第 2 部 CTD の概要

JAN あるいは販売名：	ネランドミラスト
剤形・含量：	フィルムコート錠 ・ 9 mg，18 mg
文書名：	2.6.4 薬物動態試験の概要文
文書作成日：	7 April 2026

Proprietary confidential information
© 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies. All rights reserved.
This document may not - ∞ull or in part - be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission

目　次

目　次 2
略号一覧表 5
1.　まとめ 6
2.　分析法 11
2.1　非標識体 11
2.1.1　ラット血漿中ネランドミラスト及び BI 764333 定量法 12
2.1.2　ミニブタ血漿中ネランドミラスト及び BI 764333 定量法 15
2.1.3　サル血漿中ネランドミラスト及び BI 764333 定量法 16
2.1.4　マウス血漿中ネランドミラスト及び BI 764333 定量法 17
2.1.5　ウサギ血漿中ネランドミラスト定量法 20
2.2　標識体 21
3.　吸収 22
3.1　*In vitro* での吸収 22
3.2　*In vitro* での薬物トランスポーターによる基質認識性 22
3.3　*In vivo* での吸収 23
3.3.1　単回投与時の薬物動態 23
3.3.1.1　血漿中薬物動態パラメータ 23
3.3.1.2　マウス 26
3.3.1.3　ラット 27
3.3.1.4　ミニブタ 27
3.3.1.5　サル 28
3.3.2　トキシコキネティクス 28
3.3.2.1　マウス 28
3.3.2.2　ラット 29
3.3.2.3　ウサギ 30
3.3.2.4　ミニブタ 30
3.3.2.5　サル 30
4.　分布 32
4.1　血漿タンパク結合 32
4.2　血球移行 32
4.2.1　*In vitro* 32
4.2.2　*Ex vivo* 32
4.3　定量的全身オートラジオグラフィー 33
4.3.1　有色ラット 33
4.3.2　白色ラット 34
4.3.3　ラットでの胎盤移行 36

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

5. 代謝 38
5.1 *In vitro* 代謝 38
5.1.1 *In vitro* 代謝安定性 38
5.1.2 ヒト肝細胞での代謝 38
5.2 *In vivo* 代謝 39
5.2.1 マウス 39
5.2.2 ラット 40
5.2.3 ミニブタ 40
5.2.4 サル 41
5.2.5 ヒト 42
5.3 代謝酵素の同定 47
5.3.1 酸化に関与するチトクローム P450 の同定 47
5.3.2 グルクロン酸抱合に関与するウリジンニリン酸グルクロン酸転移酵素の同定 47
5.3.3 キラル反転に関与するチトクローム P450 の同定 48
5.4 酵素誘導及び阻害 49
5.4.1 チトクローム P450 誘導 50
5.4.2 チトクローム P450 阻害 51
5.4.3 チトクローム P450 不活性化 52
5.4.4 ウリジンニリン酸グルクロン酸転移酵素阻害 52
5.5 トランスポーター阻害 53
6. 排泄 54
6.1 単回投与後の排泄 54
6.1.1 マウス 54
6.1.2 ラット 55
6.1.3 ミニブタ 55
6.1.4 サル 55
6.1.5 ヒト 56
6.2 授乳ラットの乳汁排泄 56
7. 薬物動態学的薬物相互作用 57
8. その他の薬物動態試験 58
8.1 ラットでの PD 1420 の薬物動態 58
8.2 *In vivo* でのキラル反転率 58
8.2.1 マウス 59
8.2.2 ラット 60
8.2.3 妊娠ウサギ 60
8.2.4 ミニブタ 60
8.2.5 サル 61
8.2.6 ヒト 61
8.3 ピルフェニドンによるチトクローム P450 3A4 誘導 61

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies
9. 考察及び結論 63
10. 図表 67
11. 参考文献 68

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

略号一覧表

ADME	absorption, distribution, metabolism, excretion	吸収，分布，代謝，排泄
AUC	area under the plasma (or tissue) concentration-time curve	血漿（又は組織）中濃度-時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
Caco-2	human colonic adenocarcinoma cell line	ヒト結腸癌由来細胞株
C_{BC}/C_P	concentration ratio of drug-related radioactivity between blood cell and plasma	血球対血漿中濃度比
C_{max}	maximum measured concentration in plasma	最高血漿中濃度
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
EDTA	ethylenediaminetetraacetic acid	エチレンジアミン四酢酸
f_u	fraction unbound in plasma	血漿中での非結合型分率
GLP	good laboratory practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
hAAG	human α-1-acid glycoprotein	ヒト α1-酸性糖タンパク質
HEK	human embryonic kidney	ヒト胎児腎
HSA	human serum albumin	ヒト血清アルブミン
IC_{50}	half-maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
K_i	inhibition constant determined *in vitro*	*in vitro* 阻害定数
K_m	Michaelis-Menten constant	ミカエリス定数
LC-MS/MS	liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析法
LSC	liquid scintillation counting	液体シンチレーションカウンター
MATE	multidrug and toxic compound extrusion	多剤排出輸送体
MRHD	maximum recommended human dose	最大推奨臨床用量
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
OAT	organic anion transporter	有機アニオン輸送体
OATP	organic anion transporter polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオン輸送体
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
PXR	pregnane X receptor	プレグナン X 受容体
QWBA	quantitative whole-body autoradiography	定量的全身オートラジオグラフィー
rCYP	recombinant cytochrome P450	組換え発現チトクローム P450
rUGT	recombinant uridine diphosphate glucuronosyltransferase	組換え発現ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
$t_{1/2}$	terminal half-life	終末相の消失半減期
t_{max}	time to reach maximal concentration	最高濃度到達時間
UGT	uridine diphosphate glucuronosyltransferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
V_{ss}	apparent volume of distribution at steady state	定常状態における見かけの分布容積

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1. まとめ

ネランドミラスト（Boehringer Ingelheim コード番号 : BI 1015550）の吸収，分布，代謝及び排泄（ADME），並びに薬物動態学的薬物相互作用の可能性を *in vitro* 及び *in vivo* 試験で評価した。

ネランドミラストは構造内に不斉硫黄原子を有する *R*-エナンチオマーである。非臨床薬物動態試験では，被験物質にネランドミラスト及び光学異性体である PD 1420（*S*-エナンチオマー）を用いた。必要に応じてキラル分離可能な分析法を用いてネランドミラストと PD 1420 を分離して分析した。

吸収

ネランドミラストは，ヒト結腸癌由来細胞株（Caco-2）における *in vitro* での見かけの膜透過係数（>20×10^{-6} cm/sec）より，経口投与後の吸収は良好であると予想された。Caco-2 細胞を用いた *in vitro* 試験の結果より，ネランドミラストは P-糖タンパク質（P-gp）の基質であり，乳癌耐性タンパク質（BCRP）の基質ではない。ヒト胎児腎（HEK）293 細胞を用いた *in vitro* 試験の結果より，ネランドミラストは肝臓及び腎臓に発現するヒト主要取込みトランスポーターの基質ではない。したがって，P-gp 活性を変化させる薬物の併用によって，ネランドミラストの吸収及び血漿中曝露量が影響を受ける可能性がある。

マウス，ラット，ミニブタ及びサルにおけるネランドミラストの血漿中薬物動態は，クリアランスが低く，定常状態における見かけの分布容積（V_{ss}）が中程度，絶対的バイオアベイラビリティが中程度から高かった。ヒト及び動物におけるネランドミラストの絶対的バイオアベイラビリティはヒトで高く（73%），動物では中程度から高かった（48%～87%）ことから，消化管からの吸収は良好であると考えられた。雌雄マウス，ラット及びサルにネランドミラストを反復経口投与したとき，血漿中の曝露量に大きな変化はなかったが，雌雄ミニブタでは反復経口投与により血漿中曝露量が増加した。ネランドミラストの血漿中曝露量は，ミニブタ又はサルでは性差がみられなかったが，ラットでは雄よりも雌で高く，マウスでは雌よりも雄で高かった。

分布

[^{14}C]ネランドミラストの血漿中での非結合型分率（f_u）の平均値は，マウス，ラット，ウサギ，ミニブタ，サル及びヒトでそれぞれ 22.9%，11.9%，4.0%，37.5%，34.6%及び 23.1%であった。評価した濃度範囲では，ウサギ，ミニブタ，サル及びヒト血漿中における[^{14}C]ネランドミラストの血漿タンパク結合の飽和は認められなかったが，マウス及びラット血漿中では[^{14}C]ネランドミラストの濃度上昇に伴い f_u が増加した。*In vitro* でのラット，ミニブタ及びヒト血液中における[^{14}C]ネランドミラストの血球対血漿中濃度比（C_{BC}/C_P）は 0.39～0.80 であり，中程度であった。[^{14}C]ネランドミラストを投与したマウス及びサルから採取した血液を用いて，放射能の赤血球分配を *ex vivo* で評価したところ，C_{BC}/C_P は投与後の時間経過に伴い増加する傾向が認められた。

白色及び有色ラットに[^{14}C]ネランドミラストを経口投与したとき，放射能は全身組織へ広範に分布した。中枢神経系でのネランドミラスト関連放射能濃度は検出可能であったが低く，血液中の放射能濃度の最大 7%であった。有色ラットでは，メラニン含有眼組織に対する放射能の親和性

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

は中程度（消失半減期［$t_{1/2}$］：60 時間）であったが，皮膚のメラニンに対する放射能の親和性は高くなかった（$t_{1/2}$：7 時間）。妊娠ラットにおいて胎盤へのネランドミラスト関連放射能の組織分布を評価したところ，胎盤への放射能の分布は中程度であることが示された。妊娠 12～14 日目の胎児中放射能濃度及び 18～20 日目の胎児組織中放射能濃度は，母動物の血液中放射能濃度のそれぞれ 0.17～0.29 倍及び 0.060～0.43 倍であり，低かった。

代謝

In vitro でのヒト肝細胞中の，並びに *in vivo* での動物及びヒトへの経口投与後のネランドミラストの代謝及び代謝物の生成を評価した。ネランドミラストは複数の経路を介して代謝され，評価した動物種間で類似した。同定された主な代謝経路は，酸化，グルクロン酸抱合及び N-脱アルキル化であった。スルホキシド還元はネランドミラストの *in vivo* 投与後にのみ観察され，この反応はヒト肝細胞を用いた *in vitro* では認められなかった。チトクローム P450（CYP）3A は，ヒトでネランドミラストの肝代謝クリアランスの約 70%に寄与すると推定された。また，CYP3A は薬物関連物質総曝露量の 10%を超えるヒト代謝物である BI 764333（M480(4)）の生成に関与すると考えられた。健康男性被験者にネランドミラスト 12 mg を 1 日 2 回, 14 日間投与したとき, BI 764333 は定常状態におけるヒト血漿中の総薬物関連物質の 12.5%であった。グルクロン酸抱合による M624(1)の生成は，ヒトでのネランドミラストの副次的な代謝経路である。治療濃度において，ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素（UGT）1A3，UGT1A8，UGT1A9，UGT2B4 及び UGT2B7 を含む複数の UGT 分子種がネランドミラストのグルクロン酸抱合に寄与していると考えられた。

健康男性被験者に[^{14}C]ネランドミラストを単回経口投与したときの血漿, 尿及び糞中から 18 種類の代謝物が同定された。これらの代謝物は，主に酸化，グルクロン酸抱合，スルホキシド還元及び N-脱アルキル化により生成された。血漿中ではネランドミラストが主要な薬物関連物質であり，総放射能の血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}36}$）の約 51%であった。血漿中で最も多い代謝物はグルクロン酸抱合体である M624(1)，並びに酸化代謝物である BI 764333 及び CD 6352（M464(7)）であった。M624(1)，BI 764333 及び CD 6352 は，単回投与後の血漿中総放射能量のそれぞれ 16%，7.1%及び 5.1%であった。尿中ではネランドミラストが主な薬物関連物質であり，投与放射能量の 14%であった。尿中で最も多く認められた代謝物は M624(1)及び三酸素付加代謝物である M496(3)であった。糞中で最も多く認められた薬物関連物質は CD 6352 であり，投与放射能量の 16%であった。次いで糞中で多く認められた薬物関連物質はネランドミラスト及びスルホキシド還元された BI 764334 であり，投与放射能量のそれぞれ 12.6%及び 8.4%であった。

ヒト及び動物において，ネランドミラストの不斉中心の硫黄原子を含むスルホキシド基で代謝が起こるため, キラル分離が可能な分析法により *in vivo* におけるキラル反転の可能性を評価した。臨床試験の血漿試料を用いてネランドミラスト及び PD 1420 の血漿中濃度を分析した。血漿中で PD 1420 が同定されたことから，ヒトでは代謝によってキラル反転が起こることが確認された。PD 1420 は健康男性被験者に[^{14}C]ネランドミラストを単回経口投与したときの血漿中総放射能量の 3.3%であった。ネランドミラストのキラル反転は，スルホキシド基の還元により BI 764334 が生成することから起こる。ネランドミラストをヒト肝細胞と *in vitro* でインキュベーションしたと

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

きには BI 764334 が同定されなかったことから，*in vitro* では肝臓に発現する酵素を介して生成されない。ヒトにネランドミラストを単回経口投与後 6 時間の血漿中に初めて PD 1420 が低濃度で検出されたことから，BI 764334 は腸内細菌によって生成された可能性が高い。ヒトにおいて BI 764334 は主に CYP3A により酸化され，PD 1420 又はネランドミラストを生成する。

ヒトで確認された代謝物はすべて，動物でも確認された。マウス，ラット，ミニブタ及びサルに[^{14}C]ネランドミラストを経口投与したとき，採取した血漿，尿，糞及び胆汁中にネランドミラストの各種代謝物が同定された。マウスではネランドミラストは主に酸化によって代謝され，ラット，ミニブタ及びサルでは主に酸化，グルクロン酸抱合及びN-脱アルキル化によって代謝された。ラット，ミニブタ及びサルにおいてキラル反転により PD 1420 の生成をもたらす初期反応であるスルホキシド還元も認められた。いずれの動物種でも，血漿中の主な薬物関連物質はネランドミラストであった。マウス，ラット，ウサギ，ミニブタ及びサルにおけるネランドミラスト経口投与後の PD 1420 へのキラル反転の程度をキラル分離が可能な分析法により評価した。マウス以外の動物では明らかな PD 1420 の血漿中曝露が確認されたが，マウスでは血漿中に定量された PD 1420 はわずかであった。ヒトを含む評価したすべての動物種で，ネランドミラストが主要な血漿中エナンチオマーであった。

排泄

ネランドミラスト及び代謝物の排泄を，マウス，ラット，ミニブタ，サル及びヒトで評価した。動物及びヒトに[^{14}C]ネランドミラストを単回経口投与したとき，放射能は主に糞中に排泄され，投与量の約 49%～89%であった。尿中には投与放射能量の約 12%～37%が回収された。マウス及びラットでは，糞中に排泄される放射能量（投与量の約 73%～89%）がミニブタ，サル及びヒト（投与量の約 49%～63%）よりも多かった。ネランドミラストの腎排泄は，ヒト（投与量の約 14%）よりも動物（投与量の約 1.1%～5.2%）で低かったが，ネランドミラストの主消失経路は代謝であることが示された。動物では胆汁中排泄が認められ，投与放射能量の大部分が糞中に排泄されることと一致した。[^{14}C]ネランドミラストを経口投与した授乳ラットにおいて，投与放射能量の約 2.6%が投与後 24 時間までに乳汁中に回収された。

薬物動態学的薬物相互作用の可能性

複数の UGT 分子種がネランドミラストのグルクロン酸抱合に寄与しており，グルクロン酸抱合はヒトでの副次的な代謝経路であることから，UGT 活性を変化させる薬物の併用によって，ネランドミラストの血漿中曝露量に臨床的に意味のある変化を引き起こさないと予想される。CYP3A はネランドミラスト代謝に寄与する主要な P450 分子種であり，主要酸化代謝物である BI 764333 の生成に関与するため，CYP3A 活性を変化させる薬物の併用によって，ネランドミラストの血漿中曝露量に臨床的に意味のある変化を引き起こすことが予測された。ネランドミラストを強力な CYP3A 阻害剤であるイトラコナゾールと併用した臨床試験の結果から，CYP3A がネランドミラストの代謝クリアランスに中程度に寄与し，BI 764333 の生成に関与することが確認された。イトラコナゾールは P-gp の阻害剤でもあり，ネランドミラストは P-gp の基質であることから，本臨

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

床試験におけるネランドミラストの血漿中曝露量の変化は，CYP3A 阻害に加え，P-gp 阻害によるものも含むと考えられる。

ネランドミラストと主要な薬物代謝酵素との相互作用を *in vitro* で評価した。ネランドミラストが薬物相互作用を起こす可能性は，ネランドミラストの最大推奨臨床用量（MRHD）である 18 mg を 1 日 2 回経口投与したときの定常状態における最高血漿中非結合型濃度及び *in vitro* 試験から求めたパラメータを用いて評価した。ネランドミラストは *in vitro* で CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 又は CYP3A を 50～100 μmol/L の濃度まで阻害又は不活性化しなかった。したがって，ネランドミラストによる P450 酵素の阻害又は不活性化によってヒトで薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられる。ネランドミラストは，60 μmol/L までの濃度で CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9 及び CYP3A4 のメッセンジャーリボ核酸（mRNA）の発現を *in vitro* で誘導した。*In vitro* 試験から求めたパラメータに基づくと，治療用量のネランドミラストが臨床的に問題となる CYP3A4，CYP2C8 及び CYP2C9 の誘導を引き起こす可能性が予測されたが，CYP2B6 の誘導は予測されない。しかし，CYP3A4 の典型基質であるミダゾラムとネランドミラストを併用経口投与した臨床試験では，ミダゾラムの血漿中曝露量に臨床的に意味のある変化は認められなかった。したがって，ネランドミラストが，CYP3A の誘導により，CYP3A4 基質となる併用薬の曝露量に臨床的に意味のある変化を引き起こす可能性は低いと考えられる。CYP2C の発現は CYP3A と同じプレグナン X 受容体（PXR）を介した経路で制御されていることから，ネランドミラストが CYP2C8，CYP2C9 又は CYP2C19 の基質となる併用薬の曝露量に臨床的に意味のある変化を引き起こす可能性も低い。ネランドミラストは UGT によるグルクロン酸抱合も受けるため，ネランドミラストが UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A7, UGT1A8, UGT1A9, UGT2B4 及び UGT2B7 を阻害する可能性を *in vitro* で評価した。ネランドミラストは，100 μmol/L までの濃度で UGT1A1，UGT1A7，UGT1A9 及び UGT2B7 の活性を *in vitro* で 50%超阻害した。しかし，算出された 50%阻害濃度（IC_{50}）値及び *in vitro* 阻害定数（K_i）値に基づくと，治療用量のネランドミラストがこれらの UGT 分子種を阻害し，臨床的に問題となる相互作用を生じる可能性は低いと考えられる。

ネランドミラストとヒトの主要な取込み及び排出トランスポーターとの相互作用の可能性を *in vitro* で評価した。ネランドミラストがトランスポーターの阻害剤として薬物相互作用を引き起こす可能性について，ネランドミラストの MRHD 及び定常状態における最高血漿中非結合型濃度，並びに *in vitro* 試験から求めた IC_{50} 値を用いて評価した。ネランドミラストは，100 μmol/L までの濃度で取込みトランスポーターである有機アニオン輸送体（OAT）1，有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1，OATP1B3 又は有機カチオン輸送体（OCT）2 を阻害しなかったことから，これらのトランスポーターの阻害によって臨床的に問題となる相互作用が生じる可能性は低いと考えられる。ネランドミラストは，最高濃度（100 μmol/L）においてのみ OAT3 活性を 50%超阻害したことから，OAT3 阻害による薬物相互作用の可能性も低いと考えられる。ネランドミラストは多剤排出輸送体（MATE）1，MATE2-K，P-gp 及び BCRP を阻害したが，IC_{50} 値に基づくと，ネランドミラストが治療用量でこれらのトランスポーターの臨床的に問題となる阻害を引き起こす可能性は低い。

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

臨床試験において，ピルフェニドンの併用により，ネランドミラストのトラフ血漿中濃度が約50%低下した。追加で実施した初代ヒト肝細胞を用いた酵素誘導試験の結果，ピルフェニドンは5000 μmol/L までの濃度で CYP3A4 の mRNA 発現を *in vitro* で誘導し，治療用量のピルフェニドンが臨床的に意味のある CYP3A4 の誘導を引き起こすことが予測された。これらの結果から，ピルフェニドンの併用で認められたネランドミラストの血漿中濃度の低下は，ピルフェニドンによるCYP3A 誘導によって生じた可能性がある。

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2. 分析法

2.1 非標識体

医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）適用の毒性試験における血漿中ネランドミラスト及びその主要代謝物 BI 764333 の定量のために，選択的及び高感度な液体クロマトグラフィータンデム質量分析法（LC-MS/MS）を開発し，バリデートした。特に明記しない限り，ネランドミラストのエナンチオマーをキラル分離して分析しなかった。抗凝固剤としてエチレンジアミン四酢酸（EDTA）カリウムを添加して調製した血漿試料から，有機溶媒による除タンパクにより分析対象物を抽出し，逆相カラムを接続した超高速液体クロマトグラフィーにより抽出物を分離した。ネランドミラスト及び BI 764333 はそれぞれの内標準物質とともに質量分析法の正イオンモードで multiple reaction monitoring により検出し，検量線を用いて濃度を算出した。検量線は $1/x^2$ で重み付けを行った直線回帰により作成した。

バリデーションでは，分析単位内及び分析単位間の真度及び精度，特異性，希釈の妥当性，凍結融解安定性，室温安定性，試料処理過程の安定性，並びに凍結保存安定性を評価し，これらの結果がバリデーション基準を満たすことを確認した。実試料分析では，検量線及び quality control 試料で分析法の妥当性を評価し，それらの結果を検量線の回帰式及び重み付け条件とともに記録した。実試料分析を行ったすべての試験で，分析単位ごとの真度及び精度は基準を満たした。

上述の分析法以外に，GLP 非適用の薬物動態試験のために血漿中の総ネランドミラスト（キラル分離できない）定量法，ネランドミラスト（*R*-エナンチオマー）及び PD 1420（*S*-エナンチオマー）のキラル分離定量法，並びに BI 764333 定量法を開発し，適格性を確認した。血漿試料は液–液抽出により前処理し，キラル分離カラムを用いてネランドミラスト及び PD 1420 を分離して分析した。

バリデートした定量法を表 2.1: 1 に示す。

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.1: 1 バリデーション済み血漿中ネランドミラスト及び BI 764333 定量法

Species	Analyte	Internal standard	Calibration curve range (nmol/L)	Source document number
Rat	Nerandomilast	[$^{13}C_4$,$^{15}N_2$]nerandomilast	2–2000	CTD 4.2.2.1-04_U[redacted]-3453
Rat	Nerandomilast BI 764333	[D_9]nerandomilast [D_4]BI 764333	4–8000 2–4000	CTD 4.2.2.1-05_n00285964 CTD 4.2.2.1-06_n00297865 (for microsampling) CTD 4.2.2.1-07_n00300773 (partial validation)
Minipig	Nerandomilast	[$^{13}C_4$,$^{15}N_2$]nerandomilast	2–2000	CTD 4.2.2.1-11_U[redacted]-3449
Minipig	Nerandomilast	[D_9]nerandomilast	2–2000	CTD 4.2.2.1-12_n00309894
Monkey	Nerandomilast BI 764333	[D_9]nerandomilast [D_4]BI 764333	4–8000 2–4000	CTD 4.2.2.1-13_n00285963
Mouse	Nerandomilast BI 764333	[D_9]nerandomilast [D_4]BI 764333	10–10000	CTD 4.2.2.1-01_n00286106 CTD 4.2.2.1-02_n00300774 (partial validation)
Rabbit	Nerandomilast	[D_9]nerandomilast	30–60000	CTD 4.2.2.1-09_n00286107

2.1.1 ラット血漿中ネランドミラスト及び BI 764333 定量法

GLP 適用のラット 4 週間［CTD 4.2.3.2-01_U[redacted]-3445］，13 週間［CTD 4.2.3.2-02_n00232817］及び 26 週間［CTD 4.2.3.2-03_n00259627］反復投与毒性試験のために，ラット血漿中ネランドミラスト定量法をバリデートした［CTD 4.2.2.1-04_U[redacted]-3453］。また，GLP 適用のラット 104 週間がん原性試験［CTD 4.2.3.4.1-02_n00308868］，受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験［CTD 4.2.3.5.1-01_n00290709］，胚・胎児発生に関する試験［CTD 4.2.3.5.2-03_n00289050］及び不純物の 13 週間反復投与毒性試験［CTD 4.2.3.7.6-01_n00291907］のために，ラット血漿中ネランドミラスト及び BI 764333 定量法をバリデートした［CTD 4.2.2.1-05_n00285964］。さらに，雄ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験［CTD 4.2.3.5.1-02_n00304275］及び出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験［CTD 4.2.3.5.3-02_n00310068］において測定施設を変更したため，パーシャルバリデーションを実施した［CTD 4.2.2.1-07_n00300773］。

ラット血漿中及び全血中でのネランドミラスト及び BI 764333 の安定性を評価した。EDTA カリウムを添加した全血中のネランドミラストは氷上で 3 時間安定であった［CTD 4.2.3.2-02_n00232817］。EDTA カリウムで処理した血漿中のネランドミラストは凍結融解 3 サイクル，室温で 27 時間，-20°C で 79 日間安定であった［CTD 4.2.2.1-04_U[redacted]-3453］。EDTA カリウムを添加した全血中のネランドミラスト及び BI 764333 は氷上で約 2 時間安定であった。また，EDTA カリウムで処理した血漿中のネランドミラスト及び BI 764333 は凍結融解 5 サイクル，室温で約 23 時間，-20°C で 405 日間安定であった［CTD 4.2.2.1-05_n00285964，CTD 4.2.2.1-06_n00297865］。

26 週間反復投与毒性試験において GLP 非適用で実施した BI 764333 の曝露評価［CTD 4.2.3.2-03_n00259627］のために，ラット血漿中 BI 764333 定量法の適格性を確認した［CTD 4.2.2.1-08_n00264555］。その他の用量設定試験及び薬物動態試験では，バリデーション済みの定量法と同様の方法を，試験内で適格性を確認した上で分析に用いた。

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

各定量法バリデーションにおける真度及び精度の結果を表 2.1.1: 1 及び表 2.1.1: 2 表に，ラット血漿中ネランドミラスト及び/又は BI 764333 定量を実施した試験を表 2.1.1: 3 に示す。

表 2.1.1: 1 ラット血漿中ネランドミラスト定量法のバリデーション結果の要約

2−2000 nmol/L [CTD 4.2.2.1-04_U[redacted]-3453]	LLOQ	QC low	QC low-mid	QC mid	QC high	ULOQ	QC dilution
Concentration (nmol/L)	2	6	100	-	1500	2000	10000 [a]
Inaccuracies (%)	2.0	2.3	1.0	-	0.7	-1.5	8.0
Imprecisions (%)	4.4	2.5	3.0	-	2.6	2.1	2.1
N	18	18	18	-	18	18	6
4−8000 nmol/L [CTD 4.2.2.1-05_n00285964]							
Concentration (nmol/L)	4	12	400	2400	6000	8000	80000 [b]
Inaccuracies (%)	-4.3	-2.5	-2.8	-5.0	-11.0	-10.9	-7.6
Imprecisions (%)	11.3	6.9	6.1	6.8	5.8	5.7	5.6
N	18	18	18	18	18	18	6
4−8000 nmol/L [CTD 4.2.2.1-07_n00300773]							
Concentration (nmol/L)	4	12	200	3200	6000	-	-
Inaccuracies (%)	6.5	3.3	-1.5	-1.3	-5.5	-	-
Imprecisions (%)	10.1	6.3	3.6	5.5	3.2	-	-
N	6	6	6	6	6	-	-

[a] Samples analyzed with a 10-fold dilution.
[b] Samples analyzed with a 20-fold dilution.
-: not assessed
LLOQ: lower limit of quantification
QC: quality control
ULOQ: upper limit of quantification

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.1.1: 2 表ラット血漿中 BI 764333 定量法のバリデーション結果の要約

2−4000 nmol/L [CTD 4.2.2.1-05_n00285964]	LLOQ	QC low	QC low-mid	QC mid	QC high	ULOQ	QC dilution
Concentration (nmol/L)	2	6	200	1200	3000	4000	40000 [a]
Inaccuracies (%)	-6.5	-3.7	2.5	0.0	-3.3	-5.0	-10.5
Imprecisions (%)	14.5	6.9	5.5	3.9	4.3	4.3	3.7
N	18	18	18	18	18	18	6
2−4000 nmol/L [CTD 4.2.2.1-07_n00300773]							
Concentration (nmol/L)	2	6	100	1600	3000	-	-
Inaccuracies (%)	-3.0	-0.7	-0.8	-0.6	-5.7	-	-
Imprecisions (%)	14.6	6.9	2.6	2.7	3.7	-	-
N	6	6	6	6	6	-	-

[a] Samples analyzed with a 20-fold dilution.
-: not assessed
LLOQ: lower limit of quantification
QC: quality control
ULOQ: upper limit of quantification

表 2.1.1: 3 ラット血漿中ネランドミラスト及び BI 764333 定量法を適用した試験の一覧

Study short title	Status	Study No.	Source document number
4-week toxicity	GLP	[redacted]R150	CTD 4.2.3.2-01_U[redacted]-3445 [a]
13-week toxicity	GLP	12-2330	CTD 4.2.3.2-02_n00232817 [a]
26-week toxicity	GLP	MN71VB ([redacted]R081)	CTD 4.2.3.2-03_n00259627
104-week carcinogenicity	GLP	8448462	CTD 4.2.3.4.1-02_n00308868 [b]
EFD	GLP	9001784	CTD 4.2.3.5.2-03_n00289050
FEED	GLP	9001829	CTD 4.2.3.5.1-01_n00290709
FEED males	GLP	9002081	CTD 4.2.3.5.1-02_n00304275
PPND	GLP	9002002	CTD 4.2.3.5.3-02_n00310068
13-week impurity toxicity	GLP	[redacted]R048	CTD 4.2.3.7.6-01_n00291907 [a]
DRF EFD	non-GLP	9001782	CTD 4.2.3.5.2-01_n00287971
Intravenous/Oral PK	non-GLP	PK-[redacted]-1033	CTD 4.2.2.2-03_U[redacted]-3404
PD 1420 Intravenous/Oral PK	non-GLP	PK-20[redacted]-02	CTD 4.2.2.7-01_n00305988 [c]
Chiral Oral PK males	non-GLP	PK-20[redacted]-02	CTD 4.2.2.2-10_n00305718 [c]
Chiral Oral PK	non-GLP	PK-20[redacted]-01	CTD 4.2.2.2-09_n00304632 [c]
^{14}C excretion lactating rats	non-GLP	A246/[redacted]SMB	CTD 4.2.2.3-06_n00300902 [c]

[a] Quantification of nerandomilast only.
[b] Quantification of BI 764333 is documented in a separate study report and was performed under non-GLP conditions [CTD 4.2.2.1-08_n00264555].
[c] Enantioselective quantification of nerandomilast (*R*-enantiomer) and PD 1420 (*S*-enantiomer).
DRF: dose range finding
EFD: embryo-fetal development
GLP: good laboratory practice
FEED: fertility and early embryonic development
PK: pharmacokinetic
PPND: pre- and postnatal development

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2.1.2 ミニブタ血漿中ネランドミラスト及び BI 764333 定量法

GLP 適用のミニブタ 2 週間［CTD 4.2.3.2-05_U[redacted]-1580］及び 13 週間［CTD 4.2.3.2-06_n00221777］反復投与毒性試験のために，ミニブタ血漿中ネランドミラスト定量法をバリデートした［CTD 4.2.2.1-11_U[redacted]-3449］。また，GLP 適用のミニブタ 39 週間反復投与毒性試験［CTD 4.2.3.2-07_n00269853］のために，内標準物質を変更した血漿中ネランドミラスト定量法をバリデートした［CTD 4.2.2.1-12_n00309894］。

ミニブタ血漿中でのネランドミラストの安定性を評価した。EDTA カリウムで処理した血漿中のネランドミラストは凍結融解 3 サイクル，室温で約 29 時間，-20°C で 759 日間安定であった［CTD 4.2.2.1-11_U[redacted]-3449，CTD 4.2.2.1-12_n00309894］。

39 週間反復投与毒性試験において GLP 非適用で実施した BI 764333 の曝露評価［CTD 4.2.3.2-07_n00269853］のために，ミニブタ血漿中 BI 764333 定量法の適格性を試験内で確認した。ミニブタにネランドミラストを経口投与後のキラル反転を評価する薬物動態試験のために，ミニブタ血漿中ネランドミラスト及び PD 1420 のキラル分離定量法の適格性を確認した［CTD 4.2.2.2-11_n00308037］。その他の用量設定試験及び薬物動態試験では，バリデーション済みの定量法と同様の方法を，試験内で適格性を確認した上で分析に用いた。

各定量法バリデーションにおける真度及び精度の結果を表 2.1.2: 1 に，ミニブタ血漿中ネランドミラスト定量を実施した試験を表 2.1.2: 2 に示す。

表 2.1.2: 1 ミニブタ血漿中ネランドミラスト定量法のバリデーション結果の要約

2−2000 nmol/L [CTD 4.2.2.1-11_U[redacted]-3449]	LLOQ	QC low	QC mid	QC high	ULOQ	QC dilution
Concentration (nmol/L)	2	6	100	1500	2000	10000 [a]
Inaccuracies (%)	12.0	6.0	0.0	-1.3	-3.0	-5.8
Imprecisions (%)	6.4	4.5	2.7	2.0	2.1	2.7
N	18	18	18	18	18	6
2−2000 nmol/L [CTD 4.2.2.1-12_n00309894]						
Concentration (nmol/L)	2	6	100	1500	2000	-
Inaccuracies (%)	1.0	-6.0	-8.4	-6.0	-4.0	-
Imprecisions (%)	6.6	5.5	4.4	2.0	3.2	-
N	6	6	6	6	6	-

[a] Samples were analyzed with a 10-fold dilution.
-: not assessed
LLOQ: lower limit of quantification
QC: quality control
ULOQ: upper limit of quantification

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.1.2: 2 ミニブタ血漿中ネランドミラスト定量法を適用した試験の一覧

Study short title	Status	Study No.	Source document number
2-week toxicity	GLP	■B008	CTD 4.2.3.2-05_U■-1580
13-week toxicity	GLP	■R002	CTD 4.2.3.2-06_n00221777
39-week toxicity	GLP	20124371	CTD 4.2.3.2-07_n00269853 [a]
Escalating dose study	non-GLP	■B113	CTD 4.2.3.2-04_U■-2063
Intravenous/Oral PK	non-GLP	A069/■HH	CTD 4.2.2.2-05_U■-2280
Chiral Oral PK	non-GLP	A422/■RKU	CTD 4.2.2.2-11_n00308037 [b]
^{14}C excretion	non-GLP	A282/■RB	CTD 4.2.2.2-06_U■-2500

[a] Additional quantification of BI 764333.
[b] Enantioselective quantification of nerandomilast (*R*-enantiomer) and PD 1420 (*S*-enantiomer).
GLP: good laboratory practice
PK: pharmacokinetic

2.1.3 サル血漿中ネランドミラスト及び BI 764333 定量法

GLP 適用のサル 13 週間［CTD 4.2.3.2-09_n00290939］及び 39 週間［CTD 4.2.3.2-10_n00307319］反復投与毒性試験のために，サル血漿中ネランドミラスト及び BI 764333 定量法をバリデートした［CTD 4.2.2.1-13_n00285963］。

サル血漿中及び全血中でのネランドミラスト及び BI 764333 の安定性を評価した。EDTA カリウムを添加した全血中のネランドミラスト及び BI 764333 は氷上で 2 時間安定であった。EDTA カリウムで処理した血漿中のネランドミラストは凍結融解 5 サイクル，室温で約 19 時間，-20°C で 92 日間，-80°C で 374 日間安定であった［CTD 4.2.2.1-13_n00285963, CTD 4.2.2.1-14_n00291846］。

用量設定試験及び薬物動態試験では，バリデーション済みの定量法と同様の方法を，試験内で適格性を確認した上で分析に用いた。

定量法バリデーションにおける真度及び精度の結果を表 2.1.3: 1 に，サル血漿中ネランドミラスト定量を実施した試験を表 2.1.3: 2 に示す。

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.1.3: 1 サル血漿中ネランドミラスト及び BI 764333 定量法のバリデーション結果の要約

Nerandomilast 4−8000 nmol/L [CTD 4.2.2.1-13_n00285963]	LLOQ	QC low	QC low-mid	QC mid	QC high	ULOQ	QC dilution
Concentration (nmol/L)	4	12	400	2400	6000	8000	80000 [a]
Inaccuracies (%)	1.3	-0.8	-0.5	-3.8	-10.8	-11.4	-6.8
Imprecisions (%)	8.1	5.0	5.2	4.1	3.8	4.5	3.7
N	24	24	24	24	24	24	6
BI 764333 2−4000 nmol/L [CTD 4.2.2.1-13_n00285963]							
Concentration (nmol/L)	2	6	200	1200	3000	4000	40000 [a]
Inaccuracies (%)	-3.0	0.8	0.0	0.0	-5.7	-6.3	-3.3
Imprecisions (%)	8.5	6.3	3.8	4.0	3.5	3.6	5.2
N	24	24	24	24	24	24	6

[a] Samples were analyzed with a 20-fold dilution.
LLOQ: lower limit of quantification
QC: quality control
ULOQ: upper limit of quantification

表 2.1.3: 2 サル血漿中ネランドミラスト及び BI 764333 定量法を適用した試験の一覧

Study short title	Status	Study No.	Source document number
13-week toxicity	GLP	8455063	CTD 4.2.3.2-09_n00290939
39-week toxicity	GLP	8468639	CTD 4.2.3.2-10_n00307319
Escalating dose study	non-GLP	[redacted]R145	CTD 4.2.3.2-08_n00280519 [a]
Intravenous/Oral PK	non-GLP	A325/[redacted]RKU	CTD 4.2.2.2-07_n00283752 [a]
Chiral Oral PK	non-GLP	PK-20[redacted]-02	CTD 4.2.2.2-12_n00305119 [b]
^{14}C excretion	non-GLP	A394/[redacted]RKU	CTD 4.2.2.2-08_n00308036

[a] Quantification of nerandomilast only.
[b] Enantioselective quantification of nerandomilast (*R*-enantiomer) and PD 1420 (*S*-enantiomer).
GLP: good laboratory practice
PK: pharmacokinetic

2.1.4 マウス血漿中ネランドミラスト及び BI 764333 定量法

GLP 適用のマウス用量設定試験［CTD 4.2.3.4.2-01_n00290634］のためにマウス血漿中ネランドミラスト及び BI 764333 定量法をバリデートした［CTD 4.2.2.1-01_n00286106］。さらに，トランスジェニックマウス 26 週間がん原性試験［CTD 4.2.3.4.1-01_n00296852］において測定施設を変更したため，パーシャルバリデーションを実施した［CTD 4.2.3.4.2-01_n00290634］。

マウス血漿中及び全血中でのネランドミラスト及び BI 764333 の安定性を評価した。EDTA カリウムを添加した全血中のネランドミラスト及び BI 764333 は氷上で 2 時間安定であった。EDTA

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

カリウムで処理した血漿中のネランドミラストは凍結融解 5 サイクル，室温で約 22 時間，-20°C で 41 日間, -80°C で 174 日間安定であった［CTD 4.2.2.1-01_n00286106, CTD 4.2.2.1-03_n00302572］。

マウス薬物動態試験では，バリデーション済みの定量法と同様の方法を試験内で適格性を確認した上で分析に用いた。

各定量法バリデーションにおける真度及び精度の結果を表 2.1.4: 1 に，マウス血漿中ネランドミラスト及び/又は BI 764333 定量を実施した試験を表 2.1.4: 2 に示す。

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.1.4: 1 マウス血漿中ネランドミラスト及び BI 764333 定量法のバリデーション結果の要約

Nerandomilast 10−10000 nmol/L [CTD 4.2.2.1-01_n00286106]	LLOQ	QC low	QC low-mid	QC mid	QC high	ULOQ	QC dilution
Concentration (nmol/L)	10	30	-	3000	7500	10000	50000 [a]/ 100000 [b]
Inaccuracies (%)	-6.3	0.3	-	-1.0	-3.3	-0.9	12.2/6.0
Imprecisions (%)	9.4	6.3	-	1.9	2.7	2.1	4.0/7.3
N	18	18	-	18	18	18	6/6
Nerandomilast 10−10000 nmol/L [CTD 4.2.2.1-02_n00300774]							
Concentration (nmol/L)	10	30	400	4000	7500	-	-
Inaccuracies (%)	-4.4	2.0	5.3	-2.8	3.3	-	-
Imprecisions (%)	12.1	6.7	3.9	4.8	12.3	-	-
N	6	6	6	6	6	-	-
BI 764333 10−10000 nmol/L [CTD 4.2.2.1-01_n00286106]							
Concentration (nmol/L)	10	30	-	3000	7500	10000	50000 [a]
Inaccuracies (%)	2.0	1.3	-	-1.0	-2.4	-1.1	3.0
Imprecisions (%)	8.7	4.5	-	2.4	3.1	2.4	5.8
N	24	24	-	24	24	24	6
BI 764333 10−10000 nmol/L [CTD 4.2.2.1-02_n00300774]							
Concentration (nmol/L)	10	30	400	4000	7500	-	-
Inaccuracies (%)	-3.2	1.7	4.3	-3.8	-0.5	-	-
Imprecisions (%)	4.6	4.4	2.6	4.3	14.5	-	-
N	6	6	6	6	6	-	-

[a] Samples were analyzed with a 10-fold dilution.
[b] Samples were analyzed with a 20-fold dilution.
-: not assessed
LLOQ: lower limit of quantification
QC: quality control
ULOQ: upper limit of quantification

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.1.4: 2 マウス血漿中ネランドミラスト及び BI 764333 定量法を適用した試験の一覧

Study short title	Status	Study No.	Source document number
Escalating dose study	GLP	8466579	CTD 4.2.3.4.2-01_n00290634
26-week carcinogenicity	GLP	8494975	CTD 4.2.3.4.1-01_n00296852
Intravenous/Oral PK	non-GLP	PK-[redacted]-1034	CTD 4.2.2.2-01_U[redacted]-3403 [a]
^{14}C excretion	non-GLP	A368/[redacted]RKU	CTD 4.2.2.2-02_n00293579 [a]

[a] Quantification of nerandomilast only.
GLP: good laboratory practice
PK: pharmacokinetic

2.1.5 ウサギ血漿中ネランドミラスト定量法

GLP 適用のウサギ胚・胎児発生に関する試験のために，ウサギ血漿中ネランドミラスト定量法をバリデートした［CTD 4.2.2.1-09_n00286107］。

ウサギ血漿中及び全血中でのネランドミラストの安定性を評価した。EDTA カリウムを添加した全血中のネランドミラストは氷上で約 2 時間安定であった。EDTA カリウムで処理した血漿中のネランドミラストは凍結融解 5 サイクル, 室温で約 25 時間, -20°C で 49 日間安定であった［CTD 4.2.2.1-09_n00286107］。

妊娠ウサギにネランドミラストを経口投与後のキラル反転を評価する薬物動態試験［CTD 4.2.2.3-07_n00306709］のために，ウサギ血漿中ネランドミラスト及び PD 1420 のキラル分離定量法の適格性を確認した［CTD 4.2.2.1-10_n00306778］。用量設定試験では，バリデーション済みの定量法と同様の方法を，試験内で適格性を確認した上で分析に用いた。

定量法バリデーションにおける真度及び精度の結果を表 2.1.5: 1 に，ウサギ血漿中ネランドミラスト定量を実施した試験を表 2.1.5: 2 に示す。

表 2.1.5: 1 ウサギ血漿中ネランドミラスト定量法のバリデーション結果の要約

30−60000 nmol/L [CTD 4.2.2.1-09_n00286107]	LLOQ	QC low	QC low-mid	QC mid	QC high	ULOQ	QC dilution
Concentration (nmol/L)	30	90	3000	18000	45000	60000	600000 [a]
Inaccuracies (%)	11.0	3.8	0.7	2.2	1.6	-0.5	-0.7
Imprecisions (%)	6.5	3.0	3.8	3.6	4.1	3.2	4.5
N	18	18	18	18	18	18	6

[a] Samples were analyzed with a 20-fold dilution.
LLOQ: lower limit of quantification
QC: quality control
ULOQ: upper limit of quantification

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.1.5: 2 ウサギ血漿中ネランドミラスト定量法を適用した試験の一覧

Study short title	Status	Study No.	Source document number
EFD	GLP	9001785	CTD 4.2.3.5.2-04_n00292761
DRF EFD	non-GLP	9001783	CTD 4.2.3.5.2-02_n00287636
Chiral Oral PK pregnant rabbit	non-GLP	PK-20[redacted]-04	CTD 4.2.2.3-07_n00306709 [a]

[a] Enantioselective quantification of nerandomilast (*R*-enantiomer) and PD 1420 (*S*-enantiomer)
DRF: dose range finding
EFD: embryo-fetal development
GLP: good laboratory practice

2.2 標識体

動物及びヒト ADME 試験，並びに *in vitro* 試験に用いるために，ネランドミラストのピリミジン環に ^{14}C を導入した[^{14}C]ネランドミラスト（図 2.2: 1）を合成した。

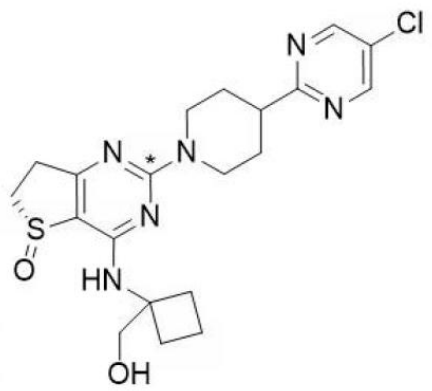


図 2.2: 1 [^{14}C]ネランドミラストの構造式（* : ^{14}C 標識位置）

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

3. 吸収

3.1 *In vitro* での吸収

ネランドミラストの Caco-2 細胞単層膜における膜透過性を 100 µmol/L までの濃度で *in vitro* で評価した［CTD 4.2.2.6-01_U[redacted]-2570］。非特異的結合の減少及び溶解性の向上によってネランドミラストの回収率を改善することを目的として，反応液中にウシ血清アルブミンを添加した。試験系の適切性は，参照化合物の膜透過性により確認した。ネランドミラストは P-gp の基質であった（3.2 項を参照）ため，P-gp 阻害剤を添加して能動輸送を阻害した条件で評価した。その結果，Caco-2 細胞でのネランドミラストの見かけの膜透過性は良好であった（$>20\times10^{-6}$ cm/sec）。したがって，ネランドミラストの膜透過性は吸収の制限因子ではないと予想される。

3.2 *In vitro* での薬物トランスポーターによる基質認識性

ヒト肝臓又は腎臓に発現する取込みトランスポーターである OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3 及び OCT2 によるネランドミラストの基質認識性を，それぞれのトランスポーターを発現する HEK293 細胞を用いて，*in vitro* で評価した［CTD 4.2.2.6-01_U[redacted]-2570］。トランスポーター発現 HEK293 細胞での[^{14}C]ネランドミラストの取込みは，非発現細胞での取込みと同程度であった。それぞれのトランスポーターの典型阻害剤（OAT：プロベネシド，OATP：リファンピシン，OCT：シメチジン）によって，ネランドミラストの取込みは影響されなかった。これらの結果から，ネランドミラストは OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3 又は OCT2 の基質ではないことが示された。したがって，ヒトでのネランドミラストの血漿中曝露量が，これらの取込みトランスポーターを阻害する薬剤との併用により影響を受ける可能性は低いと考えられる。

ヒト排出トランスポーターである P-gp 及び BCRP によるネランドミラストの基質認識性を，Caco-2 細胞を用いて，*in vitro* で評価した［CTD 4.2.2.6-01_U[redacted]-2570］。Caco-2 細胞において[^{14}C]ネランドミラストの頂端膜方向への輸送が認められ（efflux ratio：3.5），能動輸送が関与することが示された。P-gp の選択的阻害剤である zosuquidar の添加でネランドミラストの方向性輸送は完全に阻害された（efflux ratio：0.89）。P-gp によるネランドミラストの方向性輸送は 100 µmol/L までの濃度で飽和性を示し，ミカエリス定数（K_m）値は 25 µmol/L であった。BCRP の選択的阻害剤である fumitremorgin C の添加でネランドミラストの方向性輸送は変化しなかった（efflux ratio：2.9）。これらの結果は，ネランドミラストが P-gp の基質であり，BCRP の基質ではないことを示す。したがって，*in vivo* でのネランドミラストの曝露量に対する P-gp の影響は，P-gp を発現する消化管や肝臓などの器官におけるネランドミラストの濃度に依存する可能性がある。しかし，[^{14}C]ネランドミラストを用いたヒトでの絶対的バイオアベイラビリティ試験（1305-0030 試験）［CTD 5.3.1.1-03_c41643191］でネランドミラストの吸収は良好であり（絶対的バイオアベイラビリティ：73%，CTD 2.7.1 項及び CTD 2.7.2 項を参照），ヒト単回用量漸増試験（1305-0001 試験［CTD 5.3.3.1-01_U[redacted]-1792］及び 1305-0011 試験［CTD 5.3.3.1-03_c22991937］）のすべての経口投与用量において，用量と血漿中曝露量との間に比例関係が認められた。したがって，ヒトにおいて腸管に発現する P-gp はネランドミラストの吸収を制限しないと予想される。

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

3.3 *In vivo* での吸収

3.3.1 単回投与時の薬物動態

3.3.1.1 血漿中薬物動態パラメータ

ネランドミラストをマウス，ラット，ミニブタ及びサルに単回静脈内及び単回経口投与したときの血漿中ネランドミラストの薬物動態プロファイルを評価した。すべての試験でキラル分離できない LC-MS/MS 分析法を用いたため，ネランドミラスト及び PD 1420 を足し合わせた総ネランドミラスト濃度として得た。ネランドミラストを単回静脈内及び単回経口投与したときの血漿中ネランドミラストの薬物動態パラメータを表 3.3.1.1: 1 に示す。なお，キラル反転の程度はすべての動物種及びヒトで低いと判断した（8.2 項を参照）ため，測定した総ネランドミラスト濃度の大部分はネランドミラストによるものである。

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 3.3.1.1: 1　　ネランドミラストをマウス，ラット，ミニブタ及びサルに単回静脈内及び単回経口投与したときの血漿中ネランドミラスト*の薬物動態パラメータ

Route	Parameter [a]	Mouse [b] (NMRI) (*n=12M*)	Rat (Wistar Han) (*n=4M/dose*)		Minipig (Göttingen) (*n=2M/2F*)	Monkey [c] (cynomolgus) (*n=2M&2F*)
Intravenous	Dose (mg/kg)	1	0.5		0.5	0.5
	$AUC_{0-\infty}$ (nmol•h/L)	6850	3000		2550/2050	2800
	CL (mL/min/kg)	5.42	6.33		7.31/9.08	6.77
	V_{ss} (L/kg)	1.11	0.944		2.95/2.33	1.32
	$t_{1/2}$ (h)	2.87	1.87		10.7/9.91	7.99
Oral	Dose (mg/kg)	1	0.5	5	3	1
	C_{max} (nmol/L)	853	404	3370	1020/240	323
	t_{max} (h)	0.5	3	3	3/5	2
	$AUC_{0-\infty}$ (nmol•h/L)	5970	2200	23000	11800/12600	2690
	$t_{1/2}$ (h)	4.34	1.69	2.61	15.6/64.2	7.47
	Bioavailability (%)	87.2	73.3	76.5	71.5/44.4	47.8
Source document number		CTD 4.2.2.2-01_U[redacted]-3403	CTD 4.2.2.2-03_U[redacted]-3404		CTD 4.2.2.2-05_U[redacted]-2280	CTD 4.2.2.2-07_n0028375 2

* Non-chiral bioanalytical methods were utilized to measure plasma concentrations of nerandomilast; therefore, values are representative of a mixture of *R*- and *S*-enantiomers.

[a] Parameters are presented as arithmetic mean values, except for t_{max} values, which are presented as median values, and $t_{1/2}$ values for rats, which are presented as harmonic mean values.

[b] Values are presented as composite values of N=4 mice/time point.

[c] Values expressed as sex-combined mean due to N=2/sex only.

$AUC_{0-\infty}$: area under the concentration-time curve in plasma over the time interval from 0 extrapolated to infinity
CL: total clearance
F: female
C_{max}: maximum concentration in plasma
h: hour
M: male
$t_{1/2}$: terminal half-life
t_{max}: time from dosing to the maximum concentration in plasma
V_{ss}: apparent volume of distribution at steady state

[^{14}C]ネランドミラストをラット，ミニブタ及びサルに単回静脈内投与したとき，並びにマウス，ラット，ミニブタ及びサルに単回経口投与したときの血漿中放射能及びネランドミラストの薬物動態プロファイルを評価した。マウス，ラット及びミニブタを用いた試験では，キラル分離できない分析法を用いて血漿中のネランドミラスト濃度を測定したため，ネランドミラスト濃度はネランドミラスト及び PD 1420 の合算として得た。サルを用いた試験では，キラル分離が可能な LC-MS/MS 分析法を使用してネランドミラストのみを定量したため，ネランドミラスト濃度には PD 1420 を含まない。すべての試験で，血漿中放射能濃度は液体シンチレーションカウンター（LSC）を用いて測定した。[^{14}C]ネランドミラストを単回静脈内及び単回経口投与したときの血漿中ネランドミラスト及び総放射能の薬物動態パラメータをそれぞれ表 3.3.1.1: 2 及び表 3.3.1.1: 3 に示す。

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

動物種におけるネランドミラストの薬物動態パラメータは，非標識ネランドミラストを投与したときと[^{14}C]ネランドミラストを投与したときとで類似した。

表 3.3.1.1: 2 [^{14}C]ネランドミラストをラット，ミニブタ及びサルに単回静脈内投与したときの血漿中ネランドミラスト*及び総放射能の薬物動態パラメータ

Analyte (assay)	Parameter [a]	Rat *(N=4M/4F)*	Minipig [c] *(N=2M&2F)*	Monkey [c] *(N=2M&2F)*
	Dose (mg/kg)	0.5	0.5	1
Nerandomilast * (LC-MS/MS)	$AUC_{0-\infty}$ (nmol•h/L)	NC [b]	1690	10100
	CL (mL/min/kg)	NC [b]	11.1	3.93
	V_{ss} (L/kg)	NC [b]	5.41	0.656
	$t_{1/2}$ (h)	NC [b]	27.3	2.73
	MRT_{disp} (h)	NC [b]	8.27	2.96
Total radioactivity (LSC)	$AUC_{0-\infty}$ (nmol•h/L)	5070/9180	5380	20300
	CL (mL/min/kg) [d]	3.68/2.08	3.46	1.85
	V_{ss} (L/kg) [d]	1.71/1.04	7.53	2.89
	$t_{1/2}$ (h)	15.3/9.64	49.0	59.1
	MRT_{disp} (h)	7.75/8.33	36.3	25.6
Source document number		CTD 4.2.2.2-04_ U[redacted]-2595	CTD 4.2.2.2-06_ U[redacted]-2500	CTD 4.2.2.2-08_ n00308036

* Nerandomilast represents a mixture of *R*- and *S*-enantiomers in rat and minipig, while nerandomilast represents specifically the *R*-enantiomer in monkey.

[a] Parameters are presented as arithmetic mean values, except for t_{max} values which are presented as median values.

[b] Not calculated as nerandomilast concentrations were not quantified in rat plasma.

[c] Values expressed as sex-combined mean due to N=2/sex only.

[d] Values for total radioactivity, and as such, represents a mixture of parent and metabolites.

$AUC_{0-\infty}$: area under the plasma concentration-time curve over the time interval from 0 extrapolated to infinity

CL: total clearance

F: female

h: hour

LC-MS/MS: liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry

LSC: liquid scintillation counting

M: male

MRT_{disp}: mean residence time after intravenous administration

$t_{1/2}$: terminal half-life

t_{max}: time from dosing to the maximum concentration in plasma

V_{ss}: apparent volume of distribution at steady state

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 3.3.1.1: 3 [^{14}C]ネランドミラストをマウス，ラット，ミニブタ及びサルに単回経口投与したときの血漿中ネランドミラスト*及び総放射能の薬物動態パラメータ

Analyte (assay)	Parameter [a]	Mouse [b] (*N=9M/9F*)	Rat (*N=4M/4F*)	Minipig [c] (*N=2M&2F*)	Monkey [c] (*N=2M&2F*)
	Dose (mg/kg)	25	0.5	3	3
Nerandomilast* (LC-MS/MS)	C_{max} (nmol/L)	27300/23500	NC [d]	345	2710
	t_{max} (h)	0.5/0.25	NC [d]	5	3
	$AUC_{0-\infty}$ (nmol•h/L)	228000/77500	NC [d]	5910	20700
	$t_{1/2}$ (h)	5.42/2.28	NC [d]	26.2	7.28
	MRT_{tot} (h)	6.56/4.01	NC [d]	27.9	5.80
	Bioavailablity (%)	NC [e]	NC [d]	58.1	67.0
Total radioactivity (LSC)	C_{max} (nmol/L)	34300/33400	817/993	748	4280
	t_{max} (h)	0.25/0.25	0.25/0.25	5	3
	$AUC_{0-\infty}$ (nmol•h/L)	434000/243000	4380/8400	24500	80400
	$t_{1/2}$ (h)	14.1/21.1	14.9/9.57	55.0	58.2
	MRT_{tot} (h)	13.1/13.2	8.10/9.50	65.5	38.7
Source document number		CTD 4.2.2.2-02_n00293579	CTD 4.2.2.2-04_U[redacted]-2595	CTD 4.2.2.2-06_U[redacted]-2500	CTD 4.2.2.2-08_n00308036

* Nerandomilast represents a mixture of *R*- and *S*-enantiomers in mouse, rat, and minipig, while nerandomilast represents specifically the active *R*-enantiomer in monkey.

[a] Pharmacokinetic parameters are presented as arithmetic mean values, except for t_{max} values which are presented as median values.

[b] Parameters are presented as composite values of 3 mice/time point. Strain utilized was CByB6F1.

c Values expressed as sex-combined mean due to N=2/sex only

[d] Not calculated as nerandomilast concentrations were not quantified in rat plasma.

e Not calculated as mice were not dosed intravenously.

$AUC_{0-\infty}$: area under the plasma concentration-time curve over the time interval from 0 extrapolated to infinity

F: female

C_{max}: maximum concentration in plasma

h: hour

LC-MS/MS: liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry

LSC: liquid scintillation counting

M: male

MRT_{tot}: mean residence time after oral administration

$t_{1/2}$: terminal half-life

t_{max}: time from dosing to the maximum concentration in plasma

V_{ss}: apparent volume of distribution at steady state

3.3.1.2 マウス

雄 NMRI マウスにネランドミラスト 1 mg/kg を単回静脈内又は単回経口投与したときの薬物動態プロファイルを評価した（表 3.3.1.1: 1）［CTD 4.2.2.2-01_U[redacted]-3403］。静脈内投与後のネランドミラストのクリアランス（5.42 mL/min/kg）はマウスの肝血流量の 6.2%であり，低いと考えられた。V_{ss}（1.11 L/kg）及び $t_{1/2}$（2.87 時間）は中程度であった。ネランドミラストを経口投与したときのネランドミラスト濃度の $t_{1/2}$ は，静脈内投与したときと比べてわずかに長かった（4.34 時間）が，$AUC_{0-\infty}$は同程度であった。血漿中ネランドミラスト濃度は経口投与後 0.5 時間で最高血漿中濃度（C_{max}）に達し，絶対的バイオアベイラビリティは 87.2%であった。

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

雌雄 CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic (wt/wt)マウスに[^{14}C]ネランドミラスト 25 mg/kg を単回経口投与したときのネランドミラスト及び総放射能の薬物動態パラメータを算出した（表 3.3.1.1: 3）［CTD 4.2.2.2-02_n00293579］。放射能及びネランドミラストの血漿中濃度は，経口投与後 0.25～0.5 時間で C_{max} に達した。放射能及びネランドミラストの C_{max} は雌雄でほぼ同じであったが，$AUC_{0-\infty}$はいずれも雌よりも雄で高かった。ネランドミラストは放射能の $AUC_{0-\infty}$の 52.5%（雄）及び 31.9%（雌）であり，マウスにおいてネランドミラストの多くが代謝を受けることを示唆している。CByB6F1 マウスにおけるネランドミラスト濃度の $t_{1/2}$ は雄では 5.42 時間，雌では 2.28 時間であり，NMRI マウスと同程度であった。

3.3.1.3 ラット

雄 Wistar Han ラットにネランドミラストを単回静脈内（0.5 mg/kg）又は単回経口（0.5 及び 5 mg/kg）投与したときの薬物動態プロファイルを評価した（表 3.3.1.1: 1）［CTD 4.2.2.2-03_U[redacted]-3404］。静脈内投与後のネランドミラストのクリアランス（6.33 mL/min/kg）はラットの肝血流量の 9.0%であり，低いと考えられた。V_{ss} は中程度（0.944 L/kg）で，$t_{1/2}$ は 1.87 時間と短かった。ネランドミラストを経口投与したときの $t_{1/2}$ は 1.69～2.61 時間であり，静脈内投与後と同程度であった。経口投与後のネランドミラストの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は，0.5～5 mg/kg の用量範囲で用量にほぼ比例して増加した。血漿中ネランドミラスト濃度は経口投与後 3 時間で C_{max} に達し，絶対的バイオアベイラビリティは 73.3%～76.5%であった。

雌雄 Wistar Han ラットに[^{14}C]ネランドミラスト 0.5 mg/kg を単回静脈内及び単回経口投与したときの総放射能の薬物動態パラメータを算出した（表 3.3.1.1: 2, 表 3.3.1.1: 3）［CTD 4.2.2.2-04_U[redacted]-2595］。血漿中放射能濃度は経口投与後 0.25 時間で C_{max} に達した。放射能の $AUC_{0-\infty}$は，静脈内及び経口投与後で同程度であり，雄よりも雌で約 2 倍高かった。放射能濃度の $t_{1/2}$ は，静脈内及び経口投与後で同程度であり，雄で約 15 時間，雌で約 9.6 時間であった。

3.3.1.4 ミニブタ

雌雄 Göttingen ミニブタにネランドミラストを単回静脈内（0.5 mg/kg）又は単回経口（3 mg/kg）投与したときの薬物動態プロファイルを評価した（表 3.3.1.1: 1）［CTD 4.2.2.2-05_U[redacted]-2280］。静脈内投与後のネランドミラストのクリアランスは 7.31～9.08 mL/min/kg であり，低いと考えられた。V_{ss} は中程度（2.33～2.95 L/kg）で，$t_{1/2}$ は約 10 時間と長かった。血漿中ネランドミラスト濃度は経口投与後 3 時間（雄）及び 5 時間（雌）で C_{max} に達し，雄よりも雌で吸収が遅い傾向が認められた。これはミニブタの胃内容排出時間は非常に長く，変動が大きいことが知られていることから，性差ではなく，胃内容排出速度の個体間変動による可能性が高い［CTD 4.3-25_R24-1600］。一方で，ミニブタに[^{14}C]ネランドミラストを投与した試験［CTD 4.2.2.2-06_U[redacted]-2500］及び反復投与毒性試験［CTD 2.6.6_3.2 項］では，ネランドミラストの吸収速度に明らかな性差は認められなかった。経口投与後の $t_{1/2}$ は雄では 11.5 時間，雌では 64.2 時間であり，静脈内投与後の $t_{1/2}$ よりも長かった。これは flip-flop 現象による可能性が高く，経口投与後の $t_{1/2}$ は胃内容排出速度に影響を受けたことが考えられる。$AUC_{0-\infty}$は雌雄で同程度であったが，C_{max} は雄（1020 nmol/L）よりも雌

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

（240 nmol/L）で低かった。ネランドミラストの絶対的バイオアベイラビリティは雄で 71.5%，雌で 44.4%であったが，雌雄各 2 例のみのデータであるため，性差の有無を判断できない。

雌雄 Göttingen ミニブタに[^{14}C]ネランドミラストを単回静脈内（0.5 mg/kg）又は単回経口（3 mg/kg）投与したときのネランドミラスト及び総放射能の薬物動態パラメータを算出した（表 3.3.1.1: 2，表 3.3.1.1: 3）［CTD 4.2.2.2-06_U[redacted]-2500］。放射能及びネランドミラストの血漿中濃度は経口投与後 5 時間で C_{max} に達した。非標識ネランドミラストを用いた試験ではネランドミラストの C_{max} は雄よりも雌で低かったが，本試験ではネランドミラスト及び放射能の曝露量に明らかな性差は認められなかった。両試験間の結果の違いは，ミニブタの胃内容排出速度の個体間変動が非常に大きいことによると考えられる。ネランドミラストの $t_{1/2}$ は，静脈内及び経口投与後でそれぞれ 27.3 及び 26.2 時間であり，放射能の $t_{1/2}$（それぞれ 49.0 及び 55.0 時間）に比べて短かった。また，放射能の $AUC_{0-\infty}$に対するネランドミラストの割合は 31%（静脈内）及び 24%（経口）であった。

3.3.1.5 サル

雌雄カニクイザルにネランドミラストを単回静脈内（0.5 mg/kg）又は単回経口（1 mg/kg）投与したときの薬物動態プロファイルを評価した（表 3.3.1.1: 1）［CTD 4.2.2.2-07_n00283752］。静脈内及び経口投与でのネランドミラストの薬物動態パラメータは雌雄で同様であった。静脈内投与後のネランドミラストのクリアランス（6.77 mL/min/kg）はサルの肝血流量の 15%であり，低いと考えられた。V_{ss}（1.32 L/kg）及び $t_{1/2}$（8 時間）は中程度であった。血漿中ネランドミラスト濃度は経口投与後 2 時間で C_{max} に達し，$t_{1/2}$ は 7.47 時間であった。ネランドミラストの絶対的バイオアベイラビリティは 47.8%であった。

雌雄カニクイザルに[^{14}C]ネランドミラストを単回静脈内（1 mg/kg）又は単回経口（3 mg/kg）投与したときのネランドミラスト及び総放射能の薬物動態パラメータを算出した（表 3.3.1.1: 2，表 3.3.1.1: 3）［CTD 4.2.2.2-08_n00308036］。放射能及びネランドミラストの血漿中濃度は経口投与後 3 時間で C_{max} に達した。放射能及びネランドミラストの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は雌雄で同程度であった。放射能及びネランドミラストの $t_{1/2}$ はそれぞれ 58.2 及び 7.28 時間であり，放射能で長かった。放射能の $AUC_{0-\infty}$に対するネランドミラストの割合は約 50%（静脈内）及び約 26%（経口）であった。

3.3.2 トキシコキネティクス

マウス，ラット，ウサギ，ミニブタ及びサルを用いた毒性試験において，ネランドミラストを反復経口投与したときのネランドミラストの血漿中濃度を測定した。また，一部の試験では代謝物である BI 764333 の血漿中濃度も測定した。トキシコキネティクスの結果の詳細は CTD 2.6.6 項及び CTD 2.6.7_3 項に記載した。

3.3.2.1 マウス

雌雄 CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic (wt/wt)マウスにネランドミラストを 4 週間［CTD 4.2.3.4.2-01_n00290634］及び 26 週間［CTD 4.2.3.4.1-01_n00296852］1 日 1 回，反復経口投与した。雌での

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

ネランドミラストの血漿中曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-24}）は，10～200 mg/kg の用量範囲で用量にほぼ比例して増加した。雄でのネランドミラストの AUC_{0-24} は，5～60 mg/kg の用量範囲では用量にほぼ比例して増加したが，100～200 mg/kg の用量範囲では用量比を上回って増加した。60 mg/kg までの用量では，ネランドミラストの血漿中曝露量は，投与 1 日目と反復投与後で同程度であったが，100 mg/kg 以上の用量では反復投与によって高くなる傾向が認められた。ネランドミラストの血漿中曝露量は雌よりも雄で高かった。

BI 764333 の血漿中濃度は 26 週間反復投与毒性試験で測定した［CTD 4.2.3.4.1-01_n00296852］。雌雄マウスにネランドミラストを経口投与したときの BI 764333 の血漿中曝露量は，投与 1 日目では雄で 60 mg/kg，雌で 100 mg/kg の用量まで用量に比例して増加したが，反復投与後ではネランドミラストの用量比を上回って増加する傾向が認められた。BI 764333 の血漿中曝露量はネランドミラストの反復投与によって増加したことから，マウスではネランドミラストの反復投与によって BI 764333 が蓄積することが示唆された。

3.3.2.2 ラット

雌雄 Wistar Han ラットにネランドミラストを 4 週間［CTD 4.2.3.2-01_U[redacted]-3445］，13 週間［CTD 4.2.3.2-02_n00232817］，26 週間［CTD 4.2.3.2-03_n00259627］及び 104 週間［CTD 4.2.3.4.1-02_n00308868］1 日 1 回，反復経口投与した。雌雄ラットでのネランドミラストの C_{max} 及び AUC_{0-24} は，7.5 mg/kg までの用量範囲で用量に比例して増加した。反復投与後のネランドミラストの血漿中曝露量は，投与 1 日目と比較して，同程度又はわずかに高い傾向が認められた。ネランドミラストの血漿中曝露量は，雄よりも雌でわずかに高かった。

BI 764333 の血漿中濃度は 26 週間［CTD 4.2.3.2-03_n00259627］及び 104 週間［CTD 4.2.3.4.1-02_n00308868］の反復投与毒性試験で測定した。BI 764333 の血漿中曝露量は，雌雄ともに 7.5 mg/kg までの用量範囲で用量にほぼ比例して増加した。ネランドミラストを反復投与したとき，BI 764333 の血漿中曝露量は投与 1 日目と比較して同程度又はわずかに高かった。評価したすべてのネランドミラストの用量において，BI 764333 の血漿中曝露量は一貫して雄よりも雌で高かった。

受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験で，同居開始前の雌雄 Wistar Han ラットにネランドミラストを 1 日 1 回，27 日間（雄）又は 14 日間（雌）反復経口投与したときのネランドミラスト及び BI 764333 の C_{max} 及び AUC_{0-24} は，3～9 mg/kg の用量範囲において用量にほぼ比例して増加し，雄より雌で高かった［CTD 4.2.3.5.1-01_n00290709］。別の試験で同居開始前の雄 Wistar Han ラットにネランドミラストを 1 日 1 回 67 日間反復経口投与したところ，ネランドミラストの血漿中曝露量は 3～6 mg/kg の用量範囲で用量に比例して増加した［CTD 4.2.3.5.1-02_n00304275］。

胚・胎児発生に関する試験で，妊娠 Wistar Han ラットにネランドミラストを交配 6～17 日目の期間，1 日 1 回，反復経口投与した［CTD 4.2.3.5.2-01_n00287971，CTD 4.2.3.5.2-03_n00289050］。妊娠ラットにおけるネランドミラストの C_{max} 及び AUC_{0-24} は，3～9 mg/kg の用量範囲で用量にほぼ比例して増加した。反復投与後（交配 17 日目）のネランドミラストの血漿中曝露量は，投与 1 日目（交配 6 日目）と同程度であった。BI 764333 の血漿中曝露量は用量比を上回って増加し，交配 6 及び 17 日目で同程度であった。

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験で，妊娠 Wistar Han ラットにネランドミラストを妊娠 6 日目～授乳 10 日目まで 1 日 1 回, 反復経口投与した[CTD 4.2.3.5.3-02_n00310068]。血漿試料を妊娠 6 日目及び授乳 10 日目の母動物から, 授乳 10 日目の児動物からそれぞれ採取し，ネランドミラスト及び BI 764333 の血漿中濃度を測定した。母動物におけるネランドミラスト及び BI 764333 の C_{max} 及び AUC_{0-24} は，0.3～3 mg/kg の用量範囲で用量に比例して増加した。授乳 10 日目でのネランドミラストの AUC_{0-24} は妊娠 6 日目よりもわずかに低かったが，BI 764333 の AUC_{0-24} は同程度であった。母動物にネランドミラストを投与した児動物では，授乳 10 日目の投与後 2 及び 6 時間でのネランドミラスト及び BI 764333 の血漿中濃度は, 0.3～3 mg/kg の用量範囲で用量に比例して増加した。投与後 2 時間のネランドミラストの血漿中濃度は母動物よりも児動物ではるかに低かったが, BI 764333 の血漿中濃度は母動物と児動物で同程度又は児動物で高かった。児動物において，ネランドミラスト及び BI 764333 の血漿中濃度に明らかな性差は認められなかった。

3.3.2.3 ウサギ

妊娠 New Zealand White ウサギにネランドミラストを交配 7～19 日目の期間，1 日 1 回，反復経口投与した［CTD 4.2.3.5.2-02_n00287636，CTD 4.2.3.5.2-04_n00292761］。妊娠ウサギにおけるネランドミラストの C_{max} 及び AUC_{0-24} は，1～15 mg/kg の用量範囲で用量にほぼ比例して増加した。反復投与後（交配 19 日目）のネランドミラストの血漿中曝露量は，いずれの用量でも投与 1 日目（交配 7 日目）と同程度であった。

3.3.2.4 ミニブタ

雌雄 Göttingen ミニブタにネランドミラストを 3 週間［CTD 4.2.3.2-04_U[redacted]-2063］，2 週間［CTD 4.2.3.2-05_U[redacted]-1580］, 13 週間［CTD 4.2.3.2-06_n00221777］及び 39 週間［CTD 4.2.3.2-07_n00269853］1 日 1 回, 反復経口投与した。投与 1 日目のネランドミラストの C_{max} 及び AUC_{0-24} は，3～30 mg/kg の用量範囲で用量にほぼ比例して増加した。反復投与後のネランドミラストの血漿中曝露量は投与 1 日目よりも高く，これは高用量（20 mg/kg 以上）で顕著であった。ネランドミラストの曝露量に明らかな性差は認められなかった。

BI 764333 の血漿中濃度は 39 週間反復投与毒性試験で測定した［CTD 4.2.3.2-07_n00269853］。BI 764333 の血漿中曝露量は，3～25 mg/kg のネランドミラスト用量範囲で用量にほぼ比例して増加した。ネランドミラストを反復投与後の BI 764333 の血漿中曝露量は投与 1 日目の 3.5～5.0 倍であり，ミニブタではネランドミラストの反復投与により BI 764333 が血漿中に蓄積することが示された。ミニブタにおける BI 764333 の血漿中曝露量に一貫した性差の傾向は認められなかった。

3.3.2.5 サル

雌雄カニクイザルにネランドミラストを 6 週間［CTD 4.2.3.2-08_n00280519］，13 週間［CTD 4.2.3.2-09_n00290939］及び 39 週間［CTD 4.2.3.2-10_n00307319］1 日 1 回，反復経口投与した。ネ

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

ランドミラストの C_{max} 及び AUC_{0-24} は，3～30 mg/kg の用量範囲で用量にほぼ比例して増加した。投与 267 日目までの反復投与後のネランドミラストの血漿中曝露量は投与 1 日目と同程度であり，ネランドミラストの血漿中曝露量は反復投与により変化しなかった。サルにおけるネランドミラストの血漿中曝露量に一貫した性差の傾向は認められなかった。

BI 764333 の血漿中濃度は 13 週間［CTD 4.2.3.2-09_n00290939］及び 39 週間［CTD 4.2.3.2-10_n00307319］反復投与毒性試験で測定した。ネランドミラスト投与後の BI 764333 の血漿中曝露量は，3～30 mg/kg の用量範囲で用量に比例して増加した。ネランドミラストの反復投与により BI 764333 の血漿中曝露量は高くなる傾向が認められたことから，サルでは反復投与により BI 764333 が蓄積することが示唆された。サルにおける BI 764333 の血漿中曝露量に一貫した性差の傾向は認められなかった。

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

4. 分布

4.1 血漿タンパク結合

CByB6F1 マウス，Wistar Han ラット，New Zealand White ウサギ，Göttingen ミニブタ，カニクイザル，ヒトの血漿中，並びに 4%ヒト血清アルブミン（HSA）及び 0.07%ヒト α1-酸性糖タンパク質（hAAG）溶液中での[^{14}C]ネランドミラストのタンパク結合率を，平衡透析法により *in vitro* で評価した［CTD 4.2.2.3-03_U[redacted]-3599，CTD 4.2.2.3-04_n00283753］。[^{14}C]ネランドミラストの評価濃度範囲は，マウスで 900～30000 nmol/L，ラット及びウサギで 600～20000 nmol/L，ミニブタで 300～10000 nmol/L，サルで 300～30000 nmol/L，ヒトで 100～3000 nmol/L であった。

放射能の血漿タンパク結合率は，マウス，ラット，ミニブタ，サル及びヒト血漿中で中程度であり，ウサギ血漿中で高かった。評価した濃度範囲において，ウサギ，ミニブタ，サル及びヒト血漿中では放射能の血漿タンパク結合に飽和は認められなかったが，マウス及びラット血漿中では[^{14}C]ネランドミラスト濃度の増加に伴って f_u が増加した。放射能の平均結合型分率は，マウスで 0.771（f_u：0.229），ラットで 0.881（同：0.119），ウサギで 0.960（同：0.040），ミニブタで 0.625（同：0.375），サルで 0.654（同：0.346），ヒトで 0.769（同：0.231），4% HSA で 0.782（同：0.218），0.07% hAAG で 0.284（同：0.716）であった。ヒト血漿中でのネランドミラストの主な結合タンパク質は HSA であった。

4.2 血球移行

4.2.1 *In vitro*

Wistar Han ラット，Göttingen ミニブタ及びヒト血液中における[^{14}C]ネランドミラストの血球への移行性を *in vitro* で評価した［CTD 4.2.2.3-08_U[redacted]-3630］。[^{14}C]ネランドミラストの評価濃度範囲は，ラット及びミニブタでは 300～6000 nmol/L，ヒトでは 100～1000 nmol/L であった。

放射能の血球への移行はラット，ミニブタ及びヒトで中程度であり，[^{14}C]ネランドミラスト濃度によって変化しなかった。C_{BC}/C_P はラットで 0.455～0.473，ミニブタで 0.770～0.798，ヒトで 0.390～0.408 であり，ラットとヒトで同程度であったが，ミニブタではやや高かった。

4.2.2 *Ex vivo*

雌雄 CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic (wt/wt)マウス［CTD 4.2.2.2-02_n00293579］，Wistar Han ラット［CTD 4.2.2.2-04_U[redacted]-2595］，Göttingen ミニブタ［CTD 4.2.2.2-06_U[redacted]-2500］，カニクイザル［CTD 4.2.2.2-08_n00308036］に[^{14}C]ネランドミラストを単回投与し，採取した血液及び血漿試料を用いて，[^{14}C]ネランドミラストの血球移行を *ex vivo* で評価した。

マウスに[^{14}C]ネランドミラストを 25 mg/kg の用量で単回経口投与したとき，C_{BC}/C_P は投与後 24 時間まで 0.274～0.761 であり，投与後 48～72 時間で 2.22～2.71 に増加した。ミニブタに[^{14}C]ネランドミラストを 0.5 mg/kg の用量で単回静脈内投与したとき，C_{BC}/C_P は投与後 24 時間まで 0.821～0.953 であり，投与後 168 時間で 1.34 に増加した。ミニブタに[^{14}C]ネランドミラストを 3 mg/kg の用量で単回経口投与したとき，C_{BC}/C_P は投与後のより早い時点では静脈内投与と比較してわずかに低く 0.771～0.860 であったが，投与後 168 時間で 1.23 に増加した。サルに[^{14}C]ネランドミラ

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

ストを単回静脈内（1 mg/kg）又は単回経口（3 mg/kg）投与したときの投与後 168 時間までの C_{BC}/C_P は 0.323～0.867 であり，投与後の遅い時点でわずかに増加する傾向が認められたが 1 を超えなかった。ラットに[^{14}C]ネランドミラストを 0.5 mg/kg の用量で単回経口投与したとき，投与後 0.5 及び 6 時間での C_{BC}/C_P は 0.433～0.984 であった。

4.3 定量的全身オートラジオグラフィー

4.3.1 有色ラット

雄 Long Evans ラットに[^{14}C]ネランドミラストを 0.45 mg/kg の用量で単回経口投与したときの薬物関連放射能の組織分布を定量的全身オートラジオグラフィー（QWBA）で評価した［CTD 4.2.2.3-01_n00222298］。眼球，全血及び血漿中の放射能濃度は LSC で測定した。投与後 120 時間までの放射能を測定した。投与した放射能の全血中に対する組織中での濃度比を表 4.3.1: 1 に示す。

放射能は投与後速やかに，全血から全身組織へ広く分布した。中枢神経系では，投与後 1 及び 8 時間で放射能が検出可能であった。中枢神経系の各部位の放射能濃度は，全血中の放射能濃度の 2.4%～6.4%であった。全血中放射能濃度の 4%まではバックグラウンドの放射能（中枢神経系に関連する血液中の放射能）とみなせることから［CTD 4.3-26_R09-2012］，中枢神経系へは薬物関連放射能はほとんど分布していない可能性がある。全血中に対する眼のメラニン含有組織での放射能濃度は高く，眼球全体では中程度であった。眼のメラニン含有組織及び眼球における放射能濃度の $t_{1/2}$ はそれぞれ 61 及び 57 時間と，全血中に比べて消失が緩やかであったことから，眼のメラニンに対する薬物関連放射能の親和性は中程度で，可逆的であることが示唆された。全血中に対する有色皮膚での放射能濃度は低く，皮膚に含まれるメラニンに対する薬物関連放射能の親和性は低いことが示唆された。

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 4.3.1: 1　　雄の有色ラットに[^{14}C]ネランドミラストを経口投与したときの主要組織中放射能の対全血中濃度比

Tissue	Time after administration			
	1 hour	8 hours	24 hours	120 hours
Endocrine system				
Adrenal (total)	2.02	1.40	0.69	NC
Adrenal cortex	2.22	1.47	0.69	NC
Adrenal medulla	1.45	1.25	0.67	NC
Pineal gland#	0.96	0.80	1.88	NC
Pituitary gland#	1.13	1.00	0.34	NC
Central nervous system				
Brain (total)	0.02*	0.06*	NC	NC
Fore- & midbrain	0.02*	0.06*	NC	NC
Hindbrain	0.03*	0.06*	NC	NC
Sensory system (visual)				
MCT#	3.86	20.5	43.3	60.4
Total eyeball (LSC)	0.92	4.27	9.70	11.8
Harderian gland	1.35	1.16	0.88	NC
Integumentary system				
Skin (total)	0.58	0.57	0.53	NC
Whole blood (LSC)	1.00	1.00	1.00	1.00

*: value between lower limit of quantification and limit of detection
#: potentially underestimated due to minute size, difficult delimitation or elevated self-absorption
LSC: liquid-scintillation counting
MCT: melanin-containing tissues of the ocular bulb (uveal tract and retinal pigment epithelium)
NC: not calculated

4.3.2　　白色ラット

雄 Wistar Han ラットに[^{14}C]ネランドミラストを 0.9 mg/kg の用量で単回静脈内及び単回経口投与したときの薬物関連放射能の組織分布を QWBA で評価した［CTD 4.2.2.3-02_n00228310］。眼球，全血及び血漿中の放射能濃度は LSC で測定した。静脈内投与では投与後 72 時間まで，経口投与では投与後 120 時間までの放射能をそれぞれ測定した。投与した放射能の全血中に対する組織中での曝露量比を表 4.3.2: 1 に示す。

全血から組織への放射能の分布は速やかで，静脈内及び経口投与後で分布は類似した。放射能濃度は，肝臓及び消化管で最も高く，次いで腎臓及び副腎の順であった。体質量を構成する主要な組織への放射能の分布は低～中程度であり，組織中/全血中放射能曝露量比は筋肉組織，褐色脂肪，白色脂肪及び皮膚全体でそれぞれ 0.8，1.4，0.7 及び 0.6 であった。中枢神経系では，投与後 1～8 時間まで放射能が検出可能であった。中枢神経系の放射能濃度は，全血中の放射能濃度の 2.3%～7.0%であったことから，白色ラットにおいて，中枢神経系に薬物関連放射能はほとんど分布していない可能性がある。血液脳関門のバリア機能を欠く中枢神経系部位（脈絡叢，松果体及び下垂体）での放射能濃度は，全血中の放射能濃度と比較して，低～中程度であった。放射能濃度を測定できた組織中の $t_{1/2}$ は長く，静脈内投与後では平均 29 時間，経口投与後では平均 40 時間であった。

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 4.3.2: 1　雄の白色ラットに[^{14}C]ネランドミラストを静脈内又は経口投与したときの組織中放射能の対全血中曝露量比

Tissue	Tissue-to-blood ratios of exposures AUC_{0-24}	
	Intravenous	Oral
Locomotor system		
Muscle cranial	0.91	0.82
Muscle caudal	0.85	0.78
Bone marrow	0.67	0.55
Digestive system		
Tongue	1.3	1.1
Salivary glands	1.3	1.2
Forestomach*	6.4	8.2
Glandular stomach*	3.2	2.9
Small intestine*	2.4	1.4
Large intestine*	4.0	4.1
Liver	4.1	3.7
Pancreas	1.7	1.4
Brown fat	1.4	1.4
White fat	0.46	0.65
Respiratory system		
Lung	0.90	0.85
Cardiovascular system		
Myocardium	1.5	1.5
Spleen	1.0	1.0
Thymus	0.74	0.66
Urogenital system		
Kidney (total)	2.5	2.3
Renal cortex	2.4	2.4
Renal outer medulla	1.7	1.5
Renal inner medulla	2.9	2.6
Testis	0.31	0.34
Epididymis	0.80	NC
Prostate	NC	NC
Vesicular gland	NC	NC
Preputial gland	NC	NC
Endocrine system		
Adrenal (total)	2.3	2.3
Adrenal cortex	2.4	NC
Adrenal medulla	2.0	NC
Thyroid	1.1	NC
Pineal gland	0.86	1.3
Pituitary gland	0.97	0.83
Central nervous system		
Brain (total)	0.043	0.055
Pros- & mesencephalon	0.042	0.052
Rhombencephalon	0.045	0.059
Choroid plexus	0.25	0.31

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 4.3.2: 1　　雄の白色ラットに[^{14}C]ネランドミラストを静脈内又は経口投与したときの組織中放射能の対全血中曝露量比（続き）

Tissue	Tissue-to-blood ratios of exposures AUC_{0-24}	
	Intravenous	Oral
Sensory system (visual)		
Lens	0.21	0.063
Total eyeball (LSC)	NS	0.23
Harderian gland	1.4	1.3
Integumentary system		
Skin (total)	0.66	0.64
Cutis	0.58	0.56
Subcutis	0.92	0.91
Circulatory system		
Whole blood (LSC)	1.0	1.0
Plasma (LSC)	1.3	1.3

*: gastro-intestinal wall only (excluding chyme, secretion and faeces)
AUC_{0-24}: area under the tissue concentration-time curve over the time interval from 0 to 24 hours
LSC: liquid scintillation counting
NC: not calculated
NS: no sample collected

4.3.3　　ラットでの胎盤移行

妊娠 12 及び 18 日目の Wistar Han ラットに[^{14}C]ネランドミラストを 1.1 mg/kg の用量で単回経口投与したときの薬物関連放射能の組織分布を QWBA で評価した［CTD 4.2.2.3-05_n00300005］。投与後 48 時間までの全血及び血漿中の放射能濃度を LSC で測定した。

母動物組織への放射能の分布は，雄の白色ラット（4.3.2 項）と同様であった。胎盤への放射能の分布は中程度と考えられ，妊娠 12 及び 18 日目の母動物の心臓血液中に対する胎盤中の放射能濃度比は 1.2 以下であった。それに比べて，妊娠 12 及び 13 日目の母動物の心臓血液中に対する胎児中の放射能濃度比は低く，それぞれ 0.29 及び 0.17 であった。また，妊娠 18 日目の母動物の心臓血液中に対する胎児組織中の放射能濃度比も，投与後 1 時間で 0.17～0.45，投与後 24 時間（妊娠 19 日目）で 0.25～0.82，投与後 48 時間（妊娠 20 日目）で 0.029～0.12 であり，低かった（表 4.3.3: 1）。胎児組織中の放射能濃度は，肝臓で最も高く，次いで胸腺，心筋及び肺の順であった。胎児組織で放射能濃度が最も低かったのは羊水及び脳であった。胎児での放射能の分布は母動物での分布と類似した。胎児の各組織での放射能濃度は母動物よりも低く，ばらつきが大きかった。

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 4.3.3: 1　　妊娠 18 日目のラットに[^{14}C]ネランドミラストを経口投与したときの胎児組織中放射能の対母動物心臓血液中濃度比

Tissue	Time after administration		
	1 hour	24 hours	48 hours
Fetal liver	0.45	0.51	0.10*
Fetal lung	0.30	0.37	0.077*
Fetal myocardium	0.31	0.38	0.057*
Fetal kidney (total)	NC	0.47	0.12
Fetal brain (total)	0.17	0.25	0.045*
Fetal eye	0.21	0.38	0.033*
Fetal tongue	0.28	0.42	0.066*
Fetal heart blood	0.26	0.44	0.068*
Fetal thymus	0.37	0.82	0.029*
Geometric mean	0.28	0.43	0.060*

NC: not calculated

*: calculated based on values below limit of detection estimated by extrapolation of the calibration curve

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

5. 代謝

5.1 *In vitro* 代謝

5.1.1 *In vitro* 代謝安定性

開発早期においてヒト用量を予測するために，動物及びヒトの肝細胞におけるネランドミラストの *in vitro* 代謝安定性を評価した［CTD 4.2.2.4-08_U[redacted]-3720］。CD-1 マウス，Wistar Han ラット，Göttingen ミニブタ及びヒトから単離した肝細胞の懸濁液を用いてネランドミラストの $t_{1/2}$ を算出し，肝クリアランスを予測した。*In vivo* 全身クリアランスの実測値と比較したところ，予測肝クリアランスの乖離はマウス及びヒトでは 2 倍以内であったが，ラットでは 3 倍超，ミニブタでは約 1/3 であった（表 5.1.1: 1）。

ヒト肝細胞共培養モデルである HepatoPac™を用いてネランドミラストの代謝安定性を *in vitro* で評価した［CTD 4.2.2.4-11_n00256518］。HepatoPac™でのネランドミラストの $t_{1/2}$ から，ネランドミラストのヒト肝クリアランスは 6.03 mL/min/kg と予測され，ヒト肝細胞懸濁液から予測された肝クリアランスと同程度であった。*In vitro* データから予測されたネランドミラストの肝クリアランスは，健康被験者に[^{14}C]ネランドミラストを静脈内投与したときの全身クリアランス（3.27 mL/min/kg, 体重 70 kg と仮定）と同程度であり（1305-0030 試験［CTD 5.3.1.1-03_c41643191］，CTD 2.7.1 項を参照）（表 5.1.1: 1），ヒトではネランドミラストの大部分が代謝を受けることを示した。

表 5.1.1: 1 *In vitro* 肝細胞を用いたネランドミラストの予測肝クリアランス及び *in vivo* 全身クリアランスの動物種間比較

	Mouse	Rat	Minipig	Human suspended hepatocytes	Human HepatoPac™
Predicted CL_h (mL/min/kg)	10.1	23.3	2.79	6.58	6.03
In vivo CL_{tot} (mL/min/kg)	5.42	6.33	8.20	3.27 [a]	3.27 [a]
Predicted/actual	1.86	3.68	0.34	2.01	1.84
Source document number	CTD 4.2.2.4-08_U[redacted]-3720 CTD 4.2.2.2-01_U[redacted]-3403	CTD 4.2.2.4-08_U[redacted]-3720 CTD 4.2.2.2-03_U[redacted]-3404	CTD 4.2.2.4-08_U[redacted]-3720 CTD 4.2.2.2-05_U[redacted]-2280	CTD 4.2.2.4-08_U[redacted]-3720 CTD 5.3.1.1-03_c41643191	CTD 4.2.2.4-11_n00256518 CTD 5.3.1.1-03_c41643191

[a] Calculated by dividing total CL (229 mL/min) by average body weight (70 kg).
CL_h: heptaic clearance
CL_{tot}: total clearance

5.1.2 ヒト肝細胞での代謝

HepatoPac™を用いてヒト肝細胞における[^{14}C]ネランドミラストの代謝を *in vitro* で評価した［CTD 4.2.2.4-09_n00264737］。酸化及びグルクロン酸抱合を介して生成された 5 種類の代謝物が同定され，多く認められた代謝物はグルクロン酸抱合体である M624(1)及び M640(1)であった。M624(1)はネランドミラストの直接グルクロン酸抱合を介して生成され，総放射能量の 14.1%～

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

33.7%であった。M640(1)は酸化及びグルクロン酸抱合により生成され，総放射能量の 22.9%～29.5%であった。M464(4)，CD 6352 及び BI 764333 は一酸素付加又は二酸素付加により生成され，いずれも総放射能量の 6%未満であった。*In vitro* 代謝の結果から，ヒトにおけるネランドミラストの主要代謝経路はグルクロン酸抱合及び酸化であると予測された。

5.2 *In vivo* 代謝

[^{14}C]ネランドミラストをマウス，ラット，ミニブタ，サル及びヒトに単回経口投与したときの血漿及び排泄物中の代謝物，並びにネランドミラストをヒトに反復経口投与したときの血漿中の代謝物をプロファイリングした。キラル分離ができない LC-MS/MS 分析法を用いて代謝物を分離し，構造を解析した。同時に溶離液を分画採取し，オフラインの放射能検出器で放射能を測定した。したがって，本項で示すネランドミラストの定量結果には PD 1420 も含む。

5.2.1 マウス

雌雄 CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic (wt/wt)マウスに[^{14}C]ネランドミラストを 25 mg/kg の用量で単回経口投与したときの血漿，尿，糞及び胆汁中の代謝物をプロファイリングした［CTD 4.2.2.4-01_n00297174］。マウスで 32 種類の代謝物が検出され，そのうち 22 種類が血漿中で検出された。マウスでのネランドミラストの主な代謝経路は，M464(4)，M464(6)，CD 6352 及び M464(3)を生成する一酸素付加，BI 764333，M480(6)及び M478(1)を生成する二酸素付加，M432(1)（BI 764334）を生成する還元，M448(2)を生成する還元及び一酸素付加であった。

血漿中では，ネランドミラストが主な薬物関連物質であり，血漿中総放射能量（AUC_{0-24}）の 64.5%（雄）及び 40.2%（雌）であった。マウスの代謝プロファイルには性差が認められた。最も多く認められた代謝物は雌雄でそれぞれ CD 6352 及び M464(6)であり，血漿中総放射能量のそれぞれ 4.4%及び 15.6%であった。次いで M464(4)，M480(6)，CD 6352 及び BI 764333 が多く認められ，いずれも血漿中総放射能量の 2.3%～4.4%であった。

尿中には，投与後 24 時間までに投与放射能量の 3.1%（雄）及び 1.6%（雌）がネランドミラストとして排泄された。最も多く認められた代謝物は雌雄でそれぞれ M464(3)及び M464(6)であり，投与放射能量のそれぞれ 2.1%及び 12.9%であった。その他の代謝物量は非常に少なく，いずれも投与放射能量の 1.1%以下であった。

糞中には，投与後 48 時間までに投与放射能量の 19.0%（雄）及び 9.6%（雌）がネランドミラストとして排泄された。雄で最も多く認められた代謝物は M478(1)及び BI 764334 であり，それぞれ投与放射能量の 6.5%及び 2.9%であった。雌で最も多く認められた代謝物は M464(6)及び M478(1)であり，それぞれ投与放射能量の 21.6%及び 4.4%であった。その他の代謝物量は少なく，いずれも投与放射能量の 3.3%以下であった。

胆汁中排泄は雌雄で同様であり，投与後 6 時間までに投与放射能量の 4.8%（雄）及び 4.5%（雌）がネランドミラストとして排泄された。最も多く認められた代謝物は M464(3)であり，投与放射能量の 3.4%（雄）及び 2.0%（雌）であった。

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

5.2.2 ラット

雌雄 Wistar Han ラットに[^{14}C]ネランドミラストを 0.5 mg/kg の用量で単回経口投与したときの血漿，尿，糞及び胆汁中の代謝物をプロファイリングした［CTD 4.2.2.4-02_U[redacted]-3018］。ラットで 21 種類の代謝物が検出され，そのうち 4 種類が血漿中で検出された。代謝及び代謝物の排泄プロファイルは雌雄で同様であった。ラットでのネランドミラストの主な代謝経路は，M462(1)，M464(1-7)，M480(1-3)及び M496(1-3)を生成する酸化，BI 764334 を生成するスルホキシド還元，M380(1)を生成する M464(4)の N-脱アルキル化, M624(1-2)を生成するグルクロン酸抱合, M640(1)，M658(1)及び M674(1)を生成するネランドミラスト酸化体のグルクロン酸抱合又はスルホン代謝物の加水分解であった。

投与後 0.5 及び 6 時間の血漿中では，ネランドミラストが主な薬物関連物質であり，血漿中総放射能濃度（投与後 6 時間）の 58.3%（雄）及び 61.4%（雌）であった。最も多く認められた代謝物は CD 6352 であり，血漿中総放射能濃度（投与後 6 時間）の 17.9%（雄）及び 20.7%（雌）であった。次いで多く認められた代謝物は M480(3)であり，血漿中総放射能濃度（投与後 6 時間）の 4.3%（雄）及び 6.6%（雌）であった。その他の血漿中代謝物である BI 764334 及び M464(4)は，いずれも血漿中総放射能濃度の 4.9%以下であった。

尿中には，投与後 24 時間までに投与放射能量の 2.0%（雄）及び 5.2%（雌）がネランドミラストとして排泄され，15 種類の代謝物がいずれも投与放射能量の 2.3%以下で検出された。

糞中には，投与後 48 時間までに投与放射能量の 27.8%（雄）及び 46.2%（雌）がネランドミラストとして排泄された。最も多く認められた代謝物は M464(2)であり，投与放射能量の約 7.5%（雌雄合算）であった。次いで多く認められた代謝物は M480(2)，M464(1)及び BI 764334 であり，それぞれ投与放射能量の 3.0%～6.8%であった。M464(3)及び M462(1)は，雌（投与放射能量の 0.1%～0.6%）よりも雄（投与放射能量の 4.0%～4.4%）で多かった。その他の代謝物量は少なく，いずれも投与放射能量の 2.6%以下であった。

雄の胆管カニューレ挿入ラットの胆汁中には，投与後 24 時間までに投与放射能量の 4.8%がネランドミラストとして排泄された。最も多く認められた代謝物は M464(2)及び M624(1)であり，それぞれ投与放射能量の 8.4%及び 3.1%であった。

5.2.3 ミニブタ

雌雄 Göttingen ミニブタに[^{14}C]ネランドミラストを 3 mg/kg の用量で単回経口投与したときの血漿，尿，糞及び胆汁中の代謝物をプロファイリングした［CTD 4.2.2.4-03_U[redacted]-5093］。ミニブタで 22 種類の代謝物が検出され，そのうち 13 種類が血漿中で検出された。代謝及び代謝物の排泄プロファイルは雌雄で同様であった。ミニブタでのネランドミラストの主な代謝経路は，M462(1)，M464(1-7)，M480(1-5)及び M496(1-3)を生成する酸化，BI 764334 を生成するスルホキシド還元，M364(1)及び M380(1)を生成するネランドミラスト及び M464(4)の N-脱アルキル化，M624(1-2)及び M640(1)を生成するネランドミラスト及び CD 6352 のグルクロン酸抱合であった。

投与後 0～24 時間の血漿中では，ネランドミラストが主な薬物関連物質であり，血漿中総放射能量（AUC_{0-24}）の 43.0%（雄）及び 39.9%（雌）であった。最も多く認められた代謝物は M624(1)

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

であり，血漿中総放射能量の 23.0%（雄）及び 25.2%（雌）であった。次いで多く認められた代謝物は CD 6352 及び M464(4)であり，血漿中総放射能量の 5.9%～7.4%であった。その他の代謝物量は少なく，いずれも血漿中総放射能量の 3.6%以下であった。

投与後 96 時間（雄）又は 120 時間（雌）までの尿中に最も多く認められた薬物関連物質は M624(1)であり，投与放射能量の 12.2%（雄）及び 8.0%（雌）であった。次いで多く認められた代謝物は M640(1)，M624(2)，M464(4)及び M480(1)であり，いずれも投与放射能量の 1.1%～2.7%（雌雄合算）であった。投与放射能量の 1.2%（雄）及び 1.7%（雌）がネランドミラストとして排泄された。

投与後 24～120 時間（雄）又は 24～168 時間（雌）の糞中では，ネランドミラストが主な薬物関連物質であり，投与放射能量の 22.4%（雄）及び 31.4%（雌）であった。最も多く認められた代謝物は M496(2)，CD 6352 及び M496(3)であり，いずれも投与放射能量の 2.3%～3.2%であった。

投与 1 時間後の雌の胆汁中に最も多く認められた代謝物は M624(1)であった。

5.2.4 サル

雌雄カニクイザルに[^{14}C]ネランドミラストを 3 mg/kg の用量で単回経口投与したときの血漿，尿，糞及び胆汁中の代謝物をプロファイリングした［CTD 4.2.2.4-04_n00306675］。サルで 27 種類の代謝物が検出され，そのうち 15 種類が血漿中で検出された。サルでのネランドミラストの主な代謝経路は，M364(1)を生成する N-脱アルキル化，M464(1-4)及び CD 6352 を生成する一酸素付加，M480(3)及び BI 764333 を生成する二酸素付加，M482(1)を生成する酸化，M494(1)を生成する三酸素付加及び脱飽和，M496(1-4)を生成する三酸素付加，M624(1)及び M624(3)を生成するグルクロン酸抱合，M640(1)及び M640(3)を生成する酸化及びグルクロン酸抱合，M656(1-2)を生成する二酸素付加及びグルクロン酸抱合であった。

投与後 0～30 時間の AUC プール血漿中では，ネランドミラストが主な薬物関連物質であり，血漿中総放射能量の 36.2%（雄）及び 46.8%（雌）であった。最も多く認められた代謝物は M640(3)であり，血漿中総放射能量の 15.4%（雄）及び 10.9%（雌）であった。M640(3)はサルのみで検出され，ヒトを含む他の動物種では検出されなかった。M624(3)は雌と比較して雄で多く認められ，血漿中総放射能量の 13.2%であった。雌雄ともに，CD 6352，M364(1)，M464(3)，M656(1)及び BI 764333 も認められ，血漿中総放射能量の 0.8%～7.5%（雌雄合算）であった。血漿中のその他の代謝物量は少なく，いずれも血漿中総放射能量の 2.1%以下（雌雄合算）であった。

投与後 96 時間までの尿中に最も多く認められた薬物関連物質は M640(3)であり，投与放射能量の 10.8%（雄）及び 5.1%（雌）であった。次いで多く認められた代謝物は M496(3)であり，投与放射能量の 2.5%（雄）及び 3.2%（雌）であった。投与放射能量の 1.1%（雄）及び 1.2%（雌）がネランドミラストとして排泄された。検出されたその他複数の代謝物量は少なく，投与放射能量のいずれも 2.1%以下であった。

投与後 168 時間までの糞中に最も多く認められた薬物関連物質は M464(1)であり，投与放射能量の 6.8%（雄）及び 6.1%（雌）であった。次いで多く認められた代謝物は M496(1)であり，投与放射能量の 4.6%（雄）及び 4.3%（雌）であった。投与放射能量の 4.0%（雄）及び 5.6%（雌）が

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

ネラドミラストとして排泄された。その他の代謝物量は少なく，いずれも投与放射能量の 4.1%以下であった。

投与 4 時間後の雌雄の胆汁中に最も多く認められた代謝物は M656(1)であった。

5.2.5 ヒト

健康男性被験者 6 例に[^{14}C]ネランドミラストを 18 mg の用量で単回経口投与したときの血漿，尿及び糞中の代謝物をプロファイリングした［CTD 4.2.2.4-05_n00293932］。ヒトで 18 種類の代謝物が検出され，そのうち 12 種類が血漿中で検出された。ヒトでのネランドミラストの主な代謝経路は，BI 764333 を生成する二酸素付加，M624(1)を生成するグルクロン酸抱合，CD 6352 及び M464(4)を生成する一酸素付加，M496(3)及び M494(1)を生成する三酸素付加，BI 764334 を生成するスルホキシド還元，M640(1)を生成する CD 6352 のグルクロン酸抱合であった。本試験の 96 時間までの血漿試料を用いて，キラル分離が可能な LC-MS/MS 分析法によりヒトでの PD 1420 の曝露量を分析した。$AUC_{0-\infty}$に基づくと，血漿中総放射能に対する PD 1420 の割合は 3.3%であった（8.2.6 項を参照）。

投与後 0～36 時間の血漿中では，ネランドミラストが主な薬物関連物質であり，血漿中総放射能量（AUC_{0-36}）の 51.3%であった。多く認められた代謝物は M624(1)，BI 764333 及び CD 6352 であり，それぞれ血漿中総放射能量の 15.6%，7.1%及び 5.1%であった。しかし，$AUC_{0-\infty}$に基づくと，M624(1)は血漿中総放射能量の 10%未満であった。その他の代謝物量は少なく，いずれも血漿中総放射能量の 0.5%～3.7%であった。

投与後 120 時間までの尿中に最も多く認められた薬物関連物質はネランドミラストであり，投与放射能量の 13.6%であった。多く認められた代謝物は M624(1)，M496(3)，M464(4)及び M640(1)であり，投与放射能量の 2.2%～3.1%であった。

投与後 144 時間までの糞中に最も多く認められた薬物関連物質は CD 6352 であり，投与放射能量の 16.3%であった。次いで多く認められた代謝物は BI 764334，M494(1)及び BI 764333 であり，それぞれ投与放射能量の 8.4%，3.4%及び 2.1%であった。投与放射能量の 12.6%がネランドミラストとして排泄された。その他に検出された 6 種類の代謝物量は少なく，いずれも投与放射能量の 1.4%以下であった。

尿及び糞中のネランドミラスト及び代謝物の量から，CYP3A による代謝がヒトでのネランドミラストの主な消失経路であると考えられた。

健康男性被験者 8 例にネランドミラストを 12 mg の 1 日 2 回，14 日間反復経口投与したとき，血漿中の主な薬物関連物質はネランドミラストであり，血漿中総薬物関連物質量（$AUC_{0-24,ss}$）の 72%を占めた［CTD 4.2.2.4-07_n00261666］。定常状態のヒトにおけるネランドミラストの主な代謝経路は, M446(1)を生成する脱水素, M624(1)及び M624(2)を生成するグルクロン酸抱合, M464(4)及び CD 6352 を生成する一酸素付加, M640(1)を生成する CD 6352 のグルクロン酸抱合, BI 764333 を生成する二酸素付加, M496(1)を生成する三酸素付加, BI 764334 を生成するスルホキシド還元, M446(2)を生成する BI 764334 の酸化及び M608(1)を生成する BI 764334 のグルクロン酸抱合であった。本試験でのネランドミラストの血漿中代謝物プロファイルは，[^{14}C]ネランドミラストを

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

単回経口投与した試験［CTD 4.2.2.4-05_n00293932］での結果と全体的に類似した。BI 764333 は血漿中総薬物関連物質量の 12.5%を占めた。次いで多かった代謝物は CD 6352 であり，血漿中総薬物関連物質量の 6.6%であった。BI 764333 及び CD 6352 は治療用量での血漿中濃度では薬理活性を有していない（CTD 2.6.2 項を参照）。その他の代謝物はいずれも，血漿中総薬物関連物質量の 2%以下であった（表 5.2.5: 1）。

表 5.2.5: 1　ネランドミラスト 12 mg を健康男性被験者に 1 日 2 回，14 日間反復経口投与したときの投与後 14 日目の AUC プール血漿中のネランドミラスト及び代謝物の割合

Compound	% Total drug-related material ($AUC_{0-24,ss}$)	% Parent nerandomilast ($AUC_{0-24,ss}$)
Nerandomilast [a]	72.1	100
BI 764333 [b]	12.5	17.4
CD 6352 [c]	6.6	9.1
BI 764334 [b]	1.2	1.6
M446(1)	0.3	0.4
M446(2)	1.2	1.7
M464(4)	1.3	1.8
M496(1)	0.5	0.7
M608(1)	2.0	2.8
M624(1)	1.5	2.1
M624(2)	0.2	0.3
M640(1)	0.6	0.8

[a] As non-chiral bioanalytical methods were utilized, nerandomilast represents of mixture of *R*- and *S*-enantiomers in plasma
[b] Based on GLP bioanalysis in Clinical Trial 1305-0011 [CTD 5.3.3.1-03_c22991937].
[c] Based on non-GLP bioanalysis with authentic standard.
$AUC_{0-24,ss}$: area under the plasma concentration-time curve over the time interval from 0 to 24 hours at steady-state

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

ヒト及び動物で同定された代謝物を表 5.2.5: 2 に，ヒト及び動物でのネランドミラストの推定代謝経路を図 5.2.5: 1 に示す。ヒト血漿，尿及び糞中で検出されたすべての代謝物は，1 種以上の動物種（マウス，ラット，ミニブタ又はサル）でも検出され，ヒト特異的な代謝物は認められなかった。ヒト主要代謝物である BI 764333 のラット，ミニブタ，サル及びヒト血漿中曝露量の比較を CTD 2.6.6_8.1.1 項に記載した。

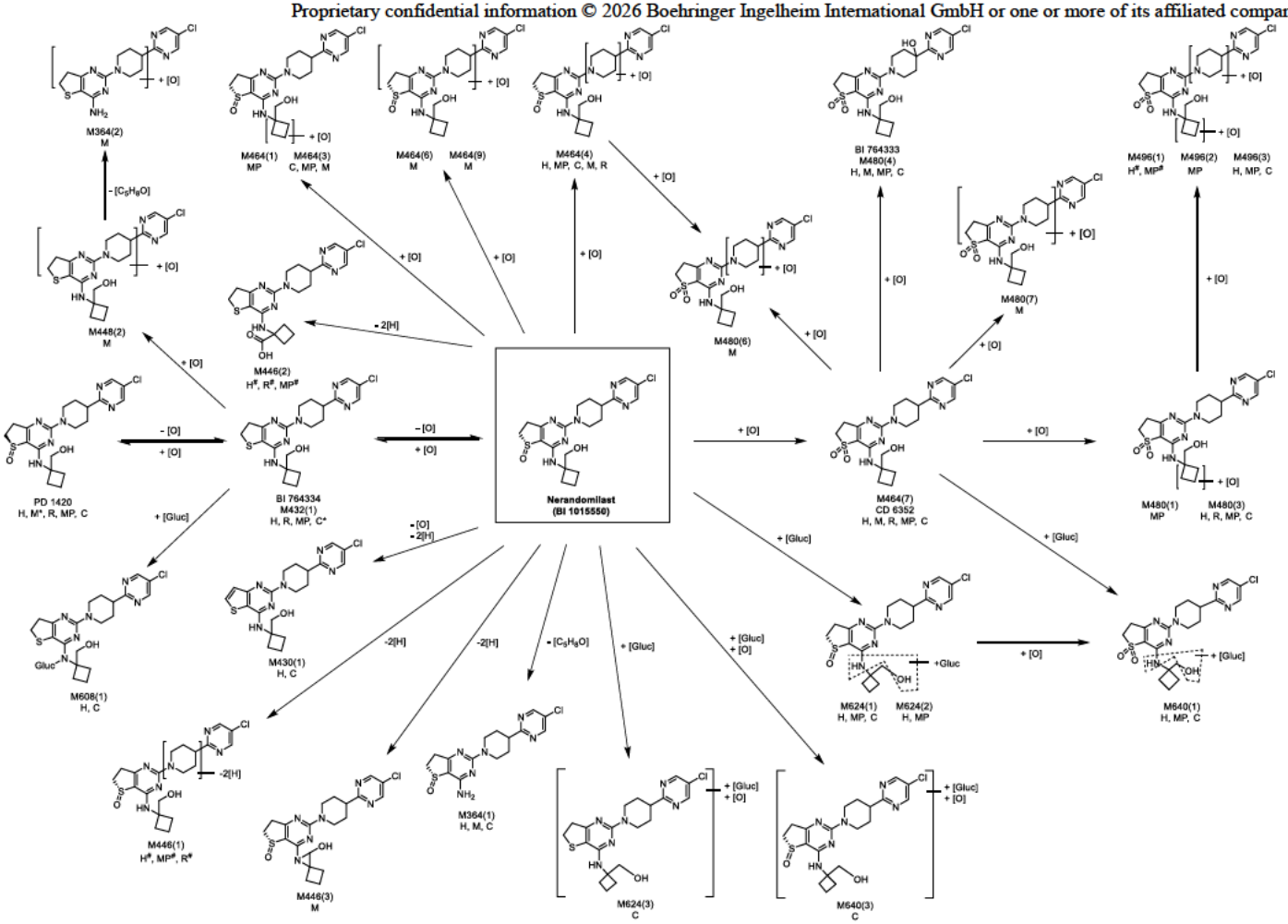
Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 5.2.5: 2 ヒト血漿，尿及び糞中に検出されたネランドミラストの代謝物及び動物血漿，尿，糞及び胆汁中に検出されたネランドミラスト代謝物の比較

Compound	Human			Monkey				Minipig				Rat				Mouse			
	P	U	F	P	U	F	B	P	U	F	B	P	U	F	B	P	U	F	B
Nerandomilast	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
BI 764333 [M480(4)]	X	X	X	X	--	X	X	X	X	X	X	X*	--	--	--	X	--	--	--
CD 6352 [M464(7)]	X	--	X	X	--	X	--	X	X	X	X	X	X	X	X	X	--	X	--
BI 764334 [M432(1)]	X	X	X	X	--	--	--	X	X	X	--	X	--	X	--	--	--	X	--
M430(1)	X	--	--	X	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
M446(1)	X*	--	--	--	--	--	--	X*	--	--	--	X*	--	--	--	--	--	--	--
M446(2)	X*	--	--	--	--	--	--	X*	--	--	--	X*	--	--	--	--	--	--	--
M464(4)	X	X	--	X	X	X	--	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
M478(1)	--	--	X	--	X	X	X	--	--	--	--	--	--	--	--	X	--	X	X
M480(3)	X	X	--	X	X	X	--	X	X	X	X	X	X	X	--	--	--	--	--
M482(1)	--	--	X	--	X	X	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
M494(1)	--	X	X	--	X	X	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
M496(1)	X*	--	X	--	--	X	--	X*	X	X	--	--	X	X	X	--	--	--	--
M496(2)	--	--	X	--	X	X	--	X	X	X	--	--	X	X	X	--	--	--	--
M496(3)	X	X	X	X	X	X	--	X	X	X	X	--	X	X	X	--	--	--	--
M608(1)	X	X	--	X	--	--	X	X*	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
M624(1)	X	X	--	X	X	--	X	X	X	X	X	--	--	--	X	--	--	--	X
M624(2)	X	--	--	--	--	--	--	X	X	--	X	--	--	--	X	--	--	--	--
M640(1)	X	X	--	X	X	--	X	X	X	--	X	--	--	--	X	--	--	--	--
Source document number	CTD 4.2.2.4-05_n00293932 CTD 4.2.2.4-07_n00261666			CTD 4.2.2.4-04_n00306675 CTD 4.2.2.4-07_n00261666				CTD 4.2.2.4-03_U[redacted]-5093 CTD 4.2.2.4-07_n00261666				CTD 4.2.2.4-02_U[redacted]-3018 CTD 4.2.2.4-07_n00261666				CTD 4.2.2.4-01_n00297174 CTD 4.2.2.4-07_n00261666			

P: plasma; U: urine, F: feces; B: bile
X: identified
--: not identified
* identified in plasma only after repeated dosing [CTD 4.2.2.4-07_n00261666]

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



H: human, C: cynomolgus monkey, M: mouse, MP: minipig, R: rat

All circulating human metabolites are depicted, while unique circulating animal metabolites >1% of total drug-related material in plasma are also shown.

*: trace levels

#: observed only after repeated dosing

図 5.2.5: 1　　ネランドミラストの推定代謝経路

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

5.3 代謝酵素の同定

5.3.1 酸化に関与するチトクローム P450 の同定

ネランドミラストの代謝に関与する P450 分子種を，組換え発現 CYP（rCYP）1A2，rCYP2B6，rCYP2C8，rCYP2C9，rCYP2C19，rCYP2D6，rCYP3A4 及び rCYP3A5 を用いて *in vitro* で評価した［CTD 4.2.2.4-10_n00258960］。0.7 及び 7 μmol/L のネランドミラスト（*in vitro* 試験実施当時の予測ヒト C_{max} 及びその 10 倍濃度）及び各 P450 分子種を 60 分間反応させ，LC-MS/MS を用いて反応液中のネランドミラスト，並びに酸化代謝物である CD 6352 及び BI 764333 の濃度を測定したところ，ネランドミラストから CD 6352 及び BI 764333 への代謝はネランドミラストと rCYP3A4 及び rCYP3A5 を反応させた場合にのみ確認され，他の P450 分子種では確認されなかった。

ヒト肝ミクロソームを用いて，各 P450 分子種に選択的な阻害剤によるネランドミラストの代謝阻害を *in vitro* で評価した［CTD 4.2.2.4-10_n00258960］。CYP3A の選択的阻害剤であるケトコナゾールの添加によってネランドミラストの代謝が 57%～98%阻害され，CD 6352 及び BI 764333 の生成も 92%～100%阻害された。評価したチトクローム P450 分子種選択的阻害剤のうち，ケトコナゾールのみがヒト肝ミクロソーム中のネランドミラストの代謝を 25%超阻害した。

3 例の異なるドナー由来の HepatoPac™にネランドミラスト（0.1 μmol/L）及び選択的 CYP3A 阻害剤であるエリスロマイシン（30 μmol/L）を添加し，120 時間反応させることにより，CYP3A のネランドミラストの代謝への寄与を *in vitro* で評価した［CTD 4.2.2.4-11_n00256518］。エリスロマイシン添加及び非添加条件での反応液中のネランドミラスト濃度を LC-MS/MS で測定し，肝固有クリアランス及び肝クリアランスを算出した。エリスロマイシン添加条件では，非添加条件と比較してネランドミラストの *in vitro* 肝固有クリアランス及び肝クリアランスはそれぞれ 74%及び 67%低下したことから，ヒトにおけるネランドミラストの代謝に主に CYP3A が関与することが確認された。

これらの結果から，CYP3A4 及び CYP3A5 がネランドミラストの酸化及び CD 6352 及び BI 764333 の生成を担う主要な P450 分子種であると結論できた。したがって，CYP3A 活性を変化させる薬物の併用によって，ネランドミラストの血漿中曝露量が変化する可能性があることが予測される。臨床試験においてネランドミラストを CYP3A の強力な阻害剤であるイトラコナゾールと併用したとき，ネランドミラストの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}119}$ はそれぞれ 1.3 及び 2.2 倍増加した。イトラコナゾール併用時の血漿中に BI 764333 は定量されなかったことから，BI 764333 は CYP3A を介して生成することがヒトにおいても確認された（1305-0015 試験［CTD 5.3.3.4-01_c24902949］，CTD 2.7.2 項を参照）。

5.3.2 グルクロン酸抱合に関与するウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素の同定

ネランドミラストの代謝に関与する UGT 分子種を，組換え発現 UGT（rUGT）1A1，rUGT1A3，rUGT1A4，rUGT1A6，rUGT1A7，rUGT1A8，rUGT1A9，rUGT1A10，rUGT2B4，rUGT2B7，rUGT2B10，rUGT2B15 及び rUGT2B17 を用いて *in vitro* で評価した［CTD 4.2.2.4-12_n00264437］。0.7 及び 7 μmol/L のネランドミラスト及び各 rUGT 分子種を 120 分間反応させ，LC-MS/MS を用いて反応液中のネランドミラスト及びグルクロン酸抱合体 M624(1)の濃度を測定したところ，いずれの

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

rUGT においても，ネランドミラスト濃度の低下は認められなかった。しかし，rUGT1A3, rUGT1A8, rUGT1A9，rUGT2B4 及び rUGT2B7 では 0.7 及び 7 µmol/L のネランドミラストと，rUGT1A1, rUGT1A4 及び rUGT1A7 では 7 µmol/L のネランドミラストと反応させたときに M624(1)が検出された。これらの結果から，ネランドミラストのグルクロン酸抱合及び M624(1)の生成に UGT1A3, UGT1A8，UGT1A9，UGT2B4 及び UGT2B7 を含む複数の UGT が寄与することが確認された。ネランドミラスト代謝におけるグルクロン酸抱合は複数の UGT 分子種によって制御されており，また，ネランドミラストから M624(1)への直接的なグルクロン酸抱合は副次的な代謝経路である。したがって，UGT 活性を変化させる薬物の併用によって，ネランドミラストの血漿中曝露量に臨床的に意味のある変化は生じないと予想される。

5.3.3 キラル反転に関与するチトクローム P450 の同定

ネランドミラストは，ヒト（5.2.5 項）及び評価したすべての動物種（8.2 項）において，*in vivo* でキラル反転が起こり，PD 1420 を生成することが確認されている。このキラル反転は次のように起こると考えられる。最初にネランドミラストの硫黄不斉中心を含むスルホキシド基が還元され，BI 764334 が生成される。次いで，BI 764334 中の硫黄原子が酸化され，ネランドミラスト又はスルホキシド基の立体が反転した PD 1420 が生成される。BI 764334 はネランドミラストを HepatoPac™中で 55 時間反応させても生成されない［CTD 4.2.2.4-09_n00264737］ことから，*in vitro* では肝臓に発現する酵素を介して生成されない。PD 1420 は，ヒトにネランドミラストを単回経口投与後 6 時間の血漿中に初めて低濃度で検出されたことから［CTD 5.3.3.4-02_c40607236］，BI 764334 は腸内細菌によって生成される中間代謝物であると考えられる［CTD 4.3-27_R23-4490］。

BI 764334 から PD 1420 への酸化代謝に対する P450 分子種の関与を評価するために，rCYP 存在下又はヒト肝ミクロソーム中での BI 764334 の代謝を *in vitro* で評価した［CTD 4.2.2.4-13_n00305989］。BI 764334, PD 1420 及びネランドミラスト濃度はキラル分離が可能な LC-MS/MS 分析法を用いて測定した。rCYP1A2，rCYP2C19，rCYP2D6，rCYP3A4 及び rCYP3A5 の存在下で BI 764334 が経時的に消失したことから，これらの分子種が BI 764334 の代謝に関与することが示された。また，rCYP1A2，rCYP3A4 及び rCYP3A5 の存在下で BI 764334 から PD 1420 が生成され，rCYP1A1，rCYP2D6，rCYP3A4 及び rCYP3A5 の存在下で BI 764334 からネランドミラストが生成された。ヒト肝ミクロソーム中で，CYP3A 選択的阻害剤であるアザムリンは BI 764334 から PD 1420 及びネランドミラストの生成をそれぞれ 77%及び 91%阻害した。CYP3A 以外の P450 分子種に選択的な阻害剤（CYP1A2：フラフィリン，CYP2C19：(+)-N-3benzylnirvanol，CYP2D6：キニジン）は，ヒト肝ミクロソーム中の BI 764334 から PD 1420 及びネランドミラストの生成にほとんど影響しなかった。これらの結果から，BI 764334 から PD 1420 への酸化に関与する主な酵素は CYP3A であることが示された。

ネランドミラストは CYP3A により一酸素付加体である CD 6352 へ代謝され，さらに CYP3A による酸化によって二酸素付加体である BI 764333 へ代謝される（5.3.1 項）。PD 1420 を rCYP3A4 及び rCYP3A5 と反応させたところ，PD 1420 は rCYP3A4 及び rCYP3A5 により CD 6352 に代謝され，さらに CYP3A により BI 764333 が生成された［CTD 4.2.2.4-13_n00305989］。したがって，ネ

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

ランドミラスト及びPD 1420は同じ酸化的CYP3A代謝経路を経てBI 764333に代謝されると考えられた。ヒトにおけるネランドミラストのCYP3Aを介したキラル反転の経路を図5.3.3: 1に示す。

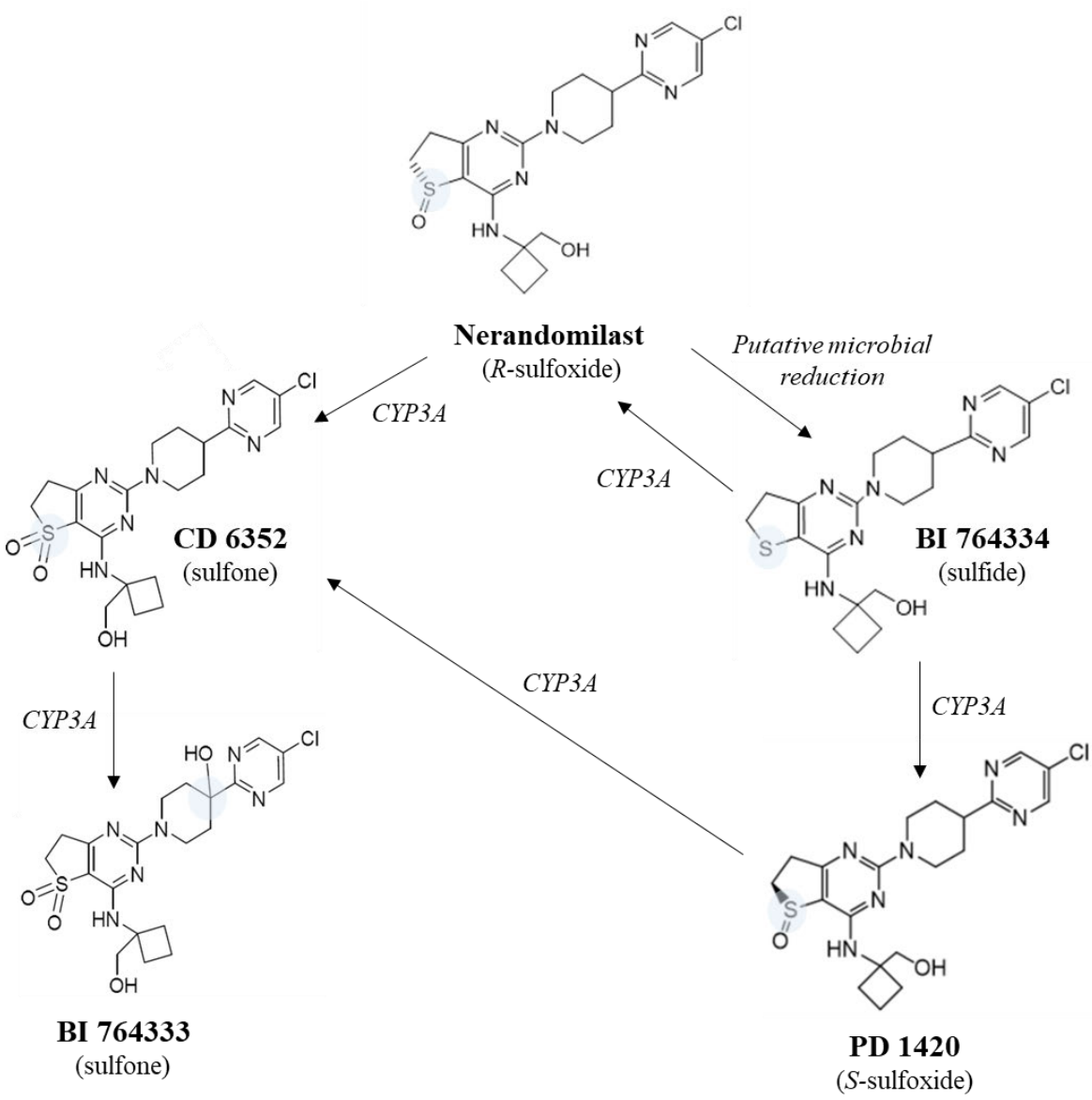


図 5.3.3: 1　　ヒトでのネランドミラストのキラル反転機序

5.4　　酵素誘導及び阻害

ネランドミラストからPD 1420へのキラル反転は経口投与後の *in vivo* のみで起こり，腸内細菌の関与が考えられる。したがって，*in vitro* 試験におけるネランドミラスト濃度は *R*-エナンチオマーのみを表し，薬物相互作用の可能性も *R*-エナンチオマーに基づいて評価した。

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

5.4.1 チトクローム P450 誘導

ネランドミラストの CYP1A2，CYP2B6，CYP3A4，CYP2C8，CYP2C9 及び CYP2C19 に対する誘導能を，サンドイッチ培養した初代ヒト肝細胞を用いて *in vitro* で評価した［CTD 4.2.2.4-14_n00237551，CTD 4.2.2.4-15_n00274631］。0.1～60 µmol/L のネランドミラストを 3 例の異なるドナー由来のヒト肝細胞と 48 時間反応させ，各 P450 分子種の mRNA 発現量を半定量的リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応により測定するとともに，LC-MS/MS を用いて選択的典型基質濃度を測定して酵素活性を *in situ* で評価した。試験系の適切性は溶媒対照（0.5% DMSO）及び各 P450 分子種の典型誘導剤の誘導作用により確認した。

mRNA 発現量が，溶媒対照と比較して 2 倍以上，濃度依存的に増加したとき，mRNA 発現量が誘導されたと判断した。ネランドミラストによる CYP1A2 の mRNA 発現量及び活性の誘導は，すべてのドナー由来の肝細胞で，いずれのネランドミラスト濃度においても認められなかった。1 例のドナー由来の肝細胞において最高ネランドミラスト濃度のみで CYP2B6 の mRNA 発現量及び活性のわずかな誘導（それぞれ 2.2 及び 2.0 倍）が認められた。2 例のドナー由来の肝細胞において CYP3A4 の mRNA 発現量及び活性の誘導（それぞれ最大 4.3 及び 2.0 倍）が認められたことから，CYP3A4 と同じ核内受容体である PXR によって発現量が調節されている CYP2C8，CYP2C9 及び CYP2C19 に対するネランドミラストの誘導能も評価した。2 例のドナー由来の肝細胞においてネランドミラストによる CYP2C8 の mRNA 発現量及び活性の誘導（それぞれ最大 3.4 及び 3.5 倍）が認められた。CYP2C9 は 1 例のドナー由来の肝細胞において mRNA 発現量の誘導（2.7 倍）及び 2 例のドナー由来の肝細胞において活性の誘導（最大 2.6 倍）が認められた。いずれのドナー由来の肝細胞においても CYP2C19 の mRNA 発現量の誘導は認められなかったが，2 例のドナー由来の肝細胞では活性の 2 倍超（最大 3.3 倍）の誘導がみられた。PXR の強力な活性化剤と肝細胞を *in vitro* でインキュベートしても，CYP2C19 の mRNA 発現量は誘導されないことが知られている［CTD 4.3-28_R23-1448］。これらの mRNA 発現量の誘導結果に基づいた，CYP2B6, CYP3A4, CYP2C8 及び CYP2C9 対するネランドミラストの最大誘導作用，最大誘導作用の 50%の効果をもたらす濃度及び mRNA 発現量を 2 倍に誘導する濃度を表 5.4.1: 1 に示す。

表 5.4.1: 1 *In vitro* での mRNA 発現量に基づくネランドミラストの P450 分子種に対する誘導パラメータ

CYP isoform	CYP 1A2	CYP 2B6	CYP3A4		CYP2C8		CYP 2C9	CYP 2C19
Donor	NA	321	321	307	312	336	336	NA
E_{max} (fold-increase)	ND	5.15	4.75	2.94	1.85	2.86	1.29	ND
EC_{50} (µmol/L)	ND	247.8	26.6	27.7	4.16	3.86	0.727	ND
F_2 (µmol/L)	ND	119	14.2	28.6	5.48	2.41	2.17	ND

EC_{50}: concentration that yields 50% of the maximum effect
E_{max}: maximum induction effect
F_2: concentration resulting in a 2-fold increase of mRNA
NA: not applicable
ND: not determined as no mRNA induction was observed *in vitro*

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

ヒトでのネランドミラストによる CYP2B6，CYP3A4，CYP2C8 及び CYP2C9 の誘導の可能性について，ヒトに MRHD で投与したときのネランドミラストの定常状態における最高血漿中非結合型濃度である 106 nmol/L（総 $C_{max,ss}$: 460 nmol/L［CTD 5.3.3.2-01_c25085412］，f_u : 0.23［CTD 4.2.2.3-03_U[redacted]-3599］）及び最も保守的な *in vitro* 誘導パラメータを用いて評価したところ，ネランドミラストの経口投与によって CYP3A4，CYP2C8 及び CYP2C9 の臨床的に意味のある誘導が生じる可能性が考えられた。CYP2C19 の mRNA 発現量に基づく誘導パラメータは算出できなかったが，ネランドミラストによって *in vitro* で CYP2C19 活性の増加が認められたことから，CYP2C19 の臨床的に意味のある誘導の可能性は否定できない。一方で，ネランドミラストによる CYP2B6 の臨床的に意味のある誘導は生じないと考えられた。

CYP3A の典型基質であるミダゾラムに対するネランドミラストの影響を臨床試験で評価した［CTD 5.3.3.4-02_c40607236］。ネランドミラストを MRHD で 13 日間反復経口投与後にミダゾラムを投与したとき，ミダゾラムの血漿中曝露量（$AUC_{0-\infty}$）はネランドミラストを併用しなかった場合と比べて約 10%減少しただけであった。したがって，MRHD のネランドミラストによって，CYP3A の臨床的に意味のある誘導は生じないと考えられる（5.4.2 項）。ヒトでネランドミラストは CYP3A を誘導しないこと，CYP2C 酵素は CYP3A4 と同じ転写経路を介して調節されているが核内受容体活性化を介した誘導に対する感受性が一般的に低いことを踏まえると，ネランドミラストによる CYP2C8, CYP2C9 及び CYP2C19 の臨床的に意味のある誘導も生じないと考えられる。

5.4.2 チトクローム P450 阻害

ネランドミラストの CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A に対する可逆的阻害能を，ヒト肝ミクロソームを用いて 50 又は 100 µmol/L までの濃度で *in vitro* で評価した［CTD 4.2.2.4-16_n00235678］。各 P450 分子種の典型基質の反応液中濃度を LC-MS/MS で測定した。試験系の適切性は各 P450 酵素の典型阻害剤の阻害作用により確認した。

ネランドミラストは 100 µmol/L までの濃度で CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9 及び CYP2D6 に対して 50%を超える活性阻害を示さなかったため，これらの分子種に対するネランドミラストの IC_{50} 値は 100 µmol/L 超であると判断した。ネランドミラストは 50 µmol/L までの濃度で CYP1A2，CYP2C19 及び CYP3A（典型基質にミダゾラム及びテストステロンを使用）に対して 50%を超える活性阻害を示さなかったため，これらの分子種に対するネランドミラストの IC_{50} 値は 50 µmol/L 超であると推定された（表 5.4.2: 1）。

表 5.4.2: 1 ネランドミラストの P450 分子種に対する *in vitro* 阻害能

CYP isoform	CYP1A2	CYP2B6	CYP2C8	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A
IC_{50} (µmol/L)	>50	>100	>100	>100	>50	>100	>50
Theoretical K_i (µmol/L)	>25	>50	>50	>50	>25	>50	>25

IC_{50}: half-maximal inhibitory concentration
K_i: inhibition constant determined *in vitro*, theoretical K_i values for nerandomilast were calculated by dividing the IC_{50} by two, assuming competitive inhibition as probe substrates were incubated at the K_m values

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

ヒトでのネランドミラストによる CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A の阻害の可能性について，ヒトに MRHD で投与したときのネランドミラストの定常状態における最高血漿中非結合型濃度である 106 nmol/L（総 $C_{max,ss}$：460 nmol/L［CTD 5.3.3.2-01_c25085412］，f_u：0.23［CTD 4.2.2.3-03_U[redacted]-3599］）及び反応液中のネランドミラスト非結合型分率（0.967～0.997）［CTD 4.3-29_R18-3873］を用いて評価したところ，いずれの P450 酵素に対しても臨床的に意味のある阻害を示す可能性は低いと考えられる。したがって，ネランドミラストによる P450 酵素の阻害によって，P450 酵素の基質である併用薬の曝露量に臨床的に意味のある変化が生じる可能性は低いと考えられる。

5.4.3 チトクローム P450 不活性化

ネランドミラストの CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A に対する不可逆的阻害能を，ヒト肝ミクロソームを用いて 50 µmol/L の濃度で *in vitro* で評価した［CTD 4.2.2.4-17_n00236008］。ヒト肝ミクロソーム中でネランドミラストを 0～35 分間プレインキュベーションした後，各 P450 分子種の典型基質の反応液中濃度を LC-MS/MS で測定した。試験系の適切性は各 P450 酵素の典型阻害剤の不可逆的阻害能により確認した。

ネランドミラストによる各 P450 酵素活性の阻害率は 15%未満であったことから，ネランドミラストは主要な P450 分子種を不可逆的に阻害しないことが示された。したがって，ネランドミラストによる P450 酵素の不活性化によって，P450 酵素の基質である併用薬の曝露量に臨床的に意味のある変化が生じる可能性は低いと考えられる。

5.4.4 ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素阻害

ネランドミラストの UGT1A1，UGT1A3，UGT1A4，UGT1A7，UGT1A8，UGT1A9，UGT2B4 及び UGT2B7 に対する阻害能を，rUGT［CTD 4.2.2.4-18_n00275511］又はヒト肝ミクロソーム［CTD 4.2.2.4-19_n00275854］を用いて 100 又は 300 µmol/L までの濃度で *in vitro* で評価した。各 UGT の典型基質のグルクロン酸抱合体濃度を LC-MS/MS で測定した。

ネランドミラストは 100 µmol/L（UGT2B4 では 300 µmol/L）までの濃度で UGT1A3，UGT1A4，UGT1A8 及び UGT2B4 に対して 50%を超える活性阻害を示さなかったため，IC_{50} 値は 100 µmol/L 超と推定された。ネランドミラストは UGT1A1，UGT1A7，UGT1A9 及び UGT2B7 活性を 50%超阻害したため，IC_{50} 値を算出した（表 5.4.4: 1）。

表 5.4.4: 1 ネランドミラストの UGT に対する *in vitro* 阻害能

UGT isoform	UGT1A1	UGT1A3	UGT1A4	UGT1A7	UGT1A8	UGT1A9	UGT2B4	UGT2B7
IC_{50} (µmol/L)	83	>100	>100	21	>100	86	>300	79
Theoretical K_i (µmol/L)	41.5	>50	>50	10.5	>50	43	>150	39.5

IC_{50}: half-maximal inhibitory concentration
K_i: inhibition constant determined *in vitro*, theoretical K_i values for nerandomilast were calculated by dividing the IC_{50} by two, assuming competitive inhibition as probe substrates were incubated at the K_m values

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

ヒトでのネランドミラストによる UGT1A1，UGT1A7，UGT1A9 及び UGT2B7 の阻害の可能性について，ヒトに MRHD で投与したときのネランドミラストの定常状態における最高血漿中非結合型濃度である 106 nmol/L（総 $C_{max,ss}$：460 nmol/L［CTD 5.3.3.2-01_c25085412］，f_u：0.23［CTD 4.2.2.3-03_U[redacted]-3599］）及び反応液中のネランドミラスト非結合型分率（0.967～0.997）［CTD 4.3-29_R18-3873］に基づくと，いずれの UGT に対しても臨床的に意味のある阻害を示す可能性は低いと考えられる。したがって，ネランドミラストによる UGT の阻害によって，UGT の基質である併用薬の曝露量に臨床的に意味のある変化が生じる可能性は低いと考えられる。

5.5 トランスポーター阻害

ネランドミラストの主要な取込み及び排出トランスポーターに対する阻害能を *in vitro* で評価した［CTD 4.2.2.6-01_U[redacted]-2570, CTD 4.2.2.6-02_n00269281］。OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, MATE1 又は MATE2-K をそれぞれ一過性に発現する HEK293 細胞, 並びに P-gp 及び BCRP を発現する Caco-2 細胞を用いて，各トランスポーターの典型基質の輸送に対するネランドミラストの影響を 100 µmol/L までの濃度で評価した。ネランドミラストは OAT3，MATE1，MATE2-K 及び P-gp の活性を 50%超阻害したため，IC_{50} 値を算出した。

ネランドミラストは 100 µmol/L においてのみ OAT3 及び BCRP 活性を 50%超阻害し，IC_{50} 値は 30～100 µmol/L であった。ネランドミラストは OAT1，OATP1B1，OATP1B3 又は OCT2 の 50%を超える活性阻害を示さなかったため，これらの分子種に対する IC_{50} 値は 100 µmol/L 超と推定された。

表 5.5: 1 ネランドミラストのトランスポーターに対する *in vitro* 阻害能

	OAT1	OAT3	OATP 1B1	OATP 1B3	OCT2	MATE1	MATE2-K	P-gp	BCRP
IC_{50} (µmol/L)	>100	30-100	>100	>100	>100	14.2	11.2	26	30-100

IC_{50}: half-maximal inhibitory concentration

ヒトでのネランドミラストによる OAT3，MATE1，MATE2-K，P-gp 及び BCRP の阻害の可能性について，ヒトに MRHD で投与したときのネランドミラストの投与量及び定常状態における最高血漿中非結合型濃度である 106 nmol/L（総 $C_{max,ss}$：460 nmol/L［CTD 5.3.3.2-01_c25085412］，f_u：0.23［CTD 4.2.2.3-03_U[redacted]-3599］），並びに *in vitro* での IC_{50} 値に基づくと，いずれのトランスポーター分子種に対しても臨床的に意味のある阻害を引き起こす可能性は低いと考えられる。したがって，ネランドミラストによる主要な取込み又は排出トランスポーターの阻害により，トランスポーターの基質である併用薬の曝露量に臨床的に意味のある変化が生じる可能性は低いと考えられる。

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

6. 排泄

雌雄 CByB6F1 マウス，雌雄 Wistar Han ラット，雌雄 Göttingen ミニブタ，雌雄カニクイザル及び健康男性被験者に，[^{14}C]ネランドミラストを単回静脈内又は単回経口投与したときの放射能の排泄を評価した。動物での排泄は全体的に雌雄で類似し，動物及びヒトでのネランドミラストの主要排泄経路は糞中であった（表 6: 1）。

表 6: 1 [^{14}C]ネランドミラストを単回静脈内又は単回経口投与後のマウス，ラット，ミニブタ，サル及びヒトでの放射能の平均排泄率

	Mouse [f]	Rat [f]		Minipig [f]		Monkey [f]		Human [f]
Route	Oral	Intra-venous	Oral	Intra-venous	Oral	Intra-venous	Oral	Oral
Dose (mg/kg)	25	0.5	0.5	0.5	3	1	3	18 mg
N (male/female)	5/5	4/4	4/4	2/2	2/2	2/2	2/2	6 (male only)
Urine (%)	16.4	13.8	12.3	36.6	30.4	26.4	32.5	36.4
Feces (%)	72.9	86.2	88.7	57.7	57.6 / 62.6 [d]	59.1	48.6	58.0
Total excreted [a] (%)	96.8	101.3	102.1	98.1	95.8	91.1	91.5	95.0
Bile (%)	20.4 [b]	NA	42.4 [c]	NA	0.2 [e]	2.0 [e]	5.8 [e]	NA
Source document number	CTD 4.2.2.2-02_n00293579	CTD 4.2.2.2-04_U[redacted]-2595		CTD 4.2.2.2-06_U[redacted]-2500		CTD 4.2.2.2-08_n00308036		CTD 5.3.3.1-04_c36151567

NA: not applicable, not investigated

[a] Total includes residual radioactivity recovered from cages, study supplies, or food where appropriate.

[b] Bile samples were collected up to 6 hours following intraduodenal administration to anesthetized bile duct-cannulated mice (n=2/sex).

[c] Investigated up to 24 hours following oral dosing in male bile duct-cannulated rats only (n=4).

[d] Shown as average of male and female up to 168 hours post-dose / female only with inclusion of additional collection intervals up to 240 hours post-dose.

[e] Bile samples were collected only as a spot sample at a single time point (1 hour following oral dosing from minipigs and at 2 and 4 hours following intravenous and oral dosing, respectively, from monkeys). As such, it only represents a small fraction of radioactivity in the bile. Data show the mean of 2 animals (1 male and 1 female).

[f] Mass balance of mice, rats, and minipigs is average of male and female, while mass balance of humans is male only.

6.1 単回投与後の排泄

6.1.1 マウス

雌雄 CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic (wt/wt)マウスに[^{14}C]ネランドミラストを 25 mg/kg の用量で単回経口投与したときの放射能の排泄率を評価した［CTD 4.2.2.2-02_n00293579］。また，[^{14}C]ネランドミラストを 25 mg/kg の用量で胆管カニューレを装着した雌雄マウスに十二指腸内投与したときの放射能の胆汁中排泄を評価した。投与後 168 時間までの尿及び糞試料，並びに投与後 6 時間までの胆汁試料を採取した。試料中の放射能は LSC を用いて測定した。

雌雄マウスでの薬物関連放射能の主要排泄経路は糞中であった。[^{14}C]ネランドミラスト投与後 168 時間までに，投与放射能量の 72.9%が糞中から，16.4%が尿中から回収された。薬物関連放射

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

能の排泄は速やかであり，投与量の約 90%が投与後 24 時間までに回収された。[^{14}C]ネランドミラストの十二指腸内投与後 6 時間までに，投与放射能量の 20.4%が胆汁中から回収された。

6.1.2 ラット

雌雄 Wistar Han ラットに[^{14}C]ネランドミラストを 0.5 mg/kg の用量で単回静脈内又は単回経口投与したときの放射能の排泄率を評価した［CTD 4.2.2.2-04_U[redacted]-2595］。また，[^{14}C]ネランドミラストを 0.5 mg/kg の用量で胆管カニューレを装着した雄ラットに単回経口投与したときの放射能の胆汁中排泄を評価した。投与後 96 時間までの尿及び糞試料，並びに投与後 24 時間までの胆汁試料を採取した。試料中の放射能は LSC を用いて測定した。

雌雄ラットでの薬物関連放射能の主要排泄経路は糞中であった。[^{14}C]ネランドミラストを静脈内投与後 96 時間までに，投与放射能量の 86.2%が糞中から，13.8%が尿中から回収された。薬物関連放射能の排泄は速やかであり，投与量の 97%が投与後 48 時間までに回収された。[^{14}C]ネランドミラストを経口投与後 96 時間までに，投与放射能量の 88.7%が糞中から，12.3%が尿中から回収された。経口投与後の薬物関連放射能の排泄も速やかであり，投与量の 99%が投与後 48 時間までに回収された。[^{14}C]ネランドミラストの経口投与後 24 時間までに，投与放射能量の 42.4%が胆汁中から回収された。

6.1.3 ミニブタ

雌雄 Göttingen ミニブタに[^{14}C]ネランドミラストを単回静脈内（0.5 mg/kg）又は単回経口（3 mg/kg）投与したときの放射能の排泄率を評価した［CTD 4.2.2.2-06_U[redacted]-2500］。雄では投与後 168 時間までの尿及び糞試料，雌では投与後 168 時間までの尿試料及び投与後 240 時間までの糞試料を採取した。また，経口投与後 1 時間の時点で胆汁のスポット試料を採取した。試料中の放射能は LSC を用いて測定した。

雌雄ミニブタでの薬物関連放射能の主な排泄経路は糞中であった。[^{14}C]ネランドミラストを静脈内投与したとき，投与放射能量の 57.7%が糞中から，36.6%が尿中から回収された。[^{14}C]ネランドミラストを経口投与したとき，投与放射能量の 57.6%～62.6%が糞中から，30.4%が尿中から回収された。雌での薬物関連放射能の排泄は雄よりも緩やかであり，投与後 168 時間までに完了しなかったが，薬物関連放射能の排泄にその他の性差は認められなかった。経口投与後 1 時間の胆汁のスポット試料から投与放射能量の 0.2%が回収された。

6.1.4 サル

雌雄カニクイザルに[^{14}C]ネランドミラストを単回静脈内（1 mg/kg）又は単回経口（3 mg/kg）投与したときの放射能の排泄率を評価した［CTD 4.2.2.2-08_n00308036］。投与後 168 時間までの尿及び糞試料を採取した。また，静脈内投与後 2 時間及び経口投与後 4 時間の時点で胆汁のスポット試料を採取した。試料中の放射能は LSC を用いて測定した。

雌雄サルでの薬物関連放射能の主な排泄経路は糞中であった。[^{14}C]ネランドミラストを静脈内投与したとき，投与放射能量の 59.1%が糞中から，26.4%が尿中から回収された。[^{14}C]ネランドミ

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

ラストを経口投与したとき，投与放射能量の 48.6%が糞中から，32.5%が尿中から回収された。静脈内投与後 2 時間及び経口投与後 4 時間の胆汁のスポット試料では，投与放射能量のそれぞれ 2.0%及び 5.8%が回収された。静脈内及び経口投与後 168 時間までの薬物関連放射能の排泄率は，投与放射能量のそれぞれ 91.1%及び 91.5%であった。

6.1.5 ヒト

健康男性被験者に[^{14}C]ネランドミラストを 18 mg の用量で単回経口投与したときの放射能の排泄率を評価した（1305-0016 試験［CTD 5.3.3.1-04_c36151567］）。投与後 216 時間までの尿及び糞試料を採取し，総放射能，ネランドミラスト及び代謝物の濃度を測定した。結果の詳細は臨床薬理試験成績の概要（CTD 2.7.2 項）に記載する。

6.2 授乳ラットの乳汁排泄

分娩後 12 日目の授乳 Wistar Han ラットに[^{14}C]ネランドミラストを 1 mg/kg の用量で単回経口投与したときの乳汁中への放射能の排泄率を評価した［CTD 4.2.2.3-06_n00300902］。投与後 1，6 及び 24 時間に母動物から血漿及び乳汁試料を採取し，LSC で放射能を測定した。

投与後 1 時間での薬物関連放射能濃度は，乳汁中と母動物の血漿中とで同程度であった（1400 nmol/L）ことから，投与後の放射能は乳汁中に速やかに移行することが示された。投与後 24 時間までに乳汁中に排泄された総放射能量は，血漿中の放射能曝露量（$AUC_{0\text{-}24}$）と同程度であった。ラットの乳汁分泌量である 36 mL/日を考慮すると，[^{14}C]ネランドミラストを母動物に投与後 24 時間までに乳汁中に排泄される総放射能量は，投与放射能量の 2.6%であると推定される。

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

7. 薬物動態学的薬物相互作用

動物を用いた *in vivo* の薬物動態学的薬物相互作用試験は実施しなかった。

ネランドミラストが薬物代謝酵素の基質，誘導剤及び阻害剤となるかを *in vitro* で評価した結果，並びに *in vitro* 試験の結果に基づいて予測されるヒトでの薬物動態学的薬物相互作用の可能性を 5.3 項及び 5.4 項に記載した。

ネランドミラストが薬物トランスポーターの基質及び阻害剤となるかを *in vitro* で評価した結果，並びに *in vitro* 試験の結果に基づいて予測されるヒトでの薬物動態学的薬物相互作用の可能性を 3.2 項及び 5.5 項に記載した。

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

8. その他の薬物動態試験

8.1 ラットでの PD 1420 の薬物動態

雄 Wistar Han ラットに PD 1420 を単回静脈内（0.5 mg/kg）又は単回経口（3 mg/kg）投与した［CTD 4.2.2.7-01_n00305988］。キラル分離可能な LC-MS/MS 分析法を用いて血漿中のネランドミラスト及び PD 1420 濃度を測定した。静脈内投与後の PD 1420 は血漿中から速やかに消失した。経口投与後の PD 1420 は速やかに吸収され，血漿中 PD 1420 濃度は投与後 0.75 時間で C_{max} に達し，$t_{1/2}$ は 4.87 時間であった。

経口投与後の血漿中には低濃度のネランドミラストが定量された。$AUC_{0\text{-}24}$ に基づくと，ラット生体内でのキラル反転により PD 1420 投与量の約 5%がネランドミラストに代謝されたと考えられる。ヒトでのネランドミラストのキラル反転機序を明らかにする *in vitro* 試験の結果（5.3.3 項を参照）を踏まえると，ラットにおいても PD 1420 のスルホキシド基が腸内細菌によって還元されて BI 764334 が生成され，次いで BI 764334 の硫黄原子が酸化されてネランドミラスト又は PD 1420 が生成された可能性が高い。

8.2 *In vivo* でのキラル反転率

ヒト及び動物にネランドミラストを投与したときの PD 1420 へのキラル反転率を評価した。キラル分離可能な分析法による測定結果から求めたネランドミラスト及び PD 1420 の $AUC_{0\text{-}24}$ から，キラル反転率（chiral inversion，式 1）及び *R*-エナンチオマー寄与率（*R*-enantiomer contribution，式 2）を算出した。

$$\text{Chiral inversion (\%)} = \frac{\text{PD 1420 AUC}_{0-24}}{\text{Nerandomilast AUC}_{0-24}+\text{PD 1420 AUC}_{0-24}} \times 100 \qquad \text{式 1}$$

$$R-\text{enantiomer contribution (\%)} = \frac{\text{Nerandomilast AUC}_{0-24}}{\text{Nerandomilast AUC}_{0-24}+\text{PD 1420 AUC}_{0-24}} \times 100 \qquad \text{式 2}$$

キラル反転は代謝反応であるため，その程度は投与されたネランドミラストの用量，動物の性別及び曝露量が定常状態に達したか否か，に影響を受ける可能性がある。ヒト及び動物にネランドミラストを経口投与したときのキラル反転率及び *R*-エナンチオマー寄与率を表 8.2: 1 に示し，続いて各動物種におけるキラル反転について述べる。

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 8.2: 1 ヒト及び動物にネランドミラストを経口投与したときのキラル反転率及び *R*-エナンチオマー寄与率

Species	Dose (mg/kg/day)	Pharmacokinetic sampling day	Sex	% chiral inversion [a]	% *R*-enantiomer contribution [b]	Source document number
Mouse	25	1	M	0	100	CTD 4.2.2.4-01_n00297174
			F	0	100	
Rat	2	4	M	2.20	97.8	CTD 4.2.2.2-09_n00304632
			F	5.37	94.7	
	3	1	M	2.93	97.1	CTD 4.2.2.2-10_n00305718
		4	M	2.29	97.7	
Rabbit (pregnant)	15	4 (Gestation Day 19)	F	6.47	93.5	CTD 4.2.2.3-07_n00306709
Minipig [c]	3	1	M, F	8.27	91.7	CTD 4.2.2.2-11_n00308037
		7	M, F	28.6	71.4	
Monkey	3	1	M	4.52	95.5	CTD 4.2.2.2-12_n00305119
			F	2.42	97.6	
		85	M	6.83	93.2	
			F	4.84	95.2	
	30	1	M	1.34	98.7	
			F	1.27	98.7	
		85	M	1.44	98.6	
			F	1.71	98.3	
Human	18 mg twice daily	14	M	~11 [d]	~90 [e]	CTD 5.3.3.4-02_c40607236

[a] Calculated for nonclinical species using $AUC_{0\text{-}24}$ of nerandomilast and PD 1420 measured with chiral bioanalytical methods and Equation 1 for non-clinical species.

[b] Calculated for nonclinical species using $AUC_{0\text{-}24}$ of nerandomilast and PD 1420 measured with chiral bioanalytical methods and Equation 2 for non-clinical species.

[c] % values in minipig are displayed as sex-combined means due to only N=2/sex.

[d] Calculated by directly comparing the $AUC_{\tau,ss}$ of PD 1420 measured using a chiral method to the $AUC_{\tau,ss}$ of nerandomilast measured using a non-chiral method in Clinical Trial 1305-0033.

[e] Calculated by directly comparing the $AUC_{\tau,ss}$ of nerandomilast (as specifically the *R*-enantiomer) measured using a chiral method to the $AUC_{\tau,ss}$ of nerandomilast measured using a non-chiral method in Clinical Trial 1305-0033.

F: female
M: male

8.2.1 マウス

雌雄 CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic (wt/wt)マウスに 25 mg/kg の[^{14}C]ネランドミラストを単回経口投与したときの血漿及び排泄物中のネランドミラスト及び PD 1420 の濃度をキラル分離が可能な分析法で測定した［CTD 4.2.2.4-01_n00297174］。投与後 2 及び 8 時間の血漿中に微量の PD 1420 が定量されたが，投与後 24 時間の血漿中には定量されなかった。投与後 24 時間までの尿中に，雄では微量の PD 1420 が定量されたが，雌では定量されなかった。投与後 48 時間までの糞中に，雄及び雌でそれぞれ投与放射能量の 1.7%及び 0.4%の PD 1420 が定量された。投与後 6 時間までの胆汁中に，雄及び雌でともに微量の PD 1420 が定量された。したがって，マウスではキラル反転によりネランドミラストから PD 1420 が形成されるが，その程度はわずかでありキラル反転は副次的な代謝経路と考えられた。

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

8.2.2 ラット

雄 Wistar Han ラットに 3 mg/kg のネランドミラストを 1 日 1 回 4 日間反復経口投与したときの血漿中のネランドミラスト及び PD 1420 の濃度をキラル分離が可能な分析法で測定した［CTD 4.2.2.2-10_n00305718］。血漿試料は投与 1 及び 4 日目の投与後 24 時間まで採取した。投与 1 及び 4 日目の血漿中では PD 1420 が定量可能であり，投与 1 及び 4 日目のキラル反転率はそれぞれ 2.93%及び 2.29%であった。ネランドミラストの反復投与による PD 1420 の蓄積はみられなかった。ネランドミラスト及び PD 1420 の血漿中最高濃度到達時間（t_{max}）はそれぞれ投与後 2 及び 8 時間であり，ネランドミラストは腸内細菌による還元を経て PD 1420 にキラル反転するという推察と一致した（5.3.3 項）。

雌雄 Wistar Han ラットに 2 mg/kg のネランドミラストを 1 日 1 回，4 日間反復経口投与したときの血漿中のネランドミラスト及び PD 1420 の濃度をキラル分離が可能な分析法で測定した［CTD 4.2.2.2-09_n00304632］。血漿試料は投与 4 日目に投与後 24 時間まで採取した。PD 1420 は血漿中で定量可能で，t_{max} は 8 時間，雄及び雌でのネランドミラストのキラル反転率はそれぞれ 2.20%及び 5.37%であった。また，雄ラットにおいて，ネランドミラストのキラル反転率は 2 及び 3 mg/kg の用量間で同程度であった。

したがって，ラットを用いた反復投与毒性試験，がん原性試験及び生殖発生毒性試験において，キラル分離ができない分析法で測定したラット血漿中の総ネランドミラスト曝露量のうち約 94%～98%はネランドミラストであるとみなすことができる。

8.2.3 妊娠ウサギ

妊娠 16 日目の New Zealand White ウサギに 15 mg/kg のネランドミラストを 1 日 1 回 4 日間反復経口投与したときの血漿中のネランドミラスト及び PD 1420 の濃度をキラル分離が可能な分析法で測定した［CTD 4.2.2.3-07_n00306709］。血漿試料は投与 4 日目（妊娠 19 日目）に投与後 24 時間まで採取した。PD 1420 は血漿中で定量可能で，t_{max} は 8 時間，キラル反転率は 6.47%であった。したがって，ウサギ胚・胎児発生に関する試験において，キラル分離ができない分析法で測定した妊娠ウサギの血漿中総ネランドミラスト曝露量のうち約 94%はネランドミラストであるとみなすことができる。

8.2.4 ミニブタ

雌雄 Göttingen ミニブタに 3 mg/kg のネランドミラストを 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの血漿中のネランドミラスト及び PD 1420 の濃度をキラル分離が可能な分析法で測定した［CTD 4.2.2.2-11_n00308037］。血漿試料は投与 1 及び 7 日目に投与後 24 時間まで採取した。PD 1420 は血漿中において定量可能で，投与 1 及び 7 日目の PD 1420 の血漿中 t_{max} の中央値（雌雄合算）はそれぞれ 24 及び 16 時間であった。ネランドミラスト及び PD 1420 の $AUC_{0\text{-}24}$ は投与 1 日目よりも 7 日目で高く，ネランドミラストの反復投与による蓄積が認められた。投与 1 及び 7 日目でのキラル反転率（雌雄合算）はそれぞれ 8.27%及び 28.6%であり，ミニブタでのキラル反転率は反復投与により増加した。動物の例数が少なかったため（雌雄各 2 例），7 日間の反復投与によって

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

PD 1420 の血漿中濃度が定常状態に達したか否かの判断はできず，また，キラル反転率の性差については結論することができない。

8.2.5 サル

雌雄カニクイザルに 3 又は 30 mg/kg のネランドミラストを 1 日 1 回反復経口投与したときの投与後 1 及び 85 日目の血漿試料を投与日，用量及び性別ごとにプールし，血漿試料中のネランドミラスト及び PD 1420 の濃度をキラル分離が可能な分析法で測定した［CTD 4.2.2.2-12_n00305119］。PD 1420 はすべての血漿試料中で定量可能であった。3 mg/kg 群でのネランドミラストのキラル反転率は，投与 1 日目では雄で 4.52%及び雌で 2.42%，投与 85 日目では雄で 6.83%及び雌で 4.84%であり，投与 1 日目よりも投与 85 日目でわずかに高かった。30 mg/kg 群でのネランドミラストのキラル反転率は，投与 1 日目では雄で 1.34%及び雌で 1.27%，投与 85 日目では雄で 1.44%及び雌で 1.71%であり，30 mg/kg の用量ではネランドミラストのキラル反転率は反復投与の影響を受けないと考えられた。

サルでのネランドミラストのキラル反転率は高用量よりも低用量で高く，キラル反転率に一貫した性差の傾向は認められなかった。サルを用いた反復投与毒性試験において，キラル分離ができない分析法で測定したサル血漿中の総ネランドミラスト曝露量のうち約 93%～99%はネランドミラストであるとみなすことができる。

8.2.6 ヒト

健康男性被験者 6 例に 18 mg/kg の[^{14}C]ネランドミラストを単回経口投与したときの血漿中のネランドミラスト及び PD 1420 の濃度をキラル分離が可能な分析法で測定した（1305-0016 試験）［CTD 4.2.2.4-05_n00293932］。投与後 96 時間までの血漿を採取し，採取時点ごとにプールし，ネランドミラスト及び PD 1420 の血漿中濃度-時間推移を評価した。PD 1420 は投与後 96 時間までの血漿試料中で定量可能であった。$AUC_{0\text{-}36}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$に基づくと，PD 1420 は血漿中総放射能量のそれぞれ 2.65%及び 3.27%であった。

健康男性被験者 15 例に 18 mg/kg のネランドミラストを 1 日 2 回 14 日間反復経口投与したときの血漿中のネランドミラスト及び PD 1420 の濃度をキラル分離ができない分析法及びキラル分離が可能な分析法で測定した［CTD 5.3.3.4-02_c40607236］。キラル分離が可能な分析法で測定した，PD 1420 を含む総ネランドミラストの血漿中濃度は，キラル分離ができない分析法で測定した総ネランドミラストの血漿中濃度と同程度であった。$AUC_{\tau,ss}$ に基づくと，ネランドミラストのキラル反転率は約 11%であった（表 8.2: 1）ため，ヒト血漿中の総ネランドミラスト曝露量の約 90%はネランドミラストであるとみなすことができる。

8.3 ピルフェニドンによるチトクローム P450 3A4 誘導

臨床試験（1305-0014 試験［CTD 5.3.5.1-02-01_c43862255］）のネランドミラスト 9 mg の 1 日 2 回投与群及び 18 mg の 1 日 2 回投与群において，ピルフェニドンの併用によりネランドミラスト

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

のトラフ血漿中濃度が約 50%低下し（CTD 2.7.2 表 2.4.3: 2），9 mg 群では有効性（52 週時の努力肺活量のベースラインからの変化量）の低下も認められた（CTD 2.7.3 表 2.1.2.1.3: 1）。

ピルフェニドンは *in vitro* で弱い CYP3A 誘導作用を示すことが報告されている（平成 20 年 9 月 16 日付け審査報告書「ピレスパ錠 200 mg」参照）。ネランドミラストは主に CYP3A で代謝される（5.3.1 項）ことから，ピルフェニドン併用時のネランドミラストの血漿中曝露量の低下は，ピルフェニドンの CYP3A 誘導によって生じた可能性が考えられた。

そこで，ピルフェニドンの CYP3A4 誘導能を，サンドイッチ培養した初代ヒト肝細胞を用いて *in vitro* で評価した［CTD 4.2.2.7-02_206893_11043006］。5～5000 µmol/L のピルフェニドンを 3 例の異なるドナー由来のヒト肝細胞と 48 時間反応させ，CYP3A4 の mRNA 発現量を半定量的リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応により測定するとともに，選択的典型基質であるテストステロンの代謝物の濃度を LC-MS/MS を用いて測定し，酵素活性を *in situ* で評価した。その結果，3 例すべてのドナー由来の肝細胞で，ピルフェニドン濃度に依存した CYP3A4 の mRNA 発現量及び活性の誘導（それぞれ最大 14 及び 9.0 倍）が認められた。mRNA 発現量の誘導結果に基づいて算出した，CYP3A4 に対するピルフェニドンの最大誘導作用は 4.33～13.1，最大誘導作用の 50%の効果をもたらす濃度の範囲は 294～412 µmol/L であった。

ヒトでのピルフェニドンによる CYP3A4 の誘導の可能性について，ヒトにピルフェニドン 801 mg を 1 日 3 回反復経口投与後の定常状態における最高血漿中非結合型濃度である 20.5 µmol/L（総 $C_{max,ss}$：48.8 µmol/L 及び f_u：0.42，いずれも CERTARA Drug Interaction Database より引用）及び *in vitro* 誘導パラメータを用いて評価したところ，ピルフェニドンの経口投与によって CYP3A4 の臨床的に意味のある誘導が生じる可能性が考えられた。

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

9. 考察及び結論

吸収

マウス，ラット，ミニブタ及びサルにおけるネランドミラストの薬物動態プロファイルは，クリアランスが低く，V_{ss}が中程度，絶対的バイオアベイラビリティが中程度から高い（48%～87%）という特徴を示した。ヒトでの絶対的バイオアベイラビリティも高く（73%），消化管からの吸収は良好である。雌雄のマウス，ラット及びサルにネランドミラストを反復経口投与したとき，ネランドミラストの血漿中曝露量に大きな変化はなかったが，雌雄のミニブタでは反復経口投与により血漿中曝露量が増加した。ネランドミラストの血漿中曝露量は，ミニブタ又はサルでは性差がみられなかったが，ラットでは雄よりも雌で高く，マウスでは雌より雄で高い傾向が認められた。

Caco-2 細胞を用いた *in vitro* 試験の結果に基づくと，ネランドミラストは P-gp の基質であった（efflux ratio：3.5）が，BCRP の基質ではなかった。選択的阻害剤により P-gp を阻害したときの見かけの膜透過係数は高かった（$>20\times10^{-6}$ cm/sec）。ヒトでの絶対的バイオアベイラビリティが高かったこと及びヒト単回用量漸増試験においてネランドミラストの血漿中曝露量が用量に比例して増加したことから，P-gp がヒトの消化管からのネランドミラストの吸収を著しく制限することはないと予想された。HEK293 細胞を用いた *in vitro* 試験の結果に基づくと，ネランドミラストはヒト主要取込みトランスポーターの基質ではなかった。したがって，ヒトでのネランドミラストの血漿中曝露量が，ヒト主要取込みトランスポーターを阻害する薬剤との併用により影響を受ける可能性は低いと考えられる。

分布

[^{14}C]ネランドミラストの血漿タンパク結合率はマウス（平均 f_u 値：22.9%），ラット（同：11.9%），ミニブタ（同：37.5%），サル（同：34.6%）及びヒト血漿中（同：23.1%）では中程度であり，ウサギ血漿中（同：4.0%）では高かった。*In vitro* では，ラット，ミニブタ及びヒト血液における[^{14}C]ネランドミラストの血球移行性は中程度であった（C_{BC}/C_P：約 0.39～0.80）。マウス及びサルの C_{BC}/C_P は経口投与後の時間経過に伴って増加する傾向が認められた。

白色及び有色ラットに[^{14}C]ネランドミラストを経口投与したとき，放射能は全身組織へ広範に分布した。中枢神経系でのネランドミラスト関連放射能濃度は検出可能であったが低く，血液中の放射能濃度の最大 7%であったことから，中枢神経系にはネランドミラスト及び/又は代謝物がほとんど分布していない可能性がある。有色ラットでは，メラニン含有眼組織に対する放射能の中程度の親和性（$t_{1/2}$：60 時間）が認められたが，皮膚のメラニンに対する親和性は高くなかった（$t_{1/2}$：7 時間）。妊娠ラットの胎盤へのネランドミラスト関連放射能の分布は中程度であった。妊娠 12～14 日目の胎児中放射能濃度及び 18～20 日目の胎児組織中放射能濃度は，母動物の血液中放射能濃度のそれぞれ 0.17～0.29 倍及び 0.060～0.43 倍であり，低かった。

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

代謝

動物及びヒトへの投与後のネランドミラストは複数の経路を介して代謝され，評価した動物種間で類似した。主な代謝経路は，酸化，グルクロン酸抱合及び N-脱アルキル化であり，スルホキシド還元は *in vivo* においてのみ認められた。ヒトにおいて，CYP3A はネランドミラストの肝代謝クリアランスの約 70%に寄与すると推定され，酸化代謝物である CD 6352 及び CD 6352 の酸化によって生成する BI 764333 の生成に寄与する。ネランドミラストを強力な CYP3A 阻害剤であるイトラコナゾールと併用投与した臨床試験の結果から，CYP3A がネランドミラストの代謝及び BI 764333 の生成に関与することが示された。UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9, UGT2B4 及び UGT2B7 を含む複数の UGT 分子種がネランドミラストのグルクロン酸抱合による M624(1)の生成に寄与していると考えられた。M624(1)はヒトにおける微量代謝物であり，複数の UGT 分子種がその生成に寄与していることから，UGT 活性を変化させる薬物の併用によって，ネランドミラストの血漿中曝露量に臨床的に意味のある変化を引き起こさないと予想される。

健康男性被験者に[^{14}C]ネランドミラストを単回経口投与したとき，採取した血漿，尿及び糞試料中から 18 種類の代謝物が検出された。これらの代謝物は，主に酸化，グルクロン酸抱合，スルホキシド還元，N-脱アルキル化及びこれらの組み合わせにより生成された。血漿中ではネランドミラストが主要な薬物関連物質であり（総放射能 $AUC_{0\text{-}36}$ の 51%），最も多く検出された代謝物はグルクロン酸抱合体である M624(1)（同 16%），二酸素付加体である BI 764333（同 7.1%）及び一酸素付加体である CD 6352（同 5.1%）であった。定常状態における健康男性被験者の血漿を分析したところ，BI 764333 が血漿中総放射能量の 12.5%を占め，ヒト代謝物の中で唯一，薬物関連物質総曝露量の 10%を超えた。尿中に最も多く認められた薬物関連物質はネランドミラストであり（投与放射能量の 13.6%），次いで M624(1)であった。糞中に最も多く認められた薬物関連物質は CD 6352 であり（投与放射能量の 16.3%），次いでネランドミラスト及びスルホキシド還元された BI 764334 であった。

単回投与後及び定常状態でのヒト血漿及び排泄物中に検出された代謝物はすべて，1 種以上の動物種（マウス，ラット，ミニブタ又はサル）でも検出され，ヒト特異的な代謝物は認められなかった。

BI 764334 は，腸内細菌によりネランドミラストが還元されて生成されると考えられる。BI 764334 はヒトに[^{14}C]ネランドミラストを経口投与後の糞中に比較的多かった（投与放射能量の 8.4%）が，血漿中では微量であった。*In vitro* 試験の結果，BI 764334 は主に CYP3A によって酸化され，PD 1420 又はネランドミラストを生成する。臨床試験の結果より，$AUC_{0\text{-}\infty}$に基づくと，PD 1420 は血漿中総放射能量の 3.27%であり，薬物関連物質総曝露量の 10%未満であった。

排泄

動物及びヒトに[^{14}C]ネランドミラストを単回経口投与したとき，放射能は主に糞中に排泄された。マウス及びラットでは，放射能の糞中排泄率（投与量の 72.9%～88.7%）がミニブタ（同 57.6%～62.6%），サル（同 48.6%）及びヒト（同 58.0%）よりもわずかに多かった。動物において薬物関連放射能の胆汁中排泄を評価したところ，胆管カニューレ挿入マウス及びラットでは，投与した

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

放射能量の 42.4%が胆汁中に回収された。尿及び糞中のネランドミラスト及び代謝物の量から，CYP3A による代謝がヒトでのネランドミラストの主な消失経路であると考えられた。

薬物動態学的薬物相互作用の可能性

複数の UGT 分子種がネランドミラストのグルクロン酸抱合に寄与しており，グルクロン酸抱合はヒトでの副次的な代謝経路であることから，UGT 活性を変化させる薬物の併用によって，ネランドミラストの血漿中曝露量に臨床的に意味のある変化を引き起こさないと予想される。CYP3A はネランドミラスト代謝に寄与する主要な P450 分子種であり，主要酸化代謝物である BI 764333 の生成に関与するため，CYP3A 活性を変化させる薬物の併用によって，ネランドミラストの血漿中曝露量に臨床的に意味のある変化を引き起こすことが予測された。臨床試験においてネランドミラストを強力な CYP3A 阻害剤であるイトラコナゾールと併用したところ，ネランドミラストの血漿中曝露量は中程度に増加した（$AUC_{0\text{-}119}$：2.2 倍，C_{max}：1.3 倍，CTD 2.7.2 項）。イトラコナゾールの併用時に，血漿中 BI 764333 は定量下限未満であった。イトラコナゾールは P-gp の阻害剤でもあり，ネランドミラストは P-gp の基質であることから，本臨床試験におけるネランドミラストの血漿中曝露量の変化は，CYP3A 阻害に加え P-gp 阻害によるものも含むと考えられる。したがって，ネランドミラストの血漿中曝露量が，P-gp 活性を変化させる薬物の併用によって影響を受ける可能性は否定できない。

ネランドミラストがヒトにおいて代謝酵素及び薬物トランスポーターを誘導，阻害又は不活性化する可能性を，ネランドミラストの MRHD 及び定常状態における最高血漿中非結合型濃度，並びに *in vitro* での阻害又は誘導パラメータに基づいて評価した。ネランドミラストによる CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 及び CYP2C19 の臨床的に意味のある誘導を引き起こす可能性が予測されたが，CYP3A の典型基質であるミダゾラムをネランドミラストと併用した臨床試験では，ミダゾラムの血漿中曝露量に臨床的に意味のある変化は認められなかった。したがって，ネランドミラストは CYP3A, 並びに CYP3A と同じ核内受容体である PXR によって発現量が調節されている CYP2C8, CYP2C9 及び CYP2C19 に対して臨床的に意味のある誘導を引き起こさないと予想される。ネランドミラストは，主要な P450 酵素，UGT 及び薬物トランスポーターの阻害又は不活性化により，併用薬の血漿中曝露量に臨床的に意味のある変化を引き起こさないと予想される。

臨床試験において，ピルフェニドンの併用によりネランドミラストのトラフ血漿中濃度が約 50%低下した。*In vitro* で検討した結果，ピルフェニドンは 5000 µmol/L までの濃度で CYP3A4 の mRNA 発現を誘導し，治療用量のピルフェニドンが臨床的に意味のある CYP3A4 の誘導を引き起こすことが予測された。ネランドミラストは主に CYP3A で代謝されるため，ピルフェニドンの併用で認められたネランドミラストの血漿中濃度の低下は，ピルフェニドンによる CYP3A 誘導によって生じた可能性が考えられた。

その他の薬物動態試験：動物及びヒトでのキラル反転

キラル分離が可能な分析法を用いて PD 1420 及びネランドミラストの血漿中曝露量を評価した。単回経口投与後のネランドミラストのキラル反転率はマウスで最も低く，マウス血漿中の PD 1420

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

濃度は非常に低かった。ラット，ウサギ及びサルでのキラル反転率は 1.27%～6.83%であった。ミニブタでは単回投与後では 8.27%，反復投与後では 28.6%であった。ヒトでのキラル反転率は約 11%であり，マウス，ラット，ウサギ及びサルよりも大きかった。動物及びヒトでのキラル反転率を用いて，キラル分離ができない分析法で測定した血漿中の総ネランドミラスト濃度からネランドミラストのみの濃度を推定することができる（詳細は CTD 2.6.6_8 項に記載した）。

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

10. 図表

図表は本文中に記載した。

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

11. 参考文献

R24-1600 Henze LJ, Koehl NJ, O'Shea JP, Kostewicz ES, Holm R, Griffin BT. The pig as a preclinical model for predicting oral bioavailability and *in vivo* performance of pharmaceutical dosage forms: a PEARRL review. J Pharm Pharmacol; 2019; 71(4):581-602.

R09-2012 Triplett JW, Hayden TL, McWhorter LK, Gautam SR, Kim EE, Bourne DWA. Determination of gallium concentration in 'blood-free' tissues using a radiolabeled blood marker. J Pharm Sci; 1985; 74(9):1007-1009.

R23-4490 Kashiyama E, Yokoi T, Todaka T, Odomi M, Kamataki T. Chiral inversion of drug: role of intestinal bacteria in the stereoselective sulphoxide reduction of flosequinan. Biochem Pharmacol; 1994; 48(2):237-243.

R23-1448 Hariparsad N, Ramsden D, Palamanda J, Dekeyser JG, Fahmi OA, Kenny JR, et al. Consideration from the IQ Working Group in response to drug-drug interaction guidance from regulatory agencies: focus on downregulation, CYP2C induction, and CYP2B6 positive control. Drug Metab Dispos; 2017; 45(10):1049-1059.

R18-3873 Hallifax D, Houston JB. Binding of drugs to hepatic microsomes: comment and assessment of current prediction methodology with recommendation for improvement. Drug Metab Dispos; 2006; 34(4):724-726.

第 2 部 CTD の概要

JAN あるいは販売名：	ネランドミラスト
剤形・含量：	フィルムコート錠 ・ 9 mg，18 mg
文書名：	2.6.5 薬物動態試験概要表
文書作成日：	7 April 2026

Proprietary confidential information
© 2026 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 © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

目　次

目　次 2
略号一覧表 3
1. 薬物動態試験：一覧表 5
2. 分析方法及びバリデーション試験 9
3. 薬物動態試験：単回投与後の吸収 10
4. 薬物動態試験：反復投与後の吸収 26
5. 薬物動態試験：分布 32
6. 薬物動態試験：蛋白結合 38
7. 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 40
8. 薬物動態試験：その他の分布試験 47
9. 薬物動態試験：代謝：*In Vivo* 54
10. 薬物動態試験：代謝：*In Vitro* 73
11. 薬物動態試験：推定代謝経路 83
12. 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 84
13. 薬物動態試験：排泄 93
14. 薬物動態試験：排泄：胆汁中 101
15. 薬物動態試験：薬物相互作用 102
16. 薬物動態試験：その他 111

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

略号一覧表

ADME	absorption, distribution, metabolism, excretion	吸収，分布，代謝，排泄
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BSA	bovine serum albumin	ウシ血清アルブミン
Caco-2	human colonic adenocarcinoma cell line	ヒト結腸癌由来細胞株
C_{BC}/C_P	concentration ratio of drug-related radioactivity between blood cell and plasma	血球対血漿中濃度比
cDNA	complementary deoxyribonucleic acid	相補的デオキシリボ核酸
CL	total clearance	全身クリアランス
C_{max}	maximum concentration in plasma	最高血漿中濃度
CNS	central nervous system	中枢神経系
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DDI	Drug-drug interaction	薬物動態学的薬物相互作用
EC_{50}	concentration that yields 50% of the maximum effect	最大効果の 50%の効果をもたらす濃度
E_{max}	maximum induction effect	最大誘導作用
F	female	雌
F_2	concentration resulting in a 2-fold increase of mRNA	mRNA 発現量を 2 倍に誘導する濃度
GLP	good laboratory practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
h	hour(s)	時間
hAAG	human α-1-acid glycoprotein	ヒト α1-酸性糖タンパク質
HCl	hydrochloric acid	塩酸
HLM	human liver microsome	ヒト肝ミクロソーム
HP-β-CD	2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin	2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン
HEK	human embryonic kidney	ヒト胎児腎
HSA	human serum albumin	ヒト血清アルブミン
IC_{50}	half-maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
K_i	inhibition constant determined *in vitro*	*in vitro* 阻害定数
K_m	Michaelis-Menten constant	ミカエリス定数
LC-MS/MS	liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析法
LSC	liquid scintillation counting	液体シンチレーションカウンター
M	male	雄
MAT	mean absorption time	平均吸収時間
MATE	multidrug and toxic compound extrusion	多剤排出輸送体
min	minute(s)	分
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MRT	mean residence time	平均滞留時間
NADPH	nicotineamide adenine dinucleotide phosphate	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NaOH	sodium hydroxide	水酸化ナトリウム
OAT	organic anion transporter	有機アニオン輸送体
OATP	organic anion transporter polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオン輸送体

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

PEG	polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
PK	pharmacokinetic	薬物動態
QWBA	quantitative whole-body autoradiography	定量的全身オートラジオグラフィー
rCYP	recombinant cytochrome P450	組換え発現チトクローム P450
rUGT	recombinant uridine diphosphate glucuronosyltransferase	組換え発現ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
$t_{1/2}$	terminal half-life	消失半減期
t_{max}	time to reach maximal concentration	最高濃度到達時間
UDPGA	uridine 5'-diphosphoglucuronic acid	ウリジン 5'-二リン酸グルクロン酸
UGT	uridine diphosphate glucuronosyltransferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
V_{ss}	apparent volume of distribution at steady state	定常状態における見かけの分布容積

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1. 薬物動態試験：一覧表

Type of Study	Test System	Method	Testing Facility	Report Number	Location in Module 4
Analytical methods and validation					
Method validation: nerandomilast, BI 764333	Mouse plasma	LC-MS/MS	[redacted]	n00286106	4.2.2.1-01
Method transfer: nerandomilast, BI 764333	Mouse plasma	LC-MS/MS		n00300774	4.2.2.1-02
Stability validation: nerandomilast, BI 764333	Mouse plasma	LC-MS/MS		n00302572	4.2.2.1-03
Method validation: nerandomilast	Rat plasma	LC-MS/MS	BI USA	U[redacted]-3453	4.2.2.1-04
Method validation: nerandomilast, BI 764333	Rat plasma	LC-MS/MS	[redacted]	n00285964	4.2.2.1-05
Stability validation: nerandomilast, BI 764333	Rat plasma	LC-MS/MS		n00297865	4.2.2.1-06
Method transfer: nerandomilast, BI 764333	Rat plasma	LC-MS/MS		n00300773	4.2.2.1-07
Method qualification: BI 764333	Rat plasma	LC-MS/MS	BI USA	n00264555	4.2.2.1-08
Method validation: nerandomilast	Rabbit plasma	LC-MS/MS	[redacted]	n00286107	4.2.2.1-09
Method qualification: nerandomilast, PD 1420	Rabbit plasma	LC-MS/MS		n00306778	4.2.2.1-10
Method validation: nerandomilast	Minipig plasma	LC-MS/MS	BI USA	U[redacted]-3449	4.2.2.1-11
Method validation amendment 01: nerandomilast	Minipig plasma	LC-MS/MS	BI USA	n00309894	4.2.2.1-12
Method validation: nerandomilast, BI 764333	Monkey plasma	LC-MS/MS	[redacted]	n00285963	4.2.2.1-13
Stability validation: nerandomilast, BI 764333	Monkey plasma	LC-MS/MS		n00291846	4.2.2.1-14
Absorption					
In vitro apparent permeability	Caco-2 cells	*In vitro*	BI Japan	U[redacted]-2570	4.2.2.6-01
Transporter substrate assessment	HEK293 cells, Caco-2 cells	*In vitro*	BI Japan	U[redacted]-2570	4.2.2.6-01
Single dose pharmacokinetics	Mouse, NMRI	Intravenous, oral	BI USA	U[redacted]-3403	4.2.2.2-01
Single [^{14}C] dose pharmacokinetics	Mouse, CByB6F1	Oral	BI Germany	n00293579	4.2.2.2-02
Single dose pharmacokinetics	Rat	Intravenous, oral	BI USA	U[redacted]-3404	4.2.2.2-03
Single [^{14}C] dose pharmacokinetics	Rat	Intravenous, oral	BI Germany	U[redacted]-2595	4.2.2.2-04
Single dose pharmacokinetics	Minipig	Intravenous, oral	BI Germany	U[redacted]-2280	4.2.2.2-05
Single [^{14}C] dose pharmacokinetics	Minipig	Intravenous, oral	BI Germany	U[redacted]-2500	4.2.2.2-06
Single dose pharmacokinetics	Monkey	Intravenous, oral	BI Germany	n00283752	4.2.2.2-07
Single [^{14}C] dose pharmacokinetics	Monkey	Intravenous, oral	BI Germany	n00308036	4.2.2.2-08

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

Type of Study	Test System	Method	Testing Facility	Report Number	Location in Module 4
Distribution					
Plasma protein binding	Mouse, rat, rabbit, minipig, human plasma	*In vitro*	BI USA	U[redacted]-3599	4.2.2.3-03
Plasma protein binding	Monkey plasma	*In vitro*	BI Germany	n00283753	4.2.2.3-04
Blood cell partitioning	Rat, minipig, human blood	*In vitro*	BI USA	U[redacted]-3630	4.2.2.3-08
Blood cell partitioning	Rat	*Ex vivo*	BI Germany	U[redacted]-2595	4.2.2.2-04
Blood cell partitioning	Minipig	*Ex vivo*	BI Germany	U[redacted]-2500	4.2.2.2-06
Blood cell partitioning	Monkey	*Ex vivo*	BI Germany	n00308036	4.2.2.2-08
Quantitative whole-body autoradiography (pigmented	Rat	Oral	BI Germany	n00222298	4.2.2.3-01
Quantitative whole-body autoradiography (albino)	Rat	Intravenous, oral	BI Germany	n00228310	4.2.2.3-02
Quantitative whole-body autoradiography (placental transfer)	Rat (pregnant)	Oral	BI Germany	n00300005	4.2.2.3-05
Metabolism					
Metabolism in hepatocytes	Mouse, rat, minipig, human hepatocytes	*In vitro*	BI USA	U[redacted]-3720	4.2.2.4-08
Metabolite profiling, *in vitro*, ^{14}C	Human hepatocytes	*In vitro*	BI USA	n00264737	4.2.2.4-09
Comparative metabolite profiling, single dose	Rat, minipig, human	Oral	[redacted]	n00228460	4.2.2.4-06
Comparative metabolite profiling, repeated dosing	Rat, minipig, human	Oral	BI USA	n00261666	4.2.2.4-07
Metabolite profiling, *in vivo*, ^{14}C-ADME	Mouse	Oral	BI USA	n00297174	4.2.2.4-01
Metabolite profiling, *in vivo*, ^{14}C-ADME	Rat	Oral	[redacted]	U[redacted]-3018	4.2.2.4-02
Metabolite profiling, *in vivo*, ^{14}C-ADME	Minipig	Oral	[redacted]	U[redacted]-5093	4.2.2.4-03
Metabolite profiling, *in vivo*, ^{14}C-ADME	Monkey	Oral	BI USA	n00306675	4.2.2.4-04
Metabolite profiling, *in vivo*, ^{14}C-ADME	Human	Oral	BI USA	n00293932	4.2.2.4-05
CYP reaction phenotyping	Recombinant enzymes, human liver microsomes	*In vitro*	BI USA	n00258960	4.2.2.4-10
CYP3A contribution to metabolism	Human hepatocytes	*In vitro*	BI USA	n00256518	4.2.2.4-11
UGT reaction phenotyping	Recombinant enzymes	*In vitro*	[redacted]	n00264437	4.2.2.4-12
CYP involvement in chiral inversion	Recombinant enzymes, human liver microsomes	*In vitro*	BI USA	n00305989	4.2.2.4-13
CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4 induction	Human hepatocytes	*In vitro*	[redacted]	n00237551	4.2.2.4-14
CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 induction	Human hepatocytes	*In vitro*	[redacted]	n00274631	4.2.2.4-15
CYP inhibition	Human liver microsomes	*In vitro*	[redacted]	n00235678	4.2.2.4-16

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

CYP inactivation	Human liver microsomes	*In vitro*	[redacted]	n00236008	4.2.2.4-17
UGT inhibition	Human liver microsomes, recombinant enzymes	*In vitro*		n00275511	4.2.2.4-18
UGT2B4 inhibition	Recombinant enzyme	*In vitro*	BI USA	n00275854	4.2.2.4-19

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

Type of Study	Test System	Method	Testing Facility	Report Number	Location in Module 4
Transporter inhibition	HEK293 cells, Caco-2 cells	*In vitro*	BI Japan	U[redacted]-2570	4.2.2.6-01
MATE transporter inhibition	HEK293 cells	*In vitro*	BI USA	n00269281	4.2.2.6-02
Excretion					
Excretion and mass balance, ^{14}C-ADME	Mouse, CByB6F1	Oral	BI Germany	n00293579	4.2.2.2-02
Excretion and mass balance, ^{14}C-ADME	Rat	Intravenous, oral	BI Germany	U[redacted]-2595	4.2.2.2-04
Excretion and mass balance, ^{14}C-ADME	Minipig	Intravenous, oral	BI Germany	U[redacted]-2500	4.2.2.2-06
Excretion and mass balance, ^{14}C-ADME	Monkey	Intravenous, oral	BI Germany	n00308036	4.2.2.2-08
Excretion into milk, ^{14}C	Rat	Oral	BI Germany	n00300902	4.2.2.3-06
Pharmacokinetic Drug Interactions Not applicable					
Other					
Pharmacokinetics of PD 1420 and chiral inversion	Rat	Intravenous, oral	BI USA	n00305988	4.2.2.7-01
In vivo chiral inversion assessment, single dose and repeated dosing	Rat	Oral	BI USA	n00305718	4.2.2.2-10
In vivo chiral inversion assessment, repeated dosing	Rat	Oral	BI USA	n00304632	4.2.2.2-09
In vivo chiral inversion assessment	Rabbit (pregnant)	Oral	BI USA	n00306709	4.2.2.3-07
In vivo chiral inversion assessment	Minipig	Oral	BI Germany	n00308037	4.2.2.2-11
In vivo chiral inversion assessment	Monkey	Oral	BI USA	n00305119	4.2.2.2-12
CYP3A4 induction by pirfenidone	Human hepatocytes	*In vitro*	BI USA	206893_11043006	4.2.2.7-02

BI: Boehringer Ingelheim [redacted]

Note: All DMPK studies listed in Section 2.6.5 PK Tabulated Summary were performed under non-GLP conditions unless specified otherwise

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2. 分析方法及びバリデーション試験

概要文に記載した。

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

3. 薬物動態試験：単回投与後の吸収

3A マウスに単回投与後の血漿中薬物動態

被験物質： ネランドミラスト
CTD 番号（社内報告書番号）： CTD 4.2.2.2-01（U[redacted]-3403）

Species / Strain:	mouse / NMRI	mouse / NMRI
Sex (M/F) / Number of animals:	M / 12	M / 12
Feeding condition:	*ad libitum*	*ad libitum*
Vehicle / Formulation:	solution / 50% PEG 400, 50% saline	solution / 70% PEG 400, 30% water
Method of administration:	intravenous (bolus)	oral (gavage)
Dose (mg/kg):	1	1
Dose (μmol/kg):	2.23	2.23
Sample:	plasma	plasma
Analyte:	nerandomilast	nerandomilast
Assay:	LC-MS/MS (non-chiral)	LC-MS/MS (non-chiral)

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

Nerandomilast [a] PK parameters in plasma:

Composite parameter [b]	Unit	Intravenous	Oral
C_{max}	nmol/L	2320	853
t_{max}	h	0.25	0.5
$t_{1/2}$	h	2.87	4.34
$AUC_{0-\infty}$	nmol•h/L	6850	5970
CL	mL/min/kg	5.42	6.22 [c]
V_{ss}	L/kg	1.11	NA
Bioavailability	%	NA	87.2

a: Parameters are based on measured nerandomilast/PD 1420 in plasma as a non-chiral bioanalytical method was utilized
b: Based on composite plasma concentration time profile, n = 4 mice/timepoint
c: Represents CL/Bioavailability
NA: not applicable

Additional information:
The plasma clearance of nerandomilast in male NMRI mice was low relative to hepatic blood flow (90 mL/min/kg), and volume of distribution was moderate. The elimination half-life after intravenous administration was moderate at 2.87 h. The bioavailability after oral administration as a solution in PEG 400: water was 87.2%.

GLP compliance: no

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

3B [^{14}C]ネランドミラストをマウスに単回投与後の血漿中薬物動態

被験物質： [^{14}C]ネランドミラスト
CTD 番号（社内報告書番号）： CTD 4.2.2.2-02（n00293579）

Species / Strain:	mouse / CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic (wt/wt)
Sex (M/F) / Number of animals:	M / 9, F / 9
Feeding condition:	*ad libitum*
Vehicle / Formulation:	solution / 7% 1 mol/L HCl, 7% HP-β-CD (40% w/v), 7% 1 mol/L NaOH, in water
Method of administration:	oral (gavage)
Dose (mg/kg):	25
Dose (µmol/kg):	55.7
Radionuclide:	^{14}C
Specific activity:	2.162 MBq/µmol
Sample:	plasma
Analyte:	nerandomilast, radioactivity
Assay:	LC-MS/MS (non-chiral), LSC

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

PK parameters in plasma:		Nerandomilast [a]		Radioactivity	
Composite parameter [b]	Unit	Male	Female	Male	Female
C_{max}	nmol/L	27300	23500	34300	33400
t_{max}	h	0.5	0.25	0.25	0.25
$t_{1/2}$	h	5.42	2.28	14.1	21.1
$AUC_{0-\infty}$	nmol•h/L	228000	77500	434000	243000
AUC_{0-72}	nmol•h/L	228000	77600	427000	235000
AUC_{0-24}	nmol•h/L	216000	77500	349000	204000
MRT_{tot}	h	6.56	4.01	13.1	13.2
P/R C_{max}	NA	0.796	0.704	NA	NA
P/R $AUC_{0-\infty}$	NA	0.525	0.319	NA	NA
P/R AUC_{0-24}	NA	0.619	0.380	NA	NA

a: Parameters are based on measured nerandomilast/PD 1420 in plasma as a non-chiral bioanalytical method was utilized
b: Based on composite plasma concentration time profile, n = 3 mice/sex/timepoint
P/R: ratio of parent to radioactivity
NA: not applicable

Additional information:
Plasma concentrations of drug-related radioactivity and nerandomilast in mice increased rapidly after oral administration of [^{14}C]nerandomilast and generally reached maximum values at the first sampling time point (0.25 h). Thereafter, plasma concentrations of radioactivity and nerandomilast declined with longer $t_{1/2}$ values for radioactivity and shorter values for nerandomilast. Roughly 30-50% of the exposure of drug-related material in plasma was represented by parent drug with a substantial contribution of metabolites carrying the radiolabel. The exposures of drug-related radioactivity and nerandomilast were higher in male mice than in female mice by 2-fold and 3-fold, respectively.

GLP compliance: no

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

3C　　ラット単回投与後の血漿中薬物動態

被験物質：　　ネランドミラスト
CTD 番号（社内報告書番号）：　　CTD 4.2.2.2-03（U[redacted]-3404）

Species / Strain:	rat / Wistar Han	rat / Wistar Han
Sex (M/F) / Number of animals:	M / 4	M / 8 (4 per dose)
Feeding condition:	fasted	fasted
Vehicle / Formulation:	solution / 50% PEG 400, 50% saline	solution / 50% PEG 400, 50% water
Method of administration:	intravenous (bolus)	oral (gavage)
Dose (mg/kg):	0.5	0.5, 5
Dose (µmol/kg):	1.11	1.11, 11.1
Sample:	plasma	plasma
Analyte:	nerandomilast	nerandomilast
Assay:	LC-MS/MS (non-chiral)	LC-MS/MS (non-chiral)

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

Mean nerandomilast [a] PK parameters in plasma:

Parameter	Unit	Intravenous	Oral	
Dose	mg/kg	0.5	0.5	5
C_{max}	nmol/L	NA	404	3370
t_{max} [b]	h	NA	3	3
$t_{1/2}$ [c]	h	1.87	1.69	2.61
$AUC_{0-\infty}$	nmol•h/L	3000	2200	23000
CL	mL/min/kg	6.33	8.53 [d]	8.27 [d]
V_{ss}	L/kg	0.944	NA	NA
Bioavailability	%	NA	73.3	76.5

a: Parameters are based on measured nerandomilast/PD 1420 in plasma as a non-chiral bioanalytical method was utilized
b: Median
c: Harmonic mean
d: CL/Bioavailability
NA: not applicable

Additional information:
The clearance of nerandomilast in male Wistar Han rats was low relative to hepatic blood flow (70 mL/min/kg), and volume of distribution was moderate. The elimination half-life life after intravenous administration was short at 1.87 h. The C_{max} and $AUC_{0-\infty}$ values of nerandomilast increased approximately proportionally to the increase in dose after oral administration. The bioavailability of nerandomilast after oral administration as a solution in PEG 400: water was 73.3–76.5%.

GLP compliance: no

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

3D [^{14}C]ネランドミラストをラットに単回投与後の血漿中薬物動態

被験物質： [^{14}C]ネランドミラスト
CTD 番号（社内報告書番号）： CTD 4.2.2.2-04（U[redacted]-2595）

Species / Strain:	rat / Wistar Han	rat / Wistar Han
Sex (M/F) / Number of animals:	M / 4, F / 4	M / 4, F / 4
Feeding condition:	fasted	fasted
Vehicle / Formulation:	solution / 7% 0.1 mol/L HCl, 6% 0.1 mol/L NaOH in saline	solution / 7% 0.1 mol/L HCl, 6% 0.1 mol/L NaOH in water
Method of administration:	intravenous (bolus)	oral (gavage)
Dose (mg/kg):	0.5	0.5
Dose (µmol/kg):	1.11	1.11
Radionuclide:	^{14}C	^{14}C
Specific activity:	2.085 MBq/µmol	2.085 MBq/µmol
Sample:	plasma	plasma
Analyte:	radioactivity	radioactivity
Assay:	LSC	LSC

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

Mean PK parameters in plasma:		Intravenous		Oral	
Parameter	Unit	Male	Female	Male	Female
C_{max}	nmol/L	1890	1890	817	993
t_{max} (median)	h	0.033	0.033	0.25	0.25
$t_{1/2}$	h	15.3	9.64	14.9	9.57
$AUC_{0-\infty}$	nmol•h/L	5070	9180	4380	8400
MRT_{tot}	h	7.75	8.33	8.10	9.50
CL	mL/min/kg	3.68	2.08	4.34 [a]	2.31 [a]
V_{ss}	L/kg	1.71	1.04	NA	NA
Bioavailability	%	NA	NA	86.4	91.5

[a] CL/Bioavailability
NA: not applicable

Additional information:
After oral administration, nerandomilast-related radioactivity in plasma increased rapidly reaching maximum concentrations at 0.25 h in both males and females. The total mean residence time for radioactivity was 8.1 h in males and 9.5 h in females. After intravenous administration, radioactivity was eliminated with a low clearance of 2.08–3.68 mL/min/kg. The volume of distribution was low to moderate at 1.04–1.71 L/kg. The terminal half-lives were 9.64 h in females and 15.3 h in males. Clearance and volume of distribution were slightly higher in males than in females.

GLP compliance: no

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

3E　　ミニブタ単回投与後の血漿中薬物動態

被験物質：　　ネランドミラスト
CTD 番号（社内報告書番号）：　　CTD 4.2.2.2-05（U[redacted]-2280）

Species / Strain:	minipig / Göttingen	minipig / Göttingen
Sex (M/F) / Number of animals:	M / 2, F / 2	M / 2, F / 2
Feeding condition:	fasted	fasted
Vehicle / Formulation:	solution / 7% 0.1 mol/L HCl, 6% 0.1 mol/L NaOH in saline	suspension / 0.5% Natrosol
Method of administration:	intravenous (bolus)	oral (gavage)
Dose (mg/kg):	0.5	3
Dose (μmol/kg):	1.11	6.68
Sample:	plasma	plasma
Analyte:	nerandomilast	nerandomilast
Assay:	LC-MS/MS (non-chiral)	LC-MS/MS (non-chiral)

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

Mean nerandomilast [a] PK parameters in plasma:		Intravenous		Oral	
Parameter	Unit	Male	Female	Male	Female
C_{max}	nmol/L	1190	1850	1020	240
C_{max}/dose	nmol/L/(mg/kg)	2370	3690	339	79.8
t_{max} (median)	h	0.033	0.033	3	5
$AUC_{0-\infty}$	nmol•h/L	2550	2050	11800	12600
$AUC_{0-\infty}$/dose	nmol•h/L/(mg/kg)	5110	4110	3920	4190
AUC_{0-48}	nmol•h/L	2510	2040	10600	5340
AUC_{0-48}/dose	nmol•h/L/(mg/kg)	5020	4080	3550	1780
$t_{1/2}$	h	10.7	9.91	15.6	64.2
MRT	h	6.76	4.28	18.2	91.8
MAT	h	NA	NA	11.5	85.5
CL	mL/min/kg	7.31	9.08	NA	NA
V_{ss}	L/kg	2.95	2.33	NA	NA
Bioavailability	%	NA	NA	71.5	44.4

a: Parameters are based on measured nerandomilast/PD 1420 in plasma as a non-chiral bioanalytical method was utilized
NA: not applicable

Additional information:
After oral administration, absorption of nerandomilast was slow in minipigs (very slow in one female), with maximum concentrations in plasma reached at 3–6 h in individual animals post-administration. After intravenous administration, nerandomilast demonstrated low total plasma clearance and moderate volume of distribution. The resulting terminal half-life was relatively long (approximately 10 h).

GLP compliance: no

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

3F [^{14}C]ネランドミラストをミニブタに単回投与後の血漿中薬物動態

被験物質： [^{14}C]ネランドミラスト
CTD 番号（社内報告書番号）： CTD 4.2.2.2-06（U■-2500）

Species / Strain:	minipig / Göttingen	minipig / Göttingen
Sex (M/F) / Number of animals:	M / 2, F / 2	M / 2, F / 2
Feeding condition:	fasted	fasted
Vehicle / Formulation:	solution / 0.1 mol/L HCl, isotonic NaCl	solution / 0.1 mol/L HCl in water
Method of administration:	intravenous (bolus)	oral (gavage)
Dose (mg/kg):	0.5	3
Dose (µmol/kg):	1.11	6.68
Radionuclide:	^{14}C	^{14}C
Specific activity:	2.145 MBq/µmol	2.145 MBq/µmol
Sample:	plasma	plasma
Analyte:	nerandomilast, radioactivity	nerandomilast, radioactivity
Assay:	LC-MS/MS (non-chiral), LSC	LC-MS/MS (non-chiral), LSC

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

Mean PK parameters in plasma:		Intravenous		Oral	
Parameter	Unit	Nerandomilast [a]	Radioactivity	Nerandomilast [a]	Radioactivity
C_{max}	nmol/L	899	1030	345	748
t_{max} (median)	h	0.0833	0.0833	5	5
$t_{1/2}$	h	27.3	49.0	20.8 / 31.5	41.6 / 68.5
$AUC_{0-\infty}$	nmol•h/L	1690	5380	5910	24500
AUC_{0-168}	nmol•h/L	1650	5120	5850	22100
MRT	h	8.27	36.3	20.8 / 35.0	48.3 / 82.7
MAT	h	NA	NA	12.5 / 26.8	NA
CL	mL/min/kg	11.1	3.46	18.9 [b]	4.57 [b]
V_{ss}	L/kg	5.41	7.53	NA	NA
Bioavailability	%	NA	NA	58.1	NA
P/R $AUC_{0-\infty}$	NA	0.31	NA	0.24	NA
P/R C_{max}	NA	0.87	NA	0.46	NA

Values expressed as (male / female) only where (relevant) sex differences were observed
a: Parameters are based on measured nerandomilast/PD 1420 in plasma as a non-chiral bioanalytical method was utilized
b: CL/Bioavailability
NA: not applicable
P/R: ratio of parent to radioactivity

Additional information:
There were no apparent sex-related differences in the pharmacokinetics of nerandomilast or total radioactivity in minipigs in this study. After oral administration, nerandomilast and radioactivity concentrations increased slowly, with maximum concentrations observed at 5 h post-dose. Exposure of radioactivity was substantially higher than that of nerandomilast due to the longer half-life of radioactivity. After intravenous administration, nerandomilast was eliminated with a moderate clearance. Volume of distribution of nerandomilast was moderate to high.

GLP compliance: no

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

3G　　サル単回投与後の血漿中薬物動態

被験物質：　　ネランドミラスト
CTD 番号（社内報告書番号）：　　CTD 4.2.2.2-07（n00283752）

Species / Strain:	monkey / cynomolgus macaque	monkey / cynomolgus macaque
Sex (M/F) / Number of animals:	M / 2, F / 2	M / 2, F / 2
Feeding condition:	fed	fed
Vehicle / Formulation:	solution / 7% 0.1 mol/L HCl, 7% HP-β-CD (40% w/v), 7% 0.1 mol/L NaOH in saline	suspension / 0.5% Natrosol
Method of administration:	intravenous (bolus)	oral (gavage)
Dose (mg/kg):	0.5	1
Dose (μmol/kg):	1.11	2.23
Sample:	plasma	plasma
Analyte:	nerandomilast	nerandomilast
Assay:	LC-MS/MS (non-chiral)	LC-MS/MS (non-chiral)

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

Mean nerandomilast [a] PK parameters in plasma:		Intravenous		Oral	
Parameter	Unit	Male	Female	Male	Female
C_{max}	nmol/L	1170	1060	268	379
C_{max}/dose	nmol/L/(mg/kg)	2330	2130	268	379
t_{max} (median)	h	0.033	0.033	2	2
$AUC_{0-\infty}$	nmol•h/L	3150	2450	2910	2470
$AUC_{0-\infty}$/dose	nmol•h/L/(mg/kg)	6290	4900	2910	2470
AUC_{0-48}	nmol•h/L	3130	2450	2820	2470
AUC_{0-48}/dose	nmol•h/L/(mg/kg)	6260	4900	2820	2470
$t_{1/2}$	h	11.4	4.58	8.66	6.28
MRT	h	3.72	2.93	9.50	6.49
CL	mL/min/kg	5.97	7.57	NA	NA
V_{ss}	L/kg	1.31	1.33	NA	NA
Bioavailability	%	NA	NA	46.0	50.2

a: Parameters are based on measured nerandomilast/PD 1420 in plasma as a non-chiral bioanalytical method was utilized
NA: not applicable

Additional information:
The plasma concentration-time profiles of nerandomilast observed after oral and intravenous administration were similar in male and female monkeys. After oral dosing, the bioavailability was moderate (46.0-50.2%). The terminal half-life values were similar after oral and intravenous administration. After intravenous administration, total plasma clearance (mean of males and females) of nerandomilast represented 15.0% of the hepatic blood flow rate (45 mL/min/kg). The volume of distribution was moderate (1.3 L/kg).

GLP compliance: no

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

3H [^{14}C]ネランドミラストをサルに単回投与後の PD 1420 及び放射能の血漿中薬物動態

被験物質： [^{14}C]ネランドミラスト
CTD 番号（社内報告書番号）： CTD 4.2.2.2-08（n00308036）

Species / Strain:	monkey / cynomolgus macaque	monkey / cynomolgus macaque
Sex (M/F) / Number of animals:	M / 2, F / 2	M / 2, F / 2
Feeding condition:	fasted	fasted
Vehicle / Formulation:	solution / 7% 1 mol/L HCl, 7% 1 mol/L NaOH, 7% HP-β-CD (40% w/v), in water	solution / 7% 1 mol/L HCl, 7% 1 mol/L NaOH, 7% HP-β-CD (40% w/v), in water
Method of administration:	intravenous (bolus)	oral (gavage)
Dose (mg/kg):	1	3
Dose (µmol/kg):	2.22	6.68
Radionuclide:	^{14}C	^{14}C
Specific activity:	0.614 MBq/µmol	2.162 MBq/µmol
Sample:	plasma	plasma
Analyte:	nerandomilast, PD 1420, radioactivity	nerandomilast, PD 1420, radioactivity
Assay:	LC-MS/MS (chiral), LSC	LC-MS/MS (chiral), LSC

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

Mean PK parameters in plasma:		Intravenous						Oral					
Parameter	Unit	Nerandomilast		PD 1420		Radioactivity		Nerandomilast		PD 1420		Radioactivity	
		M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
C_{max}	nmol/L	4590	4130	1.51	2.55	3790	3600	2750	2660	10.6	7.75	4570	3980
t_{max} (median)	h	0.033	0.033	0.033	0.033	0.033	0.033	3	3	8	8	3	3
$t_{1/2}$	h	2.94	2.53	NC	NC	56.7	61.6	5.57	9.00	10.4	4.83	59.8	56.6
$AUC_{0-\infty}$	nmol•h/L	10400	9730	NC	NC	21000	19700	17800	23600	200	261	87100	73700
AUC_{0-168}	nmol•h/L	10500	10000	0.753	98.9	20400	18900	17800	23600	174	188	82200	70100
MRT	h	3.00	2.93	NC	NC	21.1	30.0	5.49	6.10	18.7	18.6	39.6	37.9
CL	mL/min/kg	3.57	4.30	NC	NC	1.78	1.93	NA	NA	NA	NA	NA	NA
V_{ss}	L/kg	0.643	0.669	NC	NC	2.25	3.52	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Bioavailability	%	NA	NA	NA	NA	NA	NA	57.3	76.8	NA	NA	NA	NA
P/R $AUC_{0-\infty}$	%	49.7	48.0	NA	NA	NA	NA	22.8	30.5	NA	NA	NA	NA
P/R C_{max}	%	121	115	NA	NA	NA	NA	59.5	66.5	NA	NA	NA	NA
M/R AUC_{0-tz}	%	NA	NA	NC	0.287	NA	NA	NA	NA	0.234	0.216	NA	NA
M/R C_{max}	%	NA	NA	0.041	0.059	NA	NA	NA	NA	0.245	0.193	NA	NA

NA: not applicable NC: not calculated P/R: ratio of parent to radioactivity M/R: ratio of metabolite to radioactivity

Additional information:
The plasma exposure of nerandomilast, metabolite PD 1420, and radioactivity were similar between males (M) and females (F) after intravenous and oral administration of [^{14}C]nerandomilast. Following oral administration, the half-life of radioactivity (58.2 h, mean of M/F) was substantially longer than the half-life of nerandomilast (7.28 h, mean of M/F). Based on total plasma exposure, about 27% (mean of M/F) of drug-related radioactivity was represented by nerandomilast, while 0.2% (mean of M/F) was represented by PD 1420. Following intravenous administration, almost 50% (mean of M/F) of plasma radioactivity was represented by nerandomilast, which was higher than the ratio following oral administration. Plasma concentrations of PD 1420 were very low following intravenous administration and only quantifiable at single time points in plasma of 2 out of 4 monkeys. Total plasma clearance and volume of distribution of nerandomilast were low.

GLP compliance: no

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

4. 薬物動態試験：反復投与後の吸収

4A 雌雄ラットにネランドミラストを反復投与したときのキラル反転率

被験物質： ネランドミラスト
CTD 番号（社内報告書番号）： CTD 4.2.2.2-09（n00304632）

Species / Strain:	rat / Wistar Han
Sex (M/F) / Number of animals:	M / 4, F / 4
Feeding condition:	*ad libitum*
Vehicle / Formulation:	suspension / 0.5% Natrosol
Method of Administration:	oral (gavage)
Dose (mg/kg/day):	2 (once daily, 4 days)
Sample:	plasma
Analyte:	nerandomilast, PD 1420
Assay:	LC-MS/MS (chiral)

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

Parameter	Unit	Mean value on Day 4			
		Male		Female	
		Nerandomilast	PD 1420	Nerandomilast	PD 1420
t_{max} (median)	h	2	8	2	8
C_{max}	nmol/L	611	9.08	1460	40.0
AUC_{0-24}	nmol•h/L	5040	114	11000	615
Chiral inversion [a]	%	2.20		5.37	

a: Exposure represented by the PD 1420 only as a percentage of the sum of nerandomilast and PD 1420 exposure based on AUC_{0-24}

Additional information:
Following oral administration of 2 mg/kg/day nerandomilast (as the chirally pure *R*-enantiomer) for four days to achieve steady state, nerandomilast was the predominant circulating enantiomer in both male and female rats. Values of C_{max} and AUC_{0-24} of nerandomilast and metabolite, PD 1420 in plasma were higher in females than in males. The extent of chiral inversion of nerandomilast was calculated by dividing the AUC_{0-24} of PD 1420 by the sum of AUC_{0-24} values of nerandomilast and PD 1420. This value was then used to enable the calculation of PD 1420 exposure in plasma samples analyzed for nerandomilast concentrations using non-chiral bioanalytical methods. Following administration of 2 mg/kg/day nerandomilast, the extent of chiral inversion of nerandomilast in male and female rats was 2.20% and 5.37%, respectively, thus demonstrating a sex-dependent difference.

GLP compliance: no

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

4B 雄ラットにネランドミラストを反復投与したときのネランドミラスト及び PD 1420 の薬物動態

被験物質： ネランドミラスト
CTD 番号（社内報告書番号）： CTD 4.2.2.2-10（n00305718）

Species / Strain:	rat / Wistar Han
Sex (M/F) / Number of animals:	M / 4
Feeding condition:	*ad libitum*
Vehicle / Formulation:	suspension / 0.5% Natrosol
Method of Administration:	oral (gavage)
Dose (mg/kg/day):	3 (once daily, 4 days)
Sample:	plasma
Analyte:	nerandomilast, PD 1420
Assay:	LC-MS/MS (chiral)

Parameter	Unit	Mean value on Day 1		Mean value on Day 4	
		Nerandomilast	PD 1420	Nerandomilast	PD 1420
t_{max} (median)	h	2	8	2	8
C_{max}	nmol/L	1610	20.2	1870	20.2
AUC_{0-24}	nmol•h/L	9600	264	11400	268
Chiral inversion [a]	%	2.93		2.29	

a: Exposure represented by the PD 1420 only as a percentage of the sum of nerandomilast and PD 1420 exposure based on AUC_{0-24}

Additional information:
Following oral administration of 3 mg/kg/day nerandomilast (as the chirally pure *R*-enantiomer) to male rats for four days to achieve steady state, the extent of chiral inversion of parent nerandomilast to metabolite PD 1420 was 2.29% based on AUC_{0-24}. The extent of chiral inversion determined on Day 1 was similar (2.93%); however, there was notably greater variability in plasma exposure between animals on Day 1 compared to Day 4.

GLP compliance: no

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

4C　　ミニブタにネランドミラストを反復投与したときのネランドミラスト及び PD 1420 の薬物動態

被験物質：　　ネランドミラスト
CTD 番号（社内報告書番号）：　　CTD 4.2.2.2-11（n00308037）

Species / Strain:	minipig / Göttingen
Sex (M/F) / Number of animals:	M / 2, F / 2
Feeding condition:	fasted overnight for Day 1, food then offered daily in late morning following drug administration through Day 7
Vehicle / Formulation:	suspension / 0.5% Natrosol
Method of administration:	oral (gavage)
Dose (mg/kg/day):	3 (once daily, 7 days)
Sample:	plasma
Analyte:	nerandomilast, PD 1420
Assay:	LC-MS/MS (chiral)

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

Parameter	Unit	Sex-combined mean value			
		Day 1		Day 7	
		Nerandomilast	PD 1420	Nerandomilast	PD 1420
t_{max} (median)	h	3	24	4	16
C_{max}	nmol/L	167	15.6	279	72.4
AUC_{0-24}	nmol•h/L	2240	187	4150	1500
Chiral inversion [a]	%	8.3		28.6	

a: Exposure represented by the PD 1420 only as a percentage of the sum of nerandomilast and PD 1420 exposure based on AUC_{0-24}

Additional information:
Following oral administration of 3 mg/kg/day nerandomilast (as the chirally pure *R*-enantiomer) for up to 7 days, nerandomilast was the predominant circulating enantiomer in minipigs. As this study was conducted using 2 animals/sex, sex-combined values are presented. Values of C_{max} and AUC_{0-24} of metabolite, PD 1420, in plasma generally increased upon repeated dosing up to 7 days; however, changes in exposure for nerandomilast after repeated dosing were less pronounced and not consistent. The extent of chiral inversion of nerandomilast was calculated by dividing the AUC_{0-24} of PD 1420 by the sum of AUC_{0-24} values of nerandomilast and PD 1420. This value was then used to enable the calculation of PD 1420 exposure in plasma samples analyzed for nerandomilast concentrations using non-chiral bioanalytical methods. Following single administration of 3 mg/kg nerandomilast, the extent of chiral inversion in minipigs was 8.3%. Upon repeated dosing for 7 days, the extent of chiral inversion increased to 28.6%.

GLP compliance: no

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

4D サルにネランドミラストを反復投与したときのネランドミラスト及び PD 1420 の薬物動態

被験物質： ネランドミラスト
CTD 番号（社内報告書番号）： CTD 4.2.2.2-12（n00305119）

Species / Strain:	monkey / cynomolgus macaque
Sex (M/F) / Number of animals:	3 mg/kg: M / 4, F / 4, 30 mg/kg: M / 6, F / 6
Feeding condition:	*ad libitum*
Vehicle / Formulation:	suspension / 0.5% Natrosol
Method of Administration:	oral (gavage)
Dose (mg/kg/day):	3, 30
Sample:	plasma
Analyte:	nerandomilast, PD 1420
Assay:	LC-MS/MS (chiral)

	Mean value on Day 1				Mean value on Day 85			
Dose (mg/kg/day)	3		30		3		30	
Sex	Male	Female	Male	Female	Male [b]	Female	Male [c]	Female
Chiral inversion (%) [a]	4.52	2.42	1.34	1.27	6.83	4.84	1.44	1.71

a: Exposure represented by the PD 1420 only as a percentage of the sum of nerandomilast and PD 1420 exposure based on AUC_{0-24}
b: N = 3 on Day 85 as one male animal in this dose group was euthanized early
c: N = 5 on Day 85 as one male animal in this dose group was euthanized early

Additional information:
Nerandomilast (as the chirally pure *R*-enantiomer) was orally administered to monkeys for 39 weeks in a repeat dose toxicology study. Remaining plasma samples collected on Days 1 and 85 were pooled by dose level, sex, and sampling day to determine the extent of chiral inversion of nerandomilast to PD 1420 based on plasma AUC_{0-24}. Nerandomilast was the predominant enantiomer measured in plasma. The extent of chiral inversion monkeys was observed to be dose-dependent, as the extent of chiral inversion at the 30 mg/kg/day dose level was approximately 2-5-fold lower than the extent of chiral inversion at the 3 mg/kg/day dose level. The extent of chiral inversion did not change significantly upon repeated dosing of nerandomilast and was observed to be generally similar between males and females at the dose levels investigated. At steady state following repeated oral administration of 30 mg/kg/day nerandomilast, chiral inversion was determined to be <2%.

Plasma samples were obtained from Toxicology Study [redacted]r096 [CTD 4.2.3.2-10_n00307319].
GLP compliance: no

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

5. 薬物動態試験：分布

5A 有色ラットを用いた定量的全身オートラジオグラフィー

被験物質： [^{14}C]ネランドミラスト
CTD 番号（社内報告書番号）： CTD 4.2.2.3-01（n00222298）

Species / Strain:	rat / Long Evans
Sex (M/F) / Number of animals:	M / 4
Feeding condition:	fasted
Vehicle / Formulation:	solution / 7% 0.1 mol/L HCl, 6% 0.1 mol/L NaOH, 87% water
Method of administration:	oral (gavage)
Dose (mg/kg):	0.45
Dose (µmol/kg):	1.0
Radionuclide:	^{14}C
Specific activity:	2.085 MBq/µmol
Sampling time:	1, 8, 24, 120 h
Assays:	QWBA, LSC

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

Tissue/organ	Concentration (nmol/kg tissue, n=1 per time point)				$t_{1/2}$ (h)
	1 h	8 h	24 h	120 h	
Muscle cranial	378	118	20	BLD	5.6
Muscle caudal	349	108	20	BLD	5.7
Bone marrow	306	111	19	BLD	5.8
Tongue	510	164	35	BLD	6.1
Salivary glands	598	171	31	BLD	5.6
Liver	1508	809	342	42	28
Pancreas	695	197	33	BLD	5.4
Brown fat	331	180	51	11 *	44
White fat	87	67	21	BLD	11
Lung	387	158	39	BLD	7.1
Myocardium	640	215	58	17	55
Spleen	454	139	40	BLD	6.9
Thymus	328	96	13 *	BLD	5.0
Kidney (total)	1022	355	106	23	32
Renal cortex	1060	361	97	21	43
Renal outer medulla	1213	377	108	23	43
Renal inner medulla	738	332	66	BLD	6.7
Testis	123	72	16	BLD	7.7
Epididymis	252	111	19	BLD	6.2
Adrenal (total)	964	285	39	BLD	5.1
Adrenal cortex	1060	299	40	BLD	4.9
Adrenal medulla	692	254	38	BLD	5.6
Pineal gland (epiphysis)	461	162	107	BLD	27
Pituitary gland (hypophysis)	541	202	20	BLD	4.8
Brain (total)	12 *	13 *	BLD	BLD	NC
Pros- & mesencephalon	11 *	13 *	BLD	BLD	NC
Rhombencephalon	12 *	12 *	BLD	BLD	NC

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

Tissue/organ	Concentration (nmol/kg tissue, n=1 per time point)				$t_{1/2}$ (h)
	1 h	8 h	24 h	120 h	
MCT	1845	4156	2461	1026	61
Total eyeball (LSC)	438	867	551	201	57
Harderian gland	647	235	50	BLD	6.4
Skin (total)	275	116	30	BLD	7.4
Whole blood (LSC)	478	203	57	17	55
Plasma (LSC)	624	278	68	2	16

BLD: below limit of detection MCT: melanin-containing tissues of the ocular bulb NC: not calculated
* indicates value is between lower limit of quantitation and limit of detection

Additional information:
The rate of distribution of absorbed [^{14}C]nerandomilast-related radioactivity into most tissues was rapid, but levels of deposition into the tissues analyzed was variable. Radioactivity was detectable in the CNS at 1 h and 8 h after administration. The percentages of radioactivity in different parts of the CNS compared to whole blood ranged from 2.4% to 6.4%. While deposition of radioactivity into tissues of the brain in QWBA studies of up to 4% can be attributable to residual blood in cerebral vessels, percentages at or slightly above 6% suggest low permeability of [^{14}C]nerandomilast-related radioactivity (parent and/or metabolites) across the blood brain barrier; however, no final conclusion can be made. The radioactivity levels in melanin-containing tissues of the ocular bulb and total eyeballs indicate moderate and comparatively short-lived affinity of radioactivity to ocular melanins. The radioactivity levels in melanin-containing tissues of the skin revealed no discernible affinity of radioactivity to epidermal melanins.

GLP compliance: no

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

5B 白色ラットを用いた定量的全身オートラジオグラフィー

被験物質： [^{14}C]ネランドミラスト
CTD 番号（社内報告書番号）： CTD 4.2.2.3-02（n00228310）

Species / Strain:	rat / Wistar Han	rat / Wistar Han
Gender (M/F)/Number of animals:	M / 6	M / 6
Feeding condition:	fasted	fasted
Vehicle/Formulation:	solution / 7% 0.1 mol/L HCl in glucose solution (5% w/v)	solution / 7% 0.1 mol/L HCl in glucose solution (5% w/v)
Method of administration:	oral (gavage)	intravenous (bolus)
Dose (mg/kg):	0.9	0.9
Dose (µmol/kg):	2	2
Radionuclide:	^{14}C	^{14}C
Specific activity:	2.14 MBq/µmol	2.14 MBq/µmol
Sampling time:	1, 3, 8, 24, 72, 120 h	1, 3, 8, 24, 48, 72 h
Assays:	QWBA, LSC	QWBA, LSC

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

Tissue/organ	Oral							Intravenous						
	Concentration (nmol/kg tissue, n=1 per time point)						$t_{1/2}$ (h)	Concentration (nmol/kg tissue, n=1 per time point)						$t_{1/2}$ (h)
	1 h	3 h	8 h	24 h	72 h	120 h		1 h	3 h	8 h	24 h	48 h	72 h	
Muscle cranial	1180	865	384	47.8	BLD	BLD	NC	1520	810	364	48.5	20.8	18.0	34
Muscle caudal	1130	809	371	45.1	BLD	BLD	NC	1420	689	361	45.1	16.3	16.0	32
Bone marrow	709	538	289	30.6	BLD	BLD	NC	1060	616	281	30.5	BLD	BLD	NC
Tongue	1560	1190	454	106	21.9	16.9	36	1950	1120	538	100	39.4	34.4	31
Salivary glands	1680	1260	543	62.5	14.4 *	BLD	23	1910	1050	585	60.6	25.1	20.2	30
Forestomach	9580	5420	4450	1600	18.1	BLD	7.4	5020	4520	3360	1210	83.2	53.3	11
Glandular stomach	5000	3250	1180	187	14.9 *	BLD	13	3990	2920	1410	284	43.9	34.3	16
Small intestine	2380	1320	596	188	BLD	BLD	NC	3360	2200	937	356	38.0	13.2 *	10
Large intestine	7740	2890	ND	88.2	ND	BLD	NC	2750	1030	3320	89.8	38.8	14.7 *	18
Liver	3480	3360	1870	598	125	99.1	37	5650	3060	1790	597	235	161	25
Pancreas	2010	1420	673	84.4	16.2	15.8	40	2420	1430	764	73.4	26.9	28.3	35
Brown fat	1380	1200	749	189	29.1	28.1	35	1710	961	641	202	72.7	52.9	25
White fat	430	475	442	51.0	BLD	13.4 *	50	459	320	258	50.8	21.6	17.3	31
Lung	1270	832	410	65.4	20.6	20.5	57	1410	728	396	58.4	36.6	30.0	50
Myocardium	1910	1430	694	151	45.2	38.5	49	2390	1240	666	138	62.9	60.5	40
Spleen	1510	1030	474	62.8	17.4	15.9	48	1560	857	440	64.0	29.0	26.7	38
Thymus	966	726	315	26.0	BLD	BLD	NC	1250	669	302	24.3	BLD	BLD	NC
Kidney (total)	2640	2600	1100	236	55.0	41.5	38	3840	2200	1060	204	92.0	67.3	30
Renal cortex	2640	2600	1130	258	59.1	44.1	38	3760	2070	975	228	94.6	74.2	30
Renal outer medulla	1620	1430	823	123	12.1 *	27.5	44	2140	1320	847	103	95.7	38.9	34
Renal inner medulla	3040	2900	1210	249	60.7	52.3	43	4530	2610	1190	212	97.3	73.8	32
Testis	287	342	197	20.8	BLD	BLD	NC	382	314	135	17.1	BLD	BLD	NC
Epididymis	837	750	ND	ND	BLD	BLD	NC	1110	ND	322	27.4	14.4 *	BLD	26
Prostate	ND	ND	ND	82.0	BLD	ND	NC	1390	ND	ND	ND	ND	ND	NC
Vesicular gland	780	632	ND	ND	BLD	BLD	NC	ND	628	232	ND	ND	ND	NC
Preputial gland	ND	647	ND	ND	BLD	BLD	NC	1180	504	373	ND	ND	ND	NC
Adrenal (total)	3030	2480	1130	99.6	20.8	16.3	37	3180	1800	1170	100	35.5	27.1	25

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

Tissue/organ	Oral							Intravenous						
	Concentration (nmol/kg tissue, n=1 per time point)						$t_{1/2}$ (h)	Concentration (nmol/kg tissue, n=1 per time point)						$t_{1/2}$ (h)
	1 h	3 h	8 h	24 h	72 h	120 h		1 h	3 h	8 h	24 h	48 h	72 h	
Adrenal cortex	3140	2660	1200	ND	18.3	16.8	390	3360	1950	1190	103	36.0	29.1	26
Adrenal medulla	2430	2150	849	ND	23.5	14.6 *	70	2830	1210	1120	81.8	34.1	23.4	27
Thyroid	1580	ND	ND	ND	89.2	46.3	51	ND	1010	558	166	ND	17.2	15
Pineal gland	1080	1060	ND	52.4	17.4	BLD	30	ND	996	373	20.3	ND	17.4	220
Pituitary gland	1160	901	394	39.6	BLD	BLD	NC	1370	996	408	36.6	BLD	11.9 *	30
Brain (total)	62.7	40.2	36.6	BLD	BLD	BLD	NC	43.6	31.6	26.5	BLD	BLD	BLD	NC
Pros/mesencephalon	55.6	35.6	36.2	BLD	BLD	BLD	NC	37.3	32.9	26.3	BLD	BLD	BLD	NC
Rhombencephalon	80.5	41.7	37.7	BLD	BLD	BLD	NC	53.2	32.7	26.4	BLD	BLD	BLD	NC
Choroid plexus	711	439	73.3	20.4	BLD	BLD	NC	358	282	84.6	19.8	14.9 *	BLD	59
Lens	65.6	127	BLD	21.6	BLD	BLD	NC	256	252	68.2	22.4	BLD	BLD	NC
Total eyeball (LSC)	296	231	110	21.2	5.32	3.75	38	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NC
Harderian gland	1500	1390	614	100	BLD	BLD	NC	2120	1260	588	99.8	22.3	BLD	11
Skin (total)	885	612	318	48.3	BLD	BLD	NC	1020	590	267	49.5	20.1	17.8	33
Cutis	792	554	268	47.6	BLD	BLD	NC	889	515	236	49.1	20.5	16.2	30
Subcutis	1210	824	496	51.9	BLD	11.9 *	45	1420	864	373	51.3	19.6	20.5	36
Whole blood (LSC)	1200	879	538	97.4	36.2	35.8	66	1600	827	415	79.1	53.6	50.8	75
Plasma (LSC)	1630	1100	745	71.8	4.42	2.38	20	2260	1050	528	45.0	17.3	12.0 *	25

BLD: below limit of detection NC: not calculated ND: not detected NS: no sample collected
* indicates value between lower limit of quantitation and limit of detection

Additional information:
The rate of distribution of absorbed [^{14}C]nerandomilast-related radioactivity into most tissues examined was rapid. The distribution of radioactivity into the main body mass constituting tissues was low to moderate but variable. The tissue distribution pattern found after oral administration demonstrated the highest levels of radioactivity in gastrointestinal tract and liver and was similar to the pattern found after intravenous administration. Radioactivity was detectable in the CNS from 1 to 8 h after oral administration, with levels from 4.1% to 7.0% of levels detected in whole blood. While deposition of radioactivity into tissues of the brain in QWBA studies of up to 4% can be attributable to residual blood in cerebral vessels, percentages at or slightly above 6% suggest low permeability of [^{14}C]nerandomilast-related radioactivity (parent and/or metabolites) across the blood brain barrier; however, no final conclusion can be made.

GLP compliance: no

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

6. 薬物動態試験：蛋白結合

被験物質： [^{14}C]ネランドミラスト

Study system:	*In vitro*
Target entity, test system, and method:	plasma (mouse, rat, rabbit, minipig, monkey, and human), 4% HSA, 0.07% hAAG, equilibrium dialysis, LSC
Analyte:	radioactivity (^{14}C)

Species	Nerandomilast concentration tested (nmol/L)	% Bound	Study number	Location in Module 4 (Report number)
Mouse	900	80.6	dm-[redacted]-1046	4.2.2.3-03 (U[redacted]-3599)
	3000	78.7		
	9000	76.7		
	30000	73.2		
Rat	600	90.7	dm-[redacted]-1046	4.2.2.3-03 (U[redacted]-3599)
	3000	89.5		
	6000	87.9		
	20000	84.4		
Rabbit	600	96.2	dm-[redacted]-1046	4.2.2.3-03 (U[redacted]-3599)
	3000	96.2		
	6000	96.1		
	20000	95.6		
Minipig	300	64.4	dm-[redacted]-1046	4.2.2.3-03 (U[redacted]-3599)
	1000	61.9		
	3000	62.7		
	10000	61.1		
Monkey	300	65.3	A331/[redacted]RKU	4.2.2.3-04 (n00283753)
	3000	65.5		
	30000	65.3		

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

Protein	Nerandomilast concentration tested (nmol/L)	% Bound	Study Number	Location in Module 4 (Report Number)
Human	100	77.0	dm-[redacted]-1046	4.2.2.3-03 (U[redacted]-3599)
	300	77.0		
	1000	76.9		
	3000	76.7		
4% HSA	100	78.3	dm-[redacted]-1046	4.2.2.3-03 (U[redacted]-3599)
	300	78.5		
	1000	78.0		
	3000	77.9		
0.07% hAAG	100	31.5	dm-[redacted]-1046	4.2.2.3-03 (U[redacted]-3599)
	300	24.7		
	1000	28.1		
	3000	29.2		

Additional information:
The binding of [^{14}C]nerandomilast to plasma proteins was moderate in all species and matrices except for rabbit, where binding was high, and hAAG, where binding was low. There was no evidence of saturation of binding to plasma proteins over the range of [^{14}C]nerandomilast concentrations tested in rabbit, minipig, monkey, and human; however, a decrease in the percent bound with increasing [^{14}C]nerandomilast concentrations was observed in mouse and rat plasma.

GLP compliance: no

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

7. 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

7A 妊娠ラットを用いた定量的全身オートラジオグラフィー（胎盤通過性）

被験物質： [^{14}C]ネランドミラスト
CTD 番号（社内報告書番号）： CTD 4.2.2.3-05（n00300005）

Species / Strain:	rat / Wistar Han
Gestation Day / Number of animals:	12 / 3, 18 / 3
Feeding condition:	*ad libitum*
Vehicle / Formulation:	solution / 7% 1 mol/L HCl, 7% HP-β-CD (40% w/v) in water, 7% 1 mol/L NaOH
Method of administration:	oral (gavage)
Dose (mg/kg):	1.1
Dose (µmol/kg):	2.4
Radionuclide:	^{14}C
Specific activity:	2.162 MBq/µmol
Sampling time:	1, 24, 48 h
Assays:	QWBA, LSC

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

Maternal tissue	Concentration in maternal tissue (nmol/kg tissue, n=1 per time point)					
	Gestation Day 12			Gestation Day 18		
	1 h	24 h	48 h	1 h	24 h	48 h
Muscle cranial	1650	57.0	13.7 *	1450	68.7	33.9
Muscle caudal	1590	52.9	12.5 *	1410	64.9	27.3
Bone marrow	1070	43.2	BLD	935	69.5	28.9
Tongue	2830	98.4	32.0	2280	144	67.4
Salivary glands	2400	94.3	22.7	2100	122	48.9
Liver	5920	425	160	5030	628	406
Pancreas	3560	117	32.7	2920	144	55.5
Brown fat	1510	226	166	690	617	345
White fat	456	56.6	32.0	298	124	74.0
Lung	1940	78.6	24.7	1590	99.3	49.8
Myocardium	2750	130	62.3	2500	189	114
Spleen	2060	80.2	23.7	1890	107	51.0
Thymus	1560	50.0	BLD	1420	64.9	15.5
Kidney (total)	5140	168	48.8	3300	229	94.4
Renal cortex	4480	180	58.8	3960	252	120
Renal outer medulla	3480	166	44.9	2760	220	82.4
Renal inner medulla	3050	104	19.0	1790	117	37.4
Preputial gland	2480	ND	168	1460	503	237
Placenta	1730	52.4	11.3 *	1370	84.6	42.1
Adrenal (total)	4080	152	35.9	3250	172	90.3
Adrenal cortex	4540	166	34.9	3460	190	103
Adrenal medulla	3450	144	27.7	2040	130	66.2
Thyroid	2480	191	150	2090	207	78.0
Pineal gland	2510	18.3	30.1	1750	93.0	34.8

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

Maternal tissue	Concentration in maternal tissue (nmol/kg tissue, n=1 per time point)					
	Gestation Day 12			Gestation Day 18		
	1 h	24 h	48 h	1 h	24 h	48 h
Pituitary gland	2490	12.9 *	12.4 *	2300	107	29.5
Brain (total)	44.2	BLD	BLD	33.4	BLD	BLD
Pros- & mesencephalon	40.8	BLD	BLD	29.5	BLD	BLD
Rhombencephalon	44.6	BLD	BLD	34.0	BLD	BLD
Choroid plexus	1050	35.6	BLD	993	39.1	BLD
Lens	86.0	17.6	11.3 *	41.3	17.1	BLD
Total eyeball (LSC)	378	19.1	6.40	305	18.7	8.50
Harderian gland	2840	151	58.1	2100	254	79.8
Skin (total)	1120	44.0	15.2	688	66.6	29.5
Cutis	1010	42.7	15.9	580	65.4	24.2
Hypodermis	1270	46.0	14.1 *	851	69.6	35.1
Heart blood	1400	73.5	27.1	1160	78.3	98.0
Whole blood (LSC)	1690	84.8	31.0	1430	94.0	61.6
Plasma (LSC)	2160	81.8	10.3	1780	75.5	13.1

BLD: below limit of detection ND: not detected
* calculated based on values below limit of detection estimated by extrapolation of the calibration curve

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

Fetal tissue	Concentration in fetal tissue (nmol/kg tissue, n=1 per time point)					
	Gestation Day 12			Gestation Day 18		
	1 h	24 h	48 h	1 h	24 h	48 h
Embryo (total)	402	12.3 *	BLD	NA	NA	NA
Tongue	NA	NA	NA	320	33.1	6.50 #
Liver	NA	NA	NA	523	39.8	10.0 #
Lung	NA	NA	NA	350	28.7	7.51 #
Myocardium	NA	NA	NA	361	29.8	5.60 #
Thymus	NA	NA	NA	427	63.9	2.85 #
Kidney (total)	NA	NA	NA	ND	36.9	11.3 *
Brain (total)	NA	NA	NA	196	19.7	4.43 #
Eye (total)	NA	NA	NA	243	29.5	3.20 #
Heart blood	NA	NA	NA	305	34.6	6.63 #
Amniotic fluid	NA	NA	NA	63.6	BLD	BLD

BLD: below limit of detection NA: not applicable

* indicates value between lower limit of quantitation and limit of detection

#: indicates value below limit of detection evaluated by intrapolation of the calibration curve

Additional information:

The concentration of [^{14}C]nerandomilast-related radioactivity in the placenta was up to 1.2-fold higher than levels in maternal heart blood during both the embryonic and fetal stages of gestation, indicating moderate distribution of radioactivity into the placenta. The concentrations of radioactivity in total embryos were considered low in comparison to concentrations measured in maternal heart blood. The distribution pattern of radioactivity in the fetuses was considerably more homogenous than the distribution pattern in the dams. The concentrations of radioactivity detected in fetal tissues and amniotic fluid were considered low in general but highly variable between tissues in comparison to those measured in the respective maternal tissues. Overall, the extent of placental passage was considered low on gestation days 18 to 20.

GLP compliance: no

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

7B 授乳期ラットを用いた乳汁排泄

被験物質： [^{14}C]ネランドミラスト
CTD 番号（社内報告書番号）： CTD 4.2.2.3-06（n00300902）

Species / strain:	rat / Wistar Han
Postnatal Day / Number of animals:	12 / 5
Feeding condition:	*ad libitum*
Vehicle / Formulation:	solution / 7% 1 mol/L HCl, 7% HP-β-CD (40%) in water, 7% 1 mol/L NaOH
Method of administration:	oral (gavage)
Dose (mg/kg):	1
Dose (µmol/kg):	2.22
Specific radioactivity:	2.162 MBq/µmol
Analyte:	radioactivity (^{14}C)
Sample:	milk, plasma
Assay:	LSC

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

Parameter	Unit	Animal No.					Average
		151	152	153	154	155	
Plasma concentration (1 h)	nmol/L	1540	932	1300	1630	1600	1400
Plasma concentration (6 h)	nmol/L	538	210	270	422	384	365
Plasma concentration (24 h)	nmol/L	38.2	35.2	27.3	20.0	29.7	30.1
Plasma AUC_{0-24}	nmol•h/L	11200	5530	7250	9920	9480	8670
Milk concentration (1 h)	nmol/L	1680	971	1660	1280	1420	1400
Milk concentration (6 h)	nmol/L	804	313	302	538	577	507
Milk concentration (24 h)	nmol/L	138	93.6	79.7	51.8	106	93.8
Milk AUC_{0-24}	nmol•h/L	15500	7350	9170	10500	11800	10900
% of dose per mL milk	%	0.107	0.051	0.062	0.069	0.076	0.073
% of dose excreted within 24 h [a]	%	3.8	1.9	2.2	2.5	2.7	2.6

Milk was collected on Day 12 postpartum
a: Milk flow rate assumed to be 36 mL within 24 h

Additional information:
Following oral administration of [^{14}C]nerandomilast to female rats on Day 12 of lactation, the mean exposure of drug-related radioactivity in milk was comparable to the mean exposure of plasma radioactivity. The amount of total radioactivity secreted into milk within 24 h was calculated to be 2.6% of the radioactive dose administered to dams. The average concentration of [^{14}C]nerandomilast-related radioactivity in milk at 1 h after dosing was equal to the respective mean radioactivity concentration in plasma, indicating a fast transfer of compound-related radioactivity to milk.

GLP compliance: no

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

7C 妊娠ウサギにおけるキラル反転率

被験物質： ネランドミラスト
CTD 番号（社内報告書番号）： CTD 4.2.2.3-07（n00306709）

Species / Strain:	rabbit / New Zealand White HsdHra: (NZW) SPF
Sex (M/F) / Number of animals:	F (pregnant) / 4
Feeding condition:	*ad libitum*
Vehicle / Formulation:	suspension / 0.5% Natrosol
Method of administration:	oral (gavage)
Dose (mg/kg/day):	15 (once daily, 4 days)
Sample:	plasma
Analyte:	nerandomilast PD 1420
Assay:	LC-MS/MS (chiral)

Parameter	Unit	Mean value on Day 4 (Gestation Day 19)	
		Nerandomilast	PD 1420
t_{max} (median)	h	2	8
C_{max}	nmol/L	31300	989
AUC_{0-24}	nmol•h/L	260000	15000
Chiral inversion [a]	%	6.47	
a: Exposure represented by the PD 1420 only as a percentage of the sum of nerandomilast and PD 1420 exposure based on AUC_{0-24}			
Additional information: Pregnant rabbits were administered nerandomilast (as the chirally pure *R*-enantiomer) once daily for four days beginning on Gestation Day 16. On Gestation Day 19, representing steady state, nerandomilast was the predominant circulating enantiomer. On average, the extent of chiral inversion of nerandomilast to the PD 1420 at steady state was 6.47% based on plasma AUC_{0-24}. GLP compliance: no			

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

8. 薬物動態試験：その他の分布試験

8A *In vitro* 血球移行性

被験物質： [^{14}C]ネランドミラスト
CTD 番号（社内報告書番号）： CTD 4.2.2.3-08（U[redacted]-3630）

Study system:	*In vitro*
Target entity, test system, and method:	plasma (rat, minipig, and human), centrifugation, LSC
Analyte:	radioactivity (^{14}C)

Species (Strain)	Concentration tested (nmol/L)	C_{BC}/C_P
Rat (Wistar)	300	0.455
	1000	0.468
	6000	0.473
Minipig (Göttingen)	300	0.770
	1000	0.792
	6000	0.798
Human	100	0.390
	300	0.408
	1000	0.400

Additional information:
Total [^{14}C]nerandomilast-derived radioactivity was not observed to preferentially partition into red blood cells and the extent of blood cell partitioning was moderate in rat, minipig, and human. The extent of blood cell partitioning was not observed to change with an increase in [^{14}C]nerandomilast concentration in any species. C_{BC}/C_P ratios were similar between rat and human but were higher in minipig.

GLP compliance: no

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

8B *Ex vivo* 血球移行性（マウス）

被験物質： [^{14}C]ネランドミラスト
CTD 番号（社内報告書番号）： CTD 4.2.2.2-02（n00293579）

Species / strain:	mouse / CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic (wt/wt)
Sex (M/F) / Number of animals:	M / 9, F / 9
Feeding condition:	*ad libitum*
Vehicle / Formulation:	solution / 7% 1 mol/L HCl, 7% HP-β-CD (40% w/v), 7% 1 mol/L NaOH, in water
Method of administration:	oral (gavage)
Dose (mg/kg):	25
Dose (µmol/kg):	55.7
Radionuclide:	^{14}C
Specific activity:	2.162 MBq/µmol
Assay:	LSC

Time point (h)	Male C_{BC}/C_P (n=3)	Female C_{BC}/C_P (n=3)
0.25	0.274	0.299
0.5	0.297	0.275
1	0.323	0.277
2	0.266	0.285
4	0.305	0.280
8	0.352	0.337
24	0.694	0.761
48	2.40	2.31
72	2.71	2.22

Additional information:
The partitioning of drug-related radioactivity between blood and plasma of mice was characterized by C_{BC}/C_P ratios close to 0.35 (average of males and females) up to 8 h after drug dosing. At later time points, the C_{BC}/C_P values increased steadily to mean values above 2 without demonstrating pronounced sex differences.

GLP compliance: no

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

8C *Ex vivo* 血球移行性（ラット）

被験物質： [^{14}C]ネランドミラスト
CTD 番号（社内報告書番号）： CTD 4.2.2.2-04（U[redacted]-2595）

Species / strain:	rat / Wistar Han
Sex (M/F) / Number of animals:	M / 6, F / 6
Feeding condition:	fasted
Vehicle / Formulation:	solution / 7% 0.1 mol/L HCl, 6% 0.1 mol/L NaOH, in water
Method of administration:	oral (gavage)
Dose (mg/kg):	0.5
Dose (µmol/kg):	1.11
Radionuclide:	^{14}C
Specific activity:	2.085 MBq/µmol
Assay:	LSC

Time point (h)	Mean male C_{BC}/C_P (n=3)	Mean female C_{BC}/C_P (n=3)
0.5	0.530	0.767
6	0.604	0.574

Additional information:
After oral administration of [^{14}C]nerandomilast, the concentration of radioactivity was higher in plasma than in blood cells. The mean C_{BC}/C_P ratios ranged from 0.433–0.644, except for one female animal (time point 0.5 h) that demonstrated an almost equal distribution between blood cells and plasma, with a ratio of 0.984.

GLP compliance: no

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

8D *Ex vivo* 血球移行性（ミニブタ）

被験物質： [^{14}C]ネランドミラスト
CTD 番号（社内報告書番号）： CTD 4.2.2.2-06（U[redacted]-2500）

Species / strain:	minipig / Göttingen	minipig / Göttingen
Sex (M/F) / Number of animals:	M / 2, F / 2	M / 2, F / 2
Feeding condition:	fasted	fasted
Vehicle / Formulation:	solution / 0.1 mol/L HCl, isotonic sodium chloride	solution / 0.1 mol/L HCl in water
Method of administration:	intravenous	oral (gavage)
Dose (mg/kg):	0.5	3
Dose (µmol/kg):	1.11	6.68
Radionuclide:	^{14}C	^{14}C
Specific activity:	2.145 MBq/µmol	2.145 MBq/µmol
Assay:	LSC	LSC

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

Time point (h)	Intravenous	Oral
	Sex-combined C_{BC}/C_P	Sex-combined C_{BC}/C_P
0.083	0.953	NS
0.25	0.925	0.771
0.5	0.935	0.860
1	0.936	0.855
2	0.938	0.825
4	0.868	0.852
6	0.821	0.841
8	0.867	0.829
24	0.935	0.790
30	0.997	0.753
48	0.974	0.871
72	1.00	0.963
96	1.09	0.954
168	1.34	1.23

NS: no sample collected

Additional information:
After oral dosing, the concentration of [^{14}C]nerandomilast-related radioactivity at early time points was slightly lower in blood than in plasma with mean C_{BC}/C_P ratios ranging from 0.75-0.95. At later time points, the ratio shifted to approximately equal distribution at 72 h. At 168 h post-administration, the concentrations were higher in the blood, with ratios ranging from 1.2–1.4. After intravenous dosing, the concentrations of [^{14}C]nerandomilast-related radioactivity at early time points was slightly lower in blood than in plasma. At later time points, the ratio declined to a minimum of 0.82 at 6 h post-dose, increasing later to 1.34 at 168 h post-dose.

GLP compliance: no

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

8E *Ex vivo* 血球移行性（サル）

被験物質： [^{14}C]ネランドミラスト
CTD 番号（社内報告書番号）： CTD 4.2.2.2-08（n00308036）

Species / strain:	monkey / cynomolgus macaque	monkey / cynomolgus macaque
Sex (M/F) / Number of animals:	M / 2, F / 2	M / 2, F / 2
Feeding condition:	fasted	fasted
Vehicle / Formulation:	solution / 7% 1 mol/L HCl, 7% 1 mol/L NaOH, 7% HP-β-CD (40% w/v), in water	solution / 7% 1 mol/L HCl, 7% 1 mol/L NaOH, 7% HP-β-CD (40% w/v), in water
Method of administration:	intravenous (bolus)	oral (gavage)
Dose (mg/kg):	1	3
Dose (µmol/kg):	2.22	6.68
Radionuclide:	^{14}C	^{14}C
Specific activity:	0.614 MBq/µmol	2.162 MBq/µmol
Assay:	LSC	LSC

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

Time point (h)	Intravenous		Oral	
	Male C_{BC}/C_P (n=2)	Female C_{BC}/C_P (n=2)	Male C_{BC}/C_P (n=2)	Female C_{BC}/C_P (n=2)
0.033	0.458	0.646	NS	NS
0.25	NS	NS	0.369	0.535
0.5	0.475	0.572	0.433	0.484
1	0.503	0.664	0.495	0.547
2	NS	NS	0.421	0.525
3	0.421	0.552	NS	NS
4	NS	NS	0.433	0.480
8	0.497	0.631	0.432	0.460
24	0.497	0.603	0.326	0.435
30	NS	NS	0.323	0.558
48	0.595	0.714	0.385	0.609
72	0.666	0.740	0.516	0.661
96	0.758	0.864	0.578	0.762
168	0.681	0.782	0.609	0.867

NS: no sample collected

Additional information:
[^{14}C]Nerandomilast-derived radioactivity did not preferentially partition into red blood at any time point tested after either oral or intravenous dosing. In males, C_{BC}/C_P ratios ranged from 0.326–0.503 up to 24 h after dosing, and then slightly increased at later time points. A similar trend was observed in females, where C_{BC}/C_P ratios ranged from 0.435–0.664 up to 24 h after dosing, then slightly increased at later time points. The slight increase of the blood-to-plasma ratios of [^{14}C]nerandomilast at later blood sampling time points was reflected by a slow decline of compound-related radioactivity concentrations in the blood. Related $t_{1/2}$ values tended to be slightly longer compared to $t_{1/2}$ values of drug-related radioactivity in plasma.

GLP compliance: no

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

9. 薬物動態試験：代謝：*In Vivo*

9A マウス血漿，尿，糞及び胆汁中代謝物

被験物質： [^{14}C]ネランドミラスト
CTD 番号（社内報告書番号）： CTD 4.2.2.4-01（n00297174）

Species / strain:	mouse / CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic (wt/wt)
Sex (M/F) / Number of animals:	M / 6, F / 6 (plasma); M / 5, F / 5 (urine, feces); M / 2, F / 2 (bile)
Feeding condition:	*ad libitum*
Vehicle / Formulation:	solution / 7% 1 mol/L HCl, 7% 1 mol/L NaOH, 7% HP-β-CD (40% w/v)
Method of administration:	oral (gavage) for plasma, urine, feces; intraduodenal for bile
Dose (mg/kg):	25
Dose (µmol/kg):	55.7
Radionuclide:	^{14}C
Specific activity:	2.162 MBq/µmol

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

Compound	% of total ^{14}C in plasma (AUC_{0-24})		% of total ^{14}C dose administered					
			Urine (0-24 h)		Feces (0-48 h)		Bile (0-6 h)	
	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
Nerandomilast	64.5	40.2	3.1	1.6	19.0	9.6	4.8	4.5
BI 764333 [M480(4)]	1.5	2.9	ND	ND	ND	ND	ND	ND
CD 6352 [M464(7)]	4.4	3.4	ND	ND	1.4	0.4	ND	ND
BI 764334 [M432(1)]	ND	ND	ND	ND	2.9	0.3	ND	ND
M364(1)	1.0	0.7	ND	ND	ND	ND	ND	ND
M364(2)	ND	1.1	ND	ND	ND	ND	ND	ND
M376(1)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1.1	0.2
M380(1)	0.5	0.4	ND	ND	ND	ND	ND	ND
M380(2)	0.4	0.5	ND	ND	ND	ND	ND	ND
M394(1)	0.4	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
M396(1)	2.1	1.9	ND	ND	ND	ND	ND	ND
M444(1)	ND	ND	ND	ND	2.0	2.3	ND	ND
M446(3)	2.2	1.3	ND	ND	ND	ND	ND	ND
M448(1)	ND	ND	ND	ND	1.6	ND	ND	ND
M448(2)	ND	2.8	ND	ND	0.4	2.6	ND	ND
M464(3)	0.7	0.2	2.1	1.1	2.4	1.1	3.4	2.0
M464(4)	2.3	2.1	1.0	0.3	1.2	1.1	0.2	0.3
M464(6)	ND	15.6	0.5	12.9	ND	21.6	ND	1.6
M464(8)	0.2	0.3	ND	ND	ND	ND	ND	ND
M464(9)	ND	1.2	ND	ND	ND	ND	ND	ND
M478(1)	0.1	ND	ND	ND	6.5	4.4	0.7	0.6
M478(2)	0.3	0.9	ND	ND	ND	ND	ND	ND
M480(6)	0.3	4.4	ND	ND	1.7	3.3	ND	ND
M480(7)	2.2	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
M624(1)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.6	0.4

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

Compound	% of total ^{14}C in plasma (AUC_{0-24})		% of total ^{14}C dose administered					
			Urine (0-24 h)		Feces (0-48 h)		Bile (0-6 h)	
	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
M638(1)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.5
M640(2)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.9	0.5
M654(1)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.4	0.9
M658(1)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1.4	0.7
M674(1)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.6	ND
M1	ND	0.6	ND	ND	ND	ND	ND	ND
M2	ND	0.8	ND	ND	ND	ND	ND	ND
M3	ND	0.2	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Others (unidentified)	17	18	6.4	2.8	37.1	21.1	9.0	5.8
Total in sample	100	100	13.5	19.2	77.2	68.6	22.9	17.9

As metabolite identification was accomplished using non-chiral methods, % nerandomilast represents the mixture of nerandomilast and PD 1420
ND: not detected

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

Compound	% of total ^{14}C in plasma						% of total ^{14}C dose administered					
	2 h		8 h		24 h		Urine (0-24 h)		Feces (0-48 h)		Bile (0-6 h)	
	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
PD 1420	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	ND	ND	<0.1	ND	1.7	0.4	<0.1	<0.1

Analysed utilizing a chiral bioanalytical method to separate enantiomers; % represents chirally separated PD 1420
ND: not detected

Additional information:
The predominant metabolic pathway of nerandomilast in mice is oxidation. Nerandomilast was the most abundant circulating drug-related component in both males and females. The most abundant circulating metabolite in males was CD 6352, while the most abundant circulating metabolite in females was M464(6). Nerandomilast was also the most abundant drug-related component in male urine and feces, while metabolite M464(6) was the most abundant drug-related component in female urine and feces. The most abundant metabolites in male urine and feces were M464(3) and M478(1), respectively. These results also indicate a sex-based different in the metabolic profile and excretion pattern of metabolites of nerandomilast in mice. Biliary excretion was also relevant in mice, with nerandomilast being the most abundant drug-related component and M464(3) being the most abundant metabolite in bile samples from both males and females.

A chiral bioanalytical method was also applied to plasma and excreta samples to determine the abundance of PD 1420, the *S*-enantiomer metabolite formed via chiral inversion, in mice. PD 1420 was detected at trace levels in plasma at 2 h and 8 h post-dose and was undetectable by 24 h. Trace amounts of PD 1420 were detected male and female bile and in male urine only. PD 1420 was measurable in feces and represented 1.7% and 0.4% of the dose in males and females, respectively. Thus, chiral inversion of nerandomilast to PD 1420 is a minor metabolic pathway in mice and has minimal impact on nerandomilast exposure quantitated using non-chiral bioanalytical methods.

Plasma and excreta samples were obtained from Study a368-[redacted]rku [CTD 4.2.2.2-02_n00293579].

GLP compliance: no

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

9B ラット血漿，尿，糞及び胆汁中代謝物

被験物質： [^{14}C]ネランドミラスト
CTD 番号（社内報告書番号）： CTD 4.2.2.4-02（U[redacted]-3018）

Species / strain:	rat / Han Wistar
Sex (M/F) / Number of animals:	M / 6, F / 6 (plasma); M / 4, F / 4 (urine and feces); M / 4 (bile)
Feeding condition:	fasted
Vehicle / Formulation:	solution / 7% 0.1 mol/L HCl, 6% 0.1 mol/L NaOH in water
Method of administration:	oral (gavage)
Dose (mg/kg):	0.5
Dose (µmol/kg):	1.11
Radionuclide:	^{14}C
Specific activity:	2.085 MBq/µmol

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

Compound	% of total ^{14}C in plasma				% of total ^{14}C dose administered				
	0.5 h		6 h		Urine (0-24 h)		Feces (0-48 h)		Bile (0-24 h)
	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male
Nerandomilast	79.2	90.0	58.3	61.4	2.0	5.2	27.8	46.2	4.8
CD 6352 [M464(7)]	9.0	5.6	17.9	20.7	<0.1	<0.1	1.4	2.6	0.2
BI 764334 [M432(1)]	ND	ND	1.3	4.9	ND	ND	4.4	6.1	ND
M380(1)	ND	ND	ND	ND	0.9	0.2	ND	ND	ND
M462(1)	ND	ND	ND	ND	0.2	<0.1	4.4	0.1	1.5
M464(1)	ND	ND	ND	ND	0.1	<0.1	5.6	3.0	1.2
M464(2)	ND	ND	ND	ND	0.6	0.4	7.4	7.6	8.4
M464(3)	ND	ND	ND	ND	2.3	0.2	4.0	0.6	1.2
M464(4)	0.7	1.3	1.1	1.5	1.3	2.1	1.9	1.8	0.7
M464(5)	ND	ND	ND	ND	0.1	0.2	1.7	ND	ND
M464(6)	ND	ND	ND	ND	0.2	<0.1	1.2	0.6	ND
M480(1)	ND	ND	ND	ND	0.5	<0.1	1.5	0.4	ND
M480(2)	ND	ND	ND	ND	1.7	1.1	6.8	6.2	1.6
M480(3)	0.7	0.5	4.3	6.6	0.8	0.1	1.8	0.4	ND
M496(1)	ND	ND	ND	ND	0.1	<0.1	0.9	0.2	0.9
M496(2)	ND	ND	ND	ND	0.2	0.2	1.5	1.1	2.4
M496(3)	ND	ND	ND	ND	0.5	0.1	1.5	0.7	0.6
M624(1)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	3.1
M624(2)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1.6
M640(1)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	2.2
M658(1)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	2.1
M674(1)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1.7
Total in sample	89.6	97.4	82.9	95.1	11.6	10.4	73.8	77.6	34.2

As metabolite identification was accomplished using non-chiral methods, % nerandomilast represents the mixture of nerandomilast and PD 1420
ND: not detected

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

Additional information:
The predominant metabolic pathways of nerandomilast in rat were oxidation, glucuronidation, *N*-dealkylation, and sulfoxide reduction. In both males and females, nerandomilast was the most abundant circulating drug-related component, while CD 6352 was the most abundant circulating metabolite. Nerandomilast was the most abundant drug-related component in female urine, while nerandomilast and metabolite M464(3) were similarly abundant in male urine. The most abundant metabolite in female urine was M464(4). Nerandomilast was the most abundant drug-related component and M464(2) was the most abundant metabolite in both male and female feces. Overall, the metabolic profile and excretion pattern of metabolites were generally similar in both sexes. Bile samples were only collected from male bile duct-cannulated rats. Biliary excretion was also found to be relevant, with the most abundant drug-related component in male bile being metabolite M464(2).

Plasma and excreta samples were obtained from Study a262-[redacted]rb [CTD 4.2.2.2-04_U[redacted]-2595].

GLP compliance: no

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

9C ミニブタ血漿，尿，糞及び胆汁中代謝物

被験物質： [^{14}C]ネランドミラスト
CTD 番号（社内報告書番号）： CTD 4.2.2.4-03（U[redacted]-5093）

Species / strain:	minipig / Göttingen
Sex (M/F) / Number of animals:	M / 2, F / 2
Feeding condition:	fasted
Vehicle / Formulation:	solution / 0.1 mol/L HCl in water
Method of administration:	oral (gavage)
Dose (mg/kg):	3
Dose (µmol/kg):	6.68
Radionuclide:	^{14}C
Specific activity:	2.145 MBq/µmol

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

Compound	% of total ^{14}C in plasma (AUC_{0-24})		% of total ^{14}C dose administered					
			Urine (M: 0-96 h, F: 0-120 h)		Feces (M: 24-120 h, F: 24-168 h)		Bile (0-1 h)	
	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
Nerandomilast	43.0	39.9	1.16	1.69	22.4	31.4	<0.1	<0.1
BI 764333 [M480(4)]	3.60	2.83	0.11	0.13	1.07	1.31	<0.1	<0.1
CD 6352 [M464(7)]	7.35	6.44	0.42	0.45	2.62	3.17	<0.1	<0.1
BI 764334 [M432(1)]	0.95	1.56	0.17	0.19	0.30	0.35	ND	ND
M364(1)	ND	ND	0.10	0.29	0.70	0.38	ND	ND
M380(1)	ND	ND	0.36	0.39	0.91	0.63	ND	ND
M462(1)	ND	ND	0.39	0.36	0.77	0.88	<0.1	<0.1
M464(1)	1.40	2.40	1.15	0.84	1.16	0.71	<0.1	<0.1
M464(2)	ND	ND	0.23	0.33	0.81	0.50	ND	ND
M464(3)	1.13	1.83	0.53	0.58	0.60	0.42	<0.1	<0.1
M464(4)	7.31	5.89	2.30	1.17	0.51	0.54	<0.1	<0.1
M464(5)	ND	ND	ND	ND	0.17	0.13	ND	ND
M464(6)	ND	ND	0.13	0.16	0.34	0.48	ND	ND
M480(1)	2.01	2.41	1.58	1.17	1.11	0.84	ND	ND
M480(2)	ND	ND	0.26	0.16	0.71	0.40	<0.1	<0.1
M480(3)	2.25	2.30	0.16	0.16	1.18	0.71	<0.1	<0.1
M480(5)	ND	ND	0.92	0.84	ND	ND	ND	ND
M496(1)	ND	ND	0.32	0.19	0.76	0.92	ND	ND
M496(2)	2.40	1.91	1.00	0.58	3.13	2.31	ND	ND
M496(3)	3.12	2.70	0.86	1.04	2.32	2.44	<0.1	<0.1
M624(1)	23.0	25.2	12.2	8.04	1.05	0.92	<0.1	0.28
M624(2)	0.93	1.32	1.11	2.46	ND	ND	<0.1	<0.1
M640(1)	1.09	2.17	2.65	1.69	ND	ND	<0.1	<0.1
Total in sample	99.5	98.8	28.1	22.9	42.6	49.4	<0.1	0.28

As metabolite identification was accomplished using non-chiral methods, % nerandomilast represents the mixture of nerandomilast and PD 1420
ND: not detected

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

Additional information:
The predominant metabolic pathways of nerandomilast in minipig are oxidation, glucuronidation, *N*-dealkylation, and sulfoxide reduction. Nerandomilast was the most abundant drug-related component in both male and female plasma, while M624(1) was the most abundant circulating metabolite. In male and female urine, M624(1) was the most abundant drug-related component, while unchanged nerandomilast accounted for <2% of the dose. Nerandomilast was the most abundant drug-related component in both male and female feces. The most abundant metabolite in male feces was M496(2) while the most abundant metabolite in female feces was CD 6352. Very little drug-related material was found in the bile, with <0.3% of the administered dose recovered, however only one time point at 1 h post-dose was collected. Overall, the metabolic profile and excretion pattern of metabolites was generally similar in both sexes.

Plasma and excreta samples were obtained from Study a282-[redacted]rb [CTD 4.2.2.2-06_U[redacted]-2500].

GLP compliance: no

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

9D　　サル血漿，尿，糞及び胆汁中代謝物

被験物質：　　[^{14}C]ネランドミラスト
CTD 番号（社内報告書番号）：　　CTD 4.2.2.4-04（n00306675）

Species / strain:	monkey / cynomolgus macaque
Sex (M/F) / Number of animals:	M / 2, F / 2
Feeding condition:	fasted
Vehicle / Formulation:	solution / 7% 1 mol/L HCl, 7% 1 mol/L NaOH, 7% HP-β-CD (40% w/v) in water
Method of administration:	oral (gavage)
Dose (mg/kg):	3
Dose (µmol/kg):	6.68
Radionuclide:	^{14}C
Specific activity:	2.162 MBq/µmol

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

Compound	% of total ^{14}C in plasma (AUC_{0-30})		% of total ^{14}C dose administered					
			Urine (0-96 h)		Feces (0-168 h)		Bile (4 h)	
	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
Nerandomilast	36.2	46.8	1.12	1.23	4.04	5.56	0.07	0.49
BI 764333 [M480(4)]	2.0	3.4	ND	ND	3.16	4.13	ND	0.05
CD 6352 [M464(7)]	5.3	7.5	ND	ND	1.38	1.97	ND	ND
M364(1)	4.8	5.2	ND	ND	ND	ND	ND	ND
M430(1)	0.3	0.4	ND	ND	ND	ND	ND	ND
M446(4)	ND	ND	ND	ND	0.78	0.78	ND	ND
M462(1)	ND	ND	ND	ND	0.36	0.53	0.02	0.15
M464(1)	ND	ND	1.30	1.02	6.78	6.11	0.02	0.27
M464(2)	ND	ND	0.49	0.33	0.68	0.57	0.01	0.15
M464(3)	3.2	2.3	1.37	0.67	0.32	0.38	0.03	0.35
M464(4)	1.7	2.1	1.86	1.97	0.46	1.02	ND	ND
M478(1)	ND	ND	0.33	0.30	1.50	1.86	0.01	0.14
M480(3)	1.0	0.9	0.68	0.79	1.13	1.41	ND	ND
M482(1)	ND	ND	2.11	0.42	0.59	0.60	ND	ND
M494(1)	ND	ND	ND	0.39	2.27	4.13	ND	ND
M496(1)	ND	ND	ND	ND	4.56	4.32	ND	ND
M496(2)	ND	ND	0.58	0.68	1.43	1.91	ND	ND
M496(3)	0.8	0.9	2.53	3.23	3.02	4.05	ND	ND
M496(4)	ND	ND	ND	ND	0.50	0.66	ND	ND
M498(1)	ND	ND	0.44	0.31	ND	ND	ND	ND
M608(1)	0.3	0.3	ND	ND	ND	ND	0.01	0.07
M624(1)	1.2	ND	0.72	0.49	ND	ND	0.04	0.78
M624(3)	13.2	3.8	0.41	0.96	ND	ND	0.02	ND
M640(1)	0.3	0.1	0.31	ND	ND	ND	0.11	1.49
M640(3)	15.4	10.9	10.8	5.11	ND	ND	0.11	2.16

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

Compound	% of total ^{14}C in plasma (AUC_{0-30})		% of total ^{14}C dose administered					
			Urine (0-96 h)		Feces (0-168 h)		Bile (4 h)	
	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
M656(1)	2.7	0.8	2.06	0.70	ND	ND	0.15	2.40
M656(2)	ND	ND	ND	1.25	ND	0.11	0.01	0.23
Others (unidentified)	11.6	14.6	8.94	6.99	11.3	12.9	0.09	2.18
Total in sample	100	100	36.0	26.8	44.3	52.9	0.7	10.9

As metabolite identification was accomplished using non-chiral methods, % nerandomilast represents the mixture of nerandomilast and PD 1420
ND: not detected

Additional information:
The predominant metabolic pathways of nerandomilast in cynomolgus monkeys were *N*-dealkylation, oxidation, hydration, desaturation, and glucuronidation. In both males and females, the most abundant drug-related component identified in plasma was nerandomilast, while the most abundant circulating metabolite was M640(3). The most abundant drug-related component in male and female urine was also metabolite M640(3), while the most abundant drug-related component in male and female feces was metabolite M464(1). Biliary excretion was also relevant, with M656(1) being the most abundant metabolite in bile. In general, the metabolic profile and excretion pattern of metabolites of nerandomilast were similar between male and female monkeys.

Plasma and excreta samples were obtained from Study a394-[redacted]rku [CTD 4.2.2.2-08_n00308036].

GLP compliance: no

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

9E ヒト血漿，尿及び糞中代謝物

被験物質： [^{14}C]ネランドミラスト
CTD 番号（社内報告書番号）： CTD 4.2.2.4-05（n00293932）

Species / strain:	human / healthy volunteers
Sex (M/F) / Number of animals:	M / 6
Feeding condition:	fasted
Vehicle / Formulation:	solution
Method of administration:	oral
Dose (mg):	18
Radionuclide:	^{14}C
Specific activity:	3.7 MBq/100 µCi

Compound	% of total ^{14}C in plasma (AUC_{0-36})	% of total ^{14}C dose administered	
		Urine (0-120 h)	Feces (0-144 h) [a]
Nerandomilast	51.3	13.6	12.6
BI 764333 [M480(4)]	7.1	1.1	2.1
CD 6352 [M464(7)]	5.1	ND	16.3
BI 764334 [M432(1)]	0.58	0.54	8.4
M364(1)	1.0	ND	ND
M430(1)	0.51	ND	ND
M464(4)	1.7	2.3	ND
M478(1)	ND	ND	1.2
M480(3)	0.79	0.65	ND
M482(1)	ND	ND	1.4
M494(1)	ND	0.71	3.4
M496(1)	ND	ND	0.93
M496(2)	ND	ND	0.60
M496(3)	0.97	3.1	0.78
M498(1)	ND	ND	0.48

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

M608(1)	1.6	1.2	ND
M624(1)	15.6	3.1	ND
M624(2)	1.5	ND	ND
M640(1)	3.7	2.2	ND
Others (unidentified)	8.6	6.7	7.9
Total in sample	100	35.1	56.1

As metabolite identification was accomplished using non-chiral methods, % nerandomilast represents the mixture of nerandomilast and PD 1420
ND: not detected
a: Fecal samples from one subject (Subject 5) were pooled from 0-216 h.

Compound	% of total ^{14}C in plasma		
	AUC_{0-36} [a]	AUC_{0-96}	Extrapolated $AUC_{0-\infty}$
PD 1420	2.65	3.95	3.27

Analysed utilizing a chiral bioanalytical method to separate enantiomers; % represents chirally separated PD 1420

Compound	% of nerandomilast exposure in plasma		
	AUC_{0-36} [a]	AUC_{0-96}	Extrapolated $AUC_{0-\infty}$
PD 1420	5.47	11.7	13.0

Analysed utilizing a chiral bioanalytical method to separate enantiomers; % represents the ratio of PD 1420 exposure to nerandomilast exposure

Additional information:
The predominant metabolic pathways of nerandomilast in male subjects were oxidation, reduction, and glucuronidation. Based on a pool of plasma samples collected from 0–36 h, nerandomilast was the most abundant circulating drug-related component, while the most abundant metabolite in plasma was M624(1). Nerandomilast was also the most abundant drug-related component in urine, while the most abundant urinary metabolite was M624(1). The most abundant drug-related component in feces was metabolite CD 6352.

A chiral bioanalytical method was also applied to plasma samples pooled from 0–36 h and 0–96 h to determine the abundance of PD 1420, the *S*-enantiomer metabolite formed via chiral inversion. When plasma exposure was extrapolated to infinity to represent steady-state, PD 1420 was determined to be a minor human metabolite as its exposure was <10% of total drug-related material. Additionally, PD 1420 was estimated to represent 13.0% of nerandomilast (as specifically the *R*-enantiomer) in plasma at steady-state.

Plasma and excreta samples were obtained from Clinical Trial 1305-0016.

GLP compliance: no

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

9F 単回経口投与後のヒト血漿中代謝物とミニブタ及びラット代謝物との曝露量比

被験物質： ネランドミラスト
CTD 番号（社内報告書番号）： CTD 4.2.2.4-06（n00228460）

Species / strain:	human / healthy volunteers	minipig / Göttingen	rat / Wistar Han
Sex (M/F) / Number of animals:	M / 6	M / 3, F / 3	M / 3, F / 3
Feeding condition:	fasted	*ad libitum*	*ad libitum*
Vehicle / Formulation:	solution / tartaric acid, HP-β-CD	suspension / 0.5% Natrosol	suspension / 0.5% Natrosol
Method of administration:	oral	oral (gavage)	oral (gavage)
Dose (mg/kg):	4 mg/subject (single dose)	10 (once daily, 14 days)	3 (once daily, 28 days)

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

Compound	% of total drug-related material in human plasma (AUC_{0-72})	Ratios of abundance in nonclinical species compared to human		
		Minipig [a,b] / human	Male rat [c] / human	Female rat [c] / human
Nerandomilast	82.8	43.7	22.7	28.6
BI 764333 [M480(4)]	8.5	27.5	8.0	19.5
CD 6352 [M464(7)]	1.6	86.0	53.3	58.7
BI 764334 [M432(1)]	2.0	3.6	6.2	22.9
M464(4)	1.5	210	11.7	42.0
M624(1)	3.0	46.0	<0.1	<0.1
M640(1)	0.6	21.5	<0.1	<0.1

As metabolite identification was accomplished using non-chiral methods, % nerandomilast represents the mixture of nerandomilast and PD 1420
a: sex-combined
b: plasma collected on Day 14
c: plasma collected on Day 28

Additional information:
Six metabolites were identified in human plasma following a single oral administration of 4 mg nerandomilast to male subjects. The pathways identified included reduction, oxidation, and glucuronidation. The plasma exposure levels of all metabolites identified in human after a single dose were found to be lower than exposure levels determined in either rat or minipig following repeated dosing of nerandomilast.

Human plasma samples were obtained from Clinical Trial 1305-0001.
Minipig plasma samples were obtained from Toxicology Study [redacted]b008 [CTD 4.2.3.2-05_U[redacted]-1580].
Rat plasma samples were obtained from Toxicology Study [redacted]r150 [CTD 4.2.3.2-01_U[redacted]-3445].

GLP compliance: no

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

9G 反復経口投与後のヒト血漿中代謝物とミニブタ及びラット代謝物との曝露量比

被験物質： ネランドミラスト
CTD 番号（社内報告書番号）： CTD 4.2.2.4-07（n00261666）

Species / strain:	human / healthy volunteers	minipig / Göttingen	rat / Wistar Han
Sex (M/F) / Number of animals:	M / 8	M / 4-6, F / 4-6	M / 9, F / 9
Feeding condition:	fasted	*ad libitum*	*ad libitum*
Vehicle / Formulation:	tablet / tablet formulation 1	suspension / 0.5% Natrosol in water	suspension / 0.5% Natrosol in water
Method of administration:	oral	oral (gavage)	oral (gavage)
Dose (mg/kg):	12 mg/subject (twice daily, 14 days)	10, 25/20 (once daily, 24 days)	2 (once daily, 4 weeks)

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

	% of total drug-related material in human plasma (AUC_{0-24})[a]	% of nerandomilast AUC_{0-24} in human	Abundance [peak area ratio • h] (AUC_{0-24})				
			Human [a]	Minipig [b]		Male rat [c]	Female rat [c]
Dose (mg/kg)	12 mg *b.i.d.*	12 mg *b.i.d.*	12 mg *b.i.d.*	10 (N=8)	20/25 [d] (N=12)	2	2
Nerandomilast	72.1	NA	74.7	150	310	57.1	107
BI 764333 [M480(4)] [e]	12.5	17.4	9.42	12.5	25.9	0.847	3.48
CD 6352 [M464(7)] [f]	6.56	9.10	21.0	82.6	165	28.1	38.9
BI 764334 [M432(1)] [e]	1.15	1.60	11.3	4.85	16.5	25.9	262
M446(1)	0.321	0.445	0.307	0.109	0.322	0.581	2.24
M446(2)	1.24	1.72	0.0725	0.722	1.72	1.13	ND
M464(4)	1.30	1.81	1.11	20.1	39.4	0.413	0.953
M496(1)	0.489	0.679	0.427	9.00	16.9	ND	ND
M608(1)	2.03	2.82	1.89	4.25	7.37	ND	ND
M624(1)	1.54	2.14	8.94	47.0	76.1	ND	ND
M624(2)	0.199	0.276	0.142	0.847	1.65	ND	ND
M640(1)	0.576	0.800	2.41	5.47	8.81	ND	ND

As metabolite identification was accomplished using non-chiral methods, % nerandomilast represents the mixture of narandomilast and PD 1420

b.i.d.: twice daily NA: not applicable ND: not detected

a: plasma collected on Day 14; AUC_{0-24} calculated by AUC_{0-12}×2

b: plasma collected on Day 24

c: plasma collected on Week 4

d: Dose decreased to 20 mg/kg/day on Day 19

e: based on human PK results (Clinical Trial 1305-0011)

f: based on non-GLP bioanalysis

Additional information:

Following multiple oral administration to achieve steady state pharmacokinetics of parent nerandomilast and its metabolites, nerandomilast was the predominant circulating component in plasma. BI 764333, also referred to as M480(4), was the only major metabolite identified based on exposure >10% of total drug-related material in plasma at steady-state. No metabolite was identified as having exposure >25% of nerandomilast exposure in human plasma.

Human plasma samples were obtained from Clinical Trial 1305-0011.

Minipig plasma samples were obtained from Toxicology Study [redacted]r062 [CTD 4.2.3.2-07_n00269853].

Rat plasma samples were obtained from Toxicology Study [redacted]r081 [CTD 4.2.3.2-03_n00259627].

GLP compliance: no

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

10. 薬物動態試験：代謝：*In Vitro*

10A *In vitro* 代謝安定性

被験物質： ネランドミラスト
CTD 番号（社内報告書番号）： CTD 4.2.2.4-08（U[redacted]-3720）

Study system:	Suspended hepatocytes from CD-1 mouse, Wistar Han rat, Göttingen minipig, and human
Method:	Nerandomilast (0.1, 1, 10 µmol/L) was incubated with pooled cryopreserved hepatocytes from nonclinical species (male) and humans (20 mixed sex donor pool) in suspension cultures for up to 4 h. Nerandomilast was quantitated in the incubations using LC-MS/MS and an authentic standard. Values of *in vitro* $t_{1/2}$ were determined based on the disappearance of nerandomilast (0.1 µmol/L) in the incubations and used to calculate intrinsic clearance (CL_{int}). Total hepatic metabolic clearance (CL_h) in each species was scaled from CL_{int} using the well-stirred model and compared to available *in vivo* data.

Parameter	Mouse [a]	Rat	Minipig	Human
CL_{int} (mL/min/kg)	14.8	35.0	3.01	9.65
Predicted CL_h (mL/min/kg)	10.1	23.3	2.79	6.58
In vivo CL (mL/min/kg)	5.42 [b]	6.33 [c]	8.20 [d]	ND
In vivo CL/predicted CL_h	0.54	0.27	2.94	ND

ND: not determined as no *in vitro-in vivo* correlation could be established
[a] CL_{int} based on average value using 1 and 10 µmol/L nerandomilast
[b] CTD 4.2.2.2-01_U[redacted]-3403
[c] CTD 4.2.2.2-03_U[redacted]-3404
[d] CTD 4.2.2.2-05_U[redacted]-2280

Additional Information:
Calculations were performed without incorporating protein binding. Of the nonclinical species evaluated, CL_h was predicted within 2-fold of the actual *in vivo* CL value using data from hepatocyte incubations for mouse only. Thus, an *in vitro-in vivo* correlation using data from multiple nonclinical species could not be established to predict *in vivo* human CL.

GLP compliance: no

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

10B ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 代謝物プロファイリング

被験物質： [^{14}C]ネランドミラスト
CTD 番号（社内報告書番号）： CTD 4.2.2.4-09（n00264737）

Study system:	*In vitro* primary human hepatocytes (HepatoPac®)
Method:	[^{14}C]Nerandomilast (0.7 and 7 µmol/L) was incubated with human hepatocytes (single donor) in the HepatoPac model for 55 h. Metabolite radioprofiling was accomplished by high performance liquid chromatography radiochromatography using fractionation coupled with solid scintillation counting or online scintillation counting. Metabolites were characterized and identified by mass spectrometry, including accurate mass determination in conjunction with radioactive detection. Metabolite structure elucidation, conducted in both positive and negative ion mode, was based on collision-induced dissociation tandem mass spectrometry fragmentation and was considered tentative unless an authentic standard was available.

Compound	Biotransformation	% of total radioactivity in sample	
		0.7 µmol/L	7 µmol/L
Nerandomilast	Parent compound	37.6	47.5
BI 764333 [M480(4)]	Di-oxidation	2.1	5.9
CD 6352 [M464(7)]	Oxidation	0.5	1.3
M464(4)	Oxidation	3.2	1.8
M624(1)	Glucuronidation	33.7	14.1
M640(1)	Oxidation + glucuronidation	22.9	29.5

Additional information:
Five metabolites were identified in human hepatocyte incubations. The *in vitro* metabolic pathways of [^{14}C]nerandomilast in human hepatocytes include: oxidation to form CD 6352 and M464(4); di-oxidation to form BI 764333; glucuronidation to form M624(1); and oxidation with glucuronidation to form M640(1).

GLP compliance: no

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

10C　　チトクローム P450 の同定

被験物質：　　ネランドミラスト
CTD 番号（社内報告書番号）：　　CTD 4.2.2.4-10（n00258960）

Study system:	Human rCYP and HLM
Method:	The depletion of parent nerandomilast and the formation of oxidative metabolites, M464(7) (CD 6352) and BI 764333, were monitored in incubations of nerandomilast (0.7 and 7 µmol/L) with a panel of rCYP (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, and CYP3A5) and HLM in the presence of absence of CYP isoform selective inhibitors for 60 min.

rCYP isoform	% nerandomilast remaining (mean of n=3)	
	0.7 µmol/L	7 µmol/L
CYP1A2	107	96.7
CYP2B6	101	103
CYP2C8	105	86.0
CYP2C9	100	97.0
CYP2C19	97.4	97.4
CYP2D6	87.6	94.4
CYP3A4	1.78	16.5
CYP3A5	40.4	55.9

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

Chemical inhibitor in HLM	CYP isoform	% inhibition of nerandomilast metabolism (n=3)		% inhibition of CD 6352 formation (n=3)		% inhibition of BI 764333 formation (n=3)	
		0.7 µmol/L	7 µmol/L	0.7 µmol/L	7 µmol/L	0.7 µmol/L	7 µmol/L
Furafylline (10 µmol/L)	CYP1A2	0	0	5	0	4	0
Ticlopidine (5 µmol/L)	CYP2B6	0	0	8	0	0	0
Montelukast (2 µmol/L)	CYP2C8	11	0	6	0	7	0
Sulfaphenazole (5 µmol/L)	CYP2C9	0	0	6	2	10	0
(+)-*N*-3-benzylnirvanol (5 µmol/L)	CYP2C19	0	0	0	0	7	6
Quinidine (2 µmol/L)	CYP2D6	0	0	0	0	7	0
Ketoconazole (1 µmol/L)	CYP3A	98	57	93	92	100	100

Additional information:
In rCYP incubations, the depletion of nerandomilast by >20% was observed with rCYP3A4 and rCYP3A5 only. In incubations of nerandomilast with HLM in the presence and absence of CYP isoform-selective inhibitors, ketoconazole was the only inhibitor to inhibit the metabolism of nerandomilast by >25%. The formation of the mono-oxidative metabolite, CD 6352, and di-oxidative metabolite, BI 764333, in HLM was also inhibited by >90% by ketoconazole. Thus, CYP3A was predicted to be the major human CYP isoform responsible for the oxidative of nerandomilast and formation of oxidative metabolites CD 6352 and BI 764333.

GLP compliance: no

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

10D CYP3A の肝代謝寄与率

被験物質： ネランドミラスト
CTD 番号（社内報告書番号）： CTD 4.2.2.4-11（n00256518）

Study system:	*In vitro* primary human hepatocytes (HepatoPac®)
Method:	Nerandomilast (0.1 µmol/L) was incubated with cryopreserved hepatocytes from three individual donors for 120 h in the absence and presence of the selective CYP3A inhibitor, erythromycin (ERY, 30 µmol/L). Nerandomilast was quantitated in the incubations using LC-MS/MS and an authentic standard. Values of *in vitro* $t_{1/2}$ were determined based on the disappearance of nerandomilast in the incubations and used to calculate intrinsic clearance (CL_{int}). Total hepatic metabolic clearance (CL_h) in each incubation was scaled from CL_{int} using the well-stirred model and the impact of erythromycin on nerandomilast CL was determined.

Parameter	Donor 3121a		Donor 4202		Donor 4297		Mean	
	Control	+ ERY	Control	+ ERY	Control	+ ERY	Control	+ ERY
CL_{int} (mL/min/kg)	37.0	8.42	31.6	7.08	24.0	7.56	30.9	7.69
% inhibition	NA	77	NA	78	NA	68	NA	74
Predicted CL_h (mL/min/kg)	6.88	2.11	6.17	1.80	5.05	1.91	6.03	1.94
% inhibition	NA	69	NA	71	NA	62	NA	67

NA: not applicable

Additional Information:
The metabolism of nerandomilast in human hepatocytes was inhibited by 70% on average in the presence of erythromycin, indicating that approximately 70% of nerandomilast metabolism is predicted to be catalyzed by CYP3A. A moderate risk of drug-drug interaction if nerandomilast is coadministered with a drug that modulates CYP3A activity is predicted.

GLP compliance: no

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

10E　　ウリジンニリン酸グルクロン酸転移酵素の同定

被験物質：　　ネランドミラスト
CTD 番号（社内報告書番号）：　　CTD 4.2.2.4-12（n00264437）

Study system:	Human rUGT enzymes
Method:	The depletion of parent nerandomilast and the formation of glucuronide metabolite, M624(1) were monitored in incubations of nerandomilast (0.7 and 7 μmol/L) with a panel of rUGT (UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A7, UGT1A8, UGT1A9, UGT1A10, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B10, UGT2B15, and UGT2B17) for 120 min.

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

rUGT isoform	% nerandomilast remaining (n=2)		M624(1) formation (peak area ratio) (n=2)	
	0.7 µmol/L	7 µmol/L	0.7 µmol/L	7 µmol/L
UGT1A1	105	117	ND	0.0065
UGT1A3	110	109	0.0015	0.027
UGT1A4	111	107	ND	0.013
UGT1A6	103	110	ND	ND
UGT1A7	112	107	ND	0.0064
UGT1A8	113	110	0.0035	0.037
UGT1A9	105	110	0.0076	0.077
UGT1A10	107	107	ND	ND
UGT2B4	111	109	0.016	0.19
UGT2B7	105	110	0.0022	0.027
UGT2B10	107	107	ND	ND
UGT2B15	107	109	ND	ND
UGT2B17	113	104	ND	ND

ND: not detected

Additional information:
No meaningful depletion of parent nerandomilast was observed in rUGT incubations. For these incubations, a properly functioning test system was confirmed using positive control UGT probe substrates. The formation of glucuronide metabolite M624(1) was measurable based on the peak area of the MS/MS response following incubations with rUGT. Based on the M624(1) formation data, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9, UGT2B4, and UGT2B7 may all play a role in the direct glucuronidation of nerandomilast.

GLP compliance: no

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

10F　　キラル反転に関与するチトクローム P450 の同定

被験物質：　　BI 764334
CTD 番号（社内報告書番号）：　　CTD 4.2.2.4-13（n00305989）

Study system:	Human rCYP and HLM
Method:	The depletion of sulfide metabolite, BI 764334, and the formation of nerandomilast and PD 1420 were monitored in incubations of BI 764334 (1 µmol/L) with a panel of rCYP (CYP1A1, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, and CYP3A5) for 30 min. BI 764334 (1 µmol/L) was then incubated in HLM in the absence and presence of isoform-selective inhibitors of CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6, and CYP3A and the formation of each enantiomer was measured.

rCYP isoform	Significant BI 764334 depletion	Significant nerandomilast formation	Significant PD 1420 formation
CYP1A1	X	X	--
CYP1A2	X	--	X
CYP2B6	--	--	--
CYP2C8	--	--	--
CYP2C9	--	--	--
CYP2C19	--	--	--
CYP2D6	X	X	--
CYP3A4	X	X	X
CYP3A5	X	X	X

X: observed　　--: not observed
Metabolism was considered significant when $p \leq 0.05$ based on results of F-test comparing incubations with and without the addition of NADPH as a cofactor

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

Chemical inhibitor in HLM	CYP isoform	% inhibition of nerandomilast formation (n=3)	% inhibition of PD 1420 formation (n=3)
Furafylline (10 µmol/L)	CYP1A2	0	1.2
(+)-*N*-3-benzylnirvanol (1 µmol/L)	CYP2C19	0	0
Quinidine (2 µmol/L)	CYP2D6	1.0	0
Azamulin (1 µmol/L)	CYP3A	90.6	77.4

Additional information:
The metabolic chiral inversion mechanism involves the reduction of nerandomilast to metabolite BI 764334, followed by oxidation of BI 764334 to form either nerandomilast or metabolite PD 1420. As BI 764334 is not formed *in vitro* in incubations of nerandomilast with hepatocytes or HLM, rCYP and HLM incubations in this study were initiated with BI 764334. Significant formation of nerandomilast was observed with rCYP1A1, rCYP2D6, rCYP3A4, and rCYP3A5, while significant formation of PD 1420 was observed with rCYP1A2, rCYP3A4, and rCYP3A5. In incubations of BI 764334 with HLM in the presence and absence of CYP isoform-selective inhibitors, azamulin was the only inhibitor to inhibit the formation of both nerandomilast and PD 1420 by >25%. As such, CYP3A is predicted to be the predominant human CYP isoform responsible for the oxidation of BI 764334 to form either nerandomilast or PD 1420 in the chiral inversion metabolic pathway of nerandomilast.

GLP compliance: no

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

10G PD 1420 代謝に関与するチトクローム P450 の同定

被験物質： PD 1420
CTD 番号（社内報告書番号）： CTD 4.2.2.4-13（n00305989）

Study system:	Human rCYP
Method:	The depletion of PD 1420 and the formation of oxidative metabolites, CD 6352 and BI 764333, were monitored in incubations of PD 1420 (1 μmol/L) with rCYP3A4 and rCYP3A5 over 60 min.

rCYP isoform	Significant PD 1420 depletion	Significant CD 6352 formation	Significant BI 764333 formation
CYP3A4	X	X	X
CYP3A5	X	X	X

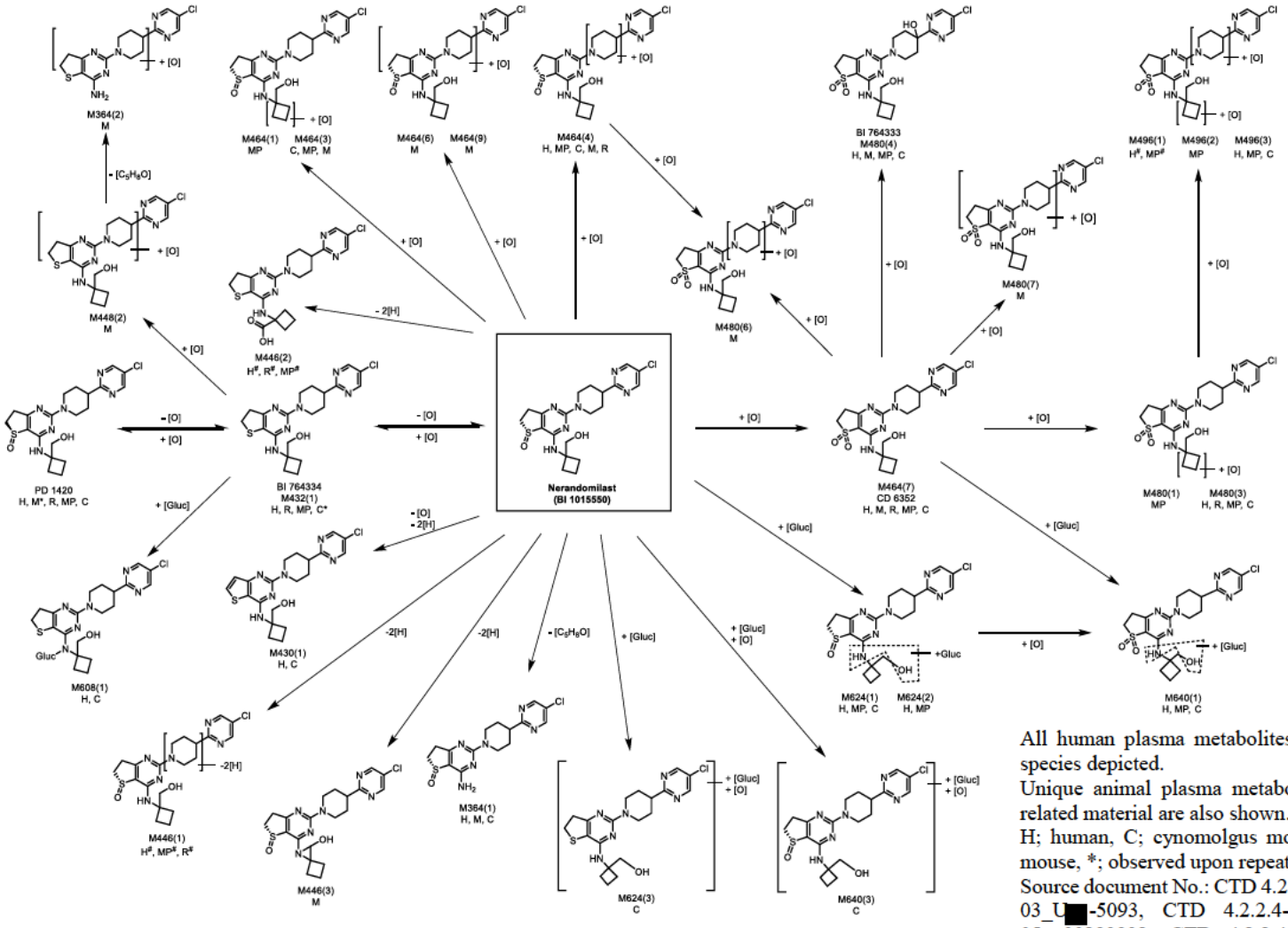
X: observed
Metabolism was considered significant when $p \leq 0.05$ based on results of F-test comparing incubations without and with NADPH

Additional information:
In incubations of BI 764334 with rCYP3A4 and rCYP3A5, formation of PD 1420 followed by subsequent depletion was observed. To determine whether PD 1420 was further metabolized by CYP3A4 and CYP3A5, PD 1420 was directly incubated with rCYP3A4 and rCYP3A5. Significant depletion of PD 1420 as well as significant formation of oxidative metabolites of nerandomilast, CD 6352 and BI 764333, were observed in incubations with both rCYP3A4 and rCYP3A5. These results suggest that PD 1420, as with nerandomilast, is further metabolized by CYP3A to form CD 6352 and the major human metabolite, BI 764333.

GLP compliance: no

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

11. 薬物動態試験：推定代謝経路



All human plasma metabolites with their presence in animal species depicted.
Unique animal plasma metabolites >1% of circulating drug-related material are also shown.
H; human, C; cynomolgus monkey, MP; minipig, R; rat, M; mouse, *; observed upon repeated dosing only
Source document No.: CTD 4.2.2.4-02_U[redacted]-3018, CTD 4.2.2.4-03_U[redacted]-5093, CTD 4.2.2.4-07_n00261666, CTD 4.2.2.4-05_n00293932, CTD 4.2.2.4-01_n00297174, CTD 4.2.2.4-04_n00306675

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

12. 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

12A CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 の誘導

被験物質： ネランドミラスト
CTD 番号（社内報告書番号）： CTD 4.2.2.4-14（n00237551）

Study system:	Sandwich-cultured primary cryopreserved human hepatocytes
Method:	Nerandomilast was incubated with sandwich-cultured cryopreserved human hepatocytes from three individual donors at concentrations ranging from 0.1-60 µmol/L for 48 h. Following the induction period, enzyme activities of CYP1A2, CYP2B6, and CYP3A4 were evaluated *in situ* by measuring metabolite formation of probe substrates using LC-MS/MS. Expression levels of CYP1A2, CYP2B6, and CYP3A4 mRNA were assessed using semi-quantitative real-time PCR. The *in vitro* induction parameters EC_{50}, E_{max}, and F_2 were derived for nerandomilast for CYP2B6 and CYP3A4 using data from hepatocyte donors where >2-fold increases in mRNA were observed. Nominal concentrations of nerandomilast in the incubations were used to derive EC_{50}, E_{max}, and F_2 values due to minimal to moderate depletion of nerandomilast in the incubations. The potential risk of clinical CYP induction by nerandomilast can then be assessed using the *in vitro* induction parameters generated in primary human hepatocytes.

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

Inducer	Concentration (µmol/L)	Mean fold-change in mRNA expression compared to vehicle (0.5% dimethyl sulfoxide) control (n=3 wells)								
		CYP1A2			CYP2B6			CYP3A4		
		Donor 228	Donor 307	Donor 321	Donor 228	Donor 307	Donor 321	Donor 228	Donor 307	Donor 321
Nerandomilast	0.1	1.3	0.60	1.1	2.0	0.57	1.6	1.4	0.63	1.6
	1	1.2	0.70	0.77	1.8	1.0	1.0	1.3	0.78	1.1
	3	1.0	0.76	0.94	1.7	0.84	1.3	1.2	0.88	1.5
	10	0.80	0.69	0.98	1.1	0.70	1.5	1.0	0.82	1.7
	30	0.87	0.80	1.1	1.7	1.2	2.0	1.7	2.0	3.3
	60	0.75	0.78	1.2	1.6	1.5	2.2	1.9	2.8	4.3
Omeprazole	50	16	21	29	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Phenobarbital	1,000	NA	NA	NA	11	7.2	11	NA	NA	NA
Rifampicin	25	NA	NA	NA	NA	NA	NA	7.1	19	22

NA: not assessed as positive control inducer is not applicable to the enzyme

Induction parameter	CYP2B6	CYP3A4	
	Donor 321	Donor 307	Donor 321
EC_{50} (µmol/L)	247.8	27.7	26.6
E_{max} (mRNA fold change)	5.15	2.94	4.75
F_2 (µmol/L)	119	28.6	14.2

Additional information:
Induction by prototypical inducers was substantial and within the expected range for all donors. Following exposure to nerandomilast, no relevant induction of CYP1A2 mRNA >2-fold was observed in any hepatocyte donor. One donor exhibited a >2-fold increase in CYP2B6 mRNA and two donors exhibited >2-fold increases in CYP3A4 mRNA. In general, activity results correlated with the trend in mRNA expression.

GLP compliance: no

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

12B CYP2C の誘導

被験物質： ネランドミラスト
CTD 番号（社内報告書番号）： CTD 4.2.2.4-15（n00274631）

Study system:	Sandwich-cultured primary cryopreserved human hepatocytes
Method:	Nerandomilast was incubated with sandwich-cultured cryopreserved human hepatocytes from three individual donors at concentrations ranging from 0.1-60 μmol/L for 48 h. Following the induction period, enzyme activities of CYP2C8, CYP2C9, and CYP2C19 were evaluated *in situ* by measuring metabolite formation of probe substrates using LC-MS/MS. Expression levels of CYP2C8, CYP2C9, and CYP2C19 mRNA were assessed using semi-quantitative real-time PCR. The *in vitro* induction parameters EC_{50}, E_{max}, and F_2 were derived for nerandomilast for CYP2C8 and CYP2C9 using data from hepatocyte donors where >2-fold increases in mRNA were observed. Parameters were not derived for CYP2C19 as increases in mRNA were <2-fold. Actual concentrations of nerandomilast in the incubations were used to derive EC_{50}, E_{max}, and F_2 values. The potential risk of clinical CYP induction by nerandomilast can then be assessed using the *in vitro* induction parameters generated in primary human hepatocytes.

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

Inducer	Concentration (µmol/L)	Mean fold-change in mRNA expression compared to vehicle (0.5% dimethyl sulfoxide) control (n=3 wells)								
		CYP2C8			CYP2C9			CYP2C19		
		Donor 312	Donor 336	Donor 399	Donor 312	Donor 336	Donor 399	Donor 312	Donor 336	Donor 399
Nerandomilast	0.1	0.91	0.77	1.0	1.1	1.3	1.4	0.83	0.59	1.2
	1	1.3	1.9	2.0	1.3	1.9	1.4	1.2	1.3	1.1
	3	1.5	1.5	1.8	1.5	1.8	1.5	1.4	1.2	1.2
	10	1.8	3.2	1.9	1.5	2.1	1.6	1.6	1.9	1.2
	30	2.8	3.4	2.1	1.9	2.7	1.5	1.6	0.63	1.0
	60	1.5	3.4	2.2	1.4	2.1	1.7	0.65	1.0	1.3
Rifampicin	10	8.7	18	6	3.6	4.5	2.3	4.5	1.8	1.8

Induction parameter	CYP2C8		CYP2C9
	Donor 312	Donor 336	Donor 336
EC_{50} (µmol/L)	4.16	3.86	0.727
E_{max} (mRNA fold change)	1.85	2.86	1.29
F_2 (µmol/L)	5.48	2.41	2.17

Additional information:
Induction of mRNA by >2-fold by prototypical inducers was observed for CYP2C8 and CYP2C9 in all donors. Induction of CYP2C19 mRNA >2-fold was only observed in one donor, indicating the lack of inducibility of the enzyme *in vitro*. Following exposure to nerandomilast, relevant induction >2-fold was observed for CYP2C8 mRNA in two donors and for CYP2C9 mRNA in one donor. In general, increases in CYP2C8 and CYP2C9 enzyme activity correlated with the trend of increase in mRNA levels. Increases in CYP2C19 mRNA >2-fold were not observed in any donor; however, increases in CYP2C19 enzyme activity up to 3.3-fold were observed in two donors.

GLP compliance: no

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

12C チトクローム P450 の阻害

被験物質： ネランドミラスト
CTD 番号（社内報告書番号）： CTD 4.2.2.4-16（n00235678）

Study system:	HLM (pool of 16 individual donors)
Method:	To investigate the potential for reversible inhibition of CYP enzymes, nerandomilast was co-incubated with probe substrates of each major CYP isoform and HLM in the presence of NADPH. The probe substrates concentrations used corresponded to their respective K_m values. Nerandomilast was incubated at concentrations from 0.05-50 µmol/L to evaluate inhibition of CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, and CYP3A. Additional incubations were performed using nerandomilast concentrations from 0.1-100 µmol/L for CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, and CYP2D6; however, the remaining CYP could not be evaluated with the higher nerandomilast incubation concentrations as organic solvent concentrations in the incubations would exceed 1%. Formation of enzyme-specific metabolites was measured using LC-MS/MS. Theoretical K_i values for nerandomilast were determined for each isoform by dividing the calculated IC_{50} value by 2, assuming competitive inhibition.

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

CYP isoform	Measured reaction	% inhibition at highest nerandomilast concentration	IC_{50} (μmol/L)	Theoretical K_i (μmol/L)
CYP1A2	Phenacetin *O*-dealkylation (40 μmol/L)	0.4	>50	>25
CYP2B6	Bupropion hydroxylation (50 μmol/L)	12	>100	>50
CYP2C8	Amodiaquine *N*-dealkylation (1.5 μmol/L)	13	>100	>50
CYP2C9	Diclofenac 4'-hydroxylation (6 μmol/L)	46	>100	>50
CYP2C19	*S*-mephenytoin 4'-hydroxylation (40 μmol/L)	17	>50	>25
CYP2D6	Dextromethorphan *O*-demethylation (7.5 μmol/L)	1.6	>100	>50
CYP3A	Testosterone 6β-hydroxylation (70 μmol/L)	0.8	>50	>25
CYP3A	Midazolam 1'-hydroxylation (4 μmol/L)	NA	>50	>25

Values represent average of duplicate incubations
NA: not applicable since the % inhibition was not determined due to an increase in activity at 50 μM nerandomilast

Additional information:
Inhibition of CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, and CYP2D6 enzyme activities was <50% at nerandomilast concentrations up to 100 μmol/L; therefore, theoretical K_i values of nerandomilast were determined to be >50 μmol/L for these isoforms. Inhibition of CYP1A2, CYP2C19, and CYP3A enzyme activities was <50% at nerandomilast concentrations up to 50 μmol/L; therefore, theoretical K_i values of nerandomilast were determined to be >25 μmol/L for these isoforms. The potential risk of clinical CYP inhibition by nerandomilast can then be assessed using these *K*i values generated in HLM.

GLP compliance: no

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

12D チトクローム P450 の不活性化

被験物質： ネランドミラスト
CTD 番号（社内報告書番号）： CTD 4.2.2.4-17（n00236008）

Study system:	HLM (pool of 150 individual donors)
Method:	To investigate the potential for irreversible inactivation of CYP enzymes, nerandomilast (50 µmol/L) was incubated with HLM in the presence of NADPH for up to 35 min. At time points of 0, 1, 5, 10, 15, 25, and 35 min, aliquots of the primary incubation were diluted 20-fold into secondary incubations containing HLM, NADPH, and CYP isoform-selective probe substrates. After 6 min, the secondary incubations were terminated and metabolites of probe substrates were quantitated using LC-MS/MS. The time-dependent percentage loss of enzyme activity in the presence of nerandomilast was compared to the time-dependent percentage loss of enzyme activity in the solvent control.

CYP isoform	Measured reaction	% enzyme activity lost with nerandomilast
CYP1A2	Phenacetin *O*-dealkylation (400 µmol/L)	0
CYP2B6	Bupropion hydroxylation (1000 µmol/L)	0.42
CYP2C8	Amodiaquine *N*-dealkylation (20 µmol/L)	14
CYP2C9	Diclofenac 4'-hydroxylation (40 µmol/L)	0
CYP2C19	*S*-mephenytoin 4'-hydroxylation (400 µmol/L)	0
CYP2D6	Dextromethorphan *O*-demethylation (70 µmol/L)	1.3
CYP3A	Testosterone 6β-hydroxylation (180 µmol/L)	0
CYP3A	Midazolam 1'-hydroxylation (15 µmol/L)	3.1

Additional information:
For all CYP isoforms tested in this abbreviated assay, the difference between the percentage of enzyme activity remaining in the presence of nerandomilast compared to solvent control was <15%. The slopes derived from the ln-transformed fraction of activity lost vs. primary incubation time were not statistically significantly different between the two conditions. As such, it was determined that nerandomilast is not considered to be a time-dependent inhibitor of CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, or CYP3A up to 50 µmol/L nerandomilast.

GLP compliance: no

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

12E UGT1A 及び UGT2B7 の阻害

被験物質： ネランドミラスト
CTD 番号（社内報告書番号）： CTD 4.2.2.4-18（n00275511）

Study system:	HLM (pool of 16 individual donors), rUGT
Method:	To investigate the potential for direct inhibition of UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A7, UGT1A8, UGT1A9, and UGT2B7, nerandomilast was co-incubated with probe substrates of UGT and either HLM or rUGT in the presence of UDPGA. The probe substrates concentrations used corresponded to their respective K_m values. Nerandomilast was incubated at concentrations from 0.1-100 µmol/L. Formation of glucuronide metabolites was measured using LC-MS/MS and IC_{50} values were generated for isoforms where <50% of UGT activity was remaining at the highest concentration of nerandomilast tested.

UGT isoform	Test system	Measured reaction	% activity remaining at highest nerandomilast concentration	IC_{50} (µmol/L)
UGT1A1	HLM	17β-estradiol glucuronidation (10 µmol/L)	45	83
UGT1A3	HLM	Chenodeoxycholic acid glucuronidation (25 µmol/L)	60	>100
UGT1A4	HLM	Trifluroperazine glucuronidation (10 µmol/L)	62	>100
UGT1A7	rUGT	Propofol glucuronidation (30 µmol/L)	17	21
UGT1A8	rUGT	Propofol glucuronidation (80 µmol/L)	100	>100
UGT1A9	HLM	Propofol glucuronidation (10 µmol/L)	46	86
UGT2B7	HLM	Zidovudine glucuronidation (500 µmol/L)	44	79
Values represent average of duplicate incubations				

Additional information:
Inhibition of enzyme activity of UGT1A3, UGT1A4, and UGT1A8 was <50% at nerandomilast concentrations up to 100 µmol/L; therefore, IC_{50} values of nerandomilast were determined to be >100 µmol/L for these isoforms. Inhibition of enzyme activity of UGT1A1, UGT1A7, UGT1A9, and UGT2B7 was >50% at the highest concentration of nerandomilast tested; therefore, definitive IC_{50} values of nerandomilast were determined for these isoforms. The potential risk of clinical UGT inhibition by nerandomilast can then be assessed using these IC_{50} values generated in either HLM or rUGT.

GLP compliance: no

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

12F UGT2B4 の阻害

被験物質： ネランドミラスト
CTD 番号（社内報告書番号）： CTD 4.2.2.4-19（n00275854）

Study system:	rUGT2B4
Method:	To investigate the potential for direct inhibition of UGT2B4, nerandomilast was co-incubated with probe substrates of UGT2B4 in the presence of UDPGA. The probe substrates concentrations used corresponded to their respective K_m values. Nerandomilast was incubated at concentrations from 0.1-300 µmol/L. Formation of glucuronide metabolites was measured using LC-MS/MS and IC_{50} values were generated if <50% of UGT activity was remaining at the highest concentration of nerandomilast tested.

UGT isoform	Test system	Measured reaction	IC_{50} (µmol/L)
UGT2B4	rUGT	Mefenamic acid glucuronidation (19 µmol/L)	>300
UGT2B4	rUGT	7-hydroxy-4-trifluromethyl coumarin glucuronidation (9.2 µmol/L)	>300
Values represent average of duplicate incubations			
Additional information: No inhibition of UGT2B4 activity at nerandomilast concentrations up to 300 µmol/L was observed; therefore, IC_{50} values of nerandomilast were determined to be >300 µmol/L for this isoform. As such, nerandomilast is not considered to be an inhibitor of UGT2B4. GLP compliance: no			

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

13. 薬物動態試験：排泄

13A マウス単回投与時の排泄

被験物質： [^{14}C]ネランドミラスト
CTD 番号（社内報告書番号）： CTD 4.2.2.2-02（n00293579）

Species / strain:	mouse / CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic (wt/wt)	mouse / CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic (wt/wt)
Sex (M/F) / Number of animals:	M / 5, F / 5	M / 2, F /2
Feeding condition:	*ad libitum*	*ad libitum*
Vehicle / Formulation:	solution / 7% 1 mol/L HCl, 7% 1 mol/L NaOH, 7% HP-β-CD (40% w/v), in water	solution / 7% 1 mol/L HCl, 7% 1 mol/L NaOH, 7% HP-β-CD (40% w/v), in water
Method of administration:	oral (gavage)	intraduodenal (bolus)
Dose (mg/kg):	25	25
Dose (µmol/kg):	55.7	55.7
Specific radioactivity:	2.162 MBq/µmol	2.162 MBq/µmol
Analyte:	radioactivity (^{14}C)	radioactivity (^{14}C)
Sample:	urine, feces	bile
Assay:	LSC	LSC

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

	% of ^{14}C dose excreted (cumulative)					
Route of administration:	Oral [a]				Intraduodenal [b]	
Sex:	Male		Female		Male	Female
Time interval (h):	Urine	Feces	Urine	Feces	Bile	Bile
0–6	NA	NA	NA	NA	22.9	17.9
0–8	2.4	NA	8.5	NA	NA	NA
0–24	13.1	72.3	18.7	65.7	NA	NA
0–48	13.4	76.1	19.1	67.8	NA	NA
0–168	13.5	77.2	19.2	68.6	NA	NA
0–168 (cage wash)	4.5		7.3		NA	NA
0–24 (food)	1.1		2.1		NA	NA
Total recovery	96.3		97.2		NA	NA

[a] Single value derived from average of 5 mice/cage/sex
[b] Mean value of n=2/sex
NA: not applicable, no sample collected

Additional information:
The excretion of [^{14}C]nerandomilast-related radioactivity was rapid with almost 90% recovery of dosed radioactivity within 24 h. Excretion was essentially complete within 168 h. Only minor differences in the excretion pattern between males and females were observed, and the major route of excretion in both sexes was via feces. Biliary excretion of radioactivity following intraduodenal administration accounted for 20.4% of the administered radioactive dose on average within 6 h. The extent of biliary excretion was slightly higher in males than in females, correlating with the slightly higher extent of fecal excretion in male mice.

GLP compliance: no

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

13B ラット単回投与時の排泄

被験物質： [^{14}C]ネランドミラスト
CTD 番号（社内報告書番号）： CTD 4.2.2.2-04（U[redacted]-2595）

Species / strain:	rat / Wistar Han	rat / Wistar Han
Sex (M/F) / Number of animals:	M / 4, F / 4 (urine and feces), M / 4 (bile)	M / 4, F /4
Feeding condition:	fasted	fasted
Vehicle / Formulation:	solution / 7% 0.1 mol/L HCl, 6% NaOH in water	solution / 7% 0.1 mol/L HCl, 6% NaOH in saline
Method of Administration:	oral (gavage)	intravenous (bolus)
Dose (mg/kg):	0.5	0.5
Dose (µmol/kg):	1.11	1.11
Specific radioactivity:	2.085 MBq/µmol	2.085 MBq/µmol
Analyte:	radioactivity (^{14}C)	radioactivity (^{14}C)
Sample:	urine, feces, bile	urine, feces
Assay:	LSC	LSC

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

	% of ^{14}C dose excreted							
Route of administration:	Oral				Intravenous			
Sex:	Male		Female		Male		Female	
Time interval (h):	Urine	Feces	Urine	Feces	Urine	Feces	Urine	Feces
0–8	8.8	NA	6.4	NA	12.5	NA	6.2	NA
0–24	NA	72.0	NA	58.3	NA	59.8	NA	56.0
0–48	NA	88.0	NA	84.2	NA	78.6	NA	85.9
0–96	13.9	89.1	10.7	88.4	17.8	82.1	9.9	90.4
0–96 (cage wash)	0.6		1.6		1.1		1.4	
Total recovery	103.5		100.6		100.9		101.7	
0–24 (bile)	42.4		NA		NA		NA	

NA: not applicable, no sample collected

Additional Information:
After oral administration, 12.3% of total administered radioactivity was excreted in the urine within 96 h. The respective recovery in the feces was 88.7%. The excretion was fast with approximately 99% of dosed radioactivity recovered within 48 h. The biliary excretion after oral dosing in male rats was 42.4% of the dose within 24 h. The time course in bile suggests that biliary excretion was not complete within 24 h. After intravenous administration, 13.8% of total administered radioactive dose was excreted in the urine with 96 h. In feces, 86.2% of the total dose was recovered in 96 h. The total excretion was fast with 97% of dosed radioactivity recovered within 48 h. The similar amount, time course, and route of excretion after oral and intravenous dosing suggests good absorption and low first pass excretion.

GLP compliance: no

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

13C　　ミニブタ単回投与時の排泄

被験物質：　　[^{14}C]ネランドミラスト
CTD 番号（社内報告書番号）：　　CTD 4.2.2.2-06（U■-2500）

Species / strain:	minipig / Göttingen	minipig / Göttingen
Sex (M/F) / Number of animals:	M / 2, F / 2 (urine and feces); M / 1, F / 1 (bile)	M / 2, F / 2
Feeding condition:	fasted	fasted
Vehicle / Formulation:	solution / 7% 0.1 mol/L HCl in water	solution / 7% 0.1 mol/L HCl in saline
Method of administration:	oral (gavage)	intravenous (bolus)
Dose (mg/kg):	3	0.5
Dose (µmol/kg):	6.68	1.11
Specific radioactivity:	2.145 MBq/µmol	2.145 MBq/µmol
Analyte:	radioactivity (^{14}C)	radioactivity (^{14}C)
Sample:	urine, feces, bile	urine, feces
Assay:	LSC	LSC

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

	% of ^{14}C dose excreted															
Route:	Oral								Intravenous							
Sex:	Male				Female				Male				Female			
Animal No.:	101		102		151		152		101		102		151		152	
Time interval (h):	Urine	Feces	Urine	Feces	Urine	Feces	Urine	Feces	Urine	Feces	Urine	Feces	Urine	Feces	Urine	Feces
0–8	5.6	NA	6.9	NA	2.7	NA	1.3	NA	14.4	NA	11.7	NA	15.4	NA	13.2	NA
0–24	13.4	0.6	19.1	1.6	8.8	0.3	8.2	0.5	32.4	5.0	27.2	2.6	24.6	2.0	20.9	1.8
0–48	21.7	10.5	27.4	15.8	14.7	1.6	16.7	6.8	38.3	26.2	32.2	32.3	31.2	13.8	25.2	21.8
0–72	27.4	29.2	31.1	37.1	19.3	16.2	21.7	25.7	40.3	40.2	34.8	48.1	34.9	33.3	27.5	47.1
0–96	29.9	42.7	33.0	49.5	21.4	33.2	24.3	41.6	41.8	46.9	35.8	54.9	36.0	42.6	28.4	56.5
0–120	31.3	50.8	33.7	54.9	24.8	43.6	25.6	53.1	42.2	49.9	36.2	58.8	37.7	50.2	28.8	62.0
0–144	31.8	53.7	34.1	57.3	26.7	47.9	26.4	58.8	42.4	50.7	36.4	60.1	38.0	53.4	29.0	64.2
0–168	32.1	54.7	34.3	58.5	28.4	53.0	26.8	64.0	42.5	51.0	36.4	60.4	38.2	54.6	29.1	64.9
0–192	NA	NA	NA	NA	NA	55.5	NA	65.4	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
0–240	NA	NA	NA	NA	NA	58.8	NA	66.4	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
0–168 (cage wash)	9.2		3.8		7.3		2.6		6.2 *		4.5 *		2.3		2.1 *	
Total recovery	96.0		96.6		94.9		95.8		99.7		101.3		95.1		96.1	
1 h (bile spot)	0		NA		0.4		NA		NA		NA		NA		NA	

NA: not applicable, no sample collected

* One of the values in the time interval of 144-168 h is below limit of quantitation (~0.1%)

Additional Information:

The major route of excretion of nerandomilast-related radioactivity was via feces, where 62.6% of the dose after oral administration and 57.7% of the dose after intravenous administration was recovered. The extent of excretion of radioactivity into urine was 30.4% (oral) and 36.6% (intravenous). After both oral and intravenous dosing, the excretion of radioactivity was relatively slow, and in female minipigs, excretion was not fully complete within the standard 168 h collection period. Thus, an extension of feces sampling up to 240 h was done for females, resulting in an almost complete total recovery of administered radioactivity. No other relevant sex-related difference in excretion was observed. The range of the total recovery of radioactivity was 94.9-96.6% of the administered dose after oral administration, and 95.1-101.3% of the administered dose after intravenous administration.

GLP compliance: no

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

13D サル単回投与時の排泄

被験物質： [^{14}C]ネランドミラスト
CTD 番号（社内報告書番号）： CTD 4.2.2.2-08（n00308036）

Species / strain:	monkey / cynomolgus macaque	monkey / cynomolgus macaque
Sex (M/F) / Number of animals:	M / 2, F / 2 (urine, feces) M / 1, F / 1 (bile)	M / 2, F / 2 (urine, feces) M / 1, F / 1 (bile)
Feeding condition:	fasted	fasted
Vehicle / Formulation:	solution / 7% 1 mol/L HCl, 7% 1 mol/L NaOH, 7% HP-β-CD (40% w/v), in water	solution / 7% 1 mol/L HCl, 7% 1 mol/L NaOH, 7% HP-β-CD (40% w/v), in water
Method of administration:	oral (gavage)	intravenous (bolus)
Dose (mg/kg):	3	1
Specific radioactivity:	2.162 MBq/µmol	0.614 MBq/µmol
Analyte:	radioactivity (^{14}C)	radioactivity (^{14}C)
Sample:	urine, feces, bile	urine, feces, bile
Assay:	LSC	LSC

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

	% of ^{14}C dose excreted (cumulative)							
Route:	Oral				Intravenous			
Sex:	Male		Female		Male		Female	
Time interval (h):	Urine (N=2)	Feces (N=2)	Urine (N=2)	Feces (N=2)	Urine (N=2)	Feces (N=2)	Urine (N=2)	Feces (N=2)
0–24	25.0	8.0	18.6	2.1	23.3	15.4	19.1	2.5
0–48	32.5	29.5	23.7	18.2	26.0	30.7	22.3	7.4
0–72	34.9	28.9	25.8	27.2	27.2	47.4	23.7	37.9
0–96	36.0	36.5	26.8	36.5	27.7	54.5	24.5	52.0
0–168	37.2	44.3	27.9	52.9	28.1	56.7	25.2	61.5
0–168 (cage wash)	7.8		5.2		5.4		4.1	
4 h (cloth for bile puncture)	2.7		1.3		NA		NA	
4 h (bile spot, N=1)	0.7		10.9		NA		NA	
2 h (bile spot, N=1)	NA		NA		1.3		2.6	
Total recovery	90.9		92.1		90.7		91.5	

NA: not applicable, no sample collected

Additional information:
The average total recovery of dosed [^{14}C]nerandomilast-related radioactivity after oral (91.5%) and intravenous (91.1%) administration was not complete within 168 h. The remaining [^{14}C]nerandomilast-related radioactivity (representing approximately 9% of the administered radioactive dose) that was not recovered from monkeys within 168 h via quantitative excreta collection was excreted by the monkeys during an additional period of 4–10 days. The excretion of dosed nerandomilast-associated radioactivity was determined to be generally comparable in male and female monkeys, as there was appreciable excretion of radioactivity into urine and feces, with slightly higher levels in feces.

GLP compliance: no

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

14. 薬物動態試験：排泄：胆汁中

13. 排泄の項に記載した。

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

15. 薬物動態試験：薬物相互作用

15A 薬物トランスポーターの基質認識性（P-gp 及び BCRP）

被験物質： [^{14}C]ネランドミラスト
CTD 番号（社内報告書番号）： CTD 4.2.2.6-01（U[redacted]-2570）

Study system:	Caco-2 cell monolayers (endogenously co-expressing P-gp and BCRP)
Method:	Transcellular transport of [^{14}C]nerandomilast (0.3-100 µmol/L) in Caco-2 cells in the absence and presence of the selective P-gp inhibitor, zosuquidar (ZSQ, 1 µmol/L), the selective BCRP inhibitor, fumitremorgin C (FTC, 1 µmol/L), or combination of both inhibitors in the presence of various concentrations of BSA.

Bidirectional transport of 1 µmol/L nerandomilast in the absence and presence of various concentrations of BSA

Inhibitor	Concentration of BSA (%)	[^{14}C]nerandomilast C_{t0} (µmol/L)		Direction	Apparent permeability ($\times 10^{-6}$ cm/sec)	Efflux ratio
		Target	Actual			
None	0	1	0.828	A to B	17.6	1.79
			1.12	B to A	31.5	
	0.25	1	1.03	A to B	12.3	3.19
			1.04	B to A	39.2	
	0.5	1	1.09	A to B	11.2	3.79
			1.14	B to A	42.5	
	1	1	1.02	A to B	9.66	3.67
			1.07	B to A	35.5	
	2	1	1.15	A to B	6.38	3.62
			1.25	B to A	23.1	

C_{t0}: concentration at time 0 min A: apical B: basal

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

Bidirectional transport of nerandomilast at various concentrations in the absence of BSA

Inhibitor	Concentration of BSA (%)	[^{14}C]nerandomilast C_{t0} (μmol/L)		Direction	Apparent permeability ($\times 10^{-6}$ cm/sec)	Efflux ratio
		Target	Actual			
None	0	0.3	0.229	A to B	21.6	1.43
			0.328	B to A	30.8	
		1	0.779	A to B	24.8	1.35
			1.06	B to A	33.4	
		3	2.64	A to B	13.6	3.21
			3.24	B to A	43.6	
		10	8.88	A to B	15.7	2.97
			11.1	B to A	46.7	
		30	26.5	A to B	20.7	1.71
			33.0	B to A	35.5	
		100	90.9	A to B	26.5	1.02
			108	B to A	27.0	

C_{t0}: concentration at time 0 min A: apical B: basal

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

Bidirectional transport of nerandomilast at various concentrations in the presence of 0.25% BSA						
Inhibitor	Concentration of BSA (%)	[^{14}C]nerandomilast C_{t0} (μmol/L)		Direction	Apparent permeability ($\times 10^{-6}$ cm/sec)	Efflux ratio
		Target	Actual			
None	0.25	0.3	0.294	A to B	14.1	2.58
			0.338	B to A	36.4	
		1	1.14	A to B	13.4	3.04
			1.38	B to A	40.8	
		3	3.98	A to B	13.5	3.16
			4.60	B to A	42.7	
		10	11.0	A to B	15.8	2.52
			13.4	B to A	39.8	
		30	32.9	A to B	18.3	1.77
			41.6	B to A	32.4	
		100	102	A to B	24.7	1.04
			126	B to A	25.7	
C_{t0}: concentration at time 0 min A: apical B: basal						

Bidirectional transport of nerandomilast in the presence of selective inhibitors of P-gp and BCRP and absence of BSA						
Inhibitor	Concentration of BSA (%)	[^{14}C]nerandomilast C_{t0} (μmol/L)		Direction	Apparent permeability ($\times 10^{-6}$ cm/sec)	Efflux ratio
		Target	Actual			
None	0	0.3	0.236	A to B	22.5	1.59
			0.335	B to A	35.7	
ZSQ	0	0.3	0.240	A to B	31.0	0.652
			0.353	B to A	20.2	
FTC	0	0.3	0.251	A to B	20.7	1.58
			0.330	B to A	32.8	
ZSQ + FTC	0	0.3	0.293	A to B	34.6	0.803
			0.381	B to A	27.8	
C_{t0}: concentration at time 0 min A: apical B: basal						

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

Bidirectional transport of nerandomilast in the presence of selective inhibitors of P-gp and BCRP and 0.25% BSA

Inhibitor	Concentration of BSA (%)	[^{14}C]nerandomilast C_{t0} (μmol/L)		Direction	Apparent permeability ($\times 10^{-6}$ cm/sec)	Efflux ratio
		Target	Actual			
None	0.25	0.3	0.302	A to B	13.4	3.46
			0.337	B to A	46.4	
ZSQ	0.25	0.3	0.284	A to B	28.5	0.888
			0.359	B to A	25.3	
FTC	0.25	0.3	0.320	A to B	13.1	2.89
			0.354	B to A	37.8	
ZSQ + FTC	0.25	0.3	0.292	A to B	28.6	0.853
			0.353	B to A	24.4	

C_{t0}: concentration at time 0 min A: apical B: basal

Additional information:
Nerandomilast was determined to be a substrate of human P-gp, as apically directed vectorial transport of nerandomilast across Caco-2 cell monolayers was abolished by the selective P-gp inhibitor, ZSQ (efflux ratio: 0.89), but not by the selective BCRP inhibitor, FTC (efflux ratio: 2.9). The K_m value of nerandomilast was determined to be 25 μmol/L for P-gp when incubated in Caco-2 cells with 0.25% BSA. A K_m value for P-gp-mediated efflux of nerandomilast could not be determined in the absence of BSA as the relationship between efflux ratio and substrate concentration was bell-shaped. This effect was not observed in the presence of 0.25% BSA. Thus, P-gp may play a role in the efflux of nerandomilast, and P-gp-mediated transport may be saturated if nerandomilast concentrations at the site of expressed P-gp exceed the K_m value.
The estimated intrinsic membrane permeability of nerandomilast in Caco-2 cells determined under conditions of complete inhibition of both P-gp and BCRP ranged from 27.8-34.6$\times 10^{-6}$ cm/sec in the absence of BSA in the incubation, and from 24.4-28.6$\times 10^{-6}$ cm/sec in the presence of 0.25% BSA.

GLP compliance: no

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

15B 薬物トランスポーターの基質認識性（OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3 及び OCT2）

被験物質： [^{14}C]ネランドミラスト
CTD 番号（社内報告書番号）： CTD 4.2.2.6-01（U[redacted]-2570）

Study system:	HEK293 cells transfected with cDNA of human OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, or OCT2
Method:	Uptake of [^{14}C]nerandomilast into HEK293 cells expressing human OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, or OCT2 was compared to uptake in HEK293 cells transfected with empty vector controls in the presence of various concentrations of BSA and transporter-selective chemical inhibitors.

Transporter	Inhibitor	Time (min)	Uptake (µL/mg)	Q_{tp} (% of t0)	Uptake ratio
Vector control	None	0.5	26.7	2.38	ND
		2	32.4	2.77	ND
		5	37.2	3.33	ND
		10	39.0	3.68	ND
		20	44.4	3.69	ND
	Probenecid	5	35.5	3.25	ND
	Rifampicin	5	40.5	3.26	ND
OATP1B1	None	0.5	25.9	2.44	0.970
		2	30.0	2.52	0.926
		5	38.7	3.51	1.04
		10	41.1	3.78	1.05
		20	44.0	3.85	0.991
	Rifampicin	5	39.6	3.31	0.977

ND: not determined Q_{tp}: total amount of compound transported during the entire time interval t_0: time 0 min

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

Transporter	Inhibitor	Time (min)	Uptake (μL/mg)	Q_{tp} (% of t_0)	Uptake ratio
OATP1B3	None	0.5	28.3	2.21	1.06
		2	35.8	3.01	1.10
		5	38.0	3.18	1.02
		10	39.8	3.61	1.02
		20	45.0	3.64	1.01
	Rifampicin	5	39.0	3.51	0.962
OAT1	None	0.5	27.4	2.03	1.03
		2	35.8	2.71	1.10
		5	39.2	3.18	1.05
		10	43.2	3.23	1.11
		20	43.2	3.33	0.973
	Probenecid	5	37.0	2.88	1.04
OAT3	None	0.5	27.7	2.08	1.04
		2	34.8	2.80	1.07
		5	39.8	3.38	1.07
		10	42.2	3.49	1.08
		20	54.0	4.41	1.22
	Probenecid	5	37.4	3.27	1.05

ND: not determined Q_{tp}: total amount of compound transported during the entire time interval t_0: time 0 min

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

Transporter	Inhibitor	Time (min)	Uptake (μL/mg)	Q_{tp} (% of t_0)	Uptake ratio
Vector control	None	0.5	21.3	1.84	ND
		2	29.6	2.58	ND
		5	35.7	3.08	ND
		10	37.2	3.24	ND
		20	35.2	3.58	ND
	Cimetidine	5	29.5	2.89	ND
OCT2	None	0.5	21.0	1.67	0.986
		2	30.6	2.37	1.03
		5	37.1	3.00	1.04
		10	38.6	3.14	1.04
		20	36.4	2.94	1.03
	Cimetidine	5	29.9	2.69	1.01

ND: not determined Q_{tp}: total amount of compound transported during the entire time interval t_0: time 0 min

Additional information:
No adsorption of nerandomilast to plasticware used in these experiments was observed in initial experiments; thus, incubations were performed in the absence of BSA. Uptake of nerandomilast into HEK293 cells expressing transporters was not significantly different from uptake into vector control cells and was not impacted by coincubation with transporter-specific chemical inhibitors. Thus, nerandomilast was determined to not be a substrate of the evaluated major renal uptake transporters (OAT1, OAT3, OCT2), nor was it determined to be a substrate of the evaluated major hepatic uptake transporters (OATP1B1, OATP1B3).

GLP compliance: no

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

15C 薬物トランスポーターの阻害（P-gp，BCRP，OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3 及び OCT2）

被験物質： ネランドミラスト
CTD 番号（社内報告書番号）： CTD 4.2.2.6-01（U[redacted]-2570）

Study system:	Caco-2 cell monolayers (endogenously co-expressing P-gp and BCRP), HEK293 cells transfected with cDNA of human OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, or OCT2
Method:	Transcellular transport of P-gp and BCRP probe substrates across Caco-2 cell monolayers, as well as the uptake of probe substrates for the transporters in transfected HEK293 cells, was assessed in the presence of increasing concentrations of nerandomilast (up to 100 µmol/L). IC_{50} values for each transporter were determined if >50% transport inhibition was observed at two nerandomilast concentrations.

Transporter	Probe substrate	Substrate concentration (µmol/L)	IC_{50} (µmol/L)
P-gp	Digoxin	1	26
BCRP	Estrone-3-sulfate	10	30-100
OAT1	Acyclovir	0.05	>100
OAT3	Estrone-3-sulfate	0.1	30-100
OATP1B1	Rosuvastatin	0.1	>100
OATP1B3	Rosuvastatin	0.1	>100
OCT2	Metformin	10	>100

Additional information:
The uptake of selective probe substrates by OATP1B1, OATP1B3, OAT1, and OCT2 was not inhibited by >50% in the presence of nerandomilast up to 100 µmol/L. Uptake of estrone-3-sulfate by OAT3 was inhibited by >50% at the highest nerandomilast concentration only; therefore, an exact IC_{50} value could not be determined. Weak inhibition of BCRP by nerandomilast was observed but an exact IC_{50} value could not be determined. Efflux of digoxin by P-gp was inhibited by >50% in the presence of nerandomilast, with a calculated IC_{50} value of 26 µmol/L. Using the derived IC_{50} value, the DDI potential of nerandomilast due to inhibition of P-gp, BCRP, or OAT3 at relevant therapeutic exposure values can be determined.

GLP compliance: no

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

15D 薬物トランスポーターの阻害（MATE1 及び MATE2-K）

被験物質： ネランドミラスト
CTD 番号（社内報告書番号）： CTD 4.2.2.6-02（n00269281）

Study system:	HEK293 cells transfected with cDNA of human MATE1 or MATE2-K
Method:	The uptake of a probe substrate for MATE1 and MATE2-K in transfected HEK293 cells was assessed in the presence of increasing concentrations of nerandomilast (up to 100 µmol/L). IC_{50} values for each transporter were determined if >50% transport inhibition was observed at two nerandomilast concentrations.

Transporter	Probe substrate	Substrate concentration (µmol/L)	IC_{50} (µmol/L)
MATE1	Metformin	5	14.2
MATE2-K	Metformin	10	11.2

Additional information:
Nerandomilast exhibited concentration-dependent inhibition of MATE1 and MATE2-K uptake of metformin. Using the derived IC_{50} values, the DDI potential of nerandomilast due to inhibition of MATE1 and MATE2-K at relevant therapeutic exposure values can be determined.

GLP compliance: no

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

16. 薬物動態試験：その他

16A PD 1420 のラット単回投与時の血漿中薬物動態

被験物質： PD 1420
CTD 番号（社内報告書番号）： CTD 4.2.2.7-01（n00305988）

Species / Strain:	rat / Wistar Han	rat / Wistar Han
Sex (M/F) / Number of animals:	M / 4	M / 4
Feeding condition:	*ad libitum*	*ad libitum*
Vehicle / Formulation:	solution / 50% PEG 400, 50% saline	suspension / 0.5% Natrosol
Method of administration:	intravenous (bolus)	oral (gavage)
Dose (mg/kg/day):	0.5 (single dose)	3 (for 4 days)
Sample:	plasma	plasma
Analyte:	PD 1420, nerandomilast	PD 1420, nerandomilast
Assay:	LC-MS/MS (chiral)	LC-MS/MS (chiral)

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

Mean PK parameters of PD 1420 in plasma:

Parameter	Unit	Intravenous	Oral	
			Day 1	Day 4
Dose	mg/kg	0.5	3	3
t_{max} (median)	h	0.083	0.75	1
C_{max}	nmol/L	216	1,440	1,980
AUC_{0-24}	nmol•h/L	205	5,390	7,490
$AUC_{0-\infty}$	nmol•h/L	201	5,970	NA
CL	mL/min/kg	92.5	24.1 [b]	NA
$t_{1/2}$	h	0.778	4.87	NA
Chiral inversion [a]	%	0	4.67	5.35

NA: not applicable

[a] Exposure of PD 1420 only, calculated as a percentage of the sum of nerandomilast and PD 1420 exposure levels, and based on AUC_{0-24}

[b] CL/Bioavailability

Additional information:
PD 1420 is the *S*-enantiomer metabolite of nerandomilast that is formed via metabolic chiral inversion upon *in vivo* administration. Following single intravenous administration of 0.5 mg/kg PD 1420 to male rats, PD 1420 was characterized as having high CL and a short half-life. PD 1420 was also well absorbed following oral administration to male rats at a dose of 3 mg/kg. The extent of chiral inversion of PD 1420 following oral administration was generally similar on Day 1 and Day 4, suggesting that there is no impact of repeated dosing on the extent of PD 1420 chiral inversion to form nerandomilast. Nerandomilast was not detected in plasma following intravenous administration of PD 1420, suggesting that chiral inversion does not occur in rats after intravenous dosing.

GLP compliance: no

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

16B ピルフェニドンによる CYP3A4 の誘導

被験物質： ピルフェニドン
CTD 番号（社内報告書番号）： CTD 4.2.2.7-02（206893_11043006）

Study system:	Sandwich-cultured primary cryopreserved human hepatocytes
Method:	Pirfenidone was incubated with sandwich-cultured cryopreserved human hepatocytes from three individual donors at concentrations ranging from 5-5,000 μmol/L for 48 h. Following the induction period, enzyme activity of CYP3A4 was evaluated *in situ* by measuring metabolite formation of probe substrate, testosterone, using LC-MS/MS. Expression level of CYP3A4 mRNA was assessed using semi-quantitative real-time PCR. The *in vitro* induction parameters EC_{50}, E_{max}, and F_2 were derived for pirfenidone for CYP3A4 using data from hepatocyte donors where >2-fold increases in mRNA were observed. Actual concentrations of pirfenidone in the incubations were used to derive EC_{50}, E_{max}, and F_2 values. The potential risk of clinical CYP3A4 induction by pirfenidone was then assessed using the *in vitro* induction parameters generated in primary human hepatocytes.

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

Inducer	Concentration (µmol/L)	Mean fold-change in mRNA expression compared to vehicle control (n=3 wells)		
		Donor 2019300	Donor 2024164	Donor 2118541
Pirfenidone	5	0.65	1.1	1.1
	10	1.8	1.4	0.64
	20	1.2	1.3	0.21
	39	1.2	1.5	0.28
	78	1.7	1.6	0.67
	156	3.3	3.2	1.6
	313	6.2	2.7	4.0
	625	9.6	3.4	6.5
	1,250	14	5.5	8.8
	2,500	11	3.5	7.9
	5,000	0.56	0.94	2.4
Rifampicin	5	14	6.7	5.8
	10	15	4.5	6.4
	20	14	3.2	6.9

Induction parameter	Donor 2019300	Donor 2024164	Donor 2118541
EC_{50} (µmol/L)	412	294	302
E_{max} (mRNA fold change)	13.1	4.33	8.26
F_2 (µmol/L)	93.3	74.1	129

Additional information:
Induction of CYP3A4 mRNA by rifampicin, prototypical inducer, was substantial for all donors. Following incubation with pirfenidone, relevant induction of CYP3A4 mRNA >2-fold was observed for all donors. In general, activity results correlated with the trend in mRNA expression. Based on the clinical $C_{max,ss,u}$ correlating with an 801 mg t.i.d dose of pirfenidone, the R-values calculated for CYP3A4 induction by pirfenidone were <0.8 in all three hepatocyte donors evaluated, indicating that clinically relevant induction of CYP3A4 by pirfenidone is possible at the therapeutic dose level.

GLP compliance: no