ia 相で高用量（300 mg QD 及び 360 mg QD）を検討したことに起因する若干の差が認められたものの，より大規模な第 Ib 相コホート 1 のデータセット（以下の要約参照）の所見と同様であった。血球数減少及び発疹の有害事象の大部分は，高用量のゾンゲルチニブを投与した患者で発現した。QD 投与を受けた患者で認められた全般的な傾向は，BID 投与を受けた患者でも認められた。

*第Ib 相（用量拡大パート）―コホート1（本申請の有効性評価の主要データ対象集団）*

第 Ib 相コホート 1（132 名）では，ゾンゲルチニブ 120 mg QD 群のほぼ全員（74/75 名，98.7%）及び 240 mg QD 群の 57 名全員で有害事象が発現した。治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象は，120 mg QD 群の 96.0%，240 mg QD 群の 100.0%で発現した。ゾンゲルチニブ 120 mg QD 及び 240 mg QD 投与を受けた第 Ib 相コホート 1 の患者で比較的よくみられた有害事象は，下痢（120 mg QD 群：56.0%，240 mg QD 群：70.2%），貧血（120 mg QD 群：21.3%，240 mg QD 群：38.6%），ALT 増加（120 mg QD 群：21.3%，240 mg QD 群：33.3%），AST 増加（120 mg QD 群：22.7%，240 mg QD 群：31.6%）及び発疹（120 mg QD 群：24.0%，240 mg QD 群：14.0%）であった。多くの有害事象は CTCAE グレード 1 又はグレード 2 であったが，120 mg QD 群で 45.3%，240 mg QD 群で 61.4%の患者でグレード 3 以上の有害事象が少なくとも 1 件発現した。比較的よくみられた有害事象（いずれかの用量群の患者の 2%以上）は，ALT 増加（120 mg QD 群：9.3%，240 mg QD 群：12.3%），AST 増加（120 mg QD 群：5.3%，240 mg QD 群：8.8%），好中球数減少（120 mg QD 群：2.7%，240 mg QD 群：5.3%），リンパ球数減少（120 mg QD 群：5.3%，240 mg QD 群：3.5%），下痢（120 mg QD 群：1.3%，240 mg QD 群：5.3%），嘔吐（120 mg QD 群：2.7%，240 mg QD 群：0.0%），呼吸困難（120 mg QD 群：4.0%，240 mg QD 群：1.8%），背部痛（120 mg QD 群：2.7%，240 mg QD 群：1.8%）及び肺炎（120 mg QD 群：1.3%，240 mg QD 群：7.0%）であった。120 mg QD 群及び 240 mg QD 群で報告されたグレード 4 の有害事象は，ALT 増加（120 mg QD 群：1.3%，240 mg QD 群：3.5%），AST 増加（120 mg QD 群：0.0%，240 mg QD

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

群：3.5%），好中球数減少，胆汁うっ滞，免疫性血小板減少症並びに亜急性肝不全（120 mg QD 群：各 0.0%，240 mg QD 群：各 1.8%），及び急性腎障害，高トランスアミナーゼ血症並びに薬物性肝障害の疑い（120 mg QD 群：各 1.3%，240 mg QD 群：各 0.0%）であった。ゾンゲルチニブ 120 mg QD 及び 240 mg QD 投与を受けた第 Ib 相コホート 1 の患者で，治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された比較的よくみられた有害事象（全グレード）は，下痢（120 mg QD 群：50.7%，240 mg QD 群：64.9%），ALT 増加（120 mg QD 群：20.0%，240 mg QD 群：28.1%），AST 増加（120 mg QD 群：21.3%，240 mg QD 群：24.6%），発疹（120 mg QD 群：21.3%，240 mg QD 群：12.3%）及び貧血（120 mg QD 群：12.0%，240 mg QD 群：17.5%）であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は低かった（120 mg QD 群：2.7%，240 mg QD 群：3.5%）。その内訳は，ALT 増加（120 mg QD 群：1.3%，240 mg QD 群：1.8%），免疫性血小板減少症（120 mg QD 群：0.0%，240 mg QD 群：1.8%），及び AST 増加，血中アルカリホスファターゼ(ALP）増加，GGT 増加並びに発熱（120 mg QD 群：各 1.3%，240 mg QD 群：各 0.0%）であった。治験薬の用量減量に至った有害事象は，120 mg QD 群の患者の 5.3%，240 mg QD 群の患者の 17.5%で認められ，そのうち 2 名以上で認められた有害事象は，AST 増加（120 mg QD 群：2.7%，240 mg QD 群：7.0%），ALT 増加（120 mg QD 群：2.7%，240 mg QD 群：5.3%）及び下痢（120 mg QD 群：0.0%，240 mg QD 群：3.5%）であった。治験薬の投与中断に至った有害事象は，120 mg QD 群の患者の 30.7%，240 mg QD 群の患者の 45.6%で認められ，そのうち比較的よくみられた有害事象（いずれかの用量群で 2 名以上）は ALT 増加，AST 増加（120 mg QD 群：各 2.7%，240 mg QD 群：各 7.0%），駆出率減少（120 mg QD 群：2.7%，240 mg QD 群：5.3%），下痢（120 mg QD 群：1.3%，240 mg QD 群：5.3%），発熱（120 mg QD 群：1.3%，240 mg QD 群：3.5%），発疹（120 mg QD 群：4.0%，240 mg QD 群：0.0%），悪心（120 mg QD 群：0.0%，240 mg QD 群：3.5%）及び嘔吐（120 mg QD 群：2.7%，240 mg QD 群：0.0%）であった。

重篤な有害事象は，120 mg QD 群の患者の 36.0%，240 mg QD 群の患者の 54.4%で報告され，重篤な有害事象の大部分は病勢進行又は基礎疾患であるがんの有害事象と関連していた。治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された重篤な有害事象は，120 mg QD 群の患者の 4.0%，240 mg QD 群の患者の 12.3%で発現し，ALT 増加（120 mg QD 群：4.0%，240 mg QD 群：3.5%），AST 増加（120 mg QD 群：2.7%，240 mg QD 群：3.5%）及び好中球数減少（120 mg QD 群：0.0%，240 mg QD 群：3.5%）は 2 名以上で報告された。重篤な有害事象が発現した第 Ib 相コホート 1（両用量群）の患者の 43.9%のうち，7 名（第 Ib 相コホート 1 の全体集団の 5.3%）で，入院若しくは入院の延長を要する，又は生命を脅かすと考えられる，治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された重篤な有害事象が 1 件以上発現した［CTD 5.3.5.2-30_1479-0001 試験_VV-CLIN-400081_Section 2.3］。その内訳は，ALT 増加並びに AST 増加（各 2 名，120 mg QD 群及び 240 mg QD 群），高トランスアミナーゼ血症並びに DILI の疑い（いずれも同じ患者，120 mg QD 群），及び免疫性血小板減少症，胆汁うっ滞，亜急性肝不全，肝不全並びに好中球数減少（各 1 名，240 mg QD 群）であった。治験期間中に第 Ib 相コホート 1 の患者 132 名中 12 名（9.1%）が死亡したが，いずれも病勢進行又は基礎疾患であるがんの有害事象により死亡に至ったものであった。その内訳は，120 mg QD 群 5 名（6.7%）及び 240 mg QD 群 7 名（12.3%）であった。

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

UDAEC 別にゾンゲルチニブの安全性プロファイルを検討した結果，以下が確認された。

- 第 Ib 相コホート 1 の患者 132 名で認められた主な UDAEC は，胃腸毒性（120 mg QD 群：全グレード 73.3%，グレード 3 以上 5.3%，240 mg QD 群：全グレード 77.2%，グレード 3 以上 5.3%）（主な基本語は下痢［120 mg QD 群：全グレード 57.3%，グレード 3 以上 1.3%，240 mg QD 群：全グレード 70.2%，グレード 3 以上 5.3%］），肝機能関連の臨床検査（主な有害事象は ALT 増加及び AST 増加）（120 mg QD 群：全グレード 33.3%，グレード 3 以上 9.3%，240 mg QD 群：全グレード 43.9%，グレード 3 以上 14.0%），発疹（120 mg QD 群：全グレード 33.3%，グレード 3 以上 1.3%，240 mg QD 群：全グレード 35.1%，グレード 3 以上 0.0%）及び血液毒性（主に血球数減少）（120 mg QD 群：全グレード 46.7%，グレード 3 以上 9.3%，240 mg QD 群：全グレード 54.4%，グレード 3 以上 12.3%）であった。
- 高グレードの事象（120 mg QD 群及び 240 mg QD 群でそれぞれグレード 3 以上の事象）が認められたその他の UDAEC は，白血球減少症（120 mg QD 群：8.0%，240 mg QD 群：8.8%），赤血球減少症（基本語は貧血のみ）（120 mg QD 群：0.0%，240 mg QD 群：1.8%），皮膚障害（120 mg QD 群：2.7%，240 mg QD 群：3.5%），疲労（120 mg QD 群：0.0%，240 mg QD 群：3.5%），急性腎不全（120 mg QD 群：1.3%，240 mg QD 群：0.0%）及び心不全（120 mg QD 群：2.7%，240 mg QD 群：0.0%）であった。

特定の患者集団を対象としたサブグループ解析では，主な有害事象カテゴリー，比較的よくみられた特定の有害事象，主な UDAEC 及び臨床的に意義があると考えられる臨床検査値の変化のそれぞれの，患者での発現割合を比較した。これらの解析は，サブグループ内の患者数にばらつきがあること，及び患者数が少ないことによるデータの限界がある。したがって，結果は慎重に解釈すべきである。以下に示す要約では，生物学的に妥当で，サブグループのカテゴリー間で一貫性のある差に着目しているが, それ以外の差は小さいか, 患者集団で予想されるものであった。120 mg QD と 240 mg QD の両用量群で傾向はおおむね一致したため，特に記載しない限り，合計（全体）の割合として示す。すべての安全性解析を通じて，サブグループのカテゴリー間で一貫した差がみられたサブグループは，免疫チェックポイント阻害薬（ICI）による治療歴（ICI による治療歴なし vs. ゾンゲルチニブの投与前 90 日以内に ICI による治療歴あり），人種（アジア人 vs. 非アジア人）及び性別（女性 vs. 男性）であった。前回の ICI 治療からの期間のサブグループでは，ゾンゲルチニブの投与前 90 日以内に ICI 治療を受けた患者は，ICI 治療歴のない患者と比較して，グレード 3 以上の有害事象（ICI による治療歴なし：41.9% vs. ゾンゲルチニブの投与前 90 日以内に ICI による治療歴あり：58.3%，以下同順），重篤な有害事象（38.7%，48.3%），治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された重篤な有害事象（3.2%, 13.3%），発熱（0.0%, 23.3%），発疹（9.7%, 26.7%）及び肝毒性（主に AST 増加［12.9% ，38.3%］及び ALT 増加［12.9%, 36.7%］）の発現割合患者が高く, 臨床検査値も同様の傾向であった。人種のサブグループ間では，アジア人患者は非アジア人患者と比較して重篤な有害事象（240 mg QD 群，アジア人：57.6%，非

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

アジア人 46.6%，以下同順），血液毒性（両用量群，貧血［35.6%，17.9%］，UDAEC の白血球減少症［38.4%，5.1%］）及び肝毒性（120 mg QD 群，AST 増加［25.0%，16.7%］及び ALT 増加［25.0%，12.5%］）の発現割合患者が高く，臨床検査値についても同様の傾向であった。性別のサブグループでは，女性は男性と比較して治験薬投与の中断に至った有害事象の発現割合患者が高かった（女性：44.7%，男性：26.8%）。また，女性の方が，発熱（女性：21.1%，男性：5.4%），発疹（女性：26.3%，男性：10.7%），下痢（120 mg QD 群のみ，女性：66.7%，男性：33.3%）及び肝毒性（120 mg QD 群のみ，AST 増加［女性：29.4%，男性：8.3%］及び ALT 増加［女性：27.5%，8.3%］）の発現割合患者が高く，臨床検査値も同様の傾向であった。

患者の安全性に関する様々なパラメータを評価するため，PRO も評価した。患者報告による症候性の有害事象（選択した PRO-CTCAE 項目）の発現割合並びに重症度，及び全体的な副作用の影響の評価（EORTC IL46）から，ゾンゲルチニブの忍容性は良好であることが示された。

第 Ib 相コホート 1 の患者の全体的な有害事象の要約を表 3.1.2.3: 1 に示す。

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

表 3.1.2.3: 1 有害事象の要約，第 Ib 相コホート 1—TS

| | Zongertinib | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 120 mg QD | | 240 mg QD | | Total QD | |
| | N | % | N | % | N | % |
| Number of patients | 75 | 100.0 | 57 | 100.0 | 132 | 100.0 |
| Patients with: | | | | | | |
| Any AE | 74 | 98.7 | 57 | 100.0 | 131 | 99.2 |
| Investigator-defined zongertinib-related AEs | 72 | 96.0 | 57 | 100.0 | 129 | 97.7 |
| Protocol-specified AEs of special interest (AESI) | 11 | 14.7 | 15 | 26.3 | 26 | 19.7 |
| AEs leading to dose reduction of zongertinib | 4 | 5.3 | 10 | 17.5 | 14 | 10.6 |
| AEs leading to interruption of zongertinib | 23 | 30.7 | 26 | 45.6 | 49 | 37.1 |
| AEs leading to discontinuation of zongertinib | 2 | 2.7 | 2 | 3.5 | 4 | 3.0 |
| Related AEs leading to discontinuation of zongertinib | 2 | 2.7 | 2 | 3.5 | 4 | 3.0 |
| DLTs | 8 | 10.7 | 13 | 22.8 | 21 | 15.9 |
| SAEs[1, 2] | 27 | 36.0 | 31 | 54.4 | 58 | 43.9 |
| Death | 5 | 6.7 | 5 | 8.8 | 10 | 7.6 |
| Life-threatening | 2 | 2.7 | 1 | 1.8 | 3 | 2.3 |
| Disability of permanent damage | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Hospitalization (initial or prolonged) | 18 | 24.0 | 29 | 50.9 | 47 | 35.6 |
| Congenital anomaly or birth defect | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 |
| Other serious (important medical events) | 10 | 13.3 | 7 | 12.3 | 17 | 12.9 |
| Worst CTCAE grade | | | | | | |
| Grade 1 | 15 | 20.0 | 4 | 7.0 | 19 | 14.4 |
| Grade 2 | 25 | 33.3 | 18 | 31.6 | 43 | 32.6 |
| Grade 3 | 28 | 37.3 | 27 | 47.4 | 55 | 41.7 |
| Grade 4 | 1 | 1.3 | 3 | 5.3 | 4 | 3.0 |
| Grade 5[3] | 5 | 6.7 | 5 | 8.8 | 10 | 7.6 |

AE：有害事象，AESI：特に注目すべき有害事象，CTCAE：有害事象共通用語規準，DLT：用量制限毒性，QD：1 日 1 回，SAE：重篤な有害事象，TS：治験薬を投与された集団
各用量群のすべての患者を分母として発現割合を算出した。
1 複数の重篤性基準に該当する重篤な有害事象患者を発現する患者がいる可能性がある。重篤性基準には，死亡に至るもの，生命を脅かすもの，障害又は永続的な損傷，入院が必要なもの，先天異常・先天性欠損を来すもの，及びその他の重篤なもの（医学的に重大な事象）が含まれた。
2 重篤な有害事象の大部分は病勢進行と関連していた。10 名（7.6%）で発現した重篤な有害事象は，ゾンゲルチニブ投与との因果関係ありと判断された。第 Ib 相コホート 1 の全患者（両用量群）のうち，7 名（5.3%）で，入院若しくは入院期間の延長を要する，又は生命を脅かすと考えられる，治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された重篤な有害事象が少なくとも 1 件発現した。
3 グレード 5 の有害事象はすべて病勢進行と関連していた。
引用元：CTD 5.3.5.2-01_1479-0001 試験_c41347760_Table 15.3.2.1.1: 1，15.3.2.1.2: 6，CTD 5.3.5.2-30_1479-0001 試験_VV-CLIN-400081_Section 2.3

*第 Ib 相（用量拡大パート）—コホート 3，コホート 4 及びコホート 5（本申請の有効性評価の補助データ対象集団）*

第 Ib 相コホート 3 では 29 名，コホート 4 では 31 名，コホート 5 では 39 名が治験薬の投与を受けた。これらの補助コホートの有害事象プロファイルは，第 Ib 相コホート 1 の患者で認められたものと同様であったが，一部の有害事象については，全体的な発現割合が第 Ib 相コホート 3，コホート 4 及びコホート 5 の患者でより低かった。この発現割合患者の差は，第 Ib 相コホート 3，コホート 4 及びコホート 5 の患者の曝露期間の中央値が第 Ib 相コホート 1 の患者よりも短かった

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

ことに起因する可能性がある。治験中，第 Ib 相コホート 3 では 29 名中 3 名（10.3%），コホート 4 では 31 名中 2 名（6.5%），コホート 5 では 39 名中 8 名（20.5%）が死亡した。これらのすべての患者の死亡は，病勢進行又は基礎疾患であるがんの有害事象によるものであった。

*Beamion LUNG-1 試験でゾンゲルチニブを投与したすべての患者*

有害事象の要約は，臨床的安全性の概要［CTD 2.7.4_2.1.1 項］に示す。

臨床検査

*第 Ia 相（用量漸増パート）―NSCLC 患者*

QD 投与を受けた一部の患者で，投与期間中に，臨床的に意義がある可能性のある臨床検査結果が得られた。その内訳は，リンパ球（70.6%），好中球（11.8%）及び白血球（16.7%）の低値であった。臨床検査結果は，UDAEC の血液毒性とおおむね同様であり，ほとんどがグレード 1 又はグレード 2 であり，グレード 3 は 11.3%であった。AST（11.9%），ALT（19.0%）及び血中ビリルビン（9.5%）の増加が認められた。QD 投与を受けた患者の 6.7%で血中クレアチニンの増加が認められた。BID 投与を受けた患者の臨床検査結果は，この群の患者数が少なかったことを考慮すると，同様であると考えられる。

*第 Ib 相（用量拡大パート）―コホート 1（本申請の有効性主要データ対象集団）*

第 Ib 相コホート 1 で投与を受けた患者のうち，一部の患者で臨床的に意義がある可能性のある肝機能パラメータの上昇が認められた（AST［11.4%］，ALT［13.6%］，血中ビリルビン［10.6%］）。3 名の患者で Hy's law 症例の基準に該当する臨床検査結果が認められたが，いずれの患者も肝酵素上昇の原因となるその他の背景因子を有していた。さらに，リンパ球（37.3%），好中球（16.0%）及び白血球（19.7%）低値も認められ，これらの発現割合は低グレードの血球数減少の有害事象とおおむね同様であった。臨床的に意義がある可能性のある血中クレアチニン増加が，治験薬を投与されたすべての患者の 6.9%で認められ，同様にクレアチニンクリアランス低値（39.1%）も認められた。臨床的に意義がある可能性のある赤血球及びヘモグロビン低値が，それぞれ患者の 8.3%及び 18.9%で認められた。治験薬を投与されたすべての患者のうち，臨床的に意義がある可能性のある電解質濃度の異常が少なくとも 1 つ認められた患者の割合は，カルシウム低値（5.3%）及びリン低値（12.2%）を除き，5%未満であった。下痢及び/又は嘔吐が電解質の不均衡に寄与した可能性がある。臨床検査値の傾向は，120 mg QD と 240 mg QD の両用量群で同様であった。

*第 Ib 相（用量拡大パート）―コホート 3，コホート 4 及びコホート 5（本申請の有効性評価の補助データ解析対象集団）*

第 Ib 相コホート 3，コホート 4 及びコホート 5 の臨床検査結果は，第 Ib 相コホート 1 の臨床検査結果と同様であった。

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

*Beamion LUNG-1 試験でゾンゲルチニブを投与したすべての患者*

臨床検査の要約は，臨床的安全性の概要［CTD 2.7.4_3 項］に示す。

バイタルサイン

*第 Ia 相（用量漸増パート）―NSCLC 患者*

本治験の第 Ia 相に参加した患者のバイタルサインの要約より，用量全体を通じて，及び BID と QD の両投与方法で，バイタルサインのベースラインからの一貫した変化は認められなかった。これには，収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，体温，体重，及び左室駆出率の平均値及び中央値の評価が含まれた。全体として，ゾンゲルチニブ QD 投与のすべての用量を通じて，ゾンゲルチニブ投与を受けた NSCLC 患者のうち 10 名（23.8%）は治験薬投与中のいずれかの時点で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（ECOG PS）スコアが改善（ベースライン時の 1 から 0 に改善）し，7 名（16.7%）は投与中に ECOG PS スコアがベースライン時のスコアから悪化した。

*第 Ib 相（用量拡大パート）―コホート 1（本申請の有効性評価の主要データ対象集団）*

収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，体温，体重，及び左室駆出率の平均値及び中央値の評価では，ベースラインからの顕著な変化は認められなかった。第 Ib 相コホート 1 でゾンゲルチニブを投与した 132 名のうち，28 名（21.2%）は投与中のいずれかの時点で ECOG PS スコアが改善（ベースラインの 1 から 0 に改善，120 mg QD 群：17.3%，240 mg QD 群：26.3%）し，39 名（29.5%）は投与中に ECOG PS スコアがベースライン時のスコアから悪化した（120 mg QD 群：26.7%，240 mg QD 群：33.3%）。

*第 Ib 相（用量拡大パート）―コホート 3，コホート 4 及びコホート 5（本申請の有効性評価の補助データ対象集団）*

第 Ib 相コホート 3，コホート 4 及びコホート 5 のバイタルサインデータは，第 Ib 相コホート 1 のバイタルサインデータと同様であった。ECOG PS 推移のデータは，コホート間でほぼ同様であった。

*Beamion LUNG-1 試験でゾンゲルチニブを投与したすべての患者*

バイタルサインデータの要約は，臨床的安全性の概要［CTD 2.7.4_4 項］に示す。

心電図

第 Ia 相及び第 Ib 相コホート 1 で，臨床的に意義のある心電図所見がみられた患者はほとんどいなかった。第 Ia 相の 1 名（120 mg QD 群）及び第 Ib 相コホート 1 の 1 名（240 mg QD 群）では，Fridericia 補正法による補正 QT 間隔（QTcF 間隔）の注目すべき所見が認められた。第 Ia 相の 5 名（4.1%）及び第 Ib 相コホート 1 の 1 名（0.8%）で心電図 QT 延長の有害事象が発現した。

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

第 Ib 相コホート 3，コホート 4 及びコホート 5 の心電図データは，第 Ib 相コホート 1 の心電図データと同様であった。

血漿中ゾンゲルチニブ濃度と QTcF 間隔（又は心拍数［HR］，又は QT 間隔）とのベースラインからの変化量の関係を，時間の一致する血漿中濃度及び対応する心電図データが得られたすべての患者のデータを併合し，ランダムな傾き及び切片を用いた線形混合効果モデルを適用して検討した。すべての用量群について，Day 1 及び定常状態での gMean $C_{max}$ 値が得られる時点での QTcF 間隔のベースラインからの平均変化量の予測値をプロットした。Day 1 でのベースラインからの QTcF 変化量の予測平均値は，最大で 2.1 msec（両側 90% CI の上限値は最大で 3.4 msec），定常状態については 3.2 msec（両側 90% CI の上限値は最大で 5.1 msec）であった。両側 90% CI の上限は，すべての用量群で 10 msec（医薬品規制調和国際会議［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。HR については，Day 1 での HR のベースラインからの平均変化量の予測値は，最大で 4.0 回/分（両側 90% CI の上限値は最大で 5.1 回/分），定常状態については 7.2 回/分（両側 90% CI の上限値は最大で 8.8 回/分）であった。これらのデータから，検討した曝露量において，ベースラインと投与期間中との間で，QTcF 間隔又は HR に臨床的に意義のある変化は認められなかったことが示された。このことは，検討したすべての用量群において，ゾンゲルチニブが臨床的に問題となる QT/QTcF 間隔の延長又は HR への影響を示さないという結論を裏付けるものである。

#### 3.1.2.4　　まとめ

以上のデータから，ゾンゲルチニブの 120 mg QD 及び 240 mg QD の有効性及び安全性を裏付ける確固としたエビデンスが得られた。第 Ib 相コホート 1（本申請の有効性評価の主要データ対象集団）の ORR は，120 mg QD 群で 70.7%（95% CI：59.6，79.8），240 mg QD 群で 80.7%（95% CI：68.7，88.9）であり，奏効が持続したこと（6 カ月時点での Kaplan-Meier 法による DOR の推定値は，120 mg QD 群で 73%［95% CI：56，84］，240 mg QD 群で 76%［95% CI：60，86］）から，ゾンゲルチニブは，HER2 変異を有し，全身治療の治療歴がある，進行，切除不能又は転移性 NSCLC 成人患者に対して確固としたベネフィットを示す。早期に開始した第 Ia 相の補助データでは，ORR は 43.4%（NSCLC 患者 53 名中 23 名，非 CNS 病変，RECIST 第 1.1 版，95% CI：31.0，56.7），DOR 中央値は，Kaplan-Meier 法による推定値で 15.80 カ月（95% CI：6.93，NC）であった。CNS 病変に安定した脳転移を有する患者（第 Ib 相コホート 1 の 120 mg QD 群で ORR=37.0%，95% CI：21.5，55.8，第 Ib 相コホート 1 の 240 mg QD 群で ORR=40.0%，95% CI：23.4，59.3）及び活動性の脳転移（第 Ib 相コホート 4 の 120 mg QD 群で ORR=26.7%，95% CI：14.2，44.4）を有する患者でも，RANO-BM に基づく有効性が認められた。さらに，120 mg QD 投与では，TKD 変異以外の HER2 変異を有する患者（コホート 3）の 12 名中 5 名（41.7%）で奏効が認められ，HER2 を標的とした ADC による治療歴がある患者（コホート 5）の ORR は，41.9%（95% CI：26.4，59.2）であった。

ゾンゲルチニブで認められた有害事象は管理可能であり，おおむね可逆的である。比較的よくみられた有害事象（下痢，肝酵素上昇，貧血，発疹）は，ほとんどが低グレードで，治療が不要で

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

あるか，治療又は治験薬の投与中断により回復した。発現割合が低かった有害事象は，ほとんどが低グレードで，治療は不要であった。治験全体を通して，治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は低く，ベネフィットが認められる限り投与を継続できた。

さらに，治験担当医師によりゾンゲルチニブとの因果関係ありと判断された死亡は認められなかった。したがって，特に疾患の重篤度並びに生命を脅かす性質，及び臨床診療でその他の治療選択肢が少ないことを考慮すると，安全性プロファイルは管理可能であり，許容可能であると考えられる。

結論として，HER2（ERBB2）変異を有する，全身治療の治療歴がある，進行，切除不能又は転移性 NSCLC 成人患者の治療に対するゾンゲルチニブ 120 mg QD 及び 240 mg QD のベネフィット・リスクプロファイルは良好である。