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：	2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法
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 4
1. 背景及び概観 8
1.1 物理化学的特性 8
1.2 製剤開発の経緯 10
1.2.1 経口液剤 12
1.2.2 経口錠 12
1.2.2.1 Trial formulation I（TF I 製剤） 13
1.2.2.2 Trial formulation II（TF II 製剤） 14
1.2.2.3 C1 製剤及び C2 製剤 15
1.2.2.3.1 C1 製剤及び C2 製剤における 9 mg 錠及び 18 mg 錠の生物学的同等性 18
1.2.3 臨床試験で使用したその他の製剤 19
1.3 溶出試験及びその方法 20
1.4 生体試料中薬物濃度分析法の概要 20
1.4.1 ネランドミラスト分析法 21
1.4.1.1 ネランドミラスト（BI 1015550，R-BI 1015550）分析法の開発及びバリデーション 21
1.4.1.2 臨床試験におけるネランドミラスト（BI 1015550，R-BI 1015550）の定量 23
1.4.2 代謝物分析法 25
1.4.2.1 代謝物分析法の開発及びバリデーション 25
1.4.2.2 臨床試験における代謝物の定量 26
1.4.3 併用薬及びバイオマーカーの分析法 27
1.4.3.1 併用薬及びバイオマーカーの分析法の開発及びバリデーション 27
1.4.3.2 臨床試験における併用薬又はバイオマーカーの定量 29
2. 個々の試験結果の要約 30
2.1 1305-0020 試験：TF I 製剤を用いた FE 試験 31
2.2 1305-0028 試験：TF II 製剤と C1 製剤とを比較する相対的バイオアベイラビリティ試験及び C1 製剤を用いた FE 試験 34
2.3 1305-0030 試験：絶対的バイオアベイラビリティ試験 38
2.4 1305-0037 試験：C1 製剤と C2 製剤とを比較した BE 試験（18 mg） 41
2.5 1305-0039 試験：C2 製剤を用いた FE 試験 44
2.6 1305-0051 試験：C1 製剤と C2 製剤とを比較した BE 試験（9 mg） 47
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 50
3.1 製剤間の相対的バイオアベイラビリティ 53
3.1.1 経口錠間の相対的バイオアベイラビリティ 53
3.1.2 経口錠と経口液剤との間の相対的バイオアベイラビリティ 56

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

3.1.3 *In vitro* 溶出性プロファイルの比較 59
3.1.4 製剤の影響に関する総合的な結論 60
3.2 食事の影響 61
3.3 キラル分離できない分析法とキラル分離可能な分析法とのデータ比較 62
3.4 生物薬剤学的検討の要約及び結論 63
4. 参考文献 64
5. 付録 65
5.1 本文中には含めないが引用する表 65
5.1.1 バイオアベイラビリティ試験及び生物学的同等性試験の要約 65
5.1.2 ネランドミラスト（BI 1015550，R-BI 1015550）：分析法バリデーションの要約 73
5.1.3 ネランドミラスト（BI 1015550，R-BI 1015550）：臨床試験で用いた分析法の性能の要約 163
5.1.4 代謝物：分析法バリデーションの要約 206
5.1.5 代謝物：臨床試験で用いた分析法の性能の要約 233
5.1.6 併用薬及びバイオマーカー：分析法バリデーションの要約 245
5.1.7 併用薬及びバイオマーカー：臨床試験で用いた分析法の性能の要約 303
5.2 本文中には含めないが引用する図 318

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
AMS	Accelerator Mass Spectrometry	加速器質量分析
ANOVA	analysis of variance	分散分析
ANVISA	Brazilian Healthy Regulatory Agency	ブラジル国家衛生監督庁
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度時間曲線下面積
AUC_{0-tz}	area under the plasma concentration-time curve from timepoint 0 h to the timepoint of last measurable plasma concentration t_z	投与後 0 時間から最終定量可能時間 t_z までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	area under the plasma concentration-time curve from timepoint 0 h to extrapolated to infinity	投与後 0 時間から無限大時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0-tz,norm}$	dose normalized area under the plasma concentration-time curve from timepoint 0 h to the timepoint of last measurable plasma concentration t_z	用量補正後の投与後 0 時間から最終定量可能時間 t_z までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty,norm}$	dose normalized area under the plasma concentration-time curve from timepoint 0 h extrapolated to infinity	用量補正後の投与後 0 時間から無限大時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BE	bioequivalence	生物学的同等性
BID	bis in die, twice daily	1 日 2 回
Bq	becquerel	ベクレル
^{14}C	radiocarbon, a radioactive isotope of carbon with an atomic nucleus containing 6 protons and 8 neutrons	放射性炭素。陽子 6 個及び中性子 8 個を含む原子核を有する炭素の放射性同位体
Caco-2	human colonic adenocarcinoma cell line	ヒト結腸癌由来細胞株
ChP	Chinese Pharmacopoeia	中華人民共和国薬局方
CI	confidence interval(s)	信頼区間
CL	clearance	クリアランス
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
cm	centimeter(s)	センチメートル
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
$C_{max,norm}$	dose normalized maximum plasma concentration	用量補正後の最高血漿中濃度
CS	calibration standard	検量線用標準試料

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

CTD	common technical document	共通技術文書
CV	coefficient of variation	変動係数
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用
DMSO	dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
EDTA	ethylenediaminetetraacetic acid	エチレンジアミン四酢酸
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EQ	equivalent	当量
F_{abs}	absolute bioavailability	絶対的バイオアベイラビリティ
FDA	US food and drug administration	米国食品医薬品局
FE	food effect	食事の影響
g	gram(s)	グラム
gCV	geometric coefficient of variation	変動係数（幾何）
gMean	geometric mean	幾何平均
h	hour(s)	時間
hADME	human radiolabeled absorption, distribution, metabolism and excretion	放射標識化合物のヒトにおける吸収，分布，代謝，排泄
HPLC	high-performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HQC	high QC	高濃度 QC
HVs	healthy volunteers	健康被験者
iCF	intended commercial formulation	市販予定製剤
ICH	International Conference on Harmonisation	医薬品規制調和国際会議
IPF	Idiopathic Pulmonary Fibrosis	特発性肺線維症
IR	immediate release	即放
IS	internal standard	内標準物質
ISR	incurred sample reanalysis	実試料の再分析
i.v.	intravenous	静脈内
JP	Japanese Pharmacopoeia	日本薬局方
JPE	Japanese Pharmaceutical Excipients	医薬品添加物規格
kBq	kilobecquerel	キロベクレル
L	liter(s)	リットル
LC-MS/MS	liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析法
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
log P_{app}	apparent partition coefficient	見かけの分配係数
LQC	low QC	低濃度 QC

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

M	molar	モル
MBq	mega-becquerel	メガベクレル
mg	milligram(s)	ミリグラム
min	minute(s)	分
mL	milliliter(s)	ミリリットル
mm	millimeter(s)	ミリメートル
mol	mole(s)	モル
MQC	middle QC	中濃度 QC
MRD	multiple rising dose	反復漸増投与
MRT_{ex}	mean residence time after extravascular dosing	血管外投与後の平均滞留時間
MRT_{in}	mean residence time after intravenous dosing	静脈内投与後の平均滞留時間
N	number	-
n	number of observations included in the analysis	解析対象とした観察値の数
NCA	noncompartmental analysis	ノンコンパートメント解析
NF	National Formulary	国民医薬品集
NIN	nintedanib	ニンテダニブ
nmol	nanomole	ナノモル
PDE4	phosphodiesterase-4	ホスホジエステラーゼ-4
pH	potential/power of hydrogen; logarithmic scale, inversely indicating the activity of hydrogens in solution	水素イオン指数。対数スケール，溶液中水素活性に反比例する
PfOS	powder for oral solution	経口液用粉末
Ph. Eur.	European Pharmacopoeia	欧州薬局方
PIR	pirfenidone	ピルフェニドン
PK	pharmacokinetic	薬物動態
pKa	acid dissociation constant	酸の解離定数
pts	patients	患者
PPF	progressive pulmonary fibrosis	進行性肺線維症
QC	quality control	品質管理
R	reference (treatment)	対照（投与）
RE	relative error	相対誤差
rpm	rotations per minute	回転毎分
sec	seconds	秒
SLE	support liquid extraction	保持型液液抽出
SRD	single rising dose	単回漸増投与

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

$t_{1/2}$	half-life	半減期
T	test (treatment)	試験（投与）
TF	trial formulation	治験用製剤
[redacted]	[redacted]	[redacted]
t_{max}	timepoint of maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
tQT	thorough QT	thorough QT 試験
[redacted]	[redacted]	[redacted]
ULOQ	upper limit of quantification	定量上限
USP	United States Pharmacopoeia	米国薬局方
UV	ultraviolet and visible spectroscopy	紫外・可視分光法
VQC	validation QC	バリデーションに用いた QC
V_{ss}	volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積
V_z	volume of distribution	分布容積
V_z/F	apparent volume of distribution	見かけの分布容積
µg	microgram(s)	マイクログラム

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

1. 背景及び概観

ネランドミラストは経口ホスホジエステラーゼ 4（PDE4）阻害薬であり，PDE4B アイソザイムを優先的に阻害する。ネランドミラストは，特発性肺線維症（IPF）及び進行性肺線維症（PPF）の治療薬として，ベーリンガーインゲルハイムが開発中である。ネランドミラストは，*R* 配置のスルホキシド基を含むエナンチオピュアなキラル薬物として開発されている。ネランドミラストを経口投与後，微量が代謝に伴うキラル反転により薬理学的に不活性な *S* エナンチオマーとなる。

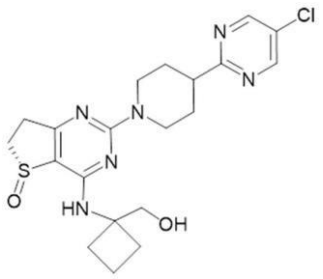
ネランドミラストの経口製剤として，幅広い用量範囲で検討した初期の臨床試験で用いた経口液剤と，臨床開発の各段階で用いた含量の異なる 4 種類の即放（IR）錠が開発されている。第 II 相試験用製剤（TF II 製剤）と第 III 相試験用製剤（C1 製剤）とのバイオアベイラビリティを相対的バイオアベイラビリティ試験（1305-0028 試験）で比較した。また，第 III 相試験用錠剤（[redacted] C1 製剤）と市販予定最終製剤（[redacted] C2 製剤）との間の生物学的同等性を 1305-0037 試験（18 mg 錠を使用）及び 1305-0051 試験（9 mg 錠を使用）で検討したところ，バイオアベイラビリティは同程度であった。

各錠剤における食事の影響を評価（第 I 相試験用製剤［TF I 製剤］は 1305-0020 試験，C1 製剤は 1305-0028 試験，C2 製剤は 1305-0039 試験にて評価）したところ，ネランドミラストの曝露量に及ぼす臨床的に問題となる食事の影響はみられなかった。

ネランドミラスト経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは 73%である（1305-0030 試験）。

適切にバリデーションされた生体分析法を用いて，血漿中及び尿中におけるネランドミラスト及びその代謝物を測定した（1.4 項）。

1.1 物理化学的特性



化学構造：

Chemical Abstract 名称： Cyclobutanemethanol, 1-[[(5R)-2-[4-(5-chloro-2-pyrimidinyl)-1-piperidinyl]-6,7-dihydro-5-oxidothieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl]amino]-

開発コード： BI 1015550 BS

立体化学： ネランドミラストはキラルなスルホキシド基を含有する。ネランドミラストは(*R*)体の純エナンチオマーとしてヒト及び非臨床動物種に投与されている。BI 1015550 BS 原薬の[redacted]の限度値は[redacted]と設定されている。

分子式： $C_{20}H_{25}ClN_6O_2S$

分子量： 448.97 g/mol

外観： 白色又はほとんど白色から淡黄色の粉末

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

解離定数： pH 2.0～12.0 で滴定したとき pKa = 4.23

分配計数： log P_{app} (25°C) = 2.6（n-オクタノール/水）

溶解度： ネランドミラストの溶解度は pH 依存性である。pH 3 以下でのネランドミラストの溶解度は「極めて溶けにくい」から「溶けにくい」であり，pH 3 を超えるとほとんど溶けない。表 1.1: 1 に，様々な pH におけるネランドミラストの水系溶媒への溶解性（37°C）を示す。

表 1.1: 1 様々な pH 値におけるネランドミラスト（ロット番号 B1105481）の溶解性（37°C，2 時間後）

Condition	Solubility (µg/mL)
pH 1.12 (0.1 M Hydrochloric acid)	[redacted]
pH 2.25 (0.01 M Hydrochloric acid)	
pH 3.28 (0.001 M Hydrochloric acid)	
pH 4.04 (0.02 M Sodium-Acetate buffer)	
pH 4.53 (0.02 M Sodium-Acetate buffer)	
pH 5.01 (0.05 M Sodium-Acetate buffer)	
pH 6.04 (0.05 M Potassium Phosphate buffer)	
pH 6.80 (0.05 M Potassium Phosphate buffer)	

透過性： ヒト結腸癌由来細胞株（Caco-2）における見かけの膜透過係数は 20×10^{-6} cm/sec 超であり，高い。P-糖タンパク質の基質であるが，絶対的バイオアベイラビリティは 73%であり中等度である。

多形性： 結晶形[redacted]（[redacted]），結晶形[redacted]（[redacted]），結晶形[redacted]（[redacted]），結晶形[redacted]（[redacted]），結晶形[redacted]（[redacted]），及び結晶形[redacted]（[redacted]）の 6 種類の多形がある。結晶形[redacted]のみを開発及び販売用とした。

吸湿性： BI 1015550 BS は非吸湿性である。相対湿度 95%（25°C）での水の吸収率は[redacted]である。

安定性： 温湿度が苛酷条件にあるとき，原薬は固体状態で安定である。原薬は遮光すること。溶液中では，[redacted]で安定である[redacted]では分解しやすく，[redacted]に対して感受性がある。

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

1.2 製剤開発の経緯

市販予定製剤として経口 IR 錠の開発を目指していたが，開発初期の単回漸増投与（SRD）及び反復漸増投与（MRD）試験用には，広範囲の用量を柔軟に投与できるよう経口液剤を開発した。

その後，第 I 相試験用に含量 0.25 mg，2 mg，及び 6 mg の経口 IR 素錠（trial formulation I，TF I）を開発した。ただし，第 I 相試験には含量 6 mg のみ使用した。

第 II 相試験用に，含量 2 mg，6 mg，及び 12 mg の経口 IR フィルムコート錠（trial formulation II，TF II）を開発した。第 II 相試験には含量 6 mg 及び 12 mg を使用した。

第 III 相試験及び後期第 I 相試験用に，含量 6 mg，9 mg，12 mg，及び 18 mg の IR フィルムコート錠である C1 製剤を開発した。第 III 相試験には含量 9 mg 及び 18 mg を使用した。含量 6 mg は thorough QT 試験でのみ使用した。この C1 製剤は，ネランドミラスト開発中の一部の文書，治験実施計画書，及び治験総括報告書には市販予定製剤（iCF）とも記載された。

[redacted]を受けて，C1 製剤の[redacted] IR 錠である C2 製剤を開発した。C1 製剤と C2 製剤は，[redacted]。C2 製剤を市販予定である。

製剤開発の経緯の詳細，最終製剤の組成，及び製造工程の説明は［CTD 3.2.P.2-01］に示す。臨床試験に用いたネランドミラストの剤形，成分，含量，ロット番号，原薬のロット番号，及び処方コードの詳細はそれぞれ［CTD 3.2.P.2-09］に示す。

臨床試験で用いたネランドミラストのすべての製剤及び含量の概要を表 1.2: 1 に示す。

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

表 1.2: 1 臨床試験で用いた製剤及び含量

Formulation/dosage form	Dose strengths	Study Phase, population	Clinical Trial No., description
PfOS in solution (0.5 mg/mL; 0.05 mg/mL)	0.02, 0.06, 0.2, 0.6, 2, 4, 8, 16, 24 mg	Phase I, HVs	1305-0001 SRD
	1, 6 mg	Phase I, HVs	1305-0002 MRD
Uncoated IR tablets – TF I	6 mg	Phase I, HVs	1305-0011 SRD/MRD 1305-0015 DDI Itraconazole 1305-0017 Japanese PK 1305-0020 Food effect
		Phase Ic, IPF pts	1305-0012 Phase Ic in IPF patients
Film coated IR tablets – TF II	6 mg	Phase I, HVs	1305-0028 relative BA
		Phase II, IPF pts	1305-0013 Phase II
	12 mg	Phase II, IPF pts	1305-0013 Phase II
Film coated tablets – Formulation C1	6 mg	Phase I, HVs	1305-0026 tQT
	9 mg	Phase I, HVs	1305-0024 Chinese PK 1305-0038 Japanese PK 1305-0051 BE 9 mg
		Phase III, IPF pts	1305-0014 Phase III IPF
		Phase III, PPF pts	1305-0023 Phase III PPF
	18 mg	Phase I, HVs	1305-0024 Chinese PK 1305-0025 Renal impairment 1305-0026 tQT 1305-0027 Hepatic impairment 1305-0028 Relative BA, Food effect 1305-0030 Absolute BA 1305-0033 DDI midazolam 1305-0034 DDI effect on NIN and PIR 1305-0037 BE 18 mg 1305-0038 Japanese PK 1305-0113 DDI Bosentan 1305-0119 DDI Carbamazepine
		Phase III, IPF pts	1305-0014 Phase III IPF
		Phase III, PPF pts	1305-0023 Phase III PPF
Film coated tablets – Formulation C2	9 mg	Phase I, HVs	1305-0051 BE 9 mg
	18 mg	Phase I, HVs	1305-0037 BE 18 mg 1305-0039 Food effect
(C-14) labelled oral solution (0.5 mg/mL)	18 mg (17.16 mg non-labeled + 0.84 mg labelled)	Phase I, HVs	1305-0016 hADME
(C-14) labelled solution for i.v. infusion (10 µg/mL)	100 µg (90 µg non-labeled + 10 µg labelled)	Phase I, HVs	1305-0030 absolute BA

BA：バイオアベイラビリティ，BE：生物学的同等性，DDI：薬物相互作用，hADME：放射標識化合物のヒトにおける吸収，分布，代謝，排泄：HVs：健康被験者，IPF：特発性肺線維症，i.v.：静脈内，MRD：反復漸増投与，NIN：ニンテダニブ，PfOS：経口液用粉末，PIR：ピルフェニドン，PK：薬物動態，pts：患者，PPF：進行性肺線維症，SRD：単回漸増投与，tQT：thorough QT 試験

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

1.2.1 経口液剤

初期臨床試験用に，経口液用粉末（PfOS）製剤及び適切な溶媒を経口液剤として開発した。ネランドミラスト経口液（0.5 mg/mL）は，治験実施医療機関で，[redacted]である[redacted]（[redacted] mg/mL）及び[redacted]（[redacted] mg/mL）を含む溶媒 60 mL にネランドミラスト（PfOS 製剤）30 mg を溶解して調製した。得られた 0.5 mg/mL 溶液をさらに溶媒で希釈して，0.05 mg/mL ネランドミラスト溶液を得た。0.5 mg/mL 又は 0.05 mg/mL のいずれかの経口液を用いて投与容量を調整することにより，設定された各用量を投与することができる。このアプローチにより，広範囲の用量に対応することができた。

1.2.2 経口錠

ネランドミラストの臨床開発中に 4 種類の経口 IR 錠を開発した（表 1.2.2: 1）。

表 1.2.2: 1 開発したネランドミラスト経口錠

Formulation	Development stage	Description	Dose strengths	Product manufacturing process
TF I	Clinical phase I trial	Uncoated IR tablets	0.25, 2 and 6 mg [1]	[redacted]
TF II	Clinical phase II trial	Film-coated IR tablets	2, 6 and 12 mg [2]	
Formulation C1	Clinical phase III trial	Film-coated IR tablets, [redacted]	6, 9, 12 and 18 mg [3]	
Formulation C2	Commercial (to-be-marketed)	Film-coated IR tablets, [redacted]	9 and 18 mg	

[redacted]

1 TF I 製剤のうち臨床試験で使用した含量は 6 mg のみであった。
2 TF II 製剤のうち臨床試験で使用した含量は 6 mg 及び 12 mg のみであった。
3 C1 製剤のうち，第 III 相試験には含量 9 mg 及び 18 mg のみを使用した。含量 6 mg は thorough QT 試験でのみ使用した。

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

1.2.2.1 Trial formulation I（TF I 製剤）

初期第 I 相試験用に，含量 0.25 mg，2 mg，及び 6 mg の経口 IR 素錠を TF I 製剤として開発した。ただし，第 I 相試験には含量 6 mg のみを使用した。TF I 製剤（含量 6 mg）の組成を表 1.2.2.1: 1 に示す。

表 1.2.2.1: 1 ネランドミラスト錠 6 mg（TF I 製剤）の成分及び分量

Ingredients	**Quantity per 6 mg tablet (mg)**	**%/ tablet core**	**Function**	**Reference to Standards**
Nerandomilast	6.000	[redacted]	Active ingredient	Company standard
[redacted]				

[redacted]

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

1.2.2.2 Trial formulation II（TF II 製剤）

第 II 相試験用に，[redacted]が含量ごとに異なる[redacted]の経口 IR フィルムコート錠（含量 2 mg，6 mg，及び 12 mg）を trial formulation II（TF II 製剤，B1 製剤）として開発した。第 II 相試験には含量 6 mg 及び 12 mg のみを使用した。TF II 製剤の組成を表 1.2.2.2: 1 に示す。

表 1.2.2.2: 1 ネランドミラストフィルムコート錠 2 mg，6 mg，及び 12 mg（TF II 製剤）の定性的成分及び分量

Ingredients	2 mg (mg/tablet)	6 mg (mg/tablet)	12 mg (mg/tablet)	%/ tablet core	Function	Reference to Standards
Nerandomilast	2.00	6.00	12.00	[redacted]	Active ingredient	Company standard
[redacted]						

[redacted]
[redacted]
[redacted]

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

1.2.2.3 C1 製剤及び C2 製剤

第 III 相試験及び後期第 I 相試験用に，含量 6 mg，9 mg，12 mg，及び 18 mg の IR フィルムコート錠（C1 製剤）を開発した。[redacted]を受けて，C1 製剤の[redacted] IR フィルムコート錠（C2 製剤）を開発した。C1 製剤と C2 製剤は，[redacted]。

[redacted]から 3 種類すべての含量の錠剤を適切なサイズで得られるよう，[redacted]。C1 製剤及び C2 製剤のネランドミラスト核錠の成分及び分量を表 1.2.2.3: 1 に示す。

表 1.2.2.3: 1 ネランドミラスト C1 製剤（6 mg，9 mg，12 mg，及び 18 mg）及び C2 製剤（9 mg 及び 18 mg）の核錠の成分及び分量

Ingredients	**6 mg [mg/tablet]**	**9 mg [mg/tablet]**	**12 mg [mg/tablet]**	**18 mg [mg/tablet]**	**%/tablet core**	**Function**	**Reference to Standards**
Nerandomilast	6.000	9.000	12.000	18.000	[redacted]	Active ingredient	Company standard
Lactose monohydrate	[redacted]						
Cellulose, microcrystalline							
Hydroxypropyl-cellulose							
Croscarmellose sodium							
Magnesium stearate [1]							
Water, purified [2]							
Total (tablet core)							

1 ステアリン酸マグネシウムは[redacted]である。
2 精製水。工程中に除去され，最終製品には存在しない。

[redacted]フィルムコート（C1 製剤）又は[redacted]フィルムコート（C2 製剤）のいずれかを用いたフィルムコーティング懸濁液で錠剤をコーティングする。

核錠の片面にベーリンガーインゲルハイムの会社シンボルが，他面に含量ごとのコード（それぞれ F6，F9，F12，及び F18）が刻印されている。含量を確実に区別するため 2 種類の色を使用している。ネランドミラストフィルムコート錠の形状及び色は次のとおりである。

- 6 mg：[redacted]
- 9 mg：9.5×4.6 mm 楕円形錠，淡黄色フィルムコート
- 12 mg：[redacted]

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

- 18 mg：12.0×5.9 mm 楕円形錠，淡赤色フィルムコート

C1 製剤

ネランドミラストの IR フィルムコート錠である C1 製剤は，6 mg，9 mg，12 mg，及び 18 mg の含量で開発された。第 III 相試験には含量 9 mg 及び 18 mg の C1 製剤のみを使用した。含量 6 mg は thorough QT 試験（1305-0026 試験）でのみ使用した。C1 製剤の核錠の成分及び分量を表 1.2.2.3: 1 に，錠剤フィルムコートの成分及び分量を表 1.2.2.3: 2 に示す。

表 1.2.2.3: 2 ネランドミラストフィルムコート錠 6 mg，9 mg，12 mg，及び 18 mg（C1 製剤）のフィルムコートの成分及び分量

Ingredients	6 mg [mg/tablet]	9 mg [mg/tablet]	12 mg [mg/tablet]	18 mg [mg/tablet]	Function	Reference to standards
[redacted]						

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

C2 製剤

[redacted]に対処するため，フィルムコート錠の外観が変わらない[redacted]フィルムコートに変更した。[redacted]の製剤（C2 製剤）を市販予定である。C2 製剤のネランドミラスト核錠の成分及び分量は[redacted]，表 1.2.2.3: 1（9 mg 及び 18 mg）に示す。C2 製剤の錠剤フィルムコートの成分及び分量を表 1.2.2.3: 3 に示す。

表 1.2.2.3: 3 ネランドミラストフィルムコート錠 9 mg 及び 18 mg（C2 製剤）のフィルムコートの成分及び分量

Ingredients	**9 mg [mg/tablet]**	**18 mg [mg/tablet]**	**Function**	**Reference to standards**
Tablet cores	[redacted]			
Hypromellose				
Mannitol				
Macrogol				
Talc				
Iron oxide, red				
Iron oxide, black				
Iron oxide, yellow				
Total film-coat				
Total (film-coated tablet)	**134.50**	**267.00**	-	-

[redacted]

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

1.2.2.3.1 C1 製剤及び C2 製剤における 9 mg 錠及び 18 mg 錠の生物学的同等性

C1 製剤及び C2 製剤それぞれの 9 mg 錠及び 18 mg 錠の生物学的同等性を，「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」（令和 2 年 3 月 19 日薬生薬審発 0319 第 1 号）別紙 1「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」及び別紙 2「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に従って，溶出試験により評価した。各製剤の含量 9 mg と 18 mg の製剤の処方変更水準は上記のガイドラインに基づいて判断すると「[redacted] 水準」に分類される。この変更水準については，2 種類の製剤の溶出挙動が上記ガイドラインに規定された溶出試験に基づいて同等であると判定されれば，生物学的に同等であるとみなすことができる。

その結果，C1 製剤及び C2 製剤それぞれの 9 mg 錠（試験製剤）と 18 mg 錠（標準製剤）について，表 1.2.2.3.1: 1 及び表 1.2.2.3.1: 2 に示すとおりガイドラインの溶出挙動の同等性の判定基準を満たしており，生物学的同等性が確認された。（［CTD 3.2.P.2-04］及び［CTD 3.2.P.2-05］参照，資料中では当時の略号として C1 製剤を iCF，C2 製剤を CF と記載している。）

表 1.2.2.3.1: 1 第 III 相試験製剤の生物学的同等性試験の溶出試験結果（9 mg 錠及び 18 mg 錠）C1 製剤

試験条件		溶出率の平均値（%，N=12）			溶出率の差	判定 [4]
試験方法，回転速度	試験液	時間 (分)	標準製剤 18 mg (R)	試験製剤 9 mg (T)	|T-R| (%)	
[redacted]						

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

表 1.2.2.3.1: 2　市販製剤の生物学的同等性試験の溶出試験結果（9 mg 錠及び 18 mg 錠）C2 製剤

試験条件		溶出率の平均値（%，N=12）			溶出率の差	判定 [4)]
試験方法，回転速度	試験液	時間 (分)	標準製剤 18 mg (R)	試験製剤 9 mg (T)	|R-T| (%)	
[redacted]						

1.2.3　臨床試験で使用したその他の製剤

臨床開発中に，ネランドミラストの薬物動態（PK）に関する情報を収集するため，前述の経口液剤及び経口錠以外の製剤を使用した。これらの製剤は放射標識原薬を含有し，経口フィルムコート錠の開発には関連しなかった。

ネランドミラスト経口液（放射標識原薬）

ヒト ADME 試験である 1305-0016 試験では，ネランドミラスト（C-14）18 mg/36 mL の経口液（0.5 mg/mL）を用いた。ネランドミラスト（C-14）18 mg は，17.16 mg の非標識ネランドミラストと 0.84 mg の[^{14}C]ネランドミラストの混合品で，放射能は 3.7 MBq であった。

ネランドミラスト点滴静注用溶液（放射標識原薬）

絶対的バイオアベイラビリティ試験である 1305-0030 試験では，ネランドミラスト（C-14）100 μg を 10 mL 中に含む点滴静注用溶液（10 μg/mL）を用いた。ネランドミラスト（C-14）100 μg は，90 μg の非標識ネランドミラスト及び 10 μg の[^{14}C]標識ネランドミラストの混合品で，放射能は約 40 kBq であった。

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

1.3 溶出試験及びその方法

適切な溶出試験法を開発し，ネランドミラスト IR フィルムコート錠（含量 9 mg 及び 18 mg）の重要品質特性である「薬物放出」が管理されていることを確認した。

溶出試験法の選択及び妥当性に関する詳細は［CTD 3.2.P.5.6］に示す。要約すると，媒体の pH 及び種類並びに撹拌速度といった様々な因子を検討した。通常，錠剤の剤形に一般的によく使用されるパドル装置（装置 2）を選択した。[redacted]

選択した方法及び提案される規制許容基準には次の条件が含まれる。

装置： パドル（装置 2，Ph.Eur，USP，JP，ChP）

[redacted]

1.4 生体試料中薬物濃度分析法の概要

臨床試験での薬物動態評価のために，液体クロマトグラフィータンデム質量分析法（LC-MS/MS）を用いた，ヒト血漿及び尿中のネランドミラスト及びその代謝物を定量する特異的かつ高感度の分析法を開発し，バリデートした。さらに，フルバリデーション又は目的に応じてバリデーションした LC-MS/MS により，併用薬又はバイオマーカーを定量した。

すべての分析法の開発及びバリデーションは，「生体試料中薬物濃度分析法バリデーション及び実試料分析に関するガイドライン（医薬品規制調和国際会議［ICH］M10）」（医薬薬審発 1204 第 1 号　令和 6 年 12 月 4 日），米国食品医薬品局（FDA）“Guidance for Industry on Bioanalytical Method Validation; Availability”（2001）及び“Bioanalytical Method Validation Guidance for Industry”（2018），並びに EMA “Guideline on bioanalytical method validation”（2011）に従って，ベーリンガーインゲルハイム社（米国，Ridgefield）又は複数の受託研究施設で実施した。これらの分析法のバリデーション結果の要約を付録 5.1.2～5.1.7 に示す。

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

1.4.1 ネランドミラスト分析法

ヒト血漿及び尿中のネランドミラスト濃度の二種類の分析法を開発し，様々な臨床試験で使用した。初期開発段階の SRD（1305-0001）試験及び MRD（1305-0002）試験では，ベーリンガーインゲルハイム社（米国，Ridgefield）が 20[redacted] 年に開発及びバリデートしたキラル分離できない分析法を用いて，ネランドミラストの血漿及び尿中濃度を測定した。これらの分析法を 20[redacted] 年に受託研究施設である [redacted] に移管し，バリデートした。中国での血漿検体分析のために，血漿中ネランドミラスト分析法を 20[redacted] 年に [redacted] に移管し，クロスバリデーションを実施した。中国人被験者から得た血漿検体（第 II 相試験の検体を除く）はすべて [redacted] で分析した。これらの分析法では *R*-エナンチオマー及び *S*-エナンチオマーを区別せずに総ネランドミラストとして濃度を測定した。

第 II 相試験終了後に，微量（約 11%）のネランドミラストが薬理学的活性のある *R*-エナンチオマーから薬理学的活性のない *S*-エナンチオマー（S-BI 1015550，PD 1420）にキラル変換されることが明らかとなった［CTD 2.7.2_3.1.2 項］。ネランドミラストはキラル不斉中心を持ち，投与用製剤は主に *R*-エナンチオマーからなる。このため，20[redacted] 年に *R*-エナンチオマー及び *S*-エナンチオマーの血漿及び尿中濃度をそれぞれ測定するキラル分離可能な分析法を新たに開発し，バリデートした。キラル分離可能な分析法も [redacted] に移管し，クロスバリデーションを実施した。

生物学的同等性（BE）試験のため，キラル分離可能な分析法をブラジル国家衛生監督庁（ANVISA）規制にも準拠するよう更新した。

生体試料中薬物濃度分析に関するすべての文書において，ネランドミラスト濃度をキラル分離できない分析法で測定した場合，分析対象物は BI 1015550（*R*-エナンチオマー及び *S*-エナンチオマーの両方を含む総ネランドミラスト濃度を意味する）と記載した。ネランドミラスト濃度をキラル分離が可能な分析法で測定した場合，分析対象物は R-BI 1015550 と記載した。*S*-エナンチオマーの濃度（一部の治験総括報告書で S-BI 1015550 とも示されている）をキラル分離可能な分析法で測定した場合，PD 1420 と記載した。

1.4.1.1 ネランドミラスト（BI 1015550，R-BI 1015550）分析法の開発及びバリデーション

血漿及び尿中ネランドミラスト分析法の開発及びバリデーションの経緯を表 1.4.1.1: 1 に要約する。また，これらの分析法のバリデーション結果の要約を付録の表 5.1.2: 1～表 5.1.2: 16 に示す。

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

表 1.4.1.1: 1　ヒト血漿及び尿中ネランドミラスト（BI 1015550，R-BI 1015550）の分析法の開発及びバリデーションの経緯

Year	Activity	Validation type	Analyte	Matrix	Bioanalytical site	Method ID	Reason	Reference
20[redacted]	Assay development and validation for BI 1015550	Full	BI 1015550 total	Plasma	Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.	DM-12-1065	Assay developed for the first-in-human trial	[CTD 5.3.1.4-01_U12-3924]
20[redacted]	Assay development and validation for BI 1015550	Full	BI 1015550 total	Urine	Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.	DM-12-1066	Urine assay developed for the first-in-human trial	[CTD 5.3.1.4-02_U13-3123]
20[redacted]	Assay development and validation for BI 1015550	Full	BI 1015550 total	Plasma	[redacted]	CP175218	To transfer the plasma method to [redacted] including long-term stability	[CTD 5.3.1.4-03_n00261708] Amdt1 (Long-term stability): [CTD 5.3.1.4-04_n00273066]
20[redacted]	Assay development and validation for BI 1015550	Full	BI 1015550 total	Urine		CP175301	To transfer the urine method to [redacted] including long-term stability	[CTD 5.3.1.4-05_n00261732] Amdt1 (Long-term stability): [CTD 5.3.1.4-06_n00273086]
20[redacted]	Assay development and validation for BI 1015550	Partial	BI 1015550 total	Urine		CP210074	Assay developed for the hADME trial due to needed additives for metabolites in urine	[CTD 5.3.1.4-09_n00290991]
20[redacted]	Assay development and validation for R-BI 1015550 and S-BI 1015550	Full	R-BI 1015550, S-BI 1015550	Plasma		CP220350, CP230008	Chiral assay was need for project, including stability with co-administered products	CP220350: [CTD 5.3.1.4-13_n00309317] Amdt1: [CTD 5.3.1.4-76_206893_11671180] CP230008: [CTD 5.3.1.4-14_n00310402] CP220351: [CTD 5.3.1.4-77_206893_11026690] Amdt1: [CTD 5.3.1.4-78_206893_11672723]
20[redacted]	Assay development and validation for BI 1015550	Full	BI 1015550 total	Plasma		CP230005 CP230007	Update method to ICH M10 requirements including stability with co-administered products	CP230005: [CTD 5.3.1.4-10_n00309367] CP230007: [CTD 5.3.1.4-73_206893_10746704]

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

表 1.4.1.1: 1　ヒト血漿及び尿中ネランドミラスト（BI 1015550，R-BI 1015550）の分析法の開発及びバリデーションの経緯（続き）

Year	Activity	Validat-ion type	Analyte	Matrix	Bioanaly-tical site	Method ID	Reason	Reference
20[redacted]	Assay development and validation for BI 1015550, cross-validation	Full	BI 1015550 total	Plasma	[redacted]	CP220347, CP220348, XH22P398	Method validation in China and cross-validation with [redacted]	CP220347: [CTD 5.3.1.4-12_n00309998] XH22P398 [CTD 5.3.1.4-11_n00307811] Amdt1: [CTD 5.3.1.4-70_n00311734]
20[redacted]	Assay development and validation for R-BI 1015550 and S-BI 1015550, cross-validation	Full	R-BI 1015550, S-BI 1015550	Plasma		CP230033, XH23P147	Chiral method validation in China and cross-validation with [redacted]	CP230033: [CTD 5.3.1.4-16_n00308281] XH23P147: [CTD 5.3.1.4-15_n00307812] Amdt1: [CTD 5.3.1.4-40_n00311735]
20[redacted]	Assay development and validation for R-BI 1015550 and S-BI 1015550	Full	R-BI 1015550, S-BI 1015550	Urine		CP230076	Urine assay for chiral analysis was needed.	[CTD 5.3.1.4-17_n00308282]
20[redacted]	Revalidation for BE trials	Partial	R-BI 1015550, S-BI 1015550	Plasma		CP240182	Update of method for BE trials and ANVISA requirements	[CTD 5.3.1.4-41_n00310401]

Amdt：Amendment
BI 1015550 total は *R*-エナンチオマー及び *S*-エナンチオマーの両方を含む総ネランドミラスト濃度を意味する。

1.4.1.2　臨床試験におけるネランドミラスト（BI 1015550，R-BI 1015550）の定量

臨床試験で使用したネランドミラストの分析法及び測定機関を表 1.4.1.2: 1 に示す。各臨床試験における定量法の性能の詳細は付録の表 5.1.3: 1～表 5.1.3: 30 に示す。

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

表 1.4.1.2: 1　　臨床試験で使用したネランドミラスト（BI 1015550，R-BI 1015550）分析法の要約

Year	Study	Analyte	Bioanalytical site	Matrix	ISR	Method reference	Bioanalytical study report
20[redacted]	1305-0001	BI 1015550 total	BIPI	Plasma, Urine	Yes	DM-12-1065, DM-12-1066	[CTD 5.3.1.4-26_c01843304], [CTD 5.3.1.4-27_c01843305]
20	1305-0002	BI 1015550 total	BIPI	Plasma	Yes	DM-12-1065	[CTD 5.3.1.4-28_c02191001]
20	1305-0011	BI 1015550 total	[redacted]	Plasma, Urine	Yes	CP175218, CP175301	[CTD 5.3.1.4-30_c22992078]
20	1305-0012	BI 1015550 total		Plasma	Yes	CP175218	[CTD 5.3.1.4-32_c25085506]
20	1305-0013	BI 1015550 total		Plasma	Yes	CP175218	[CTD 5.3.1.4-33_c37065504]
20	1305-0014	BI 1015550 total, R-BI 1015550		Plasma	Yes	XH22P398, XH23P147, CP230005, CP220350	[CTD 5.3.1.4-34_c43862345], [CTD 5.3.1.4-35_c43862346]
20	1305-0015	BI 1015550 total		Plasma	Yes	CP175218	[CTD 5.3.1.4-36_c24903044]
20	1305-0016	BI 1015550 total		Plasma, Urine	Yes	CP175218, CP210074	[CTD 5.3.1.4-37_c36151655]
20	1305-0017	BI 1015550 total		Plasma, Urine	Yes	CP175218, CP175301	[CTD 5.3.1.4-38_c28747830]
20	1305-0020	BI 1015550 total		Plasma	Yes	CP175218	[CTD 5.3.1.4-39_c22764990]
20	1305-0024	BI 1015550 total, R-BI 1015550, S-BI 1015550		Plasma	Yes	XH22P398, XH23P147	[CTD 5.3.1.4-42_c41893679], [CTD 5.3.1.4-18_c45083859]
20	1305-0025	BI 1015550 total, R-BI 1015550		Plasma, Urine	Yes	CP230005, CP220350, CP210074, CP230076	[CTD 5.3.1.4-43_c43226605]
20	1305-0026	R-BI 1015550		Plasma	Yes	CP220350, CP240182	[CTD 5.3.1.4-44_c44446303]
20	1305-0027	R-BI 1015550		Plasma	Yes	CP220350	[CTD 5.3.1.4-45_c42811346]
20 20	1305-0028	BI 1015550 total, R-BI 1015550		Plasma	Yes	CP175218, CP220350	[CTD 5.3.1.4-46_c40013637], [CTD 5.3.1.4-47_c40013638]
20	1305-0030	BI 1015550 total, R-BI 1015550, S-BI 1015550		Plasma	Yes	CP230005, CP220350	[CTD 5.3.1.4-48_c41643279]
20	1305-0033	BI 1015550 total, R-BI 1015550, S-BI 1015550		Plasma	Yes	CP175218, CP220350	[CTD 5.3.1.4-49_c40607326], [CTD 5.3.1.4-50_c40607328]
20	1305-0034	R-BI 1015550		Plasma	Yes	CP220350	[CTD 5.3.1.4-53_c43361127]

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

表 1.4.1.2: 1　臨床試験で使用したネランドミラスト（BI 1015550，R-BI 1015550）分析法の要約（続き）

Year	Study	Analyte	Bioanalytical site	Matrix	ISR	Method reference	Bioanalytical study report
2 [redacted]	1305-0037	R-BI 1015550	[redacted]	Plasma	Yes	CP220350, CP240182	[CTD 5.3.1.4-71_206893_10734724] [CTD 5.3.1.4-79_206893_11693114]
2	1305-0038	BI 1015550 total, R-BI 1015550, S-BI 1015550		Plasma	Yes	CP230005, CP220351	[CTD 5.3.1.4-56_c43837641]
2	1305-0039	R-BI 1015550		Plasma	Yes	CP220350, CP240182	[CTD 5.3.1.4-57_c44423364]
2	1305-0051	R-BI 1015550		Plasma	Yes	CP220350, CP240182	[CTD 5.3.1.4-72_206893_10734642] [CTD 5.3.1.4-80_206893_11681045]
2	1305-0023	BI 1015550 total, R-BI 1015550		Plasma	Yes	XH22P398, XH23P147, CP230005, CP220350	[redacted] [CTD 5.3.1.4-75_206893_1889911] [redacted] [CTD 5.3.1.4-74_206893_1894495]
2	1305-0113	R-BI 1015550		Plasma	Yes	CP220350, CP220351, CP240182, CP250126	[CTD 5.3.1.4-81_206893_11830378]
2	1305-0119	R-BI 1015550		Plasma	Yes	CP220350, CP220351, CP240182, CP250126	[CTD 5.3.1.4-82_206893_11825294]

BI 1015550 total は *R*-エナンチオマー及び *S*-エナンチオマーの両方を含む総ネランドミラスト濃度を意味する。

1.4.2　代謝物分析法

ネランドミラストの代謝物をフルバリデーション又は目的に応じたバリデーションを実施した LC-MS/MS で分析した（表 1.4.2.1: 1）。*S*-エナンチオマー（PD 1420）については 1.4.1 項で述べた。

1.4.2.1　代謝物分析法の開発及びバリデーション

血漿及び尿中のネランドミラスト代謝物分析法のバリデーション結果の要約を付録の表 5.1.4: 1 ～表 5.1.4: 2 に示す。

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

表 1.4.2.1: 1　　ヒト血漿及び尿中代謝物の分析法の開発及びバリデーションの経緯

Year	Activity	Validation type	Analyte	Matrix	Bioanalytical site	Method ID	Reason	Reference
20[redacted]	Assay development and validation for BI 764333 and BI 764334	Full	BI 764333 and BI 764334	Plasma	[redacted]	CP175387	Assay developed including long-term stability	[CTD 5.3.1.4-07_n00263471] Amdt1 (Additional stability): [CTD 5.3.1.4-58_n00266584]
20	Assay development and validation for BI 764333 and BI 764334	Fit-for-purpose	BI 764333 and BI 764334	Urine		CP200528	Assay developed including long-term stability	[CTD 5.3.1.4-08_n00290992]

Amdt：Amendment

1.4.2.2　　臨床試験における代謝物の定量

臨床試験で使用したネランドミラスト代謝物の分析法及び測定機関を表 1.4.2.2: 1 に示す。各臨床試験における定量法の性能の詳細は付録の表 5.1.5: 1～表 5.1.5: 8 に示す。

表 1.4.2.2: 1　　臨床試験で使用した代謝物分析法の要約

Year	Study	Analyte	Bioanalytical site	Matrix	ISR	Method reference	Bioanalytical study report
20[redacted]	1305-0011	BI 764333 and BI 764334	[redacted]	Plasma	Yes	CP175387	[CTD 5.3.1.4-29_c22992079]
20	1305-0012	BI 764333		Plasma	Yes	CP175387	[CTD 5.3.1.4-32_c25085506]
20	1305-0015	BI 764333		Plasma	Yes	CP175387	[CTD 5.3.1.4-36_c24903044]
20	1305-0016	BI 764333 and BI 764334		Plasma, Urine	Yes	CP175387, CP200528	[CTD 5.3.1.4-37_c36151655]
20	1305-0025	BI 764333		Plasma, Urine	Yes	CP175387, CP200528	[CTD 5.3.1.4-43_c43226605]
20	1305-0027	BI 764333		Plasma	Yes	CP175387	[CTD 5.3.1.4-45_c42811346]
20	1305-0113	BI 764333		Plasma	Yes	CP175387	[CTD 5.3.1.4-81_206893_11830378]
20	1305-0119	BI 764333		Plasma	Yes	CP175387	[CTD 5.3.1.4-82_206893_11825294]

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

1.4.3 併用薬及びバイオマーカーの分析法

薬物相互作用試験で，薬物相互作用に関連するいくつかの併用薬又はバイオマーカーをフルバリデーション又は目的に応じたバリデーションを実施した LC-MS/MS で分析した（表 1.4.3.1: 1）。

1.4.3.1 併用薬及びバイオマーカーの分析法の開発及びバリデーション

血漿及び尿中の併用薬又はバイオマーカー分析法のバリデーション結果の要約を付録の表 5.1.6: 1～表 5.1.6: 13 に示す。

表 1.4.3.1: 1 ヒト血漿及び尿中の併用薬又はバイオマーカー分析法の開発及びバリデーションの経緯

Year	Activity	Validation type	Analyte	Matrix	Bioanalytical site	Method ID	Reason	Reference
2 [redacted]	Assay development and validation for 4-beta-hydroxy-cholesterol	Full	4-beta-hydroxy-cholesterol	Plasma	[redacted]	CP135405, CP185368	Validation and stability	[CTD 5.3.1.4-19_n00305879], Amdt1: [CTD 5.3.1.4-59_n00305880], [CTD 5.3.1.4-21_n00284915]
2	Assay development and validation for itraconazole and hydroxy-itraconazole	Full	Itraconazole and hydroxy-itraconazole	Plasma		CP155354	Validation and stability	[CTD 5.3.1.4-20_n00305739]
2	Assay development and validation for Midazolam and 1-hydroxy-midazolam	Full	Midazolam and 1-Hydroxy-midazolam	Plasma		N-X-BIO-18-003	Validation and stability	[CTD 5.3.1.4-22_n00305714], Amdt1: [CTD 5.3.1.4-60_n00305715]
2	Assay development and validation for Cortisol and 6-beta-hydroxy-cortisol	Full	Cortisol and 6-beta-hydroxy-cortisol	Urine		8261924 (C68HUC)	Validation and stability	[CTD 5.3.1.4-23_n00306237], Amdt1: [CTD 5.3.1.4-61_n00306238], Amdt2: [CTD 5.3.1.4-62_n00306253], Amdt2rev: [CTD 5.3.1.4-63_n00306264], Amdt3: [CTD 5.3.1.4-64_n00306265],

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

								Amdt4: [CTD 5.3.1.4-65_n00306266], Amdt5: [CTD 5.3.1.4-66_n00306267]
20[redacted]	Re-validation for Nintedanib (BIBF 1120 BS)	Partial	Nintedanib (BIBF 1120 BS)	Plasma	[redacted]	N-A-BIO-15-173, N-A-BIO-12-206, TA270	Validation and stability	[CTD 5.3.1.4-25_n00252445], Revalidation: [CTD 5.3.1.4-67_n00233298], TA270 Amdt3: [CTD 5.3.1.4-68_n00237736]
20[redacted]	Assay development and validation for Pirfenidone	Full	Pirfenidone	Plasma	[redacted]	N-X-BIO-23-004	Validation and stability	[CTD 5.3.1.4-24_n00306094] Amdt1 (Long-term stability): [CTD 5.3.1.4-69_n00312580]
20[redacted]	Assay development and validation for Bosentan	Full	Bosentan	Plasma	[redacted]	N-A-BIO-15-139	Validation and stability and ICH M10 Update	[CTD 5.3.1.4-83_n00248981] Amdt1 (Long-term stability): [CTD 5.3.1.4-84_n00253899] Amdt2 (ICH M10 Update): [CTD 5.3.1.4-85_206893_11371844]
20[redacted]	Assay development and validation for Carbamazepine	Full	Carbamazepine	Plasma	[redacted]	N-X-BIO-21-006	Validation and stability	[CTD 5.3.1.4-86_n00306092] Amdt1 (Long-term stability): [CTD 5.3.1.4-87_n00306093]

Amdt：Amendment

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

1.4.3.2 臨床試験における併用薬又はバイオマーカーの定量

臨床試験で使用した併用薬又はバイオマーカーの分析法, 並びに測定機関を表 1.4.3.2: 1 に示す。各臨床試験における定量法の性能の詳細は付録の表 5.1.7: 1～表 5.1.7: 10 に示す。

表 1.4.3.2: 1 臨床試験で使用した併用薬又はバイオマーカー分析法の要約

Year	Study	Analyte	Bioanalytical site	Matrix	ISR	Method reference	Bioanalytical study report
20[redacted]	1305-0012	4-beta-hydroxy cholesterol	[redacted]	Plasma	Yes	CP135405, CP185368	[CTD 5.3.1.4-31_c25085505]
20	1305-0015	Itraconazole, hydroxy-itraconazole		Plasma	Yes	CP155354	[CTD 5.3.1.4-36_c24903044]
20	1305-0033	Midazolam, 1-hydroxy-midazolam		Plasma	Yes	N-X-BIO-18-003	[CTD 5.3.1.4-51_c40607325]
20	1305-0033	Cortisol and 6-beta-hydroxycortisol		Urine	Yes	8261924 (C68HUC)	[CTD 5.3.1.4-52_c40607327]
20	1305-0034	Nintedanib (BIBF 1120 BS)		Plasma	Yes	N-X-BIO-15-173, Amdt3: TA270	[CTD 5.3.1.4-54_c43361126]
20	1305-0034	Pirfenidone		Plasma	Yes	N-X-BIO-23-004	[CTD 5.3.1.4-55_c43361125]
20	1305-0113	Bosentan		Plasma	Yes	N-A-BIO-15-139	[CTD 5.3.1.4-88_206893_11714673]
20	1305-0113	Cortisol and 6 beta-hydroxycortisol		Urine	Yes	8261924 (C68HUC)	[CTD 5.3.1.4-89_206893_11766394]
20	1305-0119	Carbamazepine		Plasma	Yes	N-X-BIO-21-006	[CTD 5.3.1.4-90_206893_11682118]
20	1305-0119	Cortisol and 6 beta-hydroxycortisol		Urine	Yes	8261924 (C68HUC)	[CTD 5.3.1.4-91_206893_11767149]

Amdt：Amendment

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

2. 個々の試験結果の要約

健康被験者を対象に以下の 6 つの生物薬剤学的臨床試験を実施し，絶対的バイオアベイラビリティ，各製剤間の相対的バイオアベイラビリティ/生物学的同等性，及び食事の影響を評価した。

- C1 製剤の絶対的バイオアベイラビリティ試験（1305-0030 試験）
- TF I 製剤を用いた食事の影響（FE）試験（1305-0020 試験）
- TF II 製剤と C1 製剤を比較するための相対的バイオアベイラビリティ試験及び C1 製剤を用いた FE 試験（1305-0028 試験）
- C2 製剤を用いた FE 試験（1305-0039 試験）
- 18 mg 含量の C1 製剤と C2 製剤の生物学的同等性（BE）試験（1305-0037 試験）
- 9 mg 含量の C1 製剤と C2 製剤の BE 試験（1305-0051 試験）

これらの試験の目的，方法，薬物動態（PK）に関する結果，及び結論を本項に記載する。これらの生物薬剤学試験における用量，製剤，及び投与時の食事の状態に関する情報を下の表 2: 1 に要約する。キラル分離できない分析法及びキラル分離可能な分析法の両方でネランドミラストの PK 用血漿検体を分析した試験の場合，ここではキラル分離可能な分析法で得た結果のみを要約する。キラル分離できない分析法で得た結果については対応する治験総括報告書を参照のこと。

表 2: 1 ネランドミラストの開発中に実施した生物薬剤学的臨床試験

Trial #	Type of trial	Reference	Population	Dose	Formulation	Food status	Bioanalytical method
1305-0020	FE	[CTD 5.3.1.1-01_1305-0020 試験_c20307414]	HVs	24 mg	TF I	Fasted, fed	Non-chiral
1305-0028	BA/FE	[CTD 5.3.1.1-02_1305-0028 試験_c40013550]	HVs	18 mg	TF II, Formulation C1	Fasted, fed	Non-chiral, chiral
1305-0030	Absolute BA	[CTD 5.3.1.1-03_1305-0030 試験_c41643191]	HVs	18 mg	Formulation C1	Fasted	Non-chiral, chiral
				10 µg ([^{14}C]-labelled)	IV infusion solution	Fasted	AMS
1305-0037	BE	[CTD 5.3.1.2-02_1305-0037 試験_c44398811]	HVs	18 mg	Formulation C1, C2	Fasted	Chiral
1305-0039	FE	[CTD 5.3.1.1-05_1305-0039 試験_c44423303]	HVs	18 mg	Formulation C2	Fasted, fed	Chiral
1305-0051	BE	[CTD 5.3.1.2-01_1305-0051 試験_c44389313]	HVs	9 mg	Formulation C1, C2	Fasted	Chiral

AMS：加速器質量分析，BA：バイオアベイラビリティ，BE：生物学的同等性，C1：第 III 相試験使用製剤，C2：市販予定製剤，FE：食事の影響，HVs：健康被験者，IV：静脈内

また，3 項には，ネランドミラストの生物薬剤学的特性の説明に関連するデータを含む上記以外の試験についての記載もある。これらの臨床薬理試験の詳細は［CTD 2.7.2_2.3 項］に記載されているため，本項には記載しない。ネランドミラストの薬剤開発中の治験総括報告書の表題には，ネランドミラストの旧称である BI 1015550 も使用されていた。

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

2.1 1305-0020 試験：TF I 製剤を用いた FE 試験

表題：Relative bioavailability of BI 1015550 following oral administration under fed and fasted conditions in healthy male subjects

引用元：CTD 5.3.1.1 1305-0020 [CTD 5.3.1.1-01_1305-0020 試験_c20307414]

製剤：TF I 製剤

用量：24 mg（6 mg 錠×4 錠）

生体分析法：キラル分離できない分析法

目的：

本試験の主要目的は，ネランドミラスト（TF I 製剤）を食後及び空腹時に経口投与したときの相対的バイオアベイラビリティを検討することであった。

方法：

本試験は，健康男性被験者 12 名を対象として，非盲検，ランダム化，単回投与，2 期，2 投与順，クロスオーバーデザインで実施した。食後投与（Test 投与，T）と空腹時投与（Reference 投与，R）とを比較するため，すべての被験者を 2 種類の投与順序（T-R 又は R-T）にランダムに割り付けた。投与期の間には 7 日間以上のウォッシュアウト期間を設け，ネランドミラスト 24 mg の単回経口投与を 2 回実施した。

投与内容：

- 投与 T：高脂肪高カロリーの朝食摂取後にネランドミラスト 6 mg 錠（TF I 製剤）を 4 錠投与（食後）
- 投与 R：一晩（10 時間以上）絶食後にネランドミラスト 6 mg 錠（TF I 製剤）を 4 錠投与（空腹時）

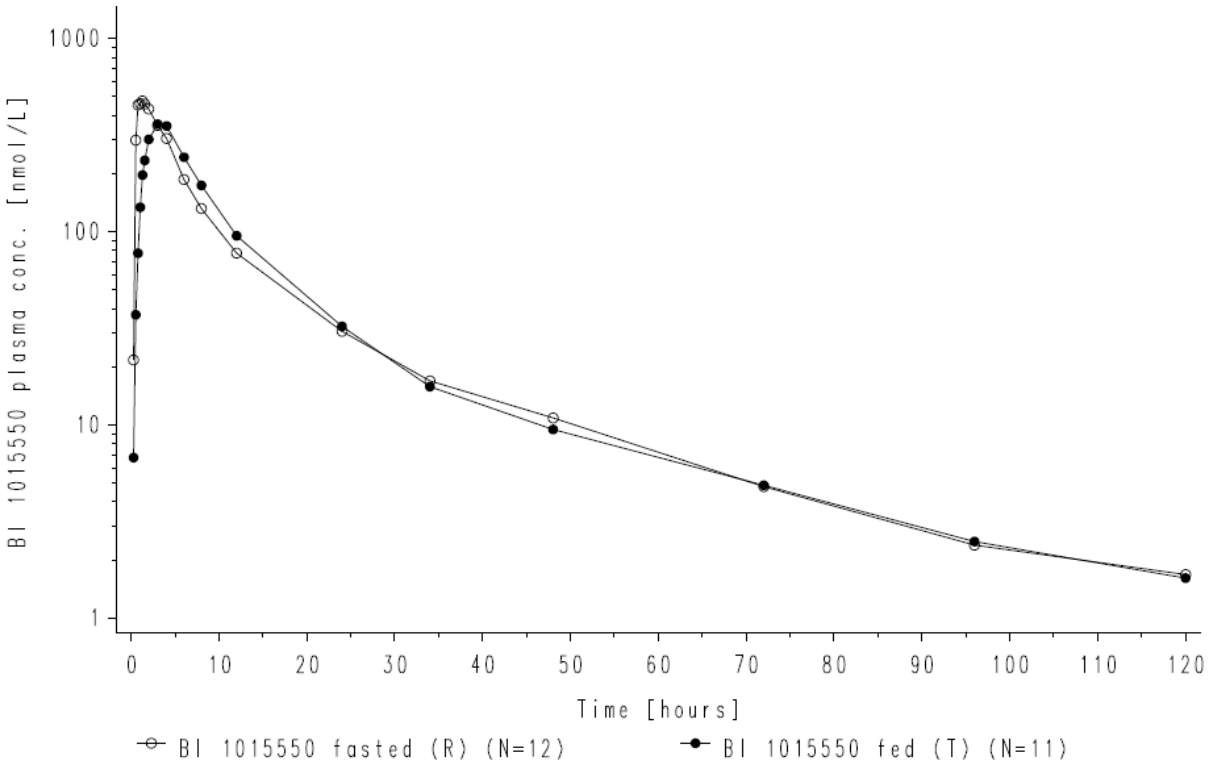
各投与期において，ネランドミラスト濃度測定用の PK 血液検体を投与 120 時間後まで採取し，キラル分離できない分析法で血漿中ネランドミラスト濃度を測定した。標準的な PK パラメータをノンコンパートメント解析（NCA）により算出した。空腹時投与に対する食後投与のネランドミラストの相対的バイオアベイラビリティは，分散分析（ANOVA）モデルを用いて C_{max} 及び AUC に基づき評価した。

結果：

本試験で治験薬の投与を受けた 12 名のうち 11 名が試験を完了したが，投与順序 R-T 群の 1 名は最初の投与期の後で中止した。この被験者では，Reference 投与の PK 項目は評価可能であったが Test 投与については評価できなかった。

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

ネランドミラスト 24 mg を単回経口投与したとき，食後投与ではネランドミラストの吸収が遅延した。空腹時投与では t_{max} の中央値が約 1.25 時間であったのに対し，食後投与では 3 時間であった（図 2.1: 1）。C_{max} は食後投与で 406 nmol/L となり，空腹時投与の 511 nmol/L より低い値を示した。他のすべての PK パラメータの幾何平均（gMean）は空腹時投与及び食後投与で同程度であった（表 2.1: 1）。



引用元：[CTD 5.3.1.1-01_1305-0020 試験_c20307414_Figure 15.6.5.3: 2]

図 2.1: 1　空腹時又は食後にネランドミラスト 24 mg を単回経口投与後のネランドミラストの幾何平均血漿中濃度－時間プロファイル（片対数軸）

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

表 2.1: 1 空腹時又は食後にネランドミラスト 24 mg を単回経口投与後のネランドミラストの PK パラメータ

PK parameter	fasted (R)			fed (T)		
	N	gMean	gCV (%)	N	gMean	gCV (%)
$AUC_{0\text{-}tz}$ [nmol·h/L]	12	4060	16.5	11	4090	19.8
$AUC_{0\text{-}\infty}$ [nmol·h/L]	12	4130	16.6	11	4160	20.5
C_{max} [nmol/L]	12	511	15.4	11	406	22.9
t_{max} [h][1]	12	1.25	(0.500-2.00)	11	3.00	(1.50-4.00)
$t_{1/2}$ [h]	12	23.9	37.1	11	24.7	42.4
CL/F [mL/min]	12	216	16.6	11	214	20.5
V_z/F [L]	12	446	41.5	11	458	42.4
MRT_{ex} [h]	12	17.0	29.8	11	17.6	27.7

1 t_{max} は，中央値及び範囲（最小値 - 最大値）を示す。
引用元：[CTD 5.3.1.1-01_1305-0020 試験_c20307414_Tables 15.6.2.1: 1 and 15.6.2.1: 2]

相対的バイオアベイラビリティの統計学的評価によると，食後投与時の $AUC_{0\text{-}tz}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$の調整済み gMean は空腹時投与と同程度であった一方で，C_{max} は食後投与で 20.9%減少した（表 2.1: 2）。AUC の Test/Reference の gMean 比の 90%信頼区間（CI）は生物学的同等性の範囲内に含まれたことから，TF I 製剤として投与したネランドミラストの総曝露量に食事は影響を及ぼさないことが示唆される。

表 2.1: 2 ネランドミラスト 24 mg を単回経口投与後のネランドミラストの曝露量を食後投与と空腹時投与とで比較したときの ANOVA 統計解析結果

PK parameter	fed (T)		fasted (R)		gMean ratio (T/R; %)	90% CI	
	n	adjusted gMean	n	adjusted gMean		Lower (%)	Upper (%)
C_{max} [nmol/L]	11	404.34	12	511.29	79.08	69.96	89.40
$AUC_{0\text{-}tz}$ [nmol·h/L]	11	4164.32	12	4057.42	102.63	98.31	107.15
$AUC_{0\text{-}\infty}$ [nmol·h/L]	11	4232.01	12	4130.32	102.46	97.85	107.29

引用元：[CTD 5.3.1.1-01_1305-0020 試験_c20307414_Table 15.5.1: 1]

結論：

ネランドミラスト（TF I 製剤）24 mg を食後に単回経口投与したとき，空腹時投与と比較してネランドミラストの総曝露量（AUC）は変化しなかったが C_{max} はやや（21%）減少した。

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

2.2 1305-0028 試験：TF II 製剤と C1 製剤とを比較する相対的バイオアベイラビリティ試験及び C1 製剤を用いた FE 試験

表題：Relative bioavailability comparison of BI 1015550 as the intended commercial formulation (iCF) versus trial formulation 2 and iCF with and without food following oral administration in healthy subjects

引用元：CTD 5.3.1.1 1305-0028 [CTD 5.3.1.1-02_1305-0028 試験_c40013550]

製剤：TF II 製剤，iCF（開発後期段階での名称は C1）製剤

用量：18 mg（TF II 製剤：6 mg 錠×3 錠，iCF［C1］製剤：18 mg 錠×1 錠）

生体分析法：キラル分離できない分析法及びキラル分離可能な分析法

ここではキラル分離可能な分析法の結果のみを報告する。

目的：

本試験の主要目的は，健康男女被験者にネランドミラストを単回経口投与したときの，TF II 製剤に対する C1 製剤の相対的バイオアベイラビリティ及び C1 製剤の PK に対する食事の影響を検討することであった。

方法：

本試験は，健康男女被験者 24 名を対象として，非盲検，ランダム化，単回投与，3 期，3 投与順，クロスオーバーデザインで実施した。各投与期に，Reference 投与（R），Test 投与 1（T1）又は Test 投与 2（T2）のいずれかを被験者に投与した。すべての被験者を 3 種類の投与順序（R-T1-T2，T1-T2-R，T2-R-T1）のうち 1 つにランダムに割り付けた。各投与期にネランドミラスト 18 mg を単回経口投与し，投与期の間には 7 日間以上のウォッシュアウト期間を設けた。

投与内容：

- 投与 T1：一晩（10 時間以上）絶食後にネランドミラスト 18 mg フィルムコート錠（C1 製剤）を 1 錠投与（空腹時）
- 投与 T2：高脂肪高カロリーの朝食摂取後にネランドミラスト 18 mg フィルムコート錠（C1 製剤）を 1 錠投与（食後）
- 投与 R：一晩（10 時間以上）絶食後にネランドミラスト 6 mg フィルムコート錠（TF II 製剤）を 3 錠投与（空腹時）

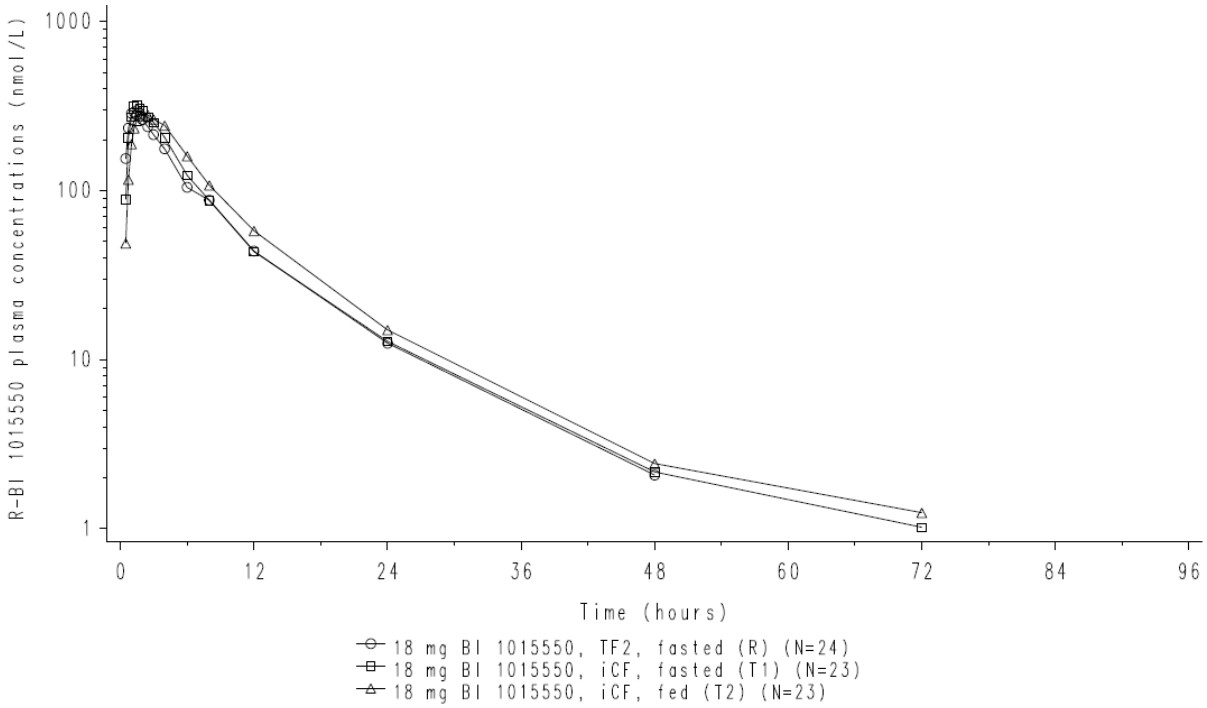
血漿中ネランドミラスト濃度測定用の PK 血液検体を，各投与期の投与 144 時間後まで採取し，キラル分離できない分析法及びキラル分離可能な分析法を用いて分析した。標準的な PK パラメータを NCA により算出した。ANOVA モデルを用い，C_{max} 及び AUC の gMean 比から，各投与間でネランドミラストの相対的バイオアベイラビリティを比較した。

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

結果：

計 24 名が試験に参加し，治験薬の投与を受けた。投与順序 1（R-T1-T2）の群の 1 名は，最初の投与期の後で中止し，その他の 23 名は試験で予定されているすべての投与を完了した。本試験に参加した 24 名の健康被験者のうち 15 名（62.5%）が男性であり 9 名（37.5%）が女性であった。

ネランドミラスト 18 mg を単回経口投与したときのネランドミラストの幾何平均血漿中濃度－時間プロファイルは 3 投与群すべてで同様であり（図 2.2: 1），最高血漿中濃度は投与後 1～1.75 時間で達した。PK パラメータ値は投与群間で同様の範囲内に含まれた（表 2.2: 1）が，TF II 製剤の空腹時投与（R）で C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}tz}$ のばらつきが大きかった。これは 1 名の被験者が極端に低い濃度（他の被験者の 1%未満）を示したためだと考えられる。この被験者の空腹時投与（R）での $AUC_{0\text{-}\infty}$は適切に評価することができなかった。



引用元：[CTD 5.3.1.1-02_1305-0028 試験_c40013550_Figure 15.6.5.2: 2]
注：C1 製剤は iCF でもある。

図 2.2: 1　ネランドミラスト 18 mg を TF II 製剤又は C1 製剤として空腹時又は食後に単回経口投与後のネランドミラストの幾何平均血漿中濃度－時間プロファイル（片対数軸）

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

表 2.2: 1 ネランドミラスト 18 mg を TF II 製剤又は C1 製剤として空腹時又は食後に単回経口投与後のネランドミラストの PK パラメータ

PK parameter	TF II-fast (R)			Formulation C1-fast (T1)			Formulation C1-fed (T2)		
	N	gMean	gCV (%)	N	gMean	gCV (%)	N	gMean	gCV (%)
$AUC_{0\text{-}tz}$ [nmol·h /L]	24	1900	197	23	2310	29.6	23	2500	26.9
$AUC_{0\text{-}\infty}$ [nmol·h /L]	23	2460	27.0	23	2340	30.0	23	2530	27.2
C_{max} [nmol/L]	24	307	166	23	352	35.4	23	319	23.8
t_{max} [h][1]	24	1.03	(0.500-1.75)	23	1.25	(0.750-3.00)	23	1.75	(1.00-4.03)
$t_{1/2}$ [h]	23	13.6	61.6	23	16.7	124	23	15.8	94.1
CL/F [mL/min]	23	271	27.0	23	285	30.0	23	264	27.2
V_z/F [L]	23	319	51.7	23	413	112	23	360	80.6
MRT_{ex} [h]	23	8.90	25.4	23	11.1	57.1	23	11.0	37.1

1 t_{max} は，中央値及び範囲（最小値 - 最大値）を示す。
引用元：[CTD 5.3.1.1-02_1305-0028 試験_c40013550_Table 15.6.2: 2]

統計学的評価によると，C1 製剤空腹時投与後の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}tz}$ の調整済み gMean は TF II 製剤投与後に比べそれぞれ 15.6%及び 22.0%高かった。一方，C1 製剤の $AUC_{0\text{-}\infty}$は TF II 製剤に比べ 4.99%低かった（表 2.2: 2）。T1/R 比の 90%CI は，$AUC_{0\text{-}\infty}$では 80.00%～125.00%の範囲内に含まれたが C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}tz}$ はこの範囲内に含まれなかった。これは，1 名で TF II 製剤投与時の曝露量が極端に低かったためと思われる。この被験者では $AUC_{0\text{-}\infty}$を適切に評価することができなかった（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}tz}$ は算出した）。濃度が極端に低値であったこの被験者を除外して製剤間比較の感度分析を実施したところ，$AUC_{0\text{-}tz}$ 及び C_{max} の調整済み gMean 比はそれぞれ 94.47%及び 92.85%となり，90%CI はいずれも 80.00%～125.00%の範囲内に含まれた（表 2.2: 3）。

表 2.2: 2 ネランドミラスト 18 mg の TF II 製剤空腹時単回経口投与（R）に対する C1 製剤空腹時投与（T1）の相対的バイオアベイラビリティに関する ANOVA 統計解析

PK parameter	Formulation C1 -fast (T1)		TF II -fast (R)		gMean ratio (T1/R; %)	90% CI	
	n	adjusted gMean	n	adjusted gMean		Lower (%)	Upper (%)
C_{max} [nmol/L]	23	354.92	24	306.94	115.63	77.64	172.22
$AUC_{0\text{-}tz}$ [nmol·h/L]	23	2316.47	24	1898.63	122.01	79.25	187.84
$AUC_{0\text{-}\infty}$ [nmol·h/L]	23	2321.41	23	2443.30	95.01	91.39	98.77

引用元：[CTD 5.3.1.1-02_1305-0028 試験_c40013550_Table 15.5.5.1: 1]

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

表 2.2: 3 **ネランドミラスト 18 mg の TF II 製剤空腹時単回経口投与（R）に対する C1 製剤空腹時投与（T1）の相対的バイオアベイラビリティに関する ANOVA 統計解析 - 濃度が極端に低値であった 1 名（外れ値）を除外した場合**

PK parameter	Formulation C1 -fast (T1)		TF II -fast (R)		gMean ratio (T1/R; %)	90% CI	
	n	adjusted gMean	n	adjusted gMean		Lower (%)	Upper (%)
C_{max} [nmol/L]	23	355.55	23	382.92	92.85	84.87	101.59
AUC_{0-tz} [nmol·h/L]	23	2287.41	23	2421.38	94.47	91.19	97.86
$AUC_{0-\infty}$ [nmol·h/L]	23	2321.41	23	2443.30	95.01	91.39	98.77

引用元：[CTD 5.3.1.1-02_1305-0028 試験_c40013550_Table 15.5.6.1: 1]

C1 製剤として投与されたネランドミラストのバイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響を統計学的に評価したとき，空腹時投与に対する食後投与の C_{max}，AUC_{0-tz}，及び $AUC_{0-\infty}$の調整済み gMean 比はそれぞれ 90.74%，108.56%，及び 108.30%であった（表 2.2: 4）。これらの主要な PK パラメータの比（T2/T1）の 90%CI がすべて 80.00%～125.00%の範囲内に含まれたことから，C1 製剤として投与したネランドミラストの曝露量（AUC 及び C_{max}）に食事は影響を及ぼさないことが示唆された。

表 2.2: 4 **ネランドミラスト 18 mg の C1 製剤空腹時単回経口投与（T1）に対する C1 製剤食後投与（T2）の相対的バイオアベイラビリティに関する ANOVA 統計解析**

PK parameter	Formulation C1 -fed (T2)		Formulation C1 -fast (T1)		gMean ratio (T2/T1; %)	90% CI	
	n	adjusted gMean	n	adjusted gMean		Lower (%)	Upper (%)
C_{max} [nmol/L]	23	321.96	23	354.81	90.74	80.82	101.87
AUC_{0-tz} [nmol·h/L]	23	2519.96	23	2321.17	108.56	104.33	112.97
$AUC_{0-\infty}$ [nmol·h/L]	23	2551.27	23	2355.74	108.30	103.90	112.89

引用元：[CTD 5.3.1.1-02_1305-0028 試験_c40013550_Table 15.5.5.2: 1]

結論：

ネランドミラスト 18 mg を空腹時単回経口投与後の血漿中曝露量は，TF II 製剤と C1 製剤の間で同程度であった。また，ネランドミラスト 18 mg を C1 製剤として食後に投与したとき，ネランドミラストの曝露量への食事の影響はなかった。したがって，ネランドミラストの C1 製剤は食事に関する制限なく投与することができる。

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

2.3 1305-0030 試験：絶対的バイオアベイラビリティ試験

表題：Investigation of pharmacokinetics and absolute oral bioavailability of BI 1015550 administered as an oral dose with an intravenous microtracer dose of [^{14}C]-BI 1015550 in healthy male volunteers

引用元：CTD 5.3.1.1 1305-0030 [CTD 5.3.1.1-03_1305-0030 試験_c41643191]

製剤：

経口投与：フィルムコート錠（C1 製剤）

静脈内投与：ネランドミラスト点滴静注用溶液（[^{14}C]標識ネランドミラスト含有）

用量：

経口投与　：18 mg（18 mg 錠×1 錠）

静脈内投与：100 µg（90 µg 非標識ネランドミラスト+ 10 µg[^{14}C]標識ネランドミラスト）/10 mL 溶液

生体分析法：[^{14}C]標識ネランドミラスト用の加速器質量分析（AMS）法

ネランドミラスト用のキラル分離できない分析法及びキラル分離可能な分析法

ここではキラル分離可能な分析法の結果のみを報告する。

目的：

本試験の主要目的は，ネランドミラストを経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティを決定することであった。

方法：

本試験は，健康男性被験者を対象として，非盲検，非ランダム化，1 期，1 群デザインで実施した。各被験者は同じ投与順序（T-R）で治験薬の投与を受けた。静脈内投与（Reference 投与，R）は，経口投与（Test 投与，T）の 1.5 時間後（t_{max} と予想される時点）に実施した。

投与内容:

- 投与 T：一晩（10 時間以上）絶食後にネランドミラスト 18 mg フィルムコート錠（C1 製剤）を 1 錠投与（空腹時）
- 投与 R：経口投与 1.5 時間後（t_{max} と予想される時点）に，ネランドミラスト（C-14）100 µg を点滴静注用溶液（10 mL）として 15 分間かけて静脈内投与

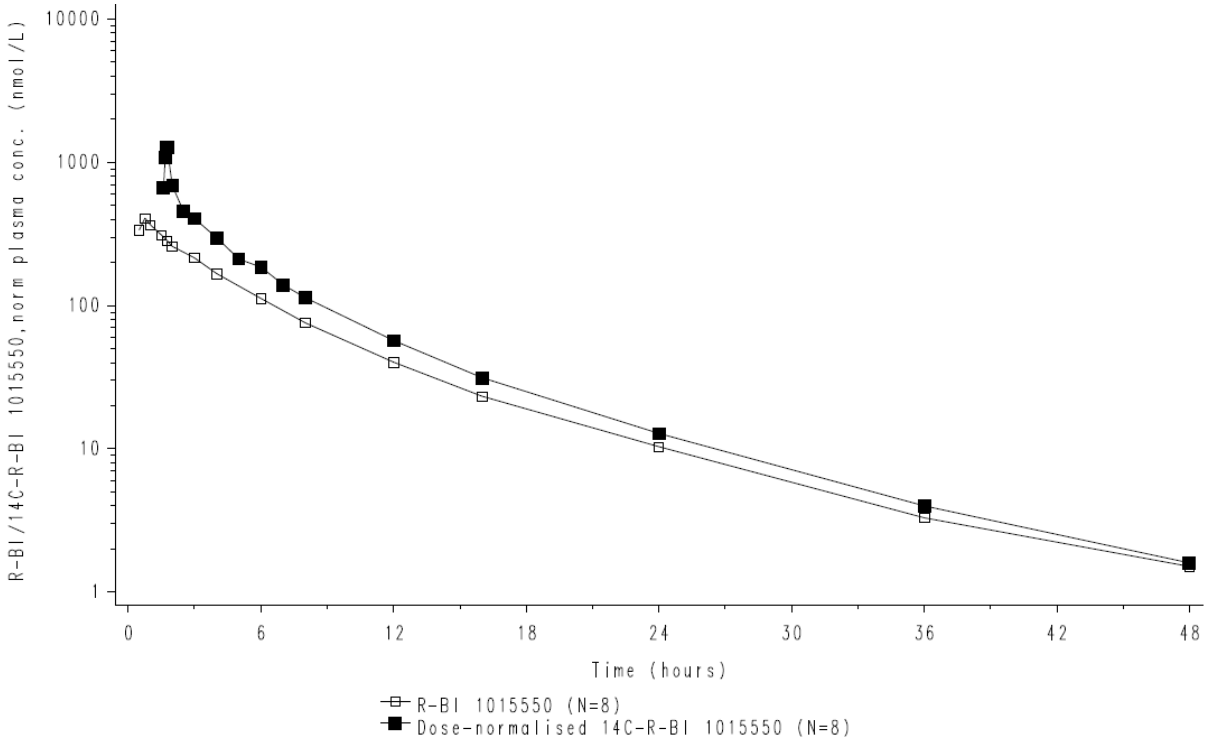
血漿中ネランドミラスト濃度測定用の PK 血液検体を，経口投与 168 時間後まで採取した。[^{14}C]標識ネランドミラスト及び総放射能定量用の血液検体を，経口投与 216 時間後（すなわち静脈内内投与 214.5 時間後）まで採取した。非標識 PK 検体をキラル分離できない分析法及びキラル分離可能な分析法で分析した。[^{14}C]標識ネランドミラスト及び総[^{14}C]放射能の濃度を AMS 法で決定した。次に，[^{14}C]標識ネランドミラスト濃度値を Bq/L から nmol/L に変換した。ネランドミラスト及び[^{14}C]標識ネランドミラストについて，標準的な PK パラメータを NCA により算出した。

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

ネランドミラストを経口投与した Test 投与（T）及びネランドミラスト（C-14）を静脈内投与した Reference 投与（R）での用量補正後の $AUC_{0-\infty}$の値を比較して，ネランドミラスト経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティを決定した。ANOVA モデルを用い, 用量補正後の $AUC_{0-\infty}$の gMean 比（T/R）及び両側 90%CI を評価した。

結果：

計 8 名が試験に参加し，試験を完了した。ネランドミラスト 18 mg を単回経口投与後のネランドミラストの幾何平均血漿中濃度－時間プロファイルと，[^{14}C]標識ネランドミラスト 10 µg を 15 分間かけて静脈内投与（経口投与 1.5 時間後に投与）後の[^{14}C]標識ネランドミラストの幾何平均血漿中濃度－時間プロファイル(比較を容易にするために[^{14}C]標識ネランドミラスト濃度は 18 mg 経口投与時の濃度に換算）は同様の推移を示した（図 2.3: 1）。



引用元：[CTD 5.3.1.1-03_1305-0030 試験_c41643191_Figure 15.6.5.2: 2]

図 2.3: 1 **ネランドミラスト 18 mg 錠を単回経口投与後のネランドミラストの幾何平均血漿中濃度－時間プロファイル及びネランドミラスト（C-14）100 µg（[^{14}C]標識ネランドミラスト 10 µg 含有）を静脈内投与後の[^{14}C]標識ネランドミラストの幾何平均血漿中濃度（経口投与量で補正）－時間プロファイル**

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

用量補正すると，経口投与時の $AUC_{0-\infty}$は静脈内投与時よりも低かった（表 2.3: 1）。用量補正後の $AUC_{0-\infty}$の比（T/R）から，ネランドミラストの経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティの gMean（gCV%）は 72.8%（12.4%）であった。用量補正後の AUC_{0-tz} でも同様の結果であった。

表 2.3: 1 ネランドミラスト 18 mg 錠を単回経口投与後のネランドミラストの PK パラメータ及びネランドミラスト（C-14）100 µg（[^{14}C]標識ネランドミラスト 10 µg#含有）を静脈内投与後の[^{14}C]標識ネランドミラストの PK パラメータ

PK parameter	N	Nerandomilast 18 mg oral tablet (T)		^{14}C-nerandomilast 10 µg i.v. infusion# (R)	
		gMean	gCV (%)	gMean	gCV (%)
$AUC_{0-\infty}$ [nmol・h/L]	8	2130	22.4	1.57	17.8
$AUC_{0-\infty,norm}$ [nmol·h /L/mg]	8	118	22.4	162	17.8
AUC_{0-tz} [nmol·h /L]	8	2100	22.0	1.55	17.7
$AUC_{0-tz,norm}$ [nmol·h /L/mg]	8	117	22.0	160	17.7
C_{max} [nmol/L]	8	442	36.6	0.709	32.1
$C_{max,norm}$ [nmol/L/mg]	8	24.5	36.6	73.1	32.1
t_{max} [h][1]	8	0.750	(0.500-1.00)	0.250	(0.167-0.250)
$t_{1/2}$ [h]	8	12.1	88.3	12.5	90.5
CL/F or CL [mL/min]	8	314	22.4	229	17.8
V_z/F or V_z [L]	8	329	79.7	247	87.3
MRT_{ex} or MRT_{in} [h]	8	8.44	34.8	6.85	32.8
V_{ss} [L]	8	-	-	93.9	32.0
F_{abs} [%]	8	72.8	12.4	-	-

実際に投与された [^{14}C]標識ネランドミラストの用量は，8 名すべてで 9.7 µg であった。
1 t_{max} は，中央値及び範囲（最小値-最大値）を示す。
引用元：[CTD 5.3.1.1-03_1305-0030 試験_c41643191_Tables 15.6.2: 2 and 15.6.2: 4]

ANOVA モデルに基づく用量補正後の $AUC_{0-\infty}$の gMean 比（T/R）の評価では，ネランドミラストを 18 mg 錠として経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは 73.15%（90%CI：67.32%, 79.48%; 表 2.3: 2）であった。

表 2.3: 2 ネランドミラスト 18 mg 錠及び[^{14}C]標識ネランドミラスト 10 µg を投与後のネランドミラストの絶対的バイオアベイラビリティに関する ANOVA 統計解析

PK parameter	Nerandomilast 18 mg oral tablet (T)		^{14}C-nerandomilast 10 µg i.v. (R)		gMean ratio (T/R; %)	90% CI	
	n	adjusted gMean	n	adjusted gMean		Lower (%)	Upper (%)
$AUC_{0-\infty,norm}$ [nmol·h /L/mg]	8	118.27	8	161.69	73.15	67.32	79.48

引用元：[CTD 5.3.1.1-03_1305-0030 試験_c41643191_Table 15.5.1: 1]

結論：

ネランドミラストを 18 mg 錠として経口投与したときのネランドミラストの絶対的バイオアベイラビリティは 73.15%であった。

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

2.4 1305-0037 試験：C1 製剤と C2 製剤とを比較した BE 試験（18 mg）

表題：Bioequivalence of the BI 1015550 high dose Formulation C2 and the BI 1015550 high dose Formulation C1 (phase 3 formulation) following oral administration in healthy subjects

引用元：CTD 5.3.1.2 1305-0037 [CTD 5.3.1.2-02_1305-0037 試験_c44398811]

製剤：C1 製剤，C2 製剤

用量：18 mg（18 mg 錠×1 錠）

生体分析法：キラル分離可能な分析法

目的：

本試験の目的は，ネランドミラスト C2 製剤とネランドミラスト C1 製剤（第 III 相試験用製剤）（いずれも 18 mg 錠）との間の生物学的同等性を示すことであった。

方法：

本試験は，健康男女被験者 64 名を対象として，非盲検，ランダム化，単回投与，2 期，2 投与順，クロスオーバーデザインで実施し，18 mg の含量で C2 製剤（Test 投与，T）を C1 製剤（Reference 投与，R）と比較した。すべての被験者を 2 種類の投与順序（T-R 又は R-T）のうち 1 つにランダムに割り付けた。各投与期にネランドミラスト 18 mg を単回投与し，投与期の間には 10 日間以上のウォッシュアウト期間を設けた。

投与内容：

- 投与 T：一晩（10 時間以上）絶食後にネランドミラスト 18 mg フィルムコート錠（C2 製剤）を 1 錠投与（空腹時）
- 投与 R：一晩（10 時間以上）絶食後にネランドミラスト 18 mg フィルムコート錠（C1 製剤）を 1 錠投与（空腹時）

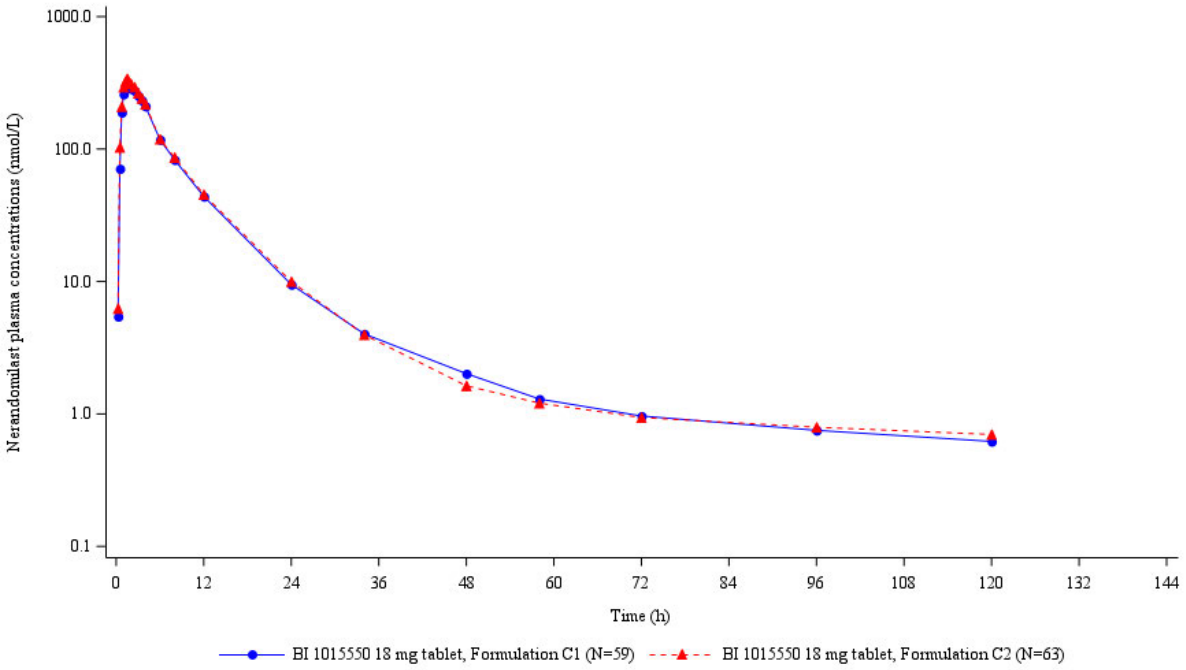
ネランドミラスト濃度測定用の PK 血液検体を，各投与期の投与 144 時間後まで採取し，キラル分離可能な分析法で分析した。標準的な PK パラメータを NCA により算出した。ANOVA モデルを用い，C_{max} 及び AUC の gMean 比（T/R）及びその 90%CI から，C1 製剤と比較した C2 製剤のネランドミラストの相対的バイオアベイラビリティを評価した。

結果：

計 64 名が試験に参加し，治験薬の投与を受けた。T-R 投与に割り付けられた被験者のうち 2 名は最初の投与期のみの参加であったため，C1 製剤（R）の PK 評価の対象外とした。また，4 名（T-R に割り付けられた 1 名と R-T に割り付けられた 3 名）は最初の投与期において正しい順序で投与されなかったため，これら 4 名の被験者では最初の投与期のデータを除外した。本試験に参加した 64 名の健康被験者のうち 33 名（52%）が男性であり 31 名（48%）が女性であった。

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

ネランドミラスト 18 mg を単回経口投与したときの幾何平均血漿中濃度－時間プロファイルは，C1 製剤と C2 製剤で同様であった（図 2.4: 1）。ネランドミラストの曝露量を表す PK パラメータ（C_{max}，AUC_{0-tz}，$AUC_{0-\infty}$）は C1 製剤と C2 製剤の間で同程度であった（表 2.4: 1）。また，t_{max}，半減期，及びクリアランスといったその他の PK パラメータについても 2 種類の製剤間で同様の範囲にあった。PK パラメータのばらつきは，C2 製剤に比べ C1 製剤の方が大きかった。



引用元：[CTD 5.3.1.2-02_1305-0037 試験_c44398811_Figure 9.6.5.2: 2]

図 2.4: 1　ネランドミラスト 18 mg を C1 製剤又は C2 製剤として空腹時単回経口投与後のネランドミラストの幾何平均血漿中濃度－時間プロファイル（片対数軸）

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

表 2.4: 1 ネランドミラスト 18 mg を C1 製剤又は C2 製剤として空腹時単回経口投与後のネランドミラストの PK パラメータ

PK parameter	Formulation C1 (R)			Formulation C2 (T)		
	N	gMean	gCV (%)	N	gMean	gCV (%)
$AUC_{0\text{-}tz}$ [nmol·h/L]	57	2160	41.8	63	2280	29.0
$AUC_{0\text{-}\infty}$ [nmol·h/L]	57	2190	41.4	63	2300	28.5
C_{max} [nmol/L]	58	370	48.2	63	418	37.5
t_{max} [h][1]	58	1.25	(0.483-3.52)	63	1.25	(0.500-4.00)
$t_{1/2}$ [h]	59	17.0	78.7	63	15.6	68.2
CL/F [mL/min]	57	306	41.4	63	290	28.5
V_z/F [L]	57	454	93.5	63	393	80.7
MRT_{ex} [h]	57	9.44	30.5	63	8.83	28.3

1 t_{max} は，中央値及び範囲（最小値-最大値）を示す。
引用元：[CTD 5.3.1.2-02_1305-0037 試験_c44398811_Table 9.6.2: 1]

$AUC_{0\text{-}tz}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ の調整済み gMean 比（T/R）はそれぞれ 105.03%及び 104.95%であり，どちらの 90%CI も生物学的同等性の範囲内（80.00%～125.00%）に含まれた（表 2.4: 2）。ネランドミラストの C_{max} は C1 製剤と C2 製剤との間で同程度であり，gMean 比は 113.32%でその 90%CI は 102.70%～125.05%であった。

表 2.4: 2 ネランドミラスト 18 mg 単回経口投与後のネランドミラストの曝露量を C1 製剤（R）と C2 製剤（T）とで比較した ANOVA 統計解析

PK parameter	Formulation C1 (R)		Formulation C2 (T)		gMean ratio (T/R; %)	90% CI	
	n	adjusted gMean	n	adjusted gMean		Lower (%)	Upper (%)
C_{max} [nmol/L]	58	368.38	63	417.47	113.32	102.70	125.05
$AUC_{0\text{-}tz}$ [nmol·h/L]	57	2166.70	63	2275.77	105.03	99.07	111.36
$AUC_{0\text{-}\infty}$ [nmol·h/L]	57	2189.77	63	2298.06	104.95	99.10	111.14

引用元：[CTD 5.3.1.2-02_1305-0037 試験_c44398811_Table 9.5.1: 1]

結論：

ネランドミラスト 18 mg を C1 製剤及び C2 製剤として単回経口投与後のネランドミラストの血漿中曝露量は同程度であったことから，ネランドミラスト 18 mg 単回経口投与後のバイオアベイラビリティが C1 製剤と C2 製剤とで同程度であることが確認された。

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

2.5 1305-0039 試験：C2 製剤を用いた FE 試験

表題：The effect of food on the pharmacokinetics of BI 1015550 (Formulation C2) following single oral dose administration in healthy subjects

引用元：CTD 5.3.1.1 1305-0039 [CTD 5.3.1.1-05_1305-0039 試験_c44423303]

製剤：C2 製剤

用量：18 mg（18 mg 錠×1 錠）

生体分析法：キラル分離可能な分析法

目的：

本試験の目的は，ネランドミラスト 18 mg 錠（C2 製剤）の PK に及ぼす食事の影響を検討することであった。

方法：

本試験は，健康男女被験者 18 名を対象として，非盲検，ランダム化，単回投与，2 期，2 投与順，クロスオーバーデザインで実施した。Test 投与（T=食後）と Reference 投与（R=空腹時）とを比較するため，すべての被験者を 2 種類の投与順序（T-R 又は R-T）にランダムに割り付けた。投与期の間に 10 日間以上のウォッシュアウト期間を設けて，ネランドミラスト 18 mg の単回経口投与を 2 回実施した。

投与内容：

- 投与 T：高脂肪高カロリーの朝食摂取後にネランドミラスト 18 mg 錠（C2 製剤）を 1 錠投与（食後）
- 投与 R：一晩（10 時間以上）絶食後にネランドミラスト 18 mg 錠（C2 製剤）を 1 錠投与（空腹時）

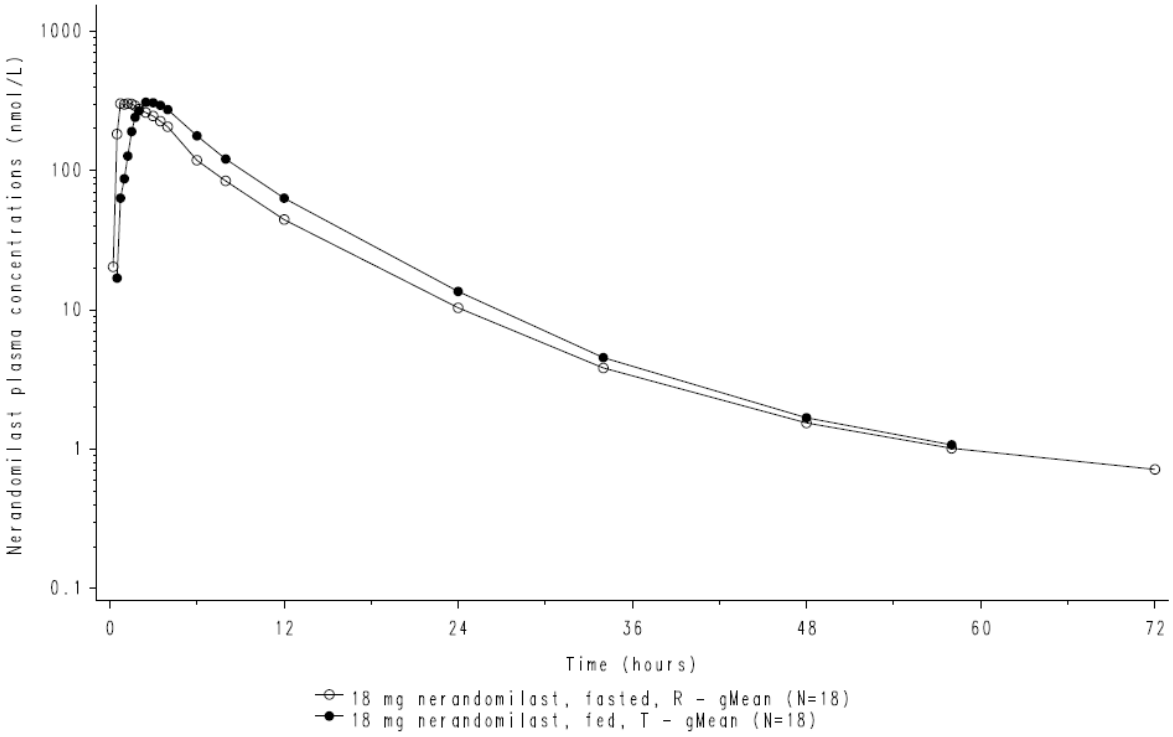
ネランドミラスト濃度測定用の PK 血液検体を，各投与期の投与 144 時間後まで採取し，キラル分離可能な分析法で分析した。標準的な PK パラメータを NCA により算出した。空腹時投与に対する食後投与のネランドミラストの相対的バイオアベイラビリティは ANOVA モデルを用いて，C_{max} 及び AUC に基づき評価した。

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

結果：

計 18 名が試験に参加し，すべての被験者が，空腹時（R）及び食後（T）の治験薬投与を予定どおり完了した。本試験に参加した 18 名の健康被験者のうち 10 名（56%）が男性であり 8 名（44%）が女性であった。

ネランドミラスト 18 mg を C2 製剤として単回経口投与したとき，幾何平均血漿中濃度－時間プロファイルは空腹時投与と食後投与で同様であった（図 2.5: 1）。食後投与ではネランドミラストの吸収が遅延し，t_{max} 中央値は空腹時投与で 0.884 時間であったのに対し食後投与では 2.25 時間であった（表 2.5: 1）。C_{max} は食後投与で 354 nmol/L となり，空腹時投与の 413 nmol/L より低い値を示した。一方，AUC は食後投与で空腹時投与よりわずかに高い値を示した。その他の PK パラメータは食後投与と空腹時投与で同様の範囲内に含まれた。



引用元：[CTD 5.3.1.1-05_1305-0039 試験_c44423303_Figure 9.6.5.2: 2]

図 2.5: 1　　ネランドミラスト 18 mg を C2 製剤として空腹時又は食後に単回経口投与後のネランドミラストの幾何平均血漿中濃度－時間プロファイル（片対数軸）

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

表 2.5: 1 ネランドミラスト 18 mg を C2 製剤として空腹時及び食後に単回経口投与後のネランドミラストの PK パラメータ

PK parameter	fasted (R)			fed (T)		
	N	gMean	gCV (%)	N	gMean	gCV (%)
$AUC_{0\text{-}tz}$ [nmol·h/L]	18	2230	33.3	18	2560	26.3
$AUC_{0\text{-}\infty}$ [nmol·h/L]	18	2240	33.1	18	2580	26.2
C_{max} [nmol/L]	18	413	56.3	18	354	21.4
t_{max} [h][1]	18	0.884	(0.500-3.00)	18	2.25	(1.00-5.98)
$t_{1/2}$ [h]	18	13.5	60.9	18	12.5	45.3
CL/F [mL/min]	18	298	33.1	18	259	26.2
V_z/F [L]	18	350	80.7	18	280	55.2
MRT_{ex} [h]	18	8.61	24.5	18	9.17	16.7

1 t_{max} は，中央値及び範囲（最小値-最大値）を示す。
引用元：[CTD 5.3.1.1-05_1305-0039 試験_c44423303_Tables 9.6.2: 1]

統計学的評価によると，ネランドミラストの C_{max} の調整済み gMean は食後投与で空腹時投与に比べ 14%減少した。ネランドミラスト総曝露量（$AUC_{0\text{-}tz}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$）は食後投与で空腹時投与に比べ 15%増加したものの，AUC の比（T/R）の 90%CI はいずれも生物学的同等性の範囲内（80.00%～125.00%）に含まれた（表 2.5: 2）ことから，C2 製剤として投与したネランドミラストの総曝露量に食事は影響を及ぼさないことが示唆される。

表 2.5: 2 ネランドミラスト 18 mg を C2 製剤として単回経口投与後のネランドミラストの曝露量を食後投与と空腹時投与とで比較したときの ANOVA 統計解析結果

PK parameter	fed (T)		fasted (R)		gMean ratio (T/R; %)	90% CI	
	n	adjusted gMean	n	adjusted gMean		Lower (%)	Upper (%)
C_{max} [nmol/L]	18	354.35	18	412.88	85.82	68.80	107.06
$AUC_{0\text{-}tz}$ [nmol·h/L]	18	2563.65	18	2225.20	115.21	106.55	124.58
$AUC_{0\text{-}\infty}$ [nmol·h/L]	18	2578.16	18	2240.58	115.07	106.38	124.46

引用元：[CTD 5.3.1.1-05_1305-0039 試験_c44423303_Table 9.5.1: 1]

結論：

ネランドミラスト 18 mg を C2 製剤として食後投与したとき，ネランドミラストの C_{max} はわずかに（14%）減少したものの，総曝露量への食事の影響はなかった。したがって，ネランドミラスト C2 製剤は食事に関する制限なく投与することができる。

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

2.6 1305-0051 試験：C1 製剤と C2 製剤とを比較した BE 試験（9 mg）

表題 : Bioequivalence of the BI 1015550 low dose Formulation C2 and the BI 1015550 low dose Formulation C1 (phase 3 formulation) following oral administration in healthy subjects

引用元：M5.3.1.2 1305-0051 [CTD 5.3.1.2-01_1305-0051 試験_c44389313]

製剤：C1 製剤，C2 製剤

用量：9 mg （9 mg 錠×1 錠）

生体分析法：キラル分離可能な分析法

目的：

本試験の目的は，ネランドミラスト C2 製剤とネランドミラスト C1 製剤（第 III 相試験用製剤）（いずれも 9 mg 錠）との間の生物学的同等性を示すことであった。

方法：

本試験は，健康男女被験者 64 名を対象として，非盲検，ランダム化，単回投与，2 期，2 投与順，クロスオーバーデザインで実施し，9 mg の含量で C2 製剤（Test 投与，T）を C1 製剤（Reference 投与，R）と比較した。すべての被験者を 2 種類の投与順序（T-R 又は R-T）のうち 1 つにランダムに割り付けた。各投与期にネランドミラスト 9 mg を単回投与し，投与期の間には 10 日間以上のウォッシュアウト期間を設けた。

投与内容：

- 投与 T：一晩（10 時間以上）絶食後にネランドミラスト 9 mg フィルムコート錠（C2 製剤）を 1 錠投与（空腹時）
- 投与 R：一晩（10 時間以上）絶食後にネランドミラスト 9 mg フィルムコート錠（C1 製剤）を 1 錠投与（空腹時）

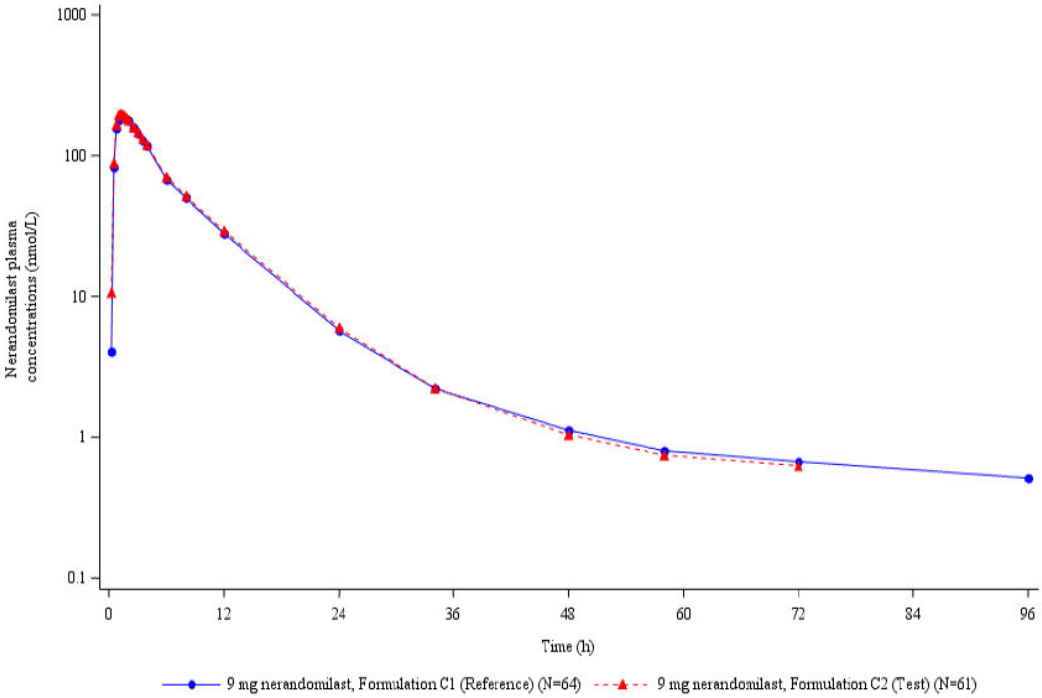
ネランドミラスト濃度測定用の PK 血液検体を，各投与期の投与 144 時間後まで採取し，キラル分離可能な分析法で分析した。標準的な PK パラメータを NCA により算出した。ANOVA モデルを用いて，C_{max} 及び AUC の gMean 比（T/R）及びその 90%CI から，C1 製剤と比較した C2 製剤のネランドミラストの相対的バイオアベイラビリティを評価した。

結果：

計 64 名が試験に参加し治験薬の投与を受けた。R-T 投与に割り付けられた 3 名は最初の投与期のみ参加したため，C1 製剤（R）の PK のみを評価対象とした。本試験に参加した 64 名の健康被験者のうち，43 名（67%）が男性であり 21 名（33%）が女性であった。

ネランドミラスト 9 mg を単回経口投与したときの幾何平均血漿中濃度－時間プロファイルは，C1 製剤と C2 製剤で同様であった（図 2.6: 1）。PK パラメータは 2 種類の製剤間で同様の範囲にあった（表 2.6: 1）。

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



引用元：[CTD 5.3.1.2-01_1305-0051 試験_c44389313_Figure 9.6.5.2: 4]

図 2.6: 1　　ネランドミラスト 9 mg を C1 製剤又は C2 製剤として空腹時単回経口投与後のネランドミラストの幾何平均血漿中濃度－時間プロファイル（片対数軸）

表 2.6: 1　　ネランドミラスト 9 mg を C1 製剤又は C2 製剤として空腹時単回経口投与後のネランドミラストの PK パラメータ

PK parameter	Formulation C1 (R)			Formulation C2 (T)		
	N	gMean	gCV (%)	N	gMean	gCV (%)
$AUC_{0\text{-}tz}$ [nmol·h/L]	64	1270	36.1	61	1320	35.9
$AUC_{0\text{-}\infty}$ [nmol·h/L]	64	1280	35.8	61	1330	35.5
C_{max} [nmol/L]	64	219	33.1	61	230	33.7
t_{max} [h][1]	64	1.00	(0.500-2.57)	61	1.00	(0.500-3.00)
$t_{1/2}$ [h]	64	10.5	64.4	61	9.20	58.1
CL/F [mL/min]	64	260	35.8	61	252	35.5
V_z/F [L]	64	236	66.7	61	200	64.6
MRT_{ex} [h]	64	8.20	20.3	61	7.86	20.2

1　t_{max} は，中央値及び範囲（最小値-最大値）を示す。

引用元：[CTD 5.3.1.2-01_1305-0051 試験_c44389313_Table 9.6.2: 1]

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

C_{max}，AUC_{0-tz}，及び $AUC_{0-\infty}$の調整済み gMean 比はそれぞれ 105.32%，103.88%，及び 103.76%であり，90%CI はすべて 80.00%～125.00%の範囲内に含まれたことから，ネランドミラスト 9 mg の経口投与において C1 製剤と C2 製剤とは生物学的に同等であった（表 2.6: 2）。

表 2.6: 2 ネランドミラスト 9 mg を単回経口投与後のネランドミラストの曝露量を C1 製剤（R）と C2 製剤（T）とで比較した ANOVA 統計解析

PK parameter	Formulation C1 (R)		Formulation C2 (T)		gMean ratio (T/R; %)	90% CI	
	n	adjusted gMean	n	adjusted gMean		Lower (%)	Upper (%)
C_{max} [nmol/L]	64	218.84	61	230.48	105.32	100.83	110.01
AUC_{0-tz} [nmol·h/L]	64	1270.92	61	1320.24	103.88	101.08	106.75
$AUC_{0-\infty}$ [nmol·h/L]	64	1284.94	61	1333.23	103.76	100.95	106.65

引用元：[CTD 5.3.1.2-01_1305-0051 試験_c44389313_Table 9.5.1: 1]

結論：

ネランドミラスト 9 mg を C1 製剤及び C2 製剤として単回経口投与後のネランドミラストの血漿中曝露量を検討した。その結果，ネランドミラスト 9 mg 単回経口投与において，C1 製剤と C2 製剤とは生物学的に同等であることを確認した。

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

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

ネランドミラストの開発過程で，経口液用粉末（PfOS），フィルムコーティングしていない IR 錠（TF I 製剤），及び IR フィルムコート錠（TF II 製剤，C1 製剤，C2 製剤）を含む種々の製剤で原薬を食後及び空腹時に経口投与した。薬剤開発の各段階で，血漿中ネランドミラスト濃度を定量する生体分析法としてキラル分離できない分析法及びキラル分離可能な分析法を用いた。したがって，開発初期にキラル分離できない分析法で得た PK データが開発後期にキラル分離可能な分析法で得た PK データと同様であることを示すため，これら 2 種類の生体分析法を比較した。

本項では，以下のネランドミラストの生物薬剤学的特性を要約する。

- 各製剤間で比較した相対的バイオアベイラビリティ
- 各製剤でのネランドミラストの曝露量に及ぼす食事の影響
- キラル分離できない分析法とキラル分離可能な分析法の PK データ比較

本項では，2 項に結果を要約した生物薬剤学的臨床試験以外の試験で得られた，ネランドミラストの生物薬剤学的特性に関するデータを示すが，これらの臨床薬理試験の説明は［CTD 2.7.2_2.3 項］に示す。各臨床試験で用いた製剤，食事の状態，及び血漿中ネランドミラスト濃度を定量した生体分析法を下の表 3: 1 に示す。

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

表 3: 1 臨床試験で用いた製剤，食事の状態，及び生体分析法の概要

Clinical Trial No., description	Study Phase, population	Dose strength	Formulation	Food status	Bioanalytical method
1305-0001 SRD	I, HVs	0.02, 0.06, 0.2, 0.6, 2, 4, 8, 16, 24 mg	Oral solution (PfOS)	Fasted	Non-chiral
1305-0002 MRD	I, HVs	1, 6 mg BID	Oral solution (PfOS)	Fasted	Non-chiral
1305-0011 SRD/MRD	I, HVs	*SRD*: 36 mg (6X6 mg), 48 mg (8X6 mg)	Tablet (TF I)	*SRD*: Fasted	Non-chiral
		MRD: 6 mg (1X6 mg), 12 mg (2X6 mg) BID		*MRD*: Fed[1]	
1305-0012 Phase Ic	Ic, IPF pts	18 mg (3X6 mg) BID	Tablet (TF I)	Fed[2]	Non-chiral
1305-0013 Phase II	II, IPF pts	18 mg (1X6 mg + 1X12 mg) BID	Tablet (TF II)	Fasted or fed	Non-chiral
1305-0014 Phase III IPF	III, IPF pts	9 mg (1X9 mg), 18 mg (1X18 mg) BID	Tablet (Formulation C1)	Fasted or fed	Non-chiral and chiral
1305-0015 DDI Itraconazole	I, HVs	6 mg (1X6 mg)	Tablet (TF I)	Fasted	Non-chiral
1305-0016 hADME	I, HVs	18 mg (17.16 mg non-labelled + 0.84 mg labelled)	(C-14) labelled oral solution	Fasted	Non-chiral
1305-0017 Japanese PK	I, HVs	12 mg (2X6 mg), 24 mg (4X6 mg)	Tablet (TF I)	Fasted	Non-chiral
1305-0020 Food effect TFI	I, HVs	24 mg (4X6 mg)	Tablet (TF I)	Fasted and fed[3]	Non-chiral
1305-0023 Phase III PPF	III, PPF pts	9 mg (1X9 mg), 18 mg (1X18 mg) BID	Tablet (Formulation C1)	Fasted or fed	Non-chiral and chiral
1305-0024 Chinese PK	I, HVs	9 mg (1X9 mg), 18 mg (1X18 mg)	Tablet (Formulation C1)	Fasted	Non-chiral and chiral
1305-0025 Renal impairment (RI)	I, HVs and subjects with RI	18 mg (1X18 mg)	Tablet (Formulation C1)	Fasted	Non-chiral and chiral
1305-0026 tQT	I, HVs	30 mg (1X18 + 2X6 mg), 48 mg (2X18 + 2X6 mg)	Tablet (Formulation C1)	Fasted	Chiral

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

表 3: 1 臨床試験で用いた製剤，食事の状態，及び生体分析法の概要（続き）

Clinical Trial No., description	Study Phase, population	Dose strength	Formulation	Food status	Bioanalytical method
1305-0027 Hepatic impairment (HI)	I, HVs and subjects with HI	18 mg (1X18 mg)	Tablet (Formulation C1)	Fasted	Chiral
1305-0028 Relative BA	I, HVs	18 mg (1X18 mg)	Tablet (TF II, Formulation C1)	Fasted and fed[3]	Non-chiral and chiral
1305-0030 absolute BA	I, HVs	18 mg (1X18 mg)	Tablet (Formulation C1)	Fasted	Non-chiral and chiral
		100 µg (90 µg non-labelled + 10 µg labelled)	(C-14) labelled i.v. infusion solution	Fasted	AMS
1305-0033 DDI midazolam	I, HVs	18 mg (1X18 mg) BID	Tablet (Formulation C1)	Fasted or fed	Non-chiral and chiral
1305-0034 DDI effect on NIN and PIR	I, HVs	18 mg (1X18 mg) BID	Tablet (Formulation C1)	Fed[2]	Chiral
1305-0037 BE 18 mg	I, HVs	18 mg (1X18 mg)	Tablet (Formulation C1, C2)	Fasted	Chiral
1305-0038 Japanese PK (chiral)	I, HVs	9 mg (1X9 mg), 18 mg (1X18 mg)	Tablet (Formulation C1)	Fasted	Non-chiral and chiral
1305-0039 Food effect C2	I, HVs	18 mg (1X18 mg) BID	Tablet (Formulation C2)	Fasted and fed[3]	Chiral
1305-0051 BE 9 mg	I, HVs	9 mg (1X9 mg)	Tablet (Formulation C1, C2)	Fasted	Chiral
1305-0113 DDI Bosentan	I, HVs	18 mg (1X18 mg)	Tablet (Formulation C1)	Fasted	Chiral
1305-0119 DDI Carbamazepine	I, HVs	18 mg (1X18 mg)	Tablet (Formulation C1)	Fasted	Chiral

1 1305-0011 試験は中等度脂肪食を摂取させている。
2 1305-0012 試験及び 1305-0034 試験では標準的な食事を摂取させている。
3 1305-0020 試験，1305-0028 試験及び 1305-0039 試験では高脂肪高カロリー食を摂取させている。
AMS：加速器質量分析，BA：バイオアベイラビリティ，BE：生物学的同等性，BID：1 日 2 回，DDI：薬物相互作用，hADME：放射標識化合物のヒトにおける吸収，分布，代謝，排泄，HVs：健康被験者，IPF pts：特発性肺線維症患者，i.v.：静脈内，MRD：反復漸増投与，NIN：ニンテダニブ，PfOS：経口液用粉末，PIR：ピルフェニドン，PK：薬物動態，PPF pts：進行性肺線維症患者，SRD：単回漸増投与，tQT：thorough QT 試験

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

3.1 製剤間の相対的バイオアベイラビリティ

初期臨床試験用として用量を柔軟に調整できる経口液剤を開発したが，ネランドミラストの臨床開発期間を通じて，経口錠として開発した IR 錠を使用した。初期第 I 相試験では，フィルムコーティングしていない IR 錠（TF I 製剤）を使用した。第 II 相試験用に，IR フィルムコート錠（TF II 製剤）を開発した。その後，IR フィルムコート錠である C1 製剤を開発し，第 III 相有効性及び安全性試験，並びに薬物間相互作用（DDI）試験，tQT 試験，及び特別な集団を対象とした試験などの後期第 I 相試験に使用した。また，C1 製剤の[redacted]フィルムコート錠である C2 製剤を市販予定である。各試験で使用した製剤の概要を表 1.2: 1 及び表 3: 1 に示す。

ネランドミラストの曝露量に及ぼす製剤の影響を 3 つの相対的バイオアベイラビリティ/BE 試験で評価した。これらの結果については 2.2 項，2.4 項，及び 2.6 項を参照されたい。

- 1305-0028 試験，TF II 製剤と C1 製剤とを比較する相対的バイオアベイラビリティ試験
- 1305-0037 試験，C1 製剤と C2 製剤とを比較する BE 試験（18 mg 錠）
- 1305-0051 試験，C1 製剤と C2 製剤とを比較する BE 試験（9 mg 錠）

各製剤を用いた上記以外の試験から得られた PK 曝露パラメータを試験間で比較し，ネランドミラストの曝露に及ぼす製剤の影響をさらに評価した。48 mg までの用量で単回投与したときの PK の線形性が示されている（［CTD 2.7.2_ 3.1.1.1 項］参照）ことから，用量補正後の PK パラメータを製剤間の比較に利用した。この試験間比較にあたり，薬剤の開発段階により生体分析法が異なる点を考慮した。キラル分離可能な分析法による PK データは，TF II 製剤，C1 製剤，及び C2 製剤を用いた後期第 I 相試験からのみ得られた。キラル分離できない分析法による PK データは，PfOS 製剤，TF I 製剤，TF II 製剤，及び C1 製剤（C2 製剤以外）を使用した初期第 I 相試験から得られた。キラル反転の生じる程度は製剤に依存しないと予想されるため（［CTD 2.7.2_ 3.1.2 項］参照），キラル分離できない分析法で得た曝露データを用いた比較でも妥当であると考えられる。経口錠間の比較（3.1.1 項）では主にキラル分離可能な分析法による PK データに焦点をおいた。一方，経口錠と経口液剤の比較については，PfOS 製剤で利用可能な PK データがキラル分離できない分析法によるものしかなかったことから，キラル分離できない分析法で測定した PK データに基づき実施している（3.1.2 項）。

3.1.1 経口錠間の相対的バイオアベイラビリティ

ネランドミラスト IR 錠として，TF I 製剤，TF II 製剤，C1 製剤，及び C2 製剤の 4 種類が開発された。TF II 製剤は第 II 相 proof of concept 試験（1305-0013 試験）で使用された。C1 製剤は第 III 相有効性及び安全性試験（1305-0014 試験及び 1305-0023 試験）で使用されたが，C2 製剤を市販予定である。TF I 製剤が使用された初期第 I 相試験では PK 検体をキラル分離できない分析法のみで分析していたため，直接比較に使用できる，キラル分離可能な分析法で得られた曝露量を表す PK データは存在しない。TF II 製剤，C1 製剤，及び C2 製剤の間の曝露量の比較にはキラル分離可能な分析法で測定した PK データを用いた。

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

TF II 製剤と C1 製剤（どちらも 18 mg 含量）との間のネランドミラスト曝露量の比較は 1305-0028 試験で実施しており，曝露量が同程度であることが明らかにされている（2.2 項）。C1 製剤と C2 製剤は，それぞれ 18 mg 及び 9 mg の含量で空腹時投与された 1305-0037 試験（2.4 項）及び 1305-0051 試験（2.6 項）において，同程度のバイオアベイラビリティを示した。また，試験間比較に基づくと，これら 3 種類の IR 錠（TF II 製剤，C1 製剤，C2 製剤）の間でネランドミラストの曝露量は同程度であった（表 3.1.1: 1 及び図 3.1.1: 1）。

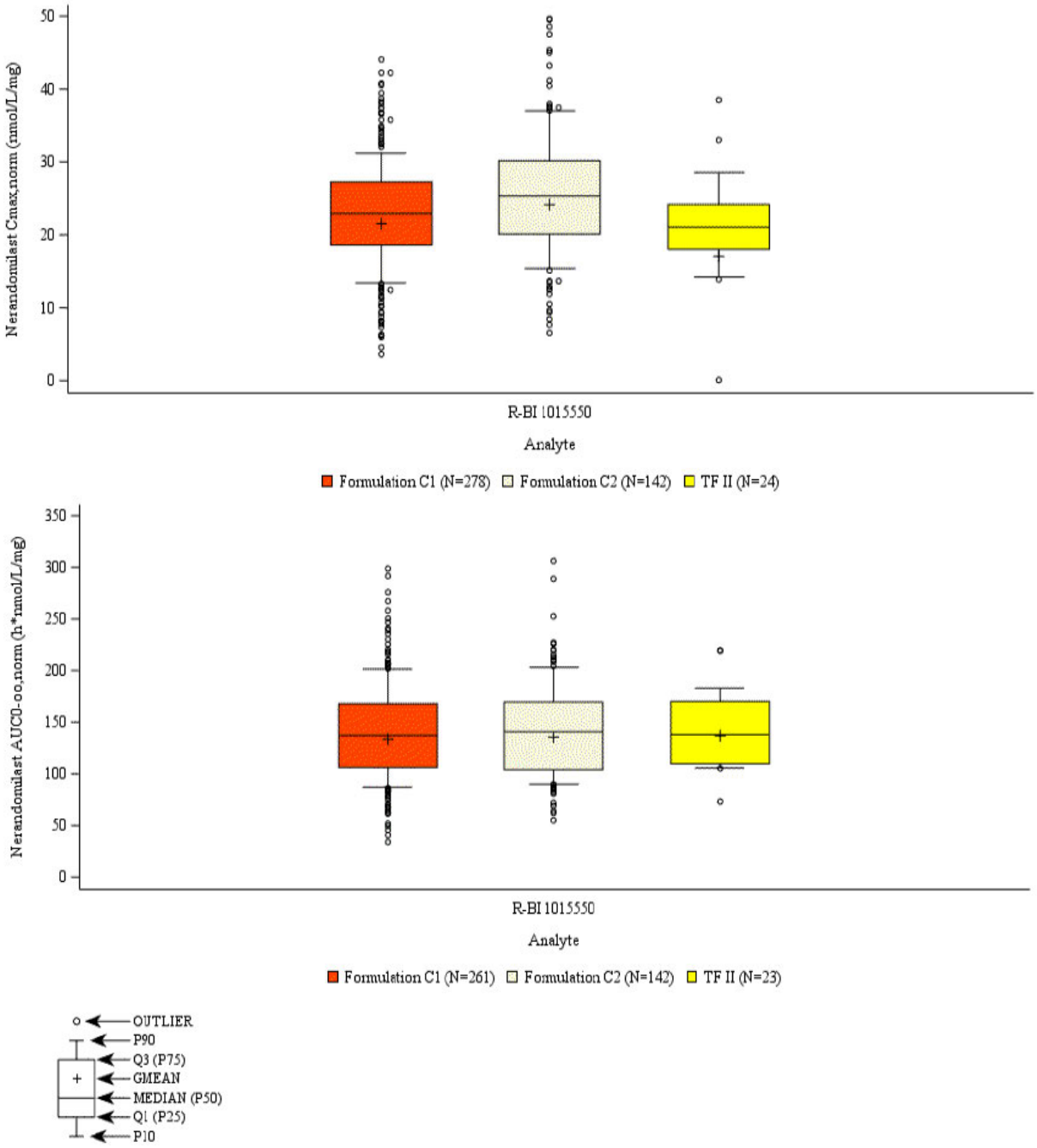
表 3.1.1: 1　　ネランドミラストを TF II 製剤，C1 製剤，及び C2 製剤として空腹時単回経口投与後の用量補正後の PK パラメータの gMean（gCV%）の試験間比較

Trial No.	1305-0028 (N=24)		1305-0037 (N=63)		1305-0051 (N=64)	
Formulations	TF II	Formulation C1	Formulation C1	Formulation C2	Formulation C1	Formulation C2
Dose	18 mg	18 mg	18 mg	18 mg	9 mg	9 mg
$AUC_{0\text{-}tz}$ [nmol･h/L]	1900 (197)	2310 (29.6) [2]	2160 (41.8) [3]	2280 (29.0)	1270 (36.1)	1320 (35.9) [5]
$AUC_{0\text{-}tz,norm}$ [nmol･h/L/mg]	105 (197)	128 (29.6) [2]	120 (41.8) [3]	127 (29.0)	141 (36.1)	146 (35.9) [5]
$AUC_{0\text{-}\infty}$ [nmol･h/L]	2460 (27.0)[2]	2340 (30.0) [2]	2190 (41.4) [3]	2300 (28.5)	1280 (35.8)	1330 (35.5) [5]
$AUC_{0\text{-}\infty,norm}$ [nmol･h/L/mg]	137 (27.0)[2]	130 (30.0) [2]	121 (41.4) [3]	128 (28.5)	143 (35.8)	148 (35.5) [5]
C_{max} [nmol/L]	307 (166)	352 (35.4) [2]	370 (48.2) [4]	418 (37.5)	219 (33.1)	230 (33.7) [5]
$C_{max,norm}$ [nmol/L/mg]	17.1 (166)	19.6 (35.4) [2]	20.5 (48.2) [4]	23.2 (37.5)	24.3 (33.1)	25.5 (33.7) [5]
t_{max} [h][1]	1.03 (0.500-1.75)	1.25 (0.750-3.00) [2]	1.25 (0.483-3.52) [4]	1.25 (0.500-4.00)	1.00 (0.500-2.57)	1.00 (0.500-3.00) [5]

1　t_{max} は，中央値及び範囲（最小値-最大値）を示す。
2　N = 23
3　N = 57
4　N = 58
5　N = 61

引用元：[CTD 5.3.1.1-02_1305-0028 試験_c40013550_Table 15.6.2: 2]; [CTD 5.3.5.3-01_c44620760, Table 1.2.2.1]; [CTD 5.3.1.2-02_1305-0037 試験_c44398811_Table 9.6.2: 1]; [CTD 5.3.1.2-01_1305-0051 試験_c44389313_Table 9.6.2: 1]

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



引用元：[CTD 5.3.5.3-01_c44620760_Figures 1.2.4.5 and 1.2.4.6]

図 3.1.1: 1　　TF II 製剤，C1 製剤，及び C2 製剤の用量補正後の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の比較（対象とした試験：1305-0025，1305-0026，1305-0027，1305-0028，1305-0030，1305-0033，1305-0037，1305-0039，1305-0051）

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

TF I 製剤はキラル分離できない分析法を利用した初期臨床試験でのみ使用されたため，キラル分離可能な分析法で PK 検体を分析したその他の製剤と直接比較することはできない。ただし，PfOS 製剤，TF I 製剤，TF II 製剤，及び C1 製剤を使用した第 I 相試験においてキラル分離できない分析法で得られたデータを比較したところ，ネランドミラストの曝露量は TF I 製剤，TF II 製剤，及び C1 製剤の間でも同程度であった（図 3.1.2: 1）。

総じて，ネランドミラストの経口錠は，製剤が一部変更されているにもかかわらず，曝露量に関して同様の PK を示した。

3.1.2 経口錠と経口液剤との間の相対的バイオアベイラビリティ

経口液剤と経口錠との *in vivo* PK の比較に焦点をあてた相対的バイオアベイラビリティ試験及び生物学的同等性試験は実施しなかった。経口液剤（PfOS 製剤）と経口錠（TF I 製剤，TF II 製剤，C1 製剤）の曝露量を表す PK データを試験間比較により評価した。PfOS 製剤は最初期の臨床試験（1305-0001 SRD 試験及び 1305-0002 MRD 試験）でのみ使用され，これらの試験では PK 検体の分析にキラル分離できない分析法が使用された。しかし，臨床開発後期に生体分析法がキラル分離できない分析法からキラル分離可能な分析法に切り替えられたため，C2 製剤を使用した試験では PK 検体の分析にキラル分離できない分析法は使用されなかった。したがって，キラル分離できない分析法で測定した PK データを用い，PfOS 製剤，TF I 製剤，TF II 製剤，及び C1 製剤の間で曝露量を比較した。キラル反転の生じる程度は製剤に依存しないと予想されるため（［CTD 2.7.2_ 3.1.2 項］参照），キラル分離できない分析法で測定した PK データの比較結果を，キラル分離可能な分析法で測定したネランドミラスト曝露量に外挿可能と考えた。

PfOS 製剤と同一用量で PK 特性を比較できるのは TF I 製剤のみである。PfOS 製剤とその他の経口錠（TF II 製剤及び C1 製剤）とを比較する場合，ネランドミラストの PK が用量比例性を示す（［CTD 2.7.2_ 3.1.1.1 項］参照）ことに基づき，用量補正後の曝露量を表すパラメータ（$C_{max,norm}$ 及び $AUC_{0-\infty,norm}$ など）を使用して評価する。

PfOS 製剤と TF I 製剤の比較

PfOS 製剤及び TF I 製剤としてネランドミラスト投与後の曝露量を比較するため，健康被験者を対象とした 4 つの第 I 相試験（1305-0001 SRD 試験，1305-0002 MRD 試験，1305-0015 イトラコナゾールとの DDI 試験，及び 1305-0020 TF I 製剤を用いた FE 試験）で得られた 2 用量（6 mg 及び 24 mg）の血漿中濃度データを用いて試験間比較を行った。具体的には，MRD 試験（1305-0002 試験）においてネランドミラスト（初回用量 6 mg）を PfOS 製剤として投与したときの PK パラメータを，イトラコナゾールとの DDI 試験（1305-0015 試験）の Reference 投与期においてネランドミラスト 6 mg を TF I 製剤として投与したときの PK パラメータと比較した。また，SRD 試験（1305-0001 試験）においてネランドミラスト 24 mg を PfOS 製剤として投与したときの PK パラメータを，FE 試験（1305-0020 試験）においてネランドミラスト 24 mg を TF I 製剤として空腹時投与したときの PK パラメータと比較した。

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

PfOS 製剤及び TF I 製剤を用いた 4 つの臨床試験で得た曝露量データを 2 用量（6 mg 及び 24 mg）で試験間比較したところ，2 用量ともに，2 製剤間で曝露量を表すパラメータに大きな差はなかった（表 3.1.2: 1）。また，用量補正後の PK パラメータの比較でも，検討したすべての用量で PfOS 製剤と TF I 製剤との間で同程度の値であった（図 3.1.2: 1）。

表 3.1.2: 1　PfOS 製剤又は TF I 製剤として空腹時単回経口投与したネランドミラストの PK パラメータ（一部）の gMean（gCV%）比較

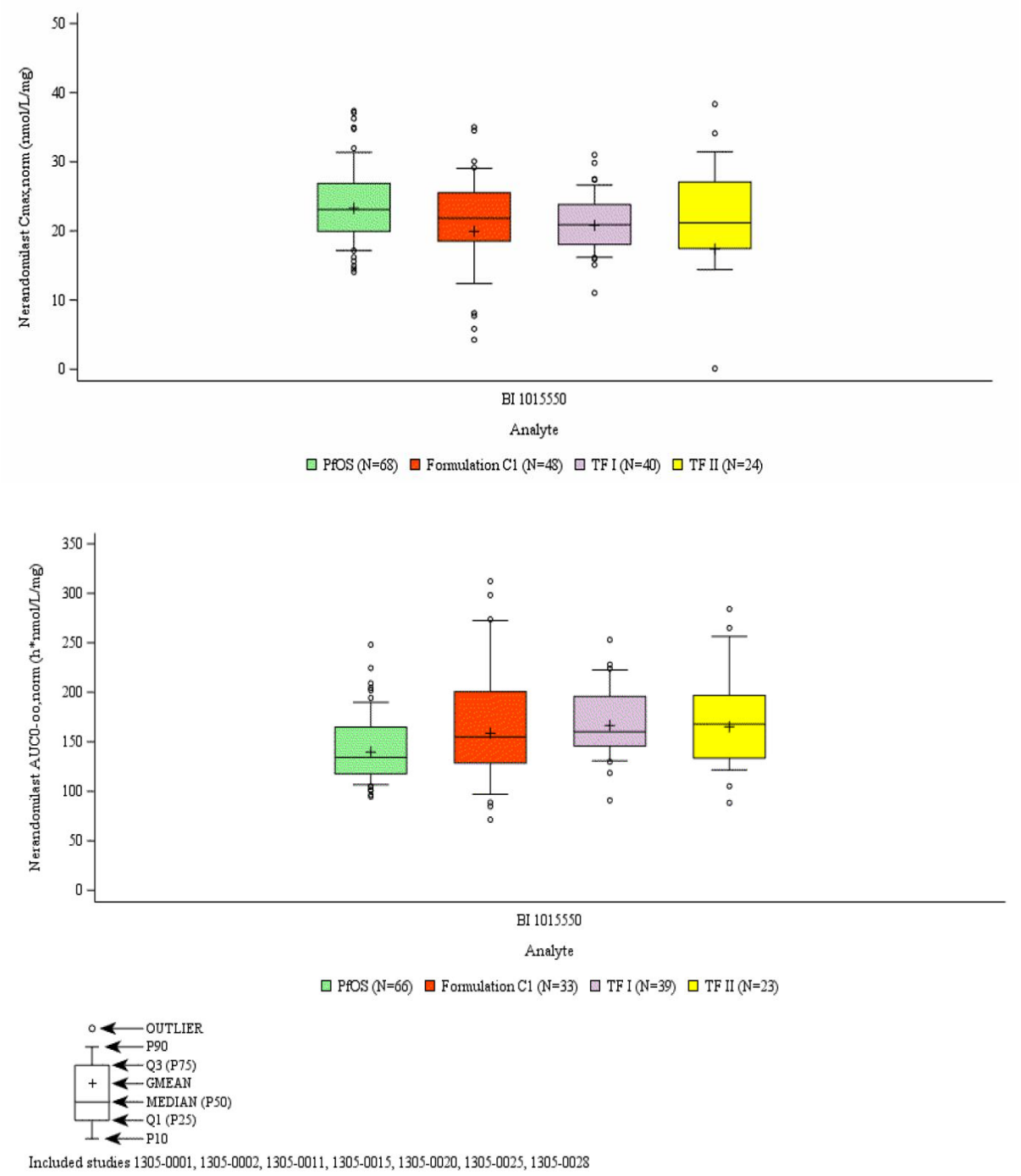
Clinical trial No.	1305-0002 (N=9)	1305-0015 (N=16)	1305-0001 (N=6)	1305-0020 (N=12)
Formulation	PfOS	TF I	PfOS	TF I
Dose	6 mg	6 mg	24 mg	24 mg
$AUC_{0-\infty}$ [nmol·h/L]	958 (20.9)	952 (26.6)	3650 (22.6)	4130 (16.6)
$AUC_{0-\infty,norm}$ [nmol·h /L/mg]	160 (20.9)	159 (26.6)	152 (22.6)	172 (16.6)
C_{max} [nmol/L]	133 (14.9)	127 (26.0)	542 (12.1)	511 (15.4)
$C_{max,norm}$ [nmol/L/mg]	22.1 (14.9)	21.2 (26.0)	22.6 (12.1)	21.3 (15.4)
t_{max} [h][1]	0.75 (0.500-1.50)	0.875 (0.500 -1.25)	1.00 (1.00-1.50)	1.25 (0.500 -2.00)

1　t_{max} は，中央値及び範囲（最小値-最大値）を示す。
注：表中の値は，キラル分離できない分析法による結果を示している。
引用元：[CTD 5.3.3.1-01_1305-0001 試験_U13-1792_Table 15.6.2.1: 9]; [CTD 5.3.3.1-02_1305-0002 試験_c02191718_Table 15.6.2.1: 3]; [CTD 5.3.3.4-01_1305-0015 試験_c24902949_Table 15.6.2.1:1]; [CTD 5.3.1.1-01_1305-0020 試験_c20307414_Table 15.6.2.1: 1]

PfOS 製剤とその他の経口錠（TF II 製剤及び C1 製剤）との比較

PfOS 製剤とその他の経口錠との比較は，1305-0001 試験（PfOS 製剤を用いた SRD 試験），1305-0002 試験（PfOS 製剤を用いた MRD 試験），1305-0011 試験（TF I 製剤を用いた SRD/MRD 試験），1305-0015 試験（TF I 製剤を用いたイトラコナゾールとの DDI 試験，Reference 投与期のみ），1305-0020 試験（TF I 製剤を用いた FE 試験，Reference 投与期のみ），1305-0025 試験（C1 製剤を用いた腎機能障害患者対象試験，健康被験者のデータのみを使用），1305-0028 試験（相対的バイオアベイラビリティ試験，TF II 製剤の空腹時投与及び C1 製剤の空腹時投与データのみを使用），1305-0033 試験（C1 製剤を用いたミダゾラムとの DDI 試験，test treatment 期の初回投与のデータのみを使用）から得た，用量補正後の C_{max} 及び AUC の試験間比較に基づき実施した。用量補正後の曝露量を表す PK パラメータは各製剤間で同程度であった（図 3.1.2: 1）ことから，PfOS 製剤とその他の経口 IR 錠（TF II 製剤及び C1 製剤）との間でネランドミラストの曝露量に顕著な製剤の影響はないことが示唆される。

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



注：図中の値は，キラル分離できない分析法による結果を示している。
引用元：[CTD 5.3.5.3-01_c44620760_Figures 1.1.4.5 and 1.1.4.6]

図 3.1.2: 1　PfOS 製剤，TF I 製剤，TF II 製剤，及び C1 製剤の用量補正後の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の試験間比較（対象とした試験：1305-0001 試験，1305-0002 試験，1305-0011 試験，1305-0015 試験，1305-0020 試験，1305-0025 試験，1305-0028 試験，1305-0033 試験）

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

3.1.3 *In vitro* 溶出性プロファイルの比較

BE 試験である 1305-0037 試験（18 mg）及び 1305-0051 試験（9 mg）の実施に先立って，生物学的同等性試験を補完する *in vitro* 溶出性試験を実施した。両含量ともに，[redacted] 分時点で[redacted] 製剤の溶出が[redacted] 製剤よりも遅かったものの，[redacted] 分後の溶出率は同じ範囲（[redacted]）にあった（図 3.1.3: 1 及び図 3.1.3: 2）。*In vitro* 溶出プロファイルに差があったにもかかわらず，18 mg 錠を用いた 1305-0037 試験及び 9 mg 錠を用いた 1305-0051 試験の臨床試験結果から，ネランドミラストの全身曝露量は C1 製剤と C2 製剤とで同様であることが示された（2.4 項及び 2.6 項）。

[redacted]

図 3.1.3: 1 1305-0051 試験で用いた C1 製剤及び C2 製剤（含量 9 mg）の溶出性プロファイル比較：QC 法

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



図 3.1.3: 2　1305-0037 試験で用いた C1 製剤及び C2 製剤（含量 18 mg）の溶出性プロファイル比較：QC 法（y 軸のエラーバーは 95%信頼区間を示す）

また，初期の製剤（TF I 製剤，TF II 製剤，及び C1 製剤）の溶出プロファイルも比較し［CTD 3.2.P.2-01_2.3.3 項］に示す。これらの製剤間で *in vitro* 溶出性プロファイルにいくらか差があるものの，試験間比較に基づくと，これらの製剤を用いたときのネランドミラストの *in vivo* 曝露量は同等であった（図 3.1.2: 1）。

なお，1.2.2.3.1 項に記載したとおり，C1 製剤及び C2 製剤それぞれの 9 mg 錠と 18 mg 錠との間では，「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」（令和 2 年 3 月 19 日薬生薬審発 0319 第 1 号）別紙 1「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」及び別紙 2「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に従って生物学的同等性が確認されている。

3.1.4　製剤の影響に関する総合的な結論

ネランドミラストの 4 種類の IR 錠（TF I 製剤，TF II 製剤，C1 製剤，C2 製剤）の間で全身曝露量は同程度であった。また，ネランドミラストの PK は経口液剤と経口錠とで同様であった。

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

3.2 食事の影響

ネランドミラストの曝露量に及ぼす食事の影響について，TF I 製剤，C1 製剤，及び C2 製剤を用いてそれぞれ 1305-0020 試験，1305-0028 試験，及び 1305-0039 試験で検討した。空腹時又は食後に投与されたネランドミラストの相対的バイオアベイラビリティに関する統計解析結果を表 3.2: 1 に要約する。1305-0020 試験は 24 mg の用量で実施したが，ネランドミラストの用量比例性が既に確立されている（［CTD 2.7.2_3.1.1.1 項］参照）ことから，その結果を 9 mg 及び 18 mg の用量にも外挿可能と考えた。これら 3 つの食事の影響試験では一貫して，ネランドミラストを高脂肪高カロリー食摂取後に投与したとき，空腹時投与に比べ C_{max} がわずかに減少したが AUC はわずかに増加した。ただし，それぞれ異なる IR 錠を用いた食事の影響試験 3 つすべてで AUC の gMean 比の 90%CI は 80%～125%の範囲内に含まれたことから，製剤に関係なく，食事はネランドミラストの総曝露量に対し影響を及ぼさないことが示唆される。C_{max} のわずかな減少は臨床的に問題とならないと考えられる。したがって，ネランドミラストは食事に関する制限なく投与することができる。

表 3.2: 1 ネランドミラストを食後及び空腹時に単回経口投与後の相対的バイオアベイラビリティに関する統計解析結果

Clinical Trial No.	Formulation	Dose	PK parameter	gMean ratio (%)	90% CI for gMean ratio	
					Lower (%)	Upper (%)
1305-0020	TF I	24 mg	C_{max}	79.08	69.96	89.40
			AUC_{0-tz}	102.63	98.31	107.15
			$AUC_{0-\infty}$	102.46	97.85	107.29
1305-0028	Formulation C1	18 mg	C_{max}	90.74	80.82	101.87
			AUC_{0-tz}	108.56	104.33	112.97
			$AUC_{0-\infty}$	108.30	103.90	112.89
1305-0039	Formulation C2	18 mg	C_{max}	85.82	68.80	107.06
			AUC_{0-tz}	115.21	106.55	124.58
			$AUC_{0-\infty}$	115.07	106.38	124.46

引用元：[CTD 5.3.1.1-01_1305-0020 試験_c20307414_Table 15.5.1: 1], [CTD 5.3.1.1-02_1305-0028 試験_c40013550_Table 15.5.5.2: 1], [CTD 5.3.1.1-05_1305-0039 試験_c44423303_Table 9.5.1: 1]

TF I 製剤を用いて食事の影響を検討した 1305-0020 試験及び C1 製剤を用いて検討した 1305-0028 試験の結果に基づき，第 II 相試験及び第 III 相ピボタル試験では，食事に関係なくネランドミラストを服用するよう患者に指導した。C2 製剤を用いて食事の影響を検討した 1305-0039 試験の結果及び第 III 相試験でネランドミラストを食事に関係なく投与した事実に基づき，添付文書では，食事に関する制限なくネランドミラストを服用するよう患者に指導する予定である。

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

得られたデータすべてを総合すると，製剤の種類を問わず，食事はネランドミラストの曝露量に対し臨床的に問題となる影響を及ぼさない。したがって，ネランドミラストは食事に関する制限なく投与可能であると結論する。

3.3 キラル分離できない分析法とキラル分離可能な分析法とのデータ比較

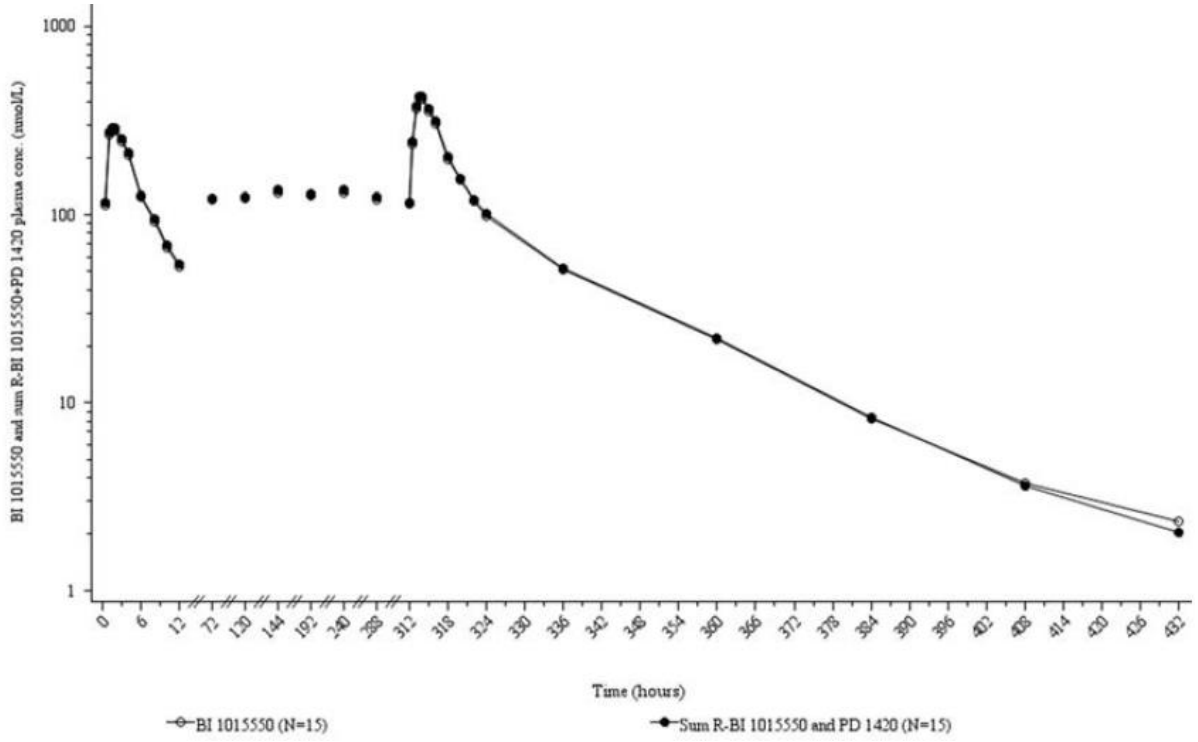
1.4.1 項で先述したとおり，ネランドミラストの臨床開発期間中に血漿中ネランドミラスト濃度定量に使用した生体分析法は 2 種類あった（開発初期にはキラル分離できない分析法，開発後期にはキラル分離可能な分析法を使用した）。

キラル分離可能な分析法及びキラル分離できない分析法で得られた PK データが同様であることを示すため，複数の試験（1305-0014 試験，1305-0023 試験，1305-0024 試験，1305-0025 試験，1305-0028 試験，1305-0030 試験，1305-0033 試験，及び 1305-0038 試験）でキラル分離できない分析法とキラル分離可能な分析法の両方を用いた。このうちすべての第 I 相試験で，単回投与後において（1305-0024 試験，1305-0025 試験，1305-0028 試験，1305-0030 試験，及び 1305-0038 試験）又は反復投与後の定常状態において（1305-0033 試験），PK 検体を頻回採取した。第 III 相試験（1305-0014 試験及び 1305-0023 試験）では PK 検体をスパースサンプリングした。

開発後期段階で実施した第 I 相試験（1305-0024 試験，1305-0030 試験，1305-0033 試験，及び 1305-0038 試験）では，キラル分離可能な分析法を用いて *R*-エナンチオマー（ネランドミラスト）と *S*-エナンチオマー（ネランドミラストの代謝物）の血漿中濃度を区別して測定した。これらの試験で得られた血漿検体を，キラル分離できない分析法（エナンチオマー選択性はなく，両エナンチオマーを併せて測定）でも測定した。これらの試験で，*R*-エナンチオマー及び *S*-エナンチオマー（キラル分離可能な分析法を用いて個別に測定）の合計の血漿中濃度－時間プロファイルを，ネランドミラストとその *S*-エナンチオマーの混合物（キラル分離できない分析法を用いて併せて測定）の血漿中濃度－時間プロファイルと比較した。その比較結果（1305-0033 試験）を図 3.3: 1 に示す（1305-0024 試験及び 1305-0030 試験での比較結果は付録 5.2 の図 5.2: 1 及び図 5.2: 2 に示す）。

総じて，各試験でネランドミラストの単回投与及び反復投与の両方において，キラル分離できない分析法で測定したネランドミラスト及びその *S*-エナンチオマーの曝露量は，キラル分離可能な分析法で別々に測定した *R*-エナンチオマーと *S*-エナンチオマーの濃度の合計と一致した。この結果に基づくと，PK 検体をキラル分離できない分析法で測定した開発初期の試験の PK 結果を，キラル分離可能な分析法で測定した開発後期の試験の PK 結果と同様であると考察することは妥当と考えられた。

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



引用元：[CTD 5.3.3.4-02_1305-0033 試験_c40607236_Figure 15.6.5.2: 30]

図 3.3: 1 ネランドミラスト 18 mg を単回及び 1 日 2 回反復経口投与後の，ネランドミラストとその *S*-エナンチオマーの混合物（キラル分離できない分析法を用いて併せて測定）及び *R*-エナンチオマーと *S*-エナンチオマー（キラル分離可能な分析法を用いて個別に測定）の合計の幾何平均血漿中濃度－時間プロファイル（1305-0033 試験，片対数軸）

3.4 生物薬剤学的検討の要約及び結論

- ネランドミラスト製剤は IR フィルムコート錠である。本剤を経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは 73%である。
- ネランドミラストの曝露量は各錠剤間で同程度である。第 III 相試験で使用した錠剤（[redacted] C1 製剤）は，9 mg 及び 18 mg の含量で市販予定製剤（[redacted] C2 製剤）と同程度のバイオアベイラビリティを示した。また，C1 製剤及び C2 製剤それぞれの 9 mg 錠と 18 mg 錠との間では生物学的同等性が確認された。
- 食事はネランドミラストの曝露量に臨床的に問題となる影響を及ぼさない。
- 血漿中及び尿中ネランドミラスト濃度の測定に用いたキラル分離できない分析法及びキラル分離可能な分析法はいずれも適切にバリデートされた。

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

4. 参考文献

本項は適用しない。

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

5. 付録

5.1 本文中には含めないが引用する表

5.1.1 バイオアベイラビリティ試験及び生物学的同等性試験の要約

表 5.1.1: 1 バイオアベイラビリティ試験の要約

Type of study	**Study No. (Report No.)**	**Study Objectives**	**Study Design**	**Subjects (No.(M/F) type Age: mean (range)**	**Treatments (Dose, Dosage Form, Route) [Product ID]**	**Results - Study Parameters [unit] gMean of Pharmacokinetic Parameters (%gCV)**						**Adjusted gMean ratio (2-sided 90% CI)**		
						C_{max}	t_{max}[1]	AUC_{0-tz}	$AUC_{0-\infty,pred}$	$t_{1/2}$	CL/F	C_{max}	AUC_{0-tz}	$AUC_{0-\infty,pred}$
						[nmol/L]	[h]	[nmol·h/L]	[nmol·h/L]	[h]	[mL/min]	[%]	[%]	[%]
BA	1305-0020 [CTD 5.3.1.1-01_1305-0020 試験 _c20307414]	Food effect (TF I) in healthy volunteers	open-label, randomised, single dose, two-period, two-sequence crossover	12/0 (M/F) HVs 43.3 (21-53)		**Nerandomilast (non-chiral)**								
					R: 24 mg, TF I, oral (fasted) [B171001162]	511 (15.4)	1.25 (0.500-2.00)	4060 (16.5)	4130 (16.6)	23.9 (37.1)	216 (16.6)	-	-	-
					T: 24 mg, TF I, oral (fed) [B171001162]	406 (22.9) [3]	3.00 (1.50-4.00) [3]	4090 (19.8) [3]	4160 (20.5) [3]	24.7 (42.4) [3]	214 (20.5) [3]	79.08 (69.96-89.40)	102.63 (98.31-107.15)	102.46 (97.85-107.29)

[1] t_{max} は，中央値及び範囲（最小値 - 最大値）を示す。[2] N= 6，[3] N= 11，[4] N= 23，[5] N= 57，[6] N= 58，[7] N= 59，[8] N= 61，[9] N= 63
BA：バイオアベイラビリティ，M：男性，F：女性，HVs：健康被験者

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

表 5.1.1: 1 バイオアベイラビリティ試験の要約（続き）

Type of study	**Study No. (Report No.)**	**Study Objectives**	**Study Design**	**Subjects (No.(M/F) type Age: mean (range)**	**Treatments (Dose, Dosage Form, Route) [Product ID]**	**Results - Study Parameters [unit] gMean of Pharmacokinetic Parameters (%gCV)**						**Adjusted gMean ratio (2-sided 90% CI)**		
						C_{max}	t_{max}[1]	AUC_{0-tz}	$AUC_{0-\infty,pred}$	$t_{1/2}$	CL/F	C_{max}	AUC_{0-tz}	$AUC_{0-\infty,pred}$
						[nmol/L]	[h]	[nmol·h/L]	[nmol·h/L]	[h]	[mL/min]	[%]	[%]	[%]
BA	1305-0028 [CTD 5.3.1.1-02_1305-0028試験_c40013550]	Formulation comparison and food effect in healthy volunteers	open-label, randomised, single-dose, three-way crossover	15/9 (M/F) HVs 39.4 (22-54)		**Nerandomilast (chiral)**								
					R: 18 mg, TF II, oral (fasted) [B211000003]	307 (166)	1.03 (0.500-1.75)	1900 (197)	2460 (27.0)[4]	13.6 (61.6)[4]	271 (27.0)[4]	-	-	-
					T1: 18 mg, Formulation C1, oral (fasted) [B221000219]	352 (35.4)[4]	1.25 (0.750-3.00)[4]	2310 (29.6)[4]	2340 (30.0)[4]	16.7 (124)[4]	285 (30.0)[4]	T1/R 115.63 (77.64-172.22)	T1/R 122.01 (79.25-187.84)	T1/R 95.01 (91.39-98.77)
					T2: 18 mg, Formulation C1, oral (fed) [B221000219]	319 (23.8)[4]	1.75 (1.00-4.03)[4]	2500 (26.9)[4]	2530 (27.2)[4]	15.8 (94.1)[4]	264 (27.2)[4]	T2/T1 90.74 (80.82-101.87)	T2/T1 108.56 (104.33-112.97)	T2/T1 108.30 (103.90-112.89)

[1] t_{max} は，中央値及び範囲（最小値 - 最大値）を示す。[2] N= 6，[3] N= 11，[4] N= 23，[5] N= 57，[6] N= 58，[7] N= 59，[8] N= 61，[9] N= 63
BA：バイオアベイラビリティ，M：男性，F：女性，HVs：健康被験者

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

表 5.1.1: 1 バイオアベイラビリティ試験の要約（続き）

Type of study	**Study No. (Report No.)**	**Study Objectives**	**Study Design**	**Subjects (No.(M/F) type Age: mean (range)**	**Treatments (Dose, Dosage Form, Route) [Product ID]**	**Results - Study Parameters [unit] gMean of Pharmacokinetic Parameters (%gCV)**						**Adjusted gMean ratio (2-sided 90% CI)**		
						C_{max}	t_{max}[1]	AUC_{0-tz}	$AUC_{0-\infty,pred}$	$t_{1/2}$	CL/F	C_{max}	AUC_{0-tz}	$AUC_{0-\infty,pred}$
						[nmol/L]	[h]	[nmol·h/L]	[nmol·h/L]	[h]	[mL/min]	[%]	[%]	[%]
BA	1305-0028 [CTD 5.3.1.1-02_1305-0028 試験 _c40013550]	Formulation comparison and food effect in healthy volunteers	open-label, randomised, single-dose, three-way crossover	15/9 (M/F) HVs 39.4 (22-54)		**Nerandomilast (non-chiral)**								
					R: 18 mg, TF II, oral (fasted) [B211000003]	313 (165)	1.03 (0.500-2.00)	2290 (194)	2970 (30.0)[4]	21.1 (44.5)[4]	225 (30.0)[4]	-	-	-
					T1: 18 mg, Formulation C1, oral (fasted) [B221000219]	364 (36.6)[4]	1.50 (0.750-3.00)[4]	2740 (34.7)[4]	2780 (35.1)[4]	21.7 (52.1)[4]	240 (35.1)[4]	T1/R 118.00 (85.82-162.25)	T1/R 121.12 (86.14-170.30)	T1/R 93.79 (90.49-97.21)
					T2: 18 mg, Formulation C1, oral (fed) [B221000219]	323 (22.7)[4]	1.75 (1.00-4.03)[4]	3000 (31.2)[4]	3050 (31.7)[4]	21.8 (50.1)[4]	219 (31.7)[4]	T2/T1 87.94 (63.77-121.28)	T2/T1 108.13 (76.68-152.48)	T2/T1 109.51 (105.72-113.44)

[1] t_{max} は，中央値及び範囲（最小値 - 最大値）を示す。[2] N= 6，[3] N= 11，[4] N= 23，[5] N= 57，[6] N= 58，[7] N= 59，[8] N= 61，[9] N= 63
BA：バイオアベイラビリティ，M：男性，F：女性，HVs：健康被験者

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

表 5.1.1: 1 バイオアベイラビリティ試験の要約（続き）

Type of study	Study No. (Report No.)	Study Objectives	Study Design	Subjects (No.(M/F) type Age: mean (range)	Treatments (Dose, Dosage Form, Route) [Product ID]	Results - Study Parameters [unit] gMean of Pharmacokinetic Parameters (%gCV)								Adjusted gMean ratio (2-sided 90% CI)
						C_{max}	t_{max}[1]	AUC_{0-tz}	$AUC_{0-\infty,pred}$	$t_{1/2}$	CL or CL/F	$C_{max,norm}$	$AUC_{0-\infty,norm}$	$AUC_{0-\infty,norm}$
						[nmol/L]	[h]	[nmol·h/L]	[nmol·h/L]	[h]	[mL/min]	[nmol/L/mg]	[nmol·h/L/mg]	[%]
BA	1305-0030 [CTD 5.3.1.1-03_1305-0030試験_c41643191]	Absolute BA in healthy volunteers	open-label, non-randomised, single period, single arm	8/0 (M/F) HVs 28.9 (20-59)	**T**: 18 mg, Formulation C1, oral (fasted) [B221000219]	**Nerandomilast (chiral) (T)**								
						442 (36.6)	0.750 (0.500-1.00)	2100 (22.0)	2130 (22.4)	12.1 (88.3)	314 (22.4)	24.5 (36.6)	118 (22.4)	73.15 (67.32-79.48)
						Nerandomilast (non-chiral)								
						465 (39.2)	0.750 (0.500-1.00)	2630 (25.7)	2670 (25.9)	19.6 (59.5)	250 (25.9)	25.8 (39.2)	148 (25.9)	-
						S-enantiomer of nerandomilast (PD1420)								
						8.14 (40.5)	30.0 (16.0-36.0)	386 (65.5)	472 (54.5)[2]	23.3 (39.8)[2]	-	-	-	-

[1] t_{max} は，中央値及び範囲（最小値 - 最大値）を示す。[2] N= 6，[3] N= 11，[4] N= 23，[5] N= 57，[6] N= 58，[7] N= 59，[8] N= 61，[9] N= 63
BA：バイオアベイラビリティ，M：男性，F：女性，HVs：健康被験者

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

表 5.1.1: 1 バイオアベイラビリティ試験の要約（続き）

Type of study	Study No. (Report No.)	Study Objectives	Study Design	Subjects (No.(M/F) type Age: mean (range)	Treatments (Dose, Dosage Form, Route) [Product ID]	Results - Study Parameters [unit] gMean of Pharmacokinetic Parameters (%gCV)								Adjusted gMean ratio (2-sided 90% CI)
						C_{max}	t_{max}[1]	$AUC_{0\text{-}tz}$	$AUC_{0\text{-}\infty,pred}$	$t_{1/2}$	CL or CL/F	$C_{max,norm}$	$AUC_{0\text{-}\infty,norm}$	$AUC_{0\text{-}\infty,norm}$
						[nmol/L]	[h]	[nmol·h/L]	[nmol·h/L]	[h]	[mL/min]	[nmol/L/mg]	[nmol·h/L/mg]	[%]
BA	1305-0030 [CTD 5.3.1.1-03_1305-0030試験_c41643191]	Absolute BA in healthy volunteers	open-label, non-randomised, single period, single arm	8/0 (M/F) HVs 28.9 (20-59)	**R**: 100 µg, 10 µg nerandomilast (C-14)/10 mL solution, iv (fasted) [BID22089/IVsoln/06mar23]	**^{14}C-nerandomilast (R)**								
						0.709 (32.1)	0.250 (0.167-0.250)	1.55 (17.7)	1.57 (17.8)	12.5 (90.5)	229 (17.8)	73.1 (32.1)	162 (17.8)	-
						[^{14}C]-total radioactivity (^{14}C-nerandomilast-EQ)								
						0.733 (41.7)	0.250 (0.167-0.500)	5.72 (30.0)	-	-	-	-	-	-

[1] t_{max} は，中央値及び範囲（最小値 - 最大値）を示す。[2] N= 6，[3] N= 11，[4] N= 23，[5] N= 57，[6] N= 58，[7] N= 59，[8] N= 61，[9] N= 63
BA：バイオアベイラビリティ，M：男性，F：女性，HVs：健康被験者

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

表 5.1.1: 1　　バイオアベイラビリティ試験の要約（続き）

Type of study	Study No. (Report No.)	Study Objectives	Study Design	Subjects (No.(M/F) type Age: mean (range)	Treatments (Dose, Dosage Form, Route) [Product ID]	Results - Study Parameters [unit] gMean of Pharmacokinetic Parameters (%gCV)						Adjusted gMean ratio (2-sided 90% CI)		
						C_{max}	t_{max}[1]	AUC_{0-tz}	$AUC_{0-\infty,pred}$	$t_{1/2}$	CL/F	C_{max}	AUC_{0-tz}	$AUC_{0-\infty,pred}$
						[nmol/L]	[h]	[nmol·h/L]	[nmol·h/L]	[h]	[mL/min]	[%]	[%]	[%]
BE	1305-0037 [CTD 5.3.1.2-02_1305-0037 試験_c44398811]	Bioequivalence between Formulation C1 and C2 (high dose)	open-label, randomised, single-dose, two-period, two-sequence crossover	33/31 (M/F) HVs 35.5 (18-50)		**Nerandomilast (chiral)**								
					R: 18 mg, Formulation C1, oral (fasted) [B241000113]	370 (48.2)[6]	1.25 (0.483-3.52)[6]	2160 (41.8)[5]	2190 (41.4)[5]	17.0 (78.7)[7]	306 (41.4)[5]	-	-	-
					T: 18 mg, Formulation C2, oral (fasted) [B241000979]	418 (37.5)[9]	1.25 (0.500-4.00)[9]	2280 (29.0)[9]	2300 (28.5)[9]	15.6 (68.2)[9]	290 (28.5)[9]	113.32 (102.70-125.05)	105.03 (99.07-111.36)	104.95 (99.10-111.14)

[1] t_{max} は，中央値及び範囲（最小値 - 最大値）を示す。[2] N= 6，[3] N= 11，[4] N= 23，[5] N= 57，[6] N= 58，[7] N= 59，[8] N= 61，[9] N= 63
BE：生物学的同等性，M：男性，F：女性，HVs：健康被験者

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

表 5.1.1: 1 バイオアベイラビリティ試験の要約（続き）

Type of study	**Study No. (Report No.)**	**Study Objectives**	**Study Design**	**Subjects (No.(M/F) type Age: mean (range)**	**Treatments (Dose, Dosage Form, Route) [Product ID]**	**Results - Study Parameters [unit] gMean of Pharmacokinetic Parameters (%gCV)**						**Adjusted gMean ratio (2-sided 90% CI)**		
						C_{max}	t_{max}[1]	AUC_{0-tz}	$AUC_{0-\infty,pred}$	$t_{1/2}$	CL/F	C_{max}	AUC_{0-tz}	$AUC_{0-\infty,pred}$
						[nmol/L]	[h]	[nmol·h/L]	[nmol·h/L]	[h]	[mL/min]	[%]	[%]	[%]
BA	1305-0039 [CTD 5.3.1.1-05_1305-0039試験_c44423303]	Food effect (Formulation C2) in healthy volunteers	open-label, randomised, single dose, two-period, two-sequence crossover	10/8 (M/F) HVs 39.5 (26-49)		**Nerandomilast (chiral)**								
					R: 18 mg, Formulation C2, oral (fasted) [B241000979]	413 (56.3)	0.884 (0.500-3.00)	2230 (33.3)	2240 (33.1)	13.5 (60.9)	298 (33.1)	-	-	-
					T: 18 mg, Formulation C2, oral (fed) [B241000979]	354 (21.4)	2.25 (1.00-5.98)	2560 (26.3)	2580 (26.2)	12.5 (45.3)	259 (26.2)	85.82 (68.80-107.06)	115.21 (106.55-124.58)	115.07 (106.38-124.46)

[1] t_{max} は，中央値及び範囲（最小値 - 最大値）を示す。[2] N= 6，[3] N= 11，[4] N= 23，[5] N= 57，[6] N= 58，[7] N= 59，[8] N= 61，[9] N= 63
BA：バイオアベイラビリティ，M：男性，F：女性，HVs：健康被験者

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

表 5.1.1: 1 バイオアベイラビリティ試験の要約（続き）

Type of study	**Study No. (Report No.)**	**Study Objectives**	**Study Design**	**Subjects (No.(M/F) type Age: mean (range)**	**Treatments (Dose, Dosage Form, Route) [Product ID]**	**Results - Study Parameters [unit] gMean of Pharmacokinetic Parameters (%gCV)**						**Adjusted gMean ratio (2-sided 90% CI)**		
						C_{max}	t_{max}[1]	AUC_{0-tz}	$AUC_{0-\infty,pred}$	$t_{1/2}$	CL/F	C_{max}	AUC_{0-tz}	$AUC_{0-\infty,pred}$
						[nmol/L]	[h]	[nmol·h/L]	[nmol·h/L]	[h]	[mL/min]	[%]	[%]	[%]
BE	1305-0051 [CTD 5.3.1.2-01_1305-0051 試験_c44389313]	Bioequivalence between Formulation C1 and C2 (low dose)	open-label, randomised, single-dose, two-way crossover	43/21 (M/F) HVs 34.6 (20-50)		**Nerandomilast (chiral)**								
					R: 9 mg, Formulation C1, oral (fasted) [B241000114]	219 (33.1)	1.00 (0.500-2.57)	1270 (36.1)	1280 (35.8)	10.5 (64.4)	260 (35.8)	-	-	-
					T: 9 mg, Formulation C2, oral (fasted) [B241000982]	230 (33.7)[8]	1.00 (0.500-3.00)[8]	1320 (35.9)[8]	1330 (35.5)[8]	9.20 (58.1)[8]	252 (35.5)[8]	105.32 (100.83-110.01)	103.88 (101.08-106.75)	103.76 (100.95-106.65)

[1] t_{max} は，中央値及び範囲（最小値 - 最大値）を示す。[2] N= 6，[3] N= 11，[4] N= 23，[5] N= 57，[6] N= 58，[7] N= 59，[8] N= 61，[9] N= 63
BE：生物学的同等性，M：男性，F：女性，HVs：健康被験者

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

5.1.2 ネランドミラスト（BI 1015550，R-BI 1015550）：分析法バリデーションの要約

表 5.1.2: 1 ヒト血漿中 BI 1015550 分析法：ベーリンガーインゲルハイム社におけるバリデーション

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Validation of an LC/MS/MS method for the quantitation of BI 1015550 in K_3EDTA human plasma dm-12-1065 (document number CTD 5.3.1.4-01_U12-3924)
Method description	Supported liquid extraction with LC/MS/MS in K_3EDTA plasma
Materials used for standard calibration curve and concentration	BI 1015550 (Lot 101975-083; Molecular weight 448.97; purity 99.8%) provided by Chemical Development Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc. Ridgefield, CT Calibration concentration: 0.500, 1.25, 4.00, 15.0, 50.0, 150, 400, 500 nmol/L
Validated assay range	BI 1015550 calibration range: 0.500-500 nmol/L
Material used for quality controls (QCs) and concentration	BI 1015550 (Lot 101975-083; Molecular weight 448.97; purity 99.8%) provided by Chemical Development Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc. Ridgefield, CT Quality control concentration: 0.500 (LLOQ), 1.50 (LQC), 50.0 (MQC), 370 (HQC), 500 (ULOQ) nmol/L
Source and lot of reagents	Internal standard $^{13}C_{4,}{}^{15}N_2$-BI 1015550: Lot BL-101844-075-3 (purity 99.0%) Plasma lots – see raw data
Regression model and weighting	All calibration curves were fitted with a linear regression with $1/x^2$ weighting.

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

表 5.1.2: 1 ヒト血漿中 BI 1015550 分析法：ベーリンガーインゲルハイム社におけるバリデーション（続き）

Validation parameters	Method validation summary		Source location
Standard calibration curve performance *over all runs/during accuracy and precision runs*	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ (0.500-500 nmol/L)	8 standards	Table 2, Page 31
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ (0.500-500 nmol/L)	-2.8% to 3.0%	Table 2, Page 31
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ (0.500-500 nmol/L)	≤8.4%	Table 2, Page 31
Performance of QCs during intra-run accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) in 5 QCs QCs at 0.500, 1.50, 50.0, 370, 500 nmol/L	-6.6% to 10.4%	Table 4, Page 33
	Intra-batch %CV QCs at 0.500, 1.50, 50.0, 370, 500 nmol/L	≤6.5%	Table 4, Page 33
Performance of QCs during inter-run accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) in 5 QCs QCs at 0.500, 1.50, 50.0, 370, 500 nmol/L	-4.0% to 6.8%	Table 3, Page 32
	Inter-batch %CV QCs at 0.500, 1.50, 50.0, 370, 500 nmol/L	≤6.4%	Table 3, Page 32
Specificity	% of LLOQ response of BI 1015550 and $^{13}C_{4,}{}^{15}N_2$-BI 1015550: three zero samples	0.00 0.00	Table 5, Page 34 Table 6, Page 34
Recovery	Average % BI 1055550: 1.50 nmol/L BI 1055550: 50.0 nmol/L BI 1055550: 370 nmol/L	 89.5% (12.8% CV) 90.2% (2.8% CV) 77.4% (4.9% CV)	 Table 7, Page 35 Table 7, Page 35 Table 7, Page 35
Matrix effect	6 lots tested: 12.8% (enhancement)	≤15.8% CV	Table 8, Page 35

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

表 5.1.2: 1 ヒト血漿中 BI 1015550 分析法：ベーリンガーインゲルハイム社におけるバリデーション（続き）

Selectivity (hemolyzed samples)	Accuracy (%bias) BI 1015550 in human plasma nominal concentration 1.50 nmol/L, 6 analyses Precision (%CV) BI 1015550 in human plasma nominal concentration 1.50 nmol/L, 6 analyses	 -2.0% 5.6%	 Table 9, Page 36 Table 9, Page 36
Dilution integrity	Accuracy (%bias) BI 1015550: 2500 nmol/L (dilution factor of 10-fold) Precision (%CV) BI 1015550: 2500 nmol/L (dilution factor of 10-fold)	 3.6% 4.5%	 Table 10, Page 36 Table 10, Page 36
Freeze-thaw stability	Accuracy (%bias) BI 1015550 – 3 freeze-thaw cycles at -20°C between cycles (1.50 and 370 nmol/L) Precision (%CV) BI 1015550 – 3 freeze-thaw cycles at -20°C between cycles (1.50 and 370 nmol/L)	 -1.1% to 3.3% ≤8.3%	 Table 11 Page 37 Table 11 Page 37
Thawed matrix stability	Accuracy (%bias) Precision (%CV) BI 1015550: 1.50 and 370 nmol/L: after 26.5 hours, protected from light Accuracy (%bias) Precision (%CV) BI 1015550: 1.50 and 370 nmol/L: after 26.5 hours, in normal laboratory light	0.0% to 4.7% ≤4.5% -1.4% to 5.3% ≤4.5%	Table 12, Page 37 Table 13, Page 38

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

表 5.1.2: 1 ヒト血漿中 BI 1015550 分析法：ベーリンガーインゲルハイム社におけるバリデーション（続き）

Processed sample stability	Accuracy (%bias) Precision (%CV) BI 1015550: 1.50 and 370 nmol/L after 97 hours at 10°C	-0.8% to 3.3% ≤4.0%	Table 14, Page 38
Freezer storage stability	Accuracy (%bias) Precision (%CV) BI 1015550:1.50 and 370 nmol/L after 70 days at -20°C	-3.5% to 2.0% ≤3.2%	Table 15, Page 39
Stock solution stability	Difference to reference (%) BI 1015550: 2.25 mmol/L (freshly prepared) and 2.23 mmol/L (freezer stored) in methanol at -20°C: after 483 days	0.6%	Table 16, Page 39
	Difference to reference (%) BI 1015550: 2.23 mmol/L (freshly prepared) and 2.23 mmol/L (freezer stored) in methanol, at room temperature: after 22 hours protected from light	-0.4%	Table 18, Page 41
	Difference to reference (%) BI 1015550: 2.23 mmol/L (freshly prepared) and 2.23 mmol/L (freezer stored) in methanol at room temperature: after 22 hours; normal laboratory light	1.1%	Table 18, Page 41
Calibration spiking solution stability	Difference to reference (%) BI 1015550: 2000 nmol/L in 50:50 methanol:Water at -20°C: after 129 days	-4.6%	Table 17, Page 40
	Difference to reference (%) BI 1015550: 2000 nmol/L in 50:50 methanol:water at room temperature, protected from light: after 22 hours	-4.4%	Table 19, Page 42
	Difference to reference (%) BI 1015550: 2000 nmol/L in 50:50 methanol:water at room temperature, normal laboratory light: after 22 hours	-4.9%	Table 19, Page 42
Internal standard suitability evaluation	$^{13}C_4$, $^{15}N_2$-BI 1015550: 3 replicates	0.0%	Table 20, Page 42

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

表 5.1.2: 2 ヒト尿中 BI 1015550 分析法：ベーリンガーインゲルハイム社におけるバリデーション

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Validation of an LC/MS/MS method for the quantitation of BI 1015550 in human urine dm-12-1066 (document number CTD 5.3.1.4-02_U13-3123)		
Method description	Supported liquid extraction with LC/MS/MS in human urine		
Materials used for standard calibration curve and concentration	BI 1015550 (Lot 101975-083; purity 99.8%) was provided by Chemical Development, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., Ridgefield, CT. Calibration concentration: 0.500, 1.25, 4.00, 15.0, 50.0, 150, 400, 500 nmol/L		
Validated assay range	BI 1015550 calibration range: 0.500-500 nmol/L		
Material used for quality controls (QCs) and concentration	BI 1015550 (Lot 101975-083; Molecular weight 448.97; purity 99.8%) was provided by Chemical Development Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc. Ridgefield, CT. Quality control concentration: 0.500 (LLOQ), 1.50 (LQC), 50.0 (MQC), 370 (HQC), 500 (ULOQ) nmol/L		
Source and lot of reagents	Internal standard $^{13}C_4$,$^{15}N_2$-BI 1015550 (Lot BL-101844-075-3; purity 99.0%)		
Regression model and weighting	All calibration curves were fitted with a linear regression with $1/x^2$ weighting.		
Validation parameters	Method validation summary		Source location
Standard calibration curve performance *over all runs/during accuracy and precision runs*	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ (0.500-500 nmol/L)	8 standards	Table 2, Page 30
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ (0.500-500 nmol/L)	-4.0% to 1.5%	Table 2, Page 30
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ (0.500-500 nmol/L)	≤6.5%	Table 2, Page 30

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

表 5.1.2: 2 ヒト尿中 BI 1015550 分析法：ベーリンガーインゲルハイム社におけるバリデーション（続き）

Performance of QCs during intra-run accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) in 5 QCs QCs at 0.500, 1.50, 50.0, 370, 500 nmol/L	-3.2% to 6.8%	Table 4, Page 32
	Intra-batch %CV	≤3.5%	Table 4, Page 32
Performance of QCs during inter-run accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) in 5 QCs QCs at 0.500, 1.50, 50.0, 370, 500 nmol/L	-2.2% to 4.0%	Table 3, Page 31
	Inter-batch %CV	≤3.6%	Table 3, Page 31
Specificity	% of LLOQ response of BI 1015550 and $^{13}C_4$, $^{15}N_2$-BI 1015550: three zero samples	0.00 passed	Table 5, Page 33 Table 6, Page 33
Recovery	Average % BI 1055550: 1.50 nmol/L BI 1055550: 50.0 nmol/L BI 1055550: 370 nmol/L	 88.5% (8.1% CV) 84.3% (1.6% CV) 89.7% (0.9% CV)	 Table 7, Page 34 Table 7, Page 34 Table 7, Page 34
Matrix effect	6 lots tested: 17.3% suppression	≤8.4% CV	Table 8, Page 34
Dilution linearity	Accuracy (%bias) BI 1015550: 2500 nmol/L (dilution factor of 10-fold) Precision (%CV) BI 1015550: 2500 nmol/L (dilution factor of 10-fold)	1.2% 1.3%	Table 9, Page 35 Table 9, Page 35
Freeze-thaw stability in human QC samples	Accuracy (%bias) BI 1015550 – 3 freeze-thaw cycles at -20°C between cycles (1.50 and 370 nmol/L) Precision (%CV) BI 1015550 – 3 freeze-thaw cycles at -20°C between cycles (1.50 and 370 nmol/L)	-2.7% to -2.4% ≤3.7%	Table 10 Page 35 Table 10 Page 35

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

表 5.1.2: 2 ヒト尿中 BI 1015550 分析法：ベーリンガーインゲルハイム社におけるバリデーション（続き）

Thawed matrix stability	Accuracy (%bias) Precision (%CV) BI 1015550: 1.50 and 370 nmol/L: after 28 hours, protected from light	-1.9% to -1.3% ≤2.5%	Table 11, Page 36
	Accuracy (%bias) Precision (%CV) BI 1015550: 1.50 and 370 nmol/L: after 28 hours, in normal laboratory light	-2.4% to 0.0% ≤1.4%	Table 12, Page 36
Processed sample stability	Accuracy (%bias) Precision (%CV) BI 1015550: 1.50 and 370 nmol/L after 118 hours at 10°C	-1.1% to 0.7% ≤1.8%	Table 13, Page 37
Freezer storage stability	Accuracy (%bias) Precision (%CV) BI 1015550:1.50 and 370 nmol/L after 8 days at -20°C	1.1% to 2.0% ≤3.6%	Table 14, Page 37
Stock solution stability	Difference to reference (%) BI 1015550: 2.25 mmol/L (freshly prepared) and 2.23 mmol/L (freezer stored) in methanol at -20°C: after 483 days	0.6%	Table 15, Page 38
	Difference to reference (%) BI 1015550: 2.23 mmol/L (freshly prepared) and 2.23 mmol/L (freezer stored) in methanol, at room temperature: after 22 hours protected from light	-0.4%	Table 17, Page 40
	Difference to reference (%) BI 1015550: 2.23 mmol/L (freshly prepared) and 2.23 mmol/L (freezer stored) in methanol at room temperature: after 22 hours; normal laboratory light	1.1%	Table 17, Page 40

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

表 5.1.2: 2 ヒト尿中 BI 1015550 分析法：ベーリンガーインゲルハイム社におけるバリデーション（続き）

Calibration spiking solution stability (room temperature)	Difference to reference (%) BI 1015550: 2000 nmol/L in 50:50 methanol:water at -20°C: after 129 days	-4.6%	Table 16, Page 39
	Difference to reference (%) BI 1015550: 2000 nmol/L in 50:50 methanol:water at room temperature, protected from light: after 22 hours	-4.4%	Table 18, Page 41
	Difference to reference (%) BI 1015550: 2000 nmol/L in 50:50 methanol:water at room temperature, normal laboratory light: after 22 hours	-4.9%	Table 18, Page 41
Internal standard suitability evaluation	$^{13}C_4$, $^{15}N_2$-BI 1015550: 3 replicates	0.0%	Table 19, Page 41

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

表 5.1.2: 3 ヒト血漿中 BI 1015550 分析法：[redacted] 社におけるバリデーション

Study report name	Transfer and validation of an LC-MS/MS method for the determination of BI 1015550 in human plasma samples (study number CP175218) [CTD 5.3.1.4-03_n00261708] Additional long-term stability Amendment 1: [CTD 5.3.1.4-04_n00273066]
Method description	The analytical method consists of robotised supported liquid extraction on Isolute SLE+ 200 µL 96-well plates followed by HPLC with tandem mass spectrometric detection.
Material used for standard calibration curve	Human plasma, obtained from blood collected on K_3 EDTA obtained from BioreclamationIVT (123 Forest Street, Westbury, New York 11590, USA)
Validated assay range	BI 1015550: Calibration range of 0.500 - 1000 nmol/L
Calibration standard	8 calibration standards in duplicate: 0.500, 2.00, 10.0, 25.0, 100, 250, 500, and 1000 nmol/L
Material used for quality controls (QCs)	Human plasma, obtained from blood collected on K_3 EDTA obtained from BioreclamationIVT (123 Forest Street, Westbury, New York 11590, USA)
Quality controls (QCs)	QC LLOQ: 0.500 nmol/L QC Low: 1.50 nmol/L QC Mid: 25.0 nmol/L QC High: 750 nmol/L
Source and lot of reference standard	BI 1015550 BS: Batch BI34000477 (two flasks) (1) Flask 1: date of expiry [redacted]-20[redacted] (reexamination date) Flask 2: date of expiry [redacted]-20[redacted] (retest date)
Regression model and weighting	All calibration curves were fitted with a quadratic least square regression $1/x^2$ weighting.

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

表 5.1.2: 3 ヒト血漿中 BI 1015550 分析法：[redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Validation parameters	Method validation summary		Source location in study report [(1)] Amendment 1 to study report [CTD 5.3.1.4-04_n00273066]
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of calibration standards from LLOQ to ULOQ BI 1015550 (0.500 - 1000 nmol/L)	8 Standards	Table 17.4, Page 24
	Cumulative accuracy (%RE/%bias) from LLOQ to ULOQ BI 1015550: at 0.500 nmol/L BI 1015550: other levels	 -0.20% -3.20% to 3.20%	 Table 17.4, Page 14
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ BI 1015550: at 0.500 nmol/L BI 1015550: other levels	 3.13% ≤5.84%	 Table 17.4, Page 14[)]
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Intra-run accuracy (%RE/%bias) BI 1015550: QCs at 0.500 (LLOQ) nmol/L BI 1015550: other levels Inter-run accuracy (%RE/%bias) BI 1015550: QCs at 0.500 (LLOQ) nmol/L BI 1015550: other levels	 -6.80% to -1.80% -9.33% to -3.60% -3.60% ≤-6.67%	 Table 17.6, Page 26-27 Table 17.6, Page 26-27 Table 17.6, Page 26-27 Table 17.6, Page 26-27
	Intra-run %CV BI 1015550: QCs at 0.500 (LLOQ) nmol/L BI 1015550: other levels Inter-run %CV BI 1015550: QCs at 0.500 (LLOQ) nmol/L BI 1015550: other levels	 2.10% to 2.77% 0.76% to 9.93% 3.38% ≤6.03%	 Table 17.6, Page 26-27 Table 17.6, Page 26-27 Table 17.6, Page 26-27 Table 17.6, Page 26-27

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

表 5.1.2: 3 ヒト血漿中 BI 1015550 分析法：[redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Performance of VQCs	Precision (%CV)		
	VQC1: 1.50 nmol/L	10.00%	Table 17.16, Page 14 (1)
	VQC2: 25.0 nmol/L	3.58%	Table 17.16, Page 14 (1)
	VQC3: 750 nmol/L	4.57%	Table 17.16, Page 14 (1)
	Accuracy (%RE/%bias)		
	VQC1: 1.50 nmol/L	-2.67%	Table 17.16, Page 14 (1)
	VQC2: 25.0 nmol/L	-4.80%	Table 17.16, Page 14 (1)
	VQC3: 750 nmol/L	-1.73%	Table 17.16, Page 14 (1)
Matrix effect	Matrix factor		
(BI 1015550 peak area)	BI 1015550 low level	0.89% to 0.96%	Table 17.9, Page 30
	BI 1015550 high level	0.95% to 0.98%	Table 17.9, Page 30
	Precision for all matrices (%CV)		
	BI 1015550 low level	3.23%	Table 17.9, Page 30
	BI 1015550 high level	1.03%	Table 17.9, Page 30
Matrix effect	Matrix factor		
(peak area ratios)	BI 1015550 low level	0.94% to 1.02%	Table 17.10, Page 31
	BI 1015550 high level	1.00% to 1.03%	Table 17.10, Page 31
	Precision for all matrices (%CV)		
	BI 1015550 low level	3.03%	Table 17.10, Page 31
	BI 1015550 high level	0.98%	Table 17.10, Page 31
Haemolysis effect	Matrix factor		
(BI 1015550 peak area)	BI 1015550 low level	0.92% and 0.97%	Table 17.9, Page 30
	BI 1015550 high level	0.98% and 0.97%	Table 17.9, Page 30
Haemolysis effect	Matrix factor		
(peak area ratios)	BI 1015550 low level	0.98% and 1.02%	Table 17.10, Page 31
	BI 1015550 high level	1.01% and 1.03%	Table 17.10, Page 31

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

表 5.1.2: 3 ヒト血漿中 BI 1015550 分析法：[redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Lipaemic effect (BI 1015550 peak area)	Matrix factor BI 1015550 low level BI 1015550 high level	 0.94% and 0.90% 0.97% and 0.96%	 Table 17.9, Page 30 Table 17.9, Page 30
Lipaemic effect (peak area ratios)	Matrix factor BI 1015550 low level BI 1015550 high level	 1.00% and 0.98% 1.02% and 1.03%	 Table 17.10, Page 31 Table 17.10, Page 31
Specificity against endogenous matrix components	(%) LLOQ BI 1015550 BI 1015550-D_9 (internal standard of BI 1015550)	 No interference No interference	 Table 17.2, Page 22 Table 17.3, Page 23
Haemolysis effect	(%) LLOQ BI 1015550 BI 1015550-D_9 (internal standard of BI 1015550)	 No interference No interference	 Table 17.2, Page 22 Table 17.3, Page 23
Lipaemic effect	(%) LLOQ BI 1015550 BI 1015550-D_9 (internal standard of BI 1015550)	 No interference No interference	 Table 17.2, Page 22 Table 17.3, Page 23
Carryover and contamination	No significant carryover effect was observed.		
Extraction recovery	BI 1015550 BI 1015550-D_9 (internal standard of BI 1015550)	80.40% to 89.11% 78.01%	Table 17.7, Page 28 Table 17.8, Page 29
Dilution factor	BI 1015550: 4000 nmol/L (dilution factor 1/10) Accuracy (%RE/%bias) Precision (%CV)	 -5.50% 2.91%	 Table 17.11, Page 32 Table 17.11, Page 32

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

表 5.1.2: 3 ヒト血漿中 BI 1015550 分析法：[redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Whole blood stability	%Difference *vs* T=0		
	BI 1015550: up to 4 hours at room temperature (1.50 nmol/L)	1.33%	Table 17.20, Page 40
	BI 1015550: up to 4 hours at room temperature (750 nmol/L)	0.65%	Table 17.20, Page 40
	Precision (%CV)		
	BI 1015550: up to 4 hours at room temperature (1.50 nmol/L)	≤2.82%	Table 17.20, Page 40
	BI 1015550: up to 4 hours at room temperature (750 nmol/L)	≤1.69%	Table 17.20, Page 40
	%Difference *vs* T=0		
	BI 1015550: up to 4 hours in an ice bath (1.50 nmol/L)	2.47%	Table 17.20, Page 40
	BI 1015550: up to 4 hours in an ice bath (750 nmol/L)	1.78%	Table 17.20, Page 40
	Precision (%CV)		
	BI 1015550: up to 4 hours in an ice bath (1.50 nmol/L)	≤1.99%	Table 17.20, Page 40
	BI 1015550: up to 4 hours in an ice bath (750 nmol/L)	≤2.06%	Table 17.20, Page 40
Autosampler stability (stability of the extracts)	Accuracy (%RE/%bias)		
	BI 1015550: 77 hours in the autosampler at approximately +10°C at 0.500 (LLOQ) nmol/L	-1.00%	Table 17.12, Page 33
	BI 1015550: 77 hours in the autosampler at approximately +10°C at 1.50, 25.0, and 750 nmol/L	-11.20% to -4.00%	Table 17.12, Page 33
	Precision (%CV)		
	BI 1015550: 77 hours in the autosampler at approximately +10°C at 0.500 (LLOQ) nmol/L	4.85%	Table 17.12, Page 33
	BI 1015550: 77 hours in the autosampler at approximately +10°C at 1.50, 25.0, and 750 nmol/L	≤7.71%	Table 17.12, Page 33

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

表 5.1.2: 3 ヒト血漿中 BI 1015550 分析法：[redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Freeze-thaw stability	Accuracy (%RE/%bias) BI 1015550: 3 freeze-thaw cycles at -24°C±6°C (1.50 and 750 nmol/L)	-5.33% and -8.00%	Table 17.17, Page 37
	Precision (%CV) BI 1015550: 3 freeze-thaw cycles at -24°C±6°C (1.50 and 750 nmol/L)	≤2.46%	Table 17.17, Page 37
Short-term storage in human plasma	Accuracy (%RE/%bias) BI 1015550: 24 hours at room temperature (1.50 and 750 nmol/L)	-10.67% and -9.60%	Table 17.18, Page 38
	Precision (%CV) BI 1015550: 24 hours at room temperature (1.50 and 750 nmol/L)	≤2.82%	Table 17.18, Page 38
Long-term storage in human plasma	Accuracy (%RE/%bias) BI 1015550: 704 days at -24°C±6°C (1.50 and 750 nmol/L)	-6.00% and -6.80%	Table 17.19, Page 15 (1)
	Precision (%CV) BI 1015550: 704 days at -24°C±6°C (1.50 and 750 nmol/L)	≤6.90%	Table 17.19, Page 15 (1)
Stability of stock solution	BI 1015550: 17 hours at room temperature for a solution prepared at 2250 µmol/L in methanol and stored in a glass container protected from light (Source: [redacted] Study Reference No. CP175301) BI 1015550: 61 days at -24°C±6°C for a solution prepared at 2250 µmol/L in methanol and stored in a glass container protected from light (Source: [redacted] Study Reference No. CP175301)		
Stability of working solutions	%Difference vs reference BI 1015550: 17 days at -24°C±6°C for a solution prepared at 12.5 and 100000 nmol/L in methanol/water (50/50; v/v) and stored in glass tubes protected from light	5.38% and 0.95%	Table 17.15, Page 35
	BI 1015550-D9 (internal standard): As this is a stable isotopically-labelled internal standard, it was not necessary to perform solution stability experiments on this internal standard.		
Special precaution	Not applicable		

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

表 5.1.2: 4 ヒト尿中 BI 1015550 分析法：[redacted] 社におけるバリデーション

Study report name	Transfer and validation of an LC-MS/MS method for the determination of BI 1015550 in human urine samples (study number CP175301) [CTD 5.3.1.4-05_n00261732] Additional long-term stability Amendment 1: [CTD 5.3.1.4-06_n00273086]
Method description	The analytical method consists of a dilution followed by HPLC with tandem mass spectrometric detection
Material used for standard calibration curve	Human urine, obtained from BioreclamationIVT (123 Frost Street, Westbury, New York 11590, USA)
Validated assay range	BI 1015550: Calibration range of 10.0 - 10000 nmol/L
Calibration standard	8 calibration standards in duplicate: 10.0, 20.0, 100, 500, 1000, 2000, 5000 and 10000 nmol/L
Material used for quality controls (QCs)	Human urine, obtained from BioreclamationIVT (123 Frost Street, Westbury, New York 11590, USA)
Quality controls (QCs)	QC LLOQ: 10.0 nmol/L QC Low: 30.0 nmol/L QC Mid: 400 nmol/L QC High: 8000 nmol/L
Source and lot of reference standards and internal standard (IS)	BI 1015550 BS: Batch B134000477 (two flasks): (1) Flask 1: date of expiry [redacted]-20[redacted](reexamination date) Flask 2: date of expiry [redacted]-20[redacted] (retest date) BI 1015550-D_9 (IS of BI 1015550): Batch RDG-BLA1-00101-1 (two flasks): (1) Flask 1: date of expiry [redacted]-20[redacted](retest date) Flask 2: date of expiry [redacted]-20[redacted] (retest date)
Regression model and weighting	All calibration curves were fitted with a linear least square regression 1/x weighting.

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

表 5.1.2: 4 ヒト尿中 BI 1015550 分析法 : [redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Validation parameters	Method validation summary		Source location in study report [(1)] Amendment 1 to study report [CTD 5.3.1.4-06_n00273086]
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of calibration standards from LLOQ to ULOQ BI 1015550 (10.0 - 10000 nmol/L)	8 Standards	Table 16.4, Page 11 [(1)]
	Cumulative accuracy (%RE/%bias) from LLOQ to ULOQ BI 1015550: at 10.0 nmol/L BI 1015550: other levels	 -7.40% -1.70% to 5.80%	 Table 16.4, Page 22
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ BI 1015550: at 10.0 nmol/L BI 1015550: other levels	 4.82% ≤ 6.67%	 Table 16.4, Page 22
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Intra-run accuracy (%RE/%bias) BI 1015550: QCs at 10.0 (LLOQ) nmol/L BI 1015550: other levels Inter-run accuracy (%RE/%bias) BI 1015550: QCs at 10.0 (LLOQ) nmol/L BI 1015550: other levels	 -1.60% to 12.0% -8.63% to 14.0% 5.00% -1.2 to 11.0%	 Table 16.6, Page 24-25 Table 16.6, Page 24-25 Table 16.6, Page 24-25 Table 16.6, Page 24-25
	Intra-run %CV BI 1015550: QCs at 10.0 (LLOQ) nmol/L BI 1015550: other levels Inter-run %CV BI 1015550: QCs at 10.0 (LLOQ) nmol/L BI 1015550: other levels	 ≤7.98% ≤14.09% 8.16% ≤9.78%	 Table 16.6, Page 24-25 Table 16.6, Page 24-25 Table 16.6, Page 24-25 Table 16.6, Page 24-25

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

表 5.1.2: 4 ヒト尿中 BI 1015550 分析法：[redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Performance of VQCs	Precision (%CV)		
	VQC1: 30.0 nmol/L	7.91%	Table 16.17, Page 13 (1)
	VQC2: 400 nmol/L	4.75%	Table 16.17, Page 13 (1)
	VQC3: 8000 nmol/L	6.05%	Table 16.17, Page 13 (1)
	Accuracy (%RE/%bias)		
	VQC1: 30.0 nmol/L	-2.67%	Table 16.17, Page 13 (1)
	VQC2: 400 nmol/L	-0.50%	Table 16.17, Page 13 (1)
	VQC3: 8000 nmol/L	-2.13%	Table 16.17, Page 13 (1)
Specificity against endogenous matrix components	(%) LLOQ		
	BI 1015550	0.0%	Table 16.2, Page 20
	BI 1015550-D_9 (internal standard)	0.0%	Table 16.3, Page 21
Matrix effect (peak areas)	Matrix factor		
	BI 1015550 low level	0.96% to 1.03%	Table 16.9, Page 28
	BI 1015550 high level	0.98% to 1.01%	Table 16.9, Page 28
	Precision for all matrices (%CV)		
	BI 1015550 low level	2.02%	Table 16.9, Page 28
	BI 1015550 high level	1.01%	Table 16.9, Page 28
Matrix effect (peak areas ratios)	Matrix factor		
	BI 1015550 low level	0.98% to 1.05%	Table 16.10, Page 29
	BI 1015550 high level	1.00% to 1.02%	Table 16.10, Page 29
	Precision for all matrices (%CV)		
	BI 1015550 low level	1.96%	Table 16.10, Page 29
	BI 1015550 high level	0.99%	Table 16.10, Page 29
Carryover and contamination	No significant carryover effect was observed.		

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

表 5.1.2: 4 ヒト尿中 BI 1015550 分析法：[redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Extraction recovery	BI 1015550 BI 1015550-D_9 (internal standard of BI 1015550)	95.23% to 98.45% 92.70%	Table 16.7, Page 26 Table 16.8, Page 27
Dilution factor	BI 1015550: 45000 nmol/L (dilution factor 1/10) Accuracy (%RE/%bias) Precision (%CV)	 -8.44% 13.50%	 Table 16.11, Page 30 Table 16.11, Page 30
Processed sample stability (stability of the extracts to re-injection)	Accuracy (%RE/%bias) BI 1015550: 104 hours at approximately +10°C at 10.0 (LLOQ) nmol/L BI 1015550: 104 hours at approximately +10°C at 30.0, 400, and 8000 nmol/L Precision (%CV) BI 1015550: 104 hours at approximately +10°C at 10.0 (LLOQ) nmol/L BI 1015550: 104 hours at approximately +10°C at 30.0, 400, and 8000 nmol/L	 -3.80% -1.63% to 4.75% 12.58% ≤6.80%	 Table 16.12, Page 31 Table 16.12, Page 31 Table 16.12, Page 31 Table 16.12, Page 31
Freeze-thaw stability	Accuracy (%RE/%bias) BI 1015550: 3 freeze-thaw cycles at -24°C±6°C (30.0 and 8000 nmol/L) Precision (%CV) BI 1015550: 3 freeze-thaw cycles at -24°C±6°C (30.0 and 8000 nmol/L)	 -1.33% and 1.63% ≤8.58%	 Table 16.18, Page 36 Table 16.18, Page 36
Short-term storage in human urine	Accuracy (%RE/%bias) BI 1015550: 72 hours at room temperature (30.0 and 8000 nmol/L) Precision (%CV) BI 1015550: 72 hours at room temperature (30.0 and 8000 nmol/L)	 -1.33% and 4.75% ≤5.00%	 Table 16.19, Page 37 Table 16.19, Page 37

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

表 5.1.2: 4 ヒト尿中 BI 1015550 分析法：[redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Long-term storage in human urine	Accuracy (%RE/%bias) BI 1015550: 241 days at -24°C±6°C (30.0 and 8000 nmol/L)	-14.67% and -10.13%	Table 16.21, Page 15 (1)
	Precision (%CV) BI 1015550: 241 days at -24°C±6°C (30.0 and 8000 nmol/L)	≤9.57%	Table 16.21, Page 15 (1)
	Long-term stability up to 450 days not validated		Table 16.20, Page 14 (1)
Stability of stock solution	%Difference vs reference BI 1015550: 17 hours at room temperature for a solution prepared at 2250 µmol/L in methanol and stored in a glass container protected from light	-1.46%	Table 16.15, Page 33
	BI 1015550: 61 days at -24°C±6°C for a solution prepared at 2250 µmol/L in methanol and stored in a glass container protected from light	2.11%	Table 16.16, Page 34
	BI 1015550: 70 days at -24°C±6°C for a solution prepared at 2250 µmol/L in methanol and stored in a glass container protected from light (Source: [redacted] Study Reference No. CP220350). BI 1015550-D9 (internal standard): As this is a stable isotopically-labelled internal standard, it was not necessary to perform solution stability experiments on this internal standard.		
Stability of working solutions	BI 1015550: 42 days at -24°C±6°C for solutions prepared at 250 and 250000 nmol/L in methanol/water (50/50; v/v) and stored in glass tubes protected from light (Source: [redacted] Study Reference No. CP175297)		
	BI 1015550-D9 (internal standard): As this is a stable isotopically-labelled internal standard, it was not necessary to perform solution stability experiments on this internal standard.		
Special precaution	Not applicable		

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

表 5.1.2: 5 安定化剤を添加したヒト尿中 BI 1015550 分析法：[redacted] 社におけるパーシャルバリデーション

Study report name	Validation of an LC-MS/MS method for the determination of BI 1015550 in human urine (partial validation for urine collected with TWEEN® 20 and citric acid) (study number CP210074) [CTD 5.3.1.4-09_n00290991]
Method description	The analytical method consists of a dilution followed by HPLC with tandem mass spectrometric detection.
Material used for standard calibration curve	Human urine, obtained from Sera Laboratories International Ltd. trading as BioIVT (Unit 2, Site J, 15 Albert Drive Burgess Hill, West Sussex, RH15 9TN, United Kingdom) Before use, human urine was modified to contain 0.2% Tween® 20 and 0.2 mol/L citric acid.
Validated assay range	BI 1015550: Calibration range of 10.0 - 10000 nmol/L
Calibration standard	8 calibration standards in duplicate: 10.0, 20.0, 100, 500, 1000, 2000, 5000, and 10000 nmol/L
Material used for quality controls (QCs)	Human urine, obtained from Sera Laboratories International Ltd. trading as BioIVT (Unit 2, Site J, 15 Albert Drive Burgess Hill, West Sussex, RH15 9TN, United Kingdom) Before use, human urine was modified to contain 0.2% Tween® 20 and 0.2 mol/L citric acid.
Quality controls (QCs)	QC LLOQ: 10.0 nmol/L QC Low: 30.0 nmol/L QC Mid: 400 nmol/L QC High: 8000 nmol/L
Source and lot of reference standards and internal standard (IS)	BI 1015550 BS: Batch 1098188, date of expiry [redacted]-20[redacted] (retest date) Batch 1098186, date of expiry [redacted]-20[redacted] (retest date) BI 1015550-D_9 (internal standard of BI 1015550): Batch RDG-BLA1-00101-1, date of expiry [redacted]-20[redacted] (retest date)
Regression model and weighting	All calibration curves were fitted with a linear least square regression 1/x weighting.

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

表 5.1.2: 5 安定化剤を添加したヒト尿中 BI 1015550 分析法 : [redacted] 社におけるパーシャルバリデーション（続き）

Validation parameters	Method validation summary		Source location in study report
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of calibration standards from LLOQ to ULOQ BI 1015550 (10.0 - 10000 nmol/L)	8 Standards	Table 16.4, Page 25
	Cumulative accuracy (%RE/%bias) from LLOQ to ULOQ BI 1015550: at 10.0 nmol/L BI 1015550: other levels	 -6.90% -3.00% to 3.20%	 Table 16.4, Page 25
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ BI 1015550: at 10.0 nmol/L BI 1015550: other levels	 5.86% ≤9.74%	 Table 16.4, Page 25
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Intra-run accuracy (%RE/%bias) BI 1015550: QCs at 10.0 (LLOQ) nmol/L BI 1015550: other levels Inter-run accuracy (%RE/%bias) BI 1015550: QCs at 10.0 (LLOQ) nmol/L BI 1015550: other levels	 -12.20% to 10.54% -5.33% to 8.88% -9.50% 0.33% to 4.50%	 Table 16.6, Page 27 Table 16.6, Page 27 Table 16.6, Page 27 Table 16.6, Page 27
	Intra-run %CV BI 1015550: QCs at 10.0 (LLOQ) nmol/L BI 1015550: other levels Inter-run %CV BI 1015550: QCs at 10.0 (LLOQ) nmol/L BI 1015550: other levels	 11.10% 1.52% to 5.26% 9.98% ≤6.11%	 Table 16.6, Page 27 Table 16.6, Page 27 Table 16.6, Page 27 Table 16.6, Page 27

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

表 5.1.2: 5 安定化剤を添加したヒト尿中 BI 1015550 分析法 : [redacted] 社におけるパーシャルバリデーション（続き）

Performance of QCs during accuracy and precision runs (continued)	Assay in human urine containing 0.05 M citric acid and 0.05% Tween 20®:		
	Intra-run (%RE/%bias)		
	BI 1015550: QCs at 30.0 and 8000 nmol/L	2.67% and 2.88%	Table 16.7, Page 28
	Intra-run (%CV)		
	BI 1015550: QCs at 30.0 and 8000 nmol/L	≤2.37%	Table 16.7, Page 28
	Assay in human urine containing 1 M citric acid and 1% Tween 20®:		
	Intra-run (%RE/%bias)		
	BI 1015550: QCs at 30.0 and 8000 nmol/L	-2.88% and 5.00%	Table 16.8, Page 29
	Intra-run (%CV)		
	BI 1015550: QCs at 30.0 and 8000 nmol/L	≤6.32%	Table 16.8, Page 29
Performance of VQCs	Precision (%CV)		
	VQC1: 30.0 nmol/L	8.37%	Table 16.16, Page 36
	VQC2: 400 nmol/L	2.94%	Table 16.16, Page 36
	VQC3: 8000 nmol/L	2.00%	Table 16.16, Page 36
	Accuracy (%RE/%bias)		
	VQC1: 30.0 nmol/L	-1.67%	Table 16.16, Page 36
	VQC2: 400 nmol/L	2.00%	Table 16.16, Page 36
	VQC3: 8000 nmol/L	0.75%	Table 16.16, Page 36
Selectivity against endogenous matrix components	(%) LLOQ		
	BI 1015550	0.00%	Table 16.2, Page 23
	BI 1015550-D_9 (internal standard)	0.00% to 1.32%	Table 16.3, Page 24

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

表 5.1.2: 5 安定化剤を添加したヒト尿中 BI 1015550 分析法 : [redacted] 社におけるパーシャルバリデーション（続き）

Matrix effect	Matrix factor		
(peak areas)	BI 1015550 low level	1.01% to 1.12%	Table 16.9, Page 30
	BI 1015550 high level	0.90% to 1.00%	Table 16.9, Page 30
	Precision for all matrices (%CV)		
	BI 1015550 low level	4.57%	Table 16.9, Page 30
	BI 1015550 high level	3.78%	Table 16.9, Page 30
Matrix effect	Matrix factor		
(peak areas ratios)	BI 1015550 low level	1.00% to 1.12%	Table 16.11, Page 32
	BI 1015550 high level	0.96% to 1.00%	Table 16.11, Page 32
	Precision for all matrices (%CV)		
	BI 1015550 low level	4.70%	Table 16.11, Page 32
	BI 1015550 high level	1.50%	Table 16.11, Page 32
Matrix effect	Matrix factor		
(peak areas)	BI 1015550 low level	0.98% to 1.02%	Table 16.10, Page 31
	BI 1015550 high level	0.93% to 1.03%	Table 16.10, Page 31
	Precision for all matrices (%CV)		
	BI 1015550 low level	1.65%	Table 16.10, Page 31
	BI 1015550 high level	3.56%	Table 16.10, Page 31
Carryover and contamination	No significant carryover effect was observed.		

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

表 5.1.2: 5 安定化剤を添加したヒト尿中 BI 1015550 分析法 : [redacted] 社におけるパーシャルバリデーション（続き）

Processed sample stability (stability of the extracts to re-injection)	Accuracy (%RE/%bias)		
	BI 1015550: 118 hours at approximately +10°C at 10.0 (LLOQ) nmol/L	-2.60%	Table 16.12, Page 33
	BI 1015550: 118 hours at approximately +10°C at 30.0, 400, and 8000 nmol/L	3.75% to 9.13%	Table 16.12, Page 33
	Precision (%CV)		
	BI 1015550: 118 hours at approximately +10°C at 10.0 (LLOQ) nmol/L	11.29%	Table 16.12, Page 33
	BI 1015550: 118 hours at approximately +10°C at 30.0, 400, and 8000 nmol/L	≤4.93%	Table 16.12, Page 33
Autosampler stability (stability of the extracts)	Accuracy (%RE/%bias)		
	BI 1015550: 114 hours in the autosampler at approximately +10°C at 10.0 (LLOQ) nmol/L	-9.50%	Table 16.15, Page 35
	BI 1015550: 114 hours in the autosampler at approximately +10°C at 30.0, 400, and 8000 nmol/L	2.67% to 8.25%	Table 16.15, Page 35
	Precision (%CV)		
	BI 1015550: 114 hours in the autosampler at approximately +10°C at 10.0 (LLOQ) nmol/L	12.04%	Table 16.15, Page 35
	BI 1015550: 114 hours in the autosampler at approximately +10°C at 30.0, 400, and 8000 nmol/L	≤7.21%	Table 16.15, Page 35
Freeze-thaw stability	Accuracy (%RE/%bias)		
	BI 1015550: 3 freeze-thaw cycles at -24°C±6°C (30.0 and 8000 nmol/L)	1.33% and 0.25%	Table 16.17, Page 37
	Precision (%CV)		
	BI 1015550: 3 freeze-thaw cycles at -24°C±6°C (30.0 and 8000 nmol/L)	≤7.30%	Table 16.17, Page 37

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

表 5.1.2: 5 安定化剤を添加したヒト尿中 BI 1015550 分析法：[redacted] 社におけるパーシャルバリデーション（続き）

Short-term storage in human urine	Accuracy (%RE/%bias) BI 1015550: 24 hours at room temperature (30.0 and 8000 nmol/L)	0.33% and -1.25%	Table 16.18, Page 38
	Precision (%CV) BI 1015550: 24 hours at room temperature (30.0 and 8000 nmol/L)	≤8.54%	Table 16.18, Page 38
Long-term storage in human urine	Accuracy (%RE/%bias) BI 1015550: 181 days at -24°C±6°C (30.0 and 8000 nmol/L)	-2.00% and 3.50%	Table 16.19, Page 39
	Precision (%CV) BI 1015550: 181 days at -24°C±6°C (30.0 and 8000 nmol/L)	≤6.46%	Table 16.19, Page 39
Stability of stock solution	%Difference vs reference BI 1015550: 17 hours at room temperature for a solution prepared at 2250 µmol/L in methanol and stored in a glass container protected from light (Source: [redacted] Study Reference No. CP175301) BI 1015550: 61 days at -24°C±6°C for a solution prepared at 2250 µmol/L in methanol and stored in a glass container protected from light (Source: [redacted] Study Reference No. CP175301)		
	BI 1015550-D9 (internal standard): As this is a stable isotopically-labelled internal standard, it was not necessary to perform solution stability experiments on this internal standard.		
Stability of working solutions	BI 1015550: 42 days at -24°C±6°C for solutions prepared at 250 to 250000 nmol/L in methanol/water (50/50; v/v) and stored in glass tubes protected from light (Source: [redacted] Study Reference No. CP175297)		
	BI 1015550-D9 (internal standard): As this is a stable isotopically-labelled internal standard, it was not necessary to perform solution stability experiments on this internal standard.		
Special precaution	Not applicable		

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

表 5.1.2: 6 ヒト血漿中 R-BI 1015550 及び PD 1420 分析法：[redacted] 社におけるバリデーション

Study report name	Development and validation of an LC-MS/MS chiral method for the determination of BI 1015550 (R-BI 1015550) and PD 1420 in K3-EDTA human plasma (study number CP220350) [CTD 5.3.1.4-13_n00309317]; Amendment 1 [CTD 5.3.1.4-76_206893_11671180]
Method description	The analytical method consists of robotised solid liquid extraction on Isolute SLE+ 200 µL 96-well plates followed by HPLC with tandem mass spectrometric detection.
Material used for standard calibration curve	Human plasma obtained from blood collected on K_3-EDTA obtained from Sera Laboratories International Ltd. trading as BioIVT (Unit 2, Site J, 15 Albert Drive Burgess Hill, West Sussex, RH15 9TN, United Kingdom)
Validated assay range	For R-BI 1015550 and PD 1420: Calibration range of 0.500 (LLOQ) – 1000 (ULOQ) nmol/L
Calibration standard	8 calibration standards in duplicate for R-BI 1015550 and PD 1420: 0.500, 2.00, 10.0, 25.0, 100, 250, 500, and 1000 nmol/L
Material used for quality controls (QCs)	Human plasma obtained from blood collected on K_3-EDTA obtained from Sera Laboratories International Ltd. trading as BioIVT (Unit 2, Site J, 15 Albert Drive Burgess Hill, West Sussex, RH15 9TN, United Kingdom)
Quality controls (QCs)	QC LLOQ: 0.500 nmol/L QC Low: 1.50 nmol/L QC Mid: 300 nmol/L QC High: 800 nmol/L *Note: a supplementary QC Mid at 80.0 nmol/L was added from [redacted] Study Reference No. CP240182.*
Source and lot of reference standards and internal standard (IS)	BI 1015550 BS: Batch 1098188: date of expiry [redacted]-20[redacted] (retest date) PD 1420 XX: Batch V05AZU00859PA1: date of expiry [redacted]-20[redacted] (retest date) BI 1015550-D_9 (internal standard of R-BI 1015550 and PD 1420): Batch RDG-BLA1-00101-1: date of expiry [redacted]-20[redacted] (to be retested) BI 764333 (used for specificity test): Batch RDG-YZ1-00280: date of expiry [redacted]-20[redacted] (retest date) BI 764334 (used for specificity test): Batch RDG-YZ1-00275: date of expiry [redacted]-20[redacted] (retest date)
Regression model and weighting	All calibration curves were fitted with a linear least square regression $1/x^2$ weighting.

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

表 5.1.2: 6 ヒト血漿中 R-BI 1015550 及び PD 1420 分析法 : [redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Validation parameters	Method validation summary		Source location in study report
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs **R-BI 1015550**	Number of calibration standards from LLOQ to ULOQ R-BI 1015550 (0.500 - 1000 nmol/L)	8 Standards	Table 16.15, Page 47
	Cumulative accuracy (%RE/%bias) from LLOQ to ULOQ R-BI 1015550: at 0.500 nmol/L R-BI 1015550: other levels	 0.60% -2.50% to 3.60%	 Table 16.15, Page 47
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ R-BI 1015550: at 0.500 nmol/L R-BI 1015550: other levels	 4.17% ≤2.93%	 Table 16.15, Page 47
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs **PD 1420**	Number of calibration standards from LLOQ to ULOQ PD 1420 (0.500 - 1000 nmol/L)	8 Standards	Table 16.16, Page 48
	Cumulative accuracy (%RE/%bias) from LLOQ to ULOQ PD 1420: at 0.500 nmol/L PD 1420: other levels	 0.60% -2.50% to 2.40%	 Table 16.16, Page 48
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ PD 1420: at 0.500 nmol/L PD 1420: other levels	 5.81% ≤3.36%	 Table 16.16, Page 48
Performance of QCs during accuracy and precision runs **R-BI 1015550**	Intra-run accuracy (%RE/%bias) R-BI 1015550: QCs at 0.500 (LLOQ) nmol/L R-BI 1015550: other levels Inter-run accuracy (%RE/%bias) R-BI 1015550: QCs at 0.500 (LLOQ) nmol/L R-BI 1015550: other levels	 -1.00% to 16.60% 4.00% to 9.33% 9.00% 6.00% to 7.33%	 Table 16.19, Page 51 Table 16.19, Page 51 Table 16.19, Page 51 Table 16.19, Page 51

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

表 5.1.2: 6 ヒト血漿中 R-BI 1015550 及び PD 1420 分析法：[redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Performance of QCs during accuracy and precision runs **R-BI 1015550 (continued)**	Intra-run %CV		
	R-BI 1015550: QCs at 0.500 (LLOQ) nmol/L	≤4.79%	Table 16.19, Page 51
	R-BI 1015550: other levels	≤2.92%	Table 16.19, Page 51
	Inter-run %CV		
	R-BI 1015550: QCs at 0.500 (LLOQ) nmol/L	7.71%	Table 16.19, Page 51
	R-BI 1015550: other levels	≤3.16%	Table 16.19, Page 51
Performance of QCs during accuracy and precision runs **PD 1420**	Intra-run accuracy (%RE/%bias)		
	PD 1420: QCs at 0.500 (LLOQ) nmol/L	1.80% to 9.20%	Table 16.20, Page 52
	PD 1420: other levels	1.00% to 9.00%	Table 16.20, Page 52
	Inter-run accuracy (%RE/%bias)		
	PD 1420: QCs at 0.500 (LLOQ) nmol/L	6.00%	Table 16.20, Page 52
	PD 1420: other levels	2.38% to 6.67%	Table 16.20, Page 52
	Intra-run %CV		
	PD 1420: QCs at 0.500 (LLOQ) nmol/L	≤4.56%	Table 16.20, Page 52
	PD 1420: other levels	≤2.98%	Table 16.20, Page 52
	Inter-run %CV		
	PD 1420: QCs at 0.500 (LLOQ) nmol/L	4.45%	Table 16.20, Page 52
	PD 1420: other levels	≤3.02%	Table 16.20, Page 52
Performance of QCs **R-BI 1015550**	Accuracy (%RE/%bias)		
	QC1: 1.50 nmol/L	4.00%	Table 16.57, Page 87
	QC2: 300 nmol/L	3.33%	Table 16.57, Page 87
	QC3: 800 nmol/L	3.25%	Table 16.57, Page 87
	Precision (%CV)		
	QC1: 1.50 nmol/L	4.10%	Table 16.57, Page 87
	QC2: 300 nmol/L	2.37%	Table 16.57, Page 87
	QC3: 800 nmol/L	3.18%	Table 16.57, Page 87

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

表 5.1.2: 6 ヒト血漿中 R-BI 1015550 及び PD 1420 分析法 : [redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Performance of QCs **PD 1420**	Accuracy (%RE/%bias) QC1: 1.50 nmol/L QC2: 300 nmol/L QC3: 800 nmol/L	 6.00% 4.67% -2.38%	 Table 16.58, Page 88 Table 16.58, Page 88 Table 16.58, Page 88
	Precision (%CV) QC1: 1.50 nmol/L QC2: 300 nmol/L QC3: 800 nmol/L	 5.05% 3.89% 4.02%	 Table 16.58, Page 88 Table 16.58, Page 88 Table 16.58, Page 88
Specificity against	For R-BI 1015550: PD 1420 at 800 nmol/L BI 764333 at 400 nmol/L BI 764334 at 200 nmol/L BI 1015550-D_9 at 50 nmol/L	(%) LLOQ See Amendment 1 Section 6.3, Pages 6-11	Tables 16.8 to 16.14, Pages 40 to 46 and Tables 18.4.1 to 18.4.21, Pages 203 to 223
	For PD 1420: R-BI 1015550 at 800 nmol/L BI 764333 at 400 nmol/L BI 764334 at 200 nmol/L BI 1015550-D_9 at 50 nmol/L	(%) LLOQ See Amendment 1 Section 6.3, Pages 6-11	Tables 16.8 to 16.14, Pages 40 to 46 and Tables 18.4.1 to 18.4.21, Pages 203 to 223
	For BI 1015550-D_9: R-BI 1015550 at 800 nmol/L PD 1420 at 800 nmol/L BI 764333 at 400 nmol/L BI 764334 at 200 nmol/L	(%) Internal standard response 0.32% 0.00% 0.00% 0.00%	 Table 18.4.5, Page 207 Table 18.4.5, Page 207 Table 16.14, Page 46 Table 16.14, Page 46

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

表 5.1.2: 6 ヒト血漿中 R-BI 1015550 及び PD 1420 分析法 : [redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Matrix effect	Accuracy (%RE/%bias)		
R-BI 1015550	R-BI 1015550 low level	0.67% to 4.00%	Table 16.32, Page 64
	R-BI 1015550 high level	0.50% to 5.13%	Table 16.32, Page 64
	Precision (%CV)		
	R-BI 1015550 low level	0.38% to 3.29%	Table 16.32, Page 64
	R-BI 1015550 high level	0.18% to 1.06%	Table 16.32, Page 64
	Haemolysis effect		
	Accuracy (%RE/%bias)		
	R-BI 1015550 low level	4.67%	Table 16.32, Page 64
	R-BI 1015550 high level	5.00%	Table 16.32, Page 64
	Precision (%CV)		
	R-BI 1015550 low level	0.73%	Table 16.32, Page 64
	R-BI 1015550 high level	0.99%	Table 16.32, Page 64
	Lipaemic effect		
	Accuracy (%RE/%bias)		
	R-BI 1015550 low level	4.67%	Table 16.32, Page 64
	R-BI 1015550 high level	6.50%	Table 16.32, Page 64
	Precision (%CV)		
	R-BI 1015550 low level	3.01%	Table 16.32, Page 64
	R-BI 1015550 high level	0.68%	Table 16.32, Page 64
	Hepatic impaired effect		
	Accuracy (%RE/%bias)		
	R-BI 1015550 low level	-6.67% to -5.33%	Table 16.34, Page 66
	R-BI 1015550 high level	-4.25% to -2.50%	Table 16.34, Page 66
	Precision (%CV)		
	R-BI 1015550 low level	0.82% to 1.08%	Table 16.34, Page 66
	R-BI 1015550 high level	0.08% to 0.63%	Table 16.34, Page 66

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

表 5.1.2: 6 ヒト血漿中 R-BI 1015550 及び PD 1420 分析法 : [redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Matrix effect **R-BI 1015550** **(continued)**	Renal impaired effect		
	Accuracy (%RE/%bias)		
	R-BI 1015550 low level	-6.00% to -5.33%	Table 16.34, Page 66
	R-BI 1015550 high level	-5.38% to -3.13%	Table 16.34, Page 66
	Precision (%CV)		
	R-BI 1015550 low level	1.88% to 2.11%	Table 16.34, Page 66
	R-BI 1015550 high level	0.70% to 1.25%	Table 16.34, Page 66
Matrix effect **PD 1420**	Accuracy (%RE/%bias)		
	PD 1420 low level	0.00% to 7.33%	Table 16.33, Page 65
	PD 1420 high level	-5.50% to 6.63%	Table 16.33, Page 65
	Precision (%CV)		
	PD 1420 low level	0.62% to 2.14%	Table 16.33, Page 65
	PD 1420 high level	0.42% to 1.35%	Table 16.33, Page 65
	Haemolysis effect		
	Accuracy (%RE/%bias)		
	PD 1420 low level	1.33%	Table 16.33, Page 65
	PD 1420 high level	3.38%	Table 16.33, Page 65
	Precision (%CV)		
	PD 1420 low level	1.14%	Table 16.33, Page 65
	PD 1420 high level	0.87%	Table 16.33, Page 65
	Lipaemic effect		
	Accuracy (%RE/%bias)		
	PD 1420 low level	-2.67%	Table 16.33, Page 65
	PD 1420 high level	-0.63%	Table 16.33, Page 65
	Precision (%CV)		
	PD 1420 low level	2.77%	Table 16.33, Page 65
	PD 1420 high level	1.05%	Table 16.33, Page 65

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

表 5.1.2: 6 ヒト血漿中 R-BI 1015550 及び PD 1420 分析法 : [redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Matrix effect **PD 1420** **(continued)**	Hepatic impaired effect		
	Accuracy (%RE/%bias)		
	PD 1420 low level	4.00% to 6.67%	Table 16.35, Page 67
	PD 1420 high level	-1.38% to -0.50%	Table 16.35, Page 67
	Precision (%CV)		
	PD 1420 low level	0.96% to 2.31%	Table 16.35, Page 67
	PD 1420 high level	0.53% to 0.57%	Table 16.35, Page 67
	Renal impaired effect		
	Accuracy (%RE/%bias)		
	PD 1420 low level	-1.33%	Table 16.35, Page 67
	PD 1420 high level	-5.88%	Table 16.35, Page 67
	Precision (%CV)		
	PD 1420 low level	1.03% to 4.73%	Table 16.35, Page 67
	PD 1420 high level	0.31% to 1.49%	Table 16.35, Page 67
Selectivity against endogenous matrix components	R-BI 1015550 (%) LLOQ	No issue of selectivity observed	Table 16.5, Page 37
	PD 1420 (%) LLOQ		Table 16.6, Page 38
	BI 1015550-D_9 (%) of mean internal standard response		Table 16.7, Page 39
Extraction recovery	R-BI 1015550	78.52% to 83.24%	Table 16.21, Page 53
	PD 1420	77.97% to 83.63%	Table 16.23, Page 55
	BI 1015550-D_9	80.53%	Table 16.22, Page 54
Carryover and contamination	R-BI 1015550: No significant carryover effect nor contamination was observed.		Table 16.2, Page 34
	PD 1420: No significant carryover effect nor contamination was observed.		Table 16.3, Page 35
	BI 1015550-D_9: No significant carryover effect nor contamination was observed.		Table 16.4, Page 36

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

表 5.1.2: 6 ヒト血漿中 R-BI 1015550 及び PD 1420 分析法：[redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Dilution factor	R-BI 1015550: 2000 nmol/L (dilution factor 1/20)		
	Accuracy (%RE/%bias)	8.50%	Table 16.36, Page 68
	Precision (%CV)	2.43%	Table 16.36, Page 68
	PD 1420: 2000 nmol/L (dilution factor 1/20)		
	Accuracy (%RE/%bias)	6.50%	Table 16.37, Page 69
	Precision (%CV)	1.86%	Table 16.37, Page 69
Processed sample stability (stability of the extracts to re-injection)	Accuracy (%RE/%bias)		
	R-BI 1015550: 90 hours at approximately +10°C at 0.500 (LLOQ) nmol/L	9.20%	Table 16.38, Page 70
	R-BI 1015550: 90 hours at approximately +10°C at 1.50, 300, and 800 nmol/L	5.75% to 9.33%	Table 16.38, Page 70
	Precision (%CV)		
	R-BI 1015550: 90 hours at approximately +10°C at 0.500 (LLOQ) nmol/L	1.54%	Table 16.38, Page 70
	R-BI 1015550: 90 hours at approximately +10°C at 1.50, 300, and 800 nmol/L	≤2.45%	Table 16.38, Page 70
	Accuracy (%RE/%bias)		
	PD 1420: 90 hours at approximately +10°C at 0.500 (LLOQ) nmol/L	15.00%	Table 16.41, Page 72
	PD 1420: 90 hours at approximately +10°C at 1.50, 300, and 800 nmol/L	3.13% to 11.33%	Table 16.41, Page 72
	Precision (%CV)		
	PD 1420: 90 hours at approximately +10°C at 0.500 (LLOQ) nmol/L	2.85%	Table 16.41, Page 72
	PD 1420: 90 hours at approximately +10°C at 1.50, 300, and 800 nmol/L	≤2.47%	Table 16.41, Page 72
	R-BI 1015550 and PD 1420: 136 hours at approximately +10°C	[redacted] *Study Reference No. CP240182*	

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

表 5.1.2: 6 ヒト血漿中 R-BI 1015550 及び PD 1420 分析法：[redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Autosampler stability (stability of the extracts)	Accuracy (%RE/%bias)		
	R-BI 1015550: 95 hours in the autosampler at approximately +10°C at 0.500 (LLOQ) nmol/L	9.20%	Table 16.44, Page 74
	R-BI 1015550: 95 hours in the autosampler at approximately +10°C at 1.50, 300, and 800 nmol/L	3.88% to 6.67%	Table 16.44, Page 74
	Precision (%CV)		
	R-BI 1015550: 95 hours in the autosampler at approximately +10°C at 0.500 (LLOQ) nmol/L	5.16%	Table 16.44, Page 74
	R-BI 1015550: 95 hours in the autosampler at approximately +10°C at 1.50, 300, and 800 nmol/L	≤3.06%	Table 16.44, Page 74
	Accuracy (%RE/%bias)		
	PD 1420: 95 hours in the autosampler at approximately +10°C at 0.500 (LLOQ) nmol/L	-4.20%	Table 16.45, Page 75
	PD 1420: 95 hours in the autosampler at approximately +10°C at 1.50, 300, and 800 nmol/L	-2.88% to 0.33%	Table 16.45, Page 75
	Precision (%CV)		
	PD 1420: 95 hours in the autosampler at approximately +10°C at 0.500 (LLOQ) nmol/L	3.28%	Table 16.45, Page 75
	PD 1420: 95 hours in the autosampler at approximately +10°C at 1.50, 300, and 800 nmol/L	≤2.67%	Table 16.45, Page 75

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

表 5.1.2: 6 ヒト血漿中 R-BI 1015550 及び PD 1420 分析法 : [redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Freeze-thaw stability in human plasma	Accuracy (%RE/%bias) R-BI 1015550: 6 freeze-thaw cycles at -24°C±6°C (1.50 and 800 nmol/L)	4.88% to 9.33%	Table 16.59, Page 89
	Precision (%CV) R-BI 1015550: 6 freeze-thaw cycles at -24°C±6°C (1.50 and 800 nmol/L)	≤2.92%	Table 16.59, Page 89
	Accuracy (%RE/%bias) PD 1420: 6 freeze-thaw cycles at -24°C±6°C (1.50 and 800 nmol/L)	0.38% to 8.67%	Table 16.60, Page 90
	Precision (%CV) PD 1420: 6 freeze-thaw cycles at -24°C±6°C (1.50 and 800 nmol/L)	≤2.82%	Table 16.60, Page 90
	R-BI 1015550 and PD 1420: 4 freeze-thaw cycles at -24°C±6°C (2000 nmol/L, diluted QC 1/20)	[redacted] *Study Reference No. CP240182*	
	R-BI 1015550 and PD 1420 (1.50, and 800 nmol/L) in presence of nintedanib and pirfenindone spiked at 20.0 and 10000 ng/mL respectively): 7 freeze-thaw cycles at -24°C±6°C	[redacted] *Study Reference No. CP230008*	
Short-term storage in human plasma	Accuracy (%RE/%bias) R-BI 1015550: 24 hours at room temperature (1.50 and 800 nmol/L)	4.38% to 9.33%	Table 16.61, Page 91
	Precision (%CV) R-BI 1015550: 24 hours at room temperature (1.50 and 800 nmol/L)	≤2.92%	Table 16.61, Page 91
	Accuracy (%RE/%bias) PD 1420: 24 hours at room temperature (1.50 and 800 nmol/L)	0.88% to 8.67%	Table 16.62, Page 92
	Precision (%CV) PD 1420: 24 hours at room temperature (1.50 and 800 nmol/L)	≤2.82%	Table 16.62, Page 92

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

表 5.1.2: 6 ヒト血漿中 R-BI 1015550 及び PD 1420 分析法：[redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Short-term storage in human plasma (continued)	*R-BI 1015550 and PD 1420: 24 hours at room temperature (2000 nmol/L, diluted QC 1/20)*	[redacted] *Study Reference No. CP240182*	
	R-BI 1015550 and PD 1420 (1.50 and 800 nmol/L) in presence of nintedanib and pirfenindone spiked at 20.0 and 10000 ng/mL respectively): 7 hours at room temperature	[redacted] *Study Reference No. CP230008*	
Long-term storage in human plasma	Accuracy (%RE/%bias)		
	R-BI 1015550: 186 days at -24°C±6°C (1.50 and 800 nmol/L)	-6.25% to 9.33%	Table 16.63, Page 93
	Precision (%CV)		
	R-BI 1015550: 186 days at -24°C±6°C (1.50 and 800 nmol/L)	≤3.08%	Table 16.63, Page 93
	Accuracy (%RE/%bias)		
	PD 1420: 186 days at -24°C±6°C (1.50 and 800 nmol/L)	-9.00% to 8.67%	Table 16.64, Page 94
	Precision (%CV)		
	PD 1420: 186 days at -24°C±6°C (1.50 and 800 nmol/L)	≤2.69%	Table 16.64, Page 94
	R-BI 1015550 and PD 1420: 501 days at -24°C±6°C (1.50 and 800 nmol/L) In progress after 24 months of storage	[redacted] *Study Reference No. CP220351*	
	R-BI 1015550 and PD 1420: 32 days at -24°C±6°C *(2000 nmol/L, diluted QC 1/20) In progress after 3 months of storage*	[redacted] *Study Reference No. CP240182*	
	R-BI 1015550 and PD 1420 (1.50 and 800 nmol/L) in presence of nintedanib and pirfenindone spiked at 20.0 and 10000 ng/mL respectively): 475 days at -24°C±6°C (1.50 and 800 nmol/L)	[redacted] *Study Reference No. CP230008*	

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

表 5.1.2: 6 ヒト血漿中 R-BI 1015550 及び PD 1420 分析法 : [redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Maximum batch size	Cumulative accuracy (%RE/%bias) up to 192 extracted samples R-BI 1015550: QCs at 1.50, 300, and 800 nmol/L Precision %CV R-BI 1015550: QCs at 1.50, 300, and 800 nmol/L Cumulative accuracy (%RE/%bias) up to 120 extracted samples PD 1420: QCs at 1.50, 300, and 800 nmol/L Precision %CV PD 1420: QCs at 1.50, 300, and 800 nmol/L Validated for 192 extracted samples including calibration samples and blank samples	2.67% to 6.00% ≤1.99% -1.33% to 1.33% ≤1.95%	Table 16.69, Page 99 Table 16.69, Page 99 Table 16.70, Page 100 Table 16.70, Page 100
Stability in human blood	Difference versus time=0 (%) R-BI 1015550: 4 hours at room temperature and in ice bath (1.50 and 800 nmol/L) Precision (%CV) R-BI 1015550: 4 hours at room temperature and in ice bath (1.50 and 800 nmol/L) Difference versus time=0 (%) PD 1420: 4 hours at room temperature and in ice bath (1.50 and 800 nmol/L) Precision (%CV) PD 1420: 4 hours at room temperature and in ice bath (1.50 and 800 nmol/L)	-0.35% to 2.23% ≤3.18% -1.79% to 5.35% ≤4.31%	Table 16.67, Page 97 Table 16.67, Page 97 Table 16.68, Page 98 Table 16.68, Page 98

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

表 5.1.2: 6 ヒト血漿中 R-BI 1015550 及び PD 1420 分析法：[redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Stability of stock solution	*BI 1015550: 17 hours at room temperature for a solution prepared at 2250 µmol/L in methanol and stored in a glass container protected from light (Source: [redacted] Study Reference No. CP175301)* *BI 1015550: 426days at -24°C±6°C for a solution prepared at 2250 µmol/L in methanol and stored in a glass container protected from light (Source: [redacted] Study Reference No. CP230006)* PD 1420: 16.5 hours at room temperature for a solution prepared at 2250 µmol/L in methanol and stored in a glass tube protected from light (Source: [redacted] Study Reference No. CP220350). Table 16.51, Page 81 PD 1420: 103 days at -24°C±6°C for a solution prepared at 2250 µmol/L in methanol and stored in a glass tube protected from light (stability test by injection on LC-MS/MS system) (Source: [redacted] Study Reference No. CP220350). Table 16.52, Page 82 BI 1015550-D_9: 223 days at -24°C±6°C for a solution prepared at 2250 µmol/L in methanol and stored in a glass tube protected from light (stability test by injection on LC-MS/MS system) (Source: [redacted] Study Reference No. CP220350). Table 16.56, Page 86
Stability of working solutions	*BI 1015550 and PD 1420: 234 days at -24°C±6°C for solutions prepared at 12.5 to 50000 nmol/L in methanol/water (50/50; v/v) and stored in glass tubes protected from light (stability test by injection on LC-MS/MS system) (Source: [redacted] Study Reference No. CP220351)*
	BI 1015550-D_9 (internal standard): 468 days at -24°C±6°C for a solution prepared at 25000 nmol/L and 340 days at -24°C±6°C for a solution prepared at 125 nmol/L in methanol/water (50/50; v/v) and stored in glass tubes protected from light (stability test by injection on LC-MS/MS system) (Source: [redacted] Study Reference No. CP220375)
Special precaution	To avoid any contamination, wash daily before use, the sample concentrator needles successively with a new bath of water and a new batch of methanol.

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

表 5.1.2: 7 ヒト血漿中 R-BI 1015550 及び PD 1420 分析法 : [redacted] 社におけるバリデーション

Study report name	Complementary validation of a chiral assay for the determination of BI 1015550 (R-BI 1015550) and PD 1420 (S-BI 1015550) in human K_3-EDTA plasma in presence of standard of care products ([redacted] reference No. CP230008) [CTD 5.3.1.4-14_n00310402]
Method description	The analytical method consists of robotised solid liquid extraction on Isolute SLE+ 200 µL 96-well plates followed by HPLC with tandem mass spectrometric detection
Material used for calibration standards (CS)	Human plasma obtained from blood collected on K_3-EDTA obtained from Biopredic International (Parc d'affaires de la Bretèche, Bldg A4, 35760 Saint-Gregoire, France)
Validated assay range	For BI 1015550 (R-BI 1015550) and PD 1420 (S-BI 1015550): Calibration range of 0.500 (LLOQ) – 1000 (ULOQ) nmol/L
Calibration standard	8 calibration standards in duplicate, weighting factor $1/x^2$ for BI 1015550 (R-BI 1015550) and PD 1420 (S-BI 1015550): 0.500, 2.00, 10.0, 25.0, 100, 250, 500 and 1000 nmol/L
Mean determination coefficient	For BI 1015550 (R-BI 1015550): 0.998465 For PD 1420 (S-BI 1015550): 0.998391
Material used for quality controls (QCs)	Human plasma obtained from blood collected on K_3-EDTA obtained from Biopredic International (Parc d'affaires de la Bretèche, Bldg A4, 35760 Saint-Gregoire, France)
Quality controls (QCs)	For BI 1015550 (R-BI 1015550) and PD 1420 (S-BI 1015550): QC Low: 1.50 nmol/L QC Mid: 300 nmol/L QC High: 800 nmol/L

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

表 5.1.2: 7 ヒト血漿中 R-BI 1015550 及び PD 1420 分析法：[redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Source and lot of reference standards, internal standard (IS) and specificity compounds	BI 1015550 BS: Batch No. 1098188, date of expiry [redacted]-20[redacted] (retest date) PD 1420 XX: Batch No. V05AZU00859PA1, date of expiry [redacted]-20[redacted] (retest date), Batch No. 0001, date of expiry [redacted]-20[redacted] (retest date) BI 1015550-D_9 (internal standard of BI 1015550 and PD 1420): Batch No. RDG-BLA1-00101-1, date of expiry [redacted]-20[redacted] (to be retested) Used for specificity and stability tests: Nintedanib: Batch No.39446, date of expiry [redacted]-20[redacted] (expiry date) Pirfenidone: Batch No.79102, date of expiry [redacted]-20[redacted] (expiry date) Used for specificity tests: Prednisone: Batch No. BCCJ6997, date of expiry [redacted]-20[redacted] (recommended retest date) Furosemide: Batch No. MCKM2678, date of expiry [redacted]-20[redacted] (recommended retest date) Atorvastatin: Batch No. 287290, date of expiry [redacted]-20[redacted] (expiry date) Metoprolol: Batch No. 122513, date of expiry [redacted]-20[redacted] (expiry date) Azithromycin: Batch No. 14276, date of expiry [redacted]-20[redacted] (expiry date)
Regression model and weighting	All calibration curves were fitted with a linear least square regression $1/x^2$ weighting.

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

表 5.1.2: 7 ヒト血漿中 R-BI 1015550 及び PD 1420 分析法 : [redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Validation parameters	Method validation summary		Source location
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of CS from LLOQ to ULOQ		
	BI 1015550 (R-BI 1015550) (0.500 - 1000 nmol/L)	8 CS	Table 16.8, Page 28
	PD 1420 (S-BI 1015550) (0.500 - 1000 nmol/L)	8 CS	Table 16.9, Page 29
	Cumulative accuracy (%RE/%bias) from LLOQ to ULOQ		
	BI 1015550 (R-BI 1015550): CS at 0.500 (LLOQ) nmol/L	0.40%	Table 16.8, Page 28
	BI 1015550 (R-BI 1015550): CS at other levels	-1.50% to 2.00%	
	PD 1420 (S-BI 1015550): CS at 0.500 (LLOQ) nmol/L	0.60%	Table 16.9, Page 29
	PD 1420 (S-BI 1015550): CS at other levels	-2.00% to 2.80%	
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ		
	BI 1015550 (R-BI 1015550): CS at 0.500 (LLOQ) nmol/L	4.30%	Table 16.8, Page 28
	BI 1015550 (R-BI 1015550): CS at other levels	≤4.35%	
	PD 1420 (S-BI 1015550): CS at 0.500 (LLOQ) nmol/L	4.10%	Table 16.9, Page 29
	PD 1420 (S-BI 1015550): CS at other levels	≤4.45%	
Specificity	Nintedanib, spiked at 20.0 ng/mL and pirfenidone spiked at 10000 ng/mL		
	(%) LLOQ		
	BI 1015550 (R-BI 1015550)	6.13%	Table 16.2, Page 22
	PD 1420 (S-BI 1015550)	2.34%	Table 16.3, Page 23
	BI 1015550-D_9	No interference	Table 16.6, Page 26
	Prednisone, furosemide atorvastatin, metoprolol and azithromycin, spiked at 20.0, 3000, 13.0, 100 and 500 ng/mL, respectively		
	(%) LLOQ		
	BI 1015550 (R-BI 1015550)	2.46%	Table 16.4, Page 24
	PD 1420 (S-BI 1015550)	1.85%	Table 16.5, Page 25
	BI 1015550-D_9	No interference	Table 16.7, Page 27

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

表 5.1.2: 7 ヒト血漿中 R-BI 1015550 及び PD 1420 分析法 : [redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Carryover and contamination	BI 1015550 (R-BI 1015550) and PD 1420 (S-BI 1015550): No significant carryover effect nor contamination was observed.		Not applicable
Freeze-thaw stability in human plasma (in presence of nintedanib and pirfenidone)	Accuracy (%RE/%bias) BI 1015550 (R-BI 1015550): 7 freeze-thaw cycles at -24°C±6°C (1.50 and 800 nmol/L) PD 1420 (S-BI 1015550): 7 freeze-thaw cycles at -24°C±6°C (1.50 and 800 nmol/L) Precision (%CV) BI 1015550 (R-BI 1015550): 7 freeze-thaw cycles at -24°C±6°C (1.50 and 800 nmol/L) PD 1420 (S-BI 1015550): 7 freeze-thaw cycles at -24°C±6°C (1.50 and 800 nmol/L)	 5.75% and 6.00% -1.50% and 2.67% ≤ 3.00% ≤ 2.75%	 Table 16.14, Page 34 Table 16.15, Page 35 Table 16.14, Page 34 Table 16.15, Page 35
Short-term storage in human plasma (in presence of nintedanib and pirfenidone)	Accuracy (%RE/%bias) BI 1015550 (R-BI 1015550): 7 hours at room temperature (1.50 and 800 nmol/L) PD 1420 (S-BI 1015550): 7 hours at room temperature (1.50 and 800 nmol/L) Precision (%CV) BI 1015550 (R-BI 1015550): 7 hours at room temperature (1.50 and 800 nmol/L) PD 1420 (S-BI 1015550): 7 hours at room temperature (1.50 and 800 nmol/L)	 0.00% and 1.13% -4.50% and 3.33% ≤ 2.91% ≤ 2.68%	 Table 16.16, Page 36 Table 16.17, Page 37 Table 16.16, Page 36 Table 16.17, Page 37

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

表 5.1.2: 7 ヒト血漿中 R-BI 1015550 及び PD 1420 分析法 : [redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Long-term storage in human plasma (in presence of nintedanib and pirfenidone)	Accuracy (%RE/%bias) BI 1015550 (R-BI 1015550): 475 days at -24°C±6°C (1.50 and 800 nmol/L) PD 1420 (S-BI 1015550): 475 days at -24°C±6°C (1.50 and 800 nmol/L) Precision (%CV) BI 1015550 (R-BI 1015550): 475 days at -24°C±6°C (1.50 and 800 nmol/L) PD 1420 (S-BI 1015550): 475 days at -24°C±6°C (1.50 and 800 nmol/L)	-0.67% and 2.13% -11.25% to -6.67% ≤ 4.08% ≤ -6.67%	Table 16.18, Page 38 Table 16.19, Page 39 Table 16.18, Page 38 Table 16.19, Page 39
Special precaution	To avoid any contamination, wash daily before use, the sample concentrator needles successively with a new bath of water and a new bath of methanol.		

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

表 5.1.2: 8 ヒト血漿中 R-BI 1015550 及び PD 1420 分析法：[redacted] 社におけるバリデーション

Study report name	Complementary validation of an LC-MS/MS method for the determination of BI 1015550 (R-BI 1015550) and PD 1420 (S-BI 1015550) in human plasma (chiral), additional stability data, selectivity test ([redacted] reference No. CP220351) [CTD 5.3.1.4-77_206893_11026690], Amendment 1: [CTD 5.3.1.4-78_206893_11672723]
Method description	The analytical method consists of robotised solid liquid extraction on Isolute SLE+ 200 µL 96-well plates followed by HPLC with tandem mass spectrometric detection
Material used for calibration standards (CS)	Human plasma (K3-EDTA) obtained from Biopredic International (Parc d'affaires de la Bretèche, Bldg A4, 35760 Saint-Gregoire, France) and BioIVT (Unit 2, Site J, 15 Albert Drive Burgess Hill, West Sussex, RH15 9TN, United Kingdom)
Validated assay range	For BI 1015550 (R-BI 1015550) and PD 1420 (S-BI 1015550): Calibration range of 0.500 (LLOQ) – 1000 (ULOQ) nmol/L
Calibration standard	8 calibration standards in duplicate, weighting factor $1/x^2$ for BI 1015550 (R-BI 1015550) and PD 1420 (S-BI 1015550): 0.500, 2.00, 10.0, 25.0, 100, 250, 500 and 1000 nmol/L
Mean determination coefficient	For BI 1015550 (R-BI 1015550): 0.998743 For PD 1420 (S-BI 1015550): 0.998702
Material used for quality controls (QCs)	Human plasma (K3-EDTA) obtained from Biopredic International (Parc d'affaires de la Bretèche, Bldg A4, 35760 Saint-Gregoire, France) and BioIVT (Unit 2, Site J, 15 Albert Drive Burgess Hill, West Sussex, RH15 9TN, United Kingdom)
Quality controls (QCs)	For BI 1015550 (R-BI 1015550) and PD 1420 (S-BI 1015550): QC Low: 1.50 nmol/L QC Mid: 300 nmol/L QC High: 800 nmol/L
Source and lot of reference standards, internal standard (IS) and specificity compounds	BI 1015550 BS: Batch No. 1098188, date of expiry [redacted]-20[redacted] (retest date) BI 1015550 BS: Batch No. 0001, date of expiry [redacted]-20[redacted] (retest date) PD 1420 XX: Batch No. V05AZU00859PA1, date of expiry [redacted]-20[redacted] (retest date), Batch No. 0001, date of expiry [redacted]-20[redacted] (retest date) BI 1015550-D9 (IS of BI 1015550 and PD 1420): Batch No. RDG-BLA1-00101-1, date of expiry [redacted]-20[redacted] (to be retested)

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

表 5.1.2: 8 ヒト血漿中 R-BI 1015550 及び PD 1420 分析法 : [redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Regression model and weighting	All calibration curves were fitted with a linear least square regression 1/x2 weighting.		
Validation parameters	Method validation summary		Source location
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of CS from LLOQ to ULOQ BI 1015550 (R-BI 1015550) (0.500 - 1000 nmol/L) PD 1420 (S-BI 1015550) (0.500 - 1000 nmol/L)	 8 CS 8 CS	 Table 16.5, Page 24 Table 16.6, Page 25
	Cumulative accuracy (%RE/%bias) from LLOQ to ULOQ BI 1015550 (R-BI 1015550): CS at 0.500 (LLOQ) nmol/L BI 1015550 (R-BI 1015550): CS at other levels PD 1420 (S-BI 1015550): CS at 0.500 (LLOQ) nmol/L PD 1420 (S-BI 1015550): CS at other levels	 -0.20% -3.00% to 3.20% -0.60% -3.40% to 2.50%	 Table 16.5, Page 24 Table 16.6, Page 25
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ BI 1015550 (R-BI 1015550): CS at 0.500 (LLOQ) nmol/L BI 1015550 (R-BI 1015550): CS at other levels PD 1420 (S-BI 1015550): CS at 0.500 (LLOQ) nmol/L PD 1420 (S-BI 1015550): CS at other levels	 4.75% ≤2.35% 1.95% ≤3.02%	 Table 16.5, Page 24 Table 16.6, Page 25
Specificity against endogenous matrix components	No selectivity issue was observed.		Table 16.2, Page 21 Table 16.3, Page 22 Table 16.4, Page 23

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

表 5.1.2: 8 ヒト血漿中 R-BI 1015550 及び PD 1420 分析法 : [redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Carryover and contamination	BI 1015550 (R-BI 1015550) and PD 1420 (S-BI 1015550): No significant carryover effect nor contamination was observed.		
Long-term storage in human plasma (for BI 1015550 (R-BI 1015550) and PD 1420, in mixture)	Accuracy (%RE/%bias)		
	BI 1015550 (R-BI 1015550): 734 days at -24°C±6°C (1.50 and 800 nmol/L)	-0.50% to 7.33%	Table 16.15, Page 34
	PD 1420: 501 days at -24°C±6°C (1.50 and 800 nmol/L)	-10.75% to 9.33%	Table 16.16, Page 35
	PD 1420: not demonstrated after 734 days at -24°C±6°C (1.50 and 800 nmol/L)	-12.00% (low level) and -23.13% (high level)	Table 16.16, Page 35
	Precision (%CV)		
	BI 1015550 (R-BI 1015550): 734 days at -24°C±6°C (1.50 and 800 nmol/L)	≤ 2.18%	Table 16.15, Page 34
	PD 1420: 501 days at -24°C±6°C (1.50 and 800 nmol/L)	≤ 6.60%	Table 16.16, Page 35
	PD 1420: not demonstrated after 734 days at -24°C±6°C (1.50 and 800 nmol/L)	≤ 3.64%	Table 16.16, Page 35

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

表 5.1.2: 8 ヒト血漿中 R-BI 1015550 及び PD 1420 分析法 : [redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Long-term storage in human plasma (for BI 1015550 (R-BI 1015550) and PD 1420, in separate)	Accuracy (%RE/%bias) BI 1015550 (R-BI 1015550): 650 days at -24°C±6°C (800 nmol/L) PD 1420: 417 days at -24°C±6°C (800 nmol/L) PD 1420: not demonstrated after 650 days at -24°C±6°C (800 nmol/L) Precision (%CV) BI 1015550 (R-BI 1015550): 650 days at -24°C±6°C (800 nmol/L) PD 1420: 417 days at -24°C±6°C (800 nmol/L) PD 1420: not demonstrated after 650 days at -24°C±6°C (800 nmol/L)	 1.50% -0.88% -38.38% 1.82% 4.78% 6.63%	 Table 16.17, Page 36 Table 16.18, Page 37 Table 16.18, Page 37 Table 16.17, Page 36 Table 16.18, Page 37 Table 16.18, Page 37
Stability of working solutions	BI 1015550 (R-BI 1015550) and PD 1420: 234 days at -24°C±6°C for solutions from 12.5 to 50000 nmol/L in methanol/water (50/50; v/v) in glass tubes protected from light		Table 16.11, Page 30 Table 16.12, Page 31
Special precaution	To avoid any contamination, wash daily before use, the sample concentrator needles successively with a new bath of water and a new bath of methanol.		

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

表 5.1.2: 9 ヒト血漿中 BI 1015550 分析法：[redacted] 社におけるバリデーション

Study report name	Development and validation of an assay for the determination of BI 1015550 in human K_3-EDTA plasma (study number CP230005) [CTD 5.3.1.4-10_n00309367]
Method description	The analytical method consists of robotised solid liquid extraction on Isolute SLE+ 200 µL 96-well plates followed by HPLC with tandem mass spectrometric detection.
Material used for standard calibration curve	Human plasma, obtained from blood collected on K_3 EDTA obtained from BioIVT (Unit 2, Site J, 15 Albert Drive Burgess Hill, West Sussex, RH15 9TN,United Kingdom)
Validated assay range	BI 1015550: Calibration range of 0.500 - 1000 nmol/L
Calibration standard	8 calibration standards in duplicate: 0.500, 2.00, 10.0, 25.0, 100, 250, 500, and 1000 nmol/L
Material used for quality controls (QCs)	Human plasma, obtained from blood collected on K_3 EDTA obtained from: BioIVT (Unit 2, Site J, 15 Albert Drive Burgess Hill, West Sussex, RH15 9TN,United Kingdom) Biopredic International (Parc d'affaires de la Bretèche, Bldg A4, 35760 Saint-Gregoire, France) Sera Laboratories International Ltd. trading as BioIVT (Unit 2, Site J, 15 Albert Drive Burgess Hill, West Sussex, RH15 9TN, United Kingdom)
Quality controls (QCs)	QC LLOQ: 0.500 nmol/L QC Low: 1.50 nmol/L QC Mid-1: 100 nmol/L QC Mid-2: 300 nmol/L QC High: 750 nmol/L
Source and lot of reference standard	BI 1015550: Batch 1098188, Date of expiry [redacted]-20[redacted] (retest date)
Regression model and weighting	All calibration curves were fitted with a quadratic least square regression $1/x^2$ weighting.

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

表 5.1.2: 9 ヒト血漿中 BI 1015550 分析法：[redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Validation parameters	Method validation summary		Source location
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of calibration standards from LLOQ to ULOQ BI 1015550 (0.500 - 1000 nmol/L)	 8 Standards	 Table 18.6, Page 30
	Cumulative accuracy (%RE/%bias) from LLOQ to ULOQ BI 1015550: at 0.500 nmol/L BI 1015550: other levels	 0.00% -2.20% to 1.00%	 Table 18.6, Page 30
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ BI 1015550: at 0.500 nmol/L BI 1015550: other levels	 3.24% ≤4.02%	 Table 18.6, Page 30
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Intra-run accuracy (%RE/%bias) BI 1015550: QCs at 0.500 (LLOQ) nmol/L BI 1015550: other levels Inter-run accuracy (%RE/%bias) BI 1015550: QCs at 0.500 (LLOQ) nmol/L BI 1015550: other levels	 -8.20 to 15.40% 2.33% to 1.33% 4.60% ±7.33%	 Table 18.8, Page 32 Table 18.8, Page 32 Table 18.8, Page 32 Table 18.8, Page 32
	Intra-run %CV BI 1015550: QCs at 0.500 (LLOQ) nmol/L BI 1015550: other levels Inter-run %CV BI 1015550: QCs at 0.500 (LLOQ) nmol/L BI 1015550: other levels	 ≤8.72% ≤6.58% 11.66% ≤5.58%	 Table 18.8, Page 32 Table 18.8, Page 32 Table 18.8, Page 32 Table 18.8, Page 32
Selectivity against endogenous matrix components	(%) LLOQ BI 1015550 BI 1015550-D9 (internal standard)	 No interference No interference	 Table 18.4, Page 28 Table 18.5, Page 29

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

表 5.1.2: 9 ヒト血漿中 BI 1015550 分析法：[redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Haemolysis effect	(%) LLOQ BI 1015550 BI 1015550-D9 (internal standard)	 No interference No interference	 Table 18.4, Page 28 Table 18.5, Page 29
Lipaemic effect	(%) LLOQ BI 1015550 BI 1015550-D9 (internal standard)	 No interference No interference	 Table 18.4, Page 28 Table 18.5, Page 29
Matrix effect	Accuracy (%RE/%bias) BI 1015550 low level BI 1015550 high level Precision (%CV) BI 1015550 low level BI 1015550 high level	 -7.33% to 2.67% -7.33% to -4.27% 0.40% to 4.36% 0.00% to 2.45%	 Table 18.13, Page 37 Table 18.14, Page 38 Table 18.13, Page 37 Table 18.14, Page 38
Haemolysis effect	Accuracy (%RE/%bias) BI 1015550 low level BI 1015550 high level	 -2.00% -5.47%	 Table 18.13, Page 37 Table 18.14, Page 38
Lipaemic effect	Accuracy (%RE/%bias) BI 1015550 low level BI 1015550 high level	 -7.33% -5.20%	 Table 18.13, Page 37 Table 18.14, Page 38
Special matrices effect	Accuracy (%RE/%bias) BI 1015550 low level BI 1015550 high level	 -1.33% to 2.00% -1.47 to 2.53%	 Table 18.15, Page 39 Table 18.16, Page 40
Specificity of each analyte against the IS	(%) LLOQ BI 1015550	No issue of specificity observed	

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

表 5.1.2: 9 ヒト血漿中 BI 1015550 分析法：[redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Specificity against BI 764333 and BI 764334	(%) LLOQ BI 1015550 Not performed: As the BI 764334 reference substance solutions contained background levels of BI 1015550 contributing to >5% of the total impurity, the formal assessment could not be performed.		Appendix 20.4 Memo of BI 764334, Pages 117 to 120
Carryover and contamination	BI 1015550: No significant carryover effect nor contamination was observed. BI 1015550-D9 (internal standard): No significant carryover effect nor contamination was observed.		Table 18.2, Page 26 Table 18.3, Page 27
Extraction recovery	BI 1015550 BI 1015550-D9 (internal standard)	73.88% to 81.57% 75.40%	Table 18.9, Page 33 Table 18.10, Page 34
Dilution factor	BI 1015550: 2000 nmol/L (dilution factor 1/20) Accuracy (%RE/%bias) Precision (%CV)	 7.00% 1.91%	 Table 18.17, Page 41 Table 18.17, Page 41
Whole blood stability	%Difference *vs* T=0 BI 1015550: up to 4 hours at room temperature (1.50 nmol/L) BI 1015550: up to 4 hours at room temperature (750 nmol/L) Precision (%CV) BI 1015550: up to 4 hours at room temperature (1.50 nmol/L) BI 1015550: up to 4 hours at room temperature (750 nmol/L)	 0.10% to 0.93% 0.95% to 1.21% ≤4.87% ≤1.53%	 Table 18.27, Page 50 Table 18.27, Page 50 Table 18.27, Page 50 Table 18.27, Page 50

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

表 5.1.2: 9 ヒト血漿中 BI 1015550 分析法：[redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Whole blood stability (continued)	%Difference *vs* T=0		
	BI 1015550: up to 4 hours in an ice bath (1.50 nmol/L)	3.11% to 3.51%	Table 18.27, Page 50
	BI 1015550: up to 4 hours in an ice bath (750 nmol/L)	1.85% to 2.27%	Table 18.27, Page 50
	Precision (%CV)		
	BI 1015550: up to 4 hours in an ice bath (1.50 nmol/L)	≤2.80%	Table 18.27, Page 50
	BI 1015550: up to 4 hours in an ice bath (750 nmol/L)	≤2.44%	Table 18.27, Page 50
Processed sample stability (stability of the extracts to re-injection)	Accuracy (%RE/%bias)		
	BI 1015550: 110 hours at approximately +10°C at 0.500 (LLOQ) nmol/L	10.40%	Table 18.18, Page 42
	BI 1015550: 110 hours at approximately +10°C at 1.50, 100, 300, and 750 nmol/L	2.67% to 6.00%	Table 18.18, Page 42
	Precision (%CV)		
	BI 1015550: 110 hours at approximately +10°C at 0.500 (LLOQ) nmol/L	5.45%	Table 18.18, Page 42
	BI 1015550: 110 hours at approximately +10°C at 1.50, 100, 300, and 750 nmol/L	≤3.52%	Table 18.18, Page 42
Autosampler stability (stability of the extracts)	Accuracy (%RE/%bias)		
	BI 1015550: 105 hours in the autosampler at approximately +10°C at 0.500 (LLOQ) nmol/L	5.40%	Table 18.21, Page 44
	BI 1015550: 105 hours in the autosampler at approximately +10°C at 1.50, 100, 300 and 750 nmol/L	8.00% to 14.93%	Table 18.21, Page 44
	Precision (%CV)		
	BI 1015550: 105 hours in the autosampler at approximately +10°C at 0.500 (LLOQ) nmol/L	4.27%	Table 18.21, Page 44
	BI 1015550: 105 hours in the autosampler at approximately +10°C at 1.50, 100, 300, and 750 nmol/L	≤2.33%	Table 18.21, Page 44

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

表 5.1.2: 9 ヒト血漿中 BI 1015550 分析法：[redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Freeze-thaw stability	Accuracy (%RE/%bias) BI 1015550: 5 freeze-thaw cycles at -24°C±6°C (1.50 and 750 nmol/L) Precision (%CV) BI 1015550: 5 freeze-thaw cycles at -24°C±6°C (1.50 and 750 nmol/L)	-5.33% to 11.33% ≤6.36%	Table 18.24, Page 47 Table 18.24, Page 47
Short-term storage in human plasma	Accuracy (%RE/%bias) BI 1015550: 24 hours at room temperature (1.50 and 750 nmol/L) Precision (%CV) BI 1015550: 24 hours at room temperature (1.50 and 750 nmol/L)	4.40% to 11.33% ≤2.82%	Table 18.25, Page 48 Table 18.25, Page 48
Long-term storage in human plasma	Accuracy (%RE/%bias) BI 1015550: 79 days at -24°C±6°C (1.50 and 750 nmol/L) Precision (%CV) BI 1015550: 79 days at -24°C±6°C (1.50 and 750 nmol/L)	-6.00% to 5.33% ≤4.72%	Table 18.26, Page 49 Table 18.26, Page 49
Maximum batch size	Cumulative accuracy (%RE/%bias) up to 192 extracted samples BI 1015550: VQCs at 1.50, 300, and 750 nmol/L Precision (%CV) BI 1015550: VQCs at 1.50, 300, and 750 nmol/L	-2.67% to 0.00% ≤3.83%	Table 18.28, Page 51 Table 18.28, Page 51

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

表 5.1.2: 9 ヒト血漿中 BI 1015550 分析法：[redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Stability of stock solution	BI 1015550: 17 hours at room temperature for a solution prepared at 2250 µmol/L in methanol and stored in a glass container protected from light (Source: [redacted] Study Reference No. CP175301) BI 1015550: 70 days at -24°C±6°C for a solution prepared at 2250 µmol/L in methanol and stored in a glass container protected from light (Source: [redacted] Study Reference No. CP220350)		
	BI 1015550-D9 (internal standard): 223 days at -24°C±6°C for a solution prepared at 2250 µmol/L in methanol and stored in a glass container protected from light (Source: [redacted] Study Reference No. CP220350)		
Stability of working solutions	%Difference vs reference BI 1015550: 55 days and 116 days (Source: [redacted] Study Reference No. CP220496) at -24°C±6°C for solutions prepared at 12.5 and 50000 nmol/L in methanol/water (50/50; v/v) and stored in a glass tube protected from light	≤-4.30%	Table 18.22, Page 45
	BI 1015550-D9 (internal standard): 468 days at -24°C±6°C for solutions prepared at 25000 nmol/L and 340 days at -24°C±6°C for solutions prepared at 125 nmol/L in methanol/water (50/50; v/v) and stored in glass tubes protected from light. (Source: [redacted] Study Reference No. CP220375)		
Special precaution	To avoid any contamination, wash daily before use, the sample concentrator needles successively with a new bath of water and a new bath of methanol.		

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

表 5.1.2: 10 ヒト血漿中 BI 1015550 分析法：[redacted] 社におけるバリデーション

Study report name	Complementary validation of an assay for the determination of BI 1015550 in human K_3-EDTA plasma in presence of standard of care products nintedanib and pirfenidone (Study Number CP230007) global ID [CTD 5.3.1.4-73_206893_10746704]
Method description	Robotised solid liquid extraction on Isolute SLE+ 200 µL 96-well plates followed by reverse phase liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection
Material used for calibration standards (CS)	Human plasma (K_3-EDTA) obtained from BioIVT (Unit 2, Site J, 15 Albert Drive Burgess Hill, West Sussex, RH15 9TN, United Kingdom) and Biopredic International (Parc d'affaires de la Bretèche, Bldg A4, 35760 Saint-Gregoire, France) BI 1015550 CS: 0.500, 2.00, 10.0, 25.0, 100, 250, 500 and 1000 nmol/L
Validated assay range	BI 1015550: Calibration range of 0.500 (LLOQ) - 1000 (ULOQ) nmol/L
Material used for quality controls (QCs)	Human plasma (K_3-EDTA) obtained from BioIVT (Unit 2, Site J, 15 Albert Drive Burgess Hill, West Sussex, RH15 9TN, United Kingdom) and Biopredic International (Parc d'affaires de la Bretèche, Bldg A4, 35760 Saint-Gregoire, France) BI 1015550 QC samples: 1.50 (QC Low), 100 (QC Mid-1), 300 (QC Mid-2) and 750 (QC High) nmol/L
Source and lot of reference standard and internal standard (IS)	BI 1015550: Batch 1098188, Date of expiry [redacted]-20[redacted] extended to [redacted]-20[redacted] (retest date) Internal standard of BI 1015550: Batch RDG-BLA1-00101-1, Date of expiry [redacted]-20[redacted] (retest date)
Source and lot of reference standard used for specificity assay	Nintedanib: Batch 39446, Date of expiry [redacted]-20[redacted] (storage property) Pirfenidone: Batch 79102, Date of expiry [redacted]-20[redacted] (storage property) Prednisone: Batch BCCJ6997, Date of expiry [redacted]-20[redacted] (recommended retest date) Furosemide: Batch MKCM2678, Date of expiry [redacted]-20[redacted] (recommended retest date) Atorvastatin: Batch 287290, Date of expiry [redacted]-20[redacted] (storage property) Metoprolol: Batch 122513, Date of expiry [redacted]-20[redacted] (compound handling instructions storage) Azithromycin: Batch 14276, Date of expiry [redacted]-20[redacted] (storage property)
Regression model and weighting	All calibration curves were fitted with a quadratic least square regression $1/x^2$ weighting

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

表 5.1.2: 10 ヒト血漿中 BI 1015550 分析法：[redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Validation parameters	Method Validation Summary		Source Location
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of CS from LLOQ to ULOQ BI 1015550 (0.500 - 1000 nmol/L)	8 CS	Table 16.6, Page 24
	Cumulative accuracy (%RE) from LLOQ to ULOQ BI 1015550: CS at 0.500 (LLOQ) nmol/L BI 1015550: CS at other levels	 0.20% -4.20% to 2.00%	 Table 16.6, Page 24 Table 16.6, Page 24
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ BI 1015550: CS at 0.500 (LLOQ) nmol/L BI 1015550: CS at other levels	 ≤6.15% ≤3.59%	 Table 16.6, Page 24 Table 16.6, Page 24
Specificity against nintedanib, pirfenidone, prednisone, furosemide, atorvastatin, metoprolol and azithromycin	(%) LLOQ BI 1015550 BI 1015550-D_9	 No interference No interference	 Table 16.2 and Table 16.3, Page 20 and Page 21 Table 16.4 and Table 16.5, Page 22 and Page 23
Freeze-thaw stability in presence of nintedanib and pirfenidone	Accuracy (%RE) BI 1015550: 7 freeze-thaw cycles at -24°C±6°C (1.50 nmol/L) Precision (%CV) BI 1015550: 7 freeze-thaw cycles at -24°C±6°C (1.50 nmol/L)	 -2.67 and 8.00% ≤4.16%	 Table 16.9, Page 27 Table 16.9, Page 27
Short-term storage in human K_3-EDTA plasma in presence of nintedanib and pirfenidone	Accuracy (%RE) BI 1015550: 24 hours and 30 minutes at room temperature (1.50 nmol/L) Precision (%CV) BI 1015550: 24 hours and 30 minutes at room temperature (1.50 nmol/L)	 -2.67% 4.16%	 Table 16.10, Page 28 Table 16.10, Page 28

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

表 5.1.2: 10 ヒト血漿中 BI 1015550 分析法：[redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Long-term storage in human K_3-EDTA plasma in presence of nintedanib and pirfenidone	Accuracy (%RE) BI 1015550: 451 days at -24°C±6°C (1.50 nmol/L)	4.67%	Table 16.11, Page 29
	Precision (%CV) BI 1015550: 451 days at -24°C±6°C (1.50 nmol/L)	5.46%	Table 16.11, Page 29
Special precaution	None.		

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

表 5.1.2: 11 ヒト血漿中 BI 1015550 分析法：[redacted] 社におけるバリデーション

Bioanalytical method validation report and amendment names	Transfer and validation of an LC-MS/MS method for the determination of BI 1015550 in human plasma (document numbers XH22P398-R00 [CTD 5.3.1.4-11_n00307811] and XH22P398-R01) [CTD 5.3.1.4-70_n00311734]		
Method description	Solid-liquid extraction followed by HPLC with tandem mass spectrometric detection		
Materials used for standard calibration curve and calibration concentration	Materials: Pools of K_2EDTA blank human plasma obtained from Clinical Pharmacology Research Center of Hengyang Huacheng Hospital and Wuyi Hospital of traditional Chinese medicine, Jiangmen City (location) Calibration concentration: 0.500 (LLOQ), 2.00, 10.0, 25.0, 100, 250, 500, and 1000 (ULOQ) nmol/L		
Validated assay range	BI 1015550 calibration range of 0.500 - 1000 nmol/L		
Material used for quality controls (QCs) and quality controls (QCs) concentration	Materials: Pools of K_2EDTA blank human plasma obtained from Clinical Pharmacology Research Center of Hengyang Huacheng Hospital and Wuyi Hospital of traditional Chinese medicine, Jiangmen City (Location) Quality controls (QCs) concentration: 0.500 (QC LLOQ), 1.50 (LQC), 300 (MQC), and 750 (HQC) nmol/L		
Source and lot of reagents	BI 1015550 Batch 1098188, Date of expiry 20[redacted]		
Regression model and weighting	All calibration curves were fitted with a quadratic $1/x^2$ weighting.		
Validation parameters	Method validation summary		Source location
Standard calibration curve performance during all validation runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ (0.500-1000 nmol/L)	8 Standards	Table 7, Pages 66 to 67 (Refer to XH22P398-R01)
	Cumulative accuracy (% bias) from LLOQ to ULOQ (0.500-1000 nmol/L)	-2.2% to 2.5%	Table 7, Pages 66 to 67 (Refer to XH22P398-R01)
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ (0.500-1000 nmol/L)	≤4.3%	Table 7, Pages 66 to 67 (Refer to XH22P398-R01)

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

表 5.1.2: 11 ヒト血漿中 BI 1015550 分析法：[redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (% bias) in 4 QCs QCs at 0.500, 1.50, 300, and 750 nmol/L	-1.0% to 4.0%	Table 8, Pages 67 to 68
	Inter-batch %CV QCs at 0.500, 1.50, 300, and 750 nmol/L	≤11.0%	Table 8, Pages 67 to 68
	Total Error (TE)	Not applicable	
Selectivity (normal blank matrix)	BI 1015550 Internal standard	0.0% of LLOQ 0.0% of IS	Table 4, Page 59
Selectivity (haemolyzed and hyperlipidaemic plasma)	BI 1015550 Internal standard	0.0% of LLOQ 0.0% of IS No haemolysis effect noted No lipaemic effect noted	Table 4, Page 59
Matrix effect (normal blank matrix)	BI 1015550: 1.50 and 750 nmol/L	3.3% to 8.7% (% bias), ≤1.9% (%CV)	Table 5, Page 63
Matrix effect (haemolysis effect)	BI 1015550: 1.50 and 750 nmol/L	4.0% to 7.3% (% bias) ≤2.4% (%CV) No haemolysis effect noted	Table 5, Page 63
Matrix effect (lipaemic effect)	BI 1015550: 1.50 and 750 nmol/L	2.7% to 5.9% (% bias) ≤1.5% (%CV) No lipaemic effect noted	Table 5, Page 63
Interference of metabolite (BI 764333)	BI 1015550 Internal standard	No effect noted No effect noted	Table 4, Page 60

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

表 5.1.2: 11 ヒト血漿中 BI 1015550 分析法：[redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Interference of metabolite (BI 764334)	BI 1015550 Internal standard	The mean peak area of metabolite BI 764334 was more than 20.0% for the calibration standards at the active LLOQ level. This issue was caused by the impurity of the reference material BI 764334. As discussed with the Sponsor, this test item was not performed. No effect noted for IS	Table 5, Page 61 Table 6, Page 61
Interference of the co-administered drugs (nintedanib and pirfenidone)	BI 1015550 Internal standard	No effect noted No effect noted	Table 11, Pages 71 to 72
Carryover	BI 1015550 Internal standard	Carryover of analyte (%): 0.0 to 17.6 Carryover of IS (%): 0.0 to 0.2	Table 3-1, Pages 49 to 51 (Refer to XH22P398-R01)
Contamination	BI 1015550 Internal standard	Contamination of nalyte (%): 0.0 to 17.6 Contamination of IS (%): 0.0 to 0.2	Table 3-2, Pages 57 to 61 (Refer to XH22P398-R01)

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

表 5.1.2: 11 ヒト血漿中 BI 1015550 分析法：[redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Dilution integrity	Accuracy (%bias) BI 1015550 4000 nmol/L (dilution factor of 10- fold) Precision (%CV) BI 1015550 4000 nmol/L (dilution factor of 10- fold)	 -2.2% 0.8%	 Table 12, Page 73
Whole blood stability	Accuracy (%bias) BI 1015550 -4 hours at ambient temperature (1.50 and 750 nmol/L) Accuracy (%bias) BI 1015550 -4 hours on wet ice (1.50 and 750 nmol/L)	 0.2% to 0.7% 0.0% to 1.1%	 Table 22, Page 93 Table 22, Page 91
Plasma stability (short-term storage)	Accuracy (%bias) BI 1015550 - 21 hours at room temperature (1.50 and 750 nmol/L) BI 1015550 (with comedication nintedanib and pirfenidone) - 23 hours at room temperature (1.50 and 750 nmol/L)	 1.2% to 2.0% 2.0% to 6.7%	 Table 19, Pages 84 to 85
Plasma stability (long-term storage)	Accuracy (%bias) BI 1015550 - 323 days at -20°C (1.50 and 750 nmol/L) BI 1015550 (with comedication nintedanib and pirfenidone) - 378 days at -20°C (1.50 and 750 nmol/L)	 0.8% to 7.3% -1.6% to 6.0%	 Table 21, Page 89 Table 21, Page 73 (Refer to XH22P398-R01)
Reinjection reproducibility	Accuracy (%bias) BI 1015550 - 153 hours at 10°C (0.500 to 750 nmol/L)	 -4.3% to 3.3%	 Table 20, Page 86
Processed extract stability	Accuracy (%bias) BI 1015550 - 163 hours at 10°C (1.50 and 750 nmol/L)	 0.9% to 4.7%	 Table 20, Page 87

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

表 5.1.2: 11 ヒト血漿中 BI 1015550 分析法：[redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Freeze-thaw stability at -20°C	Accuracy (%bias) BI 1015550 - 5 freeze-thaw cycles at -20°C between cycles (1.50 and 750 nmol/L) BI 1015550 (with comedication nintedanib and pirfenidone) – 5 freeze-thaw cycles at -20°C between cycles (1.50 and 750 nmol/L)	 0.8% to 2.7% 0.3% to 8.7%	 Table 18, Pages 82 to 83
Freeze-thaw stability at -80°C	Accuracy (%bias) BI 1015550 - 5 freeze-thaw cycles at -80°C between cycles (1.50 and 750 nmol/L) BI 1015550 (with comedication nintedanib and pirfenidone) – 5 freeze-thaw cycles at -80°C between cycles (1.50 and 750 nmol/L)	 3.3% to 12.1% -1.1% to 10.7%	 Table 18, Pages 68 to 71 (Refer to XH22P398-R01)
Solution stability (short-term)	Stock solution Accuracy (%bias) BI 1015550- 27 hours at room temperature (2250 µmol/L) Working solution Accuracy (%bias) BI 1015550- 23/24 hours at room temperature (12.5 and 25000 nmol/L)	 -0.3% -0.6 to -0.2%	 Table 14, Page 74 Table 15, Page 75
Solution stability (long-term storage)	Stock solution Accuracy (%bias) BI 1015550- 297 days at -20°C (2250 µmol/L) Working solution Accuracy (%bias) BI 1015550- 297 days at -20°C (12.5 and 25000 nmol/L)	 -0.9% 2.2% to 5.5%	 Table 16, Page 78 Table 17, Page 81

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

表 5.1.2: 12 ヒト血漿中 BI 1015550 分析法：[redacted] 社における [redacted] 社とのクロスバリデーション

Bioanalytical method validation report names	1) Transfer and validation of an LC-MS/MS method for the determination of BI 1015550 in human plasma (study number XH22P398) ([redacted]) [CTD 5.3.1.4-11_n00307811] 2) Cross-validation of BI 1015550 in human plasma (study number CP220347) ([redacted]) [CTD 5.3.1.4-12_n00309998]		
Changes in method	Cross-validation of two laboratory methods with the same calibration curve range for BI 1015550, no changes made		
New validated assay range if any	NA		
Validation parameters	Cross-validation performance		Source location
Standard calibration curve performance during cross-validation runs	Accuracy (%bias) in standard calibrators from 0.500 nmol/L (LLOQ) to 1000 nmol/L (ULOQ) ([redacted])	-3.6% to 3.5%	Table 7, Page 65, Run12 ([redacted])
	Accuracy (%bias) in standard calibrators from 0.500 nmol/L (LLOQ) to 1000 nmol/L (ULOQ) ([redacted])	-2.40% to 2.20%	Table 15.2 Page 16 ([redacted]
	Cumulative precision (%CV) in standard calibrators from 0.500 nmol/L (LLOQ) to 1000 nmol/L (ULOQ) ([redacted])	1.20% to 4.86%	Table 15.2 Page 16 ([redacted])
Performance of cross-validation QCs samples	Cumulative accuracy (%bias) in 4 QCs 0.500, 1.50, 300, and 750 nmol/L ([redacted])	-13.2% to -5.8% ([redacted])	Table 23, Page 94
	0.500, 1.50, 300, and 750 nmol/L ([redacted])	-9.33% to 8.80% ([redacted])	Table 15.4 Page 18 ([redacted])
	Inter-batch %CV ([redacted])	BI 1015550: 0.2% to 1.6% ([redacted])	Table 23, Page 94
	Inter-batch %CV ([redacted])	BI 1015550: 1.60% to 4.02% ([redacted])	Table 15.4 Page 18 ([redacted])

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

表 5.1.2: 12 ヒト血漿中 BI 1015550 分析法：[redacted] 社における [redacted] 社とのクロスバリデーション（続き）

Cross-validation	BI 1015550: 24 samples were cross-validated with resulting % difference values of -20.7% to 9.3% observed.	Table 23, Page 94 ([redacted]) Table 15.6 Page 20 ([redacted])

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

表 5.1.2: 13 ヒト血漿中 R-BI 1015550 及び PD 1420 分析法：[redacted] 社におけるバリデーション

Bioanalytical method validation report and amendment names	Transfer and validation of an LC-MS/MS method for the determination of R-BI 1015550 and PD1420 in human plasma (document numbers XH23P147-R00 [CTD 5.3.1.4-15_n00307812] and XH23P147-R01 [CTD 5.3.1.4-40_n00311735])		
Method description	Solid-liquid extraction followed by HPLC with tandem mass spectrometric detection		
Materials used for standard calibration curve and calibration concentration	Materials: Pools of K_2EDTA blank human plasma obtained from Clinical Pharmacology Research Center of Hengyang Huacheng Hospital and Wuyi Hospital of traditional Chinese medicine, Jiangmen City (location) Calibration concentration for R-BI 1015550 and PD1420: 0.500 (LLOQ), 2.00, 10.0, 25.0, 100, 250, 500, and 1000 (ULOQ) nmol/L		
Validated assay range	R-BI 1015550 calibration range of 0.500 - 1000 nmol/L PD1420 calibration range of 0.500 - 1000 nmol/L		
Material used for quality controls (QCs) and quality controls (QCs) concentration	Materials: Pools of K_2EDTA blank human plasma obtained from Clinical Pharmacology Research Center of Hengyang Huacheng Hospital and Wuyi Hospital of traditional Chinese medicine, Jiangmen City (Location) Quality controls concentration for R-BI 1015550 and PD1420: 0.500 (QC LLOQ), 1.50 (LQC), 300 (MQC), and 800 (HQC) nmol/L		
Source and lot of reagents	R-BI 1015550: Batch 1098188, Date of expiry 20[redacted] PD1420: Batch V05AZU00859PA1, Date of expiry 20[redacted]; Batch 0001, Date of expiry 20[redacted]		
Regression model and weighting	All calibration curves were fitted with a linear $1/x^2$ weighting.		
Validation parameters	Method validation summary		Source location
Standard calibration curve performance during all validation runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ (0.500-1000 nmol/L) R-BI 1015550 PD1420	 8 Standards 8 Standards	 Table 7-1, Pages 90 and 91 Table 7-2, Pages 94 and 95 (Refer to XH23P147-R01)

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

表 5.1.2: 13 ヒト血漿中 R-BI 1015550 及び PD 1420 分析法：[redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Standard calibration curve performance during all validation runs (continued)	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ (0.500-1000 nmol/L) R-BI 1015550 PD1420	 -2.4% to 2.0% -4.6% to 2.5%	 Table 7-1, Pages 90 and 91 Table 7-2, Pages 94 and 95 (Refer to XH23P147-R01)
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ (0.500-1000 nmol/L) R-BI 1015550 PD1420	 ≤4.3% ≤6.8%	 Table 7-1, Pages 90 and 91 Table 7-2, Pages 94 and 95 (Refer to XH23P147-R01)
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) in 4 QCs R-BI 1015550 QCs at 0.500, 1.50, 300, and 800 nmol/L PD 1420 QCs at 0.500, 1.50, 300, and 800 nmol/L	 -2.0% to 0.7% -2.1% to -0.7%	 Table 8-1, Pages 88 and 89 Table 8-2, Pages 90 and 91
	Inter-batch %CV R-BI 1015550 QCs at 0.500, 1.50, 300, and 800 nmol/L PD 1420 QCs at 0.500, 1.50, 300, and 800 nmol/L	 ≤3.5% ≤4.5%	 Table 8-1, Pages 88 and 89 Table 8-2, Pages 90 and 91
	Total Error (TE)	Not applicable	
Selectivity (normal blank matrix)	R-BI 1015550 PD 1420 Internal standard	≤4.6% of LLOQ 0.0% of LLOQ 0.0% of IS	Table 4-1, Page 75 Table 4-2, Page 78
Selectivity (haemolyzed and hyperlipidaemic plasma)	R-BI 1015550 PD 1420 Internal standard	0.0% of LLOQ 0.0% of LLOQ 0.0% of IS No haemolysis effect noted No lipaemic effect noted	Table 4-1, Page 75 Table 4-2, Page 78

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

表 5.1.2: 13 ヒト血漿中 R-BI 1015550 及び PD 1420 分析法 : [redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Matrix effect (normal blank matrix)	R-BI 1015550: 1.50 and 800 nmol/L	-4.7% to 3.1% (%bias), ≤3.5% (%CV)	Table 5-1, Page 81
	PD 1420: 1.50 and 800 nmol/L	-2.7% to 4.7% (%bias), ≤4.9% (%CV)	Table 5-2, Page 82
Matrix effect (haemolysis effect)	R-BI 1015550: 1.50 and 800 nmol/L	-2.7% to 3.8% (%bias) ≤4.0% (%CV) No haemolysis effect noted	Table 5-1, Page 81
	PD 1420: 1.50 and 800 nmol/L	-2.7% to 2.9% (%bias) ≤6.0% (%CV) No haemolysis effect noted	Table 5-2, Page 82
Matrix effect (lipaemic effect)	R-BI 1015550: 1.50 and 800 nmol/L	-4.0% to 4.0% (%bias) ≤1.7% (%CV) No ipaemic effect noted	Table 5-1, Page 81
	PD 1420: 1.50 and 800 nmol/L	0.0% to 2.1% (%bias) ≤4.2% (%CV) No lipaemic effect noted	Table 5-2, Page 82

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

表 5.1.2: 13 ヒト血漿中 R-BI 1015550 及び PD 1420 分析法 : [redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Interference & specificity	R-BI 1015550 PD 1420	No effect noted During the transfer of the method, interference from BI 1015550 to PD 1420 was observed. It was demonstrated that this interference is due to impurities in the neat solution arising due to impurities in the reference standard, and is not linked to the analytical method.	Table 4-1, Page 76 Table 4-2, Page 79
Interference of metabolite (BI 764333)	R-BI 1015550 PD 1420	No effect noted No effect noted	Table 4-1, Page 77 Table 4-2, Page 80
Interference of metabolite (BI 764334)	R-BI 1015550 PD 1420	During the transfer of the method, interference from metabolite BI 764334 on the analytical method was found that would be due to impurities in the raw material. Investigations were conducted by the Sponsor, and results showed that the	Section 2, Page 21

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

表 5.1.2: 13 ヒト血漿中 R-BI 1015550 及び PD 1420 分析法 : [redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Interference of metabolite (BI 764334) (continued)		material of BI 764334 is not pure and BI 1015550 and PD 1420 are the major impurities of BI 764334 material. As discussed with the Sponsor, this test item will not be assessed due to the impurities of the material.	
Interference of comedication (nintedanib and pirfenidone)	R-BI 1015550 PD 1420	No effect noted No effect noted	Table 11-1, Pages 95 to 96 Table 11-2, Pages 97 to 98
Carryover	R-BI 1015550 PD 1420	Carryover of analyte (%): 0.0 to 18.8 Carryover of IS (%): 0.0 Carryover of analyte (%): 0.0 Carryover of IS (%): 0.0	Table 3-1, Pages 58 to 60 Table 3-3, Pages 72 to 74 (Refer to XH23P147-R01)
Contamination	R-BI 1015550 PD 1420	Contamination of analyte (%): 0.0 to 18.8 Contamination of IS (%): 0.0 Contamination of analyte (%): 0.0 Contamination of IS (%): 0.0	Table 3-2, Pages 65 to 69 Table 3-4, Pages 79 to 83 (Refer to XH23P147-R01)

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

表 5.1.2: 13 ヒト血漿中 R-BI 1015550 及び PD 1420 分析法：[redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Dilution integrity	Accuracy (%bias)		
	R-BI 1015550 2000 nmol/L (dilution factor of 20-fold)	0.5%	Table 12-1, Page 99
	PD 1420 2000 nmol/L (dilution factor of 20-fold)	1.0%	Table 12-2, Page 100
	Accuracy (%bias)		
	R-BI 1015550 2000 nmol/L (dilution factor of 10-fold)	1.5%	Table 12-1, Page 99
	PD 1420 2000 nmol/L (dilution factor of 10-fold)	1.0%	Table 12-2, Page 100
	Precision (%CV)		
	R-BI 1015550 2000 nmol/L (dilution factor of 20-fold)	1.2%	Table 12-1, Page 99
	PD 1420 2000 nmol/L (dilution factor of 20-fold)	0.6%	Table 12-2, Page 100
	Precision (%CV)		
	R-BI 1015550 2000 nmol/L (dilution factor of 10-fold)	1.4%	Table 12-1, Page 99
	PD 1420 2000 nmol/L (dilution factor of 10-fold)	1.9%	Table 12-2, Page 100
Whole blood stability	Accuracy (%bias)		
	R-BI 1015550 -4 hours at ambient temperature (1.50 and 800 nmol/L)	-1.8% to -1.5%	Table 22-1, Pages 134 to 135
	PD 1420 -4hours at ambient temperature (1.50 and 800 nmol/L)	-1.2% to 1.6%	Table 22-2, Pages 136 to 137
	Accuracy (%bias)		
	R-BI 1015550 -4 hours on wet ice (1.50 and 800 nmol/L)	-0.4% to -0.2%	Table 22-1, Pages 134 to 135
	PD 1420 -4hours on wet ice (1.50 and 800 nmol/L)	-0.1% to 1.6%	Table 22-2, Pages 136 to 137

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

表 5.1.2: 13 ヒト血漿中 R-BI 1015550 及び PD 1420 分析法：[redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Plasma stability (short-term storage)	Accuracy (%bias) R-BI 1015550 - 22 hours at room temperature (1.50 and 800 nmol/L) R-BI 1015550 (with comedication nintedanib and pirfenidone) - 22 hours at room temperature (1.50 and 800 nmol/L) PD 1420 – 22 hours at room temperature (1.50 and 800 nmol/L) PD 1420 (with comedication nintedanib and pirfenidone) – 22 hours at room temperature (1.50 and 800 nmol/L)	 -4.0% to 1.0% -0.7% to 2.7% 0.4% to 1.3% -3.2% to 6.0%	 Table 19-1, Pages 118 to 119 Table 19-2, Pages 121 and 123
Plasma stability (long-term storage)	Accuracy (%bias) R-BI 1015550 - 340 days at -20°C (1.50 and 800 nmol/L) R-BI 1015550 (with comedication nintedanib and pirfenidone) - 340 days at -20°C (1.50 and 800 nmol/L) PD 1420 –340 days at -20°C (1.50 and 800 nmol/L) PD 1420 (with comedication nintedanib and pirfenidone) – 340 days at -20°C (1.50 and 800 nmol/L)	 -3.2% to -0.7% -0.2% to 2.7% -7.2% to 4.0% -5.2% to 2.7%	 Table 21-1, Pages 110 to 113 (Refer to XH23P147-R01) Table 21-2, Pages 116 to 118 (Refer to XH23P147-R01)
Reinjection reproducibility	Accuracy (%bias) R-BI 1015550 - 90 hours at 10°C (0.500 to 800 nmol/L) PD1420 - 90 hours at 10°C (0.500 to 800 nmol/L)	 -0.7% to 3.0% -0.7% to 4.7%	 Table 20-1, Page 124 Table 20-2, Page 127
Processed extract stability	Accuracy (%bias) R-BI 1015550 - 94 hours at 10°C (1.50 and 800 nmol/L) PD 1420 - 94 hours at 10°C (1.50 and 800 nmol/L)	 0.7% to 5.1% 5.8% to 9.3%	 Table 20-1, Page 126 Table 20-2, Page 129

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

表 5.1.2: 13 ヒト血漿中 R-BI 1015550 及び PD 1420 分析法 : [redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Freeze-thaw stability at -20°C	Accuracy (%bias)		
	R-BI 1015550 - 6 freeze-thaw cycles at -20°C between cycles (1.50 and 800 nmol/L)	-5.1% to -4.0%	Table 18-1, Page 113
	R-BI 1015550 (with comedication nintedanib and pirfenidone) - 6 freeze-thaw cycles at -20°C between cycles (1.50 and 800 nmol/L)	-1.6% to 0.7%	Table 18-1, Page 114
	PD 1420 - 6 freeze-thaw cycles at -20°C between cycles (1.50 and 800 nmol/L)	-8.1% to -2.0%	Table 18-2, Page 115
	PD 1420 (with comedication nintedanib and pirfenidone) - 6 freeze-thaw cycles at -20°C between cycles (1.50 and 800 nmol/L)	-7.6% to 1.3%	Table 18-2, Page 116
Freeze-thaw stability at -80°C	Accuracy (%bias)		
	R-BI 1015550 - 6 freeze-thaw cycles at -80°C between cycles (1.50 and 800 nmol/L)	-0.9% to 0.7%	Table 18-1, Pages 100 to 101
	R-BI 1015550 (with comedication nintedanib and pirfenidone) - 6 freeze-thaw cycles at -80°C between cycles (1.50 and 800 nmol/L)	-0.1% to 2.7%	Table 18-1, Pages 102 to 103 (Refer to XH23P147-R01)
	PD 1420 - 6 freeze-thaw cycles at -80°C between cycles (1.50 and 800 nmol/L)	-0.5% to 2.0%	Table 18-2, Pages 104 to 105
	PD 1420 (with comedication nintedanib and pirfenidone) - 6 freeze-thaw cycles at -80°C between cycles (1.50 and 800 nmol/L)	0.5% to 6.0%	Table 18-2, Pages 106 to 107 (Refer to XH23P147-R01)

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

表 5.1.2: 13 ヒト血漿中 R-BI 1015550 及び PD 1420 分析法 : [redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Solution stability (short-term)	Stock solution		
	Accuracy (%bias)		
	R-BI 1015550- 21 hours at room temperature (2250 µmol/L)	1.3%	Table 14-1, Page 101
	PD 1420 – 21 hours at room temperature (2250 µmol/L)	3.7%	Table 14-2, Page 102
	Working solution		
	Accuracy (%bias)		
	R-BI 1015550- 21 hours at room temperature (12.5 and 25000 nmol/L)	-0.2% to 3.0%	Table 15-1, Page 103
	PD 1420 – 21 hours at room temperature (12.5 and 25000 nmol/L)	-0.5% to 5.3%	Table 15-2, Page 104
Solution stability (long-term storage)	Stock solution		
	Accuracy (%bias)		
	R-BI 1015550- 334 days at -20°C (2250 µmol/L)	-0.4%	Table 16-1, Page 96
	PD 1420 –334 days at -20°C (2250 µmol/L)	-3.0%	Table 16-2, Page 97 (Refer to XH23P147-R01)
	Working solution		
	Accuracy (%bias)		
	R-BI 1015550- 334 days at -20°C (12.5 and 25000 nmol/L)	-2.6% to 7.0%	Table 17-1, Page 98
	PD 1420 –334 days at -20°C (12.5 and 25000 nmol/L)	-4.4% to -4.1%	Table 17-2, Page 99 (Refer to XH23P147-R01)

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

表 5.1.2: 14 ヒト血漿中 R-BI 1015550 及び PD 1420 分析法：[redacted] 社における [redacted] 社とのクロスバリデーション

Bioanalytical method validation report names	1) Transfer and validation of an LC-MS/MS method for the determination of R-BI 1015550 and PD1420 in human plasma (study number XH23P147) ([redacted]) [CTD 5.3.1.4-15_n00307812] 2) Cross-validation between two sites for the determination of R-BI 1015550 and PD 1420 in human K_3-EDTA plasma (study number CP230033) ([redacted]) [CTD 5.3.1.4-16_n00308281]		
Changes in method	Cross-validation of two laboratory methods with the same calibration curve range for R-BI 1015550 and PD 1420, no changes made		
New validated assay range if any	NA		
Validation parameters	Cross-validation performance		Source location
Standard calibration curve performance during cross-validation runs	Accuracy (%bias) in standard calibrators from 0.500 nmol/L (LLOQ) to 1000 nmol/L (ULOQ) ([redacted])	R-BI 1015550: -4.8% to 6.0% PD 1420: -7.0% to 8.0% ([redacted])	R-BI 1015550: Table 7-1, Page 85, Run11 PD 1420: Table 7-2, Page 87, Run11 ([redacted])
	(%CV) in standard calibrators from 0.500 nmol/L (LLOQ) to 1000 nmol/L (ULOQ) ([redacted])	R-BI 1015550: -2.00% to 1.20% PD 1420: -1.50% to 1.20%	R-BI 1015550: Table 15.2, Page 16 PD 1420: Table 15.3, Page 16 ([redacted])

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

表 5.1.2: 14 ヒト血漿中 R-BI 1015550 及び PD 1420 分析法：[redacted] 社における [redacted] 社とのクロスバリデーション（続き）

Performance of cross-validation QCs samples	Cumulative accuracy (%bias) in 4 QCs 0.500, 1.50, 300, and 800 nmol/L ([redacted])	R-BI 1015550: -4.7% to -0.7%; PD 1420: -8.7% to -1.1%	R-BI 1015550: Table 23-1, Page 138 PD 1420: Table 23-2, Page 139
	0.500, 1.50, 300, and 800 nmol/L ([redacted])	R-BI 1015550: 3.44% to 7.63%; PD 1420: -0.13% to 3.90%	R-BI 1015550: Table 15.6, Page 18 ([redacted])PD 1420 Table 15.7, Page 19 ([redacted])
	Inter-batch %CV ([redacted])	R-BI 1015550: 1.1% to 7.5%; PD 1420: 0.7% to 2.5%	
	Inter-batch %CV ([redacted])	R-BI 1015550: 0.75% to 1.64%; PD 1420:1.0% to 1.9%	
Cross-validation	R-BI 1015550: 24 samples were cross-validated with resulting % difference values of -24.0% to -2.3% observed. PD 1420: 24 samples were cross-validated with resulting % difference values of -12.2% to -1.8% observed.		R-BI 1015550: Table 23-1, Page 138 PD 1420: Table 23-2, Page 139 R-BI 1015550: Table 15.8, Page 20 ([redacted]) PD 1420 Table 15.9, Page 21 ([redacted])

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

表 5.1.2: 15 ヒト尿中 R-BI 1015550 及び PD 1420 分析法：[redacted] 社におけるバリデーション

Study report name	Development and qualification (fit-for-purpose) of an LC-MS/MS chiral method for the determination of BI 1015550 and PD 1420 in human urine (study number CP230076) [CTD 5.3.1.4-17_n00308282]
Method description	The analytical method consists of robotised solid liquid extraction on Isolute SLE+ 200 µL 96-well plates followed by HPLC with tandem mass spectrometric detection.
Material used for standard calibration curve	Human urine, obtained from Sera Laboratories International Ltd. trading as BioIVT (Unit 2, Site J, 15 Albert Drive Burgess Hill, West Sussex, RH15 9TN, United Kingdom) Before use, human urine was modified to contain 0.2% Tween® 20 and 0.2 mol/L citric acid.
Validated assay range	BI 1015550 and PD 1420: Calibration range of 10.0 - 1000 nmol/L
Calibration standard	8 calibration standards in duplicate: 10.0, 20.0, 40.0, 100, 200, 500, 800, 1000 nmol/L
Material used for quality controls (QCs)	Human urine, obtained from Sera Laboratories International Ltd. trading as BioIVT (Unit 2, Site J, 15 Albert Drive Burgess Hill, West Sussex, RH15 9TN, United Kingdom) Before use, human urine was modified to contain 0.2% Tween® 20 and 0.2 mol/L citric acid.
Quality controls (QCs)	QC LLOQ: 10.0 nmol/L QC Low: 30.0 nmol/L QC Mid: 400 nmol/L QC High: 750 nmol/L
Source and lot of reference standards and internal standard (IS)	BI 1015550 BS: Batch 1098188: date of expiry [redacted]-20[redacted] (retest date) PD 1420 XX: Batch V05AZU00859PA1: date of expiry [redacted]-20[redacted] (retest date) BI 1015550-D_9 (IS of BI 1015550 and PD 1420): Batch RDG-BLA1-00101-1: date of expiry [redacted]-20[redacted] (to be retested) BI 764333 (used for specificity test): Batch RDG-YZ1-00280: date of expiry [redacted]-20[redacted] (retest date)
Regression model and weighting	All calibration curves were fitted with a linear least square regression $1/x^2$ weighting.

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

表 5.1.2: 15 ヒト尿中 R-BI 1015550 及び PD 1420 分析法：[redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Validation parameters	Method validation summary		Source location in study report
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs **BI 1015550**	Number of calibration standards from LLOQ to ULOQ BI 1015550 (10.0 - 1000 nmol/L)	8 Standards	Table 15.11, Pages 37 to 38
	Cumulative accuracy (%RE/%bias) from LLOQ to ULOQ BI 1015550: at 10.0 nmol/L BI 1015550: other levels	 -0.10% -1.10% to 1.50%	 Table 15.11, Pages 37 to 38
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ BI 1015550: at 10.0 nmol/L BI 1015550: other levels	 1.23% ≤1.69%	 Table 15.11, Pages 37 to 38
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs **PD 1420**	Number of calibration standards from LLOQ to ULOQ PD 1420 (10.0 - 1000 nmol/L)	8 Standards	Table 15.12, Pages 39 to 40
	Cumulative accuracy (%RE/%bias) from LLOQ to ULOQ PD 1420: at 10.0 nmol/L PD 1420: other levels	 -0.50% -1.80% to 2.50%	 Table 15.12, Pages 39 to 40
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ PD 1420: at 10.0 nmol/L PD 1420: other levels	 1.86% ≤3.10%	 Table 15.12, Pages 39 to 40
Performance of QCs during accuracy and precision runs **BI 1015550**	Intra-run accuracy (%RE/%bias) BI 1015550: QCs at 10.0 (LLOQ) nmol/L BI 1015550: other levels Inter-run accuracy (%RE/%bias) BI 1015550: QCs at 10.0 (LLOQ) nmol/L BI 1015550: other levels	 ±2.00% ±3.00% -0.30% ±2.00%	 Table 15.15, Page 43 Table 15.15, Page 43 Table 15.15, Page 43 Table 15.15, Page 43

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

表 5.1.2: 15 ヒト尿中 R-BI 1015550 及び PD 1420 分析法：[redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Performance of QCs during accuracy and precision runs **BI 1015550 (continued)**	Intra-run %CV		
	BI 1015550: QCs at 10.0 (LLOQ) nmol/L	≤1.20%	Table 15.15, Page 43
	BI 1015550: other levels	≤0.91%	Table 15.15, Page 43
	Inter-run %CV		
	BI 1015550: QCs at 10.0 (LLOQ) nmol/L	1.29%	Table 15.15, Page 43
	BI 1015550: other levels	≤1.54%	Table 15.15, Page 43
Performance of QCs during accuracy and precision runs **PD 1420**	Intra-run accuracy (%RE/%bias)		
	PD 1420: QCs at 10.0 (LLOQ) nmol/L	±9.00%	Table 15.16, Page 44
	PD 1420: other levels	±7.00%	Table 15.16, Page 44
	Inter-run accuracy (%RE/%bias)		
	PD 1420: QCs at 10.0 (LLOQ) nmol/L	-6.70%	Table 15.16, Page 44
	PD 1420: other levels	±5.00%	Table 15.16, Page 44
	Intra-run %CV		
	PD 1420: QCs at 10.0 (LLOQ) nmol/L	≤2.04%	Table 15.16, Page 44
	PD 1420: other levels	≤1.62%	Table 15.16, Page 44
	Inter-run %CV		
	PD 1420: QCs at 10.0 (LLOQ) nmol/L	2.62%	Table 15.16, Page 44
	PD 1420: other levels	≤2.29%	Table 15.16, Page 44
Performance of QCs **BI 1015550**	Precision (%CV)		
	QC1: 30.0 nmol/L	2.51%	Table 15.31, Page 57
	QC2: 400 nmol/L	1.77%	Table 15.31, Page 57
	QC3: 750 nmol/L	1.58%	Table 15.31, Page 57
	Accuracy (%RE/%bias)		
	QC1: 30.0 nmol/L	3.33%	Table 15.31, Page 57
	QC2: 400 nmol/L	3.50%	Table 15.31, Page 57
	QC3: 750 nmol/L	2.13%	Table 15.31, Page 57

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

表 5.1.2: 15 ヒト尿中 R-BI 1015550 及び PD 1420 分析法：[redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Performance of QCs	Precision (%CV)		
PD 1420	QC1: 30.0 nmol/L	2.94%	Table 15.32, Page 58
	QC2: 400 nmol/L	2.32%	Table 15.32, Page 58
	QC3: 750 nmol/L	2.34%	Table 15.32, Page 58
	Accuracy (%RE/%bias)		
	QC1: 30.0 nmol/L	-1.00%	Table 15.32, Page 58
	QC2: 400 nmol/L	-0.50%	Table 15.32, Page 58
	QC3: 750 nmol/L	-2.53%	Table 15.32, Page 58
Specificity against	For BI 1015550:	(%) LLOQ	
	PD 1420 at 750 nmol/L	0.00%	Table 15.8, Page 34
	BI 764333 at 400 nmol/L	0.00%	Table 15.8, Page 34
	BI 1015550-D_9 at 50.0 nmol/L	0.00%	Table 15.8, Page 34
	For PD 1420:		
	BI 1015550 at 750 nmol/L	2.93%	Table 15.9, Page 35
	BI 764333 at 400 nmol/L	0.00%	Table 15.9, Page 35
	BI 1015550-D_9 at 50.0 nmol/L	0.00%	Table 15.9, Page 35
	For BI 1015550-D9:	(%) Internal standard response	
	BI 1015550 at 750 nmol/L	0.66%	Table 15.10, Page 36
	PD 1420 at 750 nmol/L	0.00%	Table 15.10, Page 36
	BI 764333 at 400 nmol/L	0.00%	Table 15.10, Page 36

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

表 5.1.2: 15 ヒト尿中 R-BI 1015550 及び PD 1420 分析法：[redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Matrix effect **BI 1015550**	Accuracy (%RE/%bias) BI 1015550 low level BI 1015550 high level Precision (%CV) BI 1015550 low level BI 1015550 high level	 -1.67% to 1.00% 0.27% to 2.80% 0.68% to 1.35% 0.38% to 1.36%	 Table 15.17, Page 45 Table 15.17, Page 45 Table 15.17, Page 45 Table 15.17, Page 45
Matrix effect **PD 1420**	Accuracy (%RE/%bias) PD 1420 low level PD 1420 high level Precision (%CV) PD 1420 low level PD 1420 high level	 -9.33% to -1.67% -10.00% to -3.20% 0.68% to 2.69% 0.38% to 2.41%	 Table 15.18, Page 46 Table 15.18, Page 46 Table 15.18, Page 46 Table 15.18, Page 46
Selectivity against endogenous matrix components	BI 1015550 (%) LLOQ PD 1420 (%) LLOQ BI 1015550-D_9 (internal standard) (%) of mean internal standard response	No interference 0.00% to 1.87% No interference	Table 15.5, Page 31 Table 15.6, Page 32 Table 15.7, Page 33
Carryover and contamination	BI 1015550: Carryover determined was <5% PD 1420: No significant carryover effect nor contamination was observed. BI 1015550-D_9 (internal standard of BI 1015550 and PD 1420): No significant carryover effect nor contamination was observed.		Table 15.2, Page 28 Table 15.3, Page 29 Table 15.4, Page 30

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

表 5.1.2: 15 ヒト尿中 R-BI 1015550 及び PD 1420 分析法：[redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Dilution factor	BI 1015550: 10000 nmol/L (dilution factor 1/20)		
	Accuracy (%RE/%bias)	5.00%	Table 15.19, Page 47
	Precision (%CV)	2.90%	Table 15.19, Page 47
	PD 1420: 10000 nmol/L (dilution factor 1/20)		
	Accuracy (%RE/%bias)	2.00%	Table 15.20, Page 48
	Precision (%CV)	3.52%	Table 15.20, Page 48
Processed sample stability (stability of the extracts to re-injection)	Accuracy (%RE/%bias)		
	BI 1015550: 162 hours at approximately +10°C at 10.0 (LLOQ) nmol/L	-1.50%	Table 15.23, Page 51
	BI 1015550: 162 hours at approximately +10°C at 30.0, 400, and 750 nmol/L	-0.75% to -0.33%	Table 15.23, Page 51
	Precision (%CV)		
	BI 1015550: 162 hours at approximately +10°C at 10.0 (LLOQ) nmol/L	0.91%	Table 15.23, Page 51
	BI 1015550: 162 hours at approximately +10°C at 30.0, 400, and 750 nmol/L	≤0.79%	Table 15.23, Page 51
	Accuracy (%RE/%bias)		
	PD 1420: 162 hours at approximately +10°C at 10.0 (LLOQ) nmol/L	-7.40%	Table 15.26, Page 53
	PD 1420: 162 hours at approximately +10°C at 30.0, 400, and 750 nmol/L	-5.00% to -2.00%	Table 15.26, Page 53
	Precision (%CV)		
	PD 1420: 162 hours at approximately +10°C at 10.0 (LLOQ) nmol/L	1.75%	Table 15.26, Page 53
	PD 1420: 162 hours at approximately +10°C at 30.0, 400, and 750 nmol/L	≤2.91%	Table 15.26, Page 53

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

表 5.1.2: 15 ヒト尿中 R-BI 1015550 及び PD 1420 分析法：[redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Autosampler stability (stability of the extracts)	Accuracy (%RE/%bias)		
	BI 1015550: 171 hours in the autosampler at approximately +10°C at 10.0 (LLOQ) nmol/L	-3.10%	Table 15.29, Page 55
	BI 1015550: 171 hours in the autosampler at approximately +10°C at 30.0, 400, and 750 nmol/L	-2.33% to-0.50%	Table 15.29, Page 55
	Precision (%CV)		
	BI 1015550: 171 hours in the autosampler at approximately +10°C at 10.0 (LLOQ) nmol/L	0.80%	Table 15.29, Page 55
	BI 1015550: 171 hours in the autosampler at approximately +10°C at 30.0, 400, and 750 nmol/L	≤1.01%	Table 15.29, Page 55
	Accuracy (%RE/%bias)		
	PD 1420: 171 hours in the autosampler at approximately +10°C at 10.0 (LLOQ) nmol/L	-15.20%	Table 15.30, Page 56
	PD 1420: 171 hours in the autosampler at approximately +10°C at 30.0, 400, and 750 nmol/L	-10.67% to -6.40%	Table 15.30, Page 56
	Precision (%CV)		
	PD 1420: 171 hours in the autosampler at approximately +10°C at 10.0 (LLOQ) nmol/L	1.99%	Table 15.30, Page 56
	PD 1420: 171 hours in the autosampler at approximately +10°C at 30.0, 400, and 750 nmol/L	≤3.46%	Table 15.30, Page 56

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

表 5.1.2: 15 ヒト尿中 R-BI 1015550 及び PD 1420 分析法：[redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Freeze-thaw stability	Accuracy (%RE/%bias) BI 1015550: 5 freeze-thaw cycles at -24°C±6°C (30.0, 750, and 10000 nmol/L)	-2.53% to 5.00%	Table 15.33, Page 59
	Precision (%CV) BI 1015550: 5 freeze-thaw cycles at -24°C±6°C (30.0, 750, and 10000 nmol/L)	≤ 2.90%	Table 15.33, Page 59
	Accuracy (%RE/%bias) PD 1420: 5 freeze-thaw cycles at -24°C±6°C (30.0, 750, and 10000 nmol/L)	-7.67% to 3.00%	Table 15.34, Page 60
	Precision (%CV) PD 1420: 5 freeze-thaw cycles at -24°C±6°C (30.0, 750, and 10000 nmol/L)	≤3.52%	Table 15.34, Page 60
Short-term storage in human urine	Accuracy (%RE/%bias) BI 1015550: 24, 31, and 48 hours at room temperature (30.0, 750, and 10000 nmol/L)	-0.90% to 5.00%	Table 15.37, Page 63
	Precision (%CV) BI 1015550: 24, 31, and 48 hours at room temperature (30.0, 750, and 10000 nmol/L)	≤3.97%	Table 15.37, Page 63
	Accuracy (%RE/%bias) PD 1420: 24, 31, and 48 hours at room temperature (30.0, 750, and 10000 nmol/L)	-6.00% to 4.00%	Table 15.38, Page 64
	Precision (%CV) PD 1420: 24, 31, and 48 hours at room temperature (30.0, 750, and 10000 nmol/L)	≤3.95%	Table 15.38, Page 64

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

表 5.1.2: 15 ヒト尿中 R-BI 1015550 及び PD 1420 分析法：[redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Long-term storage in human urine	Accuracy (%RE/%bias) BI 1015550: 195 days at -24°C±6°C (30.0, 750, and 10000 nmol/L) Precision (%CV) BI 1015550: 195 days at -24°C±6°C (30.0, 750, and 10000 nmol/L) Accuracy (%RE/%bias) PD 1420: 195 days at -24°C±6°C (30.0, 750, and 10000 nmol/L) Precision (%CV) PD 1420: 195 days at -24°C±6°C (30.0, 750, and 10000 nmol/L)	 -4.67% to 4.00% ≤ 3.07% -9.47% to 0.00% ≤2.89%	 Table 15.41, Page 67 Table 15.41, Page 67 Table 15.43, Page 69 Table 15.43, Page 69
Maximum batch size	Cumulative accuracy (%RE/%bias) up to 120 extracted samples BI 1015550: QCs at 30.0, 400, and 750 nmol/L PD 1420: QCs at 30.0, 400, and 750 nmol/L Precision %CV BI 1015550: QCs at 30.0, 400 and 750 nmol/L PD 1420: QCs at 30.0, 400 and 750 nmol/L Validated for 192 extracted samples including calibration samples and blank samples	 0.67% to 0.80% 0.33% to 2.25% ≤1.48% ≤4.78%	 Table 15.49, Page 75 Table 15.50, Page 76 Table 15.49, Page 75 Table 15.50, Page 76

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

表 5.1.2: 15 ヒト尿中 R-BI 1015550 及び PD 1420 分析法：[redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Stability of stock solution	BI 1015550: 17 hours at room temperature for a solution prepared at 2250 µmol/L in methanol and stored in a glass container protected from light (Source: [redacted] Study Reference No. CP175301) BI 1015550: 70 days at -24°C±6°C for a solution prepared at 2250 µmol/L in methanol and stored in a glass container protected from light (Source: [redacted] Study Reference No. CP220350) PD 1420: 16.5 hours at room temperature for a solution prepared at 2250 µmol/L in methanol and stored in a glass container protected from light (Source: [redacted] Study Reference No. CP220350) PD 1420: 103 days at -24°C±6°C for a solution prepared at 2250 µmol/L in methanol and stored in a glass container protected from light (stability test by injection on LC-MS/MS system) (Source [redacted] Study Reference No. CP220350) BI 1015550-D_9: 223 days at -24°C±6°C for a solution prepared at 2250 µmol/L in methanol and stored in a glass container protected from light (stability test by injection on LC-MS/MS system) (Source: [redacted] Study Reference No. CP220350)
Stability of working solutions	BI 1015550 and PD 1420: 92 days at -24°C±6°C for solutions prepared at 12.5 to 50000 nmol/L in methanol/water (50/50; v/v) and stored in a glass container protected from light (stability test by injection on LC-MS/MS system) (Source: [redacted] Study Reference No. CP220350)
	BI 1015550-D_9 (internal standard): As this is a stable isotopically-labelled internal standard, it was not necessary to perform solution stability experiments on this internal standard.
Special precaution	To avoid any contamination, wash daily before use, the sample concentrator needles successively with a new bath of water and a new batch of methanol.

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

表 5.1.2: 16 ヒト血漿中 R-BI 1015550 及び PD 1420 分析法：[redacted] 社におけるパーシャルバリデーション

Study report name	Complementary validation of an LC-MS/MS method for the determination of BI 1015550 (R-BI 1015550) and PD 1420 (S-BI 1015550) in human plasma following the principles of ANVISA guideline (Study Number CP240182) [CTD 5.3.1.4-41_n00310401]
Method description	Robotised solid liquid extraction on Isolute SLE+ 200 µL 96 well plates followed by reverse phase liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection
Material used for calibration standards (CS)	Human plasma (K_3-EDTA) obtained from Biopredic International (Parc d'affaires de la Bretèche, Bldg A4, 35760 Saint-Gregoire, France) BI 1015550 (R-BI 1015550) CS: 0.500, 2.00, 10.0, 25.0, 100, 250, 500 and 1000 nmol/L PD 1420 (S-BI 1015550) CS: 0.500, 2.00, 10.0, 25.0, 100, 250, 500 and 1000 nmol/L
Validated assay range	BI 1015550 (R-BI 1015550): Calibration range of 0.500 (LLOQ) - 1000 (ULOQ) nmol/L PD 1420 (S-BI 1015550): Calibration range of 0.500 (LLOQ) - 1000 (ULOQ) nmol/L
Material used for quality controls (QCs)	Human plasma (K_3-EDTA) obtained from Biopredic International (Parc d'affaires de la Bretèche, Bldg A4, 35760 Saint-Gregoire, France) BI 1015550 (R-BI 1015550) QC samples: 0.500 (QC LLOQ), 1.50 (QC Low), 80.0 (QC Mid-1), 300 (QC Mid-2), 800 and (QC High) and 2000 (QC Dil) nmol/L PD 1420 (S-BI 1015550) QC samples: 0.500 (QC LLOQ), 1.50 (QC Low), 80.0 (QC Mid-1), 300 (QC Mid-2), 800 and (QC High) and 2000 (QC Dil) nmol/L
Source and lot of reference standards, internal standard (IS) and specificity compound	BI 1015550: Batch 0001, Date of expiry [redacted]-20[redacted] (retest date) PD 1420 XX: Batch 0001, Date of expiry [redacted]-20[redacted] (expiry date) BI 1015550-D_9 (IS of BI 1015550 and PD 1420): Batch RDG-BLA1-00101-1, Date of expiry [redacted]-20[redacted] (retest date)
Regression model and weighting	All calibration curves were fitted with a linear least square weighting regression $1/x^2$.

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

表 5.1.2: 16 ヒト血漿中 R-BI 1015550 及び PD 1420 分析法：[redacted] 社におけるパーシャルバリデーション（続き）

Validation parameters	Number of CS from LLOQ to ULOQ		
	BI 1015550 (R-BI 1015550) (0.500 - 1000 nmol/L)		8 CS
	PD 1420 (S-BI 1015550) (0.500 - 1000 nmol/L)		8 CS
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of CS from LLOQ to ULOQ		
	BI 1015550 (R-BI 1015550) (0.500 - 1000 nmol/L)	8 CS	Table 16.8, Page 33
	PD 1420 (S-BI 1015550) (0.500 - 1000 nmol/L)	8 CS	Table 16.9, Page 34
	Cumulative accuracy (%RE/%bias) from LLOQ to ULOQ		
	BI 1015550 (R-BI 1015550): CS at 0.500 (LLOQ) nmol/L	-0.20%	Table 16.8, Page 33
	BI 1015550 (R-BI 1015550): CS at other levels	-1.90% to 2.40%	Table 16.8, Page 33
	PD 1420 (S-BI 1015550): CS at 0.500 (LLOQ) nmol/L	-0.20%	Table 16.9, Page 34
	PD 1420 (S-BI 1015550): CS at other levels	-1.90% to 2.40%	Table 16.9, Page 34
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ		
	BI 1015550 (R-BI 1015550): CS at 0.500 (LLOQ) nmol/L	3.13%	Table 16.8, Page 33
	BI 1015550 (R-BI 1015550): CS at other levels	≤3.26%	Table 16.8, Page 33
	PD 1420 (S-BI 1015550): CS at 0.500 (LLOQ) nmol/L	3.33%	Table 16.9, Page 34
	PD 1420 (S-BI 1015550): CS at other levels	≤4.63%	Table 16.9, Page 34
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Intra-run accuracy (%RE/%bias)		
	BI 1015550 (R-BI 1015550): QCs at 0.500 (LLOQ) nmol/L	-1.80% to 7.40%	Table 16.12, Page 37 and Page 38
	BI 1015550 (R-BI 1015550): QCs at other levels	-4.00% to 3.50%	Table 16.12, Page 37 and Page 38
	PD 1420 (S-BI 1015550): QCs at 0.500 (LLOQ) nmol/L	-0.40% to 12.00%	Table 16.13, Page 39 and Page 40
	PD 1420 (S-BI 1015550): QCs at other levels	-4.00% to 5.50%	Table 16.13, Page 39 and Page 40
	Inter-run accuracy (%RE/%bias)		
	BI 1015550 (R-BI 1015550): QCs at 0.500 (LLOQ) nmol/L	3.20%	Table 16.12, Page 37 and Page 38
	BI 1015550 (R-BI 1015550): QCs at other levels	-2.67% to 1.50%	Table 16.12, Page 37 and Page 38
	PD 1420 (S-BI 1015550): QCs at 0.500 (LLOQ) nmol/L	7.20%	Table 16.13, Page 39 and Page 40
	PD 1420 (S-BI 1015550): QCs at other levels	-2.00% to 3.00%	Table 16.13, Page 39 and Page 40

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

表 5.1.2: 16 ヒト血漿中 R-BI 1015550 及び PD 1420 分析法：[redacted] 社におけるパーシャルバリデーション（続き）

Performance of QCs during accuracy and precision runs (continued)	Intra-run %CV		
	BI 1015550 (R-BI 1015550): QCs at 0.500 (LLOQ) nmol/L	≤14.64%	Table 16.12, Page 37 and Page 38
	BI 1015550 (R-BI 1015550): QCs at other levels	≤4.17%	Table 16.12, Page 37 and Page 38
	PD 1420 (S-BI 1015550): QCs at 0.500 (LLOQ) nmol/L	≤6.26%	Table 16.13, Page 39 and Page 40
	PD 1420 (S-BI 1015550): QCs at other levels	≤3.62%	Table 16.13, Page 39 and Page 40
	Inter-run %CV		
	BI 1015550 (R-BI 1015550): QCs at 0.500 (LLOQ) nmol/L	9.30%	Table 16.12, Page 37 and Page 38
	BI 1015550 (R-BI 1015550): QCs at other levels	≤3.38%	Table 16.12, Page 37 and Page 38
	PD 1420 (S-BI 1015550): QCs at 0.500 (LLOQ) nmol/L	6.87%	Table 16.13, Page 39 and Page 40
	PD 1420 (S-BI 1015550): QCs at other levels	≤3.56%	Table 16.13, Page 39 and Page 40
Specificity against norethindrone, norgestimate, levonorgestrel, drospirenone, ethinylestradiol, ibuprofen, dimetindene maleate, paracetamol, diclofenac, caffeine and nicotine	(%) LLOQ		
	BI 1015550 (R-BI 1015550)	6.02%	Table 16.5, Page 30
	PD 1420 (S-BI 1015550)	7.43%	Table 16.6, Page 31
	BI 1015550-D_9	No interference	Table 16.7, Page 32
Carryover and contamination	BI 1015550 (R-BI 1015550)		Table 16.2, Page 27
	PD 1420 (S-BI 1015550)		Table 16.3, Page 28
	BI 1015550-D_9		Table 16.4, Page 29
	For all compounds, no significant carryover effect nor contamination was observed.		

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

表 5.1.2: 16 ヒト血漿中 R-BI 1015550 及び PD 1420 分析法：[redacted] 社におけるパーシャルバリデーション（続き）

Processed sample stability (stability of the extracts to re-injection)	Accuracy (%RE/%bias)		
	BI 1015550 (R-BI 1015550): 136 hours at approximately +10°C at 0.500 (LLOQ) nmol/L	-0.80%	Table 16.14, Page 41
	BI 1015550 (R-BI 1015550): 136 hours at approximately +10°C at 1.50 (Low), 80.0 (Mid-1), 300 (Mid-2), 800 (High QC) and 2000 (Dil QC, 1/20) nmol/L	-4.67% to -2.00%	Table 16.14, Page 41
	PD 1420 (S-BI 1015550): 136 hours at approximately +10°C at 0.500 (LLOQ) nmol/L	5.80%	Table 16.17, Page 43
	PD 1420 (S-BI 1015550): 136 hours at approximately +10°C at 1.50 (Low), 80.0 (Mid-1), 300 (Mid-2), 800 (High QC) and 2000 (Dil QC, 1/20) nmol/L	-2.00% to 2.00%	Table 16.17, Page 43
Processed sample stability (stability of the extracts to re-injection)	Precision (%CV)		
	BI 1015550 (R-BI 1015550): 136 hours at approximately +10°C at 0.500 (LLOQ) nmol/L	2.80%	Table 16.14, Page 41
	BI 1015550 (R-BI 1015550): 136 hours at approximately +10°C at 1.50 (Low), 80.0 (Mid-1), 300 (Mid-2), 800 (High QC) and 2000 (Dil QC, 1/20) nmol/L	≤1.93%	Table 16.14, Page 41
	PD 1420 (S-BI 1015550): 136 hours at approximately +10°C at 0.500 (LLOQ) nmol/L	3.48%	Table 16.17, Page 43
	PD 1420 (S-BI 1015550): 136 hours at approximately +10°C at 1.50 (Low), 80.0 (Mid-1), 300 (Mid-2), 800 (High QC) and 2000 (Dil QC, 1/20) nmol/L	≤3.06%	Table 16.17, Page 43

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

表 5.1.2: 16 ヒト血漿中 R-BI 1015550 及び PD 1420 分析法 : [redacted] 社におけるパーシャルバリデーション（続き）

Freeze-thaw stability	Accuracy (%RE/%bias)		
	BI 1015550 (R-BI 1015550): 4 freeze-thaw cycles at -24°C±6°C (2000 (Dil QC, 1/20) nmol/L)	-3.50%	Table 16.22, Page 47
	PD 1420 (S-BI 1015550): 4 freeze-thaw cycles at -24°C±6°C (2000 (Dil QC, 1/20) nmol/L)	-1.00%	Table 16.23, Page 48
	Precision (%CV)		
	BI 1015550 (R-BI 1015550): 4 freeze-thaw cycles at -24°C±6°C (2000 (Dil QC, 1/20) nmol/L)	1.13%	Table 16.22, Page 47
	PD 1420 (S-BI 1015550): 4 freeze-thaw cycles at -24°C±6°C (2000 (Dil QC, 1/20) nmol/L)	1.48%	Table 16.23, Page 48
Short-term storage in human plasma	Accuracy (%RE/%bias)		
	BI 1015550 (R-BI 1015550): 24 hours at room temperature (2000 (Dil QC, 1/20) nmol/L)	-3.50%	Table 16.24, Page 49
	PD 1420 (S-BI 1015550): 24 hours at room temperature (2000 (Dil QC, 1/20) nmol/L)	-1.00%	Table 16.25, Page 50
	Precision (%CV)		
	BI 1015550 (R-BI 1015550): 24 hours at room temperature (2000 (Dil QC, 1/20) nmol/L)	1.63%	Table 16.24, Page 49
	PD 1420 (S-BI 1015550): 24 hours at room temperature (2000 (Dil QC, 1/20) nmol/L)	1.77%	Table 16.25, Page 50
Long-term storage in human plasma	Accuracy (%RE/%bias)		
	BI 1015550 (R-BI 1015550): 95 days at -24°C±6°C (2000 (Dil QC, 1/20) nmol/L)	-2.50%	Table 16.26, Page 51
	PD 1420 (S-BI 1015550): 95 days at -24°C±6°C (2000 (Dil QC, 1/20) nmol/L)	-1.00%	Table 16.27, Page 52
	Precision (%CV)		
	BI 1015550 (R-BI 1015550): 95days at -24°C±6°C (2000 (Dil QC, 1/20) nmol/L)	1.16%	Table 16.26, Page 51
	PD 1420 (S-BI 1015550): 95 days at -24°C±6°C (2000 (Dil QC, 1/20) nmol/L)	1.14%	Table 16.27, Page 52
Special precaution	To avoid any contamination, wash daily before use, the sample concentrator needles successively with a new bath of water and a new bath of methanol.		

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

5.1.3 ネランドミラスト（BI 1015550，R-BI 1015550）：臨床試験で用いた分析法の性能の要約

表 5.1.3: 1 1305-0001 試験：血漿中 BI 1015550 分析法

	Method performance in 1305-0001 ***Safety, tolerability and pharmacokinetics of single rising oral doses of BI 1015550 in healthy male volunteers (a partially randomised, partially single-blind, placebo-controlled phase I study)*** ***Bioanalytical report: Plasma*** **Refer to [CTD 5.3.1.4-26_c01843304]**	
Assay passing rate	12 out of 12 runs were accepted.	Table 1, Page 16
Standard curve performance	Cumulative bias range in study: -2.8% to 2.7% Cumulative precision in study: ≤5.4% CV	Table 2, Page 17
QC performance	Cumulative bias range in study: -6.2% to 7.4% Cumulative precision in study: ≤7.0% CV	Table 4, Pages 19 to 20
Method reproducibility	A total of 132 plasma samples were selected for incurred sample reproducibility. 131 samples (99.2%) generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration.	Section 3, Page 11 Table 7, Pages 27 to 31
Study sample analysis/stability	All samples, calibration standards, and QC samples were analysed within the known stability period of 141 days when stored at -20°C.	Section 2.2, Pages 9 to 10 Section 2.3, Page 10
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ, no pre-qualification run was performed	Table 2, Page 17

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

表 5.1.3: 2 1305-0001 試験：尿中 BI 1015550 分析法

	Method performance in 1305-0001 ***Safety, tolerability and pharmacokinetics of single rising oral doses of BI 1015550 in healthy male volunteers (a partially randomised, partially single-blind, placebo controlled phase I study)*** ***Part: Bioanalytical report: Urine*** **Refer to [CTD 5.3.1.4-27_c01843305]**	
Assay passing rate	6 out of 6 runs were accepted.	Table 1, Page 16
Standard curve performance	Cumulative bias range in study: -2.8% to 3.3% Cumulative precision in study: ≤6.9% CV	Table 2, Page 17
QC performance	Cumulative bias range in study: -9.7% to 5.2% Cumulative precision in study: ≤12.7% CV	Table 4, Page 18
Method reproducibility	A total of 36 urine samples were selected for incurred sample reproducibility. 26 samples (72.2%) generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration.	Section 3, Pages 11 to 12 Table 7, Page 24
Study sample analysis/stability	All samples, calibration standards, and QC samples were analysed within the known stability period of 145 days when stored at -20°C.	Section 2.2, Pages 9 to 10 Section 2.3, Page 10
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ, no pre-qualification run was performed	Table 2, Page 17

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

表 5.1.3: 3 1305-0002 試験：血漿中 BI 1015550 分析法

	Method performance in 1305-0002 ***Safety, tolerability and pharmacokinetics of multiple rising oral doses of BI 1015550 powder for oral solution in healthy male volunteers q.d. or b.i.d. for 14 days (a randomised, double-blind, placebo-controlled within dose groups phase I trial)*** ***Part: Bioanalytical report: Plasma*** **Refer to [CTD 5.3.1.4-28_c02191001]**	
Assay passing rate	9 out of 9 runs were accepted.	Table 1, Page 16
Standard curve performance	Cumulative bias range in study: -4.0% to 4.0% Cumulative precision in study: ≤5.9% CV	Table 2, Page 17
QC performance	Cumulative bias range in study: -0.2% to 7.3% Cumulative precision in study: ≤6.9% CV	Table 3, Page 18
Method reproducibility	A total of 114 plasma samples were selected for incurred sample reproducibility. 114 samples (100%) generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration.	Section 3, Page 11 Table 6, Pages 23 to 26
Study sample analysis/stability	All samples, calibration standards, and QC samples were analysed within the known stability period of 384 days when stored at -20°C.	Section 2.2, Pages 9 to 10 Section 2.3, Page 10
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ, no pre-qualification run was performed	Table 2, Page 17

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

表 5.1.3: 4 1305-0011 試験：血漿及び尿中 BI 1015550 分析法

	Method performance in 1305-0011 ***Safety, tolerability, and pharmacokinetics of single (Part 1) and multiple rising oral doses (Part 2) of BI 1015550 in healthy male subjects*** ***Part: Analytical Report – BI 1015550 in human plasma and urine*** **Refer to [CTD 5.3.1.4-30_c22992078]**	
Assay passing rate	Plasma: 15 out of 17 runs were accepted. Urine: 6 out of 6 runs were accepted.	Section 3.4, Page 28 Table 3.4: 1, Pages 29 to 30
Standard curve performance	Plasma: Cumulative bias range in study: -1.80% to 2.40% Cumulative precision in study: ≤5.88% CV Urine: Cumulative bias range in study: -3.00% to 2.00% Cumulative precision in study: ≤6.91% CV	Table 9: 1, Pages 104 to 105 Table 9: 2, Page 106
QC performance	Plasma: Cumulative bias range in study: 0.40% to 4.00% Cumulative precision in study: ≤7.56% CV Urine: Cumulative bias range in study: -4.67% to -2.13% Cumulative precision in study: ≤6.75% CV	Table 9: 5, Page 109 Table 9: 6, Page 110
Method reproducibility	A total of 119 plasma samples were selected for incurred sample reproducibility. 119 samples (100%) generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration. A total of 28 urine samples were selected for incurred sample reproducibility. 21 samples (75%) generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration.	Section 3.10, Page 32 Table 9: 11, Pages 177 to 181 Section 3.10, Page 32 Table 9: 12, Page 182

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

表 5.1.3: 4 1305-0011 試験：血漿及び尿中 BI 1015550 分析法（続き）

Study sample analysis/stability	All plasma samples, calibration standards, and QC samples were analysed within the known stability period of 193 days when stored at -24°C. All urine samples, calibration standards, and QC samples were analysed within the known stability period of 136 days when stored at -24°C.	Section 2.3.2, Pages 12 to 13 Section 2.3.2, Pages 12 to 13
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Plasma: 8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ, no pre-qualification run was performed Urine: 8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ, no pre-qualification run was performed	Table 9: 1, Pages 104 to 105 Table 9: 2, Page 106

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

表 5.1.3: 5 1305-0012 試験：血漿中 BI 1015550 分析法

	Method performance in 1305-0012 ***Safety, tolerability, and pharmacokinetics of multiple rising oral doses of BI 1015550 in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) on no background anti-fibrotic (Part 1) and safety and tolerability of BI 1015550 on top of Nintedanib and Pirfenidone (Part 2)*** ***Part: Analytical Report – BI 1015550 and its metabolite (BI 764333) in human plasma*** **Refer to [CTD 5.3.1.4-32_c25085506]**	
Assay passing rate	10 out of 14 runs were accepted.	Table 4.5: 1, Pages 34 to 35
Standard curve performance	Cumulative bias range in study: -5.00% to 4.40% Cumulative precision in study: ≤6.41% CV	Table 10: 7, Page 82
QC performance	Cumulative bias range in study: -5.60% to -1.07% Cumulative precision in study: ≤7.90% CV	Table 10: 11, Page 86
Method reproducibility	A total of 25 plasma samples were selected for incurred sample reproducibility. 25 samples (100%) generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration.	Section 4.11, Page 39 Table 10: 15, Page 123
Study sample analysis/stability	All samples, calibration standards, and QC samples were analysed within the known stability period of 704 days when stored at -24°C.	Section 3.2.2, Pages 14 to 15
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ, one pre-qualification run was performed	Table 10: 1, Page 78

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

表 5.1.3: 6 1305-0013 試験：血漿中 BI 1015550 分析法

	Method performance in 1305-0013 ***A randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group study in IPF patients over 12 weeks evaluating efficacy, safety and tolerability of BI 1015550 taken orally*** ***Part: Analytical Study Report – BI 1015550 in human plasma*** **Refer to [CTD 5.3.1.4-33_c37065504]**	
Assay passing rate	10 out of 13 runs were accepted.	Table 4.4: 1, Pages 24 to 25
Standard curve performance	Cumulative bias range in study: -1.00% to 2.20% Cumulative precision in study: ≤7.07% CV	Table 10: 4, Page 43
QC performance	Cumulative bias range in study: -4.40% to 2.00% Cumulative precision in study: ≤12.61% CV	Table 10: 6, Page 45
Method reproducibility	A total of 43 plasma samples were selected for incurred sample reproducibility. 41 samples (95.3%) generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration.	Section 4.10, Page 27 Table 10: 9, Pages 73 to 74
Study sample analysis/stability	All samples, calibration standards, and QC samples were analysed within the known stability period of 704 days when stored at -24°C.	Section 3.2.2, Pages 14 to 15
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ, one pre-qualification run was performed	Table 10: 1, Page 41

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

表 5.1.3: 7 1305-0014 試験：[redacted] 社における血漿中 BI 1015550 及び R-BI 1015550 分析法

	Method performance in 1305-0014 ***A double blind, randomized, placebo-controlled trial evaluating the efficacy and safety of BI 1015550 over at least 52 weeks in patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF)*** ***Part: Analytical Study Report – BI 1015550 and R-BI 1015550, in human plasma*** **Refer to [CTD 5.3.1.4-35_c43862346]**	
Assay passing rate	BI 1015550 total: 34 out of 36 runs were accepted. R-BI 1015550: 31 out of 34 runs were accepted.	Table 5.5.1: 1, Page 38 Table 5.5.2: 1, Page 39
Standard curve performance	BI 1015550 total: Cumulative bias range in study: -1.6% to 1.6% Cumulative precision in study: ≤5.25% CV R-BI 1015550: Cumulative bias range in study: -2.90% to 4.00% Cumulative precision in study: ≤3.47% CV	Table 11: 4, Pages 68 to 70 Table 11: 8, Pages 75 to 77
QC performance	BI 1015550 total: Cumulative bias range in study: -2.00% to 2.33% Cumulative precision in study: ≤5.98% CV R-BI 1015550: Cumulative bias range in study: -3.00% to 3.33% Cumulative precision in study: ≤3.36% CV	Table 11: 6, Pages 72 and 73 Table 11: 10, Pages 79 and 80
Method reproducibility	BI 1015550 total: A total of 204 plasma samples were selected for incurred sample reproducibility. 201 samples (98.5%) generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration. R-BI 1015550: A total of 204 plasma samples were selected for incurred sample reproducibility. 204 samples (100%) generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration.	Section 5.13, Page 44 Table 11: 15, Pages 363 to 370 Section 5.13, Page 44 Table 11: 16, Pages 371 to 378

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

表 5.1.3: 7 1305-0014 試験：[redacted] 社における血漿中 BI 1015550 及び R-BI 1015550 分析法（続き）

Study sample analysis/stability	BI 1015550 total: All samples, calibration standards, and QC samples were analysed within the known stability period of 527 days without comedication and 451 days with comedication days when stored at -24°C. R-BI 1015550: All samples, calibration standards, and QC samples were analysed within the known stability period of 501 days without comedication and 475 days with comedication when stored at -24°C.	Section 3.2.2, Page 16 Section 4.2.2, Pages 26 and 27
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	BI 1015550 total:8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ; two pre-qualification runs were performed R-BI 1015550:8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ; two pre-qualification runs were performed	Table 11: 1, Pages 66

BI 1015550 total は *R*-エナンチオマー及び *S*-エナンチオマーの両方を含む総ネランドミラスト濃度を意味する。

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

表 5.1.3: 8 1305-0014 試験：[redacted] 社における血漿中 BI 1015550 及び R-BI 1015550 分析法

	Method performance in 1305-0014 ***A double blind, randomized, placebo-controlled trial evaluating the efficacy and safety of BI 1015550 over at least 52 weeks in patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF)*** ***Part: Analytical Study Report –Total BI 1015550 and R-BI 1015550 in human plasma*** **Refer to [CTD 5.3.1.4-34_c43862345]**	
Assay passing rate	16 out of 16 runs were accepted.	Table 4.4: 1, Page 33
Standard curve performance	BI 1015550 total: Cumulative bias range in study: -2.0% to 3.6% Cumulative precision in study: ≤3.2% CV R-BI 1015550: Cumulative bias range in study: -1.6% to 2.0% Cumulative precision in study: ≤8.2% CV	Table 10: 5, Pages 69 to 71
QC performance	BI 1015550 total: Cumulative bias range in study: 0.8% to 6.7% Cumulative precision in study: ≤1.7% CV R-BI 1015550: Cumulative bias range in study: 0.5% to 0.7% Cumulative precision in study: ≤7.1% CV	Table 10: 7, Pages 75 and 76
Method reproducibility	BI 1015550 total: A total of 30 plasma samples were selected for incurred sample reproducibility. 30 samples (100%) generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration. R-BI 1015550: A total of 30 plasma samples were selected for incurred sample reproducibility. 30 samples (100%) generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration.	Section 4.10, Page 36 Table 10: 11, Pages 119 to 122

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

表 5.1.3: 8 1305-0014 試験：[redacted] 社における血漿中 BI 1015550 及び R-BI 1015550 分析法（続き）

Study sample analysis/stability	BI 1015550 total: All samples, calibration standards, and QC samples were analysed within the known stability period of 323 days when stored at -20°C. R-BI 1015550: All samples, calibration standards, and QC samples were analysed within the known stability period of 340 days when stored at -20°C.	Section 3.2.2, Pages 17 to 18
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ; one pre-qualification run was performed	Table 10: 5, Pages 69 to 72

BI 1015550 total は *R*-エナンチオマー及び *S*-エナンチオマーの両方を含む総ネランドミラスト濃度を意味する。

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

表 5.1.3: 9 1305-0015 試験：血漿中 BI 1015550 分析法

	Method performance in 1305-0015 ***Relative bioavailability of a single oral dose of BI 1015550 when administered alone or in combination with multiple oral doses of itraconazole in healthy male subjects*** ***Part: Analytical Report – BI 1015550, BI 764333, itraconazole, and hydroxy-itraconazole in human plasma*** **Refer to [CTD 5.3.1.4-36_c24903044]**	
Assay passing rate	8 out of 8 runs were accepted.	Table 6.4: 1, Pages 42 to 43
Standard curve performance	Cumulative bias range in study: -6.60% to 4.40% Cumulative precision in study: ≤3.25% CV	Table 12: 10, Page 108
QC performance	Cumulative bias range in study: -10.00% to -4.13% Cumulative precision in study: ≤4.92% CV	Table 12: 18, Page 116
Method reproducibility	A total of 69 plasma samples were selected for incurred sample reproducibility. 69 samples (100%) generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration.	Section 6.10, Page 47 Table 12: 28, Pages 205 to 207
Study sample analysis/stability	All samples, calibration standards, and QC samples were analysed within the known stability period of 193 days when stored at -24°C.	Section 3.2.2, Pages 13 to 14
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ, no pre-qualification run was performed	Table 12: 10, Page 108

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

表 5.1.3: 10 1305-0016 試験：血漿及び尿中 BI 1015550 分析法

	Method performance in 1305-0016 ***A phase I, open-label, non-randomized, single-dose, single-arm, single-period study to investigate the metabolism and pharmacokinetics of [C-14]-labelled BI 1015550 after oral administration in healthy male subjects*** ***Part: Analytical Study Report – BI 1015550 and its metabolites BI 764333 and BI 764334 in human plasma and in human urine*** **Refer to [CTD 5.3.1.4-37_c36151655]**	
Assay passing rate	Plasma: 4 out of 6 runs were accepted. Urine: 3 out of 4 runs were accepted.	Section 4.5, Pages 49 to 50 Table 4.5: 1, Page 50 Table 4.5: 3, Page 51
Standard curve performance	Plasma: Cumulative bias range in study: -2.80% to 5.00% Cumulative precision in study: ≤3.75% CV Urine: Cumulative bias range in study: -3.50% to 3.40% Cumulative precision in study: ≤9.40% CV	Table 10: 4, Page 157 Table 10: 10, Page 163
QC performance	Plasma: Cumulative bias range in study: 2.93% to 8.00% Cumulative precision in study: ≤6.17% CV Urine: Cumulative bias range in study: -3.00% to 0.00% Cumulative precision in study: ≤7.56% CV	Table 10: 16, Page 169 Table 10: 19, Page 172

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

表 5.1.3: 10 1305-0016 試験：血漿及び尿中 BI 1015550 分析法（続き）

Method reproducibility	A total of 20 plasma samples were selected for incurred sample reproducibility. 20 samples (100%) generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration. A total of 30 urine samples were selected for incurred sample reproducibility. 21 samples (75%) generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration.	Section 4.12, Page 57 Table 10: 37, Page 210 Section 4.12, Page 57 Table 10: 39, Pages 212 to 213
Study sample analysis/stability	All plasma samples, calibration standards, and QC samples were analysed within the known stability period of 704 days when stored at -24°C. All urine samples, calibration standards, and QC samples were analysed within the known stability period of 78 days when stored at -24°C.	Section 3.2.2, Pages 18 and 19 Section 3.2.2, Pages 18 and 19
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Plasma: 8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ, one pre-qualification run was performed Urine: 8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ, no pre-qualification run was performed	Table 10: 1, Page 155 Table 10: 10, Page 163

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

表 5.1.3: 11 1305-0017 試験：血漿及び尿中 BI 1015550 分析法

	Method performance in 1305-0017 ***Safety, tolerability and pharmacokinetics of single rising oral doses of BI 1015550 in healthy Japanese male subjects (double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel group design)*** ***Part: Analytical Report – BI 1015550 in human plasma and in human urine*** **Refer to [CTD 5.3.1.4-38_c28747830]**	
Assay passing rate	Plasma: 7 out of 7 runs were accepted. Urine: 3 out of 3 runs were accepted.	Section 4.4, Page 28 Table 4.4: 1, Page 28
Standard curve performance	Plasma: Cumulative bias range in study: -4.80% to 5.20% Cumulative precision in study: ≤4.68% CV Urine: Cumulative bias range in study: -5.00% to 5.00% Cumulative precision in study: ≤11.97% CV	Table 10: 4, Page 61 Table 10: 6, Page 63
QC performance	Plasma: Cumulative bias range in study: -4.67% to -2.00% Cumulative precision in study: ≤6.14% CV Urine: Cumulative bias range in study: -18.00% to -11.13% Cumulative precision in study: ≤10.57% CV	Table 10: 8, Page 65 Table 10: 9, Page 66
Method reproducibility	A total of 31 plasma samples were selected for incurred sample reproducibility. 31 samples (100%) generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration. A total of 13 urine samples were selected for incurred sample reproducibility. 12 samples (92.3%) generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration.	Section 4.10, Page 31 Table 10: 14, Pages 85 to 86 Section 4.10, Page 31 Table 10: 15, Page 87

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

表 5.1.3: 11 1305-0017 試験：血漿及び尿中 BI 1015550 分析法（続き）

Study sample analysis/stability	All plasma samples, calibration standards, and QC samples were analysed within the known stability period of 704 days when stored at -24°C. All urine samples, calibration standards, and QC samples were analysed within the known stability period of 241 days when stored at -24°C.	Section 3.2.2, Pages 12 to 13 Section 3.2.2, Pages 12 to 13
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Plasma: 8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ, one pre-qualification run was performed Urine: 8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ, no pre-qualification run was performed	Table 10: 1, Page 59 Table 10: 6, Page 63

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

表 5.1.3: 12 1305-0020 試験：血漿中 BI 1015550 分析法

	Method performance in 1305-0020 ***Relative bioavailability of BI 1015550 following oral administration under fed and fasted conditions in healthy male subjects*** ***Part: Analytical Report-BI 1015550 in human plasma*** **Refer to [CTD 5.3.1.4-39_c22764990]**	
Assay passing rate	5 out of 5 runs were accepted.	Table 3.4: 1, Page 21
Standard curve performance	Cumulative bias range in study: -1.60% to 1.60% Cumulative precision in study: ≤8.11% CV	Table 9: 1, Page 26
QC performance	Cumulative bias range in study: -1.20% to 4.00% Cumulative precision in study: ≤6.44% CV	Table 9: 3, Page 28
Method reproducibility	A total of 44 plasma samples were selected for incurred sample reproducibility. 44 samples (100%) generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration.	Section 3.10, Page 23 Table 9: 5, Pages 46 to 47
Study sample analysis/stability	All samples, calibration standards, and QC samples were analysed within the known stability period of 47 days when stored at -24°C.	Section 2.3.2, Pages 12 to 13
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ, no pre-qualification run was performed	Table 9: 1, Page 26

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

表 5.1.3: 13　　1305-0024 試験：血漿中 BI 1015550，R-BI 1015550 及び PD 1420 分析法

	Method performance in 1305-0024 ***Pharmacokinetics, safety and tolerability of doses of BI 1015550 in healthy Chinese male and female subjects (open-label, parallel group design)*** ***Part: Analytical Study Report – Total BI 1015550, R-BI 1015550, and PD1420 in human plasma*** **Refer to [CTD 5.3.1.4-42_c41893679], Amdt1 [CTD 5.3.1.4-18_c45083859]**	
Assay passing rate	BI 1015550 total: 10 out of 10 runs were accepted. R-BI 1015550, S-BI 1015550: 10 out of 12 runs were accepted.	Section 4.4, Page 32 Table 4.4: 1, Pages 32 to 34
Standard curve performance	BI 1015550 total: Cumulative bias range in study: -2.4% to 3.5% Cumulative precision in study: ≤4.0% CV R-BI 1015550: Cumulative bias range in study: -2.8% to 3.0% Cumulative precision in study: ≤6.6% CV S-BI 1015550: Cumulative bias range in study: -5.8% to 4.0% Cumulative precision in study: ≤4.9% CV	Table 10: 5, Pages 83 to 84 Table 10: 5, Pages 85 to 86 Table 10: 5, Pages 87 to 88
QC performance	BI 1015550 total: Cumulative bias range in study: 2.7% to 4.0% Cumulative precision in study: ≤5.6% CV R-BI 1015550: Cumulative bias range in study: -2.3% to 0.7% Cumulative precision in study: ≤2.7% CV S-BI 1015550: Cumulative bias range in study: -4.3% to 3.3% Cumulative precision in study: ≤3.6% CV	Table 10: 7, Page 92 Table 10: 7, Page 93 Table 10: 7, Page 94

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

表 5.1.3: 13 1305-0024 試験：血漿中 BI 1015550，R-BI 1015550 及び PD 1420 分析法（続き）

Method reproducibility	BI 1015550 total: A total of 84 plasma samples were selected for incurred sample reproducibility. 84 samples (100%) generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration. R-BI 1015550: A total of 84 plasma samples were selected for incurred sample reproducibility. 84 samples (100%) generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration. S-BI 1015550: A total of 54 plasma samples were selected for incurred sample reproducibility. 54 samples (100%) generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration.	Section 4.10, Page 38 Table 10: 10, Pages 170 to 174 Section 4.10, Page 38 Table 10: 10, Pages 175 to 178 Section 4.10, Page 38 Table 10: 10, Pages 179 to 181
Study sample analysis/stability	All BI 1015550 total samples, calibration standards, and QC samples were analysed within the known stability period of 323 days when stored at -20°C. All R-BI 1015550 samples, calibration standards, and QC samples were analysed within the known stability period of 151 days when stored at -20°C. All S-BI 1015550 samples, calibration standards, and QC samples were analysed within the known stability period of 151 days when stored at -20°C.	Section 3.2.2, Pages 15 to 17
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	BI 1015550 total: 8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ, no pre-qualification run was performed R-BI 1015550: 8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ, no pre-qualification run was performed S-BI 1015550: 8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ, no pre-qualification run was performed	Table 10: 5, Pages 83 to 88

BI 1015550 total は *R*-エナンチオマー及び *S*-エナンチオマーの両方を含む総ネランドミラスト濃度を意味する。

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

表 5.1.3: 14 1305-0025 試験：血漿及び尿中 BI 1015550 及び R-BI 1015550 分析法

	Method performance in 1305-0025 ***Pharmacokinetics, safety and tolerability of BI 1015550 following oral administration in male and female participants with different degrees of renal impairment (severe and moderate) as compared with individually matched participants with normal renal function (an open-label, non-randomised, single dose, parallel, individual-matched design trial)*** ***Part: Analytical Study Report – R-BI 1015550, BI 1015550, and BI 764333 in human plasma and human urine*** **Refer to [CTD 5.3.1.4-43_c43226605]**	
Assay passing rate	Plasma BI 1015550 total: 7 out of 7 runs were accepted. Urine BI 1015550 total: 7 out of 7 runs were accepted. Plasma R-BI 1015550: 8 out of 8 runs were accepted. Urine R-BI 1015550: 7 out of 7 runs were accepted.	Section 9.5.1, Page 87 Section 9.5.2, Page 88 Section 9.5.3, Page 88 Section 9.5.4, Page 89
Standard curve performance	Plasma BI 1015550 total: Cumulative bias range in study: -4.00% to 2.00% Cumulative precision in study: ≤6.77% CV Urine BI 1015550 total: Cumulative bias range in study: -6.50% to 4.00% Cumulative precision in study: ≤7.85% CV Plasma R-BI 1015550: Cumulative bias range in study: -1.20% to 1.20% Cumulative precision in study: ≤3.61% CV Urine R-BI 1015550: Cumulative bias range in study: -0.75% to 1.00% Cumulative precision in study: ≤2.00% CV	Table 15: 1, Page 238 Table 15: 4, Page 241 Table 15: 7, Page 244 Table 15: 10, Page 247

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

表 5.1.3: 14 1305-0025 試験：血漿及び尿中 BI 1015550 及び R-BI 1015550 分析法（続き）

QC performance	Plasma BI 1015550 total: Cumulative bias range in study: -2.53% to 2.00% Cumulative precision in study: ≤7.37% CV Urine BI 1015550 total: Cumulative bias range in study: -2.50% to 1.67% Cumulative precision in study: ≤6.37% CV Plasma R-BI 1015550: Cumulative bias range in study: -1.00% to 0.75% Cumulative precision in study: ≤11.19% CV Urine R-BI 1015550: Cumulative bias range in study: -0.50% to 4.00% Cumulative precision in study: ≤4.63% CV	Table 15: 3, Page 240 Table 15: 6, Page 243 Table 15: 9, Page 246 Table 15: 12, Page 249
Method reproducibility	Plasma BI 1015550 total: A total of 60 plasma samples were selected for incurred sample reproducibility. 60 samples (100%) generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration. Urine BI 1015550 total: A total of 25 urine samples were selected for incurred sample reproducibility. 25 samples (100%) generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration. Plasma R-BI 1015550: A total of 60 plasma samples were selected for incurred sample reproducibility. 60 samples (100%) generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration.	Section 9.16, Pages 98 to 99 Table 15: 28, Pages 360 to 362 Section 9.16, Pages 98 to 99 Table 15: 29, Page 363 Section 9.16, Pages 98 to 99 Table 15: 30, Pages 364 to 366

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

表 5.1.3: 14 1305-0025 試験：血漿及び尿中 BI 1015550 及び R-BI 1015550 分析法（続き）

Method reproducibility (continued)	Urine R-BI 1015550: A total of 26 urine samples were selected for incurred sample reproducibility. 26 samples (100%) generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration.	Section 9.16, Pages 98 to 99 Table 15: 31, Page 367
Study sample analysis/stability	All BI 1015550 total plasma samples, calibration standards, and QC samples were analysed within the known stability period of 177 days when stored at -24°C. All BI 1015550 total urine samples, calibration standards, and QC samples were analysed within the known stability period of 181 days when stored at -24°C. All R-BI 1015550 plasma samples, calibration standards, and QC samples were analysed within the known stability period of 342 days when stored at -24°C. All R-BI 1015550 urine samples, calibration standards, and QC samples were analysed within the known stability period of 195 days when stored at -24°C.	Section 3.2.2, Pages 23 to 24 Section 4.2.2, Page 33 Section 5.2.2, Pages 42 to 43 Section 6.2.2, Page 53
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Plasma BI 1015550 total: 8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ, no pre-qualification run was performed Urine BI 1015550 total: 8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ, no pre-qualification run was performed Plasma R-BI 1015550: 8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ, no pre-qualification run was performed Urine R-BI 1015550: 8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ, no pre-qualification run was performed	Table 15: 1, Page 238 Table 15: 4, Page 241 Table 15: 7, Page 244 Table 15: 10, Page 247

BI 1015550 total は *R*-エナンチオマー及び *S*-エナンチオマーの両方を含む総ネランドミラスト濃度を意味する。

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

表 5.1.3: 15 1305-0026 試験：血漿中 R-BI 1015550 分析法

	Method performance in 1305-0026 ***Thorough QT study to evaluate the effects of BI 1015550 as single doses following oral administration on cardiac safety parameters (double-blind, randomized, placebo-controlled, five-period crossover, with open-label moxifloxacin as positive control) in healthy male and female subjects*** ***Part: Analytical Study Report – R-BI 1015550 in human plasma*** **Refer to [CTD 5.3.1.4-44_c44446303]**	
Assay passing rate	17 out of 20 runs were accepted.	Table 4.4: 1, Page 24
Standard curve performance	Cumulative bias range in study: -2.20 to 3.00% Cumulative precision in study: ≤ 4.48% CV	Table 11: 4, Page 55
QC performance	Cumulative bias range in study: -4.00 to 6.67% Cumulative precision in study: ≤ 13.79% CV	Table 11: 6, Page 58
Method reproducibility	A total of 118 plasma samples were selected for incurred sample reproducibility. 118 samples (100%) generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration.	Section 4.10 Page 27, Table 11: 9, Page 136
Study sample analysis/stability	All samples, calibration standards, and QC samples were analysed within the known stability period of 501 days when stored at -24°C.	Section 3.2.2, Page 14
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ, one pre-qualification run was performed	Table 11:1, Page 54

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

表 5.1.3: 16 1305-0027 試験：血漿中 R-BI 1015550 分析法

	Method performance in 1305-0027 ***Pharmacokinetics, safety and tolerability of BI 1015550 following oral administration in male and female participants with different degrees of hepatic impairment (Child-Pugh classification A and B) compared with matched male and female participants with normal hepatic function (an open-label, non-randomised, single-dose, parallel, individual-matched design trial)*** ***Part: Analytical Study Report – R-BI 1015550 and BI 764333 in human plasma*** **Refer to [CTD 5.3.1.4-45_c42811346]**	
Assay passing rate	8 out of 9 runs were accepted.	Table 4.4: 1, Pages 33 to 34
Standard curve performance	Cumulative bias range in study: -0.80% to 1.00% Cumulative precision in study: ≤3.48% CV	Table 10: 4, Page 93
QC performance	Cumulative bias range in study: -6.88% to -2.33% Cumulative precision in study: ≤5.67% CV	Table 10: 8, Page 96
Method reproducibility	A total of 65 plasma samples were selected for incurred sample reproducibility. 65 samples (100%) generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration.	Section 4.11, Page 38 Table 10: 13, Pages 147 to 149
Study sample analysis/stability	All samples, calibration standards, and QC samples were analysed within the known stability period of 342 days when stored at -24°C.	Section 3.2.2, Page 16
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ, no pre-qualification run was performed	Table 10: 4, Page 93

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

表 5.1.3: 17 1305-0028 試験：血漿中 BI 1015550 分析法

	Method performance in 1305-0028 ***Relative bioavailability comparison of BI 1015550 as the intended commercial formulation (iCF) versus trial formulation 2 and iCF with and without food following oral administration in healthy subjects (an open-label, randomised, single-dose, three-way crossover trial)*** ***Part: Analytical Study Report – BI 1015550 in human plasma*** **Refer to [CTD 5.3.1.4-46_c40013637]**	
Assay passing rate	22 out of 26 runs were accepted.	Table 4.4: 1, Pages 23 to 24
Standard curve performance	Cumulative bias range in study: -6.00% to 4.00% Cumulative precision in study: ≤7.95% CV	Table 10: 10, Pages 64 to 65
QC performance	Cumulative bias range in study: -9.33% to -4.40% Cumulative precision in study: ≤9.26% CV	Table 10: 12, Pages 67 to 68
Method reproducibility	A total of 122 plasma samples were selected for incurred sample reproducibility. 121 samples (99.2%) generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration.	Section 4.10, Page 27 Table 10: 15, Pages 125 to 130
Study sample analysis/ stability	All samples, calibration standards, and QC samples were analysed within the known stability period of 704 days when stored at -24°C.	Section 3.2.2, Pages 13 to 14
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ, two pre-qualification runs were performed	Tables 10: 5-10: 7, Pages 60 to 61

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

表 5.1.3: 18 1305-0028 試験：血漿中 R-BI 1015550 分析法

	Method performance in 1305-0028 ***Relative bioavailability comparison of BI 1015550 as the intended commercial formulation (iCF) versus trial formulation 2 and iCF with and without food following oral administration in healthy subjects (an open-label, randomised, single-dose, three-way crossover trial)*** ***Part: Analytical Study Report – BI 1015550 in human plasma*** **Refer to [CTD 5.3.1.4-47_c40013638]**	
Assay passing rate	15 out of 16 runs were accepted.	Table 4.4: 1, Page 23
Standard curve performance	Cumulative bias range in study: -1.50% to 1.20% Cumulative precision in study: ≤2.65% CV	Table 10: 1, Pages 29 and 30
QC performance	Cumulative bias range in study: -6.00% to -4.33% Cumulative precision in study: ≤5.76% CV	Table 10: 3, Page 32
Method reproducibility	A total of 120 plasma samples were selected for incurred sample reproducibility. 120 samples (100%) generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration.	Section 4.10, Page 25 Table 10: 6, Pages 86 to 90
Study sample analysis/stability	All samples, calibration standards, and QC samples were analysed within the known stability period of 222 days when stored at -24°C.	Section 3.2.2, Page 14
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ, no pre-qualification run was performed	Table 10: 1, Pages 29 to 30

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

表 5.1.3: 19 1305-0030 試験：血漿中 BI 1015550，R-BI 1015550 及び PD 1420 分析法

	Method performance in 1305-0030 ***Investigation of pharmacokinetics and absolute oral bioavailability of BI 1015550 administered as an oral dose with an intravenous microtracer dose of [^{14}C]-BI 1015550 in healthy male volunteers*** ***Part: Analytical Study Report – Total BI 1015550, R-BI 1015550, and PD 1420 in human plasma*** **Refer to [CTD 5.3.1.4-48_c41643279]**	
Assay passing rate	BI 1015550 total: 3 out of 4 runs were accepted. R-BI 1015550, S-BI 1015550: 4 out of 4 runs were accepted.	Section 4.5.1, Page 33 Section 4.5.2, Page 33 Table 4.5.1: 1 and Table 4.5.2: 1, Page 33
Standard curve performance	BI 1015550 total: Cumulative bias range in study: -2.80% to 2.00% Cumulative precision in study: ≤7.59% CV R-BI 1015550: Cumulative bias range in study: -1.60% to 1.40% Cumulative precision in study: ≤1.90% CV S-BI 1015550: Cumulative bias range in study: -1.60% to 4.00% Cumulative precision in study: ≤2.50% CV	 Table 10: 7, Page 101 Table 10: 10, Page 104 Table 10: 12, Page 106
QC performance	BI 1015550 total: Cumulative bias range in study: 2.00% to 11.00% Cumulative precision in study: ≤4.75% CV R-BI 1015550: Cumulative bias range in study: 0.00% to 2.38% Cumulative precision in study: ≤1.99% CV S-BI 1015550: Cumulative bias range in study: 1.38% to 7.00% Cumulative precision in study: ≤2.80% CV	 Table 10: 9, Page 103 Table 10: 14, Page 108 Table 10: 15, Page 109

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

表 5.1.3: 19 1305-0030 試験：血漿中 BI 1015550，R-BI 1015550 及び PD 1420 分析法（続き）

Method reproducibility	BI 1015550 total: A total of 20 plasma samples were selected for incurred sample reproducibility. 20 samples (100%) generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration. R-BI 1015550: A total of 20 plasma samples were selected for incurred sample reproducibility. 20 samples (100%) generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration. S-BI 1015550: A total of 20 plasma samples were selected for incurred sample reproducibility. 20 samples (100%) generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration.	 Section 4.12, Page 37 Table 10: 18, Page 128 Section 4.12, Page 37 Table 10: 19, Page 129 Section 4.12, Page 37 Table 10: 20, Page 130
Study sample analysis/stability	All BI 1015550 total samples, calibration standards, and QC samples were analysed within the known stability period of 79 days when stored at -24°C. All R-BI 1015550 samples, calibration standards, and QC samples were analysed within the known stability period of 222 days when stored at -24°C. All S-BI 1015550 samples, calibration standards, and QC samples were analysed within the known stability period of 222 days when stored at -24°C.	Section 3.2.2, Page 16
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	BI 1015550 total: 8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ, no pre-qualification run was performed R-BI 1015550: 8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ, one pre-qualification run was performed S-BI 1015550: 8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ, one pre-qualification run was performed	Table 10: 7, Page 101 Table 10: 1, Page 97 Table 10: 4, Page 99

BI 1015550 total は *R*-エナンチオマー及び *S*-エナンチオマーの両方を含む総ネランドミラスト濃度を意味する。

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

表 5.1.3: 20 1305-0033 試験：血漿中 BI 1015550 分析法

	Method performance in 1305-0033 ***The effect of multiple oral doses of BI 1015550 on metabolism of midazolam administered orally in healthy male subjects (open-label, two-period fixed sequence design trial)*** ***Part: Analytical Study Report – BI 1015550 in human plasma*** **Refer to [CTD 5.3.1.4-49_c40607326]**	
Assay passing rate	6 out of 9 runs were accepted.	Table 4.4: 1, Page 23
Standard curve performance	Cumulative bias range in study: -1.60% to 2.00% Cumulative precision in study: ≤3.94% CV	Table 10: 1, Page 69
QC performance	Cumulative bias range in study: -4.00% to 3.33% Cumulative precision in study: ≤5.36% CV	Table 10: 3, Page 71
Method reproducibility	A total of 50 plasma samples were selected for incurred sample reproducibility. 50 samples (100%) generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration.	Section 4.10, Page 25 Table 10 :5, Pages 92 to 93
Study sample analysis/stability	All samples, calibration standards, and QC samples were analysed within the known stability period of 704 days when stored at -24°C.	Section 3.2.2, Pages 13 to 14
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ, no pre-qualification run was performed	Table 10: 1, Page 69

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

表 5.1.3: 21 1305-0033 試験：血漿中 R-BI 1015550 及び PD 1420 分析法

	Method performance in 1305-0033 ***The effect of multiple oral doses of BI 1015550 on metabolism of midazolam administered orally in healthy male subjects (open-label, two-period fixed sequence design trial)*** ***Part: Analytical Study Report – BI 1015550 and PD 1420 in human plasma*** **Refer to [CTD 5.3.1.4-50_c40607328]**	
Assay passing rate	8 out of 10 runs were accepted.	Table 4.5: 1, Page 24
Standard curve performance	R-BI 1015550: Cumulative bias range in study: -1.00% to 1.00% Cumulative precision in study: ≤2.67% CV S-BI 1015550: Cumulative bias range in study: -1.00% to 1.20% Cumulative precision in study: ≤2.85% CV	Table 10: 1, Page 72 Table 10: 3, Page 74
QC performance	R-BI 1015550: Cumulative bias range in study: 0.67% to 2.33% Cumulative precision in study: ≤4.52% CV S-BI 1015550: Cumulative bias range in study: -2.00% to 0.00% Cumulative precision in study: ≤5.08% CV	Table 10: 5, Page 76 Table 10: 6, Page 77
Method reproducibility	R-BI 1015550: A total of 50 plasma samples were selected for incurred sample reproducibility. 50 samples (100%) generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration. S-BI 1015550: A total of 50 plasma samples were selected for incurred sample reproducibility. 50 samples (100%) generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration.	Section 4.11, Page 27 Table 10: 10, Pages 111 to 112 Section 4.11, Page 27 Table 10: 11, Pages 113 to 114

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

表 5.1.3: 21 1305-0033 試験：血漿中 R-BI 1015550 及び PD 1420 分析法（続き）

Study sample analysis/stability	All samples, calibration standards, and QC samples were analysed within the known stability period of 186 days when stored at -24°C.	Section 3.2.2, Pages 14 to 15
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ, no pre-qualification run was performed	Table 10: 1, Page 72

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

表 5.1.3: 22 1305-0034 試験：血漿中 R-BI 1015550 分析法

	Method performance in 1305-0034 ***The effect of multiple oral doses of BI 1015550 on the pharmacokinetics of nintedanib and pirfenidone administered single dose to healthy male subjects (open-label, two-period, fixed-sequence crossover trial)*** ***Part: Analytical Study Report – R-BI 1015550 in human plasma*** **Refer to [CTD 5.3.1.4-53_c43361127]**	
Assay passing rate	2 out of 2 runs were accepted.	Table 4.4: 1, Page 22
Standard curve performance	Cumulative bias range in study: -3.60% to 4.00% Cumulative precision in study: ≤2.55% CV	Table 10: 1, Page 37
QC performance	Cumulative bias range in study: -2.25% to 6.00% Cumulative precision in study: ≤2.09% CV	Table 10: 3, Page 39
Method reproducibility	A total of 20 plasma samples were selected for incurred sample reproducibility. 20 samples (100%) generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration.	Section 4.10, Pages 24 to 25 Table 10: 5, Pages 43 to 44
Study sample analysis/stability	All samples, calibration standards, and QC samples were analysed within the known stability period of 342 days when stored at -24°C.	Section 3.2.2, Page 14
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ, no pre-qualification run was performed	Table 10: 1, Page 37

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

表 5.1.3: 23 1305-0037 試験：血漿中 R-BI 1015550 分析法

	Method performance in 1305-0037 ***Bioequivalence of the BI 1015550 high dose Formulation C2 and the BI 1015550 high dose Formulation C1 (phase 3 formulation) following oral administration in healthy subjects*** ***(an open-label, randomised, single-dose, two-way crossover trial)*** ***Part: Analytical Study Report – R-BI 1015550 in human Plasma*** **Refer to [CTD 5.3.1.4-71_206893_10734724]**	
Assay passing rate	25 out of 26 runs were accepted.	Table 4.4: 1, Page 27
Standard curve performance	Cumulative bias range in study: -2.20% to 2.80% Cumulative precision in study: ≤ 2.54% CV	Table 10: 4, Page 36
QC performance	Cumulative bias range in study: -3.63% to -1.50% Cumulative precision in study: ≤ 2.84% CV	Table 10: 6, Page 39
Method reproducibility	A total of 201 plasma samples were selected for incurred sample reproducibility. 201 samples (100%) generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration.	Section 4.10 Page 30, Table 10: 9, Page 131
Study sample analysis/ stability	All samples, calibration standards, and QC samples were analysed within the known stability period of 501 days when stored at -24°C.	Section 3.2.2, Page 16
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ; one pre-qualification run was performed	Table 10: 1, Page 34

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

表 5.1.3: 24 1305-0038 試験：血漿中 BI 1015550，R-BI 1015550 及び PD 1420 分析法

	Method performance in 1305-0038 ***Pharmacokinetics of R-BI 1015550 after single oral doses of BI 1015550 in Japanese healthy male subjects (open-label, non-randomised and parallel group design)*** ***Part: Analytical Study Report – BI 1015550, R-BI 1015550, and PD 1420 in human plasma*** **Refer to [CTD 5.3.1.4-56_c43837641]**	
Assay passing rate	BI 1015550 total: 3 out of 3 runs were accepted. R-BI 1015550, S-BI 1015550: 4 out of 4 runs were accepted.	Section 4.5.1, Page 31 Section 4.5.2, Page 31 Tables 4.5.1: 1 and Table 4.5.2: 1, Page 31
Standard curve performance	BI 1015550 total: Cumulative bias range in study: -2.80% to 2.80% Cumulative precision in study: ≤4.37% CV R-BI 1015550: Cumulative bias range in study: -2.90% to 3.00% Cumulative precision in study: ≤2.64% CV S-BI 1015550: Cumulative bias range in study: -3.10% to 3.00% Cumulative precision in study: ≤3.36% CV	 Table 10: 1, Page 93 Table 10: 4, Page 96 Table 10: 6, Page 98
QC performance	BI 1015550 total: Cumulative bias range in study: -5.67% to 1.33% Cumulative precision in study: ≤6.64% CV R-BI 1015550: Cumulative bias range in study: -6.75% to 0.67% Cumulative precision in study: ≤2.44% CV S-BI 1015550: Cumulative bias range in study: -8.00% to -1.33% Cumulative precision in study: ≤2.48% CV	 Table 10: 3, Page 95 Table 10: 8, Page 100 Table 10: 9, Page 101

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

表 5.1.3: 24 1305-0038 試験：血漿中 BI 1015550，R-BI 1015550 及び PD 1420 分析法（続き）

Method reproducibility	BI 1015550 total: A total of 23 plasma samples were selected for incurred sample reproducibility. 22 samples (95.7%) generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration. R-BI 1015550: A total of 23 plasma samples were selected for incurred sample reproducibility. 22 samples (95.7%) generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration. S-BI 1015550: A total of 23 plasma samples were selected for incurred sample reproducibility. 23 samples (100%) generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration.	Section 4.12, Page 35 Table 10: 14, Page 128 Section 4.12, Page 36 Table 10: 15, Page 129 Section 4.12, Page 36 Table 10: 16, Page 130
Study sample analysis/stability	All BI 1015550 total samples, calibration standards, and QC samples were analysed within the known stability period of 367 days when stored at -24°C. All R-BI 1015550 samples, calibration standards, and QC samples were analysed within the known stability period of 501 days when stored at -24°C. All S-BI 1015550 samples, calibration standards, and QC samples were analysed within the known stability period of 501 days when stored at -24°C.	Section 3.2.2, Page 15
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	BI 1015550 total: 8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ, no pre-qualification run was performed R-BI 1015550: 8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ, no pre-qualification run was performed S-BI 1015550: 8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ, no pre-qualification run was performed	Table 10: 1, Page 93 Table 10: 4, Page 96 Table 10: 6, Page 98

BI 1015550 total は *R*-エナンチオマー及び *S*-エナンチオマーの両方を含む総ネランドミラスト濃度を意味する。

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

表 5.1.3: 25 1305-0039 試験：血漿中 R-BI 1015550 分析法

	Method performance in 1305-0039 ***The effect of food on the pharmacokinetics of BI 1015550 (Formulation C2) following single oral dose administration in healthy subjects (an open-label, randomised, single-dose, two-period, two-sequence crossover design)*** ***Part: Analytical Study Report – R-BI 1015550 in human plasma*** **Refer to [CTD 5.3.1.4-57_c44423364]**	
Assay passing rate	10 out of 10 runs were accepted.	Table 4.4: 1, Page 23
Standard curve performance	Cumulative bias range in study: -2.80% to 3.50% Cumulative precision in study: ≤ 8.13% CV	Table 10: 4, Page 32
QC performance	Cumulative bias range in study: -4.13% to -0.88% Cumulative precision in study: ≤ 3.63% CV	Table 10: 6, Page 34
Method reproducibility	A total of 98 plasma samples were selected for incurred sample reproducibility. 97 samples (99%) generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration.	Table 10: 9, Page 66
Study sample analysis/ stability	All samples, calibration standards, and QC samples were analysed within the known stability period of 501 days when stored at -24°C.	Section 3.2.2, Page 14
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ; one pre-qualification run was performed	Table 10: 1, Page 30

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

表 5.1.3: 26 1305-0051 試験：血漿中 R-BI 1015550 分析法

	Method performance in 1305-0051 ***Bioequivalence of the BI 1015550 low dose Formulation C2 and the BI 1015550 low dose Formulation C1 (phase 3 formulation) following oral administration in healthy subjects (an open-label, randomised, single-dose, two-way crossover trial)*** ***Part: Analytical Study Report – R-BI 1015550 in human plasma*** **Refer to [CTD 5.3.1.4-72_206893_10734642]**	
Assay passing rate	27 out of 30 runs were accepted.	Table 4.4: 1, Page 27
Standard curve performance	Cumulative bias range in study: -2.00% to 3.00% Cumulative precision in study: ≤ 2.98% CV	Table 10: 4, Page 37
QC performance	Cumulative bias range in study: -2.25% to -0.13% Cumulative precision in study: ≤ 4.71% CV	Table 10: 8, Page 41
Method reproducibility	A total of 200 plasma samples were selected for incurred sample reproducibility. 199 samples (99.5%) generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration.	Table 10: 12, Page 134
Study sample analysis/ stability	All samples, calibration standards, and QC samples were analysed within the known stability period of 501 days when stored at -24°C.	Section 3.2.2, Page 16
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ; one pre-qualification run was performed	Table 10: 1, Page 35

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

表 5.1.3: 27 1305-0023 試験：[redacted] 社における血漿中 BI 1015550 及び R-BI 1015550 分析法

	Method performance in 1305-0023 A double blind, randomized, placebo-controlled trial evaluating the efficacy and safety of BI 1015550 over at least 52 weeks in patients with Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases (PF-ILDs) Part: Analytical Study Report – BI 1015550 and R-BI 1015550, in human plasma **Refer to [CTD 5.3.1.4-74_206893_1894495]**	
Assay passing rate	BI 1015550 total: 35 out of 39 runs were accepted. R-BI 1015550: 31 out of 35 runs were accepted.	Table 5.6.1: 1, Page 40 Table 5.6.2: 1, Page 41
Standard curve performance	BI 1015550 total: Cumulative bias range in study: -1.4% to 1.0% Cumulative precision in study: ≤4.93% CV R-BI 1015550: Cumulative bias range in study: -2.50% to 4.00% Cumulative precision in study: ≤2.51% CV	Table 11: 4, Pages 71 to 73 Table 11: 7, Pages 77 to 79
QC performance	BI 1015550 total: Cumulative bias range in study: -1.47% to 8.67% Cumulative precision in study: ≤8.34% CV R-BI 1015550: Cumulative bias range in study: -4.13% to 6.50% Cumulative precision in study: ≤3.26% CV	Table 11: 6, Pages 75 and 76 Table 11: 9, Pages 81 and 82

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

表 5.1.3: 27 1305-0023 試験：[redacted] 社における血漿中 BI 1015550 及び R-BI 1015550 分析法（続き）

Method reproducibility	BI 1015550 total: A total of 195 plasma samples were selected for incurred sample reproducibility. 188 samples (96.4%) generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration. R-BI 1015550: A total of 195 plasma samples were selected for incurred sample reproducibility. 192 samples (98.5%) generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration.	Section 5.13, Page 47 Table 11: 14, Pages 380 to 386 Section 5.13, Page 46 Table 11: 15, Pages 387 to 393
Study sample analysis/stability	BI 1015550 total: All samples, calibration standards, and QC samples were analysed within the known stability period of 675 days without comedication and 451 days with comedication days when stored at -24°C except one sample which was analysed after 505 days. R-BI 1015550: All samples, calibration standards, and QC samples were analysed within the known stability period of 734 days without comedication and 475 days with comedication when stored at -24°C except one sample which was analysed after 497 days.	Section 3.2.2, Page 17 Section 4.2.2, Page 28
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	BI 1015550 total:8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ; one pre-qualification run was performed R-BI 1015550:8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ; no pre-qualification run was performed	Table 11: 1, Page 69

BI 1015550 total は *R*-エナンチオマー及び *S*-エナンチオマーの両方を含む総ネランドミラスト濃度を意味する。

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

表 5.1.3: 28 1305-0023 試験：[redacted] 社における血漿中 BI 1015550 及び R-BI 1015550 分析法

	Method performance in 1305-0023 A double blind, randomized, placebo-controlled trial evaluating the efficacy and safety of BI 1015550 over at least 52 weeks in patients with Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases (PF-ILDs) Part: Analytical Study Report –Total BI 1015550 and R-BI 1015550 in human plasma **Refer to [CTD 5.3.1.4-75_206893_1889911]**	
Assay passing rate	22 out of 22 runs were accepted.	Table 4.4: 1, Page 34
Standard curve performance	BI 1015550 total: Cumulative bias range in study: -1.0% to 1.6% Cumulative precision in study: ≤4.3% CV R-BI 1015550: Cumulative bias range in study: -1.7% to 2.0% Cumulative precision in study: ≤4.7% CV	Table 10: 5, Pages 74 to 75 Table 10: 5, Pages 76 to 77
QC performance	BI 1015550 total: Cumulative bias range in study: 1.2% to 8.0% Cumulative precision in study: ≤4.9% CV R-BI 1015550: Cumulative bias range in study: -3.0% to -0.7% Cumulative precision in study: ≤3.6% CV	Table 10: 7, Page 79 Table 10: 7, Page 80
Method reproducibility	BI 1015550 total: A total of 45 plasma samples were selected for incurred sample reproducibility. 45 samples (100%) generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration. R-BI 1015550: A total of 45 plasma samples were selected for incurred sample reproducibility. 45 samples (100%) generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration.	Section 4.10, Page 39 Table 10: 11, Pages 160 to 165

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

表 5.1.3: 28 1305-0023 試験：[redacted] 社における血漿中 BI 1015550 及び R-BI 1015550 分析法（続き）

Study sample analysis/stability	BI 1015550 total: All samples, calibration standards, and QC samples were analysed within the known stability period of 323 days when stored at -20°C except one placebo sample which was analysed after 400 days. R-BI 1015550: All samples, calibration standards, and QC samples were analysed within the known stability period of 340 days when stored at -20°C except one placebo sample which was analysed after 400 days.	Section 3.2.2, Pages 18 to 19
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ; no pre-qualification run was performed	Table 10: 5, Pages 73 to 76

BI 1015550 total は *R*-エナンチオマー及び *S*-エナンチオマーの両方を含む総ネランドミラスト濃度を意味する。

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

表 5.1.3: 29 1305-0113 試験：[redacted] 社における血漿中 R-BI 1015550 分析法

	Method performance in 1305-0113 ***The effect of multiple oral doses of bosentan on the single oral dose pharmacokinetics of nerandomilast in healthy male subjects (an open-label, two-treatment, two-period fixed sequence trial)*** ***Part: Analytical Study Report – R-BI 1015550 and BI 764333 in human plasma*** **Refer to [CTD 5.3.1.4-81_206893_11830378]**	
Assay passing rate	7 out of 7 runs were accepted.	Table 5.5: 1, Page 37
Standard curve performance	Cumulative bias range in study: -2.00 to 4.00% Cumulative precision in study: ≤ 3.10% CV	Table 11: 7, Page 101
QC performance	Cumulative bias range in study: -6.00 to -3.76% Cumulative precision in study: ≤ 2.63% CV	Table 11: 9, Page 103
Method reproducibility	A total of 60 plasma samples were selected for incurred sample reproducibility. 60 samples (100%) generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration.	Table 11: 15, Page 151
Study sample analysis/ stability	All samples, calibration standards, and QC samples were analysed within the known stability period of 734 days when stored at -24°C.	Section 3.2.2, Page 15
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ; one pre-qualification run was performed	Table 11: 1, Page 97

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

表 5.1.3: 30 1305-0119 試験：[redacted] 社における血漿中 R-BI 1015550 分析法

	Method performance in 1305-0119 ***The effect of multiple oral doses of carbamazepine on the single-oral-dose pharmacokinetics of nerandomilast in healthy male trial participants (an open-label, two-treatment, two-period fixed sequence trial)*** ***Part: Analytical Study Report – R-BI 1015550 and BI 764333 in human plasma*** **Refer to [CTD 5.3.1.4-82_206893_11825294]**	
Assay passing rate	6 out of 7 runs were accepted.	Table 5.5: 1, Page 36
Standard curve performance	Cumulative bias range in study: -2.50 to 3.20% Cumulative precision in study: ≤ 1.71% CV	Table 11: 4, Page 102
QC performance	Cumulative bias range in study: -5.38 to -3.38% Cumulative precision in study: ≤ 1.53% CV	Table 11: 6, Page 104
Method reproducibility	A total of 70 plasma samples were selected for incurred sample reproducibility. 70 samples (100%) generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration.	Table 11: 12, Page 158
Study sample analysis/ stability	All samples, calibration standards, and QC samples were analysed within the known stability period of 734 days when stored at -24°C.	Section 3.2.2, Page 15/16
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ; no pre-qualification run was performed	Table 11: 4, Page 102

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

5.1.4 代謝物：分析法バリデーションの要約

表 5.1.4: 1 ヒト血漿中 BI 764333 及び BI 764334 分析法：[redacted] 社におけるバリデーション

Study report name	Development and validation of an LC-MS/MS method for the determination of BI 1015550 metabolites (BI 764333 and BI 764334) in human plasma (study number CP175387) [CTD 5.3.1.4-07_n00263471] Additional long-term stability Amendment 1: [CTD 5.3.1.4-58_n00266584]
Method description	The analytical method consists of a protein precipitation followed by reverse phase liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection.
Material used for standard calibration curve	Human plasma, obtained from blood collected on K_3 EDTA obtained from BioreclamationIVT (123 Frost Street, Westbury, New York 11590, USA) Sera Laboratories International Ltd. (Unit 44, Bolney Grange Business Park, Haywards Heath, West Sussex, RH17 5PB, United Kingdom)
Validated assay range	BI 764333: Calibration range of 1.00 - 500 nmol/L BI 764334: Calibration range of 0.500 - 250 nmol/L
Calibration standard	8 calibration standards in duplicate: BI 764333: 1.00, 2.00, 5.00, 10.0, 20.0, 100, 250, and 500 nmol/L BI 764334: 0.500, 1.00, 2.50, 5.00, 10.0, 50.0, 125, and 250 nmol/L
Material used for quality controls (QCs)	Human plasma, obtained from blood collected on K_3 EDTA obtained from BioreclamationIVT (123 Frost Street, Westbury, New York 11590, USA) Sera Laboratories International Ltd. (Unit 44, Bolney Grange Business Park, Haywards Heath, West Sussex, RH17 5PB, United Kingdom)
Quality controls (QCs) BI 764333	QC LLOQ: 1.00 nmol/L QC Low: 3.00 nmol/L QC Mid: 40.0 nmol/L QC High: 400 nmol/L

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

表 5.1.4: 1 ヒト血漿中 BI 764333 及び BI 764334 分析法 : [redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Quality controls (QCs) **BI 764334**	QC LLOQ: 0.500 nmol/L QC Low: 1.50 nmol/L QC Mid: 20.0 nmol/L QC High: 200 nmol/L		
Source and lot of reference standard	BI 764333: Batch RDG-YZ1-00280 (two flasks) Flask 1: date of expiry [redacted]-20[redacted] (end date of use) Flask 2: date of expiry [redacted]-20[redacted] (end date of use) BI 764334: Batch RDG-YZ1-00275, date of expiry [redacted]-20[redacted] (end date of use)		
Regression model and weighting	All calibration curves were fitted with a linear least square regression 1/x weighting.		
Validation parameters	Method validation summary		Source location (1: Study report 2: Amendment 1 to study report) [CTD 5.3.1.4-58_n00266584]
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs (BI 764333)	Number of calibration standards from LLOQ to ULOQ BI 764333 (1.00 - 500 nmol/L)	8 Standards	Table 9.1, Page 14 (1)
	Cumulative accuracy (%RE/%bias) from LLOQ to ULOQ BI 764333: at 1.00 nmol/L BI 764333: other levels	-4.10% -1.80% to 3.50%	Table 16.14, Page 39 (1)
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ BI 764333: at 1.00 nmol/L BI 764333: other levels	6.77% ≤6.78%	Table 16.14, Page 39 (1)

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

表 5.1.4: 1 ヒト血漿中 BI 764333 及び BI 764334 分析法 : [redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs (BI 764334)	Number of calibration standards from LLOQ to ULOQ BI 764334 (0.500 -250 nmol/L)	8 Standards	Table 9.1, Page 14 (1)
	Cumulative accuracy (%RE/%bias) from LLOQ to ULOQ BI 764334: at 0.500 nmol/L BI 764334: other levels	 -3.80% -3.60% to 2.20%	 Table 16.16, Page 41 (1)
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ BI 764334: at 0.500 nmol/L BI 764334: other levels	 6.05% ≤6.68%	 Table 16.16, Page 41 (1)
Performance of QCs during accuracy and precision runs (BI 764333)	Intra-run accuracy (%RE/%bias) BI 764333: QCs at 1.00 (LLOQ) nmol/L BI 764333: other levels Inter-run accuracy (%RE/%bias) BI 764333: QCs at 1.00 (LLOQ) nmol/L BI 764333: other levels	 -5-50% to 7.00% -1.00% to 5.33% 1.00% ≤4.33%	 Table 16.18, Page 43 (1) Table 16.18, Page 43 (1) Table 16.18, Page 43 (1) Table 16.18, Page 43 (1)
	Intra-run %CV BI 764333: QCs at 1.00 (LLOQ) nmol/L BI 764333: other levels Inter-run %CV BI 764333: QCs at 1.00 (LLOQ) nmol/L BI 764333: other levels	 ≤7.28% ≤4.01% 7.12% ≤3.42%	 Table 16.18, Page 43 (1) Table 16.18, Page 43 (1) Table 16.18, Page 43 (1) Table 16.18, Page 43 (1)
Performance of QCs during accuracy and precision runs (BI 764334)	Intra-run accuracy (%RE/%bias) BI 764334: QCs at 0.500 (LLOQ) nmol/L BI 764334: other levels Inter-run accuracy (%RE/%bias) BI 764334: QCs at 0.500 (LLOQ) nmol/L BI 764334: other levels	 -2.80% to 12.60% -1.50% to 6.50% 4.40% ≤4.50%	 Table 16.19, Page 44 (1) Table 16.19, Page 44 (1) Table 16.19, Page 44 (1) Table 16.19, Page 44 (1)

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

表 5.1.4: 1 ヒト血漿中 BI 764333 及び BI 764334 分析法 : [redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Performance of QCs during accuracy and precision runs (BI 764334) (continued)	Intra-run %CV		
	BI 764334: QCs at 0.500 (LLOQ) nmol/L	≤4.65%	Table 16.19, Page 44 (1)
	BI 764334: other levels	≤3.56%	Table 16.19, Page 44 (1)
	Inter-run %CV		
	BI 764334: QCs at 0.500 (LLOQ) nmol/L	6.97%	Table 16.19, Page 44 (1)
	BI 764334: other levels	≤3.27%	Table 16.19, Page 44 (1)
Performance of VQCs (BI 764333)	Precision (%CV)		
	VQC1: 3.00 nmol/L	7.00%	Table 16.42, Page 65 (1)
	VQC2: 40.0 nmol/L	7.81%	Table 16.42, Page 65 (1)
	VQC3: 400 nmol/L	2.32%	Table 16.42, Page 65 (1)
	Accuracy (%RE/%bias)		
	VQC1: 3.00 nmol/L	-6.67%	Table 16.42, Page 65 (1)
	VQC2: 40.0 nmol/L	-4.00%	Table 16.42, Page 65 (1)
	VQC3: 400 nmol/L	-1.75%	Table 16.42, Page 65 (1)
Performance of VQCs (BI 764334)	Precision (%CV)		
	VQC1: 1.50 nmol/L	8.12%	Table 16.43, Page 66 (1)
	VQC2: 20.0 nmol/L	10.90%	Table 16.43, Page 66 (1)
	VQC3: 200 nmol/L	6.95%	Table 16.43, Page 66 (1)
	Accuracy (%RE/%bias)		
	VQC1: 1.50 nmol/L	-0.67%	Table 16.43, Page 66 (1)
	VQC2: 20.0 nmol/L	0.50%	Table 16.43, Page 66 (1)
	VQC3: 200 nmol/L	5.00%	Table 16.43, Page 66 (1)

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

表 5.1.4: 1 ヒト血漿中 BI 764333 及び BI 764334 分析法 : [redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Specificity against endogenous matrix components	(%) LLOQ		
	BI 764333	0.0% to 3.1%	Table 16.2, Page 27 (1)
	BI 764333-D_4 (internal standard of BI 764333)	No interference	Table 16.3, Page 28 (1)
	BI 764334	0.0% to 13.3%	Table 16.4, Page 29 (1)
	BI 764334-D_9 (internal standard of BI 764334)	No interference	Table 16.5, Page 30 (1)
Haemolysis effect	(%) LLOQ		
	BI 764333	No interference	Table 16.2, Page 27 (1)
	BI 764333-D_4 (internal standard of BI 764333)	No interference	Table 16.3, Page 28 (1)
	BI 764334	No interference	Table 16.4, Page 29 (1)
	BI 764334-D_9 (internal standard of BI 764334)	No interference	Table 16.5, Page 30 (1)
Lipaemic effect	(%) LLOQ		
	BI 764333	No interference	Table 16.2, Page 27 (1)
	BI 764333-D_4 (internal standard of BI 764333)	No interference	Table 16.3, Page 28 (1)
	BI 764334	0.0% to 1.4%	Table 16.4, Page 29 (1)
	BI 764334-D_9 (internal standard of BI 764334)	No interference	Table 16.5, Page 30 (1)
Matrix effect	Matrix factor		
(BI 764333)	BI 764333 low level	0.61% to 1.00%	Table 16.24, Page 49 (1)
(peak areas)	BI 764333 high level	0.67% to 0.76%	Table 16.24, Page 49 (1)
	%CV (all matrices)		
	BI 764333 low level	15.94%	Table 16.24, Page 49 (1)
	BI 764333 high level	5.71%	Table 16.24, Page 49 (1)

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

表 5.1.4: 1 ヒト血漿中 BI 764333 及び BI 764334 分析法 : [redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Matrix effect	Matrix factor		
(BI 764333)	BI 764333 low level	0.98% to 1.09%	Table 16.26, Page 51 (1)
(peak area ratios)	BI 764333 high level	0.98% to 1.10%	Table 16.26, Page 51 (1)
	%CV (all matrices)		
	BI 764333 low level	3.85%	Table 16.26, Page 51 (1)
	BI 764333 high level	2.86%	Table 16.26, Page 51 (1)
Matrix effect	Matrix factor		
(BI 764334)	BI 764334 low level	0.88% to 0.95%	Table 16.25, Page 50 (1)
(peak areas)	BI 764334 high level	0.87% to 0.97%	Table 16.25, Page 50 (1)
	%CV (all matrices)		
	BI 764334 low level	22.89%	Table 16.25, Page 50 (1)
	BI 764334 high level	19.77%	Table 16.25, Page 50 (1)
Matrix effect	Matrix factor		
(BI 764334)	BI 764334 low level	0.96% to 1.02%	Table 16.27, Page 52 (1)
(peak area ratios)	BI 764334 high level	0.96% to 1.02%	Table 16.27, Page 52 (1)
	%CV (all matrices)		
	BI 764334 low level	2.02%	Table 16.27, Page 52 (1)
	BI 764334 high level	2.04%	Table 16.27, Page 52 (1)
Haemolysis effect	Matrix factor		
(BI 764333)	BI 764333 low level	0.66% and 0.63%	Table 16.24, Page 49 (1)
(peak areas)	BI 764333 high level	0.74% and 0.65%	Table 16.24, Page 49 (1)
Haemolysis effect	Matrix factor		
(BI 764333)	BI 764333 low level	1.03% and 1.04%	Table 16.26, Page 51 (1)
(peak area ratios)	BI 764333 high level	1.06% and 1.07%	Table 16.26, Page 51 (1)

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

表 5.1.4: 1 ヒト血漿中 BI 764333 及び BI 764334 分析法 : [redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Haemolysis effect (BI 764334) **(peak areas)**	Matrix factor BI 764334 low level BI 764334 high level	 0.65% and 0.35% 0.88% and 0.37%	 Table 16.25, Page 50 (1) Table 16.25, Page 50 (1)
Haemolysis effect **(BI 764334)** **(peak area ratios)**	Matrix factor BI 764334 low level BI 764334 high level	 1.00% and 0.94% 0.96% and 0.98%	 Table 16.27, Page 52 (1) Table 16.27, Page 52 (1)
Lipaemic effect **(BI 764333)** **(peak areas)**	Matrix factor BI 764333 low level BI 764333 high level	 0.68% and 0.66% 0.70% and 0.66%	 Table 16.24, Page 49 (1) Table 16.24, Page 49 (1)
Lipaemic effect **(BI 764333)** **(peak area ratios)**	Matrix factor BI 764333 low level BI 764333 high level	 1.07% and 1.10% 1.03% and 1.05%	 Table 16.26, Page 51 (1) Table 16.26, Page 51 (1)
Lipaemic effect (BI 764334) **(peak areas)**	Matrix factor BI 764334 low level BI 764334 high level	 0.89% and 0.90% 0.89% and 0.90%	 Table 16.25, Page 50 (1) Table 16.25, Page 50 (1)
Lipaemic effect **(BI 764334)** **(peak area ratios)**	Matrix factor BI 764334 low level BI 764334 high level	 0.99% and 1.00% 0.97% and 0.99%	 Table 16.27, Page 52 (1) Table 16.27, Page 52 (1)
Specificity against:	For BI 764333: BI 764334 For BI 764333-D_4: BI 764334 For BI 764334: BI 764333 For BI 764334-D_9: BI 764333	%LLOQ: 0.0% to 9.5% 0.0% 5.0% to 10.0% 0.0%	 Table 16.6, Page 31 (1) Table 16.7, Page 32 (1) Table 16.8, Page 33 (1) Table 16.9, Page 34 (1)

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

表 5.1.4: 1 ヒト血漿中 BI 764333 及び BI 764334 分析法 : [redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Selectivity against:	For BI 764333:	%LLOQ:	
	BI 1015550	0.0% to 10.5%	Table 16.10, Page 35 (1)
	For BI 764333-D_4:		
	BI 1015550	0.0%	Table 16.11, Page 36 (1)
	For BI 764334:		
	BI 1015550	0% to 4.2%	Table 16.12, Page 37 (1)
	For BI 764334-D_9:		
	BI 1015550	0.0%	Table 16.13, Page 38 (1)
Carryover and contamination	No significant carryover effect was observed.		N/A
Extraction recovery	BI 764333	71.59% to 77.14%	Table 16.20, Page 45 (1)
	IS of BI 764333	71.66%	Table 16.21, Page 46 (1)
	BI 764334	75.79% to 97.06%	Table 16.22, Page 47 (1)
	IS of BI 764334	71.05%	Table 16.23, Page 48 (1)
Dilution factor	BI 764333 2000 nmol/L (dilution factor 1/10)		
	Accuracy (%RE/%bias)	6.50%	Table 16.28, Page 53 (1)
	Precision (%CV)	4.93%	Table 16.28, Page 53 (1)
	BI 764334 1000 nmol/L (dilution factor 1/10)		
	Accuracy (%RE/%bias)	5.00%	Table 16.29, Page 54 (1)
	Precision (%CV)	6.69%	Table 16.29, Page 54 (1)

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

表 5.1.4: 1 ヒト血漿中 BI 764333 及び BI 764334 分析法 : [redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Whole blood stability	%Difference *vs* T=0		
	BI 764333: up to 4 hours at room temperature (3.00 nmol/L)	-1.41%	Table 16.50, Page 73 (1)
	BI 764333: up to 4 hours at room temperature (400 nmol/L)	-0.85%	Table 16.50, Page 73 (1)
	Precision (%CV)		
	BI 764333: up to 4 hours at room temperature (3.00 nmol/L)	5.90%	Table 16.50, Page 73 (1)
	BI 764333: up to 4 hours at room temperature (400 nmol/L)	2.68%	Table 16.50, Page 73 (1)
	%Difference *vs* T=0		
	BI 764333: up to 4 hours in an ice bath (3.00 nmol/L)	6.31%	Table 16.50, Page 73 (1)
	BI 764333: up to 4 hours in an ice bath (400 nmol/L)	3.92%	Table 16.50, Page 73 (1)
	Precision (%CV)		
	BI 764333: up to 4 hours in an ice bath (3.00 nmol/L)	5.22%	Table 16.50, Page 73 (1)
	BI 764333: up to 4 hours in an ice bath (400 nmol/L)	2.72%	Table 16.50, Page 73 (1)
	%Difference *vs* T=0		
	BI 764334: up to 4 hours at room temperature (1.50 nmol/L)	-1.72%	Table 16.51, Page 74 (1)
	BI 764334: up to 4 hours at room temperature (200 nmol/L)	-1.47%	Table 16.51, Page 74 (1)
	Precision (%CV)		
	BI 764334: up to 4 hours at room temperature (1.50 nmol/L)	3.84%	Table 16.51, Page 74 (1)
	BI 764334: up to 4 hours at room temperature (200 nmol/L)	1.34%	Table 16.51, Page 74 (1)

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

表 5.1.4: 1 ヒト血漿中 BI 764333 及び BI 764334 分析法 : [redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Whole blood stability (continued)	%Difference *vs* T=0		
	BI 764334: up to 4 hours in an ice bath (1.50 nmol/L)	2.35%	Table 16.51, Page 74 (1)
	BI 764334: up to 4 hours in an ice bath (200 nmol/L)	-0.28%	Table 16.51, Page 74 (1)
	Precision (%CV)		
	BI 764334: up to 4 hours in an ice bath (1.50 nmol/L)	4.24%	Table 16.51, Page 74 (1)
	BI 764334: up to 4 hours in an ice bath (200 nmol/L)	2.95%	Table 16.51, Page 74 (1)
Processed sample stability (stability of the extracts to re-injection)	Accuracy (%RE/%bias)		
	BI 764333: 90 hours at approximately +10°C at 1.00 (LLOQ) nmol/L	-15.90%	Table 7.2, Page 51 (2)
	BI 764333: 90 hours at approximately +10°C at 3.00, 40.0, and 400 nmol/L	-2.75% to 3.00%	Table 7.2, Page 51 (2)
	Precision (%CV)		
	BI 764333: 90 hours at approximately +10°C at 1.00 (LLOQ) nmol/L	7.65%	Table 7.2, Page 51 (2)
	BI 764333: 90 hours at approximately +10°C at 3.00, 40.0, and 400 nmol/L	0.58% to 3.50%	Table 7.2, Page 51 (2)
	Accuracy (%RE/%bias)		
	BI 764334: 77 hours at approximately +10°C at 0.500 (LLOQ) nmol/L	2.20%	Table 16.33, Page 57 (1)
	BI 764334: 77 hours at approximately +10°C at 1.50, 20.0, and 200 nmol/L	1.00% to 6.50%	Table 16.33, Page 57 (1)
	Precision (%CV)		
	BI 764334: 77 hours at approximately +10°C at 0.500 (LLOQ) nmol/L	3.33%	Table 16.33, Page 57 (1)
	BI 764334: 77 hours at approximately +10°C at 1.50, 20.0, and 200 nmol/L	1.11% to 2.66%	Table 16.33, Page 57 (1)

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

表 5.1.4: 1 ヒト血漿中 BI 764333 及び BI 764334 分析法 : [redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Freeze-thaw stability	Accuracy (%RE/%bias) BI 764333: 5 freeze-thaw cycles at -24°C±6°C (3.00 and 400 nmol/L)	5.67% and -0.50%	Table 16.44, Page 67 (1)
	Precision (%CV) BI 764333: 5 freeze-thaw cycles at -24°C±6°C (3.00 and 400 nmol/L)	≤4.16%	Table 16.44, Page 67 (1)
	Accuracy (%RE/%bias) BI 764334: 5 freeze-thaw cycles at -24°C±6°C (1.50 and 200 nmol/L)	-14.67% and -10.00%	Table 16.45, Page 68 (1)
	Precision (%CV) BI 764334: 5 freeze-thaw cycles at -24°C±6°C (1.50 and 200 nmol/L)	≤4.26%	Table 16.45, Page 68 (1)
Short-term storage in human K_3-EDTA plasma	Accuracy (%RE/%bias) BI 764333: 24 hours at room temperature (3.00 and 400 nmol/L)	1.67% and 1.00%	Table 16.46, Page 69 (1)
	Precision (%CV) BI 764333: 24 hours at room temperature (3.00 and 400 nmol/L)	≤6.07%	Table 16.46, Page 69 (1)
	Accuracy (%RE/%bias) BI 764334: 24 hours at room temperature (1.50 and 200 nmol/L)	-10.00% and -4.00%	Table 16.47, Page 70 (1)
	Precision (%CV) BI 764334: 24 hours at room temperature (1.50 and 200 nmol/L)	≤3.30%	Table 16.47, Page 70 (1)

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

表 5.1.4: 1 ヒト血漿中 BI 764333 及び BI 764334 分析法：[redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Long-term storage in human K_3-EDTA plasma	Accuracy (%RE/%bias)		
	BI 764333: 206 days at -24°C±6°C (3.00 and 400 nmol/L)	5.00% and 2.25%	Table 16.48, Page 71 (1)
	Precision (%CV)		
	BI 764333: 206 days at -24°C±6°C (3.00 and 400 nmol/L)	≤3.50%	Table 16.48, Page 71 (1)
	Accuracy (%RE/%bias)		
	BI 764334: 21 days at -24°C±6°C (1.50 and 200 nmol/L)	-0.67% and 0.00%	Table 16.49, Page 72 (1)
	BI 764334: 206 days at -24°C±6°C (1.50 and 200 nmol/L) Not validated	-54.80% and -23.50%	Table 16.49, Page 72 (1)
	Precision (%CV)		
	BI 764334: 21 days at -24°C±6°C (1.50 and 200 nmol/L)	≤4.13%	Table 16.49, Page 72 (1)
	BI 764334: 206 days at -24°C±6°C (1.50 and 200 nmol/L) Not validated	≤3.50%	Table 16.49, Page 72 (1)
Stability of stock solution	%Difference vs reference		
	BI 764333 and BI 764334: 18 hours at room temperature for a solution prepared at 2250 µmol/L in DMSO and stored in a glass tube protected from light	BI 764333: 2.69% BI 764334: -1.36%	Table 16.36, Page 59 (1) Table 16.37, Page 60 (1)
	BI 764333 and BI 764334: 22 days at +5°C±5°C for a solution prepared at 2250 µmol/L in DMSO and stored in a glass tube protected from light	BI 764333: 2.34% BI 764334: 0.91%	Table 16.38, Page 61 (1) Table 16.39, Page 62 (1)
	BI 764333: 50 days at +5°C±3°C for a solution prepared at 2250 µmol/L in DMSO and stored in a glass tube protected from light (Source: [redacted] Study Reference No. CP220496)	N/A	N/A
	BI 764333-D_4 and BI 764334-D_9: As these are stable isotopically-labelled internal standards, it was not necessary to perform solution stability experiments on these internal standards.		

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

表 5.1.4: 1 ヒト血漿中 BI 764333 及び BI 764334 分析法 : [redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Stability of working solutions	%Difference vs reference BI 764333: 17 days at +5°C±5°C for solutions prepared at 12500 and 25.0 nmol/L in methanol/water (7/3; v/v) and stored in a glass tube protected from light	1.36% and -1.64%	Table 16.40, Page 63 (1)
	BI 764334: 17 days at +5°C±5°C for solutions prepared at 6250 and 12.5 nmol/L in methanol/water (7/3; v/v) and stored in a glass tube protected from light	-5.23% and 1.76%	Table 16.41, Page 64 (1)
	BI 764333-D4 and BI 764334-D9: As these are stable isotopically-labelled internal standards, it was not necessary to perform solution stability experiments on these internal standards.		
Special precaution	Not applicable		

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

表 5.1.4: 2 ヒト尿中 BI 764333 及び BI 764334 分析法 : [redacted] 社におけるバリデーション

Study report name	Development and validation of an LC-MS/MS fit-for-purpose method for the determination of BI 1015550 metabolites (BI 764333 and BI 764334) in human urine (study number CP200528) [CTD 5.3.1.4-08_n00290992]
Method description	The analytical method consists of a supported liquid extraction followed by reverse phase liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection.
Material used for standard calibration curve	Human urine, containing Tween® 20 (0.2%) and citric acid (0.2 mol/L) obtained from Sera Laboratories International Ltd. Trading as BioIVT (Unit 2, Site J, 15 Albert Drive Burgess Hill, West Sussex, RH15 9TN, United Kingdom)
Validated assay range	BI 764333: Calibration range of 1.00 - 250 nmol/L BI 764334: Calibration range of 0.500 - 125 nmol/L
Calibration standard	8 calibration standards in duplicate: BI 764333: 1.00, 2.00, 5.00, 10.0, 20.0, 50.0, 100, and 250 nmol/L BI 764334: 0.500, 1.00, 2.50, 5.00, 10.0, 25.0, 50.0, and 125 nmol/L
Material used for quality controls (QCs)	Human urine, containing Tween® 20 (0.2%) and citric acid (0.2 mol/L) obtained from Sera Laboratories International Ltd. Trading as BioIVT (Unit 2, Site J, 15 Albert Drive Burgess Hill, West Sussex, RH15 9TN, United Kingdom)
Quality controls (QCs) BI 764333	QC LLOQ: 1.00 nmol/L QC Low: 3.00 nmol/L QC Mid: 40.0 nmol/L QC High: 200 nmol/L
Quality controls (QCs) BI 764334	QC LLOQ: 0.500 nmol/L QC Low: 1.50 nmol/L QC Mid: 20.0 nmol/L QC High: 100 nmol/L

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

表 5.1.4: 2 ヒト尿中 BI 764333 及び BI 764334 分析法 : [redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Source and lot of reference standard	BI 764333: Batch RDG-YZ1-00280 (two flasks) Flask 1: date of expiry [redacted]-20[redacted] (expiry date) Flask 2: date of expiry [redacted]-20[redacted] (retest date) BI 764334: Batch RDG-YZ1-00275 (two flasks) Flask 1: date of expiry [redacted]-20[redacted] (expiry date) Flask 2: date of expiry [redacted]-20[redacted] (retest date)		
Regression model and weighting	All calibration curves were fitted with a linear least square regression $1/x^2$ weighting.		
Validation parameters	Method validation summary		Source location (in study report)
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs (BI 764333)	Number of calibration standards from LLOQ to ULOQ BI 764333 (1.00 - 250 nmol/L)	8 Standards	Table 16.10, Page 38
	Cumulative accuracy (%RE/%bias) from LLOQ to ULOQ BI 764333: at 1.00 nmol/L BI 764333: other levels	 -1.20% -2.80% to 1.60%	 Table 16.10, Page 38 Table 16.10, Page 38
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ BI 764333: at 1.00 nmol/L BI 764333: other levels	 5.17% ≤3.59%	 Table 16.10, Page 38 Table 16.10, Page 38
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs (BI 764334)	Number of calibration standards from LLOQ to ULOQ BI 764334 (0.500 -125 nmol/L)	8 Standards	Table 16.11, Page 39
	Cumulative accuracy (%RE/%bias) from LLOQ to ULOQ BI 764334: at 0.500 nmol/L BI 764334: other levels	 0.00% -1.60% to 1.20%	 Table 16.11, Page 39 Table 16.11, Page 39

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

表 5.1.4: 2 ヒト尿中 BI 764333 及び BI 764334 分析法 : [redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs (BI 764334) (continued)	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ		
	BI 764334: at 0.500 nmol/L	3.52%	Table 16.11, Page 39
	BI 764334: other levels	≤3.01%	Table 16.11, Page 39
Performance of QCs during accuracy and precision runs (BI 764333)	Intra-run accuracy (%RE/%bias)		
	BI 764333: QCs at 1.00 (LLOQ) nmol/L	-10.90% to -7.90%	Table 16.14, Page 42
	BI 764333: other levels	-6.50% to 1.50%	Table 16.14, Page 42
	Inter-run accuracy (%RE/%bias)		
	BI 764333: QCs at 1.00 (LLOQ) nmol/L	-9.30%	Table 16.14, Page 42
	BI 764333: other levels	-5.50% to 0.00%	Table 16.14, Page 42
	Intra-run %CV		
	BI 764333: QCs at 1.00 (LLOQ) nmol/L	≤5.49%	Table 16.14, Page 42
	BI 764333: other levels	≤3.04%	Table 16.14, Page 42
	Inter-run %CV		
	BI 764333: QCs at 1.00 (LLOQ) nmol/L	5.07%	Table 16.14, Page 42
	BI 764333: other levels	≤2.89%	Table 16.14, Page 42
Performance of QCs during accuracy and precision run (in human urine containing 0.05 M citric acid and 0.05% Tween® 20) (BI 764333 and BI 764334)	Accuracy (%RE/%bias)		
	BI 764333: QCs at 3.00 and 200 nmol/L	-6.67% and 1.50%	Table 16.16, Page 44
	BI 764334: QCs at 1.50 and 100 nmol/L	-6.00% and -0.10%	Table 16.17, Page 44
	Precision (%CV)		
	BI 764333: QCs at 3.00 and 200 nmol/L	4.25% and 3.00%	Table 16.16, Page 44
	BI 764334: QCs at 1.50 and 100 nmol/L	2.69% and 1.38%	Table 16.17, Page 44

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

表 5.1.4: 2 ヒト尿中 BI 764333 及び BI 764334 分析法 : [redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Performance of QCs during accuracy and precision run (in human urine containing 1 M citric acid and 1% Tween® 20) (BI 764333 and BI 764334)	Accuracy (%RE/%bias)		
	BI 764333: QCs at 3.00 and 200 nmol/L	-0.67% and 0.00%	Table 16.18, Page 45
	BI 764334: QCs at 1.50 and 100 nmol/L	-16.67% and 17.00%	Table 16.19, Page 45
	Precision (%CV)		
	BI 764333: QCs at 3.00 and 200 nmol/L	2.64% and 1.83%	Table 16.18, Page 45
	BI 764334: QCs at 1.50 and 100 nmol/L	4.43% and 0.70%	Table 16.19, Page 45
Performance of QCs during accuracy and precision run (in human urine containing 2 M citric acid and 2% Tween® 20) (BI 764333 and BI 764334)	Accuracy (%RE/%bias)		
	BI 764333: QCs at 3.00 and 200 nmol/L	-6.33% and -5.50%	Table 16.20, Page 46
	BI 764334: QCs at 1.50 and 100 nmol/L	23.33% and 18.00%	Table 16.21, Page 46
	Precision (%CV)		
	BI 764333: QCs at 3.00 and 200 nmol/L	4.73% and 2.14%	Table 16.20, Page 46
	BI 764334: QCs at 1.50 and 100 nmol/L	6.16% and 2.40%	Table 16.21, Page 46
Performance of QCs during accuracy and precision runs (BI 764334)	Intra-run accuracy (%RE/%bias)		
	BI 764334: QCs at 0.500 (LLOQ) nmol/L	-5.00 to 9.20%	Table 16.15, Page 43
	BI 764334: other levels	-14.50% to -1.20%	Table 16.15, Page 43
	Inter-run accuracy (%RE/%bias)		
	BI 764334: QCs at 0.500 (LLOQ) nmol/L	1.60%	Table 16.15, Page 43
	BI 764334: other levels	-8.00% to -3.80%	Table 16.15, Page 43
	Intra-run %CV		
	BI 764334: QCs at 0.500 (LLOQ) nmol/L	≤6.23%	Table 16.15, Page 43
	BI 764334: other levels	≤2.52%	Table 16.15, Page 43
	Inter-run %CV		
	BI 764334: QCs at 0.500 (LLOQ) nmol/L	7.03%	Table 16.15, Page 43
	BI 764334: other levels	≤5.49%	Table 16.15, Page 43

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

表 5.1.4: 2 ヒト尿中 BI 764333 及び BI 764334 分析法 : [redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Performance of VQCs (BI 764333)	Precision (%CV)		
	VQC1: 3.00 nmol/L	4.12%	Table 16.43, Page 66
	VQC2: 40.0 nmol/L	4.67%	Table 16.43, Page 66
	VQC3: 200 nmol/L	4.20%	Table 16.43, Page 66
	Accuracy (%RE/%bias)		
	VQC1: 3.00 nmol/L	-2.00%	Table 16.43, Page 66
	VQC2: 40.0 nmol/L	-1.00%	Table 16.43, Page 66
	VQC3: 200 nmol/L	2.00%	Table 16.43, Page 66
Performance of VQCs (BI 764334)	Precision (%CV)		
	VQC1: 1.50 nmol/L	3.68%	Table 16.44, Page 67
	VQC2: 20.0 nmol/L	4.32%	Table 16.44, Page 67
	VQC3: 100 nmol/L	3.00%	Table 16.44, Page 67
	Accuracy (%RE/%bias)		
	VQC1: 1.50 nmol/L	0.00%	Table 16.44, Page 67
	VQC2: 20.0 nmol/L	-1.00%	Table 16.44, Page 67
	VQC3: 100 nmol/L	-0.10%	Table 16.44, Page 67
Selectivity against endogenous matrix components	(%) LLOQ		
	BI 764333	1.19% to 6.65%	Table 16.2, Page 30
	BI 764333-D_4 (internal standard of BI 764333)	0.01% to 0.04%	Table 16.4, Page 32
	BI 764334	1.80% to 13.03%	Table 16.3, Page 31
	BI 764334-D_9 (internal standard of BI 764334)	0.00% to 0.03%	Table 16.5, Page 33

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

表 5.1.4: 2 ヒト尿中 BI 764333 及び BI 764334 分析法 : [redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Matrix effect	Matrix factor		
(BI 764333)	BI 764333 low level	0.96% to 1.03%	Table 16.26, Page 51
(peak areas)	BI 764333 high level	0.95% to 1.01%	Table 16.26, Page 51
	%CV (all matrices)		
	BI 764333 low level	3.04%	Table 16.26, Page 51
	BI 764333 high level	2.11%	Table 16.26, Page 51
Matrix effect	Matrix factor		
(BI 764333)	BI 764333 low level	0.91% to 1.04%	Table 16.28, Page 53
(peak area ratios)	BI 764333 high level	0.97% to 1.01%	Table 16.28, Page 53
	%CV (all matrices)		
	BI 764333 low level	4.41%	Table 16.28, Page 53
	BI 764333 high level	1.48%	Table 16.28, Page 53
Matrix effect	Matrix factor		
(BI 764334)	BI 764334 low level	0.92% to 1.00%	Table 16.27, Page 52
(peak areas)	BI 764334 high level	0.94% to 0.99%	Table 16.27, Page 52
	%CV (all matrices)		
	BI 764334 low level	3.11%	Table 16.27, Page 52
	BI 764334 high level	1.94%	Table 16.27, Page 52
Matrix effect	Matrix factor		
(BI 764334)	BI 764334 low level	0.94% to 1.04%	Table 16.29, Page 54
(peak area ratios)	BI 764334 high level	0.97% to 1.07%	Table 16.29, Page 54
	%CV (all matrices)		
	BI 764334 low level	3.64%	Table 16.29, Page 54
	BI 764334 high level	3.44%	Table 16.29, Page 54

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

表 5.1.4: 2 ヒト尿中 BI 764333 及び BI 764334 分析法 : [redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Matrix effect	Matrix factor		
(BI 764333-D_4)	BI 764333 low level	0.99% to 1.06%	Table 16.30, Page 55
(peak areas)	BI 764333 high level	0.94% to 1.01%	Table 16.30, Page 55
	%CV (all matrices)		
	BI 764333 low level	2.68%	Table 16.30, Page 55
	BI 764333 high level	2.63%	Table 16.30, Page 55
Matrix effect	Matrix factor		
(BI 764334-D_9)	BI 764334 low level	0.94% to 1.00%	Table 16.31, Page 56
(peak areas)	BI 764334 high level	0.90% to 0.97%	Table 16.31, Page 56
	%CV (all matrices)		
	BI 764334 low level	2.06%	Table 16.31, Page 56
	BI 764334 high level	2.58%	Table 16.31, Page 56
Specificity against:	For BI 764333:	%LLOQ:	
	BI 764334	6.46%	Table 16.6, Page 34
	BI 1015550	29.13%	Table 16.6, Page 34
	For BI 764333-D_4:		
	BI 764333	0.64%	Table 16.8, Page 36
	BI 764334	0.03%	Table 16.8, Page 36
	BI 1015550	0.05%	Table 16.8, Page 36
	For BI 764334:		
	BI 764333	2.89%	Table 16.7, Page 35
	BI 1015550	156.17%	Table 16.7, Page 35
	For BI 764334-D_9:		
	BI 764333	0.02%	Table 16.9, Page 37
	BI 764334	0.02%	Table 16.9, Page 37
	BI 1015550	0.03%	Table 16.9, Page 37

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

表 5.1.4: 2 ヒト尿中 BI 764333 及び BI 764334 分析法 : [redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Carryover and contamination	No significant carryover effect was observed.		Section 11.5, Page 19
Extraction recovery	BI 764333	78.77% to 84.80%	Table 16.22, Page 47
	IS of BI 764333	80.53%	Table 16.24, Page 49
	BI 764334	64.89% to 76.22%	Table 16.23, Page 48
	IS of BI 764334	61.69%	Table 16.25, Page 50
Dilution factor	BI 764333 1000 nmol/L dilution factor 1/20)		
	Accuracy (%RE/%bias)	0.00%	Table 16.32, Page 57
	Precision (%CV)	2.21%	Table 16.32, Page 57
	BI 764334 500 nmol/L (dilution factor 1/20)		
	Accuracy (%RE/%bias)	0.20%	Table 16.33, Page 58
	Precision (%CV)	2.50%	Table 16.33, Page 58

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

表 5.1.4: 2 ヒト尿中 BI 764333 及び BI 764334 分析法 : [redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Processed sample stability (stability of the extracts to re-injection)	Accuracy (%RE/%bias)		
	BI 764333: 124 hours at approximately +10°C at 1.00 (LLOQ) nmol/L	-3.90%	Table 16.34, Page 59
	BI 764333: 124 hours at approximately +10°C at 3.00, 40.0, and 200 nmol/L	-7.67% to -1.00%	Table 16.34, Page 59
	Precision (%CV)		
	BI 764333: 124 hours at approximately +10°C at 1.00 (LLOQ) nmol/L	7.13%	Table 16.34, Page 59
	BI 764333: 124 hours at approximately +10°C at 3.00, 40.0, and 200 nmol/L	2.16% to 3.34%	Table 16.34, Page 59
	Accuracy (%RE/%bias)		
	BI 764334: 124 hours at approximately +10°C at 0.500 (LLOQ) nmol/L	6.60%	Table 16.37, Page 61
	BI 764334: 124 hours at approximately +10°C at 1.50, 20.0, and 100 nmol/L	-2.00% to -1.30%	Table 16.37, Page 61
	Precision (%CV)		
	BI 764334: 124 hours at approximately +10°C at 0.500 (LLOQ) nmol/L	2.55%	Table 16.37, Page 61
	BI 764334: 124 hours at approximately +10°C at 1.50, 20.0, and 100 nmol/L	1.26% to 3.88%	Table 16.37, Page 61

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

表 5.1.4: 2 ヒト尿中 BI 764333 及び BI 764334 分析法 : [redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Autosampler stability (stability of the extracts)	Accuracy (%RE/%bias)		
	BI 764333: 127 hours at approximately +10°C at 1.00 (LLOQ) nmol/L	-5.00%	Table 16.40, Page 63
	BI 764333: 127 hours at approximately +10°C at 3.00, 40.0, and 200 nmol/L	-5.00% to 2.00%	Table 16.40, Page 63
	Precision (%CV)		
	BI 764333: 127 hours at approximately +10°C at 1.00 (LLOQ) nmol/L	6.38%	Table 16.40, Page 63
	BI 764333: 127 hours at approximately +10°C at 3.00, 40.0, and 200 nmol/L	2.20% to 3.00%	Table 16.40, Page 63
	Accuracy (%RE/%bias)		
	BI 764334: 127 hours at approximately +10°C at 0.500 (LLOQ) nmol/L	9.60%	Table 16.41, Page 64
	BI 764334: 127 hours at approximately +10°C at 1.50, 20.0, and 100 nmol/L	-3.50% to -2.00%	Table 16.41, Page 64
	Precision (%CV)		
	BI 764334: 127 hours at approximately +10°C at 0.500 (LLOQ) nmol/L	3.49%	Table 16.41, Page 64
	BI 764334: 127 hours at approximately +10°C at 1.50, 20.0, and 100 nmol/L	0.91% to 2.28%	Table 16.41, Page 64

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

表 5.1.4: 2 ヒト尿中 BI 764333 及び BI 764334 分析法 : [redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Freeze-thaw stability	Accuracy (%RE/%bias) BI 764333: 3 freeze-thaw cycles at -24°C±6°C (3.00 and 200 nmol/L)	-2.67% and 0.00%	Table 16.45, Page 68
	Precision (%CV) BI 764333: 3 freeze-thaw cycles at -24°C±6°C (3.00 and 200 nmol/L)	≤3.85%	Table 16.45, Page 68
	Accuracy (%RE/%bias) BI 764334: 3 freeze-thaw cycles at -24°C±6°C (1.50 and 100 nmol/L)	-18.00% and -18.60%	Table 16.47, Page 70
	Precision (%CV) BI 764334: 3 freeze-thaw cycles at -24°C±6°C (1.50 and 100 nmol/L)	≤3.55%	Table 16.47, Page 70
	Accuracy (%RE/%bias) BI 764333: 2 freeze-thaw cycles at -24°C±6°C (3.00 and 200 nmol/L)	-4.00% and -2.00%	Table 16.46, Page 69
	Precision (%CV) BI 764333: 2 freeze-thaw cycles at -24°C±6°C (3.00 and 200 nmol/L)	≤4.17%	Table 16.46, Page 69
	Accuracy (%RE/%bias) BI 764334: 2 freeze-thaw cycles at -24°C±6°C (1.50 and 100 nmol/L)	-7.33% and -9.00%	Table 16.48, Page 71
	Precision (%CV) BI 764334: 2 freeze-thaw cycles at -24°C±6°C (1.50 and 100 nmol/L)	≤2.24%	Table 16.48, Page 71

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

表 5.1.4: 2 ヒト尿中 BI 764333 及び BI 764334 分析法 : [redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Short-term storage in human urine containing 0.2 mol/L citric acid and 0.2% Tween® 20	Accuracy (%RE/%bias) BI 764333: 7 hours at room temperature (3.00 and 200 nmol/L)	1.67% and -3.00%	Table 16.49, Page 72
	Precision (%CV) BI 764333: 7 hours at room temperature (3.00 and 200 nmol/L)	≤15.54%	Table 16.49, Page 72
	Accuracy (%RE/%bias) BI 764334: 7 hours at room temperature (1.50 and 100 nmol/L)	-20.00% and -19.80%	Table 16.50, Page 73
	Precision (%CV) BI 764334: 7 hours at room temperature (1.50 and 100 nmol/L)	≤3.68%	Table 16.50, Page 73
	Accuracy (%RE/%bias) BI 764333: 4 hours at room temperature (3.00 and 200 nmol/L)	-3.67% and 4.00%	Table 16.51, Page 74
	Precision (%CV) BI 764333: 4 hours at room temperature (3.00 and 200 nmol/L)	≤4.05%	Table 16.51, Page 74
	Accuracy (%RE/%bias) BI 764334: 4 hours at room temperature (1.50 and 100 nmol/L)	-5.33% and -5.20%	Table 16.52, Page 75
	Precision (%CV) BI 764334: 4 hours at room temperature (1.50 and 100 nmol/L)	≤2.37%	Table 16.52, Page 75

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

表 5.1.4: 2 ヒト尿中 BI 764333 及び BI 764334 分析法 : [redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Short-term storage in human urine containing 0.2 mol/L citric acid and 0.2% Tween® 20 (continued)	Accuracy (%RE/%bias) BI 764333: 24 hours at +5°C±3°C (3.00 and 200 nmol/L) Precision (%CV) BI 764333: 24 hours at +5°C±3°C (3.00 and 200 nmol/L) Accuracy (%RE/%bias) BI 764334: 24 hours at +5°C±3°C (1.50 and 100 nmol/L) Precision (%CV) BI 764334: 24 hours at +5°C±3°C (1.50 and 100 nmol/L)	 2.00% and 7.00% ≤5.83% -6.67% and -8.60% ≤3.21%	 Table 16.53, Page 76 Table 16.53, Page 76 Table 16.54, Page 77 Table 16.54, Page 77
Long-term storage in human urine containing 0.2 mol/L citric acid and 0.2% Tween® 20	Accuracy (%RE/%bias) BI 764333: 188 days at -24°C±6°C (3.00 and 200 nmol/L) Precision (%CV) BI 764333: 188 days at -24°C±6°C (3.00 and 200 nmol/L) Accuracy (%RE/%bias) BI 764334: 188 days at -24°C±6°C (1.50 and 100 nmol/L) Precision (%CV) BI 764334: 188 days at -24°C±6°C (1.50 and 100 nmol/L)	 -4.33% and 1.00% ≤3.73% -8.00% and -7.00% ≤3.91%	 Table 16.55, Page 78 Table 16.55, Page 78 Table 16.56, Page 79 Table 16.56, Page 79
	Accuracy (%RE/%bias) BI 764333: 120 days at -75°C±10°C (3.00 and 200 nmol/L) Precision (%CV) BI 764333: 120 days at -75°C±10°C (3.00 and 200 nmol/L) Accuracy (%RE/%bias) BI 764334: 120 days at -75°C±10°C (1.50 and 100 nmol/L) Precision (%CV) BI 764334: 120 days at -75°C±10°C (1.50 and 100 nmol/L)	 -3.00% and -3.00% ≤3.61% -2.00% and -3.00% ≤2.90%	 Table 16.57, Page 80 Table 16.57, Page 80 Table 16.58, Page 81 Table 16.58, Page 81

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

表 5.1.4: 2 ヒト尿中 BI 764333 及び BI 764334 分析法 : [redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Stability of stock solution	%Difference vs reference BI 764333: 27 days at +5°C±3°C for a solution prepared at 2250 µmol/L in DMSO and stored in a glass tube protected from light	0.01%	Table 16.42, Page 65
	BI 764333 and BI 764334: 18 hours at room temperature for a solution prepared at 2250 µmol/L in DMSO and stored in a glass container protected from light (Source: [redacted] Study Reference No. CP175387)	N/A	Section 6, Page 12
	BI 764334: 22 days at +5°C±3°C for a solution prepared at 2250 µmol/L in DMSO and stored in a glass container protected from light (Source: [redacted] Study Reference No. CP175387)	N/A	Section 6, Page 12
	BI 764333-D_4 and BI 764334-D_9: As these are stable isotopically-labelled internal standards, it was not necessary to perform solution stability experiments on these internal standards.		
Stability of working solutions	%Difference vs reference BI 764333: 17 days at +5°C±3°C for solutions prepared at 12500 and 25.0 nmol/L in methanol/water (7/3; v/v) and stored in a glass tube protected from light (Source: [redacted] Study Reference No. CP175387)	N/A	Section 6, Page 12
	BI 764334: 17 days at +5°C±3°C for solutions prepared at 12.5 and 6250 nmol/L in methanol/water (7/3; v/v) and stored in a glass tube protected from light (Source: [redacted] Study Reference No. CP175387)	N/A	Section 6, Page 12
	BI 764333-D_4 and BI 764334-D_9: As these are stable isotopically-labelled internal standards, it was not necessary to perform solution stability experiments on these internal standards.		
Note	This is a “fit-for-purpose” assay. Acceptance criteria for both analytes are ±20% (±25% at the LLOQ).		

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

5.1.5 代謝物：臨床試験で用いた分析法の性能の要約

表 5.1.5: 1 1305-0011 試験：血漿中 BI 764333 及び BI 764334 分析法

	Method performance in 1305-0011 ***Safety, tolerability, and pharmacokinetics of single (Part 1) and multiple rising oral doses (Part 2) of BI 1015550 in healthy male subjects*** ***Part: Analytical Report - BI 764333 and BI 764334 in human plasma*** **Refer to [CTD 5.3.1.4-29_c22992079]**	
Assay passing rate	BI 764333: 4 out of 4 runs were accepted. BI 764334: 4 out of 6 runs were accepted.	Section 3.4, Page 22 Table 3.4: 1, Page 22
Standard curve performance	BI 764333: Cumulative bias range in study: -3.00% to 4.00% Cumulative precision in study: ≤8.22% CV BI 764334: Cumulative bias range in study: -5.20% to 8.00% Cumulative precision in study: ≤4.61% CV	Table 9: 1, Page 29 Table 9: 2, Page 30
QC performance	BI 764333: Cumulative bias range in study: -7.50% to -4.00% Cumulative precision in study: ≤10.00% CV BI 764334: Cumulative bias range in study: -8.00% to -4.00% Cumulative precision in study: ≤5.13% CV	Table 9: 5, Page 32 Table 9: 6, Page 32

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

表 5.1.5: 1 1305-0011 試験：血漿中 BI 764333 及び BI 764334 分析法（続き）

Method reproducibility	BI 764333: A total of 35 plasma samples were selected for incurred sample reproducibility. 33 samples (94.3%) generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration. BI 764334: A total of 35 plasma samples were selected for incurred sample reproducibility. 32 samples (91.4%) generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration.	Section 3.10, Page 24 Table 9: 8, Pages 58 to 59 Section 3.10, Page 24 Table 9: 9, Pages 60 to 61
Study sample analysis/stability	BI 764333: All plasma samples, calibration standards, and QC samples were analysed within the known stability period of 206 days when stored at -24°C. BI 764334: Calibration standards and QC samples were analysed within the known stability period of 21 days when stored at -24°C. But the stability period doesn't cover the length of time from specimen collection to analysis (102 days). Therefore, results obtained for BI 764334 need to be interpreted with this limitation (i.e. are possibly somewhat underestimated) and are to be considered as exploratory.	Section 2.3.2, Page 13 Section 2.3.2, Page 13
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	BI 764333: 8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ, no pre-qualification run was performed BI 764334: 8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ, no pre-qualification run was performed	Table 9: 1, Page 29 Table 9: 2, Page 30

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

表 5.1.5: 2 1305-0012 試験：血漿中 BI 764333 分析法

	Method performance in 1305-0012 ***Safety, tolerability, and pharmacokinetics of multiple rising oral doses of BI 1015550 in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) on no background anti-fibrotic (Part 1) and safety and tolerability of BI 1015550 on top of Nintedanib and Pirfenidone (Part 2)*** ***Part: Analytical Report – BI 1015550 and its metabolite (BI 764333) in human plasma*** **Refer to [CTD 5.3.1.4-32_c25085506]**	
Assay passing rate	10 out of 12 runs were accepted.	Table 4.5: 1, Pages 34 to 35
Standard curve performance	Cumulative bias range in study: -5.10% to 4.00% Cumulative precision in study: ≤10.85% CV	Table 10: 9, Page 84
QC performance	Cumulative bias range in study: -5.25% to -2.50% Cumulative precision in study: ≤7.94% CV	Table 10: 12, Page 87
Method reproducibility	A total of 25 plasma samples were selected for incurred sample reproducibility. 23 samples (92.0%) generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration.	Section 4.11, Page 39 Table 10: 16, Page 124
Study sample analysis/stability	All samples, calibration standards, and QC samples were analysed within the known stability period of 619 days when stored at -24°C.	Section 3.2.2, Pages 14 to 15
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ, two pre-qualification runs were performed	Table 10: 3, Page 79

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

表 5.1.5: 3 1305-0015 試験：血漿中 BI 764333 分析法

	Method performance in 1305-0015 ***Relative bioavailability of a single oral dose of BI 1015550 when administered alone or in combination with multiple oral doses of itraconazole in healthy male subjects*** ***Part: Analytical Report – BI 1015550, BI 764333, itraconazole, and hydroxy-itraconazole in human plasma*** **Refer to [CTD 5.3.1.4-36_c24903044]**	
Assay passing rate	9 out of 12 runs were accepted.	Table 6.4: 1, Pages 42 to 43
Standard curve performance	Cumulative bias range in study: -3.00% to 3.00% Cumulative precision in study: ≤10.25% CV	Table 12: 12, Page 110
QC performance	Cumulative bias range in study: 1.33% to 4.50% Cumulative precision in study: ≤9.84% CV	Table 12: 19, Page 117
Method reproducibility	A total of 69 plasma samples were selected for incurred sample reproducibility. 63 samples (91.3%) generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration.	Section 6.10, Page 47 Table 12: 29, Pages 208 to 210
Study sample analysis/stability	All samples, calibration standards, and QC samples were analysed within the known stability period of 206 days when stored at -24°C.	Section 4.2.2, Page 23
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ, one pre-qualification run was performed	Table 12: 1, Page 102

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

表 5.1.5: 4 1305-0016 試験：血漿及び尿中 BI 764333 及び BI 764334 分析法

	Method performance in 1305-0016 ***A phase I, open-label, non-randomized, single-dose, single-arm, single-period study to investigate the metabolism and pharmacokinetics of [C-14]-labelled BI 1015550 after oral administration in healthy male subjects*** ***Part: Analytical Study Report – BI 1015550 and its metabolites BI 764333 and BI 764334 in human plasma and in human urine*** **Refer to [CTD 5.3.1.4-37_c36151655]**	
Assay passing rate	BI 764333 plasma: 7 out of 8 runs were accepted. BI 764333 urine :3 out of 4 runs were accepted. BI 764334 plasma: 7 out of 8 runs were accepted. BI 764334 urine :2 out of 3 runs were accepted.	Section 4.5, Page 49 Table 4.5: 2, Page 50 Table 4.5: 4 Page 51
Standard curve performance	BI 764333 plasma: Cumulative bias range in study: -2.50% to 3.00% Cumulative precision in study: ≤9.53% CV BI 764333 urine: Cumulative bias range in study: -1.80% to 1.60% Cumulative precision in study: ≤6.37% CV BI 764334 plasma: Cumulative bias range in study: -7.00% to 3.80% Cumulative precision in study: ≤7.68% CV BI 764334 urine: Cumulative bias range in study: -3.20% to 3.00% Cumulative precision in study: ≤2.60% CV	Table 10: 6, Page 159 Table 10: 12, Page 165 Table 10: 8, Page 161 Table 10: 14, Page 167

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

表 5.1.5: 4 1305-0016 試験：血漿及び尿中 BI 764333 及び BI 764334 分析法（続き）

QC performance	BI 764333 plasma: Cumulative bias range in study: 1.75% to 3.75% Cumulative precision in study: ≤11.10% CV BI 764333 urine: Cumulative bias range in study: 0.33% to 1.75% Cumulative precision in study: ≤4.49% CV BI 764334 plasma: Cumulative bias range in study: -4.50% to 0.67% Cumulative precision in study: ≤7.95% CV BI 764334 urine: Cumulative bias range in study: 0.50% to 4.67% Cumulative precision in study: ≤1.68% CV	 Table 10: 17, Page 170 Table 10: 20, Page 173 Table 10: 18, Page 171 Table 10: 21, Page 174
Method reproducibility	BI 764333 plasma: A total of 20 plasma samples were selected for incurred sample reproducibility. 20 samples (100%) generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration. BI 764333 urine: A total of 20 urine samples were selected for incurred sample reproducibility. 20 samples (100%) generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration. BI 764334 plasma: No incurred sample re-analysis (ISR) was performed for BI 764334 in human plasma as only 8 values out of the 102 measured concentrations in the study samples were above the QC Low level. BI 764334 urine: No incurred sample re-analysis (ISR) was performed for BI 764334 in human urine as all measured concentrations in the study samples were below the QC Low level.	Section 4.12, Pages 57 to 58 Table 10: 38, Page 211 Table 10 :40, Page 214

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

表 5.1.5: 4 1305-0016 試験：血漿及び尿中 BI 764333 及び BI 764334 分析法（続き）

Study sample analysis/stability	BI 764333, BI 764334 plasma: All plasma samples, calibration standards, and QC samples were analysed within the known stability period of 48 days when stored at -75°C. BI 764333, BI 764334 urine: All urine samples, calibration standards, and QC samples were analysed within the known stability period of 70 days when stored at -24°C.	Section 3.2.2, Page 18 Section 3.2.2, Page 19
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	BI 764333 plasma: 8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ, no pre-qualification run was performed BI 764333 urine: 8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ, no pre-qualification run was performed BI 764334 plasma: 8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ, no pre-qualification run was performed BI 764334 urine: 8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ, no pre-qualification run was performed	Table 10: 6, Page 159 Table 10: 12, Page 165 Table 10: 8, Page 161 Table 10 :14, Page 167

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

表 5.1.5: 5 1305-0025 試験：血漿及び尿中 BI 764333 分析法

	Method performance in 1305-0025 ***Pharmacokinetics, safety and tolerability of BI 1015550 following oral administration in male and female participants with different degrees of renal impairment (severe and moderate) as compared with individually matched participants with normal renal function (an open-label, non-randomised, single dose, parallel, individual-matched design trial)*** ***Part: Analytical Study Report – R-BI 1015550, BI 1015550, and BI 764333 in human plasma and human urine*** **Refer to [CTD 5.3.1.4-43_c43226605]**	
Assay passing rate	Plasma: 7 out of 7 runs were accepted. Urine: 7 out of 7 runs were accepted.	Table 9.5.4: 1 and Table 9.5.5: 1, Page 89
Standard curve performance	Plasma: Cumulative bias range in study: -1.50% to 1.50% Cumulative precision in study: ≤7.49% CV Urine: Cumulative bias range in study: -3.80% to 8.00% Cumulative precision in study: ≤7.46% CV	Table 15: 13, Page 250 Table 15: 16, Page 253
QC performance	Plasma: Cumulative bias range in study: -6.67% to -1.33% Cumulative precision in study: ≤8.58% CV Urine: Cumulative bias range in study: -17.00% to -13.50% Cumulative precision in study: ≤8.09% CV	Table 15: 15, Page 252 Table 15: 18, Page 255

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

表 5.1.5: 5 1305-0025 試験：血漿及び尿中 BI 764333 分析法（続き）

Method reproducibility	Plasma: A total of 60 plasma samples were selected for incurred sample reproducibility. 59 samples (98.3%) generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration. Urine: A total of 26 urine samples were selected for incurred sample reproducibility. 26 samples (100%) generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration.	 Table 9.16: 5, Page 99 Table 15: 32, Pages 368 to 370 Table 9.16: 6, Page 99 Table 15: 33, Page 371
Study sample analysis/stability	Plasma: All plasma samples, calibration standards, and QC samples were analysed within the known stability period of 206 days when stored at -24°C. Urine: All urine samples, calibration standards, and QC samples were analysed within the known stability period of 188 days when stored at -24°C.	 Section 7.2.2, Pages 64 to 65 Section 8.2.2, Pages 75 to 76
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Plasma: 8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ, no pre-qualification run was performed Urine: 8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ, no pre-qualification run was performed	Table 15: 13, Page 250 Table 15: 16, Page 253

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

表 5.1.5: 6 1305-0027 試験：血漿中 BI 764333 分析法

	Method performance in 1305-0027 ***Pharmacokinetics, safety and tolerability of BI 1015550 following oral administration in male and female participants with different degrees of hepatic impairment (Child-Pugh classification A and B) compared with matched male and female participants with normal hepatic function (an open-label, non-randomised, single-dose, parallel, individual-matched design trial)*** ***Part: Analytical Study Report – R-BI 1015550 and BI 764333 in human plasma*** **Refer to [CTD 5.3.1.4-45_c42811346]**	
Assay passing rate	11 out of 13 runs were accepted.	Table 4.4: 1, Page 33
Standard curve performance	Cumulative bias range in study: -5.40% to 3.00% Cumulative precision in study: ≤9.51% CV	Table 10: 1, Page 90
QC performance	Cumulative bias range in study: -4.00% to 1.00% Cumulative precision in study: ≤12.74% CV	Table 10: 3, Page 92
Method reproducibility	A total of 65 plasma samples were selected for incurred sample reproducibility. 63 samples (96.9%) generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration.	Section 4.11, Page 38 Table 10: 14, Pages 150 to 152
Study sample analysis/stability	All samples, calibration standards, and QC samples were analysed within the known stability period of 206 days when stored at -24°C.	Section 3.2.2, Page 16
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ, no pre-qualification run was performed	Table 10: 1, Page 90

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

表 5.1.5: 7 1305-0113 試験：血漿中 BI 764333 分析法

	Method performance in 1305-0113 ***The effect of multiple oral doses of bosentan on the single oral dose pharmacokinetics of nerandomilast in healthy male subjects (an open-label, two-treatment, two-period fixed sequence trial)*** ***Part: Analytical Study Report – R-BI 1015550 and BI 764333 in human plasma*** **Refer to [CTD 5.3.1.4-81_206893_11830378]**	
Assay passing rate	8 out of 8 runs were accepted.	Table 5.5: 2, Page 37
Standard curve performance	Cumulative bias range in study: -6.60% to 2.00% Cumulative precision in study: ≤9.48% CV	Table 11: 10, Page 104
QC performance	Cumulative bias range in study: -7.33% to -4.00% Cumulative precision in study: ≤6.83% CV	Table 11: 12, Page 106
Method reproducibility	A total of 60 plasma samples were selected for incurred sample reproducibility. 56 samples (93.3%) generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration.	Section 5.15, Page 41 Table 11: 16, Pages 154 to 156
Study sample analysis/stability	All samples, calibration standards, and QC samples were analysed within the known stability period of 206 days when stored at -24°C.	Section 4.2.2, Page 26
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ, one pre-qualification run was performed	Table 11: 4, Page 99

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

表 5.1.5: 8 1305-0119 試験：血漿中 BI 764333 分析法

	Method performance in 1305-0119 ***The effect of multiple oral doses of carbamazepine on the single-oral-dose pharmacokinetics of nerandomilast in healthy male trial participants (an open-label, two-treatment, two-period fixed sequence trial)*** ***Part: Analytical Study Report – R-BI 1015550 and BI 764333 in human plasma*** **Refer to [CTD 5.3.1.4-82_206893_11825294]**	
Assay passing rate	7 out of 7 runs were accepted.	Table 5.5: 2, Page 37
Standard curve performance	Cumulative bias range in study: -1.70% to 4.00% Cumulative precision in study: ≤8.10% CV	Table 11: 7, Page 105
QC performance	Cumulative bias range in study: -4.25% to -2.50% Cumulative precision in study: ≤5.36% CV	Table 11: 9, Page 107
Method reproducibility	A total of 70 plasma samples were selected for incurred sample reproducibility. 66 samples (94.3%) generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration.	Section 5.15, Page 41 Table 11: 13, Pages 161 to 163
Study sample analysis/stability	All samples, calibration standards, and QC samples were analysed within the known stability period of 206 days when stored at -24°C.	Section 4.2.2, Page 26
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ, one pre-qualification run was performed	Table 11: 1, Page 100

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

5.1.6 併用薬及びバイオマーカー：分析法バリデーションの要約

表 5.1.6: 1 ヒト血漿中 4β-ヒドロキシコレステロール分析法：[redacted] 社におけるバリデーション

Study reports name	Development and validation of an LC-MS/MS method for the determination of 4-beta-hydroxycholesterol in human plasma (Study Number CP135405 and amendment N°1) [CTD 5.3.1.4-19_n00305879], [CTD 5.3.1.4-59_n00305880] Complement of validation of an LC-MS/MS method for the determination of 4-beta-hydroxycholesterol in human plasma (Study Number CP185368) [CTD 5.3.1.4-21_n00284915]
Method description	Liquid/liquid extraction and solid phase extraction on silica cartridges followed by HPLC with tandem mass spectrometric detection
Material used for calibration standards (CS)	Surrogate matrix (solution of BSA 4% in phosphate-buffered saline)
Material used for validation samples	Human K3-EDTA plasma obtained from Bioreclamation IVT/ BioIVT (123 Frost Street, Westbury,New York 11590, USA) Biopredic International(14-18 Rue du Professeur Jean Pecker, 35000 Rennes, France)
Validated assay range	4-beta-hydroxycholesterol: Calibration range of 2.00 (LLOQ) - 250 (ULOQ) ng/mL
Calibration standard	4-beta-hydroxycholesterol CS: 2.00, 5.00, 10.0, 20.0, 40.0, 80.0, 160 and 250 ng/mL
Material used for quality controls (QCs)	Surrogate matrix (solution of BSA 4% in phosphate-buffered saline) 4-beta-hydroxycholesterol QC samples: 2.00, 6.00, 75.0 and 150 ng/mL
Source and lot of reference standard and internal standard (IS)	4-beta-hydroxycholesterol: Batch CC1-267, @rtMolecule, Date of expiry [redacted]-20[redacted] (expiry date), CP135405 4-beta-hydroxycholesterol: Batch CC2-68, @rtMolecule, Date of expiry [redacted]-20[redacted](expiry date), CP135405 4-beta-hydroxycholesterol: Batch CC2-99, @rtMolecule, Date of expiry [redacted]-20[redacted] (expiry date), CP135405 4-beta-hydroxycholesterol: Batch CC2-160, @rtMolecule, Date of expiry [redacted]-20[redacted] (expiry date), CP185368 4-beta-hydroxycholesterol-D7 (IS of 4-beta-hydroxycholesterol): Batch 1602-035A3, TLC Pharmachem, Date of expiry [redacted]-20[redacted] (retest date), CP135405 extended to [redacted]-20[redacted], CP185368
Regression model and weighting	All calibration curves were fitted with a linear least square regression $1/x^2$ weighting

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

表 5.1.6: 1 ヒト血漿中 4β-ヒドロキシコレステロール分析法 : [redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Validation parameters	Method Validation Summary	Source Location (1: Study report CP135405 2: Amendment N°1 to Study report CP135405 3: complement of validation CP185368)	
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of CS from LLOQ to ULOQ 4-beta-hydroxycholesterol (2.00 - 250 ng/mL)	8 CS	Table 16.2, Pages 27-28 (1)
	Cumulative accuracy (%RE) from LLOQ to ULOQ 4-beta-hydroxycholesterol: CS at 2.00 (LLOQ) ng/mL 4-beta-hydroxycholesterol: CS at other levels	 0.00% -3.60% to 3.88%	Table 16.2, Pages 27-28 (1)
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ 4-beta-hydroxycholesterol: CS at 2.00 (LLOQ) ng/mL 4-beta-hydroxycholesterol: CS at other levels	 3.69% ≤6.19%	Table 16.2, Pages 27-28 (1)
Performance of QCs during accuracy and precision runs in surrogate matrix	Intra-run accuracy (%RE) 4-beta-hydroxycholesterol: QCs at 2.00 (LLOQ) ng/mL 4-beta-hydroxycholesterol: QCs at other levels	 -8.50% to 2.00% -13.33% to 4.67%	Table 16.4, Pages 31-32 (1)
	Inter-run accuracy (%RE) 4-beta-hydroxycholesterol: QCs at 2.00 (LLOQ) ng/mL 4-beta-hydroxycholesterol: QCs at other levels	 -2.00% -7.17% to -2.00%	Table 16.4, Pages 31-32 (1)
	Intra-run %CV 4-beta-hydroxycholesterol: QCs at 2.00 (LLOQ) ng/mL 4-beta-hydroxycholesterol: QCs at other levels	 ≤4.09% ≤2.78%	Table 16.4, Pages 31-32 (1)
	Inter-run %CV 4-beta-hydroxycholesterol: QCs at 2.00 (LLOQ) ng/mL 4-beta-hydroxycholesterol: QCs at other levels	 5.61% ≤6.40%	Table 16.4, Pages 31-32 (1)

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

表 5.1.6: 1 ヒト血漿中 4β-ヒドロキシコレステロール分析法 : [redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Performance of QCs during accuracy and precision runs in human plasma	Intra-run accuracy (%RE) 4-beta-hydroxycholesterol: QCs at endogenous level 31.1 ng/mL 4-beta-hydroxycholesterol: QCs at other levels	 N/A -5.10% to 9.55%	Table 16.5, Pages 33-34 (1)
	Inter-run accuracy (%RE) 4-beta-hydroxycholesterol: QCs at endogenous level 31.1 ng/mL 4-beta-hydroxycholesterol: QCs at other levels	 N/A 0.54% to 5.47%	Table 16.5, Pages 33-34 (1)
	Intra-run %CV 4-beta-hydroxycholesterol: QCs at endogenous level 31.1 ng/mL 4-beta-hydroxycholesterol: QCs at other levels	 ≤3.65% ≤3.36%	Table 16.5, Pages 33-34 (1)
	Inter-run %CV 4-beta-hydroxycholesterol: QCs at endogenous level 31.1 ng/mL 4-beta-hydroxycholesterol: QCs at other levels	 8.24% ≤7.55%	Table 16.5, Pages 33-34 (1)
Specificity against endogenous matrix components	4-beta-hydroxycholesterol	Test not performed as 4-beta-hydroxycholesterol is an endogenous component	.
Specificity against surrogate matrix components	4-beta-hydroxycholesterol	No interference	11.6 page 17 (1)
Selectivity against 4-alpha-hydroxycholesterol	4-beta-hydroxycholesterol	No interference	11.7 page 17 (1)

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

表 5.1.6: 1 ヒト血漿中 4β-ヒドロキシコレステロール分析法 : [redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Matrix effect	4-beta-hydroxycholesterol: at endogenous+Mid QC level	Mean matrix factor 1.01 (range 0.97-1.04) calculated on area ratio	Table 16.9, Page 43 (1)
	4-beta-hydroxycholesterol: at endogenous+High QC level	Mean matrix factor 0.98 (range 0.96-1.01) calculated on area ratio	Table 16.9, Page 45 (1)
Matrix effect with haemolized and lipaemic plasma	4-beta-hydroxycholesterol: at endogenous+Mid QC level	Mean matrix factor 0.98 (range 0.97-0.99) calculated on area ratio	Table 16.9, Page 44 (1)
	4-beta-hydroxycholesterol: at endogenous+High QC level	Mean matrix factor 0.97 (range 0.92-1.01) calculated on area ratio	Table 16.9, Page 46 (1)
Extraction recovery	4-beta-hydroxycholesterol IS of 4-beta-hydroxycholesterol	85.83% to 92.01% 91.85%	Table 16.6, Page 35 (1) Table 16.7, Page 36 (1)
Dilution factor	Accuracy (%RE) 4-beta-hydroxycholesterol: 2000 ng/mL (Dilution factor 1/10)	 -1.50%	 Table 16.10 Page 47 (1)
	Precision (%CV) 4-beta-hydroxycholesterol: 2000 ng/mL (Dilution factor 1/10)	 2.40%	 Table 16.10 Page 47 (1)
Whole blood stability (melting ice bath)	%Difference *vs* T=0 4-beta-hydroxycholesterol: 4 hours on ice bath at 6.00 ng/mL 4-beta-hydroxycholesterol: 4 hours on ice bath at 150 ng/mL Precision (%CV) 4-beta-hydroxycholesterol: 4 hours on ice bath at 6.00 ng/mL 4-beta-hydroxycholesterol: 4 hours on ice bath at 150 ng/mL	 0.28% -10.00% 4.51% 2.05%	Table 16.25 Page 64 (1)

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

表 5.1.6: 1 ヒト血漿中 4β-ヒドロキシコレステロール分析法 : [redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Whole blood stability (room temperature)	%Difference *vs* T=0		Table 16.24 Page 63 (1)
	4-beta-hydroxycholesterol: 4 hours at room temperature at 6.00 ng/mL	1.98%	
	4-beta-hydroxycholesterol: 4 hours at room temperature at 150 ng/mL	-4.24%	
	Precision (%CV)		
	4-beta-hydroxycholesterol: 4 hours at room temperature at 6.00 ng/mL	3.94%	
	4-beta-hydroxycholesterol: 4 hours at room temperature at 150 ng/mL	2.74%	
Autosampler stability (stability of the surrogate matrix extracts)	Accuracy (%RE)		Table 16.11 Page 48 (1)
	4-beta-hydroxycholesterol: 145 hours in the autosampler at approximately +10°C at 2.00 (LLOQ) ng/mL	3.50%	
	4-beta-hydroxycholesterol: 145 hours in the autosampler at approximately +10°C at 6.00, 75.0 and 150 ng/mL	-3.67% to 1.33%	
	Precision (%CV)		
	4-beta-hydroxycholesterol: 145 hours in the autosampler at approximately +10°C at 2.00 (LLOQ) ng/mL	2.20%	
	4-beta-hydroxycholesterol: 145 hours in the autosampler at approximately +10°C at 6.00, 75.0 and 150 ng/mL	1.73% to 3.16%	

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

表 5.1.6: 1 ヒト血漿中 4β-ヒドロキシコレステロール分析法 : [redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Autosampler stability (stability of the plasma extracts)	Accuracy (%RE) 4-beta-hydroxycholesterol: 145 hours in the autosampler at approximately +10°C at endogenous level 29.4 ng/mL 4-beta-hydroxycholesterol: 145 hours in the autosampler at approximately +10°C at endogenous+ 6.00, endogenous + 75.0 and endogenous + 150 ng/mL Precision (%CV) 4-beta-hydroxycholesterol: 145 hours in the autosampler at approximately +10°C at endogenous level 29.4 ng/mL 4-beta-hydroxycholesterol: 145 hours in the autosampler at approximately +10°C at endogenous+ 6.00, endogenous + 75.0 and endogenous + 150 ng/mL	 N/A 4.81% to 7.63% 1.59% 1.26% to 2.53%	Table 16.12 Page 49 (1)
Freeze-thaw stability	Accuracy (%RE) 4-beta-hydroxycholesterol: 3 freeze-thaw cycles at -24°C±6°C (endogenous level, endogenous level +6.00 and endogenous level+150 ng/mL) Precision (%CV) 4-beta-hydroxycholesterol: 3 freeze-thaw cycles at -24°C±6°C (endogenous level, endogenous level +6.00 and endogenous level+150 ng/mL)	 -3.78% to -0.60% 1.16% to 2.73%	Table 16.19 Page 57 (1)
	Accuracy (%RE) 4-beta-hydroxycholesterol: 3 freeze-thaw cycles at -75°C±10°C (endogenous level, endogenous level +6.00 and endogenous level+150 ng/mL) Precision (%CV) 4-beta-hydroxycholesterol: 3 freeze-thaw cycles at -75°C±10°C (endogenous level, endogenous level +6.00 and endogenous level+150 ng/mL)	 -2.53% to 0.00% ≤3.18%	Table 16.20 Page 58 (1)

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

表 5.1.6: 1 ヒト血漿中 4β-ヒドロキシコレステロール分析法 : [redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Short-term storage in human K3-EDTA plasma	Accuracy (%RE) 4-beta-hydroxycholesterol: 23 hours at room temperature (endogenous level, endogenous level +6.00 and endogenous level+150 ng/mL) Precision (%CV) 4-beta-hydroxycholesterol: 23 hours at room temperature (endogenous level, endogenous level +6.00 and endogenous level+150 ng/mL)	-6.05% to 1.63% ≤2.45%	Table 16.21 Page 59 (1)
Long-term storage in human K3-EDTA plasma	Original data in [redacted] study Ref.CP185368 Accuracy (%RE) 4-beta-hydroxycholesterol: 153 days at -24°C±6°C (endogenous level, endogenous level +6.00 and endogenous level+150 ng/mL) Precision (%CV) 4-beta-hydroxycholesterol: 153 days at -24°C±6°C (endogenous level, endogenous level +6.00 and endogenous level+150 ng/mL)	-1.05% to 12.70% ≤2.37%	Table 16.6 Page 19 (3)
	Original data in [redacted] study Ref.CP135405 amdt 1 Accuracy (%RE) 4-beta-hydroxycholesterol: 816 days at -75°C±10°C (endogenous level, endogenous level +6.00 and endogenous level+75.0 ng/mL) Precision (%CV) 4-beta-hydroxycholesterol: 816 days at -75°C±10°C (endogenous level, endogenous level +6.00 and endogenous level+75.0 ng/mL)	0.00% to 3.07% ≤6.65%	Table 9.2 Page 24 (2)

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

表 5.1.6: 1 ヒト血漿中 4β-ヒドロキシコレステロール分析法 : [redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Stability of stock solution	%Difference *vs* reference		
	4-beta-hydroxycholesterol:19 hours at room temperature for a solution prepared at 500 µg/mL in methanol and stored in a glass tube protected from light.	-0.51%	Table 16.15 Page 52 (1)
	4-beta-hydroxycholesterol: 388 days at +5°C±3°C for a solution prepared at 500 µg/mL in methanol and stored in a glass tube protected from light.	-2.23%	Table 16.16 Page 53 (1)
Stability of working solutions	4-beta-hydroxycholesterol: 35 days at +5°C±3°C for solutions prepared at 50.0 and 50000 ng/mL in methanol and stored in polypropylene tubes protected from light.	-6.42% for 50.0 ng/mL -2.28% for 50000 ng/mL	Table 16.17 Page 54 (1)
Special precautions	It is important that the glassware for key reagent is thoroughly rinsed three times with hexane before use. In the extraction procedure, it is important to respect the waiting period of five minutes after addition of ethanol and sodium hydroxide, to ensure that conjugated 4-betahydroxycholesterol in human plasma is fully liberated.		

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

表 5.1.6: 2 ヒト血漿中イトラコナゾール及びヒドロキシイトラコナゾール分析法：[redacted]社におけるバリデーション

Study report name	Development and validation of an LC-MS/MS method for the determination of itraconazole and hydroxy-itraconazole in human plasma (study number CP155354) [CTD 5.3.1.4-20_n00305739]
Method description	The analytical method consists of liquid/liquid extraction followed by reverse phase liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection.
Material used for standard calibration curve	Human plasma, obtained from blood collected on sodium heparin obtained from Biopredic International (14-18 Rue du Professeur Jean Pecker, 35000 Rennes, France)
Validated assay range	Itraconazole: Calibration range of 5.00 - 1000 ng/mL Hydroxy-itraconazole: Calibration range of 5.00 - 1000 ng/mL
Calibration standard (CS)	8 CS in duplicate: Itraconazole: 5.00, 10.0, 25.0, 100, 250, 500, 800, and 1000 ng/mL Hydroxy-itraconazole: 5.00, 10.0, 25.0, 100, 250, 500, 800, and 1000 ng/mL
Material used for quality controls (QCs)	Human plasma, obtained from blood collected on sodium heparin obtained from Biopredic International (14-18 Rue du Professeur Jean Pecker, 35000 Rennes, France)
Quality controls (QCs) **Itraconazole**	QC LLOQ : 5.00 ng/mL QC Low : 15.0 ng/mL QC Mid : 300 ng/mL QC High : 750 ng/mL
Quality controls (QCs) **Hydroxy-itraconazole**	QC LLOQ : 5.00 ng/mL QC Low : 15.0 ng/mL QC Mid : 300 ng/mL QC High : 750 ng/mL

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

表 5.1.6: 2 ヒト血漿中イトラコナゾール及びヒドロキシイトラコナゾール分析法：[redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Source and lot of reference standards and internal standards (IS)	Itraconazole: Batch 13-GHZ-186-1 (two flasks), date of expiry [redacted]-20[redacted] (retest date) Itraconazole-D5 (IS of itraconazole): Batch 6-MMH-193-4, date of expiry [redacted]-20[redacted] (retest date) Hydroxy-itraconazole: Batch 24-GHZ-39-1 (4 flasks), date of expiry [redacted]-20[redacted] (retest date) Batch 11-KSS-103-4, date of expiry [redacted]-20[redacted] (retest date) Hydroxy-itraconazole-D5 (IS of hydroxy-itraconazole): Batch 3-AXF-99-4, date of expiry [redacted]-20[redacted] (retest date)		
Regression model and weighting	All calibration curves were fitted with a linear least square regression $1/x^2$ weighting.		
Validation parameters	Method validation summary		Source location
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of CS from LLOQ to ULOQ Itraconazole (5.00 - 1000 ng/mL) Hydroxy-itraconazole (5.00 - 1000 ng/mL)	 8 CS 8 CS	 Table 9.1, Page 13 Table 9.1, Page 13
	Cumulative accuracy (%RE/%bias) from LLOQ to ULOQ Itraconazole: 5.00 (LLOQ) ng/mL Itraconazole: CS at other levels Hydroxy-itraconazole: 5.00 (LLOQ) ng/mL Hydroxy-itraconazole: CS at other levels	 -0.20% -1.20% to 1.00% 0.20% -1.20% to 2.00%	 Table 16.2, Page 23 Table 16.2, Page 23 Table 16.4, Page 25 Table 16.4, Page 25
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ Itraconazole: 5.00 (LLOQ) ng/mL Itraconazole: CS at other levels Hydroxy-itraconazole: 5.00 (LLOQ) ng/mL Hydroxy-itraconazole: CS at other levels	 3.47% ≤4.20% 4.31% ≤3.91%	 Table 16.2, Page 23 Table 16.2, Page 23 Table 16.4, Page 25 Table 16.4, Page 25

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

表 5.1.6: 2 ヒト血漿中イトラコナゾール及びヒドロキシイトラコナゾール分析法：[redacted]社におけるバリデーション（続き）

Performance of QCs during accuracy and precision runs	Intra-run accuracy (%RE/%bias)		
	Itraconazole: QCs at 5.00 (LLOQ) ng/mL	≤5.40%	Table 16.6, Pages 27 to 28
	Itraconazole: QCs at other levels	≤7.33%	Table 16.6, Pages 27 to 28
	Hydroxy-itraconazole: QCs at 5.00 (LLOQ) ng/mL	≤17.80%	Table 16.7, Pages 29 to 30
	Hydroxy-itraconazole: QCs at other levels	≤13.33%	Table 16.7, Pages 29 to 30
	Inter-run accuracy (%RE/%bias)		
	Itraconazole: QCs at 5.00 (LLOQ) ng/mL	3.40%	Table 16.6, Pages 27 to 28
	Itraconazole: QCs at other levels	≤4.67%	Table 16.6, Pages 27 to 28
	Hydroxy-itraconazole: QCs at 5.00 (LLOQ) ng/mL	9.40%	Table 16.7, Pages 29 to 30
	Hydroxy-itraconazole: QCs at other levels	≤10.67%	Table 16.7, Pages 29 to 30
	Intra-run %CV		
	Itraconazole: QCs at 5.00 (LLOQ) ng/mL	≤2.78%	Table 16.6, Pages 27 to 28
	Itraconazole: QCs at other levels	≤2.90%	Table 16.6, Pages 27 to 28
	Hydroxy-itraconazole: QCs at 5.00 (LLOQ) ng/mL	≤6.33%	Table 16.7, Pages 29 to 30
	Hydroxy-itraconazole: QCs at other levels	≤4.31%	Table 16.7, Pages 29 to 30
	Inter-run %CV		
	Itraconazole: QCs at 5.00 (LLOQ) ng/mL	2.59%	Table 16.6, Pages 27 to 28
	Itraconazole: QCs at other levels	≤2.83%	Table 16.6, Pages 27 to 28
	Hydroxy-itraconazole: QCs at 5.00 (LLOQ) ng/mL	7.61%	Table 16.7, Pages 29 to 30
	Hydroxy-itraconazole: QCs at other levels	≤4.19%	Table 16.7, Pages 29 to 30

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

表 5.1.6: 2 ヒト血漿中イトラコナゾール及びヒドロキシイトラコナゾール分析法：[redacted]社におけるバリデーション（続き）

Performance of VQCs	Precision Itraconazole %CV		
	VQC1 at 15.0 ng/mL	3.02%	Table 16.30, Page 53
	VQC2 at 300 ng/mL	4.33%	Table 16.30, Page 53
	VQC3 at 750 ng/mL	0.73%	Table 16.30, Page 53
	Accuracy Itraconazole %RE/%bias		
	VQC1 at 15.0 ng/mL	-4.00%	Table 16.30, Page 53
	VQC2 at 300 ng/mL	-3.67%	Table 16.30, Page 53
	VQC3 at 750 ng/mL	-2.93%	Table 16.30, Page 53
	Precision hydroxy-itraconazole %CV		
	VQC1 at 15.0 ng/mL	6.07%	Table 16.31, Page 54
	VQC2 at 300 ng/mL	5.66%	Table 16.31, Page 54
	VQC3 at 750 ng/mL	5.18%	Table 16.31, Page 54
	Accuracy hydroxy-itraconazole %RE/%bias		
	VQC1 at 15.0 ng/mL	0.00%	Table 16.31, Page 54
	VQC2 at 300 ng/mL	0.67%	Table 16.31, Page 54
	VQC3 at 750 ng/mL	2.53%	Table 16.31, Page 54
Selectivity against endogenous matrix components	(%) LLOQ		
	Itraconazole	No interference	Section11.6, Page 15
	IS of itraconazole	No interference	Section11.6, Page 15
	Hydroxy-itraconazole	No interference	Section11.6, Page 15
	IS of hydroxy-itraconazole	No interference	Section11.6, Page 15
Haemolysis effect	(%) LLOQ		
	Itraconazole: at low level	No effect noted	Section11.6, Page 15
	Itraconazole: at high level	No effect noted	Section11.6, Page 15
	Hydroxy-itraconazole: at low level	No effect noted	Section11.6, Page 15
	Hydroxy-itraconazole: at high level	No effect noted	Section11.6, Page 15

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

表 5.1.6: 2 ヒト血漿中イトラコナゾール及びヒドロキシイトラコナゾール分析法：[redacted]社におけるバリデーション（続き）

Lipaemic effect	(%) LLOQ		
	Itraconazole: at low level	No effect noted	Section11.6, Page 15
	Itraconazole: at high level	No effect noted	Section11.6, Page 15
	Hydroxy-itraconazole: at low level	No effect noted	Section11.6, Page 15
	Hydroxy-itraconazole: at high level	No effect noted	Section11.6, Page 15
Specificity of each analyte against the other analyte(s) and IS	(%) LLOQ		
	Itraconazole	No interference	Section 11.6, Page 15
	Hydroxy-itraconazole	No interference	Section 11.6, Page 15
Matrix effect (peak areas)	Matrix factor		
	Itraconazole: at 15.0 ng/mL	0.93% to 1.11%	Table 16.12, Page 35
	Itraconazole: at 750 ng/mL	0.97% to 1.06%	Table 16.12, Page 35
	Hydroxy-itraconazole: at 15.0 ng/mL	0.90% to 1.07%	Table 16.13, Page 36
	Hydroxy-itraconazole: at 750 ng/mL	0.94% to 1.04%	Table 16.13, Page 36
	Precision (%CV) all matrices		
	Itraconazole: at 15.0 ng/mL	4.92%	Table 16.12, Page 35
	Itraconazole: at 750 ng/mL	3.06%	Table 16.12, Page 35
	Hydroxy-itraconazole: at 15.0 ng/mL	5.85%	Table 16.13, Page 36
	Hydroxy-itraconazole: at 750 ng/mL	3.37%	Table 16.13, Page 36
Matrix effect (peak area ratios)	Matrix factor		
	Itraconazole: at 15.0 ng/mL	1.00% to 1.10%	Table 16.14, Page 37
	Itraconazole: at 750 ng/mL	0.94% to 1.00%	Table 16.14, Page 37
	Hydroxy-itraconazole: at 15.0 ng/mL	0.95% to 1.03%	Table 16.15, Page 38
	Hydroxy-itraconazole: at 750 ng/mL	0.93% to 1.00%	Table 16.15, Page 38

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

表 5.1.6: 2 ヒト血漿中イトラコナゾール及びヒドロキシイトラコナゾール分析法：[redacted]社におけるバリデーション（続き）

Matrix effect (peak area ratios) (continued)	Precision (%CV) all matrices		
	Itraconazole: at 15.0 ng/mL	3.75%	Table 16.14, Page 37
	Itraconazole: at 750 ng/mL	2.23%	Table 16.14, Page 37
	Hydroxy-itraconazole: at 15.0 ng/mL	2.06%	Table 16.15, Page 38
	Hydroxy-itraconazole: at 750 ng/mL	2.40%	Table 16.15, Page 38
Carryover and contamination	Itraconazole: No significant carryover effect nor contamination was observed.		Section 11.5, Page 15
	Hydroxy-itraconazole: No significant carryover effect nor contamination was observed.		Section 11.5, Page 15
Extraction recovery	Itraconazole	80.67% to 84.97%	Table 16.8, Page 31
	IS of itraconazole	86.07%	Table 16.9, Page 32
	Hydroxy-itraconazole	65.77% to 67.26%	Table 16.10, Page 33
	IS of hydroxy-itraconazole	67.06%	Table 16.11, Page 34
Dilution factor	Accuracy (%RE/%bias)		
	Itraconazole: 5000 ng/mL (dilution factor 1/10)	6.40%	Table 16.16, Page 39
	Hydroxy-itraconazole: 5000 ng/mL (dilution factor 1/10)	4.40%	Table 16.17, Page 40
	Precision (%CV)		
	Itraconazole: 5000 ng/mL (dilution factor 1/10)	3.29%	Table 16.16, Page 39
	Hydroxy-itraconazole: 5000 ng/mL (dilution factor 1/10)	1.08%	Table 16.17, Page 40

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

表 5.1.6: 2 ヒト血漿中イトラコナゾール及びヒドロキシイトラコナゾール分析法：[redacted]社におけるバリデーション（続き）

Processed sample stability (stability of the extracts to re-injection)	Accuracy (%RE/%bias)		
	Itraconazole: 76 hours at approximately +10°C at 5.00 (LLOQ) ng/mL	9.40%	Table 16.18, Page 41
	Itraconazole: 76 hours at approximately +10°C at 15.0, 300, and 750 ng/mL	4.93% to 7.33%	Table 16.18, Page 41
	Hydroxy-itraconazole: 76 hours at approximately +10°C at 5.00 (LLOQ) ng/mL	13.80%	Table 16.21, Page 44
	Hydroxy-itraconazole: 76 hours at approximately +10°C at 15.0, 300, and 750 ng/mL	6.53% to 14.00%	Table 16.21, Page 44
	Precision (%CV)		
	Itraconazole: 76 hours at approximately +10°C at 5.00 (LLOQ) ng/mL	3.03%	Table 16.18, Page 41
	Itraconazole: 76 hours at approximately +10°C at 15.0, 300, and 750 ng/mL	1.34 to 2.11%	Table 16.18, Page 41
	Hydroxy-itraconazole: 76 hours at approximately +10°C at 5.00 (LLOQ) ng/mL	3.48%	Table 16.21, Page 44
	Hydroxy-itraconazole: 76 hours at approximately +10°C at 15.0, 300, and 750 ng/mL	1.34% to 3.14%	Table 16.21, Page 44
Freeze-thaw stability	Accuracy (%RE/%bias)		
	Itraconazole: 3 freeze-thaw cycles at -24°C±6°C (15.0 and 750 ng/mL)	4.00% and -0.93%	Table 16.32, Page 55
	Hydroxy-itraconazole: 3 freeze-thaw cycles at -24°C±6°C (15.0 and 750 ng/mL)	7.33% and 5.73%	Table 16.33, Page 56
	Precision (%CV)		
	Itraconazole: 3 freeze-thaw cycles at -24°C±6°C (15.0 and 750 ng/mL)	≤4.17%	Table 16.32, Page 55
	Hydroxy-itraconazole: 3 freeze-thaw cycles at -24°C±6°C (15.0 and 750 ng/mL)	≤4.78%	Table 16.33, Page 56

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

表 5.1.6: 2 ヒト血漿中イトラコナゾール及びヒドロキシイトラコナゾール分析法：[redacted]社におけるバリデーション（続き）

Short-term storage in species matrix	Accuracy (%RE/%bias)		
	Itraconazole: 23 hours at room temperature (15.0 and 750 ng/mL)	7.33% and 4.67%	Table 16.34, Page 57
	Hydroxy-itraconazole: 23 hours at room temperature (15.0 and 750 ng/mL)	9.33% and 8.67%	Table 16.35, Page 58
	Precision (%CV)		
	Itraconazole: 23 hours at room temperature (15.0 and 750 ng/mL)	≤1.44%	Table 16.34, Page 57
	Hydroxy-itraconazole: 23 hours at room temperature (15.0 and 750 ng/mL)	≤3.68%	Table 16.35, Page 58
Long-term storage in species matrix	Accuracy (%RE/%bias)		
	Itraconazole: 389 days at -24°C±6°C (15.0 and 750 ng/mL)	-8.67% and -6.00%	Table 16.36, Page 59
	Hydroxy-itraconazole: 389 days at -24°C±6°C (15.0 and 750 ng/mL)	-8.67% and -6.80%	Table 16.37, Page 60
	Precision (%CV)		
	Itraconazole: 389 days at -24°C±6°C (15.0 and 750 ng/mL)	≤1.69%	Table 16.36, Page 59
	Hydroxy-itraconazole: 389 days at -24°C±6°C (15.0 and 750 ng/mL)	≤1.71%	Table 16.37, Page 60

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

表 5.1.6: 2 ヒト血漿中イトラコナゾール及びヒドロキシイトラコナゾール分析法：[redacted]社におけるバリデーション（続き）

Stability of stock solution	%Difference *vs* reference		
	Itraconazole: 20 hours at room temperature for a solution prepared at 250 µg/mL in methanol and stored in a glass tube protected from light	0.35%	Table 16.24, Page 47
	Itraconazole: 20 days at +5°C±5°C for a solution prepared at 250 µg/mL in methanol and stored in a glass tube protected from light	0.37%	Table 16.26, Page 49
	Hydroxy-itraconazole: 20 hours at room temperature for a solution prepared at 250 µg/mL in acetonitrile and stored in a glass tube protected from light	3.06%	Table 16.25, Page 48
	Hydroxy-itraconazole: 2 days at +5°C±5°C for a solution prepared at 250 µg/mL in acetonitrile and stored in a glass tube protected from light	-2.92%	Table 16.27, Page 50
	Itraconazole-D5 and hydroxy-itraconazole-D5: As these are stable isotopically-labelled internal standards, it was not necessary to perform stability experiments on these internal standards.		
Stability of working solutions	Itraconazole: 20 days at +5°C±5°C for solutions prepared at 25000 ng/mL in methanol/water (70/30; v/v) and stored in a glass tube protected from light	-0.94%	Table 16.28, Page 51
	Hydroxy-itraconazole: 20 days at +5°C±5°C for solutions prepared at 25000 ng/mL in methanol/water (70/30; v/v) and stored in a glass tube protected from light	-0.01%	Table 16.29, Page 52
	Itraconazole-D5 and hydroxy-itraconazole-D5: As these are stable isotopically-labelled internal standards, it was not necessary to perform stability experiments on these internal standards.		
Special precaution	None		

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

表 5.1.6: 3 ヒト血漿中ミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラム分析法：[redacted] 社におけるバリデーション

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Validation of an LC-MS/MS method for the determination of Midazolam in human K2-EDTA plasma (high range); Assay No. N-X-BIO-18-003 [CTD 5.3.1.4-22_n00305714] Amendment 01 for Long Term Stability [CTD 5.3.1.4-60_n00305715]		
Method description	Protein precipitation followed by HPLC with tandem mass spectrometric detection		
Materials used for standard calibration curve and concentration	Pools of blank human K_2-EDTA plasma Midazolam + 1-Hydroxymidazolam: 50.0, 100, 500, 1000, 5000, 15000, 40000, 50000 pg/mL		
Validated assay range	Midazolam + 1-Hydroxymidazolam: 50.0 – 50000 pg/mL		
Material used for quality controls (QCs) and concentration	Pools of blank human K_2-EDTA plasma Midazolam + 1-Hydroxymidazolam: 50.0, 150, 25000, 37500, 150000 pg/mL		
Source and lot of reagents	Midazolam, Lot Number: FE01221602, Expiry date: [redacted] Midazolam-d4, Lot Number: FE01271501, Expiry date: [redacted] 1-Hydroxymidazolam, Lot Number: FN08081402, Expiry date: [redacted] 1-Hydroxymidazolam-d4, Lot Number: FN01091504, Expiry date: [redacted]		
Regression model and weighting	All calibration curves were fitted with a linear 1/x2 weighting.		
Validation parameters	Method validation summary		Source location
Standard calibration curve performance over all runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ Midazolam + 1-Hydroxymidazolam (50.0 – 50000 pg/mL)	8 standards	Appendix I Page 67-68, 80-81
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ Midazolam (50.0 – 50000 pg/mL) 1-Hydroxymidazolam (50.0 – 50000 pg/mL)	 -1.9% to 0.7% -1.8% to 1.8%	 Appendix I, Page 67-68 Appendix I, Page 80-81
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ Midazolam (50.0 – 50000 pg/mL) 1-Hydroxymidazolam (50.0 – 50000 pg/mL)	 ≤ 4.5% ≤ 6.0%	 Appendix I, Page 67-68 Appendix I, Page 80-81

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

表 5.1.6: 3 ヒト血漿中ミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラム分析法 : [redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) in 4 QCs Midazolam QCs at 50.0, 150, 25000, 37500 pg/mL 1-Hydroxymidazolam QCs at 50.0, 150, 25000, 37500 pg/mL	 -2.1% to 3.1% -1.5% to 2.0%	 Appendix I, Page 71 Appendix I, Page 84
	Inter-batch %CV Midazolam QCs at 50.0, 150, 25000, 37500 pg/mL 1-Hydroxymidazolam QCs at 50.0, 150, 25000, 37500 pg/mL	 ≤ 7.4% ≤ 7.9%	 Appendix I, Page 71 Appendix I, Page 84
Selectivity & matrix effect	Selectivity, 8 lots tested Midazolam Midazolam-d4 1-Hydroxymidazolam 1-Hydroxymidazolam-d4 Matrix effect, 10 lots tested Midazolam ISTD-normalized matrix factor Low High 1-Hydroxymidazolam ISTD-normalized matrix factor Low High	 passed passed 0.9820 with 3.5% CV 0.9906 with 1.7% CV 0.7865 with 7.1% CV 0.7727 with 6.4% CV	 Table 44, Page 58 Table 45, Page 59 Table 28, Page 39 Table 29, Page 40
Interference & specificity		no significant interference noted	

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

表 5.1.6: 3 ヒト血漿中ミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラム分析法 : [redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Hemolysis effect **Lipemic effect**	ISTD-normalized matrix factor including 2 hemolytic and 2 hyperlipidemic matrices Matrix effect Midazolam:	no hemolytic effect noted no lipemic effect noted	Table 28, Page 39 Table 29, Page 40
Dilution linearity	Accuracy (%bias) Midazolam 150000 pg/mL (Dilution Factor of 5-fold) Precision (%CV) Midazolam 150000 pg/mL (Dilution Factor of 5-fold) Accuracy (%bias) 1-Hydroxymidazolam 150000 pg/mL (Dilution Factor of 5-fold) Precision (%CV) 1-Hydroxymidazolam 150000 pg/mL (Dilution Factor of 5-fold)	 -1.8% 1.9% -3.8% 2.1%	 Table 30, Page 42 Table 30, Page 42 Table 31, Page 43 Table 31, Page 43
Whole blood stability	Difference to Reference (%) Midazolam - 2 hours at room temperature (150 and 2500 pg/mL) 1-Hydroxymidazolam – 2 hours at room temperature (150 and 25000 pg/mL)	 -1.9% and 0.2% 2.6% and 0.9%	 Table 38, Page 49-51 Table 39, Page 51-53

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

表 5.1.6: 3 ヒト血漿中ミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラム分析法 : [redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Benchtop stability	Accuracy (%bias) Midazolam – 24 hours at room temperature (150 and 37500 pg/mL) 1-Hydroxymidazolam – 24 hours at room temperature (150 and 37500 pg/mL)	 -4.7% and -3.9% 1.2% and -0.1%	 Table 32, Page 44 Table 33, Page 45
Extract stability	Accuracy (%bias) Midazolam – 72 hours at 10°C (150 and 37500 pg/mL) 1-Hydroxymidazolam – 72 hours at 10°C (150 and 37500 pg/mL)	 -7.1% and -2.2% -2.1% and -0.9%	 Table 34, Page 46 Table 35, Page 46
Freeze-thaw stability	Accuracy (%bias) Midazolam - 4 freeze-thaw cycles at -20°C ± 5°C between cycles (150 and 37500 pg/mL) 1-Hydroxymidazolam - 4 freeze-thaw cycles at -20°C ± 5°C between cycles (150 and 37500 pg/mL)	 -0.2% and 0.6% -4.0% and -3.9%	 Table 36, Page 47 Table 37, Page 48
Long-term storage	Accuracy (%bias) Midazolam - 359 days at -20°C ± 5°C (150 and 37500 pg/mL) 1-Hydroxymidazolam - 359 days at -20°C ± 5°C (150 and 37500 pg/mL)	 -0.4% and 0.6% 4.6% and 3.3%	 AMD01: Table 9, Page 15 AMD01: Table 10, Page 16
Reinjection reproducibility	N/A		

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

表 5.1.6: 3 ヒト血漿中ミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラム分析法：[redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Stability solution	Difference to Reference (%) Reference substances delivered in solution, concentrations already adjusted for salt content and used as stock solutions Working solution (highest concentration) stability for Midazolam (5000 ng/mL prepared in methanol): at refrigerator (5°C ± 3°C) for 18 days at room temperature for 24 hours Working solution (highest concentration) stability for 1-Hydroxymidazolam (5000 ng/mL prepared in methanol): at refrigerator (5°C ± 3°C) for 18 days at room temperature for 24 hours	 0.7% -0.6% 0.5% -0.7%	 Table 40, Page 54 Table 42, Page 54 Table 41, Page 55 Table 43, Page 56
Recovery	Difference to Reference (%) Midazolam 150 and 37500 pg/mL 1-Hydroxymidazolam 150 and 37500 pg/mL	 98.7% 101.0%	 Table 24, Page 34 Table 26, Page 36
Carry over	No significant carryover was observed.		Table 48-51, Page 62-64
Additional experiments if applicable	N/A		N/A

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

表 5.1.6: 4 ヒト尿中コルチゾール及び 6β-ヒドロキシコルチゾール分析法 : [redacted] 社におけるバリデーション

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Validation Report No. 8261924 [CTD 5.3.1.4-23_n00306237] Validation of a method for the determination of cortisol and 6β-hydroxycortisol in human urine by HPLC with MS/MS detection + Amendment 1 to VR 8261924 (method transfer) [CTD 5.3.1.4-61_n00306238] + Amendment 2 to VR 8261924 (includes long-term stability) [CTD 5.3.1.4-62_n00306253] + Amendment 3 to VR 8261924 (includes long-term stability) [CTD 5.3.1.4-64_n00306265] + Amendment 4 to VR 8261924 (method transfer) [CTD 5.3.1.4-65_n00306266] + Amendment 5 to VR 8261924 (includes long-term stability) [CTD 5.3.1.4-66_n00306267]
Method description	LC-MS/MS urine, liquid-liquid extraction
Materials used for standard calibration curve and concentration	Cortisol: 1.00, 2.00, 5.00, 10.0, 40.0, 160, 340, 400 ng/mL 6β-Hydroxycortisol: 2.50, 5.00, 12.5, 25.0, 100, 400, 850, 1000 ng/mL Calibration standards are prepared in surine. Cortisol (Lot number: 061M1142V, purity: 99%, Molecular weight: 362.46 g/mol, correction factor: 0.990) 6β-Hydroxycortisol (Lot number: 2-JLI-90-1, purity: 98%, Molecular weight: 378.46 g/mol, correction factor 0.980) Cortisol-d4 (Lot number: R502P114, Molecular weight: 366.49 g/mol, purity: 98.6%, correction factor: 0.986) 6β-Hydroxycortisol-d4 (Lot number: 3JLI-153-1, Molecular weight: 382.48 g/mol, purity: 98%, correction factor: 0.980)
Validated assay range	Cortisol: 1.00 - 400 ng/mL 6β-Hydroxycortisol: 2.50 - 1000 ng/mL
Material used for quality controls (QCs) and concentration	Cortisol: 1.00, 3.00, 30.0, 320, 2000 ng/mL 6β-Hydroxycortisol: 2.50, 7.50, 75.0, 800, 5000 ng/mL QC samples are prepared in screened matrix of known concentration/surine, volumes as applicable. Cortisol (Lot number: 061M1142V, purity: 99%, Molecular weight: 362.46 g/mol, correction factor: 0.990) 6β-Hydroxycortisol (Lot number: 2-JLI-90-1, purity: 98%, Molecular weight: 378.46 g/mol, correction factor 0.980) Cortisol-d4 (Lot number: R502P114, Molecular weight: 366.49 g/mol, purity: 98.6%, correction factor: 0.986) 6β-Hydroxycortisol-d4 (Lot number: 3JLI-153-1, Molecular weight: 382.48 g/mol, purity: 98%, correction factor: 0.980)

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

表 5.1.6: 4 ヒト尿中コルチゾール及び 6β-ヒドロキシコルチゾール分析法：[redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Source and lot of reagents	Urine and surine (surrogate matrix) used - details in raw data		
Regression model and weighting	Cortisol: Linear regression $1/x^2$ 6β-Hydroxycortisol: Quadratic regression $1/x^2$		
Validation parameters	Method validation summary		Source location
Standard calibration curve performance	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	Table 7.8, Page 34 Table 7.9, Page 35
	Cortisol cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	-4.8% to 5.0%	Table 7.8, Page 34, Table 7.14, Page 44
	6β-Hydroxycortisol cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	-3.6% to 3.2%	Table 7.9, Page 35 Table 7.15, Page 45
	Cortisol cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤3.7%	Table 7.8, Page 34
	6β-Hydroxycortisol cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤3.0%	Table 7.9, Page 35
Performance of QCs during accuracy and precision runs (including DQC diluted 25-fold)	Cortisol cumulative intra-batch accuracy (%bias)	-8.7% to 2.7%	Table 7.12, Pages 38-40
	6β-Hydroxycortisol cumulative intra-batch accuracy (%bias)	-3.7% to 1.1%	Table 7.13, Pages 41-43
	Cortisol intra-batch %-CV	≤4.4%	Table 7.12, Pages 38-40
	6β-Hydroxycortisol intra-batch %-CV	≤4.7%	Table 7.13, Pages 41-43
	Cortisol cumulative inter-batch accuracy (%bias)	-4.1% to 1.3%	Table 7.12, Pages 38-40
	6β-Hydroxycortisol cumulative inter-batch accuracy (%bias)	-1.3% to -0.3%	Table 7.13, Pages 41-43
	Cortisol inter-batch %-CV	≤5.4%	Table 7.12, Pages 38-40
	6β-Hydroxycortisol inter-batch %-CV	≤4.3%	Table 7.13, Pages 41-43

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

表 5.1.6: 4 ヒト尿中コルチゾール及び 6β-ヒドロキシコルチゾール分析法 : [redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Performance of QCs during accuracy and precision run for method revision	Cortisol cumulative intra-batch accuracy (%accuracy) 6β-Hydroxycortisol cumulative intra-batch accuracy (%accuracy)	98.1% to 104.0% 90.5% to 106.1%	Table 7.14, Page 44 Table 7.15, Page 45
	Cortisol intra-batch %-CV 6β-Hydroxycortisol intra-batch %-CV	≤3.2% ≤2.8%	Table 7.14, Page 44 Table 7.15, Page 45
Qualification	Cortisol automation qualification %bias 6β-Hydroxycortisol automation qualification %bias Cortisol API550 qualification %bias 6β-Hydroxycortisol API550 qualification %bias	0.9% to 6.0% -0.9% to 1.6% 0.3% to 4.3% -10.4% to 6.2%	Table 7.16, Page 46 Table 7.17, Page 47 Table 7.18, Page 48 Table 7.19, Page 49
	Cortisol automation qualification %CV 6β-Hydroxycortisol automation qualification %CV Cortisol API550 qualification %CV 6β-Hydroxycortisol API550 qualification %CV	≤2.2% ≤2.6% ≤4.1% ≤2.1%	Table 7.16, Page 46 Table 7.17, Page 47 Table 7.18, Page 48 Table 7.19, Page 49
Selectivity & matrix factor	Selectivity: Cortisol: cumulative accuracy (%bias): -1.9% to 5.5% 6β-Hydroxycortisol: cumulative accuracy (%bias): -14.3% to 3.8% Matrix factor: Cortisol-d4: All six individual matrixes showed a factor of 1.06 (5.4% CV) in Run 8, 1.00 (1.0% CV) in Run 15, and 0.994 (1.4% CV) in Run 20. 6β-Hydroxycortisol: All six individual matrixes showed a factor of 0.976 (2.0% CV) in Run 8, 0.721 (22.5% CV) in Run 15, and 0.811 (15.2% CV) in Run 20.		Table 7.2, Pages 24-25 Table 7.3, Pages 26-27 Table 7.4, Pages 28-29 Table 7.5, Pages 30-31
Extraction recovery	Cortisol-d4: 91.6% recovery (1.6% CV) 6β-Hydroxycortisol-d4: 82.1% recovery (0.2% CV)		Table 7.22, Page 52 Table 7.23, Page 53

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

表 5.1.6: 4 ヒト尿中コルチゾール及び 6β-ヒドロキシコルチゾール分析法：[redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Interference & specificity	Quantitation of cortisol in the absence of 6β-Hydroxycortisol in human surine: -3.8% bias (1.4% CV)	Table 7.6, Page 32
	Quantitation of 6β-hydroxycortisol in the absence of cortisol in human surine: 1.3% bias (1.4% CV)	Table 7.7, Page 33
	No interference at the retention time of the alternate analyte noted	Figures 9.1 to 9.6, Pages 87-92
Bench-top/process stability	3.00 ng/mL: 1.3% bias, 61.3 ng/mL: -3.8% bias, 320 ng/mL: -5.9% bias (n=6) matrix bench top stability for cortisol in human urine after storage for 25 hours at room temperature	Table 7.42, Page 72
	7.50 ng/mL: -2.0% bias, 353 ng/mL: 3.4% bias, 800 ng/mL: 1.4% bias (n=6) matrix bench top stability for 6β-hydroxycortisol in human urine after storage for 25 hours at room temperature	Table 7.43, Page 73
	LQC: 2.3% bias, HQC: -3.4% bias (n=6) matrix bench top stability for cortisol in human surine after storage for 27 hours at room temperature	Table 7.44, Page 74
	LQC: 1.3% bias, HQC: -2.3% bias (n=6) matrix bench top stability for 6β-hydroxycortisol in human surine after storage for 27 hours at room temperature	Table 7.45, Page 75
	3.00 ng/mL: 5.0% bias, 30.0 ng/mL: 1.0% bias, 320 ng/mL: 1.9% bias (n=6) processed sample stability for cortisol in human urine after storage for 146 hours at 2 to 8°C	Table 7.38, Page 68
	7.31 ng/mL: 10.7% bias, 73.1 ng/mL: -9.8% bias, 798 ng/mL: -13.5% bias (n=6) processed sample stability for 6β-hydroxycortisol in human urine after storage for 146 hours at 2 to 8°C	Table 7.39, Page 69
Processed sample viability	Cortisol in human urine: 108 hours stored at 2 to 8°C: -5.6% to 3.3% bias (≤2.9% CV)	Table 7.40, Page 70
	6β-Hydroxycortisol in human urine: 108 hours stored at 2 to 8°C: -1.2% to 2.1% bias (≤3.6% CV)	Table 7.41, Page 71

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

表 5.1.6: 4 ヒト尿中コルチゾール及び 6β-ヒドロキシコルチゾール分析法 : [redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Freeze-thaw stability	3.00 ng/mL: -2.3% bias, 61.3 ng/mL: -3.1% bias, 320 ng/mL: -5.6% bias (n=6) matrix freeze-thaw stability for cortisol in human urine following five cycles at -10 to -30°C 3.00 ng/mL: -1.0% bias, 61.3 ng/mL: -1.8% bias, 320 ng/mL: -3.1% bias (n=6) matrix freeze-thaw stability for cortisol in human urine following five cycles at -60 to -80°C	Table 7.42, Page 72
	LQC: 4.0% bias, HQC: -1.3% bias (n=6) matrix freeze-thaw stability for cortisol in human surine following five cycles at -10 to -30°C LQC: 5.3% bias, HQC: -2.5% bias (n=6) matrix freeze-thaw stability for cortisol in human surine following five cycles at -60 to -80°C	Table 7.44, Page 74
	7.50 ng/mL: -2.1% bias, 353 ng/mL: 0.8% bias, 800 ng/mL -1.4% bias (n=6) matrix freeze-thaw stability for 6β-hydroxycortisol in human urine following five cycles at -10 to -30°C 7.50 ng/mL: -2.4% bias, 353 ng/mL: 1.4% bias, 800 ng/mL: 0.5% bias (n=6) matrix freeze-thaw stability for 6β-hydroxycortisol in human urine following five cycles at -60 to -80°C	Table 7.43, Page 73
	LQC: -3.9% bias, HQC: 0.6% bias (n=6) matrix freeze-thaw stability for 6β-hydroxycortisol in human surine following five cycles at -10 to -30°C LQC: -3.3% bias, HQC: -1.4% bias (n=6) matrix freeze-thaw stability for 6β-hydroxycortisol in human surine following five cycles at -60 to -80°C	Table 7.45, Page 75

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

表 5.1.6: 4 ヒト尿中コルチゾール及び 6β-ヒドロキシコルチゾール分析法：[redacted] 社におけるバリデーション（続き）

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

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

表 5.1.6: 4 ヒト尿中コルチゾール及び 6β-ヒドロキシコルチゾール分析法：[redacted] 社におけるバリデーション（続き）

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

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

表 5.1.6: 4 ヒト尿中コルチゾール及び 6β-ヒドロキシコルチゾール分析法 : [redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Solution stability (continued)	(200000 ng/mL prepared in Acetonitrile: water (50:50)): 6 hours stored at room temperature 176 days stored at 2 to 8°C Cortisol-d4 primary solution stability (100 µg/mL prepared in Acetonitrile: water (50:50)): 6 hours stored at room temperature 6β-Hydroxycortisol-d4 primary solution stability (100 µg/mL prepared in Acetonitrile: water (50:50)): 6 hours stored at room temperature	 Table 7.31, Page 61 Table 7.37, Page 67 Table 7.26, Page 56 Table 7.27, Page 57

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

表 5.1.6: 5 ヒト尿中コルチゾール及び 6β-ヒドロキシコルチゾール分析法（amendment 01）：[redacted] 社におけるバリデーション

Bioanalytical method validation report name and hyperlink	Validation of a method for the determination of cortisol and 6β-hydroxycortisol in human urine by HPLC with MS/MS detection Amend1 to VR 8261924 [CTD 5.3.1.4-61_n00306238]		
Changes in method	Method transfer to [redacted] Shanghai		
Materials used for standard calibration curve and concentration	Cortisol (Lot number: 14224000, purity: 99.5%, Molecular weight: 362.5 g/mol, correction factor: 0.994) 6β-Hydroxycortisol (Lot number: 2-JLI-90-1, purity: 98% Molecular weight: 378.46 g/mol, correction factor 0.98) Cortisol-d4 (Lot number: 5-KSS-11-4, Molecular weight: 366.48 g/mol, purity: 98%, correction factor: 0.98) 6β-Hydroxycortisol-d4 (Lot number: 2-JLI-167-3, Molecular weight: 382.48 g/mol, purity: 98%, correction factor: 0.980)		
New validated assay range if any	Same range as in main validation		
Validation parameters	Method validation summary		Source location
Standard calibration curve performance	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	Table 7.2, Page 16, Table 7.3, Page 17
Standard calibration curve performance	Cortisol cumulative accuracy (% bias) in standard calibrators from LLOQ to ULOQ	-4.6% to 3.0%	Table 7.2, Page 16
	6β-Hydroxycortisol cumulative accuracy (% bias) in standard calibrators from LLOQ to ULOQ	-1.4% to 1.0%	Table 7.3, Page 17
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cortisol cumulative intra-batch accuracy (%bias)	1.7% to 17.0%	Table 7.6, Page 20
	6β-Hydroxycortisol cumulative intra-batch accuracy (%bias)	-4.4% to 14.4%	Table 7.7, Page 22
	Cortisol intra-batch %-CV	≤14.9%	Table 7.6, Page 20
	6β-Hydroxycortisol intra-batch %-CV	≤13.4%	Table 7.7, Page 22
	Cortisol cumulative inter-batch accuracy (%bias)	5.3% to 11.0%	Table 7.6, Page 20
	6β-Hydroxycortisol cumulative inter-batch accuracy (%bias)	-15.0% to 8.8%	Table 7.7, Page 22

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

表 5.1.6: 5 ヒト尿中コルチゾール及び 6β-ヒドロキシコルチゾール分析法（amendment 01）：[redacted] 社におけるバリデーション

（続き）

Performance of QCs during accuracy and precision runs (continued)	Cortisol inter-batch %-CV 6β-Hydroxycortisol inter-batch %-CV	≤10.9% ≤19.1%	Table 7.6, Page 20 Table 7.7, Page 22
Dilution linearity	Cortisol 7.5% bias at 2000 ng/mL (25-fold dilution) 6β-Hydroxycortisol 3.0% bias at 5000 ng/mL (25-fold dilution)		Table 7.8, Page 24 Table 7.9, Page 25
Interference & specificity	No interference noted		Figures 9.1 to 9.4, Pages 35 to 38
Carryover	No significant interference peaks (>20% LLOQ) were observed in the retention windows of cortisol, 6β-hydroxycortisol, or internal standard in the carryover blank surine samples in the reported analytical runs.		

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

表 5.1.6: 6 ヒト尿中コルチゾール及び 6β-ヒドロキシコルチゾール分析法（amendment 02）：[redacted] 社におけるバリデーション

Bioanalytical method validation report name and hyperlink	Validation of a method for the determination of cortisol and 6β-hydroxycortisol in human urine by HPLC with MS/MS detection Amend2 to VR 8261924 [CTD 5.3.1.4-62_n00306253], [CTD 5.3.1.4-63_n00306264]		
Changes in method	Additional matrix frozen stability assessments		
Materials used for standard calibration curve and concentration	Cortisol (Lot number: 061M1142V, purity: 99%, Molecular weight: 362.46 g/mol, correction factor: 0.990) 6β-Hydroxycortisol (Lot number: 2-JLI-90-1, purity: 98%, Molecular weight: 378.46 g/mol, correction factor 0.980) Cortisol-d4 (Lot number: R502P114, Molecular weight: 366.49 g/mol, purity: 98.6%, correction factor: 0.986) 6β-Hydroxycortisol-d4 (Lot number: 3JLI-153-1, Molecular weight: 382.48 g/mol, purity: 98%, correction factor: 0.980)		
New validated assay range if any	Same range as in main validation		
Validation parameters	Method validation summary		Source location
Standard calibration curve performance	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	Table 7.4, Page 16
Performance of QCs during validation runs	Cortisol cumulative accuracy (% bias) in QCs 6β-Hydroxycortisol cumulative accuracy (% bias) in QCs	-3.5% to 4.0% -8.3% to 4.3%	Table 7.6, Page 17 Table 7.7, Page 17
Long-term storage	3.00 ng/mL: 1.3% bias, 61.3 ng/mL: -12.1% bias, 320 ng/mL: -1.6% bias, 2000 ng/mL: -2.0% bias (n=6) matrix frozen storage stability for cortisol in human urine following storage for 368 days at -10 to -30°C 3.00 ng/mL: -2.3% bias, 61.3 ng/mL: -10.8% bias, 320 ng/mL: -1.9% bias, 2000 ng/mL: 0.5% bias (n=6) matrix frozen storage stability for cortisol in human urine following storage for 368 days at -60 to -80°C		Table 7.8, Pages 18-19

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

表 5.1.6: 6 ヒト尿中コルチゾール及び 6β-ヒドロキシコルチゾール分析法（amendment 02）：[redacted] 社におけるバリデーション

（続き）

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

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

表 5.1.6: 7 ヒト尿中コルチゾール及び 6β-ヒドロキシコルチゾール分析法（amendment 03）：[redacted] 社におけるバリデーション

Bioanalytical method validation report name and hyperlink	Validation of a method for the determination of cortisol and 6β-hydroxycortisol in human urine by HPLC with MS/MS detection Amendment 3 to VR 8261924 [CTD 5.3.1.4-64_n00306265]		
Changes in method	Additional matrix frozen stability assessments		
Materials used for standard calibration curve and concentration	Cortisol (Lot number: 061M1142V, purity: 99%, Molecular weight: 362.46 g/mol, correction factor: 0.990) 6β-Hydroxycortisol (Lot number: 2-JLI-90-1, purity: 98%, Molecular weight: 378.46 g/mol, correction factor 0.980) Cortisol-d4 (Lot number: R502P114, Molecular weight: 366.49 g/mol, purity: 98.6%, correction factor: 0.986) 6β-Hydroxycortisol-d4 (Lot number: 3JLI-153-1, Molecular weight: 382.48 g/mol, purity: 98%, correction factor: 0.980)		
New validated assay range if any	Same range as in main validation		
Validation parameters	Method validation summary		Source location
Standard calibration curve performance	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	Table 6.2, Page 15 Table 6.3, Page 16
Standard calibration curve performance	Cortisol cumulative accuracy (% bias) in standard calibrators from LLOQ to ULOQ	-5.5% to 3.3%	Table 6.2, Page 15
	6β-Hydroxycortisol cumulative accuracy (% bias) in standard calibrators from LLOQ to ULOQ	-2.5% to 2.0%	Table 6.3, Page 16
Performance of QCs during validation runs	Cortisol cumulative accuracy (% bias) in QCs	-1.7% to 2.5%	Table 6.2, Page 15
	6β-Hydroxycortisol cumulative accuracy (% bias) in QCs	-3.9% to 4.1%	Table 6.3, Page 16

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

表 5.1.6: 7 ヒト尿中コルチゾール及び 6β-ヒドロキシコルチゾール分析法（amendment 03）：[redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Long-term storage	3.00 ng/mL: 1.0% bias, 13.7 ng/mL: -0.7% bias, 320 ng/mL: 1.9% bias, 2000 ng/mL: 1.5% bias (n=6) matrix frozen storage stability for cortisol in human urine following storage for 224 days at -10 to -30°C 3.00 ng/mL: -1.7% bias, 13.7 ng/mL: 0.0% bias, 320 ng/mL: 2.5% bias, 2000 ng/mL: 2.0% bias (n=6) matrix frozen storage stability for cortisol in human urine following storage for 224 days at -60 to -80°C 7.28 ng/mL: 7.0% bias, 158 ng/mL: 1.9% bias, 795 ng/mL: 5.9% bias, 5000 ng/mL: -3.4% bias (n=6) matrix frozen storage stability for 6β-hydroxycortisol in human urine following storage for 224 days at -10 to -30°C 7.28 ng/mL: 8.2% bias, 158 ng/mL: 3.8% bias, 795 ng/mL: 8.6% bias, 5000 ng/mL: -2.6% bias (n=6) matrix frozen storage stability for 6β-hydroxycortisol in human urine following storage for 224 days at -60 to -80°C	Table 6.4, Page 17 Table 6.5, Page 18
Interference & specificity	No significant interference peaks	
Carryover	No significant interference peaks	

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

表 5.1.6: 8 ヒト尿中コルチゾール及び 6β-ヒドロキシコルチゾール分析法（amendment 04）：[redacted] 社におけるバリデーション

Bioanalytical method validation report name and hyperlink	Validation of a method for the determination of cortisol and 6-beta-hydroxycortisol in human urine using liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection Amend4 to VR 8261924 [CTD 5.3.1.4-65_n00306266]		
Changes in method	Method transfer to [redacted]		
Materials used for standard calibration curve and concentration	Cortisol (Lot number: FN06151801, purity: 100%, Molecular weight: 362.46 g/mol, correction factor: 1.00) 6β-Hydroxycortisol (Lot number: 5-YMK-137-2, purity: 96%, Molecular weight: 378.46 g/mol, correction factor 0.960) Cortisol-d4 (Lot number: FN05141906, Molecular weight: 366.48 g/mol, purity: 100%, correction factor: 1.00) 6β-Hydroxycortisol-d4 (Lot number: J1121, Molecular weight: 382.48 g/mol, purity: 99.14%, correction factor: 0.991)		
New validated assay range if any	Same range as in main validation		
Validation parameters	Method validation summary		Source location
Standard calibration curve performance	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	Table 6.2-6.3, Page 27
Standard calibration curve performance	Cortisol cumulative accuracy (% bias) in standard calibrators from LLOQ to ULOQ	-4.4% to 5.3%	Table 6.2, Page 27
	6β-Hydroxycortisol cumulative accuracy (% bias) in standard calibrators from LLOQ to ULOQ	-1.6% to 3.0%	Table 6.3, Page 27
	Cortisol cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤3.8%	Table 6.2, Page 27
	6β-Hydroxycortisol cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤3.4%	Table 6.3, Page 27

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

表 5.1.6: 8 ヒト尿中コルチゾール及び 6β-ヒドロキシコルチゾール分析法（amendment 04）：[redacted] 社におけるバリデーション

（続き）

Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cortisol cumulative intra-batch accuracy (%bias) 6β-Hydroxycortisol cumulative intra-batch accuracy (%bias)	1.5% to 6.9% -3.6% to 7.2%	Table 6.6, Page 29 Table 6.7, Page 30
	Cortisol cumulative intra-batch % CV 6β-Hydroxycortisol cumulative intra- batch % CV	≤7.7% ≤8.8%	Table 6.6, Page 29 Table 6.7, Page 30
Performance of QCs during additional validation runs (statistics for LQC and HQC only, six replicates, duplicate run acceptance QC meet criteria)	Cortisol cumulative intra-batch accuracy (%bias) 6β-Hydroxycortisol cumulative intra-batch accuracy (%bias)	0.3% to 3.3% 0.4% to 5.7%	Table 6.10, Page 35 Table 6.11, Page 36
	Cortisol cumulative intra-batch % CV 6β-Hydroxycortisol cumulative intra- batch % CV	≤3.0% ≤4.5%	Table 6.10, Page 35 Table 6.11, Page 36
Process stability	LQC: 1.3% bias, HQC: -4.7% bias (n=6) processed sample stability for cortisol in human urine after storage for 190 hours at 2 to 8°C LQC: 6.3% bias, HQC: 3.0% bias (n=6) processed sample stability for 6β-hydroxycortisol in human urine after storage for 190 hours at 2 to 8°C		Table 6.12, Page 37 Table 6.13, Page 37
Selectivity & matrix effect	Selectivity: The endogenous concentration of all six individual matrices tested was calculated and each individual was spiked with analytes to the HQC sample concentration to generate the HNQC (high native QC). Cortisol HNQC: 4.3% overall bias 6β-Hydroxycortisol HNQC: -1.5% overall bias All six individual matrices tested demonstrated lack of significant interference (≤5.0% of ISTD response in the control zero sample) in the chromatographic regions of the ISTD.		Table 6.14, Page 38, Table 6.15, Page 38 Table 6.16, Page 39 Table 6.17, Page 39 Figure 7.7, Page 48 Figure 7.12, Page 53

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

表 5.1.6: 8 ヒト尿中コルチゾール及び 6β-ヒドロキシコルチゾール分析法（amendment 04）：[redacted] 社におけるバリデーション

（続き）

Solution stability	Cortisol-d4 internal standard working solution stability stored at room temperature for 24 hours (200 ng/mL prepared in acetonitrile: water (50:50)): %Difference from control: -2.1% (CV: 1.6%) 6β-Hydroxycortisol-d4 internal standard working solution stability stored at room temperature for 24 hours (2000 ng/mL prepared in acetonitrile: water (50:50)): %Difference from control: -0.5% (CV: 2.0%)	Table 6.18, Page 40 Table 6.19, Page 40
Interference & specificity	No significant interference peaks	Section 5.2, Page 23
Carryover	No significant interference peaks	Section 4.8, Page 21

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

表 5.1.6: 9 ヒト尿中コルチゾール及び 6β-ヒドロキシコルチゾール分析法（amendment 05）：[redacted] 社におけるバリデーション

Bioanalytical method validation report name and hyperlink	Validation of a method for the determination of cortisol and 6β-hydroxy cortisol in human urine by HPLC with MS/MS detection Amendment 5 to VR 8261924 [CTD 5.3.1.4-66_n00306267]		
Changes in method	Additional matrix frozen stability assessments		
Materials used for standard calibration curve and concentration	Cortisol (Lot number: 20-ANR-93-1, purity: 98%, Molecular weight: 362.4 g/mol, correction factor: 0.980) 6β-Hydroxycortisol (Lot number: 5-YMK-137-2, purity: 98%, Molecular weight: 378.46 g/mol, correction factor 0.980) Cortisol-d4 (Lot number: 5-KSS-11-4, Molecular weight: 366.48 g/mol, purity: 98%, correction factor: 0.980) 6β-Hydroxycortisol-d4 (Lot number: 1-JMR-119-2, Molecular weight: 382.48 g/mol, purity: 95%, correction factor: 0.950)		
New validated assay range if any	Same range as in main validation		
Validation parameters	Method validation summary		Source location
Standard calibration curve performance	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	Table 6.2, Page 17 Table 6.3, Page 18
Standard calibration curve performance	Cortisol cumulative accuracy (% bias) in standard calibrators from LLOQ to ULOQ 6β-Hydroxycortisol cumulative accuracy (% bias) in standard calibrators from LLOQ to ULOQ	-7.8% to 8.3% -4.0% to 4.0%	Table 6.2, Page 17 Table 6.3, Page 18
Performance of QCs during validation runs	Cortisol cumulative accuracy (% bias) in QCs 6β-Hydroxycortisol cumulative accuracy (% bias) in QCs	-7.6% to 1.0% -8.3% to 1.2%	Table 6.6, Page 21 Table 6.7, Page 22

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

表 5.1.6: 9 ヒト尿中コルチゾール及び 6β-ヒドロキシコルチゾール分析法（amendment 05）：[redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Long-term storage	3.00 ng/mL: -4.0% bias, 30.0 ng/mL: -5.0% bias, 320 ng/mL: -5.6% bias, 2000 ng/mL: -4.4% bias (n=6) matrix frozen storage stability for cortisol in human urine following storage for 716 days at -10 to -30°C 13.2 ng/mL: -6.1% bias (n=6) matrix frozen storage stability for cortisol in human urine following storage for 435 days at -10 to -30°C 7.50 ng/mL: -7.9% bias, 75.0 ng/mL: -13.3% bias, 800 ng/mL: -20.3% bias, 5000 ng/mL: -10.2% bias (n=6) matrix frozen storage stability for 6β-hydroxycortisol in human urine following storage for 716 days at -10 to -30°C 94.2 ng/mL: -4.5% bias (n=6) matrix frozen storage stability for 6β-hydroxycortisol in human urine following storage for 435days at -10 to -30°C	Table 6.8, Page 23 Table 6.9, Page 24
Interference & specificity	No significant interference peaks	
Carryover	No significant interference peaks	

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

表 5.1.6: 10 ヒト血漿中ニンテダニブ分析法：[redacted] 社におけるパーシャルバリデーション

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Revalidation of an LC-MS/MS method for the exclusive determination of BIBF 1120 BS in human K_3-EDTA plasma; Assay No. N-A-BIO-15-173 [CTD 5.3.1.4-25_n00252445] Revalidation of an LC-MS/MS method for the determination of BIBF 1120, BIBF 1202 and BIBF 1202 glucuronide in human K_3-EDTA plasma with a lowered calibration range; Assay No. N-A-BIO-12-206 [CTD 5.3.1.4-67_n00233298] Amendment 03 of TA270 for long-term stability [CTD 5.3.1.4-68_n00237736]		
Method description	Solid phase extraction followed by HPLC with tandem mass spectrometric detection		
Materials used for standard calibration curve and concentration	Pools of blank human K_3-EDTA plasma BIBF 1120 BS: 0.0500, 0.100, 0.500, 2.00, 10.0, 25.0, 45.0, and 50.0 ng/mL		
Validated assay range	BIBF 1120 BS: 0.0500 – 50.0 ng/mL		
Material used for quality controls (QCs) and concentration	Pools of blank human K_3-EDTA plasma BIBF 1120 BS: 0.0500, 0.150, 5.00, 40.0, and 400 ng/mL		
Source and lot of reagents	BIBF 1120 ES Batch 0005, retest date: [redacted]-20[redacted] (used in N-A-BIO-15-173) D8-BIBF 1120 ES (internal standard) Batch AGS 325/10, retest date: [redacted]-20[redacted] (used in N-A-BIO-15-173)		
Regression model and weighting	All calibration curves were fitted with a linear 1/x2 weighting.		
Validation parameters	Method validation summary		Source location
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ BIBF 1120 BS (0.0500 – 50.0 ng/mL)	8 standards	N-A-BIO-15-173 Appendix I, Page 28
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ BIBF 1120 BS (0.0500 – 50.0 ng/mL)	-1.9% to 2.6%	N-A-BIO-15-173 Appendix I, Page 28
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ BIBF 1120 BS (0.0500 – 50.0 ng/mL)	≤2.6%	N-A-BIO-15-173 Appendix I, Page 28

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

表 5.1.6: 10 ヒト血漿中ニンテダニブ分析法：[redacted] 社におけるパーシャルバリデーション（続き）

Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) in 4 QCs BIBF 1120 BS (0.0500, 0.150, 5.00, and 40.0 ng/mL)	-1.5% to 3.5%	N-A-BIO-15-173 Table 11, Page 24
	Inter-batch %CV BIBF 1120 BS (0.0500, 0.150, 5.00, 40.0 and 400 ng/mL)	≤10.2%	N-A-BIO-15-173 Table 11, Page 24
Selectivity & matrix effect	Selectivity, 6 lots tested BIBF 1120 BS D8-BIBF 1120 BS Matrix Factor, 6 lots tested, ISTD normalized Matrix Factor BIBF 1120 BS 0.150 and 40.0 ng/mL	 passed passed 0.9412 and 0.9414 CV 11.9% and 12.2%	 N-A-BIO-12-206 Section 6.4, Page 33 N-A-BIO-12-206 Appendix II, Page 84
Interference & specificity	BIBF 1120 BS and D8-BIBF 1120 BS against Pirfenidone and BI 1015550	no significant interference noted	1305-0034 [CTD 5.3.1.4-54_c43361126]/ N-U-BIO-23-143B Table 8: 9, Page 40
Haemolysis effect	N/A	N/A	N/A
Lipaemic effect	N/A	N/A	N/A
Dilution linearity	Accuracy (%bias) BIBF 1120 BS 400 ng/mL (dilution factor of 10-fold) Precision (%CV) BIBF 1120 BS 400 ng/mL (dilution factor of 10-fold)	 -11.2% 1.7%	N-A-BIO-15-173 Table 12, Page 25 N-A-BIO-15-173 Table 12, Page 25
Whole blood stability	N/A	N/A	N/A
Benchtop stability	Accuracy (%bias) BIBF 1120 BS - 24 hours at ambient temperature (0.150 and 40.0 ng/mL)	8.5% and -4.1%	N-A-BIO-12-206 Table 6.3.1: 1 Page 31

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

表 5.1.6: 10 ヒト血漿中ニンテダニブ分析法：[redacted] 社におけるパーシャルバリデーション（続き）

Extract stability	Accuracy (%bias) BIBF 1120 BS - 144 hours at 10°C (0.150 and 40.0 ng/mL)	11.7% and 13.3%	N-A-BIO-12-206 Table 6.3.2: 2, Page 33
Freeze-thaw stability	Accuracy (%bias) BIBF 1120 BS - 3 freeze-thaw cycles at -20°C ± 5°C between cycles (0.150 and 40.0 ng/mL)	14.6% and 11.8%	N-A-BIO-12-206 Table 6.3.1: 3, Page 32
Long-term storage	Accuracy (%bias) BIBF 1120 BS - 384 days at -20°C±5°C (1.25 and 400 ng/mL)	0.74% and -0.18%	TA270 Amendment 3: Table 3.1: 1, Page 9
Reinjection reproducibility	N/A	N/A	N/A
Stability solution	Difference to reference (%) BIBF 1120 BS stock solution (100 ng/µL) in acetonitrile/water (30/70, v/v) - 250 days at 5°C	stable	N-A-BIO-12-206 Section 5.4, Page 25
Recovery	Difference to reference (%) BIBF 1120 BS 0.150, 5.00 and 40.0 ng/mL	70.1%, 71.5% and 71.6%	N-A-BIO-12-206 Table 6.5: 1, Page 34
Carryover	BIBF 1120 BS carryover determined was 163% in the first blank sample after ULOQ and 55.2% in the second blank sample after ULOQ.		N-A-BIO-12-206 Appendix II, Page 87
Additional experiments if applicable	N/A		N/A

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

表 5.1.6: 11 ヒト血漿中ピルフェニドン分析法：[redacted] 社におけるバリデーション

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Development and full validation of an LC-MS/MS method for the determination of pirfenidone in human K_2-EDTA plasma; Assay No. N-X-BIO-23-004 [CTD 5.3.1.4-24_n00306094] Amendment 01 for long-term stability [CTD 5.3.1.4-69_n00312580]		
Method description	Protein precipitation followed by HPLC with tandem mass spectrometric detection		
Materials used for standard calibration curve and concentration	Pools of blank human K_2-EDTA plasma Pirfenidone: 100, 200, 500, 2500, 5000, 15000, 45000, and 50000 ng/mL		
Validated assay range	Pirfenidone: 100 – 50000 ng/mL		
Material used for quality controls (QCs) and concentration	Pools of blank human K_2-EDTA plasma Pirfenidone: 100, 300, 2000, 25000, and 40000 ng/mL		
Source and lot of reagents	Pirfenidone Batch 20-ANR-98-1, retest date: [redacted]-20[redacted] [$^2H_5$]pirfenidone Batch 17-WG-177-2, retest date: N/A		
Regression model and weighting	All calibration curves were fitted with a linear 1/x2 weighting.		
Validation parameters	Method validation summary		Source location
Standard calibration curve performance over all runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ Pirfenidone (100 – 50000 ng/mL)	8 standards	Table 15, Page 27
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ Pirfenidone (100 – 50000 ng/mL)	-2.8% to 2.0%	Table 15, Page 27
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ Pirfenidone (100 – 50000 ng/mL)	≤3.2%	Table 15, Page 27

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

表 5.1.6: 11 ヒト血漿中ピルフェニドン分析法：[redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) in 5 QCs Pirfenidone QCs at 100, 300, 2000, 25000, and 40000 ng/mL	0.7% to 2.0%	Table 18, Page 30
	Inter-batch %CV Pirfenidone QCs at 100, 300, 2000, 25000, and 40000 ng/mL	≤5.2%	Table 18, Page 30
Selectivity & matrix effect	Selectivity, 8 lots tested Pirfenidone [$^{2}H_{5}$]pirfenidone Matrix effect, 8 lots tested Pirfenidone 300 ng/mL Pirfenidone 40000 ng/mL	 passed passed (%bias) 2.7% – 6.3% %CV 0.3% – 3.8% (%bias) -1.5% – 5.8% %CV 1.4% – 2.2%	 Table 21, Page 32 Table 22, Page 32 Table 35, Page 41
Interference & specificity	Pirfenidone and [$^{2}H_{5}$]pirfenidone against BIBF 1120 BS and BI 1015550	no significant interference noted	1305-0034 [CTD 5.3.1.4-54_c43361126]/ N-U-BIO-23-143A Table 8: 9, Page 34
Haemolysis effect	Accuracy (%bias) Pirfenidone 300 and 40000 ng/mL	no haemolytic effect noted 4.7% and 1.3%	Table 35, Page 41
Lipemic effect	Accuracy (%bias) Pirfenidone 300 and 40000 ng/mL	no lipaemic effect noted 2.7% and 3.3%	Table 35, Page 41
Dilution linearity	Accuracy (%bias) Pirfenidone 400000 ng/mL (dilution factor of 10-fold) Precision (%CV) Pirfenidone 400000 ng/mL (dilution factor of 10-fold)	 0.8% 1.9%	 Table 17, Page 29 Table 17, Page 29

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

表 5.1.6: 11 ヒト血漿中ピルフェニドン分析法：[redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Whole blood stability	Difference to reference (%) Pirfenidone - 2 hours at ambient temperature (300 and 25000 ng/mL)	0.8% and 0.0%	Table 27, Page 36
Benchtop stability	Accuracy (%bias) Pirfenidone – 24.1 hours at ambient temperature (300 and 40000 ng/mL)	5.7% and 1.3%	Table 28, Page 36
Extract stability	Accuracy (%bias) Pirfenidone – 216.7 hours at 10°C (300 and 40000 ng/mL)	7.7% and 6.5%	Table 30, Page 37
Freeze-thaw stability	Accuracy (%bias) Pirfenidone - 4 freeze-thaw cycles at -20°C±5°C between cycles (300 and 40000 ng/mL)	6.3% and 2.8%	Table 29, Page 37
Long-term storage	Accuracy (%bias) Pirfenidone - 385 days at -20°C±5°C (300 and 40000 ng/mL)	3.7% and -1.5%	Amendment 1: Table 6, Page 14
Reinjection reproducibility	Accuracy (%bias) Pirfenidone 300, 2000, 25000, and 40000 ng/mL	-1.3%, -1.5%, -0.4%, and 0.5%	Table 25, Page 34
Stability solution	Difference to reference (%) Pirfenidone stock solution (8000 µg/mL) in DMF – 24.2 hours at room temperature	-3.5%	Table 32, Page 38
	Pirfenidone stock solution (8000 µg/mL) in DMF – 68.8 days at 5°C±3°C	0.8%	Table 32, Page 38
	[$^{2}H_{5}$]pirfenidone stock solution (500 µg/mL) in DMF	N/A	N/A
Recovery	Difference to reference (%) Pirfenidone 300, 2000, and 40000 ng/mL	90.2%, 91.1%, and 90.1%	Table 33, Page 39

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

表 5.1.6: 11 ヒト血漿中ピルフェニドン分析法：[redacted]社におけるバリデーション（続き）

Carryover	Pirfenidone: carryover determined was ≤4.9% in the first blank sample after ULOQ.	Table 23, Page 33
Additional experiments if applicable	N/A	N/A

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

表 5.1.6: 12 ヒト血漿中ボセンタン分析法：[redacted] 社におけるバリデーション

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Validation of an LC-MS/MS method for the determination of Bosentan in human EDTA plasma; Assay No. N-A-BIO-15-139 [CTD 5.3.1.4-83_n00248981] Amendment 01 for LTS and stability solutions [CTD 5.3.1.4-84_n00253899] Amendment 02 for ICH M10 adaption [CTD 5.3.1.4-85_206893_11371844]		
Method description	Supported liquid extraction followed by UPLC with tandem mass spectrometric detection		
Materials used for standard calibration curve and concentration	Pools of blank human K_3-EDTA plasma Bosentan: 0.400, 0.800, 4.00, 10.0, 50.0, 100, 500, 1250, 1600 ng/mL		
Validated assay range	Bosentan: 0.400 – 1600 ng/mL		
Material used for quality controls (QCs) and concentration	Pools of blank human K_3-EDTA plasma Bosentan: 0.400, 1.20, 800, 1200 and 3000 ng/mL		
Source and lot of reagents	Bosentan TRC, Batch:14-SSR-138-1, Retest Date: [redacted]-20[redacted] TRC, Batch: 15-XJZ-51-1, Retest Date: [redacted]-20[redacted] [$^2H_4$]Bosentan TRC, Batch 6-XAL-5-1, Retest Date: [redacted]-20[redacted] TRC, Batch 11-ZCA-64-4, Retest Date: [redacted]-20[redacted] (not considered)		
Regression model and weighting	All calibration curves were fitted with a linear $1/x^2$ weighting.		
Validation parameters	Method validation summary		Source location
Standard calibration curve performance over all runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ (0.400 – 1600 ng/mL)	9 standards	Table 32, Page 25 (Main report N-A-BIO-15-139)
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ (0.400 – 1600 ng/mL)	-4.0 to 2.6%	Table 32, Page 25 (Main report N-A-BIO-15-139)
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ (0.400 – 1600 ng/mL)	≤ 7.4%	Table 32, Page 25 (Main report N-A-BIO-15-139)

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

表 5.1.6: 12 ヒト血漿中ボセンタン分析法：[redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) in 4 QCs QCs at 0.400, 1.20, 800 and 1200 ng/mL	-2.5 to 4.5%	Table 31, Page 24 (Main report N-A-BIO-15-139)
	Inter-batch %CV QCs at 0.400, 1.20, 800 and 1200 ng/mL	≤ 13.1%	Table 31, Page 24 (Main report N-A-BIO-15-139)
Selectivity & matrix effect	Selectivity pooled and individual (10 lots tested) Bosentan [$^{2}H_{4}$]Bosentan Matrix Factor,10 lots tested, ISTD normalized Matrix Factor 1.20 and 1200 ng/mL Matrix effect, 6 lots tested, Low VS: 1.20 ng/mL Accuracy (% bias): Precision: High VS: 1200 ng/mL Accuracy (% bias): Precision:	 passed passed 0.9840 and 1.0009 %CV 3.6 and 1.0 -10.8% - 4.2% %CV 2.7 – 7.3 -5.0% – -3.3% %CV 0.6 – 2.6	 Section 3.8 (Main report N-A-BIO-15-139) Table 35, Page 30 (Main report N-A-BIO-15-139) Table 19, Page 25
Interference & specificity	N/A		

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

表 5.1.6: 12 ヒト血漿中ボセンタン分析法：[redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Hemolysis effect	Matrix effect, 1 lot tested Accuracy (%bias) Low VS:1.20 ng/mL Accuracy (% bias): Precision: High VS: 1200 ng/mL Accuracy (% bias): Precision:	 -11.7% %CV 1.5 -5.8% %CV 1.4	Table 19, Page 25
Lipemic effect	Matrix effect, 1 lot tested, Accuracy (%bias) Low VS: 1.20 ng/mL Accuracy (% bias): Precision: High VS: 1200 ng/mL Accuracy (% bias): Precision:	 -7.5% %CV 1.6 -0.8% %CV 1.5	Table 19, Page 25

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

表 5.1.6: 12 ヒト血漿中ボセンタン分析法：[redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Dilution linearity	Intra-run Accuracy (bias) (%) 3000 ng/mL (Dilution Factor of 5-fold) Precision (%CV) 3000 ng/mL (Dilution Factor of 5-fold) Inter-run Accuracy (bias) (% 3000 ng/mL (Dilution Factor of 5-fold) Precision (%CV) 3000 ng/mL (Dilution Factor of 5-fold)	 6.3 2.7 0.9 4.4	 Table 36, Page 31 (Main report N-A-BIO-15-139) Table 37, Page 31 (Main report N-A-BIO-15-139)
Whole blood stability	Difference to Reference (%) 3 hours at ambient temperature, 3 individuals: 1.20 ng/mL 800 ng/mL 3 hours in ice water, 3 individuals: 1.20 ng/mL 800 ng/mL	 -4.2 to -1.4 -4.5 to 3.6 -15.3[a] to 3.0 -4.1 to 0.0	 Table 45, Page 43 (Main report N-A-BIO-15-139) Table 46, Page 44 (Main report N-A-BIO-15-139)
Benchtop stability	Accuracy (%bias) 24 hours at ambient temperature (1.20 and 1200 ng/mL)	 -7.1 and -11.4	 Table 38, Page 34 (Main report N-A-BIO-15-139)

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

表 5.1.6: 12 ヒト血漿中ボセンタン分析法：[redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Extract stability	Accuracy (%bias)		
	4 days at ambient temperature (1.20 and 1200 ng/mL)	-3.2 and -5.2	Table 41, Page 38 (Main report N-A-BIO-15-139)
	4 days at 10°C (autosampler) (1.20 and 1200 ng/mL)	-3.1 and -4.1	Table 42, Page 39 (Main report N-A-BIO-15-139)
	4 days at 5°C ± 3°C (1.20 and 1200 ng/mL)	-1.9 and -5.1	Table 43, Page 40 (Main report N-A-BIO-15-139)
Freeze-thaw stability	Accuracy (%bias)		
	3 F/T cycles at -20°C ± 5°C between cycles (1.20 and 1200 ng/mL)	-12.4 and -9.1	Table 44, Page 41 (Main report N-A-BIO-15-139)
Long-term storage	Accuracy (%bias)		
	361 days at -20°C ± 5°C (1.20 and 1200 ng/mL)	-14.3 and -9.3	Table 2, Page 3 (N-A-BIO-15-139_Amd01)
	361 days at -75°C ± 15°C (1.20 and 1200 ng/mL)	-6.3 and -7.4	Table 3, Page 5 (N-A-BIO-15-139_Amd01)
Reinjection reproducibility	Accuracy (%bias)		
	1.20, 30.0, 800 and 1200 ng/mL	0.0, -3.7, -2.1 and -2.5	Table 18, Page 24

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

表 5.1.6: 12 ヒト血漿中ボセンタン分析法：[redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Stability solution	Difference to Reference (%) Bosentan (1000 µg/mL) in methanol – 6 hours at room temperature 96 days at 5°C ± 3°C	 -0.1 0.0	 Table 48, Page 46 (Main report N-A-BIO-15-139) Table 4, Page 6 (N-A-BIO-15-139_Amd01)
Recovery	Difference to Reference (%) 1.20, 800 and 1200 ng/mL	 93.2, 91.8 and 91.3	 Table 33, Page 27 (Main report N-A-BIO-15-139)
Carry over	A carryover was detected in the first blank following ULOQ. Therefore, one wash blank has to be inserted after high concentrated samples.		Section 3.11 (Main report N-A-BIO-15-139)
Additional experiments if applicable	N/A		

a: One individual was slightly missing acceptance criteria (bias > 15% to t_0) probably due to high range of 0h values.

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

表 5.1.6: 13 ヒト血漿中カルバマゼピン分析法：[redacted] 社におけるバリデーション

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Validation of an LC-MS/MS method for the determination of Carbamazepine and Carbamazepine 10,11-epoxide in human K_2-EDTA plasma, [redacted] No. N-X-BIO-21-006 [CTD 5.3.1.4-86_n00306092] Amendment 01 for Long-term stability [CTD 5.3.1.4-87_n00306093]		
Method description	Protein Precipitation followed by HPLC with tandem mass spectrometric detection		
Materials used for standard calibration curve and concentration	Pools of blank human K_2-EDTA plasma Carbamazepine: 100, 250, 500, 1000, 2500, 4000, 8000 and 10000 ng/mL		
Validated assay range	Carbamazepine: 100 – 10000 ng/mL		
Material used for quality controls (QCs) and concentration	Pools of blank human K_2-EDTA plasma Carbamazepine: 100, 300, 5000, 7500 and 25000 ng/mL		
Source and lot of reagents	Carbamazepine: Batch 5-XJZ-184-1, Retest Date: [redacted]-20[redacted], updated CoA: [redacted]-20[redacted] [$^2H_{10}$]Carbamazepine: Batch 2-NWY-79-1, Retest Date: [redacted]-20[redacted]		
Regression model and weighting	All calibration curves were fitted with a linear $1/x^2$ weighting.		
Validation parameters	Method validation summary		Source location
Standard calibration curve performance *over all runs/during accuracy and precision runs*	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ Carbamazepine (100 – 10000 ng/mL)	8 standards	Table 15, Page 29
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ Carbamazepine (100 – 10000 ng/mL)	-1.7 to 1.0%	Table 15, Page 29
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ Carbamazepine (100 – 10000 ng/mL)	≤7.5%	Table 15, Page 29
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) in 4 QCs Carbamazepine (100 – 7500 ng/mL)	-5.9 to 0.2 %	Table 21, Page 33
	Inter-batch %CV Carbamazepine (100 – 7500 ng/mL)	≤ 5.3 %	Table 21, Page 33

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

表 5.1.6: 13 ヒト血漿中カルバマゼピン分析法：[redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Selectivity & matrix effect	Selectivity in pooled matrix (1 lot tested) Carbamazepine $[^2H_{10}]$Carbamazepine Selectivity in individual matrix (6 pools tested (normal plasma) Carbamazepine $[^2H_{10}]$Carbamazepine Matrix Factor, 6 lots tested (normal plasma), 2 hemolytic and 2 hyperlipidemic plasma, ISTD normalized Matrix Factor Carbamazepine: 300 and 7500 ng/mL	 passed passed passed passed Low:0.993 with 2.1% CV High:1.008 with 1.5% CV	 Table 23, Page 35 Table 24, Page 35 Table 28, Page 37 Table 29, Page 37 Table 56, Page 51
Interference & specificity	N/A		
Hemolysis effect	See Matrix Factor		Table 56, Page 51
Lipemic effect	See Matrix Factor		Table 56, Page 51
Dilution linearity	Accuracy (%bias) Carbamazepine 25000 ng/mL (Dilution Factor of 5-fold) Precision (%CV) Carbamazepine 25000 ng/mL (Dilution Factor of 5-fold)	 -5.9% 3.5%	 Table 21, Page 33
Whole blood stability	Difference to Reference (%) Carbamazepine - 2 hours at ambient temperature (300 and 5000 ng/mL)	 2.5 and 0.2	 Table 38, Page 42

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

表 5.1.6: 13 ヒト血漿中カルバマゼピン分析法：[redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Benchtop stability	Accuracy (%bias) Carbamazepine - 24 hours at ambient temperature (300 and 7500 ng/mL)	-1.5 and -2.5%	Table 40, Page 43
Extract stability	Accuracy (%bias) Carbamazepine - 143 hours at 10°C (300 and 7500 ng/mL)	-2.5 and -0.8%	Table 44, Page 45
Freeze-thaw stability	Accuracy (%bias) Carbamazepine - 4 F/T cycles at -20°C ± 5°C between cycles (300 and 7500 ng/mL) Carbamazepine - 4 F/T cycles at -75°C ± 15°C between cycles (300 and 7500 ng/mL)	-4.4 and -3.3% -4.4 and -4.0%	Table 42, Page 44
Long-term storage	Accuracy (%bias) Carbamazepine - 356 days at -20°C ± 5°C (300 and 7500 ng/mL) Carbamazepine - 356 days at -75°C ± 15°C (300 and 7500 ng/mL)	1.7 and 7.0% 1.9 and 6.5%	AMD01: Table 9, Page 16
Reinjection reproducibility	N/A		
Stability solution	Difference to Reference (%) Stock solution Carbamazepine (1000 µg/mL) in methanol - 24 hours at room temperature Carbamazepine (1000 µg/mL) in methanol - 7 days at 5°C ±3°C Working solution Carbamazepine (200 µg/mL) in methanol - 24 hours at room temperature Carbamazepine (200 µg/mL) in methanol - 7 days at 5°C ±3°C	4.0% -0.1% -0.2% 5.6%	Table 48, Page 47 Table 50, Page 48

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

表 5.1.6: 13 ヒト血漿中カルバマゼピン分析法：[redacted] 社におけるバリデーション（続き）

Recovery	Difference to Reference (%) Carbamazepine: 300, 5000 and 7500 ng/mL	113.6, 101.7 and 95.1%	Table 52, Page 49
Carry over	No relevant carryover was observed.		Table 32, Page 39
Additional experiments if applicable	N/A		

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

5.1.7 併用薬及びバイオマーカー：臨床試験で用いた分析法の性能の要約

表 5.1.7: 1 1305-0012 試験：血漿中 4β-ヒドロキシコレステロール分析法

	Method performance in 1305-0012 ***Safety, tolerability, and pharmacokinetics of multiple rising oral doses of BI 1015550 in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) on no background anti-fibrotic (Part 1) and safety and tolerability of BI 1015550 on top of Nintedanib and Pirfenidone (Part 2)*** ***Part: Analytical Report – 4-beta-hydroxycholesterol in human plasma*** **Refer to [CTD 5.3.1.4-31_c25085505]**	
Assay passing rate	2 out of 2 runs were accepted.	Table 3.3: 1, Page 22
Standard curve performance	Cumulative bias range in study: -11.70% to 7.25% Cumulative precision in study: ≤5.50% CV	Table 9: 1, Page 37
QC performance	Cumulative bias range in study: -1.10% to 4.27% Cumulative precision in study: ≤2.62% CV	Table 9: 3, Page 39
Method reproducibility	A total of 20 plasma samples were selected for incurred sample reproducibility. 20 samples (100%) generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration.	Section 3.9, Page 25 Table 9: 6, Page 43
Study sample analysis/stability	All samples, calibration standards, and QC samples were analysed within the known stability period of 816 days when stored at -75°C.	Section 2.3.2, Page 13
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ, no pre-qualification run was performed	Table 9: 1, Page 37

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

表 5.1.7: 2 1305-0015 試験：血漿中イトラコナゾール及びヒドロキシイトラコナゾール分析法

	Method performance in 1305-0015 ***Relative bioavailability of a single oral dose of BI 1015550 when administered alone or in combination with multiple oral doses of itraconazole in healthy male subjects*** ***Part: Analytical Report – BI 1015550, BI 764333, itraconazole and hydroxy-itraconazole in human plasma*** **Refer to [CTD 5.3.1.4-36_c24903044]**	
Assay passing rate	5 out of 6 runs were accepted.	Table 6.4: 1, Page 42
Standard curve performance	Itraconazole: Cumulative bias range in study: -2.88% to 2.80% Cumulative precision in study: ≤3.55% CV Hydroxy-itraconazole: Cumulative bias range in study: -3.40% to 2.00% Cumulative precision in study: ≤4.85% CV	Table 12: 14, Page 112 Table 12: 16, Page 114
QC performance	Itraconazole: Cumulative bias range in study: -0.67% to 0.33% Cumulative precision in study: ≤4.80% CV Hydroxy-itraconazole: Cumulative bias range in study: -6.00% to 1.00% Cumulative precision in study: ≤6.72% CV	Table 12: 20, Page 118 Table 12: 21, Page 119
Method reproducibility	Itraconazole: A total of 18 plasma samples were selected for incurred sample reproducibility. 18 samples (100%) generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration. Hydroxy-itraconazole: A total of 18 plasma samples were selected for incurred sample reproducibility. 18 samples (100%) generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration.	Section 6.10, Page 47 Table 12: 30, Page 211 Table 12: 31, Page 212

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

表 5.1.7: 2 1305-0015 試験：血漿中イトラコナゾール及びヒドロキシイトラコナゾール分析法（続き）

Study sample analysis/stability	All samples, calibration standards, and QC samples were analysed within the known stability period of 389 days when stored at -24°C.	Section 5.2.2, Pages 32 to 33
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Itraconazole: 8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ, one pre-qualification run was performed. Hydroxy-itraconazole: 8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ, one pre-qualification run was performed.	Table 12: 3, Page 103 Table 12: 5, Page 104

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

表 5.1.7: 3 1305-0033 試験：血漿中ミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラム分析法

	Method performance in 1305-0033 ***The effect of multiple oral doses of BI 1015550 on metabolism of Midazolam administered orally in healthy male subjects (open-label, two-period fixed sequence design trial)*** ***Part: Analytical Report – Midazolam and 1-Hydroxymidazolam in Human Plasma*** **Refer to [CTD 5.3.1.4-51_c40607325]**	
Assay passing rate	4 out of 4 runs were accepted.	Table 3.1: 1, Page 18
Standard curve performance	Midazolam: Cumulative bias range in study: -2.0% to 3.9% (Calculated value: In report Accuracy is given) Cumulative precision in study: ≤4.6% CV 1-Hydroxymidazolam: Cumulative bias range in study: -3.8% to 1.4% (Calculated value: In report Accuracy is given) Cumulative precision in study: ≤4.6% CV	Table 8: 6, Page 54 Table 8: 7, Page 55
QC performance	Midazolam: Cumulative bias range in study: -1.7% to 0.4% (Calculated value: In report Accuracy is given) Cumulative precision in study: ≤2.7% CV 1-Hydroxymidazolam: Cumulative bias range in study: -2.7% to 2.3% (Calculated value: In report Accuracy is given) Cumulative precision in study: ≤4.0% CV	Table 8: 18, Page 60 Table 8: 19, Page 60
Method reproducibility	Midazolam: A total of 36 plasma samples were selected for incurred sample reproducibility. 36 samples (100%) generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration. 1-Hydroxymidazolam: A total of 36 plasma samples were selected for incurred sample reproducibility. 36 samples (100%) generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration.	Section 3.3, Page 19 Table 8: 4, Page 52 Table 8: 5, Page 53

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

表 5.1.7: 3 1305-0033 試験：血漿中ミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラム分析法（続き）

Study sample analysis/stability	All samples, calibration standards, and QC samples were analysed within the known stability period of 359 days when stored at -20°C.	Section EXECUTIVE SUMMARY, Page 10
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Midazolam: 8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ, one pre-qualification run was performed. 1-Hydroxymidazolam: 8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ, one pre-qualification run was performed.	Table 8: 10, Page 57 Table 8: 11, Page 57

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

表 5.1.7: 4 1305-0033 試験：尿中コルチゾール及び 6β-ヒドロキシコルチゾール分析法

	Method performance in 1305-0033 ***The effect of multiple oral doses of BI 1015550 on metabolism of midazolam administered orally in healthy male subjects (open-label, two-period fixed sequence design trial)*** ***Part: Analytical–Final Report – Cortisol – Urine*** **Refer to [CTD 5.3.1.4-52_c40607327]**	
Assay passing rate	Cortisol: 2 out of 2 runs were accepted. 6-beta-hydroxycortisol: 2 out of 3 runs were accepted.	Table 9: 19, Page 45
Standard curve performance	Cortisol: Cumulative bias range in study: -2.5% to 2.0% Cumulative precision in study: ≤10.6% CV 6-beta-hydroxycortisol: Cumulative bias range in study: -2.0% to 1.3% Cumulative precision in study: ≤3.6% CV	Table 9: 7, Page 30 Table 9: 8, Page 30
QC performance	Cortisol: Cumulative bias range in study: -12.2% to 10.6% Cumulative precision in study: ≤11.9% CV 6-beta-hydroxycortisol: Cumulative bias range in study: -13.9% to 3.8% Cumulative precision in study: ≤5.0% CV	Table 9: 11, Page 32 Table 9: 12, Page 33

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

表 5.1.7: 4 1305-0033 試験：尿中コルチゾール及び 6β-ヒドロキシコルチゾール分析法（続き）

Method reproducibility	Cortisol: A total of 24 urine samples were selected for incurred sample reproducibility. 23 samples (95.8%) generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration. 6-beta-hydroxycortisol: A total of 24 urine samples were selected for incurred sample reproducibility. 23 samples (95.8%) generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration.	Section 4.7, Page 22 Table 9: 17, Page 43 Table 9: 18, Page 44
Study sample analysis/stability	All samples, calibration standards, and QC samples were analysed within the known stability period of 368 days when stored at -50°C.	Section 4.5, Pages 20 to 21
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Cortisol: 8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ, one pre-qualification run was performed. 6-beta-hydroxycortisol: 8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ, one pre-qualification run was performed.	Table 9: 1, Page 26 Table 9: 2, Page 26

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

表 5.1.7: 5 1305-0034 試験：血漿中ニンテダニブ分析法

	Method performance in 1305-0034 ***The effect of multiple oral doses of BI 1015550 on the pharmacokinetics of nintedanib and pirfenidone administered single dose to healthy male subjects (open-label, two-period, fixed-sequence crossover trial)*** ***Part: Analytical Report – Nintedanib (BIBF 1120 BS) in Human Plasma*** **Refer to [CTD 5.3.1.4-54_c43361126]**	
Assay passing rate	4 out of 4 runs were accepted.	Table 3.1: 1, Page 19
Standard curve performance	Cumulative bias range in study: -3.4% to 1.2% (Calculated value: In report Accuracy is given) Cumulative precision in study: ≤8.0% CV	Table 8: 4, Page 37
QC performance	Cumulative bias range in study: 6.7% to 9.8% (Calculated value: In report Accuracy is given) Cumulative precision in study: ≤6.8% CV	Table 8: 10, Page 41
Method reproducibility	A total of 40 plasma samples were selected for incurred sample reproducibility. 40 samples (100%) generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration.	Section 3.3, Page 20 Table 8: 3, Pages 35 to 36
Study sample analysis/stability	All samples, calibration standards, and QC samples were analysed within the known stability period of 384 days when stored at -20°C.	Section EXECUTIVE SUMMARY, Page 10
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ, two pre-qualification runs were performed.	Table 8: 6, Page 39

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

表 5.1.7: 6 1305-0034 試験：血漿中ピルフェニドン分析法

	Method performance in 1305-0034 ***The effect of multiple oral doses of BI 1015550 on the pharmacokinetics of nintedanib and pirfenidone administered single dose to healthy male subjects (open-label, two-period, fixed-sequence crossover trial)*** ***Part: Analytical Report – Pirfenidone in Human Plasma*** **Refer to [CTD 5.3.1.4-55_c43361125]**	
Assay passing rate	5 out of 5 runs were accepted.	Table 3.1: 1, Page 19
Standard curve performance	Cumulative bias range in study: -2.4% to 3.2% (Calculated value: In report Accuracy is given) Cumulative precision in study: ≤4.3% CV	Table 8: 4, Page 32
QC performance	Cumulative bias range in study: -1.6% to 0.8% (Calculated value: In report Accuracy is given) Cumulative precision in study: ≤4.9% CV	Table 8: 10, Page 34
Method reproducibility	A total of 33 plasma samples were selected for incurred sample reproducibility. 33 samples (100%) generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration.	Section 3.3, Page 19 Table 8: 3, Pages 31 to 32
Study sample analysis/stability	All samples, calibration standards, and QC samples were analysed within the known stability period of 218 days when stored at -20°C.	Section EXECUTIVE SUMMARY, Page 10
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ, one pre-qualification run was performed.	Table 8: 6, Page 33

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

表 5.1.7: 7 1305-0113 試験：尿中コルチゾール及び 6β-ヒドロキシコルチゾール分析法

	Method performance in 1305-0113 ***The effect of multiple oral doses of bosentan on the single oral dose pharmacokinetics of nerandomilast in healthy male subjects (an open-label, two-treatment, two-period fixed sequence trial)*** ***Part: Analytical–Final Report – Cortisol and 6-beta-hydroxycortisol – Urine*** **Refer to [CTD 5.3.1.4-89_206893_11766394]**	
Assay passing rate	3 out of 3 runs were accepted.	Table 9: 16, Page 45
Standard curve performance	Cortisol: Cumulative bias range in study: -3.8% to 7.0% Cumulative precision in study: na 6-beta-hydroxycortisol: Cumulative bias range in study: -2.4% to 2.6% Cumulative precision in study: ≤3.8% CV	Table 9: 7, Page 30 Table 9: 8, Page 31
QC performance	Cortisol: Cumulative bias range in study: -13.7% to -8.5% Cumulative precision in study: n/a 6-beta-hydroxycortisol: Cumulative bias range in study: -7.2% to -4.4% Cumulative precision in study: ≤4.4% CV	Table 9: 11, Page 33 Table 9: 12, Page 34

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

表 5.1.7: 7 1305-0113 試験：尿中コルチゾール及び 6β-ヒドロキシコルチゾール分析法（続き）

Method reproducibility	No incurred sample reproducibility analysis was performed.	
Study sample analysis/stability	All samples, calibration standards, and QC samples were analysed within the known stability period of 716 days for cortisol and 218 days for 6-beta-hydroxycortisol when stored at -10°C to -30°C.	Section 4.5, Pages 20 to 21
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Cortisol: 8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ, one pre-qualification run was performed. 6-beta-hydroxycortisol: 8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ, one pre-qualification run was performed.	Table 9: 1, Page 26 Table 9: 2, Page 26

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

表 5.1.7: 8 1305-0113 試験：血漿中ボセンタン分析法

	Method performance in 1305-0113 ***The effect of multiple oral doses of bosentan on the single oral dose pharmacokinetics of nerandomilast in healthy male subjects (an open-label, two-treatment, two-period fixed sequence trial)*** ***Part: Analytical Report – Bosentan in Human Plasma*** **Refer to [CTD 5.3.1.4-88_206893_11714673]**	
Assay passing rate	3 out of 3 runs were accepted.	Table 3.1: 1, Page 18
Standard curve performance	Cumulative bias range in study: -5.4% to 3.1% Cumulative precision in study: ≤7.8% CV	Table 8: 3, Page 26
QC performance	Cumulative bias range in study: -0.8% to 2.3% Cumulative precision in study: ≤6.4% CV	Table 8: 8, Page 28
Method reproducibility	A total of 20 plasma samples were selected for incurred sample reproducibility. 20 samples (100%) generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration.	Section 3.3, Page 18 Table 8: 2, Page 25
Study sample analysis/stability	All samples, calibration standards, and QC samples were analysed within the known stability period of 361 days when stored at -20°C.	Section EXECUTIVE SUMMARY, Page 10
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ, one pre-qualification run was performed.	Table 8: 3, Page 26

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

表 5.1.7: 9 1305-0119 試験：尿中コルチゾール及び 6β-ヒドロキシコルチゾール分析法

	Method performance in 1305-0119 ***The effect of multiple oral doses of carbamazepine on the single-oral-dose pharmacokinetics of nerandomilast in healthy male trial participants (an open-label, two-treatment, two-period fixed sequence trial)*** ***Part: Analytical–Final Report – Cortisol and 6-beta-hydroxycortisol – Urine*** **Refer to [CTD 5.3.1.4-91_206893_11767149]**	
Assay passing rate	2 out of 2 runs were accepted.	Table 9: 10, Page 37
Standard curve performance	Cortisol: Cumulative bias range in study: -4.3% to 3.8% Cumulative precision in study: na 6-beta-hydroxycortisol: Cumulative bias range in study: -2.7% to 2.4% Cumulative precision in study: ≤3.6% CV	Table 9: 1, Page 25 Table 9: 2, Page 25
QC performance	Cortisol: Cumulative bias range in study: -13.3% to -7.0% Cumulative precision in study: n/a 6-beta-hydroxycortisol: Cumulative bias range in study: -9.0% to -1.9% Cumulative precision in study: ≤5.2% CV	Table 9: 5, Page 27 Table 9: 6, Page 27

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

表 5.1.7: 9 1305-0119 試験：尿中コルチゾール及び 6β-ヒドロキシコルチゾール分析法（続き）

Method reproducibility	No incurred sample reproducibility analysis was performed.	
Study sample analysis/stability	All samples, calibration standards, and QC samples were analysed within the known stability period of 716 days for cortisol and 218 days for 6-beta-hydroxycortisol when stored at -10°C to -30°C.	Section 4.5, Page 20
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Cortisol: 8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ, no pre-qualification run was performed. 6-beta-hydroxycortisol: 8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ, no pre-qualification run was performed.	Table 9: 1, Page 25 Table 9: 2, Page 25

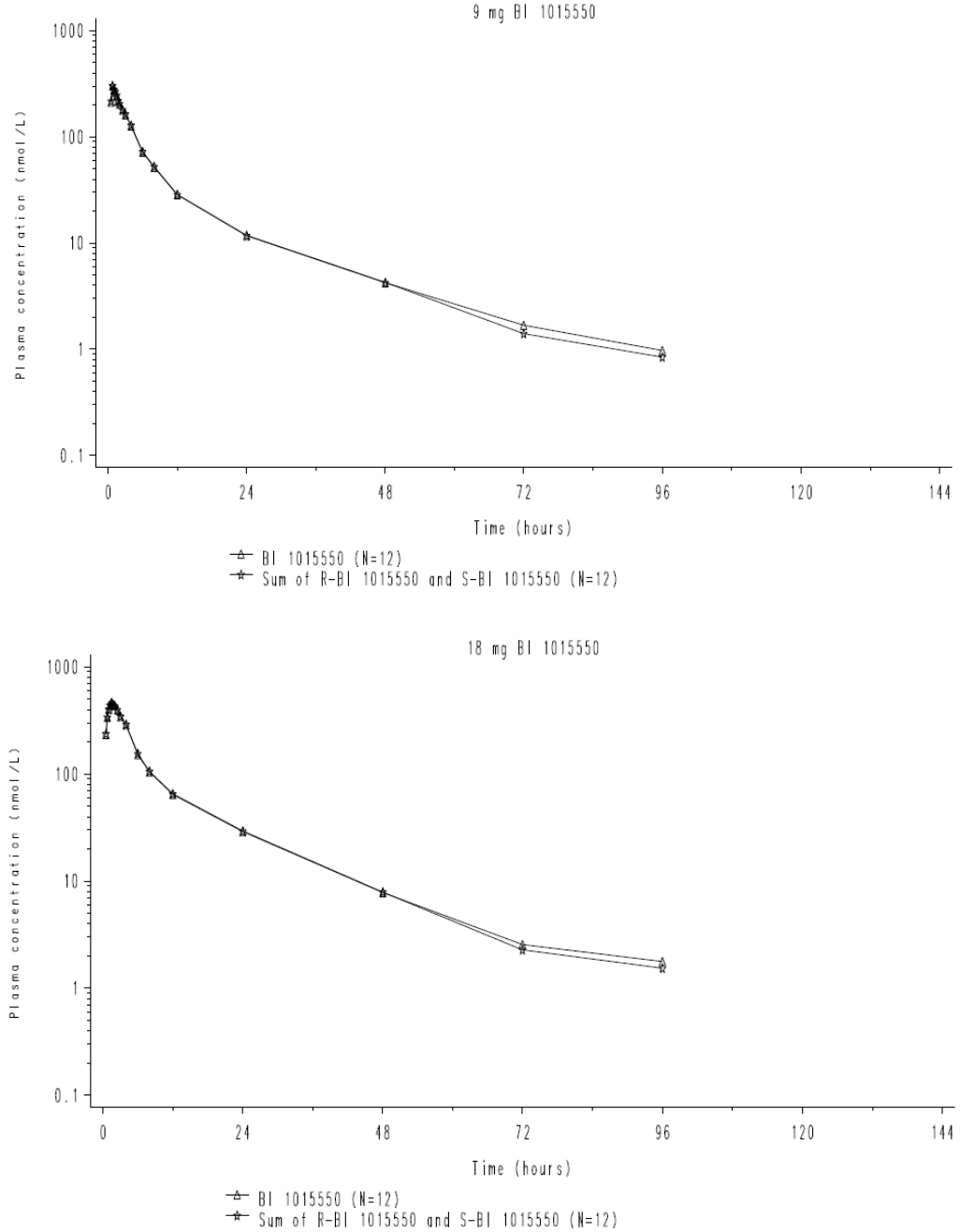
Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 5.1.7: 10 1305-0119 試験：血漿中カルバマゼピン分析法

	Method performance in 1305-0119 ***The effect of multiple oral doses of carbamazepine on the single-oral-dose pharmacokinetics of nerandomilast in healthy male trial participants (an open-label, two-treatment, two-period fixed sequence trial)*** ***Part: Analytical Report – Carbamazepine in Human Plasma*** **Refer to [CTD 5.3.1.4-90_206893_11682118]**	
Assay passing rate	3 out of 3 runs were accepted.	Table 3.1: 1, Page 18
Standard curve performance	Cumulative bias range in study: -2.6% to 2.0% Cumulative precision in study: ≤7.1% CV	Table 8: 3, Page 26
QC performance	Cumulative bias range in study: 2.9% to 4.0% Cumulative precision in study: ≤6.5% CV	Table 8: 8, Page 28
Method reproducibility	A total of 20 plasma samples were selected for incurred sample reproducibility. 19 samples (95.0%) generated repeat results that were within 20% of their original calculated concentration.	Section 3.3, Page 18 Table 8: 2, Page 25
Study sample analysis/stability	All samples, calibration standards, and QC samples were analysed within the known stability period of 356 days when stored at -20°C.	Section EXECUTIVE SUMMARY, Page 10
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 standard calibrators from LLOQ to ULOQ, one pre-qualification run was performed.	Table 8: 3, Page 26

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

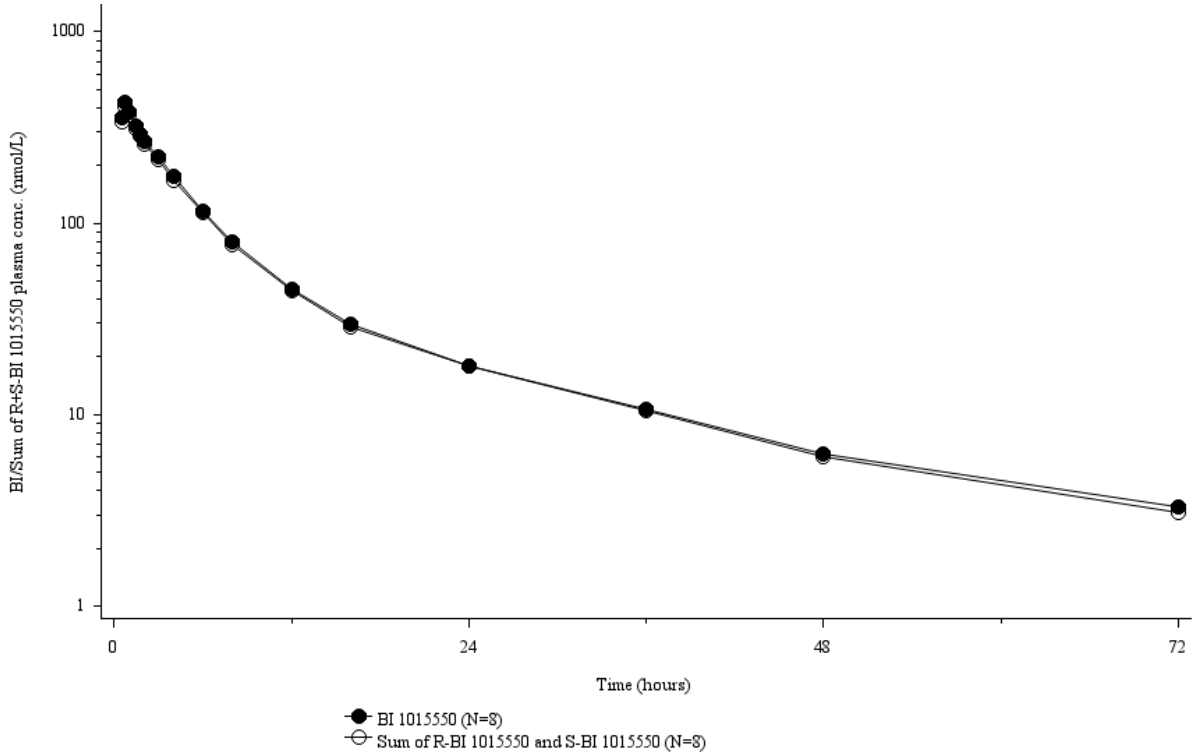
5.2 本文中には含めないが引用する図



引用元：[CTD 5.3.3.3-02_1305-0024 試験_c41893590_Appendix 16.1.13.5.6_Figures 6.2 and 6. 6]

図 5.2: 1 中国人健康被験者にネランドミラスト 9 mg（上）及び 18 mg（下）を単回経口投与後の，ネランドミラストとその *S*-エナンチオマーとの混合物（キラル分離できない分析法を用いて併せて測定）及び *R*-エナンチオマーと *S*-エナンチオマー（キラル分離可能な分析法を用いて個別に測定）の合計の幾何平均血漿中薬物濃度－時間プロファイル（1305-0024 試験，片対数軸）

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



引用元：[CTD 5.3.1.1-03_1305-0030 試験_c41643191_Figure 15.6.5.2: 6]

図 5.2: 2　健康被験者にネランドミラスト 18 mg を単回経口投与後の，ネランドミラストとその *S*-エナンチオマーとの混合物（キラル分離できない分析法を用いて併せて測定）及び *R*-エナンチオマーと *S*-エナンチオマー（キラル分離可能な分析法を用いて個別に測定）の合計の幾何平均血漿中薬物濃度－時間プロファイル（1305-0030 試験，片対数軸）

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：	2.7.2 臨床薬理の概要
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 5
1. 背景及び概観 11
1.1 ヒト生体試料を用いた試験 12
1.2 基本的な薬物動態 13
1.3 薬物動態に対する内因性/外因性要因の影響 13
1.4 薬物相互作用の可能性 14
1.5 薬力学的作用 15
1.6 有効性及び安全性に関する曝露-反応解析 15
2. 個々の試験結果の要約 16
2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 16
2.1.1 *In vitro* での吸収 16
2.1.2 血漿タンパク結合 16
2.1.3 *In vitro* での血球移行 16
2.1.4 *In vitro* 代謝及び DDI の可能性 17
2.2 臨床試験及びそれらの生体試料中薬物濃度分析の概要 23
2.3 健康被験者を対象とした臨床試験の概要 25
2.3.1 1305-0001 試験：健康被験者を対象とした単回漸増投与試験 25
2.3.2 1305-0002 試験：健康被験者を対象とした反復漸増投与試験 29
2.3.3 1305-0011 試験：健康被験者を対象とした単回及び反復漸増投与試験 32
2.3.4 1305-0015 試験：ネランドミラストの薬物動態に対するイトラコナゾールの影響 40
2.3.5 1305-0016 試験：健康被験者を対象としたヒト ADME 試験 43
2.3.6 1305-0017 試験：日本人健康被験者を対象とした単回漸増投与試験 47
2.3.7 1305-0024 試験：中国人健康被験者を対象とした PK 試験 51
2.3.8 1305-0025 試験：腎機能障害試験 54
2.3.9 1305-0026 試験：Thorough QT 試験 57
2.3.10 1305-0027 試験：肝機能障害試験 61
2.3.11 1305-0033 試験：ミダゾラムの薬物動態に対するネランドミラストの影響 64
2.3.12 1305-0034 試験：ニンテダニブ及びピルフェニドンの薬物動態に対するネランドミラストの影響 71
2.3.13 1305-0038 試験：日本人健康被験者を対象とした PK 試験 75
2.3.14 1305-0113 試験：ネランドミラストの薬物動態に対するボセンタン（中程度の CYP3A 誘導剤）の影響 77
2.3.15 1305-0119 試験：ネランドミラストの薬物動態に対するカルバマゼピン（強い CYP3A 誘導剤）の影響 81
2.4 患者を対象とした臨床試験の概要 85

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

2.4.1 1305-0012 試験：抗線維化薬による基礎治療を受けていない IPF 患者を対象とした第 Ic 相試験 85
2.4.2 1305-0013 試験：抗線維化薬による基礎治療を受けている IPF 患者及び受けてない IPF 患者を対象とした第 II 相試験 89
2.4.3 1305-0014 試験：抗線維化薬による基礎治療を受けている IPF 患者及び受けていない IPF 患者を対象とした第 III 相試験....91
2.4.4 1305-0023 試験：抗線維化薬による基礎治療を受けている PPF 患者及び受けていない PPF 患者を対象とした第 III 相試験 95
3. 全試験を通しての結果の比較と解析....100
3.1 臨床薬物動態 100
3.1.1 ネランドミラストの薬物動態 100
3.1.1.1 健康被験者における薬物動態 100
3.1.1.1.1 吸収....100
3.1.1.1.2 分布....106
3.1.1.1.3 消失....106
3.1.1.2 患者集団での薬物動態 110
3.1.2 ネランドミラストのキラル反転....112
3.1.3 ネランドミラストの代謝物の薬物動態....117
3.1.3.1 代謝物 BI 764333 の薬物動態 117
3.1.3.2 代謝物 S-エナンチオマーの薬物動態....119
3.1.3.3 代謝物 BI 764334 の薬物動態 121
3.1.4 ネランドミラストの PK に影響を及ぼす内因性及び外因性要因 122
3.1.4.1 人種....122
3.1.4.2 ヒスパニック系対ヒスパニック系以外....125
3.1.4.3 性別....125
3.1.4.4 体重....125
3.1.4.5 年齢....126
3.1.4.6 腎機能障害....126
3.1.4.7 肝機能障害....127
3.1.4.8 食事....127
3.1.5 薬物相互作用....128
3.1.5.1 ネランドミラストに対する他剤の影響（被相互作用薬としての影響）....128
3.1.5.1.1 CYP3A 阻害剤 128
3.1.5.1.2 P-gp 阻害剤....129
3.1.5.1.3 ニンテダニブ及びピルフェニドン 129
3.1.5.1.4 制酸薬（ARA） 130
3.1.5.1.5 CYP3A 誘導剤 130
3.1.5.2 その他の薬剤に対するネランドミラストの作用（相互作用薬として作用）....131
3.1.5.2.1 ミダゾラム....132
3.1.5.2.2 ニンテダニブ及びピルフェニドン 132

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

3.2 臨床薬力学 132
3.3 母集団 PK 解析 133
3.4 曝露-反応解析 141
3.4.1 曝露-有効性解析 141
3.4.2 曝露-安全性相関関係 148
4. 特別な試験 160
5. 参考文献 161
6. 付録 162
6.1 本文中には含めないが，引用する表 162
6.2 本文中には含めないが，引用する図 185

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
AF	antifibrotic	抗線維化
ALT	alanine transaminase	アラニントランスアミナーゼ
AMS	accelerator mass spectrometry	加速器質量分析
ARA	acid reducing agent(s)	制酸剤
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the curve	曲線下面積
AUC_{0-tz}	area under the plasma concentration-time curve from timepoint 0 h to the timepoint of last measurable plasma concentration t_z	投与後 0 時間から最終定量可能時間 t_z までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	area under the plasma concentration-time curve from timepoint 0 h to infinity	投与後 0 時間から無限大時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-24}	area under the plasma concentration-time curve from timepoint 0 h to 24 h post dose	投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-36}	area under the plasma concentration-time curve from timepoint 0 h to 36 h post dose	投与後 0 時間から 36 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-119}	area under the plasma concentration-time curve from timepoint 0 h to 119 h post dose	投与後 0 時間から 119 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0-tz,norm}$	dose normalized area under the plasma concentration-time curve from timepoint 0 h to the timepoint of last measurable plasma concentration t_z	投与量補正後の投与後 0 時間から最終定量可能時間 t_z までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty,norm}$	dose normalized area under the plasma concentration-time curve from timepoint 0 h to infinity	投与量補正後の投与後 0 時間から無限大時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0-24,norm}$	dose normalized area under the plasma concentration-time curve from timepoint 0 h to 24 h post dose	投与量補正後の投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{,ss}$	area under the plasma concentration-time curve at steady-state	定常状態における血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{\tau,ss}$	area under the plasma concentration-time curve over a uniform dosing interval of τ at steady-state	定常状態における投与間隔 τ における血漿中濃度-時間曲線下面積

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

$AUC_{\tau,1}$	area under the plasma concentration-time curve over a uniform dosing interval of τ after first dose	初回投与後の投与間隔 τ における血漿中濃度-時間曲線下面積
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BE	bioequivalence	生物学的同等性
bid	bis in die, twice daily	1 日 2 回
BMI	body mass index	体格指数
^{14}C	radiocarbon, a radioactive isotope of carbon with an atomic nucleus containing 6 protons and 8 neutrons	放射性炭素，6 個の陽子と 8 個の中性子を含む原子核を有する炭素の放射性同位体
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
CI	confidence interval(s)	信頼区間
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration	－
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
$CL/F_{,ss}$	apparent clearance at steady state	定常状態における見かけのクリアランス
CL_R	renal clearance	腎クリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
$C_{max,norm}$	dose normalized maximum plasma concentration	投与量補正後の最高血漿中濃度
$C_{max,ss}$	maximum plasma concentration at steady state	定常状態における最高血漿中濃度
$C_{max,ss,u}$	unbound maximum plasma concentration at steady state	定常状態における非結合型最高血漿中濃度
$C_{min,ss}$	minimum (trough) plasma concentration at steady state	定常状態における最低（トラフ）血漿中濃度
Corr	correlation coefficient	相関係数
CTD	common technical document	共通技術文書
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
C-P	Child-Pugh	－
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用

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

EBE(s)	empirical Bayes Estimate(s)	経験的ベイズ推定量
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
EQ	equivalent	当量
ER	exposure-response	曝露-反応
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
FDA	US Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
f_e	fraction of dose excreted unchanged in urine	尿中未変化体排泄率
FE	food effect	食事の影響
f_u	fraction unbound	非結合型分率
$f_{u,mic}$	unbound fraction in incubation	反応液中の非結合型分率
FVC	forced vital capacity	努力肺活量
g	gram(s)	グラム
GAM	generalized additive model	一般化加法モデル
gCV	geometric coefficient of variation	変動係数（幾何）
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
gMean	geometric mean	幾何平均
gSE	geometric standard error	幾何標準誤差
h	hour(s)	時間
hr	hour(s)	時間
HRCT	High-Resolution Computed Tomography	高分解能コンピュータ断層撮影
hAAG	human α-1-acid glycoprotein	ヒト α1-酸性糖タンパク質
hADME	human radiolabelled absorption, distribution, metabolism and excretion	ヒトにおける放射能標識吸収，分布，代謝及び排泄
HEK	human embryonic kidney	ヒト胎児腎
HLM	human liver microsomes	ヒト肝ミクロソーム
HPβCD	hydroxy-propyl-β-cyclodextrin	ヒドロキシ-プロピル-β-シクロデキストリン
HSA	human serum albumin	ヒト血清アルブミン
HVs	healthy volunteers	健康被験者
iCF	intended commercial formulation	市販予定製剤
ICH	International Conference on Harmonisation	医薬品規制調和国際会議
IC_{50}	half-maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度

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

IFN	interferon	インターフェロン
I_{gut}	intestinal luminal concentration of the interacting drug calculated as the dose/250 mL	用量/250 mL として算出される相互作用薬の消化管管腔内濃度
IIV	inter-individual variability	個体間変動
ILD	Interstitial lung disease	間質性肺疾患
IPF	idiopathic pulmonary fibrosis	特発性肺線維症
ITZ	itraconazole	イトラコナゾール
i.v.	intravenous	静脈内
K_i	inhibition constant determined *in vitro*	*in vitro* 阻害定数
$K_{i,u}$	unbound inhibitory constant	非結合型阻害定数
K_m	Michaelis-Menten constant	ミカエリス定数
L	liter(s)	リッター
LC-MS/MS	liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析法
LI	linearity index	線形指数
LPS	lipopolysaccharide	リポ多糖
LSC	liquid scintillation counting	液体シンチレーションカウンター
LTB4	leukotriene B4	ロイコトリエン B4
M	molar	モラー
MATE	multidrug and toxic compound extrusion	多剤排出輸送体
MCMC	Markov chain Monte Carlo	マルコフ連鎖モンテカルロ
MCP-1	monocyte chemoattractant protein-1	単球走化性促進因子 1
MDZ	midazolam	ミダゾラム
mg	milligram(s)	ミリグラム
min	minute(s)	分
mL	milliliter(s)	ミリリッター
mol	mole(s)	モル
MRD	multiple rising dose	反復漸増投与
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MRT_{ex}	mean residence time after extravascular dosing	血管外投与後の平均滞留時間
MRT_{po}	mean residence time after oral dosing	経口投与後の平均滞留時間
$MRT_{po,ss}$	mean residence time after oral dosing at steady state	定常状態における経口投与後の平均滞留時間
ms	millisecond(s)	ミリ秒
N	number	-

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

n	number of observations included in the analysis	解析対象とした観察値の数
NCA	noncompartmental analysis	ノンコンパートメント解析
NIN	nintedanib	ニンテダニブ
norm	dose-normalized PK parameter	投与量補正後の PK パラメータ
OAT	organic anion transporter	有機アニオン輸送体
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオン輸送体
P	placebo (treatment)	プラセボ（treatment）
PD	pharmacodynamic	薬力学
PDE4	phosphodiesterase-4	ホスホジエステラーゼ 4
PF-ILD	Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease	進行性線維化を伴う間質性肺疾患
PfOS	powder for oral solution	経口溶液用粉末
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
PIR	pirfenidone	ピルフェニドン
PK	pharmacokinetic	薬物動態
popPK	population pharmacokinetic	母集団薬物動態
PPF	progressive pulmonary fibrosis	進行性肺線維症
PPI	proton pump inhibitor(s)	プロトンポンプ阻害剤
PXR	pregnane X receptor	プレグナン X 受容体
QT	ECG (electrocardiogram) interval from the start of the QRS complex to the end of the T wave	心電図の QRS 波開始から T 波終了までの時間
QTcF	QT interval corrected for heart rate, e.g. using the method of Fridericia	Fridericia 補正法などによる補正 QT 間隔
R	reference (treatment)	対照（投与）
R_1	predicted ratio of the victim drug's AUC in the presence and absence of an inhibitor for basic models of reversible inhibition	可逆的阻害の基本モデル用の阻害剤併用下と非併用下での被相互作用薬の AUC 比の予測値
R_3	predicted ratio of the victim drug's AUC in the presence and absence of an inducer for basic models of enzyme induction	酵素誘導の基本モデル用の誘導剤併用下と非併用下での被相互作用薬の AUC 比の予測値
$RAUC_{,M/P}$	AUC ratio between metabolite and parent compound	代謝物/親化合物 AUC 比
$RAUC_{,T/R}$	AUC ratio between test and reference treatments	Test/reference AUC 比
$R_{A,AUC}$	accumulation ratio based on AUC over a	一定の投与間隔 τ における定常状態で

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

	uniform dosing interval of τ at steady-state and after single dose	の AUC と単回投与後の AUC に基づく累積係数
$R_{A,Cmax}$	accumulation ratio based on C_{max} at steady-state and after single dose	定常状態での C_{max} と単回投与後の C_{max} に基づく累積係数
$RC_{max,M/P}$	C_{max} ratio between metabolite and parent compound	代謝物/親化合物 C_{max} 比
rCYP	recombinant cytochrome P450	組換え発現チトクローム P450
RI	renal impairment	腎機能障害
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
SD	standard deviation	標準偏差
SIR	sampling importance resampling	－
SRD	single rising dose	単回漸増投与
sys	systematic	全身
$t_{1/2}$	half-life	半減期
$t_{1/2,ss}$	half-life at steady state	定常状態における半減期
T	test (treatment)	試験（投与）
TF	trial formulation	治験用製剤
t_{max}	timepoint of maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
$t_{max,ss}$	timepoint of maximum plasma concentration at steady state	定常状態における最高血漿中濃度到達時間
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
t_z	timepoint of last measurable plasma concentration	血漿中濃度最終定量可能時間
UGT	uridine diphosphate (UDP)-glucuronosyl transferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
UIP	Usual interstitial pneumonia	通常型間質性肺炎
V_{ss}	volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積
V_z/F	apparent volume of distribution	見かけの分布容積
$V_z/F_{,ss}$	apparent volume of distribution at steady state	定常状態における見かけの分布容積
yrs	year(s)	歳
µg	microgram(s)	マイクログラム
µM	micromolar	マイクロモーラー
$\%AUC_{tz-\infty}$	percent AUC extrapolated from t_z to infinity	t_z から無限大時間まで外挿した AUC の割合（%）

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

1. 背景及び概観

ネランドミラストは，特発性肺線維症（IPF）及び進行性肺線維症（PPF）の治療薬として開発された優先的ホスホジエステラーゼ 4B（PDE4B）阻害作用を作用機序とする新規の経口薬剤である。ネランドミラストは，*R* 配置のスルホキシド基を含むエナンチオピュアなキラル薬物として開発されている。ネランドミラストを経口投与後，微量が代謝に伴うキラル反転により薬理学的に不活性な *S*-エナンチオマーとなる。

現時点で，ネランドミラストの臨床開発プログラムは，第 I 相試験 22 件，第 II 相試験 1 件及び第 III 相試験 2 件から構成されている。22 件の第 I 相試験は，単回漸増投与（SRD）/反復漸増投与（MRD）試験 4 件，薬物相互作用（DDI）試験 5 件，特定の民族での薬物動態（PK）試験 3 件，相対的バイオアベイラビリティ（BA）/生物学的同等性（BE）試験 3 件，食事の影響（FE）試験 2 件，特殊集団を対象とした試験 2 件，thorough QT 試験 1 件，絶対的 BA 試験 1 件及び hADME 試験 1 件からなる。また，対象患者集団における第 II 相試験及び第 III 相試験では，スパースサンプリングで PK 用採血を実施した。さらに，母集団 PK 解析及び曝露 - 反応解析を実施した。

本項では，ネランドミラストの代謝及び DDI について検討した *in vitro* ヒト生体試料試験並びに上述の治験で得られた以下の臨床薬理情報を要約する。

- 健康被験者及び IPF 患者を対象とした一般的な PK 特性（吸収，分布，代謝，排泄，用量比例性及び蓄積性）
- ネランドミラストの PK に対する内因性要因（体重，性別，人種，年齢，臓器機能障害を含む）の影響
- ネランドミラストの PK に対する外因性要因（併用薬及び食事を含む）の影響
- ネランドミラストの QT 延長に対する影響
- 対象集団における有効性及び安全性に関する曝露 - 反応解析

本文書を通じて，ネランドミラストの名称として，本剤開発段階で使用していた開発コード「BI 1015550」も使用した。また，ネランドミラストは，投与後，薬理学的に活性な *R*-エナンチオマーから薬理学的に不活性な *S*-エナンチオマーにキラル反転される。各種試験において，2 種類の生体試料中薬物濃度分析法，すなわち，キラル分離できない分析法，及びキラル分離可能な分析法によってネランドミラストの濃度を測定した。各分析法での分析対象物質は，キラル分離できない分析法で PK 用試料を測定した初期開発段階では，*R*-エナンチオマーと *S*-エナンチオマーを区別しておらず（すなわち，2 つのエナンチオマーの混合物全体），BI 1015550 と称した。キラル分離可能な分析法で PK 用試料を測定した後期開発段階では，R-BI 1015550 と称した。新規のキラル分離可能な分析法は，いくつかの後期の試験において，*S*-エナンチオマー（すなわち，ネランドミラストの代謝物である S-BI 1015550［PD 1420］）の測定にも用いた。

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

1.1 ヒト生体試料を用いた試験

血漿タンパク結合及び血球移行：ネランドミラストのヒト血漿タンパク結合率は中程度であり，血漿中非結合型分率（f_u）の平均値は 0.231 であった。ネランドミラストの血球移行性は中程度であり，血球対血漿中濃度比（C_{BC}/C_P）は 0.4 であった。

代謝：*In vitro* でのヒト肝細胞中のネランドミラストの主要代謝経路は，酸化及びグルクロン酸抱合であり，チトクローム P450（CYP）3A による酸化は肝代謝クリアランスの約 70%に寄与すると推定された。*In vitro* 試験から，CYP3A はヒトでの唯一の主要代謝物である BI 764333 への二酸素付加による代謝に寄与することが示された。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 がネランドミラストの直接的なグルクロン酸抱合に寄与していることが示されたが，これは副次的な代謝経路である。

DDI：最新の規制ガイダンス文書に記載されている最も保守的な計算法を用いて，ネランドミラストが相互作用薬として DDI を引き起こす可能性を評価した。ネランドミラストの最大治療用量である 18 mg を 1 日 2 回(bid)反復経口投与後の定常状態における非結合型最高血漿中濃度($C_{max,ss,u}$)である 106 nmol/L（定常状態における最高血漿中濃度［$C_{max,ss}$］: 460 nmol/L，f_u : 0.23）及び *in vitro* 試験で求めた阻害又は誘導パラメータを用いて予測した，ネランドミラストの臨床 DDI の可能性は次のとおりである。

- ネランドミラストは CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A4 に対して臨床的に意味のある阻害又は不活性化を示さない。
- ネランドミラストは CYP1A2 及び CYP2B6 の臨床的に意味のある誘導を示さない。ネランドミラストによって CYP3A4，CYP2C8，CYP2C9 及び CYP2C19 の臨床的に意味のある誘導が生じる可能性がある。
- ネランドミラストはいずれの UGT 分子種に対しても臨床的に意味のある阻害を示さない。
- ネランドミラストは *in vitro* で P-糖タンパク質（P-gp）の基質であったが，乳癌耐性タンパク質（BCRP）及び取込みトランスポーター（有機アニオン輸送ポリペプチド［OATP］1B1，OATP1B3，有機アニオン輸送体［OAT］1，OAT3 及び有機カチオン輸送体［OCT］2）の基質ではなかった。
- ネランドミラストは P-gp，BCRP，OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，OCT2，多剤排出輸送体（MATE）1 及び MATE2-K に対し，臨床的に意味のある阻害を示さない。

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

1.2 基本的な薬物動態

ネランドミラストの経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは 73%である（1305-0030 試験［CTD 2.7.1_2.3 項］）。ネランドミラストは経口投与後，速やかに吸収され，最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）（中央値）は投与後約 1.25 時間（範囲：0.5～4 時間）であった。$t_{1/2}$（幾何平均［gMean］）は約 10～17 時間であった。単回及び反復投与後のネランドミラストの曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$）はおおむね用量に比例して増加した。ネランドミラストは bid 投与したとき，Day 4 までに定常状態に到達し，C_{max} 及び AUC に基づく累積係数はそれぞれ 1.30 及び 1.38 であった。ネランドミラストの曝露量に対して食事による臨床的に意味のある変化は認められなかった。

ネランドミラストは主に CYP3A によって代謝され，UGT も代謝に寄与している。ネランドミラストの主要代謝物は BI 764333（定常状態での総薬物関連物質の 12.5%を占める［2.3.3 項］）のみである。この代謝物の薬理学的寄与は低かった。ヒトでは，代謝を介して，投与後，薬理学的に活性な *R*-エナンチオマーから薬理学的に不活性な *S*-エナンチオマーへのキラル変換がわずか（定常状態において約 11%［2.1.4 項］）に生じる。したがって，*S*-エナンチオマーはネランドミラストの微量代謝物（総薬物関連物質の 3.27%を占める［2.1.4 項］）であると考えられる。肝排泄及び腎排泄はともに，ネランドミラストの消失において重要な役割を果たしている。ヒト ADME（マスバランス）試験（1305-0016 試験）において[^{14}C]標識したネランドミラストを単回経口投与後の[^{14}C]標識薬物関連物質の総回収率（gMean）は，投与量の 95.0%であり，糞中に 58.0%，尿中に 36.4%に排泄され，11.9%は未変化体として尿中に排泄された。

ネランドミラストの PK は健康被験者，IPF 患者及び PPF 患者の間で同様であった。

1.3 薬物動態に対する内因性/外因性要因の影響

肝機能障害及び腎機能障害がネランドミラストの PK に及ぼす影響を評価することを主目的とした治験を実施した（1305-0025 試験及び 1305-0027 試験）。腎機能障害又は肝機能障害がネランドミラストの曝露量に及ぼす影響は大きくはなかった。腎機能が正常な健康被験者と比べて，中等度及び高度の腎機能障害を有する被験者では，AUC がそれぞれ 37%及び 29%高く，C_{max} がそれぞれ 3%及び 14%低かった。同様に，肝機能が正常な健康被験者と比べて，軽度（Child-Pugh A）及び中等度の肝機能障害（Child-Pugh B）を有する被験者では AUC がそれぞれ 5%及び 31%高く，C_{max} がそれぞれ 17%及び 31%低かった。

母集団 PK（popPK）解析での共変量解析では，体重がネランドミラストの曝露量に影響を及ぼす共変量として特定され，体重の低い患者では体重の重い患者と比較しておおむね曝露量が高かった（例：体重 60 kg の患者での $C_{min,ss}$ は，体重 70 kg の患者と比較して 9%増加することが予想される）。また，中国人及び日本人が，ネランドミラストの曝露量に影響を及ぼす共変量として特定され，日本人被験者ではより大きな影響が認められた。第 III 相試験において，日本人/中国人患者では日本人/中国人以外の患者に比べて $C_{min,ss}$ が約 40%高かったが，これは，アジア人被験者

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

の体重が白人被験者と比べて低いことに加えて人種の影響に起因すると考えられるが，この程度の曝露量の増加は臨床的に意味のある差とは考えられなかった。性別及び年齢など，その他の内因性要因はネランドミラストの曝露量に影響を及ぼさなかった。試験の人口統計学的特性やピルフェニドン使用の違いを考慮した場合，IPF 又は PPF という疾患の分類や PPF 内の ILD 臨床診断による分類の影響は認められなかった。

ネランドミラストの総曝露量（AUC）に食事による影響はなかったが，C_{max} は食後でわずかに（10%～20%）低下した。

1.4 薬物相互作用の可能性

In vitro 評価に基づくと，ネランドミラストは主に CYP3A によって代謝されるが，P-gp の基質でもある。この DDI の可能性の検討を主目的とした，イトラコナゾール（強い CYP3A 及び P-gp 阻害剤）を用いた DDI 試験を実施した（1305-0015 試験）。イトラコナゾールと併用することで，ネランドミラストの C_{max} は 1.3 倍，AUC は 2.2 倍に増加した。また，中程度の CYP3A 誘導剤であるボセンタン及び強い CYP3A 誘導剤であるカルバマゼピンを用いた DDI 試験を実施した（ボセンタン：1305-0113 試験，カルバマゼピン：1305-0119 試験）。ボセンタン併用により，ネランドミラストの C_{max} は 15%，AUC は 41%減少し，カルバマゼピン併用により，ネランドミラストの C_{max} は 31%，AUC は 51%減少した。

In vitro 試験の結果から，ネランドミラストが臨床的に意味のある CYP3A 及び CYP2C 誘導作用を示す可能性が示唆された。この DDI の可能性の検討を主目的とした，相互作用を受けやすい CYP3A 基質であるミダゾラムを用いた DDI 試験を実施した（1305-0033 試験）。ネランドミラストはミダゾラムの曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった（ミダゾラムの AUC は 8%減少）ことから，ネランドミラストには CYP3A 誘導又は阻害作用を示さないと考えられる。また，CYP3A と CYP2C は共通のプレグナン X 受容体（PXR）経路を介して誘導されるため，ネランドミラストには CYP2C 誘導作用もないと結論付けられる。

ネランドミラストは，現在承認されている IPF 治療薬（ニンテダニブ及びピルフェニドン）及び PPF 治療薬（ニンテダニブ）と併用される可能性があるため，これらの IPF 及び PPF 治療薬とネランドミラストとの間の薬物相互作用の可能性も評価した。ネランドミラストが相互作用薬となる場合に関しては，DDI 試験（1305-0034 試験）を実施した結果，ネランドミラストはニンテダニブの曝露量にもピルフェニドンの曝露量にも影響を及ぼさなかった。一方，ネランドミラストが被相互作用薬となる場合に関しては，第 II 相及び第 III 相試験での PK 用試料のスパースサンプリングによるサブグループ解析及び母集団 PK 解析を実施し，その結果，ニンテダニブはネランドミラストの曝露量に意義のある影響を及ぼす可能性は認められなかったものの，ピルフェニドンはネランドミラストの曝露量を約 50%減少させたことから，ピルフェニドンによる DDI が示唆された。

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

1.5 薬力学的作用

Thorough QT 試験（1305-0026 試験）の結果，ネランドミラストは 48 mg（ヒト推奨用量である 18 mg bid での曝露量［$C_{max,ss}$］の推定値の約 2.2 倍の曝露量）までの単回投与で QT 延長作用を示さなかった。プラセボ補正した QTcF のベースラインからの平均変化量の差の最大値は 3.2 ms で，対応する両側 90%信頼区間（CI）の上限は閾値である 10 ms を十分に下回っていた。

1.6 有効性及び安全性に関する曝露 - 反応解析

ネランドミラストの曝露量と努力肺活量（FVC）の絶対変化量との間の関係性を評価するため，FIBRONEER-IPF（1305-0014 試験）及び FIBRONEER-ILD（1305-0023 試験）の臨床データに基づいて曝露 - 有効性モデルを構築した。有効性に対する曝露指標は定常状態でのトラフ血漿中濃度（$C_{min,ss}$）を用いた。最終的な FVC モデルは，プラセボ群での反応を記述した長期間の線形進行モデルに，ネランドミラストの効果を初期の off-set 効果及び疾患進行の傾きに対する疾患修飾効果として追加したモデルである。ベースライン時の FVC では，身長，性別，年齢，ニンテダニブ又はピルフェニドンによる基礎治療の有無（別々の共変量として評価）及び疾患の分類（IPF 又は PPF）の影響が認められた。疾患進行の傾きには，身長，ニンテダニブによる基礎治療及びピルフェニドンによる基礎治療の有無の影響が認められた。モデルに基づくシミュレーションの結果から，ネランドミラスト 18 mg bid では，52 週時の FVC のベースラインからの変化量（中央値）において，9 mg bid と比較して数値的には減少が小さいことが示された。ネランドミラスト 18 mg bid をピルフェニドンと併用したときの曝露 - 有効性関係は，ネランドミラスト 9 mg bid を単独投与又はニンテダニブと併用したときの曝露 - 有効性関係と同様であった。しかしながら，ネランドミラスト 9 mg bid をピルフェニドンと併用投与したとき，ネランドミラストの曝露量の低下により，FVC 低下抑制効果はプラセボと比較して限定的であった。ネランドミラストの曝露量が効果に与える影響は，IPF 患者集団と PPF 患者集団の間で一貫していた。

安全性に関しては，ネランドミラストの曝露量と注目すべき安全性に関する項目（下痢，悪心，感染，5%超の体重減少及び 10%超の体重減少）との相関を，ロジスティック回帰モデリングによって評価した。下痢及び体重減少（5%超）のみ，ネランドミラストの曝露量（$C_{min,ss}$）と相関を示し，下痢及び体重減少（5%超）の発生確率は，ネランドミラストの曝露量（$C_{min,ss}$）の増加とともに上昇した。10%超の体重減少の発生確率とネランドミラストの曝露量（$AUC_{,ss}$）との間にもわずかな正の相関が認められたが，統計学的に有意ではなかった。他の注目すべき安全性に関する項目（悪心及び感染）については，ネランドミラストの曝露量の増加に伴う各事象の発生確率の上昇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

2. 個々の試験結果の要約

本項では，ネランドミラストの PK 特性及び IPF 患者と PPF 患者における PK 特性と有効性又は安全性との関係に関する情報が得られた個々の試験について要約する。2.1 項では，代謝経路及び DDI の可能性に関する *in vitro* 試験について記載する。2.2 項には，すべての臨床試験及び関連する生体試料中薬物濃度分析の概要を示す。2.3 項では，健康被験者を対象としたすべての試験について記載する。2.4 項では，IPF 患者及び PPF 患者を対象とした全 4 試験（IPF：3 試験，PPF：1 試験）について要約する。

2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

本項ではネランドミラストの膜透過性，タンパク結合，肝代謝及び DDI の可能性に関する *in vitro* 試験の結果を要約する。*In vitro* 試験の詳細は，「薬物動態試験の概要文」（［CTD 2.6.4］参照）に記載する。

2.1.1 *In vitro* での吸収

ネランドミラストのヒト結腸癌由来細胞株（Caco-2）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］参照）。ネランドミラストは P-gp の基質であった（2.1.4 項）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。

2.1.2 血漿タンパク結合

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，100～3000 nmol/L の濃度範囲で平衡透析法により *in vitro* で評価した（［CTD 4.2.2.3-03_U[redacted]-3599］及び［CTD 4.2.2.3-04_n00283753］参照）。評価した濃度範囲において，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。[^{14}C]ネランドミラストのヒト血漿タンパク結合率は中程度であり，f_u の平均値は 0.231（結合型分率の平均値：0.769）であった。[^{14}C]ネランドミラストの 4% HSA 及び 0.07% hAAG 中での結合型分率の平均値はそれぞれ 0.782（f_u：0.218）及び 0.284（同：0.716）であり，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。

2.1.3 *In vitro* での血球移行

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，100～1000 nmol/L の濃度範囲で *in vitro* で評価した（［CTD 4.2.2.3-08_U[redacted]-3630］参照）。ヒトでの放射能の血球への移行は中程度であり，[^{14}C]ネランドミラストの濃度によって変化せず，C_{BC}/C_P は 0.4 であった。

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

2.1.4 *In vitro* 代謝及び DDI の可能性

ネランドミラストの *in vitro* での代謝及び DDI の可能性を評価するための *in vitro* 試験を実施した（表 2.1.4: 1）。

表 2.1.4: 1 *In vitro* 代謝及び DDI の可能性を評価するための *in vitro* 試験の一覧

Study type	Study Description	Biomaterial	Enzymes/Transporters evaluated	Study Report Reference
Metabolism *in vitro*	Metabolic stability	Human hepatocytes	-	[CTD 4.2.2.4-08_U[redacted]-3720], [CTD 4.2.2.4-11_n00256518]
	[^{14}C] metabolism study	Human hepatocytes	-	[CTD 4.2.2.4-09_n00264737]
Identification of enzyme isoforms responsible for the metabolism of nerandomilast	CYP substrate studies	Human hepatocytes	CYP3A	[CTD 4.2.2.4-11_n00256518]
		Recombinant CYP isoforms, human liver microsomes	CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A	[CTD 4.2.2.4-10_n00258960]
	UGT substrate study	Recombinant UGT isoforms	UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A7, UGT1A8, UGT1A9, UGT1A10, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B10, UGT2B15, UGT2B17	[CTD 4.2.2.4-12_n00264437]
	Chiral inversion mechanism study	Recombinant CYP isoforms, human liver microsomes	CYP1A1, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5	[CTD 4.2.2.4-13_n00305989]
Enzyme inhibition and induction	CYP inhibition study	Human liver microsomes	CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4	[CTD 4.2.2.4-16_n00235678]
	CYP induction study	Human hepatocytes	CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4	[CTD 4.2.2.4-14_n00237551], [CTD 4.2.2.4-15_n00274631]
	CYP inactivation study (time dependent inhibition)	Human liver microsomes	CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4	[CTD 4.2.2.4-17_n00236008]
	UGT inhibition study	Human liver microsomes, recombinant UGT isoforms	UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A7, UGT1A8, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7	[CTD 4.2.2.4-18_n00275511], [CTD 4.2.2.4-19_n00275854]
Transporter substrate and inhibition	Transporter substrate study	Caco-2 cells, HEK293 cells	P-gp, BCRP, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT2	[CTD 4.2.2.6-01_U[redacted]-2570]
	Transporter inhibition study	Caco-2 cells, HEK293 cells	P-gp, BCRP, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, MATE1, MATE2-K	[CTD 4.2.2.6-01_U[redacted]-2570], [CTD 4.2.2.6-02_n00269281]

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

最新の規制ガイダンス文書に記載されている計算法を用いて，*in vitro* 試験で求めた阻害又は誘導パラメータ及び IPF 患者にネランドミラストの最大治療用量である 18 mg を bid 反復経口投与後の $C_{max,ss,u}$ である 106 nmol/L（$C_{max,ss}$：460 nmol/L［CTD 5.3.3.2-01_1305-0012 試験_c25085412］，f_u：0.23［CTD 4.2.2.3-03_U[redacted]-3599］）から，ネランドミラストの臨床 DDI の可能性を予測した。

代謝

ネランドミラストの代謝経路を評価するために，ヒト肝ミクロソーム（HLM），組換え発現 CYP（rCYP）及び組換え発現 UGT（rUGT），並びにヒト肝細胞を用いて，*in vitro* 試験を実施した。ネランドミラストの酸化，並びに CD 6352 及びヒト主要代謝物である BI 764333 の生成に関与する主要な P450 分子種は CYP3A であった（［CTD 2.6.4_5.3.1 項］参照）。BI 764333 は，定常状態において総薬物関連物質の 12.5%を占めた（$AUC_{0-24,ss}$ 比）（1305-0011 試験，2.3.3 項及び［CTD 4.2.2.4-07_n00261666］参照）。また，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寄与しており，グルクロン酸抱合は副次的な代謝経路であることから，UGT を阻害する薬剤の併用によって，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考えられる。

ネランドミラストの代謝はスルホキシド基内の不斉硫黄原子で生じる。ヒトに投与した薬理活性を有する *R*-エナンチオマーは，キラル反転により薬理活性を有さない *S*-エナンチオマー（PD 1420）を生成する。定常状態において，両エナンチオマーの和に対して PD1420 が占める割合は約 11%であった（$AUC_{\tau,ss}$ 比）（2.3.11 項）。PD 1420 は微量代謝物であり，総薬物関連物質の 3.27%（投与後 96 時間まで採取した試料からの $AUC_{0-\infty}$に基づく）であった（［CTD 2.6.4_5.2.5 項］参照）。ネランドミラストのキラル反転は，スルホキシド基の硫黄原子の還元により，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きには BI 764334 は同定されなかったことから，腸内細菌叢の微生物酵素によって生成された可能性が高い（［CTD 2.6.4_5.3.3 項］参照）。BI 764334 は，rCYP 存在下又は HLM 中で主に CYP3A によりさらに酸化され，ネランドミラスト又は PD 1420 が生成される。

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

チトクローム P450 阻害

各 P450 分子種の典型基質を添加した HLM 中で，ネランドミラストを 50 又は 100 µmol/L までの濃度で添加し，ネランドミラストが CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A4 を可逆的に阻害する可能性を *in vitro* で評価した（［CTD 4.2.2.4-16_n00235678］参照）。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 50%阻害濃度（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。

ネランドミラストの最大治療用量である 18 mg を bid 反復経口投与後の $C_{max,ss,u}$ である 106 nmol/L（$C_{max,ss}$：460 nmol/L［CTD 5.3.3.2-01_1305-0012_c25085412］，f_u：0.23［CTD 4.2.2.3-03_U[redacted]-3599］）及び *in silico* で算出した反応液中のネランドミラストの非結合型分率（$f_{u,mic}$）（［CTD 4.3-29_R18-3873］参照）より，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（表 2.1.4: 2）。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。

表 2.1.4: 2 ネランドミラストの P450 分子種に対する *in vitro* 可逆的阻害能及び *in vivo* 阻害の可能性

CYP isoform	IC_{50} (µmol/L)	K_i (µmol/L)	$f_{u,mic}$	$K_{i,u}$ (µmol/L)	R_1	*In vivo* CYP reversible inhibition potential
CYP1A2	>50	>25	0.997	24.925	<1.0043	No
CYP2B6	>100	>50	0.997	49.85	<1.0021	No
CYP2C8	>100	>50	0.999	49.95	<1.0021	No
CYP2C9	>100	>50	0.997	49.85	<1.0021	No
CYP2C19	>50	>25	0.997	24.925	<1.0043	No
CYP2D6	>100	>50	0.997	49.85	<1.0021	No
CYP3A (systemic)	>50	>25	0.997	24.925	<1.0043	No
CYP3A (gut)	>50	>25	0.997	24.925	<7.433	No

ミカエリス定数（K_m）値と等しい基質濃度において IC_{50} 値を算出したため，IC_{50} 値を 2 で除した値を *in vitro* 阻害定数（K_i）値とした。

チトクローム P450 不活性化

各 P450 分子種の典型基質を添加した HLM 中で，ネランドミラストを 50 µmol/L の濃度で 0～35 分間プレインキュベーションし，ネランドミラストが CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A4 を不可逆的に阻害する可能性を *in vitro* で評価した（［CTD 4.2.2.4-17_n00236008］参照）。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

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

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。

チトクローム P450 誘導

ネランドミラストを 60 µmol/L までの濃度でサンドイッチ培養した 3 例のドナー由来の初代ヒト肝細胞と 48 時間反応させ，ネランドミラストが CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 及び CYP2C19 のメッセンジャーリボ核酸（mRNA）発現及び酵素活性を誘導する可能性を *in vitro* で評価した（［CTD 4.2.2.4-14_n00237551］及び［CTD 4.2.2.4-15_n00274631］参照）。mRNA 発現量の増加に基づき，CYP2B6，CYP3A4，CYP2C8 及び CYP2C9 の最大誘導作用（E_{max}），最大効果の 50%の効果をもたらす濃度（EC_{50}）値及び mRNA 発現量を 2 倍に誘導する濃度（F_2）値を算出した。

ネランドミラストの最大治療用量である 18 mg を bid 反復経口投与後の $C_{max,ss,u}$ である 106 nmol/L（$C_{max,ss}$: 460 nmol/L［CTD 5.3.3.2-01_1305-0012 試験_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（表 2.1.4: 3）。いずれのドナー由来の肝細胞においても CYP2C19 の mRNA 発現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 倍超の誘導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。ネランドミラストによる CYP1A2 の mRNA 発現及び活性の誘導は，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。ネランドミラストによる *in vivo* での CYP3A 誘導の可能性を検討するために，CYP3A の典型基質であるミダゾラムに対する影響を臨床試験で評価した（1305-0033 試験）（［CTD 5.3.3.4-02_1305-0033 試験_c40607236］及び 2.3.11 項参照）。

表 2.1.4: 3 **ネランドミラストの P450 分子種に対する *in vitro* 誘導能及び *in vivo* 誘導の可能性**

CYP isoform	CYP 1A2	CYP 2B6	CYP3A4		CYP2C8		CYP 2C9	CYP 2C19
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
R_3	ND	0.978	0.846	0.902	0.726	0.619	0.567	ND
In vivo CYP induction potential (systemic)	No	No	No	No	Yes	Yes	Yes	Possible
$F_2/(I_{gut}*0.1)$	NA	NA	0.885	1.783	NA	NA	NA	NA
In vivo CYP induction potential (gut)	NA	NA	Yes	No	NA	NA	NA	NA

NA：該当せず
ND：算出せず（*in vitro* で mRNA 発現の誘導が認められなかったため）

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

UGT 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 又は HLM を用いて 100 又は 300 μmol/L までの濃度で *in vitro* で評価した（［CTD 4.2.2.4-18_n00275511］及び［CTD 4.2.2.4-19_n00275854］参照）。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 2.1.4: 4）。

ネランドミラストの最大治療用量である 18 mg を bid 反復経口投与後の $C_{max,ss,u}$ である 106 nmol/L（$C_{max,ss}$: 460 nmol/L［CTD 5.3.3.2-01_1305-0012 試験_c25085412］，f_u : 0.23［CTD 4.2.2.3-03_U[redacted]-3599］）及び *in silico* で算出した反応液中の $f_{u,mic}$（［CTD 4.3-29_R18-3873］参照）より，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。

表 2.1.4: 4　　ネランドミラストの UGT に対する *in vitro* 阻害能

UGT isoform	UGT 1A1	UGT 1A3	UGT 1A4	UGT 1A7	UGT 1A8	UGT 1A9	UGT 2B4	UGT 2B7
IC_{50} (μmol/L)	83	>100	>100	21	>100	86	>300	79
K_i (μmol/L)	41.5	>50	>50	10.5	>50	43	>150	39.5
$f_{u,mic}$	0.997	0.983	0.997	0.983	0.983	0.997	0.997	0.997
$K_{i,u}$ (μmol/L)	41.38	>49.15	>49.85	10.32	>49.15	42.87	>149.55	39.38
R_1	1.0026	<1.0022	<1.0021	1.0103	<1.0022	1.0025	<1.0007	1.0027

K_m 値と等しい基質濃度において IC_{50} 値を算出したため，IC_{50} 値を 2 で除した値を K_i 値とした。

トランスポーターによる基質認識性

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］参照）。Caco-2 細胞において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。ネランドミラストの能動輸送は P-gp の選択的阻害剤の添加で完全に阻害されたが，BCRP の選択的阻害剤の添加で阻害されなかったことから，ネランドミラストは P-gp の基質であり，BCRP の基質ではないことが示された。

ヒト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一過性に発現するヒト胎児腎（HEK）293 細胞を用いて *in vitro* で評価したところ（［CTD 4.2.2.6-01_U[redacted]-2570］参照），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。

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

トランスポーター阻害

P-gp 及び BCRP を発現する Caco-2 細胞，並びに OAT1，OAT3，OATP1B1，OATP1B3，OCT2，MATE1 又は MATE2-K をそれぞれ一過性に発現する HEK293 細胞を用いて，ネランドミラストのトランスポーターに対する阻害能を 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］及び［CTD 4.2.2.6-02_n00269281］参照）。ネランドミラストは P-gp，BCRP，OAT3，MATE1 及び MATE2-K を阻害した。

ネランドミラストの最大治療用量である 18 mg を bid 反復経口投与後の $C_{max,ss,u}$ である 106 nmol/L（$C_{max,ss}$: 460 nmol/L［CTD 5.3.3.2-01_1305-0012 試験_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（表 2.1.4: 5）。したがって，ネランドミラストによる主要な排出又は取込み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。

表 2.1.4: 5　ネランドミラストのトランスポーターに対する *in vitro* 阻害能及び *in vivo* 阻害の可能性

Transporter isoform	IC_{50} (µmol/L)	R	*In vivo* transporter inhibition potential
P-gp	26	6.2	No
BCRP [b]	30-100	5.3	No
OAT1 [c]	>100	0.0011	No
OAT3 [b]	30-100	0.0035	No
OCT2 [c]	>100	0.0011	No
MATE1	14.2	0.0075	No
MATE2-K	11.2	0.0095	No
OATP1B1 [a,c]	>100	0.012	No
OATP1B3 [a,c]	>100	0.012	No

a　肝臓入り口でのネランドミラストの濃度は，消化管アベイラビリティ：1，吸収速度定数：0.233 min^{-1} 及び血液-血漿中薬物濃度比：0.748 に基づいて算出した。
b　R 値は IC_{50} 値：30 µmol/L に基づいて算出した。
c　R 値は IC_{50} 値：100 µmol/L に基づいて算出した。

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

2.2 臨床試験及びそれらの生体試料中薬物濃度分析の概要

ネランドミラストの臨床開発プログラムは，第 I 相試験 22 件，第 II 相試験 1 件及び第 III 相試験 2 件から構成される。第 I 相試験 22 件は，以下からなる。

- 単回漸増投与（SRD）/反復漸増投与（MRD）試験 4 件：健康被験者を対象とした試験 3 件（1305-0001 試験［SRD］，1305-0002 試験［MRD］，1305-0011 試験［SRD/MRD］）及び IPF 患者を対象とした試験 1 件（1305-0012 試験［MRD］）
- 薬物相互作用（DDI）試験 5 件：1305-0015 試験（CYP3A4 阻害剤イトラコナゾール［ITZ］を用いた DDI 試験），1305-0033 試験（CYP3A の相互作用を受けやすい基質ミダゾラム［MDZ］を用いた DDI 試験），1305-0034 試験（ニンテダニブ［NIN］及びピルフェニドン［PIR］を用いた DDI 試験），1305-0113 試験（ボセンタンを用いた DDI 試験），1305-0119 試験（カルバマゼピンを用いた DDI 試験）
- 特定の民族での PK 試験 3 件：1305-0017 試験（日本人健康被験者），1305-0024 試験（中国人健康被験者），1305-0038 試験（日本人健康被験者）
- 相対的バイオアベイラビリティ（BA）/生物学的同等性（BE）試験 3 件：1305-0028 試験（相対的 BA パート），1305-0037 試験（BE 18 mg），1305-0051 試験（BE 9 mg）
- 食事の影響（FE）試験 3 件：1305-0020 試験（TF I 製剤を用いた FE 試験），1305-0028 試験（C1 製剤を用いた FE パート），1305-0039 試験（C2 製剤を用いた FE 試験）
- 特殊集団を対象とした試験 2 件：1305-0025 試験（腎機能障害），1305-0027 試験（肝機能障害）
- 絶対的 BA 試験 1 件（1305-0030 試験）及び hADME 試験 1 件（1305-0016 試験）
- Thorough QT 試験 1 件（1305-0026 試験）

2.3 項では健康被験者を対象とした臨床薬理試験（SRD/MRD 試験 3 件，特定の民族での PK 試験 3 件，DDI 試験 5 件，特殊集団を対象とした試験 2 件，Thorough QT 試験 1 件，hADME 試験 1 件）について記載する。2.4 項では，IPF 患者を対象とした 3 試験（第 Ic 相 MRD 試験 1 件，第 II 相試験 1 件及び第 III 相試験 1 件）及び PPF 患者を対象とした 1 試験（第 III 相試験 1 件）について記載する。

臨床試験で使用した用量，製剤，食事の有無及びネランドミラストの生体試料中薬物濃度分析法に関する情報を以下の表 2.2: 1 に要約する。キラル分離できない分析法とキラル分離可能な分析法の両方で PK 用血液試料を測定した試験については，ここでは，キラル分離可能な分析法の結果のみを報告する。キラル分離できない分析法による PK の結果はそれぞれの治験総括報告書に記載する。キラル反転率はすべての試験を通じて同程度であるため（3.1.2 項），キラル分離できない分析法のみで試料を測定した初期の試験での PK の結果も有用であると考えられる。開発段階では開発コードの BI 1015550 を治験総括報告書の表題に使用している。生物製剤学的試験である 1305-0020 試験，1305-0028 試験，1305-0030 試験，1305-0037 試験，1305-0039 試験及び 1305-0051 試験の結果は［CTD 2.7.1_2 項］に要約した。

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

表 2.2: 1 ネランドミラストの開発プログラムにおける臨床試験の一覧表

Clinical Trial No., description	**Study Phase, population**	**Dose strength**	**Formulation**	**Food status**	**Bioanalytical method for Nerandomilast**
1305-0001 SRD	I, HVs	0.02, 0.06, 0.2, 0.6, 2, 4, 8, 16, 24 mg	Oral solution (PfOS)	Fasted	Non-chiral
1305-0002 MRD	I, HVs	1, 6 mg BID	Oral solution (PfOS)	Fasted	Non-chiral
1305-0011 SRD/MRD	I, HVs	*SRD*: 36 mg (6X6 mg), 48 mg (8X6 mg)	Tablet (TF I)	*SRD*: fasted	Non-chiral
		MRD: 6 mg (1X6 mg), 12 mg (2X6 mg) BID		*MRD*: fed*	
1305-0012 Phase Ic	Ic, IPF pts	18 mg (3X6 mg) BID	Tablet (TF I)	Fed#	Non-chiral
1305-0013 Phase II	II, IPF pts	18 mg (1X6 mg + 1X12 mg) BID	Tablet (TF II)	Fasted or fed	Non-chiral
1305-0014 Phase III IPF	III, IPF pts	9 mg (1X9 mg), 18 mg (1X18 mg) BID	Tablet (Formulation C1)	Fasted or fed	Non-chiral and chiral
1305-0015 DDI Itraconazole	I, HVs	6 mg (1X6 mg)	Tablet (TF I)	Fasted	Non-chiral
1305-0016 hADME	I, HVs	18 mg (17.16 mg non-labelled + 0.84 mg labelled)	(C-14) labelled oral solution	Fasted	Non-chiral
1305-0017 Japanese PK	I, HVs	12 mg (2X6 mg), 24 mg (4X6 mg)	Tablet (TF I)	Fasted	Non-chiral
1305-0020 Food effect on TF I	I, HVs	24 mg (4X6 mg)	Tablet (TF I)	Fasted and fed&	Non-chiral
1305-0023 Phase III PPF	III, PPF pts	9 mg (1X9 mg), 18 mg (1X18 mg) BID	Tablet (Formulation C1)	Fasted or fed	Non-chiral and chiral data
1305-0024 Chinese PK	I, HVs	9 mg (1X9 mg), 18 mg (1X18 mg)	Tablet (Formulation C1)	Fasted	Non-chiral and chiral
1305-0025 Renal impairment	I, HVs	18 mg (1X18 mg)	Tablet (Formulation C1)	Fasted	Non-chiral and chiral
1305-0026 Thorough QT	I, HVs	30 mg (1X18 + 2X6 mg), 48 mg (2X18 + 2X6 mg)	Tablet (Formulation C1)	Fasted	Chiral
1305-0027 Hepatic impairment	I, HVs	18 mg (1X18 mg)	Tablet (Formulation C1)	Fasted	Chiral
1305-0028 Relative BA & Food effect on C1	I, HVs	18 mg (3X6 mg)	Tablet (TF II)	Fasted	Non-chiral and chiral
		18 mg (1X18 mg)	Tablet (Formulation C1)	Fasted and fed&	
1305-0030 Absolute BA	I, HVs	18 mg (1X18 mg)	Tablet (Formulation C1)	Fasted	Non-chiral and chiral
		100 µg (90 µg non-labelled + 10 µg labelled)	(C-14) labelled i.v. infusion solution	Fasted	AMS
1305-0033 DDI midazolam	I, HVs	18 mg (1X18 mg) BID	Tablet (Formulation C1)	Fasted or fed	Non-chiral and chiral

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

表 2.2: 1 ネランドミラストの開発プログラムにおける臨床試験の一覧表（続き）

Clinical Trial No., description	Study Phase, population	Dose strength	Formulation	Food status	Bioanalytical method for Nerandomilast
1305-0034 DDI effect on NIN and PIR	I, HVs	18 mg (1X18 mg) BID	Tablet (Formulation C1)	Fed#	Chiral
1305-0037 BE 18 mg	I, HVs	18 mg (1X18 mg)	Tablet (Formulation C1, Formulation C2)	Fasted	Chiral
1305-0038 Japanese PK (chiral)	I, HVs	9 mg (1X9 mg), 18 mg (1X18 mg)	Tablet (Formulation C1)	Fasted	Non-chiral and chiral
1305-0039 Food effect on C2	I, HVs	18 mg (1X18 mg)	Tablet (Formulation C2)	Fasted and fed&	Chiral
1305-0051 BE 9 mg	I, HVs	9 mg (1X9 mg)	Tablet (Formulation C1, Formulation C2)	Fasted	Chiral
1305-0113 DDI Bosentan	I, HVs	18 mg (1X18 mg)	Tablet (Formulation C1)	Fasted	Chiral
1305-0119 DDI Carbamazepine	I, HVs	18 mg (1X18 mg)	Tablet (Formulation C1)	Fasted	Chiral

* 1305-0011 試験の食後投与での食事は適度な脂肪を含む。
\# 1305-0012 試験及び 1305-0034 試験の食後投与での食事は標準食。
& 1305-0020 試験，1305-0028 試験及び 1305-0039 試験の食後投与での食事は高脂肪高カロリー食。
AMS：加速器質量分析法；BA：バイオアベイラビリティ；BE：生物学的同等性；BID：1 日 2 回，DDI：薬物相互作用；hADME：ヒトにおける放射能標識吸収，分布，代謝及び排泄；HV：健康被験者；IPF：特発性肺線維症；i.v.：静脈内；MRD：反復漸増投与；NIN：ニンテダニブ；PfOS：経口溶液用粉末；PIR：ピルフェニドン；PK：薬物動態；PPF：進行性肺線維症；pts：患者；SRD：単回漸増投与；TF I：Trial formulation I（即放性素錠）；TF II：Trial formulation II（即放性フィルムコート錠）

2.3 健康被験者を対象とした臨床試験の概要

2.3.1 1305-0001 試験：健康被験者を対象とした単回漸増投与試験

表題：健康男性被験者に BI 1015550 を単回漸増経口投与後の安全性，忍容性及び薬物動態

引用元：M5.3.3.1 1305-0001［CTD 5.3.3.1-01_1305-0001 試験_U13-1792］

製剤：PfOS

用量：0.02 mg，0.06 mg，0.2 mg，0.6 mg，2 mg，4 mg，8 mg，16 mg，24 mg 単回投与

分析対象物：血漿及び尿中ネランドミラスト

生体分析法：キラル分離できない分析法

目的：

主要目的は，健康男性被験者に 0.02～24 mg の用量で単回漸増経口投与後のネランドミラストの安全性及び忍容性を検討することであった。副次目的は，ネランドミラストの薬物動態を探索することであった。また，探索的バイオマーカー（腫瘍壊死因子［TNF］-α，ロイコトリエン B4［LTB4］）を用いて，PK-PD 関係も評価した。

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

方法：

本治験は，健康男性被験者 70 名を対象として，部分的ランダム化，プラセボ対照（用量群内），単盲検デザインで実施した。計 9 つの用量群を設定し，各用量群で 6 名に実薬，最大 2 名にプラセボを投与した。

ネランドミラストの経口溶液用粉末（PfOS）製剤を，溶媒である酒石酸及び溶媒成分であるヒドロキシ-プロピル-β-シクロデキストリン（HPβCD）で再溶解した。再溶解したネランドミラストの経口溶液（0.05 mg/mL 又は 0.5 mg/mL）を被験者に単回投与した。

ネランドミラストの濃度測定用に，PK 用血液及び尿試料を，それぞれ投与後 72 時間及び 24 時間まで採取した。PK 用血漿及び尿試料はいずれもキラル分離できない分析法で測定した。

探索的バイオマーカー分析用試料を投与後 48 時間まで採取した。ネランドミラストの PDE4 標的結合の指標として，被験者の全血試料を用いた *ex vivo* アッセイによって以下を測定した。

- リポ多糖（LPS）誘導 TNF-α 放出の阻害
- n-formyl-Met-Leu-Phe（fMLP）誘導 LTB4 放出の阻害

バイオマーカーとネランドミラストとの血漿中濃度の関係を探索した。

結果：

薬物動態

最低用量群（0.02 mg）での血漿中薬物濃度は，ほとんどの PK 用検体で，定量限界未満であったため，PK パラメータを評価することはできなかった。その他の用量群の PK パラメータは表 2.3.1: 1 に示す。ネランドミラストを単回経口投与後，速やかに吸収され，C_{max} に到達後，二相性の減衰を示した（図 2.3.1: 1）。ネランドミラストの曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$）は，0.06～24 mg の用量範囲で用量に比例して増加した（図 2.3.1: 2）。ネランドミラストの t_{max}，$t_{1/2}$，CL/F，V_z/F（評価可能な場合であった用量群のみ）に，用量依存性は認められなかった（表 2.3.1: 1）。

投与後 24 時間までの投与量に対する未変化体の尿中排泄率は 9.94%～14.3%であった。尿中排泄率は十分にプラトーに達していなかったことから，投与後 24 時間の尿採取では尿中への未変化体の排泄の全量を捕捉しきれない可能性があるため，このデータは慎重に解釈する必要がある。腎クリアランスは，すべての用量群では 33.5～50.2 mL/min の範囲であった。

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

表 2.3.1: 1　　ネランドミラストを単回経口投与後のネランドミラストの PK パラメータの要約（N=6/用量群）（1305-0001 試験）

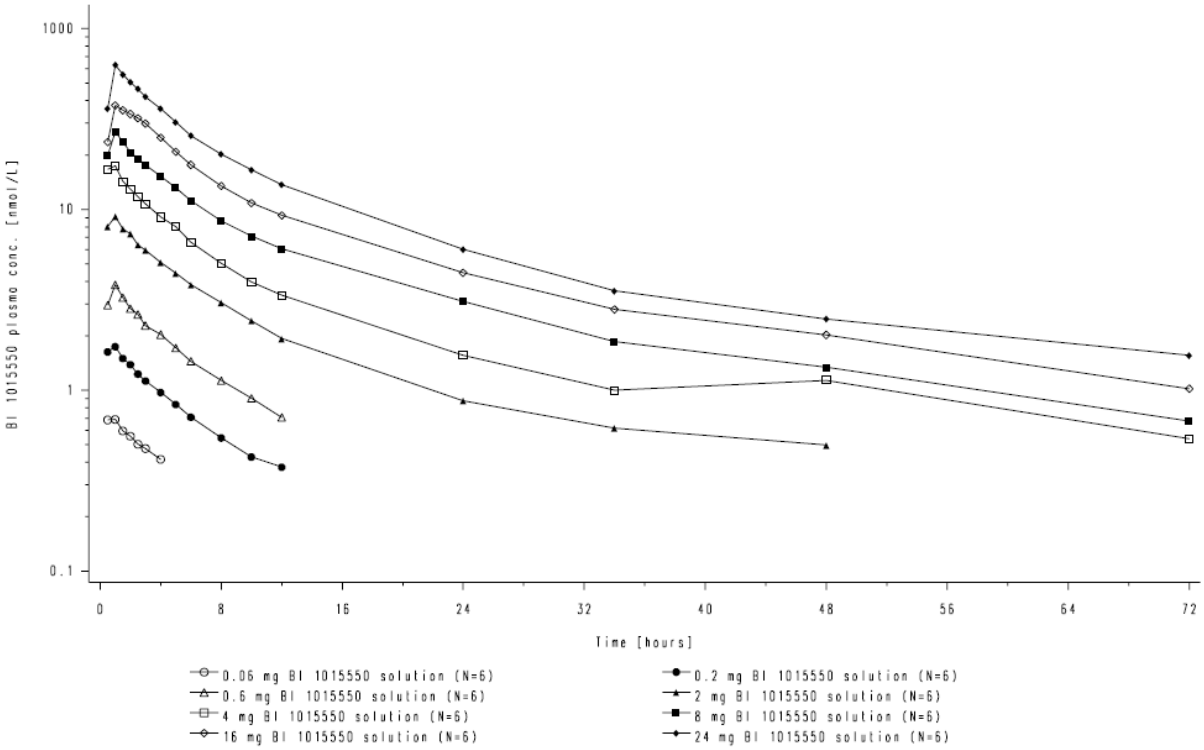
Dose	**0.06 mg**		**0.2 mg**		**0.6 mg**		**2 mg**	
	gMean	gCV (%)	gMean	gCV (%)	gMean	gCV (%)	gMean	gCV (%)
$AUC_{0\text{-}tz}$ [nmol·h/L]	3.91	24.5	20.6	13.5	59.1	16.4	262	17.0
$AUC_{0\text{-}\infty}$ [nmol·h/L]	-	-	-	-	-	-	287	14.9
C_{max} [nmol/L]	1.42	23.2	5.02	20.1	13.7	14.2	46.9	38.9
t_{max} [h][1]	0.750	(0.500-1.00)	0.750	(0.500-1.52)	1.00	(0.483-1.03)	0.517	(0.500-1.00)
$t_{1/2}$ [h]	-	-	-	-	-	-	20.0	59.6
CL/F [mL/min]	-	-	-	-	-	-	259	14.9
V_z/F [L]	-	-	-	-	-	-	447	57.0
$fe_{0\text{-}24}$ [%]	13.9	12.9	13.1	25.2	14.3	21.7	11.6	19.7
$CL_{R,0\text{-}24}$ [mL/min]	43.0	16.7	41.3	20.6	50.2	18.2	37.0	24.8
Dose	**4 mg**		**8 mg**		**16 mg**		**24 mg**	
	gMean	gCV (%)	gMean	gCV (%)	gMean	gCV (%)	gMean	gCV (%)
$AUC_{0\text{-}tz}$ [nmol·h/L]	637	31.3	1170	17.7	2090	18.8	3450	18.1
$AUC_{0\text{-}\infty}$ [nmol·h/L]	679	32.0	1210	18.3	2180	19.9	3650	22.6
C_{max} [nmol/L]	113	20.4	176	12.6	292	22.2	542	12.1
t_{max} [h][1]	0.709	(0.500-1.03)	1.01	(0.500-1.50)	1.25	(1.00-2.48)	1.00	(1.00-1.50)
$t_{1/2}$ [h]	29.2	31.2	19.6	21.2	20.7	31.5	26.1	41.6
CL/F [mL/min]	219	32.0	245	18.3	273	19.9	244	22.6
V_z/F [L]	552	33.4	415	24.4	490	24.3	551	34.8
$fe_{0\text{-}24}$ [%]	12.5	28.2	12.5	19.3	9.94	17.1	11.8	20.4
$CL_{R,0\text{-}24}$ [mL/min]	36.4	24.1	36.1	25.1	33.5	23.4	35.4	11.5

1　t_{max} は，中央値及び範囲（最小値 - 最大値）を記載

0.06 mg，0.2 mg 及び 0.6 mg 群の低用量群では，計画した PK 採血期間中の血漿中濃度 - 時間プロファイルの評価が十分にできず，終末相（λ_z）に関連する PK パラメータ（$t_{1/2}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$，CL/F，V_z/F 及び MRT_{po}）が信頼性高く評価できなかったため，これらの値は記載していない

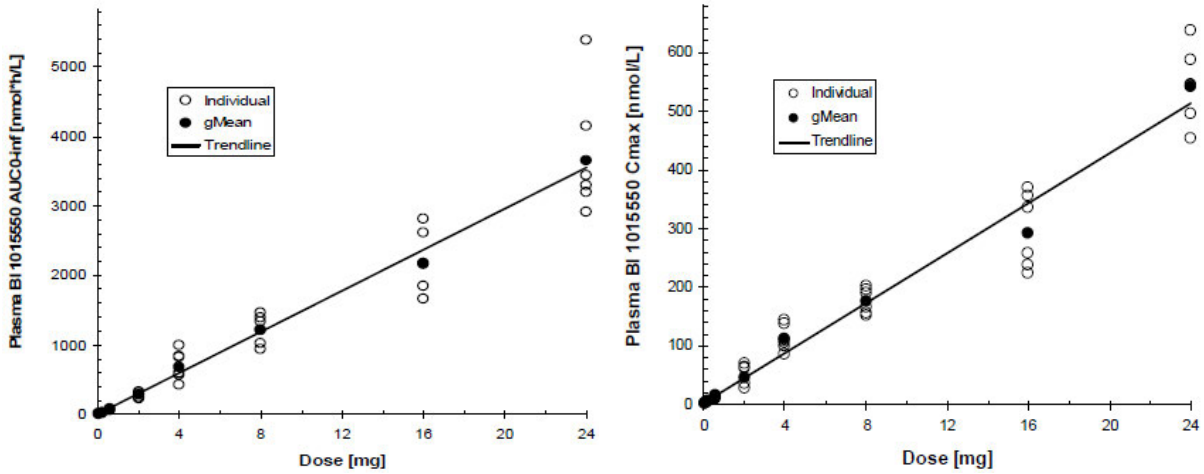
引用元：［CTD 5.3.3.1-01_1305-0001 試験_U13-1792_Tables 15.6.2.1: 2～15.6.2.1: 9 and 15.6.3: 1］

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



引用元：［CTD 5.3.3.1-01_1305-0001 試験_U13-1792_Figure 15.6.5.3: 2］

図 2.3.1: 1　健康被験者にネランドミラスト 0.06～24 mg を単回経口投与後のネランドミラストの濃度（幾何平均）-時間プロファイル（片対数軸）（1305-0001 試験）



引用元：［CTD 5.3.3.1-01_1305-0001 試験_U13-1792_Figure 11.5.2.4: 1］

図 2.3.1: 2　ネランドミラスト 0.06～24 mg を単回経口投与後の用量に対するネランドミラストの血漿中曝露量の個別値及び幾何平均値（左：$AUC_{0-\infty}$対用量；右：C_{max} 対用量）（1305-0001 試験）

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

薬力学

TNF-α 放出に対する阻害作用は，ネランドミラストの用量の増加とともに増加し，4 mg を超えるすべての用量で認められた。24 mg では投与 2 時間後に最大阻害（中央値）60%に到達した。LTB4 放出に対するネランドミラストの影響は認められなかった。

薬物動態 - 薬力学相関関係

本治験では，データが限られており，バイオマーカーデータセット内でのばらつきが大きかったため，ネランドミラストの血漿中濃度と TNF-α 阻害との間の PK-PD 関係は確認できなかった。ただし，TNF-α 阻害は用量に依存してわずかに増加した。

結論：

ネランドミラストは，経口投与後，速やかに吸収され，二相性の減衰を示した。全身薬物曝露量は，0.06～24 mg の用量範囲で，ほぼ用量に比例して増加した。

2.3.2 1305-0002 試験：健康被験者を対象とした反復漸増投与試験

表題：健康男性被験者に BI 1015550 を反復漸増経口投与後の安全性，忍容性及び薬物動態

引用元：M5.3.3.1 1305-0002［CTD 5.3.3.1-02_1305-0002 試験_c02191718］
製剤：PfOS
用量：1 mg bid，6 mg bid，14 日間
分析対象物：血漿中ネランドミラスト
生体分析法：キラル分離できない分析法

目的：

主要目的は，健康男性被験者に，ネランドミラストを 14 日間反復漸増経口投与後のネランドミラストの安全性，忍容性を検討することであった。副次目的は，反復投与後のネランドミラストの薬物動態を検討することであった。

方法：

本治験は，健康男性被験者 24 名を対象として，ランダム化，プラセボ対照（用量群内），二重盲検デザインで実施した。各用量群で 9 名に実薬，3 名にプラセボを投与した。

ネランドミラストの PfOS 製剤を，溶媒である酒石酸及び溶媒成分である HPβCD で再溶解した。再溶解した経口溶液（0.5 mg/mL）としてネランドミラスト 1 mg 及び 6 mg を，Day 1 及び Day 14 に単回投与し，Day 3～Day 13 に同用量を bid 投与した。

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

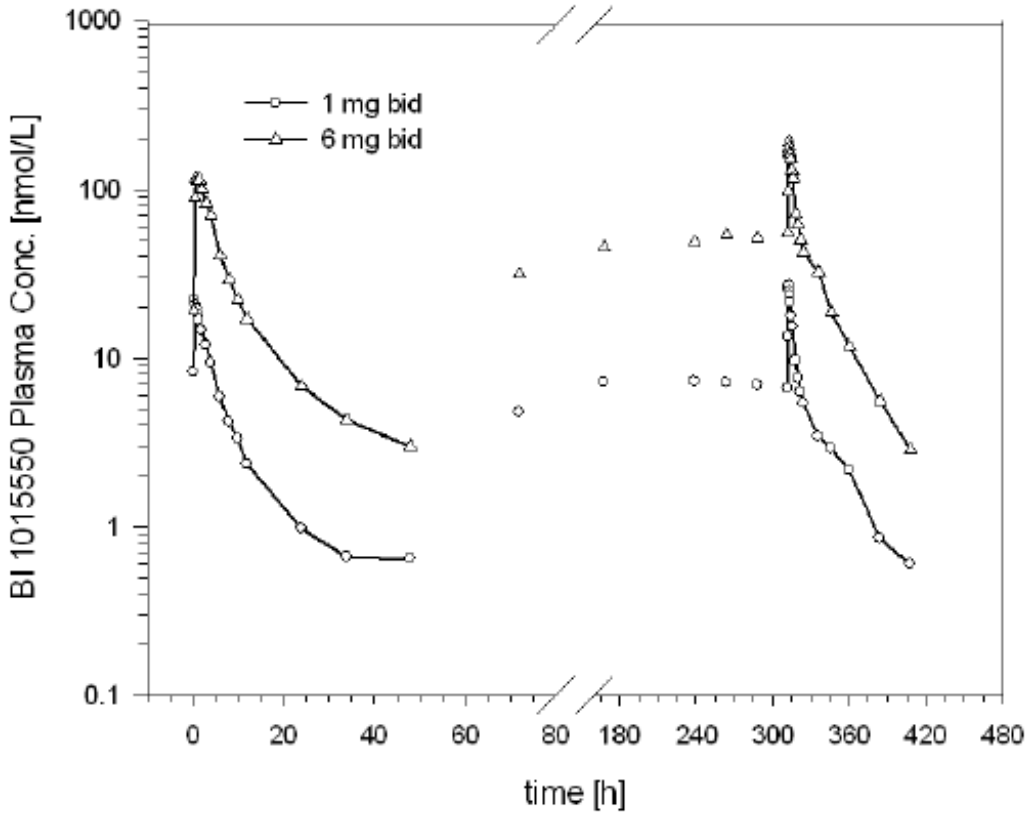
ネランドミラストの濃度測定用に，PK 用血液検体を，初回投与後 48 時間及び最終投与後 96 時間まで採取した。また，定常状態到達の解析用に，Day 3～Day 13 の投与前にトラフ血漿中濃度測定用血液検体を採取した。PK 用検体はキラル分離できない分析法で測定した。

探索的バイオマーカー分析用検体を初回投与及び最終投与後 48 時間まで採取した。ネランドミラストの PDE4 標的結合の指標として，LPS 誘導時の TNF-α 放出の阻害を，被験者の全血試料を用いた *ex vivo* アッセイによって測定した。バイオマーカーとネランドミラストとの血漿中濃度の関係を探索した。

結果：

薬物動態

血漿中濃度（gMean）- 時間プロファイルの形状は，用量間及び単回投与と反復投与間で同様であった（図 2.3.2: 1）。最高血漿中濃度到達時間は約 1 時間以内であり，その後二相性の速やかな減少を示した。



引用元：［CTD 5.3.3.1-02_1305-0002 試験_c02191718_Figure 11.5.2.1: 1］

図 2.3.2: 1　健康被験者にネランドミラスト 1 又は 6 mg を bid 反復経口投与後のネランドミラストの濃度（幾何平均）-時間プロファイル（片対数軸）（1305-0002 試験）

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

Day 1 の単回投与後と Day 14 の反復投与後（定常状態）のいずれについても，ネランドミラストの曝露量は，1 mg と 6 mg でほぼ用量に比例して増加した。Day 9（すなわち，bid 反復投与 7 日目）までに定常状態に到達し，単回投与に対する定常状態での累積係数は最大 1.69 であった。定常状態での PK パラメータは単回投与時の対応するパラメータとおおむね同様であった（表 2.3.2: 1）。

表 2.3.2: 1　　ネランドミラストを単回及び反復経口投与後のネランドミラストの PK パラメータの要約（1305-0002 試験）

After first dose	**1 mg (N=9)**		**6 mg (N=9)**		At steady state	**1 mg bid (N=8)**		**6 mg bid (N=8)**	
	gMean	gCV (%)	gMean	gCV (%)		gMean	gCV (%)	gMean	gCV (%)
$AUC_{0-\infty}$ [nmol·h/L]	-	-	958	20.9	$C_{min,ss}$ [nmol/L]	5.47	25.2	42.0	30.0
$AUC_{\tau,1}$ [nmol·h/L]	94.9	10.3	622	20.7	$AUC_{\tau,ss}$ [nmol·h/L]	148	10.7	1090	19.6
C_{max} [nmol/L]	24.0	25.1	133	14.9	$C_{max,ss}$ [nmol/L]	28.6	15.3	199	14.5
t_{max} [h][1]	0.500	(0.500-1.00)	0.750	(0.500-1.50)	$t_{max,ss}$ [h][1]	0.875	(0.500-1.00)	0.750	(0.500-1.50)
$t_{1/2}$ [h]	-	-	20.5	34.8	$t_{1/2,ss}$ [h]	24.3	17.7	25.2	43.3
CL/F [mL/min]	-	-	232	20.9	$CL/F_{,ss}$ [mL/min]	251	10.7	204	19.6
V_z/F [L]	-	-	412	43.7	$V_z/F_{,ss}$ [L]	528	22.1	444	54.1
MRT_{po} [h]	-	-	16.6	24.9	$MRT_{po,ss}$ [h]	19.5	12.3	20.1	40.7
					$R_{A,AUC}$	1.60	11.3	1.69	17.8
					$R_{A,Cmax}$	1.19	24.6	1.45	14.9
					LI	1.18	14.7	1.10	21.7

1　t_{max} 及び $t_{max,ss}$ については，中央値及び範囲（最小値 - 最大値）を記載
LI：線形指数（$AUC_{\tau,ss}/AUC_{0-\infty}$）
低用量群である 1 mg 群では，計画した PK 採血期間中の血漿中濃度 - 時間プロファイルの評価が十分にできず，終末相（λ_z）に関連する PK パラメータ（$AUC_{0-\infty}$，$t_{1/2}$，CL/F，V_z/F 及び MRT_{po}）は信頼性高く評価できなかったため，これらの値は記載していない
引用元：［CTD 5.3.3.1-02_1305-0002 試験_c02191718_Tables 15.6.2.1: 1～15.6.2.1: 4］

薬力学

ネランドミラスト 6 mg の bid 投与は TNF-α 放出を阻害し，ベースラインからの最大阻害率（平均値）は，Day 1（単回投与後）の 35%から Day 12（定常状態）の 56%の間であった。一方，ネランドミラスト 1 mg の bid 投与では意義のある阻害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

薬物動態 - 薬力学相関関係

本治験では，データが限られており，バイオマーカーデータセット内でのばらつきが大きかったため，ネランドミラストの血漿中濃度と TNF-α 阻害との間の PK-PD 関係は確認できなかった。

結論：

ネランドミラスト 1 mg 及び 6 mg の bid 投与で，線形の薬物動態が認められ，血漿中曝露量はほぼ用量に比例して増加した。Day 9（すなわち，bid 反復投与 7 日目）までに定常状態に到達し，bid 反復投与での累積係数は最大 1.69 であった。6 mg 群では，探索的標的結合バイオマーカーである TNF-α 放出の阻害が認められた。

2.3.3 1305-0011 試験：健康被験者を対象とした単回及び反復漸増投与試験

表題：健康男性被験者に BI 1015550 を単回（パート 1）及び反復（パート 2）漸増経口投与後の安全性，忍容性及び薬物動態

引用元：M5.3.3.1 1305-0011［CTD 5.3.3.1-03_1305-0011 試験_c22991937］
M4.2.2.4 1305-0011［CTD 4.2.2.4-07_n00261666］
製剤：Trial formulation I（TF I 製剤）

用量：
SRD パート：36 mg，48 mg 単回投与
MRD パート：6 mg bid，12 mg bid，14 日間
分析対象物：血漿及び尿中ネランドミラスト
血漿中代謝物 BI 764333 及び BI 764334（12 mg bid 群のみ）
生体分析法：キラル分離できない分析法

目的：

本治験の主要目的は，健康男性被験者にネランドミラストを単回（36 mg 及び 48 mg）及び反復（6 mg 及び 12 mg bid）漸増経口投与後のネランドミラストの安全性及び忍容性を検討することであった。副次目的は，ネランドミラストを単回及び反復投与後の薬物動態を探索することであった。

方法：

本治験は，健康男性被験者 42 名（SRD パート 18 名及び MRD パート 24 名）を対象として，部分的ランダム化，プラセボ対照（用量群内），単盲検デザインで実施した。SRD パートでは，各用量群で 6 名に実薬，3 名にプラセボを空腹時投与した。MRD パートでは，各用量群で 8 名に実薬，4 名にプラセボを，中等度脂肪食の摂取後に投与した。MRD パートでは，各被験者に Day 1

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

の朝に単回投与した後，Day 3～Day 13 に 11 日間の bid 投与及び Day 14 の朝に単回投与を行った。

SRD パートでは，ネランドミラストの濃度測定用に，PK 用血液及び尿試料を，投与後 120 時間まで採取した。MRD パートでは，PK 用血液及び尿試料を，初回投与後 48 時間まで採取した。Day 14 の最終投与後は，PK 用血液及び尿試料を，それぞれ投与後 192 時間及び 12 時間まで採取した。また，定常状態到達の解析用に，Day 3～Day 13 の投与前にトラフ血漿中濃度測定用血液試料を採取した。PK 用血漿及び尿試料はいずれもキラル分離できない分析法で測定した。

探索的バイオマーカー分析用試料を，SRD パートでの投与後並びに MRD パートでの初回投与及び最終投与後 48 時間まで採取した。ネランドミラストが 3 つの探索的な間接的標的結合バイオマーカー（*ex vivo* での LPS 刺激時の TNF-α，インターフェロン［IFN］-γ 及び MCP-1 放出）に及ぼす影響を測定した。バイオマーカーとネランドミラストの血漿中濃度との関係を探索した。

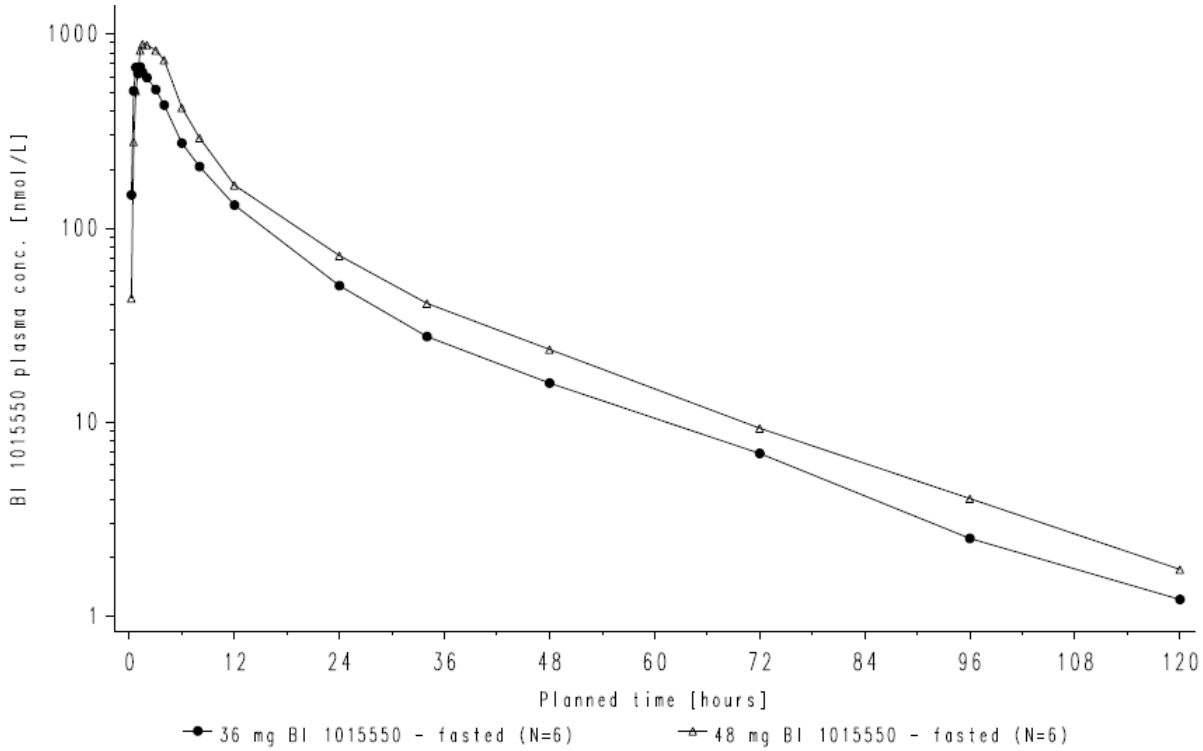
Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

結果：

薬物動態

ネランドミラスト

パート 1（SRD パート）では，ネランドミラストの空腹時単回投与後，血漿中濃度は速やかに上昇し，最高血漿中濃度に到達後，少なくとも二相性の減衰を示した（図 2.3.3: 1）。ネランドミラストの尿中への排泄は投与 12 時間後までに急激な増加が認められ，投与後 48 時間までに全体の尿中排泄の 90%超が排泄された。投与量補正後の C_{max} 及び AUC は 36 mg 単回投与群と 48 mg 単回投与群との間で同程度であった（表 2.3.3: 1）。また，半減期，分布容積，経口クリアランス及び尿中排泄率（gMean）も 36 mg 単回投与群と 48 mg 単回投与群との間で同程度であった。



引用元：［CTD 5.3.3.1-03_1305-0011 試験_c22991937_Figure 15.6.5.3.1: 2］

図 2.3.3: 1　**ネランドミラスト 36 mg 又は 48 mg を空腹時単回経口投与後のネランドミラストの濃度（幾何平均）-時間プロファイル（片対数軸）（1305-0011 試験）**

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

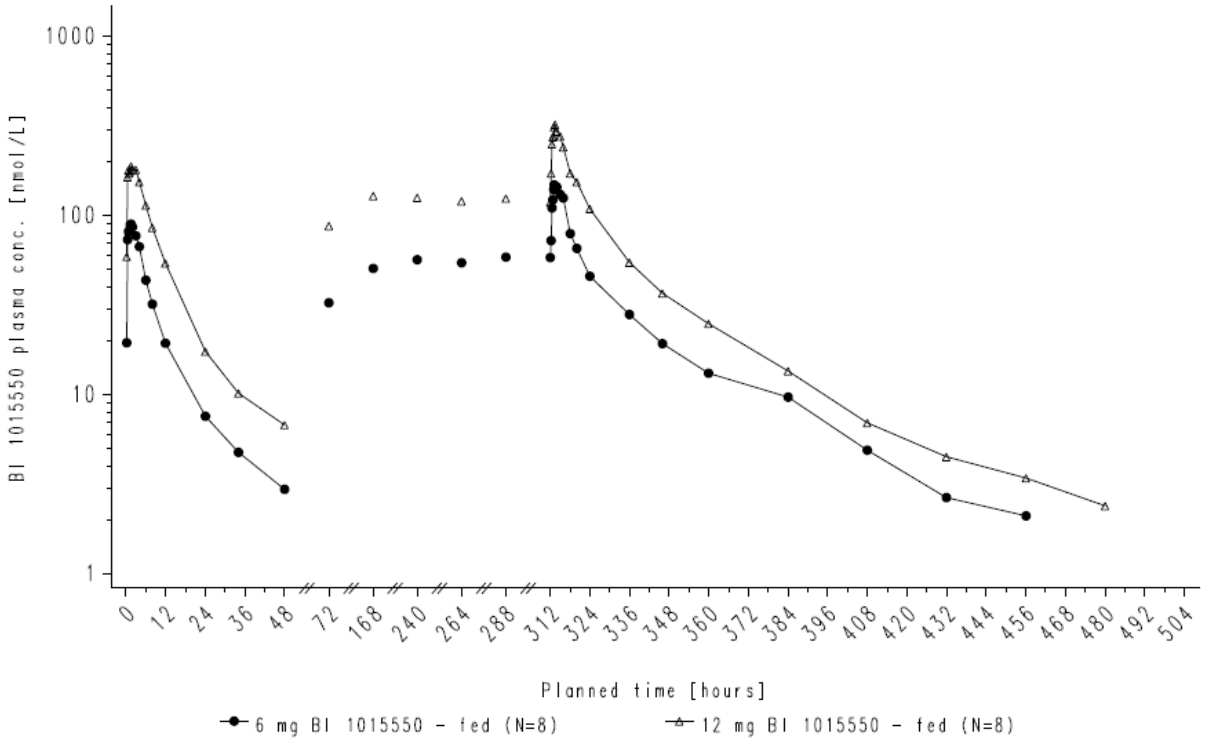
表 2.3.3: 1　　ネランドミラストを空腹時単回経口投与後のネランドミラストの PK パラメータの要約（N=6/群）（1305-0011 試験）

	36 mg		48 mg	
	gMean	gCV (%)	gMean	gCV (%)
$AUC_{0\text{-}tz}$ [nmol·h/L]	5880	20.9	8540[#]	19.6
$AUC_{0\text{-}\infty}$ [nmol·h/L]	5910	21.2	8700[&]	17.2
$AUC_{0\text{-}\infty,norm}$ [nmol·h/L/mg]	164	21.2	181[&]	17.2
C_{max} [nmol/L]	710	20.7	955	15.5
$C_{max,norm}$ [nmol/L/mg]	19.7	20.7	19.9	15.5
t_{max} [h][1]	1.25	(0.750-2.00)	1.52	(1.50-3.00)
$t_{1/2}$ [h]	17.3	24.1	16.4[&]	22.1
CL/F [mL/min]	226	21.2	205[&]	17.2
V_z/F [L]	338	25.0	291[&]	28.8
$fe_{0\text{-}120}$ [%]	12.5[&]	45.2	12.1[#]	13.4
$CL_{R,0\text{-}120}$ [mL/min]	30.5[#]	21.5	25.2[#]	20.6

1　t_{max} は，中央値及び範囲（最小値 - 最大値）を記載
#　N=4
&　N=5
引用元：［CTD 5.3.3.1-03_1305-0011 試験_c22991937_Tables 15.6.2.1.1: 1～15.6.2.1.1: 2］

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

パート 2（MRD パート，図 2.3.3: 2）では，6 mg 又は 12 mg の食後（中等度脂肪食）単回及び bid 反復投与後でも，パート 1 での単回投与と同様に，血漿中濃度は速やかに上昇し，最高血漿中濃度に到達後，二相性の減衰を示した。血漿中トラフ血漿中濃度に基づくと，bid 投与 Day 6 に定常状態に到達し，曝露量の累積係数は最大 1.85 であった。t_{max} 及び CL/F は単回投与と反復投与との間で同程度であったが，$t_{1/2}$ は単回投与と比べて反復投与の方がわずかに長かった（表 2.3.3: 2）。



引用元：［CTD 5.3.3.1-03_1305-0011 試験_c22991937_Figure 15.6.5.3.2: 2］

図 2.3.3: 2　ネランドミラスト 6 mg 又は 12 mg を食後単回及び bid 反復経口投与後のネランドミラストの濃度（幾何平均）-時間プロファイル （片対数軸）（1305-0011 試験）

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

表 2.3.3: 2　　ネランドミラストを bid 食後単回及び反復投与後のネランドミラストの PK パラメータの要約（1305-0011 試験）

After first dose	**6 mg (N=8)**		**12 mg (N=8)**		At steady state	**6 mg bid (N=8)**		**12 mg bid (N=8)**	
	gMean	gCV (%)	gMean	gCV (%)		gMean	gCV (%)	gMean	gCV (%)
$AUC_{0-\infty}$ [nmol·h/L]	892	28.8	2240	16.4	$C_{min,ss}$ [nmol/L]	43.3	38.0	104	24.9
$AUC_{\tau,1}$ [nmol·h/L]	564	24.8	1370	15.9	$AUC_{\tau,ss}$ [nmol·h/L]	1050	25.7	2300	15.8
C_{max} [nmol/L]	103	28.2	229	29.9	$C_{max,ss}$ [nmol/L]	164	21.3	348	14.1
t_{max} [h][1]	1.38	(0.500-3.00)	1.50	(0.500-3.03)	$t_{max,ss}$ [h][1]	1.38	(0.500-3.00)	1.50	(0.500-1.50)
$t_{1/2}$ [h]	18.3	25.8	19.0	61.8	$t_{1/2,ss}$ [h]	27.2	19.3	26.9	32.0
CL/F [mL/min]	250	28.8	199	16.4	$CL/F_{,ss}$ [mL/min]	213	25.7	193	15.8
V_z/F [L]	396	44.1	328	57.9	$V_z/F_{,ss}$ [L]	502	18.9	450	38.3
MRT_{po} [h]	16.0	22.3	17.4	48.3	$MRT_{po,ss}$ [h]	20.9	21.0	19.2	28.3
fe_{0-48} [%]	14.1	25.6	16.4	16.2	$fe_{0-12,ss}$ [%]	19.5	32.6	19.3	14.3
$CL_{R,0-48}$ [mL/min]	38.6	24.5	36.5	15.3	$CL_{R,ss}$ [mL/min]	41.6	25.5	37.4	21.8
					$R_{A,AUC}$	1.85	9.91	1.68	14.8
					$R_{A,Cmax}$	1.60	35.0	1.52	23.6
					LI	1.17	7.83	1.03	9.28

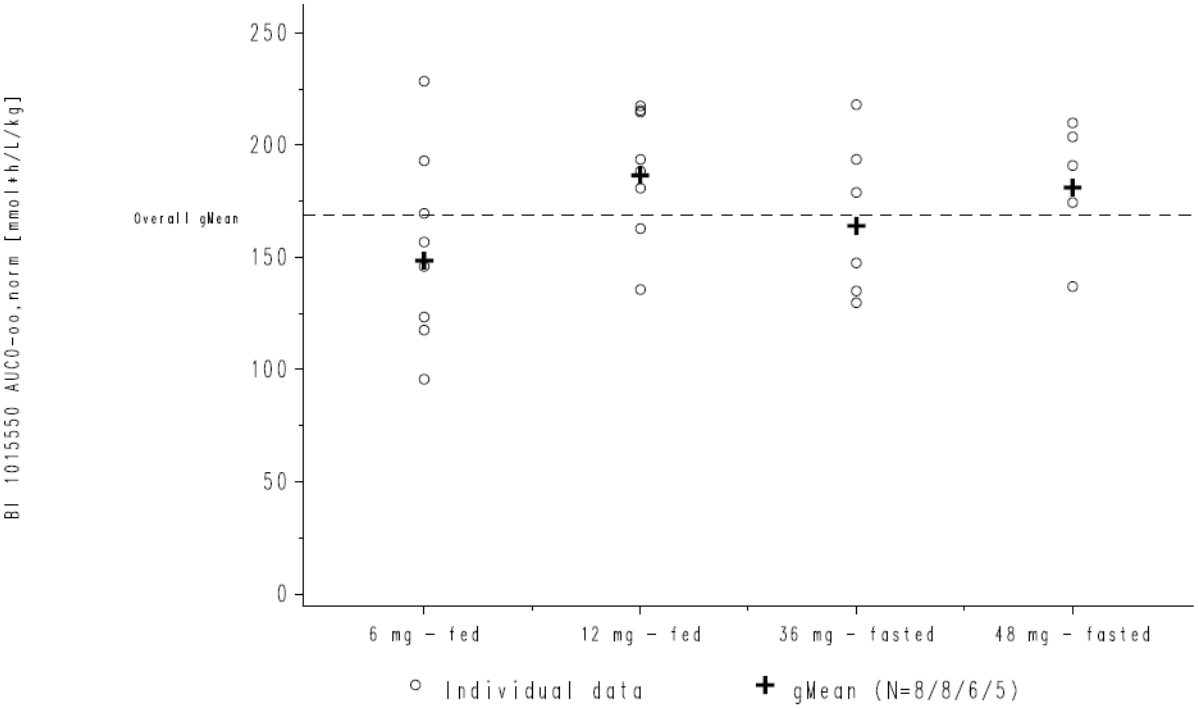
1　t_{max} 及び $t_{max,ss}$ については，中央値及び範囲（最小値 - 最大値）を記載

LI：線形性指標（$AUC_{\tau,ss}/AUC_{0-\infty}$）

引用元：［CTD 5.3.3.1-03_1305-0011 試験_c22991937_Tables 15.6.2.1.2: 1～15.6.2.1.2: 2］

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

おおむね，総曝露量は検討した用量範囲（SRD パートと MRD パートを通じた 6～48 mg 単回投与［図 2.3.3: 3］）並びに MRD パートでの 6 mg 及び 12 mg bid 反復投与）を通じて用量に比例して増加する傾向が認められた。



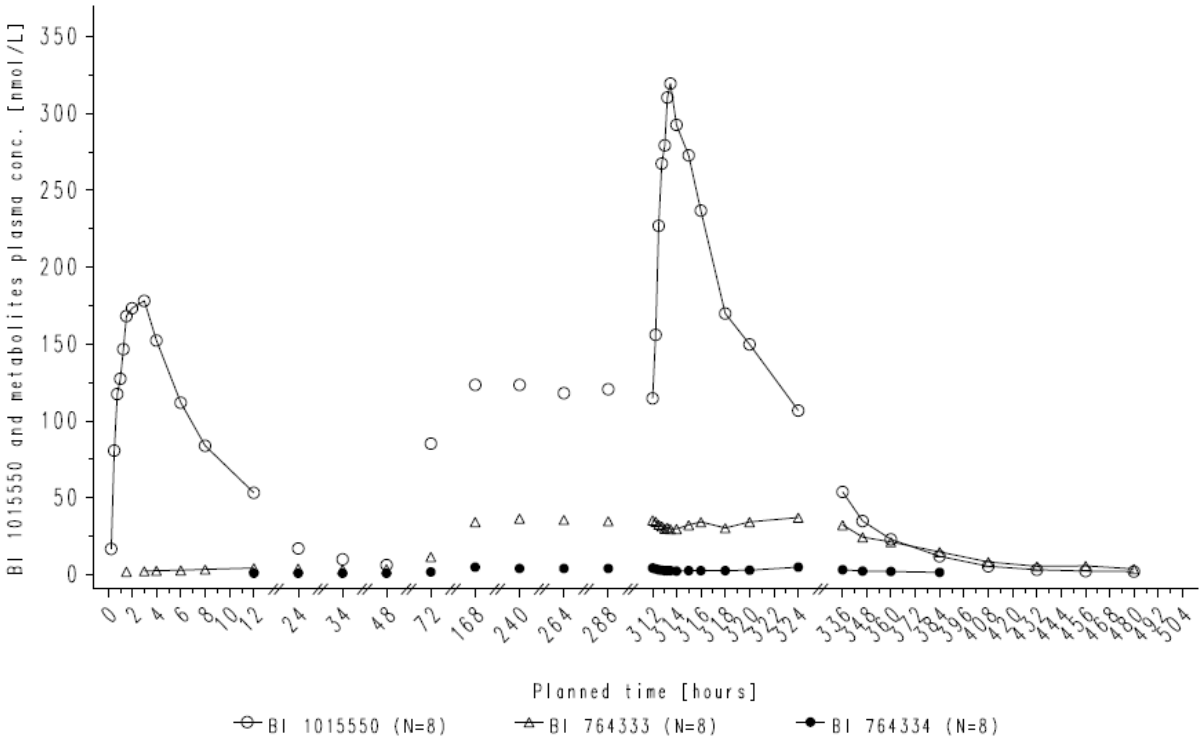
引用元：［CTD 5.3.3.1-03_1305-0011 試験_c22991937_Figure 15.6.5.4: 2］

図 2.3.3: 3　SRD パートの用量群（36 mg 及び 48 mg 空腹時投与）及び MRD パートの単回投与時（6 mg 及び 12 mg 食後投与）におけるネランドミラストの投与量補正後の $AUC_{0-\infty}$（1305-0011 試験）

代謝物 BI 764333 及び BI 764334

代謝物（BI 764333 及び BI 764334）の血漿中濃度はネランドミラスト 12 mg bid 群のみ測定した（図 2.3.3: 4）。留意すべき点として，試料分析時の冷凍保管試料の長期安定性が限られていたため，BI 764334 の血漿中濃度は，（2 倍未満の）過小評価をされた可能性がある。これらの代謝物の t_{max} 及び $t_{1/2,ss}$ は，各投与量群でネランドミラストに比べて長かった。代謝物 BI 764333 及び BI 764334 の曝露量はネランドミラストの曝露量よりもはるかに低かった（代謝物/親化合物比は BI 764333 が 0.174，BI 764334 が 0.0157）。12 mg bid では，いずれの代謝物も Day 6 に定常状態に到達した。

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



引用元：［CTD 5.3.3.1-03_1305-0011 試験_c22991937_Figure 15.6.5.3.2: 5］

図 2.3.3: 4　ネランドミラスト 12 mg を食後単回及び bid 反復経口投与後のネランドミラスト，BI 764333 及び BI 764334 の血漿中濃度（幾何平均）-時間プロファイル（線形軸）（1305-0011 試験）

定常状態での代謝物プロファイリング

循環血中にヒト主要代謝物とみなすべき代謝物（すなわち，総薬物関連物質の 10%超）の存在の有無を検討するため，ネランドミラストを 12 mg bid 投与後の定常状態での血漿試料の分析も実施した。定常状態では，ネランドミラスト（ただし，キラル分離できない分析法での測定結果）がヒト血漿中の主要化合物であり，総薬物関連物質の約 72%を占めていた。定常状態でのヒト血漿中には 11 種類の代謝物が同定されたが，BI 764333（二酸素付加体）は定常状態で総薬物関連物質の 12.5%（$AUC_{0\text{-}24,ss}$ 比）を占めていたことから，唯一のヒト主要代謝物として同定された。次に多く存在した代謝物は一酸化付加体である CD 6352 であったが，血漿試料中で総薬物関連物質の 6.6%しか占めていなかった。これらの MRD 試料中に同定された，ネランドミラストのその他の循環血中代謝物（BI 764334 及び M624(1)を含む）もそれぞれ総薬物関連物質の 2%以下であり，ヒト主要代謝物とはみなされない。

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

薬力学

ネランドミラスト 36 mg 及び 48 mg を単回経口投与後，LPS 誘導 TNF-α 及び IFN-γ の放出は有意に阻害されたが, MCP-1 放出は阻害されなかった。TNF-α 及び IFN-γ 放出阻害は用量に依存し，それぞれ投与後 8 時間及び 12 時間にわたり持続した。ネランドミラスト 6 mg 又は 12 mg bid 反復投与後の阻害作用は，36 mg 又は 48 mg を単回投与後に比べて，顕著ではなかった。

薬物動態 - 薬力学相関関係

おおむね，TNF-α 及び IFN-γ 放出の阻害率は濃度依存的に増加した。400 nmol/L 以上の血漿中ネランドミラスト濃度では，TNF-α 及び IFN-γ 放出の阻害率が高かった。

結論：

検討した用量範囲（6～48 mg 単回投与，6～12 mg bid 反復投与）にわたって PK は線形であり，AUC は用量に比例して増加した。Day 6 に定常状態に到達し，bid 反復投与での累積係数は最大 1.85 であった。

2.3.4 1305-0015 試験：ネランドミラストの薬物動態に対するイトラコナゾールの影響

表題：健康男性被験者に BI 1015550 を単独で又はイトラコナゾール反復経口投与と併用して単回経口投与後の相対的バイオアベイラビリティ

引用元：M5.3.3.4 1305-0015［CTD 5.3.3.4-01_1305-0015 試験_c24902949］
製剤：TF I 製剤
用量：Reference treatment 期及び test treatment 期にネランドミラスト 6 mg（6 mg 錠 1 錠）
　　Test treatment 期にイトラコナゾール 200 mg（10 mg/mL 経口溶液 20 mL）1 日 1 回 12 日間
分析対象物：血漿中ネランドミラスト
　　血漿中代謝物 BI 764333
生体分析法：キラル分離できない分析法

目的：

本治験の主要目的は，イトラコナゾールの反復投与がネランドミラストの PK に及ぼす影響を検討することであった。

方法：

本治験は，健康男性被験者 16 名を対象として，非盲検，固定順序デザインで実施した。各被験者に対し，第 1 期で reference treatment（R）を行い，続く第 2 期で test treatment（T）を行った。両投与期の間に 10 日以上のウォッシュアウト期間を設けた。

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

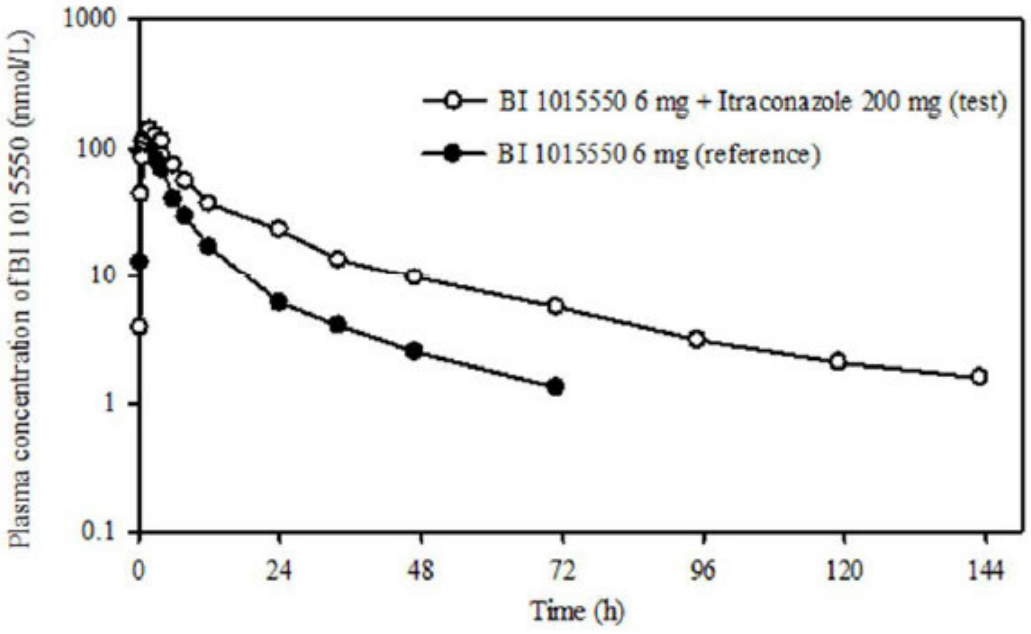
- Reference treatment（R：ネランドミラスト単独）：一晩（10 時間以上）絶食後，ネランドミラスト 6 mg を単回投与
- Test treatment（T：ネランドミラスト+イトラコナゾール）：イトラコナゾール 200 mg 1 日 1 回 12 日間投与+イトラコナゾール投与 4 日目（イトラコナゾール投与から 1 時間後）にネランドミラスト 6 mg を単回投与。イトラコナゾールは一晩（9 時間以上）絶食後，ネランドミラストは一晩（10 時間以上）絶食後に投与した。

ネランドミラスト及び主要代謝物 BI 764333 の濃度測定用に，PK 用血液試料を，各 treatment 期の投与後 215 時間まで採取した。PK 用血漿試料中のネランドミラストの濃度を，キラル分離できない分析法で測定した。Test treatment 期におけるイトラコナゾール及び OH-イトラコナゾールの曝露量が十分であることを確認するため，これらの濃度測定用血液試料も PK 用試料採取期間を通じて採取した。

結果：

ネランドミラスト

ネランドミラストの最高血漿中濃度到達時間は，イトラコナゾール併用下と非併用下とで同程度であったが，C_{max} はイトラコナゾール併用下の方が高かった。最高濃度到達後，終末相での血漿中濃度の減衰は，イトラコナゾール併用下と非併用下との間で同様であった（図 2.3.4: 1）。



引用元：［CTD 5.3.3.4-01_1305-0015 試験_c24902949_Figure 11.2.1.1.1: 1］

図 2.3.4: 1 ネランドミラスト 6 mg を単独で単回経口投与後（reference）又はイトラコナゾール 200 mg 1 日 1 回反復併用下で単回経口投与後（test）のネランドミラストの血漿中濃度（幾何平均） - 時間プロファイル（片対数軸）（1305-0015 試験）

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

ネランドミラストをイトラコナゾールと併用投与すると，ネランドミラスト単独投与と比べて，$AUC_{0\text{-}119}$ が約 2.2 倍，C_{max} が約 1.3 倍に増加した（表 2.3.4: 2）。ネランドミラストの CL/F 及び V_z/F はイトラコナゾール併用下で約 50%減少した（表 2.3.4: 1）。

表 2.3.4: 1 ネランドミラスト 6 mg を単独で又はイトラコナゾール 200 mg 1 日 1 回反復併用下で単回投与後のネランドミラストの PK パラメータの比較（1305-0015 試験）

PK parameter	Nerandomilast alone (R)			Nerandomilast + Itraconazole (T)		
	N	gMean	gCV (%)	N	gMean	gCV (%)
$AUC_{0\text{-}tz}$ [nmol·h/L]	16	921	27.1	16	2150	32.4
$AUC_{0\text{-}119}$ [nmol·h/L]	16	933	26.5	16	2070	29.1
$AUC_{0\text{-}\infty}$ [nmol·h/L]	16	952	26.6	16	2180	32.7
C_{max} [nmol/L]	16	127	26.0	16	162	22.7
t_{max} [h][1]	16	0.875	(0.500-1.25)	16	1.75	(0.750-3.00)
$t_{1/2}$ [h]	16	25.8	35.5	16	29.0	33.4
CL/F [mL/min]	16	234	26.6	16	102	32.7
V_z/F [L]	16	522	38.9	16	256	25.7
$RAUC_{0\text{-}\infty,T/R}$	0	-	-	16	2.29	22.7
$RAUC_{0\text{-}tz,T/R}$	0	-	-	16	2.33	22.5

1 t_{max} は，中央値及び範囲（最小値 - 最大値）を記載
引用元：［CTD 5.3.3.4-01_1305-0015 試験_c24902949_Tables 15.6.3: 1 and 15.6.3: 3］

表 2.3.4: 2 ネランドミラスト単独投与とイトラコナゾールと併用投与後との間のネランドミラストの相対バイオアベイラビリティの比較（1305-0015 試験）

PK parameter	Nerandomilast + itraconazole (T)		Nerandomilast (R)		gMean ratio (T/R; %)	gSE	90% CI		Intra-ind. gCV (%)
	n	adjusted gMean	n	adjusted gMean			Lower (%)	Upper (%)	
C_{max} [nmol/L]	16	162.39	16	126.91	127.96	1.05	117.65	139.17	13.6
$AUC_{0\text{-}119}$ [nmol·h/L]	16	2073.40	16	933.44	222.13	1.05	203.47	242.49	14.2
$AUC_{0\text{-}\infty}$ [nmol·h/L]	16	2183.22	16	952.27	229.26	1.06	207.82	252.93	15.9

引用元：［CTD 5.3.3.4-01_1305-0015 試験_c24902949_Table 15.5.1: 1］

代謝物 BI 764333

ネランドミラスト 6 mg 単剤投与での BI 764333 の最高血漿中濃度到達時間は投与 4 時間後であり，BI 764333 の曝露量はネランドミラストの曝露量と比べてはるかに低かった。一方，ネランドミラストとイトラコナゾール 200 mg の併用投与では，BI 764333 はすべての時点で定量限界未満であった。

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

結論：
ネランドミラストをイトラコナゾール 200 mg と併用投与すると，単独投与と比べて，ネランドミラストの $AUC_{0\text{-}119}$ が約 2.2 倍，C_{max} が約 1.3 倍に増加した。

2.3.5 1305-0016 試験：健康被験者を対象としたヒト ADME 試験

表題：健康男性被験者に[C-14]-標識 BI 1015550 を経口投与後の代謝及び薬物動態を検討する第 I 相，非盲検，非ランダム化，単回投与，単一群，単一期間試験

引用元：M5.3.3.1 1305-0016［CTD 5.3.3.1-04_1305-0016 試験_c36151567］
製剤：[^{14}C]放射能標識経口溶液（0.5 mg/mL）
用量：ネランドミラスト（C-14）18 mg（非標識ネランドミラスト 17.16 mg+[^{14}C]標識ネランドミラスト 0.84 mg）単回投与
分析対象物：尿及び糞中排泄[^{14}C]放射能
血漿及び血液中[^{14}C]標識したネランドミラスト
血漿中（非標識）ネランドミラスト，代謝物 BI 764333 及び BI 764334
生体分析法：キラル分離できない分析法

目的：
本治験の主要目的は，健康男性被験者にネランドミラスト（C-14）18 mg（非標識ネランドミラストと[^{14}C]標識ネランドミラストの混合物）を単回経口投与後のネランドミラスト及びその代謝物 BI 764333，[^{14}C]-放射能のマスバランスを含む基本的 PK，排泄経路及び代謝を検討することであった。

方法：
本治験は，健康男性被験者 6 名を対象として，非ランダム化，非盲検，単回投与，単一群，単一期間デザインで実施した。各被験者に，ネランドミラスト（C-14）18 mg 経口溶液（0.5 mg/mL）（非標識ネランドミラスト 17.16 mg+[^{14}C]標識ネランドミラスト 0.84 mg）を単回投与した。

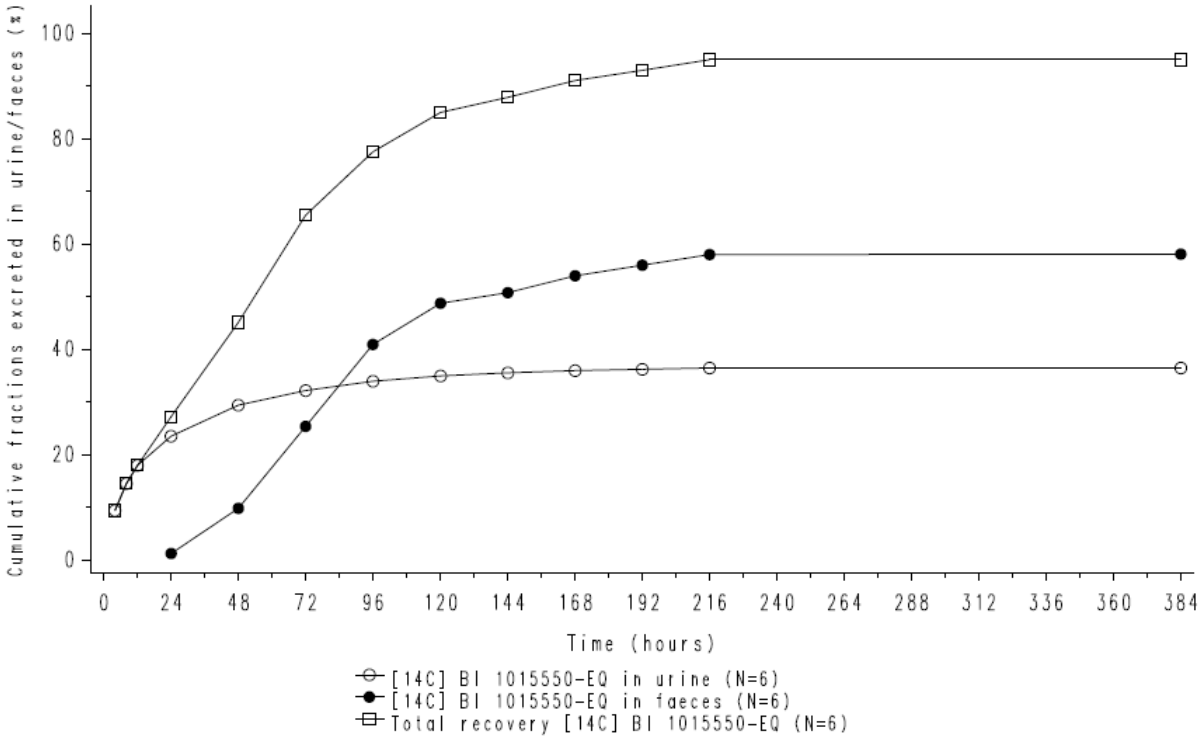
血漿中のネランドミラスト及びその代謝物（BI 764333 及び BI 764334）並びに全血及び血漿中の[^{14}C]-放射能濃度測定用に，血液試料を，投与後 216 時間（Day 10）まで採取した。代謝プロファイリング用血液試料を投与後 36 時間まで採取した。尿及び糞は投与後 216 時間（一部の被験者では 384 時間）まで採取した。

非標識ネランドミラスト及び代謝物（BI 764333 及び BI 764334）の血漿中及び尿中濃度はいずれも液体クロマトグラフィータンデム質量分析法（LC-MS/MS 法）（キラル分離できない分析法）で測定した。血漿, 全血, 尿及び糞中の総[^{14}C]-放射能量は液体シンチレーションカウンター（LSC）法で測定した。

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

結果：

計 6 名が本治験に組み入れられ，本治験を完了した。総[^{14}C]放射能の尿中及び糞中総累積回収率（gMean）は投与量の 95.0%（範囲：89.9%～98.0%）であった。このうち尿中に 36.4%，糞中に 58.0%が排泄された（図 2.3.5: 1）。尿中に排泄された総[^{14}C]放射能のうち，投与量の 11.9%は未変化体である親化合物として排泄された（表 2.3.5: 1）。

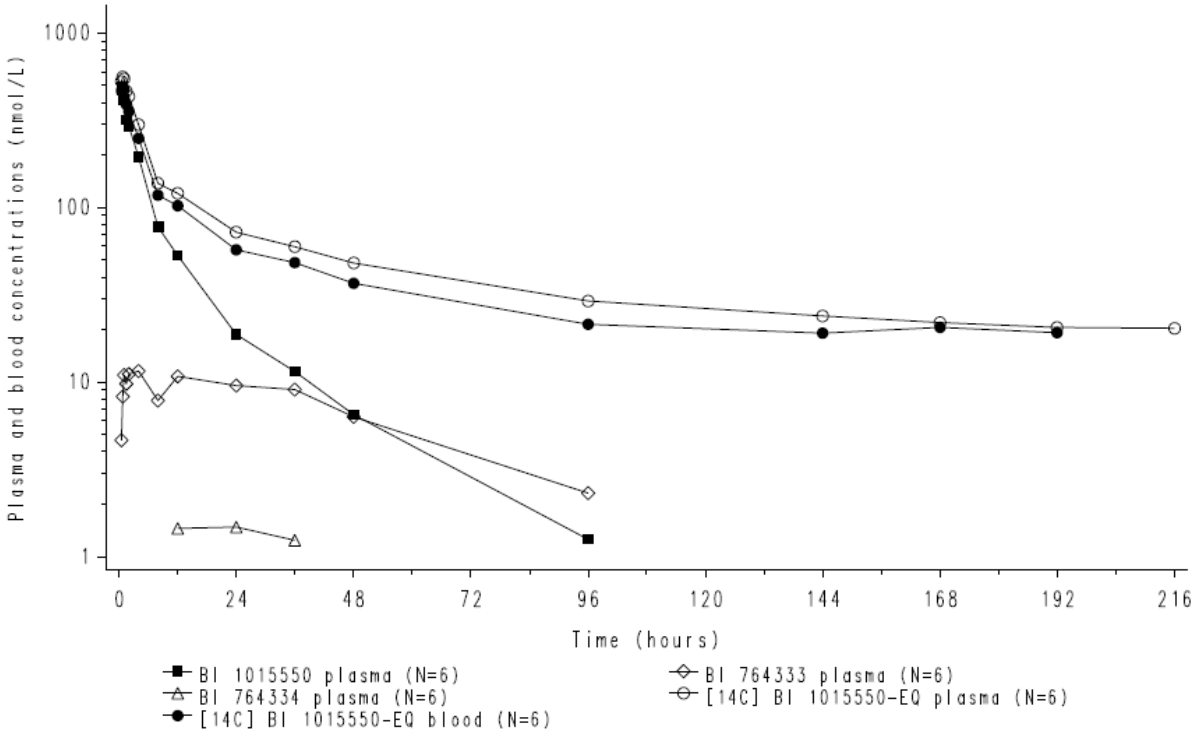


技術的な理由から，最終時点はグラフ上，384 時間に設定した， 384 時間の値は $fe_{0\text{-}tz}$（%）値を示す。
引用元：［CTD 5.3.3.1-04_1305-0016 試験_c36151567_Figure 15.6.5.2: 8］

図 2.3.5: 1　ネランドミラスト（C-14）投与液を単回経口投与後の総[^{14}C]放射能の尿及び糞中累積排泄率（投与量に対する%）及び総回収率（幾何平均）-時間プロファイル（線形軸）（1305-0016 試験）

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

総[^{14}C]放射能 - 時間プロファイルは，全血中と血漿中との間で同様であった（図 2.3.5: 2）。総[^{14}C]放射能の全血中濃度は血漿中濃度の約 0.6～0.8 倍であった。総[^{14}C]放射能の血球/血漿濃度比は約 0.4～0.6 であったことから，放射能（親化合物及び代謝物）の約 40%～60%は血球に分布すると考えられる。



引用元：［CTD 5.3.3.1-04_1305-0016 試験_c36151567_Figure 15.6.5.2: 2］

図 2.3.5: 2　ネランドミラスト（C-14）投与液を単回経口投与後のネランドミラスト，BI 764333，BI 764334 及び総[^{14}C]放射能の血漿及び血中濃度（幾何平均） - 時間プロファイル（片対数軸）（1305-0016 試験）

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

総[^{14}C]放射能の曝露量を全血中と血漿中との間で比較したところ，全血中の $AUC_{0\text{-}tz}$ は血漿中と比べて約 25%低かった。これは，C_{blood}/C_{plasma} 比の結果とも一致していた。血漿中では，総[^{14}C]放射能の $AUC_{0\text{-}tz}$ はネランドミラストと比べて，3.7 倍高かったが，C_{max} は両分析対象物で同程度であった。主要代謝物 BI 764333 の曝露量は親化合物と比べて低かった（表 2.3.5: 1）。親化合物の尿中排泄率は約 12%であった。代謝物 BI 764333 及び BI 764334 の尿中排泄率は極めて低かった（約 1%）。

表 2.3.5: 1　血漿及び尿中の総[^{14}C]放射能，ネランドミラスト及び BI 764333 の PK パラメータ（N=6）（1305-0016 試験）

	[^{14}C]nerandomilst-EQ#		Nerandomilast		BI 764333&	
	gMean	gCV (%)	gMean	gCV (%)	gMean	gCV (%)
$AUC_{0\text{-}tz}$ [nmol·h/L]	10600	25.6	2850	19.5	672	32.9
$AUC_{0\text{-}tz,norm}$ [nmol·h/L/mg]	---	---	158	19.5	---	---
$AUC_{0\text{-}\infty}$ [nmol·h/L]	---	---	2870	19.0	827	22.2
$AUC_{0\text{-}\infty,norm}$ [nmol·h/L/mg]	---	---	160	19.0	---	---
$\%AUC_{tz\text{-}\infty}$	---	---	0.801	52.9	9.71	42.5
C_{max} [nmol/L]	606	12.4	544	11.8	13.0	29.2
$C_{max,norm}$ [nmol/L/mg]	---	---	30.2	11.8	---	---
t_{max} [h][1]	0.75	(0.50-1.00)	0.625	(0.50-1.00)	4.00	(2.00-12.0)
$t_{1/2}$ [h]	---	---	23.7	53.0	33.2	46.1
MRT_{ex} [h]	---	---	15.3	32.6	53.7	31.0
CL/F [mL/min]	---	---	233	19.0	---	---
V_z/F [L]	---	---	477	73.3	---	---
$fe_{0\text{-}tz}$ [%][2]	36.4	11.8	11.9	28.3	1.22	33.6
$CL_{R,0\text{-}tz}$ [mL/min][3]	23.1	28.7	28.2	24.3	10.0	27.5

1　t_{max} は，中央値及び範囲（最小値 - 最大値）を記載
2　t_z=216 時間
3　総[^{14}C]放射能については t_z=216 時間，ネランドミラスト及び BI 764333 については t_z=96 時間
#　総[^{14}C]放射能については，外挿した AUC の割合が 20%を超えていたため，信頼できる $AUC_{0\text{-}\infty}$は得られなかった。しがたって，関連する PK パラメータ（CL/F など）は記述統計から除外した
&　代謝物については，未用量補正
---　算出せず
引用元：［CTD 5.3.3.1-04_1305-0016 試験_c36151567_Tables 15.6.2: 1～15.6.2: 4］

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

単回投与後の代謝物プロファイリング

6 名すべての被験者の血漿（投与後 36 時間まで），尿（投与後 120 時間まで）及び糞（投与後 144 時間まで）のプール試料を用いて代謝プロファイリングを実施した（［CTD 4.2.2.4-05_n00293932］）。その結果，18 種類の代謝物が同定された。これらは，主に酸化，グルクロン酸抱合，スルホキシド還元及び N-脱アルキル化によって生成された。血漿中に最も多く存在した薬物関連成分はネランドミラストであり，総血漿中放射能量の 51.3%（キラル分離できない分析法で測定したネランドミラストの AUC_{0-36} に基づく）を占めていた。血漿中に最も多く存在した代謝物はグルクロン酸抱合代謝物である M624(1)及び二酸素付加代謝物である BI 764333 であり，それぞれ総血漿中放射能量の 15.6%及び 7.1%を占めていた。尿中では，ネランドミラストが主要薬物関連成分であり，投与放射能量の 13.6%を占めていた。糞中では，一酸化付加代謝物である CD 6352 が最も多く存在した薬物関連成分であり，投与放射能量の 16.3%を占めていた。糞中に次に多く存在した薬物関連成分はネランドミラスト及びスルホキシド還元によって生成した BI 764334 であり，それぞれ投与放射能量の 12.6%及び 8.4%を占めていた。

なお，本治験の PK 試料を用いて，キラル分離可能な分析法で測定した結果を別途報告書［CTD 4.2.2.4-05_n00293932］に記載した。本結果の詳細は［CTD 2.6.4_5.2.5 項］に記載した。

結論：

ネランドミラスト（^{14}C-ネランドミラストを含む）18 mg を単回経口投与後の総[^{14}C]放射能の総回収率は投与量の 89.9%～98.0%の範囲であった。[^{14}C]放射能は尿中，糞中の両方で回収され，糞中に 58.0%，尿中に 36.4%排泄され，尿中には，投与量の 11.9%が未変化体である親化合物として排泄された。

ネランドミラスト（^{14}C-ネランドミラストを含む）18 mg を単回投与したときに最も多く存在した循環血中薬物関連成分はネランドミラストであり，総血漿中放射能量（AUC_{0-36}）の 51.3%を占めていた。単回投与で血漿中に最も多く存在した代謝物はグルクロン酸抱合代謝物である M624(1)及び二酸素付加代謝物である BI 764333 であり，それぞれ総血漿中放射能量の 15.6%及び 7.1%を占めていた。

2.3.6 1305-0017 試験：日本人健康被験者を対象とした単回漸増投与試験

表題：日本人男性健康被験者に BI 1015550 を単回漸増経口投与後の安全性，忍容性及び薬物動態

引用元：M5.3.3.3 1305-0017［CTD 5.3.3.3-01_1305-0017 試験_c28747743］
製剤：TF I 製剤
用量：ネランドミラスト 12 mg（6 mg 錠 2 錠），24 mg（6 mg 錠 4 錠）単回投与
分析対象物：血漿及び尿中
生体分析法：キラル分離できない分析法

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

目的：

本治験の主要目的は，日本人男性健康被験者にネランドミラスト 12 mg 及び 24 mg を単回漸増経口投与後のネランドミラストの安全性及び忍容性を検討することであった。

方法：

本治験は，ランダム化，プラセボ対照，二重盲検（用量群内）デザインで実施し，12 mg 又は 24 mg を空腹時単回投与した。各用量群 8 名（実薬群 6 名及びプラセボ群 2 名）を評価した。

ネランドミラストの濃度測定用に，PK 用血液及び尿試料を，それぞれ投与後 120 時間及び 72 時間まで採取した。PK 用血漿及び尿試料はいずれもキラル分離できない分析法で測定した。

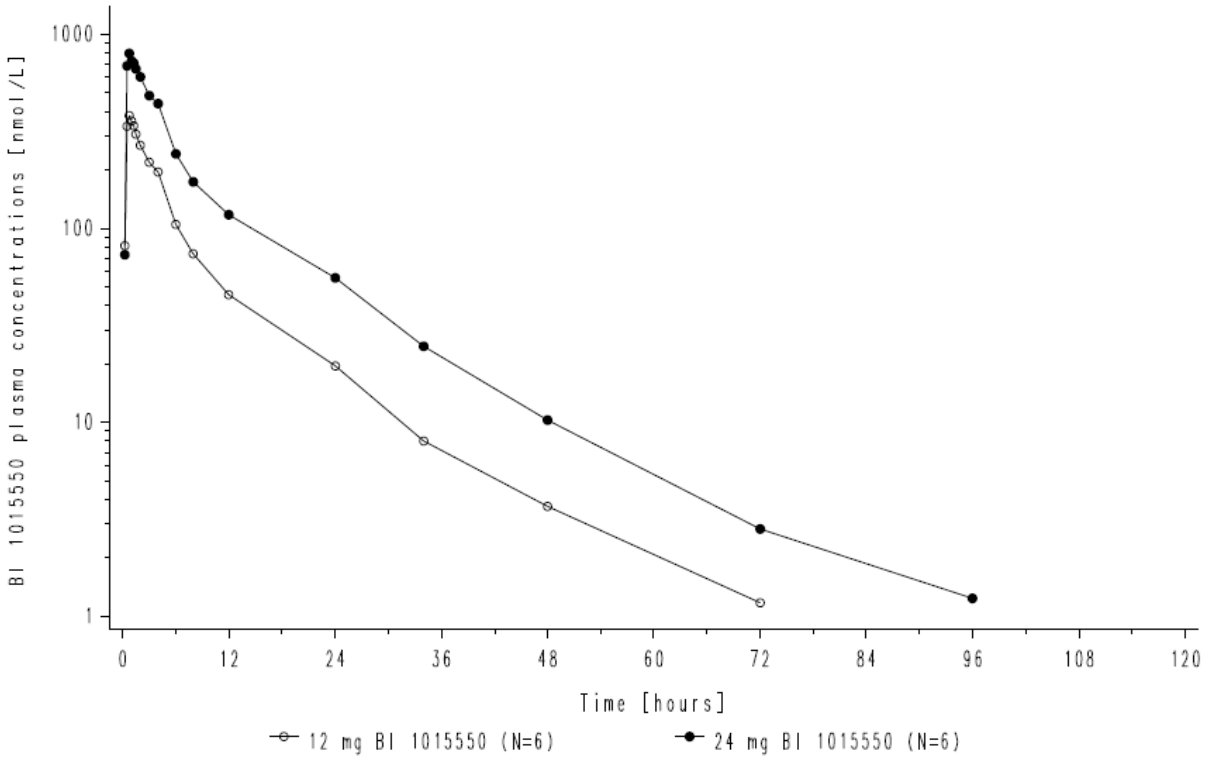
Ex vivo での全血刺激アッセイを用いて，ネランドミラストの探索的な間接的標的結合バイオマーカーを評価した。探索的バイオマーカー解析用試料を投与後 45 時間まで採取した。PDE4 標的結合の指標として， LPS 誘導 TNF-α 放出及び IFN-γ 放出の阻害を測定した。血漿中濃度とバイオマーカーパラメータとの関係を探索した。

結果：

薬物動態

ネランドミラストは，空腹時単回経口投与後，速やかに吸収された。最高血漿中濃度に到達後，少なくとも二相性の減衰を示し，12 mg 群と 24 mg 群との間で終末相の傾きは同様であった（図 2.3.6: 1）。累積尿中排泄率は投与後 36 時間まで増加し，その後プラトーに到達した。投与量補正後の C_{max} 及び AUC 値は群間で同程度であった（表 2.3.6: 1）。また，半減期，分布容積，経口クリアランス，腎クリアランス及び尿中排泄率（gMean）も群間で同程度であった。

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



引用元：［CTD 5.3.3.3-01_1305-0017 試験_c28747743_Figure 15.6.5.3: 2］

図 2.3.6: 1　日本人健康被験者にネランドミラスト 12 mg 又は 24 mg を単回経口投与後のネランドミラストの血漿中濃度（幾何平均） - 時間プロファイル（片対数軸）（1305-0017 試験）

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

表 2.3.6: 1　日本人男性健康被験者（N=6/群）にネランドミラストを単回経口投与後のネランドミラストの PK パラメータの要約（1305-0017 試験）

	12 mg		24 mg	
	gMean	gCV (%)	gMean	gCV (%)
$AUC_{0\text{-}tz}$ [nmol·h/L]	2390	20.9	5740	21.5
$AUC_{0\text{-}tz,norm}$ [nmol·h/L/mg]	199	20.9	239	21.5
$AUC_{0\text{-}\infty}$ [nmol·h/L]	2410	20.8	5760	21.6
$AUC_{0\text{-}\infty,norm}$ [nmol·h/L/mg]	201	20.8	240	21.6
C_{max} [nmol/L]	449	19.1	944	43.5
$C_{max,norm}$ [nmol/L/mg]	37.4	19.1	39.3	43.5
t_{max} [h][1]	0.625	(0.250-1.00)	0.750	(0.250-1.50)
$t_{1/2}$ [h]	15.4	33.1	14.1	30.1
CL/F [mL/min]	185	20.8	155	21.6
V_z/F [L]	246	38.7	189	15.7
$fe_{0\text{-}72}$ [%]	14.3	14.8	13.8	39.2
$CL_{R,0\text{-}72}$ [mL/min]	26.7	18.9	21.6	36.6

1　t_{max} は，中央値及び範囲（最小値 - 最大値）を記載
引用元：［CTD 5.3.3.3-01_1305-0017 試験_c28747743_Tables 15.6.3: 1 and 15.6.3: 3］

薬力学

概して，LPS 刺激時のバイオマーカー反応はばらつきが大きかったため，結果は慎重に解釈する必要がある。12 mg 群と 24 mg 群の両群で LPS 刺激時のバイオマーカー反応に対する阻害作用が認められた。両バイオマーカーとも，ベースラインからの阻害率（%）は 24 mg 群の方が 12 mg 群よりも高かった。TNF-α 放出のベースラインからの最大阻害率（%）はプラセボ群が 1.67%，12 mg 群が 40.7%，24 mg 群が 56.2%であった。IFN-γ 放出のベースラインからの最大阻害率（%）はプラセボ群が−22.1%，12 mg 群が 59.6%，24 mg 群が 85.7%であった。プラセボ群では被験者間変動が大きいことを考慮して，結果を解釈する必要がある。

薬物動態 - 薬力学相関関係

被験者数が限られており，バイオマーカー測定値のばらつきが大きかったことを考慮すると，薬物動態 - 薬力学（LPS 刺激時のバイオマーカー反応）関係に関する結論は得られなかった。

結論：

24 mg では 12 mg と比べてネランドミラストの曝露量（C_{max} 及び AUC）が約 2 倍であったことから，日本人健康被験者において，12～24 mg の間で，曝露量は，用量に比例して増加すると考えられる。日本人健康被験者において，ネランドミラストは 12 mg 及び 24 mg のいずれの用量でも LPS 刺激時の TNF-α 及び IFN-γ 放出に対する阻害作用を示した。

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

2.3.7 1305-0024 試験：中国人健康被験者を対象とした PK 試験

表題：中国人男女健康被験者を対象とした BI 1015550 の薬物動態，安全性及び忍容性

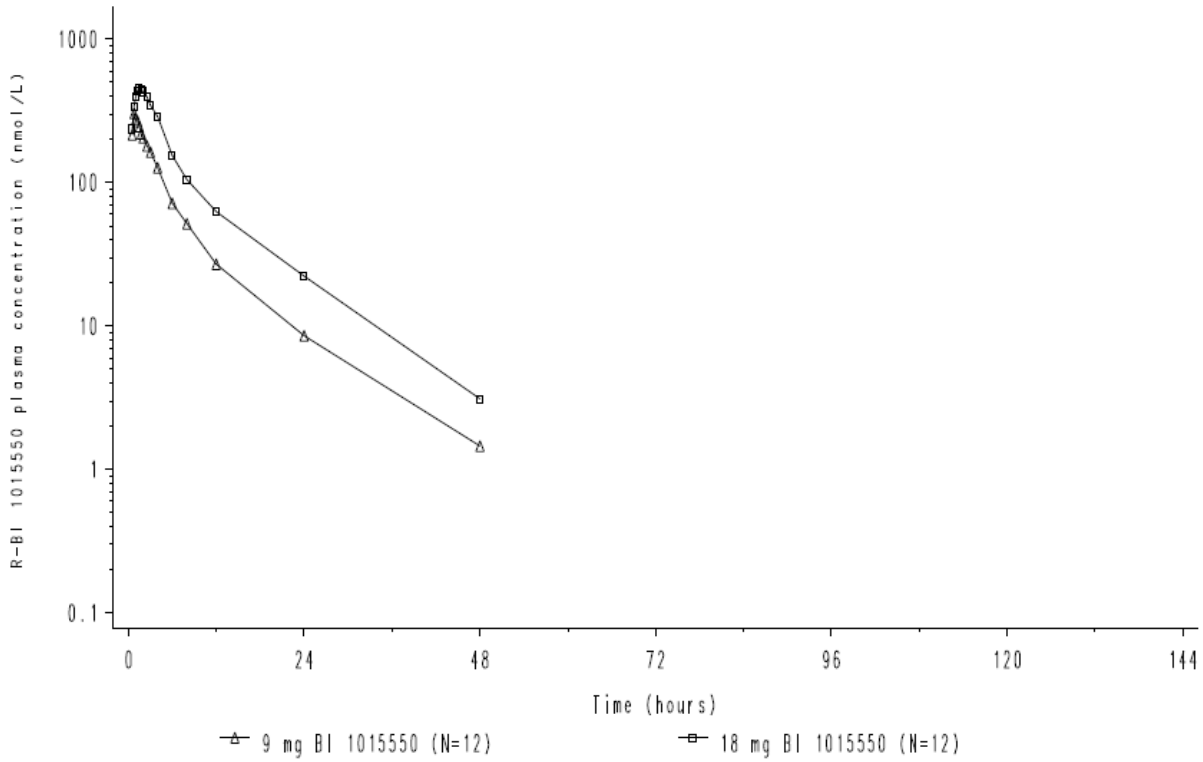
引用元：M5.3.3.3 1305-0024［CTD 5.3.3.3-02_1305-0024 試験_c41893590］
製剤：C1 製剤
用量：ネランドミラスト 9 mg（9 mg 錠 1 錠），18 mg（18 mg 錠 1 錠）単回投与
分析対象物：血漿中ネランドミラスト
　　血漿中 S-エナンチオマー（代謝物）
生体分析法：キラル分離できない分析法及びキラル分離可能な分析法
　　ここではキラル分離可能な分析法の結果のみを報告する
目的：
　本治験の主要目的は，中国人男女健康被験者にネランドミラストを単回経口投与後のネランドミラストの薬物動態，安全性及び忍容性を検討することであった。

方法：
　本治験は，非ランダム化，非対照，非盲検，単回投与，並行群間デザインで実施し，被験者 24 名（男性 13 名，女性 11 名）（各用量群 12 名）に空腹時投与を行った。

　ネランドミラストの濃度測定用に，PK 用血液試料を，投与後 144 時間まで採取した。血漿試料中のネランドミラストの濃度を，キラル分離できない分析法とキラル分離可能な分析法の両方で測定した。血漿試料中の S-エナンチオマーをキラル分離可能な分析法により測定した。

結果：
<u>ネランドミラスト</u>
　ネランドミラストは，両群とも，単回経口投与後，速やかに吸収され，約 1 時間後に最高濃度に到達後，少なくとも二相性の減衰を示した（図 2.3.7: 1）。投与量補正後の C_{max} 及び AUC は 9 mg 群と 18 mg 群との間で同程度であった（表 2.3.7: 1）。また，消失半減期，分布容積及び経口クリアランス（gMean）も群間で同程度であった。

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濃度は 9 mg 群，18 mg 群ともに，2/3 超の被験者で投与後 48 時間まで検出可能であった。
引用元：［CTD 5.3.3.3-02_1305-0024 試験_c41893590_Figure 15.6.5.2: 5］

図 2.3.7: 1　中国人健康被験者にネランドミラスト 9 mg 又は 18 mg を単回経口投与後のネランドミラストの血漿中濃度（幾何平均） - 時間プロファイル（片対数軸）（1305-0024 試験）

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

表 2.3.7: 1　　中国人健康被験者（N=12/群）にネランドミラストを単回経口投与後のネランドミラストの PK パラメータの要約（1305-0024 試験）

	9 mg		18 mg	
	gMean	gCV (%)	gMean	gCV (%)
$AUC_{0\text{-}tz}$ [nmol·h/L]	1560	20.5	3240	34.0
$AUC_{0\text{-}tz,norm}$ [nmol·h/L/mg]	173	20.5	180	34.0
$AUC_{0\text{-}\infty}$ [nmol·h/L]	1580	20.5	3270	33.9
$AUC_{0\text{-}\infty,norm}$ [nmol·h/L/mg]	175	20.5	182	33.9
C_{max} [nmol/L]	326	29.8	587	40.1
$C_{max,norm}$ [nmol/L/mg]	36.2	29.8	32.6	40.1
t_{max} [h][1]	0.750	(0.750-1.50)	1.25	(0.500-2.50)
$t_{1/2}$ [h]	10.1	47.1	11.4	75.7
CL/F [mL/min]	212	20.5	204	33.9
V_z/F [L]	185	48.6	201	70.6

1　　t_{max} は，中央値及び範囲（最小値 - 最大値）を記載
引用元：［CTD 5.3.3.3-02_1305-0024 試験_c41893590_Tables 15.6.3: 2 and 15.6.3: 8］

S-エナンチオマー

ネランドミラストの単回経口投与後，キラル反転を介して徐々に *S*-エナンチオマーが生成される。*S*-エナンチオマーの濃度上昇はネランドミラストと比べて遅く，9 mg 群及び 18 mg 群のほとんどの被験者で投与後 8 時間前まで定量限界未満であった（図 6.2: 10）。*S*-エナンチオマーは，両群ともに，投与 24 時間後に最高血漿中濃度に到達後，徐々に減衰した。ネランドミラストの曝露量と比べて，*S*-エナンチオマーの曝露量は低かった。*S*-エナンチオマーの C_{max} はネランドミラストの 1%未満であった。*S*-エナンチオマーの総曝露量（AUC）はネランドミラストの 8.6%～14.5%であった。

結論：

中国人健康被験者にネランドミラスト 9 mg 又は 18 mg を単回投与後の投与量補正後の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$は 9 mg 群と 18 mg 群で同程度であった。

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

2.3.8 1305-0025 試験：腎機能障害試験

表題：腎機能障害（高度及び中等度）の程度の異なる男女被験者と，これらの被験者と個別にマッチさせた腎機能が正常な男女被験者での，BI 1015550 経口投与時の薬物動態，安全性及び忍容性の比較

引用元：M5.3.3.3 1305-0025［CTD 5.3.3.3-03_1305-0025 試験_c43226517］
製剤：C1 製剤
用量：ネランドミラスト 18 mg（18 mg 錠 1 錠）単回投与
分析対象物：血漿及び尿中ネランドミラスト
　　血漿及び尿中 BI 764333
生体分析法：キラル分離できない分析法及びキラル分離可能な分析法
　　ここではキラル分離可能な分析法の結果のみを報告する

目的：

目的は，ネランドミラストの薬物動態に対する中等度及び高度の腎機能障害の影響を検討することであった。

方法：

本治験は，非盲検，非ランダム化，単施設，個別マッチングデザインで実施し，腎機能障害を有する被験者 16 名（各腎機能障害群 8 名）及び腎機能が正常な対照被験者 10 名（腎機能が正常な被験者 6 名は，中等度腎機能障害群と高度腎機能障害群の両方とマッチさせた）にネランドミラスト 18 mg を単回投与した。腎機能が正常な被験者を，年齢（± 10 歳），性別，体重（± 15%）及び人種に基づいて，腎機能障害を有する被験者と個別にマッチさせた。腎機能は，Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration（CKD-EPI）式によって算出した推算糸球体濾過量（eGFR）に基づいて評価した。

ネランドミラストの濃度測定用に，PK 用血液及び尿試料を，それぞれ投与後 144 時間及び 120 時間まで採取した。血漿及び尿試料中のネランドミラストの濃度を，キラル分離できない分析法とキラル分離可能な分析法の両方で測定した。PK 用血漿及び尿試料中の BI 764333（主要代謝物）の濃度の測定も行った。

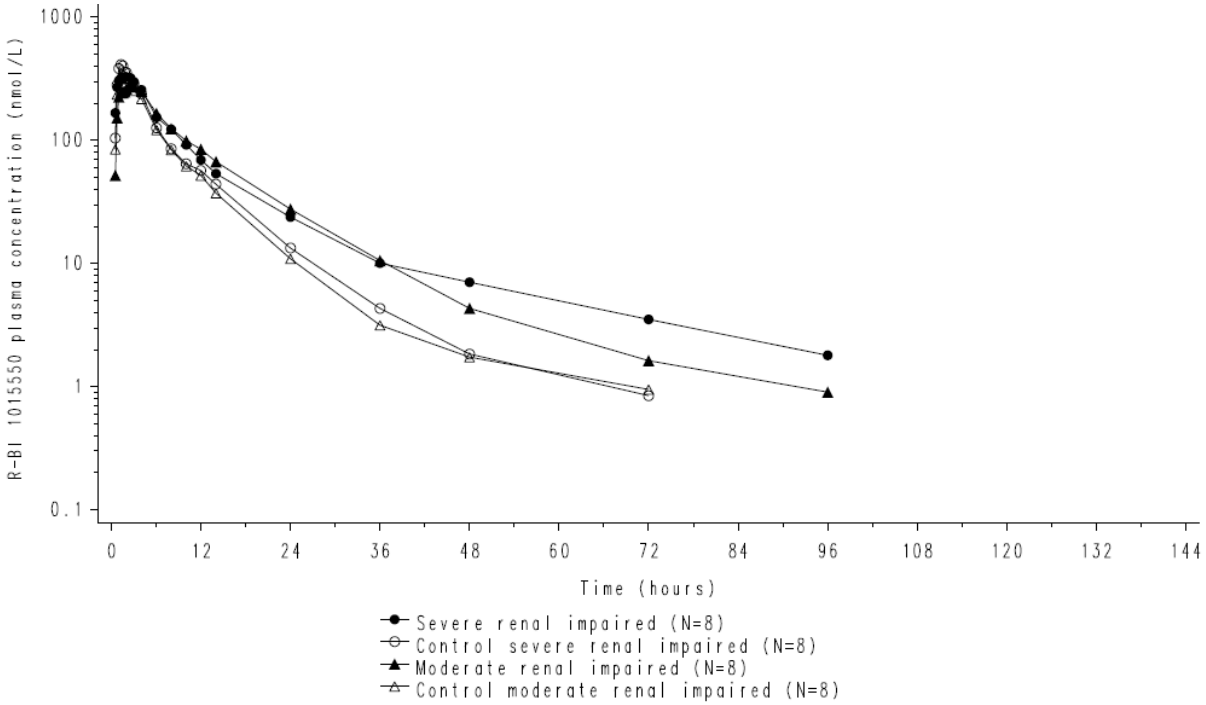
結果：

<u>ネランドミラスト</u>

ネランドミラスト 18 mg を単回投与後，腎機能障害を有する被験者では，腎機能が正常な被験者に比べて，ネランドミラストの血漿中濃度の減衰がわずかに遅かった（図 2.3.8: 1）。全体として，尿中排泄率は腎機能障害の重症度が高いほど低かった。概して，ネランドミラストの総曝露量（AUC）は，中等度又は高度の腎機能障害を有する被験者の方が，腎機能が正常な被験者より

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

も高かった。クリアランス（総クリアランス及び腎クリアランス）及び尿中排泄率は，腎機能障害を有する被験者の方が，腎機能が正常な被験者よりも低かった（表 2.3.8: 1）。その他の PK パラメータ（C_{max}，t_{max}，$t_{1/2}$ など）は 4 群を通じて同程度であった。C_{max} は，腎機能が正常な被験者に比べて，中等度腎機能障害では同程度であったものの，重度腎機能障害を有する被験者の方が低かった。$t_{1/2}$ は，中等度又は高度の腎機能障害を有する被験者の方が，腎機能が正常な被験者に比べて延長した。



引用元：［CTD 5.3.3.3-03_1305-0025 試験_c43226517_Figure 15.6.5.2: 2］

図 2.3.8: 1　中等度及び高度の腎機能障害を有する被験者及びマッチさせた健康被験者にネランドミラスト 18 mg を単回経口投与後のネランドミラストの血漿中濃度（幾何平均） - 時間プロファイル（片対数軸）（1305-0025 試験）

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

表 2.3.8: 1　中等度及び高度の腎機能障害を有する被験者及びマッチさせた健康被験者にネランドミラスト 18 mg を単回経口投与後のネランドミラストの PK パラメータの要約（1305-0025 試験）

	Severe renal impairment (Group 1) (eGFR 15-29 mL/min/1.73 m^2)			Matching healthy controls (Group 2) (eGFR ≥90 mL/min/1.73 m^2)		
	N	gMean	gCV (%)	N	gMean	gCV (%)
C_{max} [nmol/L]	8	399	44.2	8	464	18.2
AUC_{0-tz} [nmol·h/L]	8	3350	61.6	8	2590	34.1
$AUC_{0-\infty}$ [nmol·h/L]	7	3410	67.3	8	2640	33.5
t_{max} [h][1]	8	1.26	(0.500-4.00)	8	1.25	(0.75-2.00)
$t_{1/2}$ [h]	7	27.1	121	8	31.4	135
CL/F [mL/min]	7	196	67.3	8	253	33.5
V_z/F [L]	7	460	102	8	688	132
fe_{0-96} [%]	7	5.35	21.5	8	12.9	21.5
$CL_{R,0-96}$ [mL/min]	6	8.83	41.8	7	32.8	29.3
	Moderate renal impairment (Group 3) (eGFR 30-59 mL/min/1.73 m^2)			Matching healthy controls (Group 4) (eGFR ≥90 mL/min/1.73 m^2)		
	N	gMean	gCV (%)	N	gMean	gCV (%)
C_{max} [nmol/L]	8	367	60.5	8	380	71.6
AUC_{0-tz} [nmol·h/L]	8	3140	48.0	8	2290	56.6
$AUC_{0-\infty}$ [nmol·h/L]	8	3180	47.5	8	2330	56.6
t_{max} [h][1]	8	1.25	(0.75-4.00)	8	1.50	(0.75-2.50)
$t_{1/2}$ [h]	8	24.2	94.3	8	30.2	148
CL/F [mL/min]	8	210	47.5	8	286	56.6
V_z/F [L]	8	441	106	8	750	117
fe_{0-96} [%]	8	9.24	53.6	7	13.3	22.6
$CL_{R,0-96}$ [mL/min]	7	19.8	39.2	5	30.7	32.8

1　t_{max} は，中央値及び範囲（最小値 - 最大値）を記載
引用元：［CTD 5.3.3.3-03_1305-0025 試験_c43226517_Tables 15.6.3.2: 1, 15.6.3.2: 3, and 15.6.2: 2］

中等度の腎機能障害を有する被験者は，マッチさせた腎機能が正常な対照被験者と比べて，C_{max} が 3%低く，総曝露量（AUC_{0-tz} 及び $AUC_{0-\infty}$）が 36%～37%高かった。高度の腎機能障害を有する被験者は，マッチさせた腎機能が正常な対照被験者と比べて，C_{max} が 14%低く，総曝露量が 29%高かった（表 2.3.8: 2）。

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

表 2.3.8: 2 腎機能障害を有する被験者と腎機能が正常な被験者のネランドミラストの曝露量の統計学的比較（1305-0025 試験）

PK parameter	Renal impairment		Matched control		gMean ratio (T/R; %)	gSE	90% CI	
	n	adjusted gMean	n	adjusted gMean			Lower (%)	Upper (%)
Moderate vs. Normal								
C_{max} [nmol/L]	8	367.36	8	380.43	96.57	1.35	56.80	164.16
AUC_{0-tz} [nmol·h/L]	8	3141.86	8	2285.92	137.44	1.28	89.06	212.12
$AUC_{0-\infty}$ [nmol·h/L]	8	3177.31	8	2333.59	136.16	1.28	88.41	209.69
Severe vs. Normal								
C_{max} [nmol/L]	8	399.46	8	464.19	86.06	1.16	64.88	114.15
AUC_{0-tz} [nmol·h/L]	8	3347.73	8	2590.32	129.24	1.20	91.62	182.31
$AUC_{0-\infty}$ [nmol·h/L]	7	3391.98	8	2638.63	128.55	1.23	87.42	189.02

引用元：［CTD 5.3.3.3-03_1305-0025 試験_c43226517_Tables 15.5.1: 1 and 15.5.1: 3］

代謝物 BI 764333

ネランドミラストの単回経口投与後，代謝物 BI 764333 が徐々に生成された。ネランドミラストの曝露量と比べて，BI 764333 は比較的低かった。BI 764333 の C_{max} はネランドミラストの 5%未満であった。高度の腎機能障害を有する被験者では，BI 764333 の総曝露量（$AUC_{0-\infty}$）が信頼性高く評価できたのは，非常に限られた数の被験者のみである。概して，代謝物/親化合物比は高度の腎機能障害を有する被験者では高かった。親化合物と同様に，BI 764333 の総曝露量も，腎機能障害を有する被験者の方が，腎機能が正常な被験者と比べて高かった。

結論：

ネランドミラストの総曝露量（AUC_{0-tz}）は腎機能障害を有する被験者の方が，マッチさせた腎機能が正常な健康対照被験者よりも高かった（中等度の腎機能障害を有する被験者では 37%，高度の腎機能障害を有する被験者では 29%高かった）。最高血漿中濃度（C_{max}）は，腎機能障害を有する被験者の方が，腎機能が正常な健康対照被験者よりもわずかに低かった（中等度の腎機能障害を有する被験者では 3%，高度の腎機能障害を有する被験者では 14%低かった）。

2.3.9 1305-0026 試験：Thorough QT 試験

表題：健康男女被験者を対象に BI 1015550 の単回経口投与が心臓に関する安全性パラメータに及ぼす影響を評価する Through QT 試験

引用元：M5.3.4.1 1305-0026［CTD 5.3.4.1-01_1305-0026 試験_c44446230］

製剤：C1 製剤

用量：ネランドミラスト 30 mg（18 mg 錠 1 錠+6 mg 錠 2 錠）

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

ネランドミラスト 48 mg（18 mg 錠 2 錠+6 mg 錠 2 錠）
モキシフロキサシン 400 mg（400 mg 錠 1 錠）
分析対象物：血漿中ネランドミラスト
生体分析法：キラル分離可能な分析法

目的：
目的は，治療用量及び治療用量を超える用量（supra-therapeutic dose）のネランドミラストの単回投与が QT/QTc 間隔及びその他の心電図パラメータに及ぼす影響を評価することであった。

方法：
本治験は，モキシフロキサシン（非盲検）を陽性対照とする，プラセボ期 2 期を含むランダム化，プラセボ対照，二重盲検，5 期，4 treatment クロスオーバー試験であり，健康男女被験者 46 名に空腹時投与を行った。各被験者を本治験で予定していた 15 の投与順序（各順序 3 名）のうちの 1 つにランダムに割り付けた。各期の間には 7 日以上のウォッシュアウト期間を設けた。

- Treatment 1（治療用量）：ネランドミラスト 30 mg（18 mg 錠 1 錠+6 mg 錠 2 錠）及びマスキングしたプラセボ（18 mg 錠と識別不能なプラセボ錠 1 錠）を単回投与
- Treatment 2（超治療用量）：ネランドミラスト 48 mg（18 mg 錠 2 錠+6 mg 錠 2 錠）を単回投与
- Treatment 3（モキシフロキサシン）：モキシフロキサシン 400 mg（1 錠）を単回投与
- Treatment 4（第 1 プラセボ期［**P1**］及び第 2 プラセボ期［**P2**］）：プラセボ（18 mg 錠と識別不能なプラセボ錠 2 錠+6 mg 錠と識別不能なプラセボ錠 2 錠）を単回投与

30 mg の用量は，健康被験者及び IPF 患者を対象とした先行 MRD 試験での C_{max} の累積係数のワーストケースシナリオ（最大で 1.66）を考慮し，ネランドミラスト 18 mg を bid 経口投与（第 III 相試験で評価した最高用量）したときの定常状態での予定臨床治療曝露量を達成するために保守的に設定した。48 mg の用量は，臨床試験で検討したネランドミラストの単回投与での最高用量並びに内因性及び外因性要因によるネランドミラストの濃度の上昇の可能性に基づいて設定した。

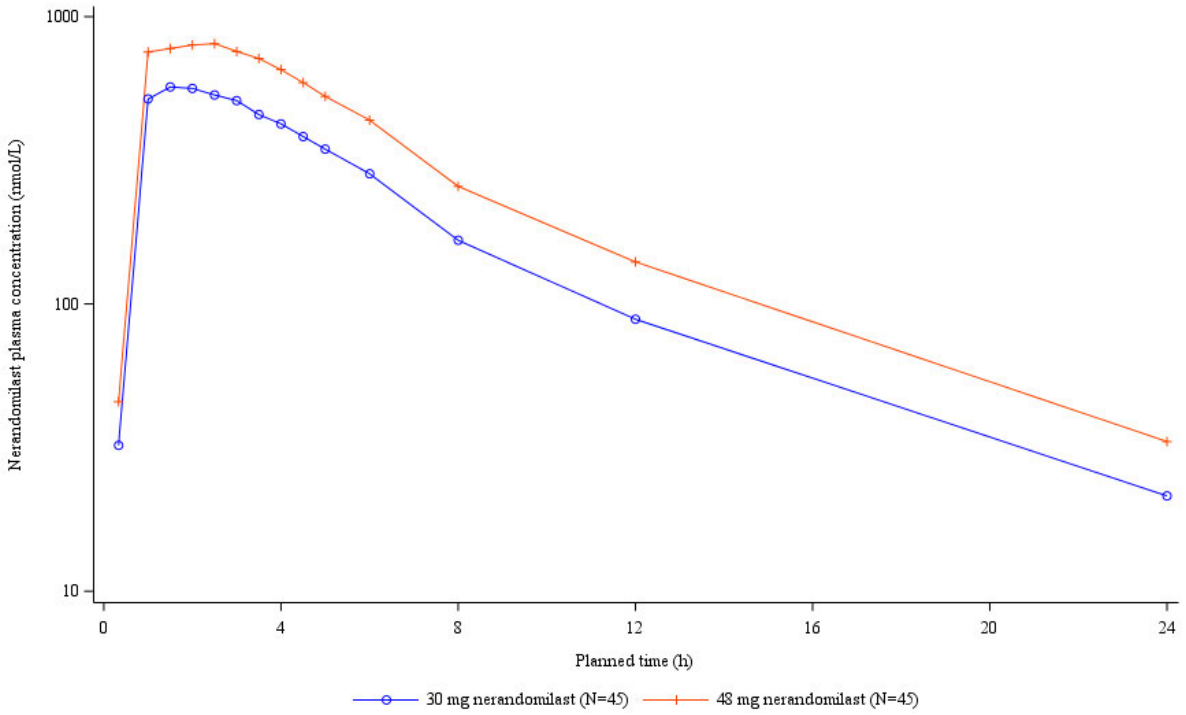
ネランドミラストの血漿中濃度測定用に，PK 用試料を，非盲検モキシフロキサシン treatment 期を除く，各 treatment 期に投与後 24 時間まで採取した。12 誘導連続 24 時間ホルター心電図記録を用いて，各 PK 用試料採取時点に 10 秒間心電図の 3 回連続で記録した。PK 用血漿試料中のネランドミラストの濃度をキラル分離可能な分析法で測定した。投与 20 分後から 24 時間後の間の各時点における QTcF のベースラインからの変化量の解析のため，線形混合効果反復測定モデルを用いた。ネランドミラストの血漿中濃度とプラセボ補正した QTcF のベースラインからの変化量（ΔΔQTcF）の関係を評価した。

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

結果：

ネランドミラストの薬物動態

ネランドミラスト 30 mg 及び 48 mg の空腹時単回投与後，両用量群ともにネランドミラストの濃度は速やかに上昇し，その後同様の減衰を示した（図 2.3.9: 1）。投与量補正後の C_{max} 及び AUC 値は 30 mg 単回投与群と 48 mg 単回投与群で同程度であったことから（表 2.3.9: 1），ネランドミラストの曝露量は 30 mg と 48 mg の間で用量に比例して増加すると考えられる。また，分布容積及び経口クリアランス（gMean）も群間で同程度であった。



引用元：［CTD 5.3.4.1-01_1305-0026 試験_c44446230_Figure 9.6.5.2: 2］

図 2.3.9: 1　ネランドミラスト 30 mg 又は 48 mg を空腹時単回経口投与後のネランドミラストの血漿中濃度（幾何平均） - 時間プロファイル（片対数軸）（1305-0026 試験）

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

表 2.3.9: 1　　ネランドミラスト 30 mg 及び 48 mg を空腹時単回経口投与後のネランドミラストの PK パラメータの要約（1305-0026 試験）

	30 mg			48 mg		
	N	gMean	gCV (%)	N	gMean	gCV (%)
C_{max} [nmol/L]	44	642	27.7	44	958	32.0
$C_{max,norm}$ [nmol/L/mg]	44	21.4	27.7	44	20.0	32.0
AUC_{0-24} [nmol·h/L]	44	4030	28.9	44	6170	32.9
$AUC_{0-24,norm}$ [nmol·h/L/mg]	44	134	28.9	44	128	32.9
$AUC_{0-\infty}$ [nmol·h/L]	43	4220	30.4	44	6470	33.9
$AUC_{0-\infty,norm}$ [nmol·h/L/mg]	43	141	30.4	44	135	33.9
t_{max} [h][1]	44	1.50	(0.400-4.00)	44	1.75	(1.00-3.50)
CL/F [mL/min]	43	264	30.4	44	275	33.9
V_z/F [L]	43	127	29.2	44	132	32.9

1　　t_{max} は，中央値及び範囲（最小値 - 最大値）を記載
引用元：［CTD 5.3.4.1-01_1305-0026 試験_c44446230_Tables 9.6.3: 1 and 9.6.3: 3］

QT 延長の評価

ネランドミラスト 30 mg 及び 48 mg の単回経口投与 20 分後から 24 時間後までの間のプラセボ補正した QTcF のベースラインからの平均変化量の最大値は, それぞれ 3.0 ms（90% CI: 0.7~5.4 ms）及び 3.2 ms（90% CI: 1.2~5.2 ms）であり，90%CI の上限は，両用量群とも 6 ms 未満であった。両用量群ともに，すべての時点で，調整平均値及びその両側 90%CI の上限は，閾値である 10 ms 未満であったため，ネランドミラストは治療用量を超える用量（supra-therapeutic dose）での曝露量でも QT 延長を引き起こさないと結論付けられた。

陽性対照であるモキシフロキサシン 400 mg の単回投与 2 時間後から 4 時間後の間のすべての時点で，プラセボ補正した QTcF のベースラインからの平均変化量の最大値の 90%CI の下限は 5 ms の閾値を上回ったため，本治験での検出感度は十分に達成された。

薬物動態 - 薬力学相関関係

探索的曝露 - 反応解析に基づくと，30 mg と 48 mg の両用量の C_{max} で，プラセボ補正した QTcF のベースラインからの平均変化量の予測値の 90%CI の上限は閾値である 10 ms 未満であり，ネランドミラストは，検討したいずれの用量の C_{max}（gMean）でも臨床的に意味のある QTcF 延長は引き起こさないことがさらに確認された。

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

結論：

ネランドミラスト 30 mg と 48 mg を単回経口投与後の投与量補正後の曝露量は同程度であり，ネランドミラストの曝露量はこれらの用量群間で用量に比例して増加することが示唆された。30 mg，48 mg（supra-therapeutic dose）ともに，ネランドミラストによる QT 延長を示すシグナルは検出されなかった。

2.3.10 1305-0027 試験：肝機能障害試験

表題：肝機能障害の程度（Child-Pugh A 及び B）が異なる男女被験者と，これらの被験者とマッチさせた肝機能が正常な男女被験者における，BI 1015550 経口投与時の薬物動態，安全性及び忍容性の比較

引用元：M5.3.3.3 1305-0027［CTD 5.3.3.3-04_1305-0027 試験_c42811255］

製剤：C1 製剤
用量：ネランドミラスト 18 mg（18 mg 錠 1 錠）単回投与
分析対象物：血漿中ネランドミラスト
血漿中 BI 764333
生体分析法：キラル分離可能な分析法

目的：

主要目的は，ネランドミラストの薬物動態に対する軽度（Child-Pugh A［C-P A］）及び中等度（Child-Pugh B［C-P B］）の肝機能障害の影響を検討することであった。

方法：

本治験は，非盲検，非ランダム化，並行群間，個別マッチングデザインで実施し，肝機能障害を有する被験者 16 名（各肝機能障害群 8 名）及び肝機能が正常な対照被験者 12 名（肝機能が正常な被験者 4 名は，C-P A 群と C-P B 群の両方とマッチさせた）にネランドミラスト 18 mg を単回投与した。肝機能が正常な被験者を，年齢（± 10 歳），性別，体重（± 15%）及び人種に基づいて，肝機能障害を有する被験者と個別にマッチさせた。

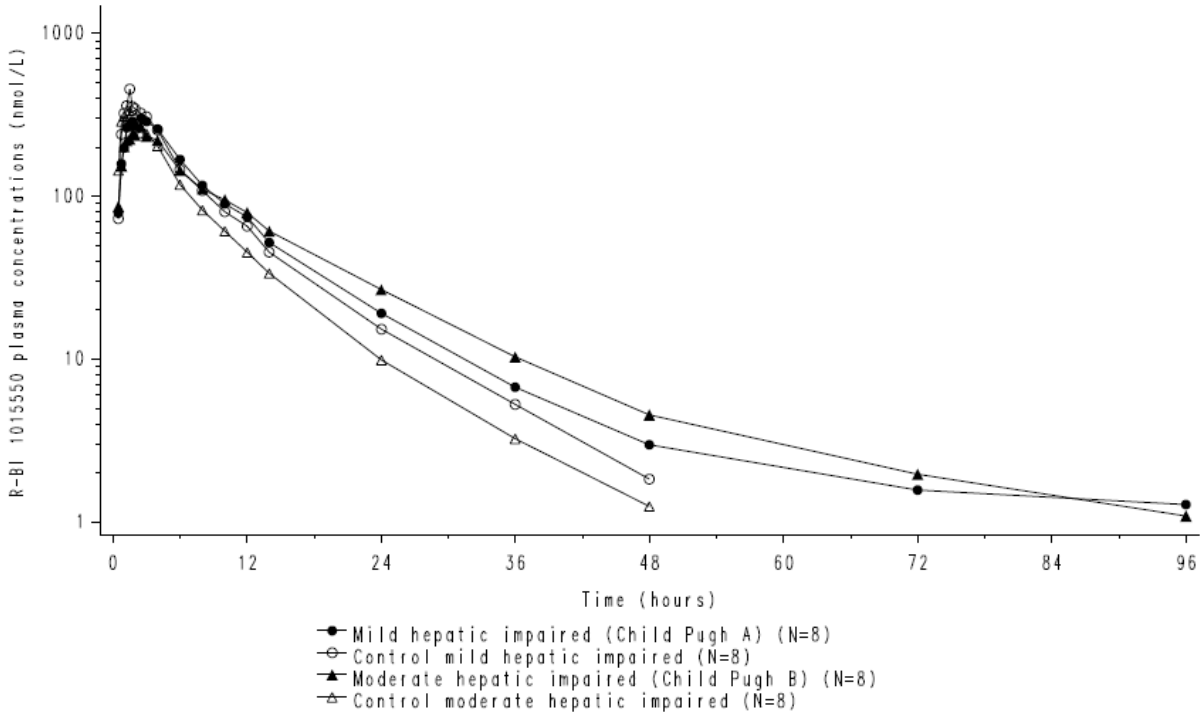
ネランドミラストの濃度測定用に，PK 用血液試料を，投与後 144 時間まで採取した。ネランドミラストの PK 用血漿試料中濃度を，キラル分離可能な分析法で測定した。PK 用血漿試料中の BI764333（主要代謝物）の濃度も測定した。

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

結果：

ネランドミラスト

ネランドミラスト 18 mg を単回投与後，ネランドミラストの血漿中濃度の減衰は，肝機能障害を有する被験者の方が，それぞれとマッチさせた肝機能が正常な対照群に比べて，わずかに遅延した（図 2.3.10: 1）。概して，ネランドミラストの総曝露量（AUC）は，軽度（C-P A）又は中等度（C-P B）の肝機能障害を有する被験者の方が，対応する肝機能が正常な被験者よりも高かった（表 2.3.10: 1）。ネランドミラストの最高濃度（C_{max}）は，肝機能障害を有する被験者の方が対応する健康対照群と比べて低い傾向にあった。



引用元：［CTD 5.3.3.3-04_1305-0027 試験_c42811255_Figure 15.6.5.2: 2］

図 2.3.10: 1　軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者及びマッチさせた肝機能が正常な健康対照被験者にネランドミラスト 18 mg を単回経口投与後のネランドミラストの血漿中濃度（幾何平均） - 時間プロファイル（片対数軸）（1305-0027 試験）

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

表 2.3.10: 1　軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者及びマッチさせた肝機能が正常な健康対照被験者（N=8/群）にネランドミラスト 18 mg を単回経口投与後のネランドミラストの PK パラメータの要約（1305-0027 試験）

	C-P A		Control C-P A		C-P B		Control C-P B	
	gMean	gCV (%)	gMean	gCV (%)	gMean	gCV (%)	gMean	gCV (%)
C_{max} [nmol/L]	409	35.1	491	48.9	278	42.7	404	63.4
$AUC_{0\text{-}tz}$ [nmol·h/L]	2910	24.9	2790	26.9	2840	54.0	2170	33.5
$AUC_{0\text{-}\infty}$ [nmol·h/L]	2960	25.5	2810	26.5	2870	53.1	2190	33.2
t_{max} [h][1]	1.38	(0.500-4.00)	1.25	(0.750-4.00)	2.25	(1.00-2.63)	0.875	(0.750-4.00)
$t_{1/2}$ [h]	32.7	110	15.1	89.0	18.4	73.3	11.7	68.9
CL/F [mL/min]	225	25.5	238	26.5	233	53.1	306	33.2
V_z/F [L]	637	105	311	106	371	95.8	308	91.7

1　t_{max} は，中央値及び範囲（最小値 - 最大値）を記載
引用元：［CTD 5.3.3.3-04_1305-0027 試験_c42811255_Table 15.6.2: 1］

軽度肝機能障害群（C-P A）は，対照群（C-P A 対照）と比べて，ネランドミラストの AUC は 5%高く，C_{max} は 17%低かった（表 2.3.10: 2）。中等度肝機能障害群（C-P B）は，対照群（C-P B 対照）と比べて，ネランドミラストの AUC は 31%高く，C_{max} は 31%低かった。中等度肝機能障害群では対照群と比較した AUC の増加率が高かったが，これは，対応する対照群（C-P B 対照）以外の 3 群では AUC が同程度であったに対し，対応する対照群（C-P B 対照）では曝露量が比較的低かったことが影響している可能性が高かった。

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

表 2.3.10: 2　肝機能障害を有する被験者と肝機能が正常な被験者との間のネランドミラストの曝露量の統計学的比較（1305-0027 試験）

PK parameter	Hepatic impairment		Matched control		gMean ratio (T/R; %)	gSE	90% CI	
	n	adjusted gMean	n	adjusted gMean			Lower (%)	Upper (%)
Mild (C-P A) vs. Normal (control C-P A)								
C_{max} [nmol/L]	8	409.35	8	491.48	83.29	1.18	60.47	114.71
$AUC_{0\text{-}tz}$ [nmol·h/L]	8	2913.55	8	2786.43	104.56	1.07	91.89	118.98
$AUC_{0\text{-}\infty}$ [nmol·h/L]	8	2964.46	8	2811.48	105.44	1.07	92.36	120.38
Moderate (C-P B) vs. Normal (control C-P B)								
C_{max} [nmol/L]	8	277.67	8	404.46	68.65	1.23	46.48	101.41
$AUC_{0\text{-}tz}$ [nmol·h/L]	8	2837.74	8	2168.11	130.89	1.22	89.34	191.75
$AUC_{0\text{-}\infty}$ [nmol·h/L]	8	2866.58	8	2186.53	131.10	1.22	89.96	191.05

引用元：［CTD 5.3.3.3-04_1305-0027 試験_c42811255_Tables 15.5.1: 1 and 15.5.1: 3］

代謝物 BI 764333

ネランドミラストの単回経口投与後，代謝物 BI 764333 は徐々に生成された。ネランドミラストの曝露量と比べて，BI 764333 は比較的低かった。BI 764333 の C_{max} はネランドミラストの 3%未満であり，代謝物/親化合物比は 4 つの肝機能群を通じて同程度であった。BI 764333 の総曝露量（AUC）はネランドミラストの約 30%であったが，一部の被験者では $AUC_{0\text{-}\infty}$が信頼性高く評価できなかった。概して，AUC の代謝物/親化合物比は，軽度肝機能障害群（C-P A）では高く，中等度肝機能障害群（C-P B）では低かった。

結論：

軽度の肝機能障害（Child Pugh A）を有する被験者は，マッチさせた肝機能が正常な被験者と比べて，総曝露量（AUC）は同程度であったが（5%高い），C_{max} は 17%低かった。中等度の肝機能障害（Child Pugh B）を有する被験者は，マッチさせた肝機能が正常な被験者と比べて，総曝露量は 31%高かったが，C_{max} は 31%低かった。

2.3.11　1305-0033 試験：ミダゾラムの薬物動態に対するネランドミラストの影響

表題：健康男性被験者における経口投与したミダゾラムの代謝に対する BI 1015550 反復経口投与の影響

引用元：M5.3.3.4 1305-0033［CTD 5.3.3.4-02_1305-0033 試験_c40607236］

製剤：C1 製剤

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

用量：Test treatment 期にネランドミラスト 18 mg（18 mg 錠 1 錠）bid，14 日間
Reference treatment 期及び test treatment 期にミダゾラム 2 mg（2 mg/mL 経口溶液 1 mL）
分析対象物：血漿中ミダゾラム及び 1-OH ミダゾラム
血漿中ネランドミラスト及び *S*-エナンチオマー（代謝物）
尿中 6β-OH-コルチゾール及びコルチゾール
生体分析法：キラル分離可能な分析法及びキラル分離できない分析法
ここではキラル分離可能な分析法の結果のみを報告する

目的：

主要目的は，単回経口投与したミダゾラムの薬物動態に対するネランドミラスト 18 mg bid 反復経口投与の誘導作用を検討することであった。

方法：

本治験は，健康男性被験者 15 名を対象として，非ランダム化，非盲検，クロスオーバー，2 期，固定順序デザインで実施した。各被験者に対し，第 1 期で reference treatment（R）を行い，続く第 2 期で test treatment（T）を行った。両 treatment 期の間に 24 時間以上（ミダゾラムの半減期の 5 倍超）のウォッシュアウト期間を設けた。

- Reference treatment（R：ミダゾラム単独）：一晩（10 時間以上）絶食後，Day 1 に，ミダゾラム 2 mg 溶液を単回投与
- Test treatment（T：ミダゾラム+ネランドミラスト）：ネランドミラスト 18 mg bid を 13 日間（test treatment 期：Day −13～Day −1）投与及び Day 1 の朝のみミダゾラム 2 mg 溶液をともに投与

ミダゾラム及びその代謝物 1-OH ミダゾラムの濃度測定用に，PK 用血液試料を，treatment R では投与後 12 時間，treatment T では投与後 24 時間まで採取した。ネランドミラストの濃度測定用に，test treatment 期の初回投与後 12 時間まで及び最終投与後 120 時間まで，PK 用血液試料の頻回採血を実施した。また，その間に PK 用トラフ試料のスパースサンプリングを 6 回実施した。ネランドミラストの PK 用試料は，キラル分離できない分析法とキラル分離可能な分析法の両方で測定し，各エナンチオマー及び R-エナンチオマーと S-エナンチオマーの混合物の血漿中濃度を定量した。CYP3A 誘導のバイオマーカーとして，6β-OH-コルチゾール及びコルチゾール測定用の尿試料も test treatment 期を通じて採取した。

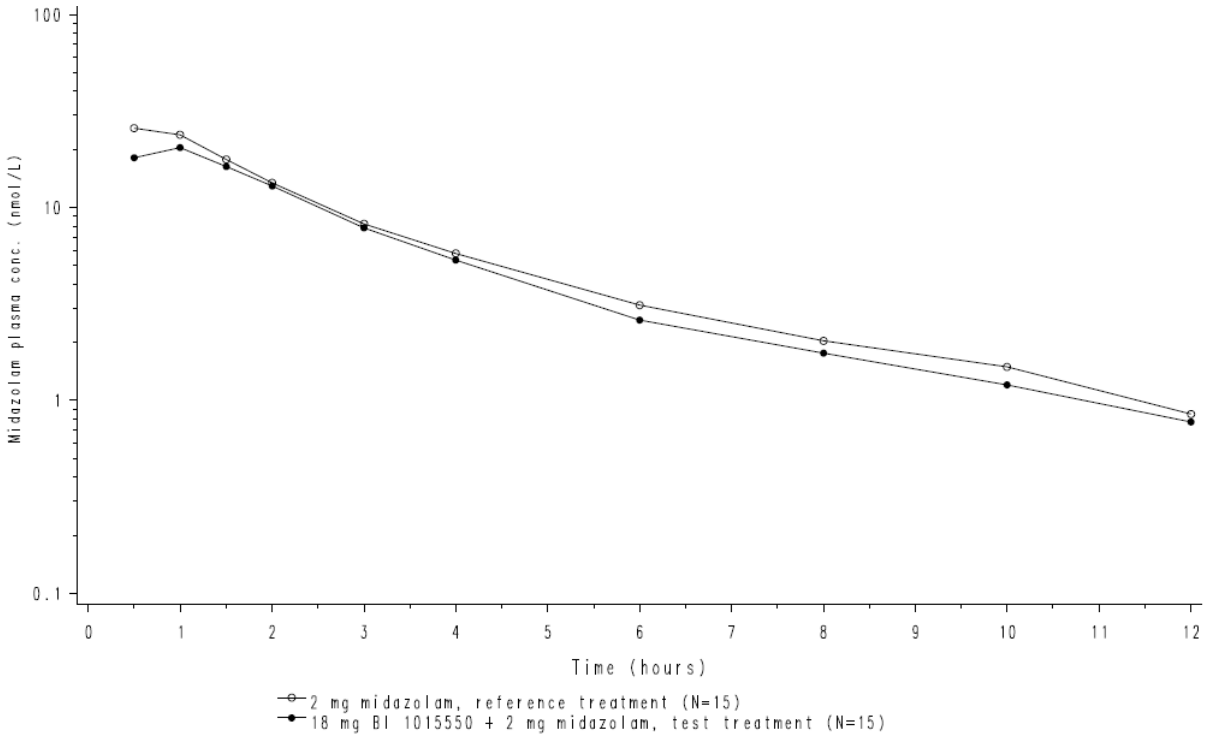
Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

結果：

薬物動態

ミダゾラム

ミダゾラムとネランドミラスト併用投与後のミダゾラムの C_{max} は，ミダゾラム単独投与後と比べて，わずかに低かった（図 2.3.11: 1）。C_{max} 到達後の PK プロファイルは，ミダゾラム単独投与とネランドミラスト併用下との間で同様であった。調整済み gMean 比（T/R）は，AUC_{0-tz} が 92.3%，$AUC_{0-\infty}$が 89.8%，C_{max} が 78.0%であった（表 2.3.11: 1）。ネランドミラスト併用下でのミダゾラムの総全身曝露量及び C_{max} のわずかな減少は，臨床的に意味のあるものとはみなされなかった。



引用元：［CTD 5.3.3.4-02_1305-0033 試験_c40607236_Figure 15.6.5.2: 2］

図 2.3.11: 1　　ミダゾラム 2 mg を単独で又はネランドミラスト 18 mg bid 反復経口投与（定常状態）との併用下で単回経口投与後の，ミダゾラムの血漿中濃度（幾何平均） - 時間プロファイル（片対数軸）（1305-0033 試験）

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

表 2.3.11: 1　ミダゾラム単独投与（R）とネランドミラスト 18 mg bid 投与（定常状態）併用投与（T）との間のミダゾラムの相対的バイオアベイラビリティの比較（1305-0033 試験）

PK parameter	Midazolam + nerandomilast (T)		Midazolam (R)		gMean ratio (T/R; %)	gSE	90% CI		Intra-ind. gCV (%)
	n	adjusted gMean	n	adjusted gMean			Lower (%)	Upper (%)	
C_{max} [nmol/L]	15	21.8	15	28.0	78.0	1.07	68.9	88.2	19.4
$AUC_{0\text{-}tz}$ [nmol·h/L]	15	69.3	15	75.1	92.3	1.09	79.3	107.4	23.9
$AUC_{0\text{-}\infty}$ [nmol·h/L]	15	72.6	15	80.8	89.8	1.09	76.9	104.9	24.4

引用元：［CTD 5.3.3.4-02_1305-0033 試験_c40607236_Table 15.5.1: 1］

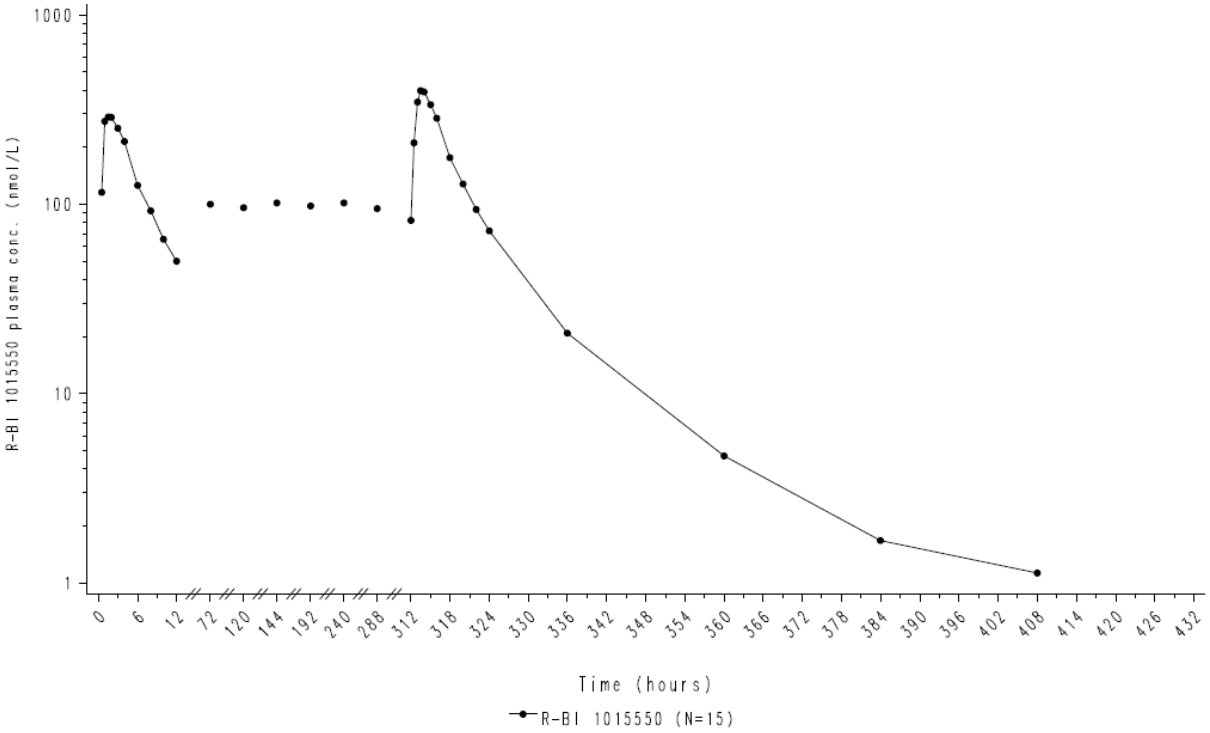
1-OH ミダゾラム

親化合物（ミダゾラム）同様，1-OH ミダゾラムの PK プロファイルもミダゾラム単独投与とネランドミラスト併用下とで同様であった。調整済み gMean 比（T/R）は $AUC_{0\text{-}tz}$ が 93.3%，$AUC_{0\text{-}\infty}$ が 93.2%，C_{max} が 82.3%であった。$AUC_{0\text{-}12}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} に基づく代謝物/親化合物比は両 treatment 期で同程度であった。

ネランドミラスト

第 2 期の test treatment 期の初回投与及び最終投与後のネランドミラストの PK を評価した。ネランドミラストの PK プロファイルは，初回投与後と最終投与後（定常状態）とで同様の推移を示し，t_{max} も同程度だった（図 2.3.11: 2）。ネランドミラストは 18 mg bid 投与後 Day 4（治験実施計画書の Day -10）までに定常状態に到達し，AUC_{τ} 及び C_{max} の累積係数はそれぞれ 1.38 及び 1.30 であった（表 2.3.11: 2）。ネランドミラストは，最終投与時にミダゾラムを併用投与したが，ミダゾラムによる CYP3A4 又は P-gp の阻害は知られていないため，ミダゾラムの併用投与が最終投与後のネランドミラストの PK に影響を及ぼすとは考えられない。

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



ネランドミラスト測定のための PK 用試料採取予定時点を，test treatment 期におけるネランドミラストの初回投与時点を基準に再計算した。
引用元：［CTD 5.3.3.4-02_1305-0033 試験_c40607236_Figure 15.6.5.2: 14］

図 2.3.11: 2 ネランドミラスト 18 mg を単回及び bid 反復経口投与後のネランドミラストの血漿中濃度（幾何平均） - 時間プロファイル（片対数軸）（1305-0033 試験）

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

表 2.3.11: 2　　ネランドミラスト 18 mg を単回及び bid 反復経口投与後のネランドミラスト（*R*-エナンチオマー）及び *S*-エナンチオマーの PK パラメータの要約（N=15）（1305-0033 試験）

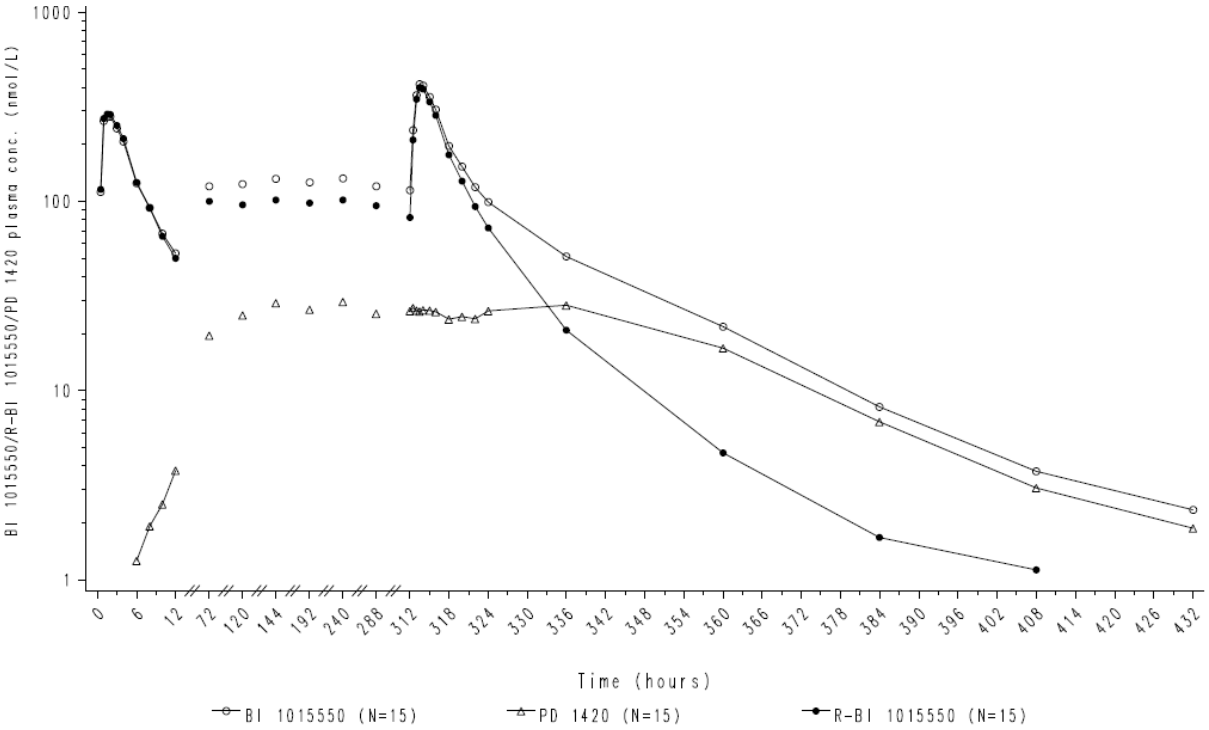
After first dose	**Nerandomilast**		**S-enantiomer**		At steady state	**Nerandomilast**		**S-enantiomer**	
	gMean	gCV (%)	gMean	gCV (%)		gMean	gCV (%)	gMean	gCV (%)
$AUC_{\tau,1}$ [nmol·h/L][1]	1770	29.9	-	-	$AUC_{\tau,ss}$ [nmol·h/L]	2440	23.6	305	72.6
C_{max} [nmol/L]	335	37.3	3.8	74.3	$C_{max,ss}$ [nmol/L]	436	27.0	31.2	70.7
t_{max} [h][2]	1.50	(0.500-4.00)	11.8	(11.8-11.9)	$t_{max,ss}$ [h][2]	1.50	(0.500-3.00)	2.00	(0.00-12.0)
RC_{max}, S/R	-	-	0.0113	76.6	$t_{1/2,ss}$ [h]	16.8	46.1	21.2	33.1
					$CL/F_{,ss}$ [mL/min]	274	23.6		-
					$V_z/F_{,ss}$ [L]	398	38.3	-	-
					$C_{min,ss}$ [nmol/L]	72.2	31.7	21.4	75.2
					$R_{A,AUC,\tau}$	1.38	22.3	-	-
					$R_{A,Cmax}$	1.30	27.8	8.21	49.6
					$RC_{max,ss}$, S/N	-	-	0.0692	59.1
					$RAUC_{\tau,ss}$, S/N	-	-	0.113	53.9
					$RC_{max,ss}$, S/R	-	-	0.0715	61.4
					$RAUC_{\tau,ss}$, S/R	-	-	0.125	59.1

1　$AUC_{\tau,1}$ は $AUC_{0\text{-}12}$ と等しい
2　t_{max} 及び $t_{max,ss}$ は，中央値及び範囲（最小値 - 最大値）を記載
ss：定常状態；S/N：*S*-エナンチオマー/（*S*-エナンチオマー+ネランドミラスト）；S/R：*S*-エナンチオマー/ネランドミラスト
引用元：［CTD 5.3.3.4-02_1305-0033 試験_c40607236_Tables 15.6.2.1: 5～15.6.2.1: 8］

S-エナンチオマー

ネランドミラストの投与後，*S*-エナンチオマー（代謝物）の濃度が徐々に上昇した（図 2.3.11: 3）。単回投与及び反復投与（定常状態）後の，*S*-エナンチオマーの曝露量は，親化合物であるネランドミラストの曝露量よりもかなり低かった。定常状態での *S*-エナンチオマーの $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ はそれぞれ親化合物の 7.2%及び 12.5%であった（表 2.3.11: 2）。定常状態での *S*-エナンチオマーの $t_{1/2,ss}$（21.2 時間）は，ネランドミラストの $t_{1/2,ss}$（16.8 時間）と比べてわずかに長かった。

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



ネランドミラスト測定のための PK 用試料採取予定時点を，test treatment 期におけるネランドミラストの初回投与時点を基準に再計算した。
引用元：［CTD 5.3.3.4-02_1305-0033 試験_c40607236_Figure 15.6.5.2: 26］

図 2.3.11: 3 **ネランドミラスト 18 mg を単回及び bid 反復経口投与後の，キラル分離可能な分析法で測定したネランドミラスト（R-BI 1015550）及び *S*-エナンチオマー（PD 1420），キラル分離できない分析法で測定した *R*-エナンチオマーと *S*-エナンチオマーの混合物（BI 1015550）の血漿中濃度（幾何平均） - 時間プロファイル（片対数軸）（1305-0033 試験）**

薬力学

Test treatment 期における CYP3A4 誘導のバイオマーカーとして，尿中の 6β-OH-コルチゾール/遊離コルチゾール比を求めた。6β-OH-コルチゾール/遊離コルチゾール比の経時的な増加は認められなかった。

結論：

ネランドミラスト 18 mg bid 投与によるミダゾラム（相互作用を受けやすい CYP3A4 基質）の $AUC_{0\text{-}tz}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} の減少は，それぞれ約 8%，10%及び 22%のみであった。したがって，ネランドミラストは，CYP3A4 誘導作用（AUC の 20%以上の減少）及び阻害作用は示さないと考えられる。

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

2.3.12 1305-0034 試験：ニンテダニブ及びピルフェニドンの薬物動態に対するネランドミラストの影響

表題：健康男性被験者における単回投与したニンテダニブ及びピルフェニドンの薬物動態に対する BI 1015550 反復経口投与の作用

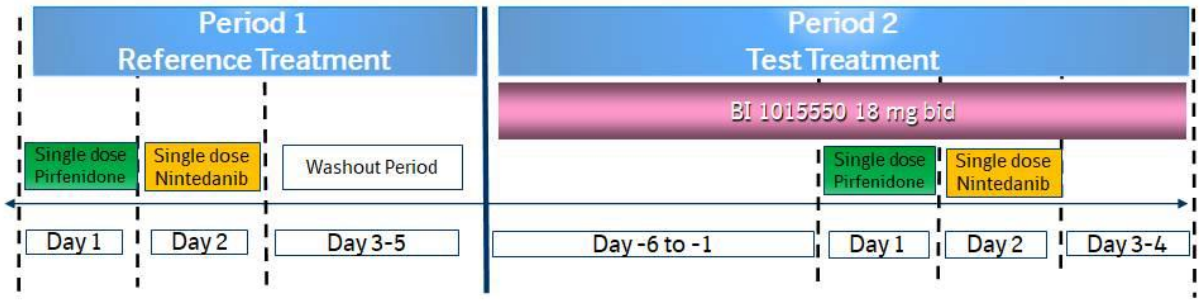
引用元：M5.3.3.4 1305-0034［CTD 5.3.3.4-03_1305-0034 試験_c43361037］
製剤：C1 製剤
用量：Test treatment 期にネランドミラスト 18 mg（18 mg 錠 1 錠）bid，10 日間
Reference treatment 期及び test treatment 期にピルフェニドン 267 mg（267 mg 錠 1 錠）
Reference treatment 期及び test treatment 期にニンテダニブ 100 mg（100 mg カプセル 1 個）
分析対象物：血漿中ピルフェニドン，ニンテダニブ，ネランドミラスト
生体分析法：キラル分離可能な分析法

目的：

目的は，単回経口投与したピルフェニドン又はニンテダニブの薬物動態に対するネランドミラスト 18 mg の反復経口投与の影響を検討することであった。

方法：

本治験では，非盲検，2 期，固定順序クロスオーバーデザインを採用した。各被験者に対し，第 1 期で reference treatment（R）を行い，続く第 2 期で test treatment（T）を行った。Reference treatment 期と test treatment 期の各期において，Day 1 にピルフェニドン 267 mg を単回経口投与し，Day 2 にニンテダニブ 100 mg を単回経口投与した。Test treatment 期に，ネランドミラスト 18 mg を 10 日間（Day −6～Day 4）bid 経口投与し，ネランドミラスト投与 7 日目及び 8 日目にそれぞれピルフェニドン及びニンテダニブを投与した。Reference treatment 期の最終投与と test treatment 期の初回投与の間に 72 時間以上のウォッシュアウト期間を設けた（図 2.3.12: 1）。



引用元：［CTD 5.3.3.4-03_1305-0034 試験_c43361037_Figure 9.1: 1］

図 2.3.12: 1 1305-0034 試験のデザイン

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

- Reference treatment（R）:
  - R1（ピルフェニドン単独）：ピルフェニドン 267 mg フィルムコート錠を Day 1 の朝食（標準食）後に投与
  - R2（ニンテダニブ単独）：ニンテダニブ 100 mg 軟カプセルを Day 2 の朝食（標準食）後に投与
- Test treatment（T）:
  - T1（ピルフェニドン+ネランドミラスト）：ネランドミラスト 18 mg bid 10 日間（Day −6～Day 4）投与及びピルフェニドン 267 mg フィルムコート錠をネランドミラスト bid 6 日間投与後（Day 1）の朝食（標準食）後に単回投与
  - T2（ニンテダニブ+ネランドミラスト）：ネランドミラスト 18 mg bid 10 日間（Day −6～Day 4）投与及びニンテダニブ 100 mg 軟カプセルをネランドミラスト bid 7 日間投与後（Day 2）の朝食（標準食）後に単回投与

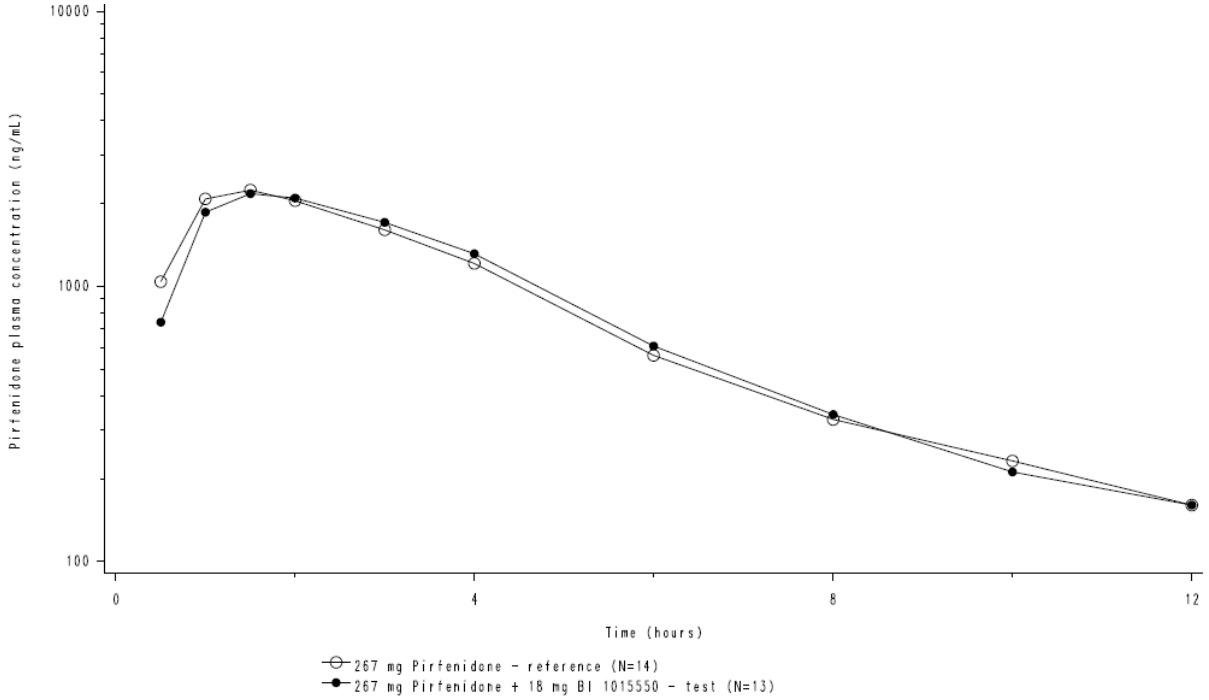
Reference treatment 期，test treatment 期ともに，ピルフェニドン（ピルフェニドン投与後 24 時間まで）及びニンテダニブ（ニンテダニブ投与後 72 時間まで）濃度測定用に，PK 用試料の頻回採血を実施した。一方，ネランドミラストの濃度測定用には，PK 用トラフ試料のスパースサンプリングのみを実施した。ピルフェニドン及びニンテダニブの PK 用試料はすべてバリデート済みの LC-MS/MS 法で分析した。ネランドミラストの血漿中濃度測定用の PK 用試料は，キラル分離可能な分析法で測定した。ピルフェニドン及びニンテダニブの PK パラメータはノンコンパートメント解析（NCA）によって算出した。ネランドミラストの PK パラメータは算出しなかった。

結果：

ピルフェニドン

全体として，ピルフェニドンの血漿中濃度（gMean）- 時間プロファイルは，ネランドミラスト併用下とピルフェニドン単独投与との間でほぼ変わらなかった（図 2.3.12: 2）。ピルフェニドンの C_{max}, AUC_{0-tz} 及び $AUC_{0-\infty}$のピルフェニドン単独投与（R）に対するネランドミラスト併用投与（T）の調整済み gMean 比（T/R）はそれぞれ 101.11%，101.97%及び 101.31%であった（表 2.3.12: 1）。90%CI はすべて 80%～125%の範囲内であった。

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



引用元：［CTD 5.3.3.4-03_1305-0034 試験_c43361037_Figure 15.6.5.2: 4］

図 2.3.12: 2　ピルフェニドン 267 mg を単独で又はネランドミラスト 18 mg 反復併用下で単回経口投与後の，ピルフェニドンの血漿中濃度（幾何平均） - 時間プロファイル（片対数軸）（1305-0034 試験）

表 2.3.12: 1　ピルフェニドンを単独投与（R）とネランドミラスト 18 mg bid 投与（定常状態）と併用投与（T）との間のピルフェニドンの相対的バイオアベイラビリティの比較（1305-0034 試験）

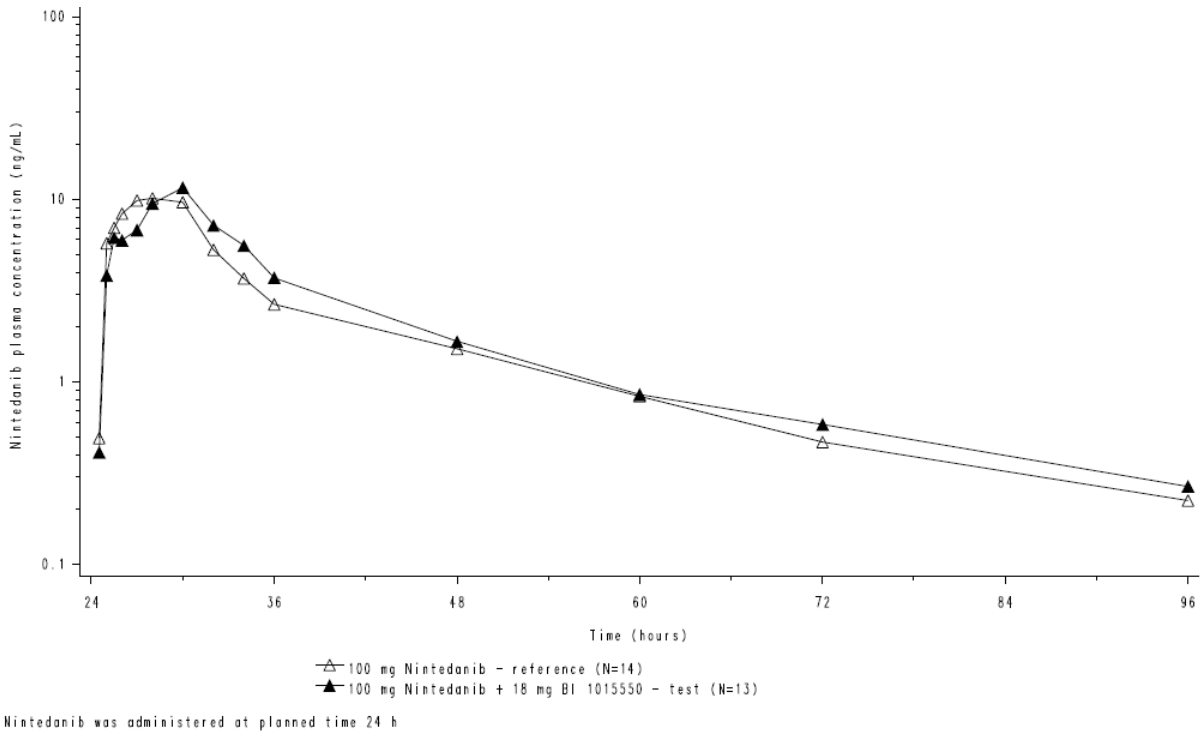
PK parameter	Pirfenidone + nerandomilast (T)		Pirfenidone (R)		gMean ratio (T/R; %)	gSE	90% CI		Intra-ind. gCV (%)
	n	adjusted gMean	n	adjusted gMean			Lower (%)	Upper (%)	
C_{max} [ng/mL]	13	2479.00	14	2451.85	101.11	1.09	87.36	117.02	21.4
$AUC_{0\text{-}tz}$ [ng·h/mL]	13	9786.78	14	9597.74	101.97	1.05	93.59	111.10	12.3
$AUC_{0\text{-}\infty}$ [ng·h/mL]	13	10279.17	14	10146.47	101.31	1.05	93.60	109.65	11.4

引用元：［CTD 5.3.3.4-03_1305-0034 試験_c43361037_Table 15.5.1: 1］

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

ニンテダニブ

全体として，ニンテダニブの濃度（gMean）- 時間プロファイルは，ニンテダニブの単独投与とネランドミラスト併用投与との間で同様であった（図 2.3.12: 3）。ニンテダニブの総曝露量は，ニンテタニブ単独投与に比べて，ネランドミラスト併用投与でわずかに高かったものの，臨床的に意味のある影響とは考えられなかった。ニンテダニブ単独投与（R）に比べてネランドミラスト併用投与(T)でのニンテダニブの $AUC_{0\text{-}tz}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$の調整済み gMean 比(T/R)はそれぞれ 108.37%及び 108.82%であり， 90%CI は 80%～125%の範囲内であった（表 2.3.12: 2）。ニンテダニブの C_{max} の調整済み gMean 比（T/R）は 87.24%であり，比の 90%CI の下限は 80%をわずかに下回った。



引用元：［CTD 5.3.3.4-03_1305-0034 試験_c43361037_Figure 15.6.5.2: 6］

図 2.3.12: 3　ニンテダニブ 100 mg を単独で又はネランドミラスト 18 mg 反復併用下で単回経口投与後の，ニンテダニブの血漿中濃度（幾何平均）- 時間プロファイル（片対数軸）（1305-0034 試験）

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

表 2.3.12: 2　　ニンテダニブを単独投与（R）とネランドミラスト 18 mg bid 投与（定常状態）と併用投与（T）との間のネランドミラストの相対的バイオアベイラビリティの比較（1305-0034 試験）

PK parameter	Nintedanib + nerandomilast (T)		Nintedanib (R)		gMean ratio (T/R; %)	gSE	90% CI		Intra-ind. gCV (%)
	n	adjusted gMean	n	adjusted gMean			Lower (%)	Upper (%)	
C_{max} [ng/mL]	12	14.12	14	16.18	87.24	1.09	75.27	101.11	20.5
$AUC_{0\text{-}tz}$ [ng·h/mL]	12	149.43	14	137.88	108.37	1.03	102.58	114.49	7.5
$AUC_{0\text{-}\infty}$ [ng·h/mL]	11	157.82	14	145.03	108.82	1.03	102.54	115.49	7.7

引用元：［CTD 5.3.3.4-03_1305-0034 試験_c43361037_Table 15.5.2: 1］

ネランドミラスト

ネランドミラストの血漿中濃度（gMean）は，test treatment 期中 3 回のトラフ血漿中濃度評価時点すべてにおいて同程度であったことから，ネランドミラストは遅くとも 6 日間の bid 反復投与後には定常状態に到達したと考えられる。

結論：

ネランドミラストはピルフェニドン又はニンテダニブの総曝露量に影響を及ぼさなかった。

2.3.13　　1305-0038 試験：日本人健康被験者を対象とした PK 試験

表題：日本人男性健康被験者にネランドミラストを単回経口投与後のネランドミラストの薬物動態

引用元：M5.3.3.3 1305-0038［CTD 5.3.3.3-05_1305-0038 試験_c43837553］

製剤：C1 製剤

用量：ネランドミラスト 9 mg（9 mg 錠 1 錠），18 mg（18 mg 錠 1 錠）単回投与

分析対象物：血漿中ネランドミラスト

血漿中 *S*-エナンチオマー（代謝物）

生体分析法：キラル分離可能な分析法及びキラル分離できない分析法

ここではキラル分離可能な分析法の結果のみを報告する

目的：

本治験の主要目的は，日本人男性健康被験者にネランドミラストを単回経口投与後のネランドミラストの薬物動態を検討することであった。

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

方法：

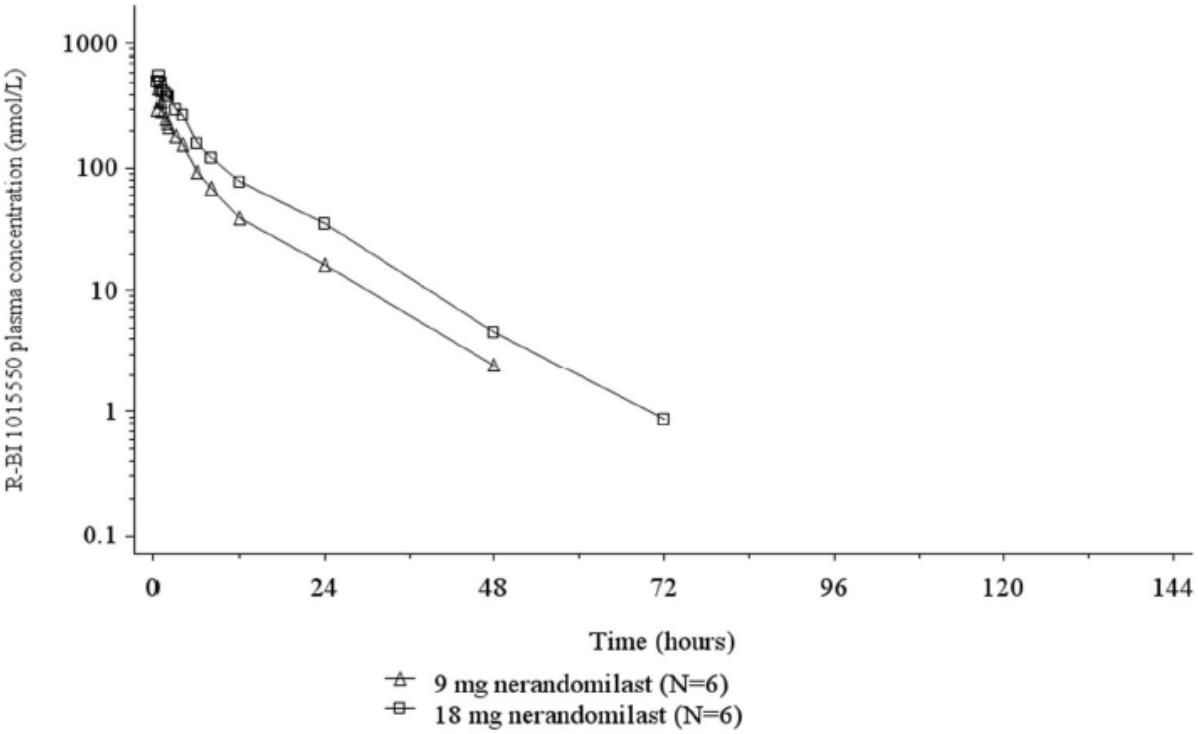
本治験は，非ランダム化，非盲検，単回投与，並行群間デザインで実施し，被験者 12 名（各用量群 6 名）にネランドミラスト 9 mg 又は 18 mg を空腹時単回投与した。

ネランドミラストの濃度測定用に，PK 用血液試料を，投与後 144 時間まで採取した。血漿試料中のネランドミラストの濃度を，キラル分離できない分析法とキラル分離可能な分析法の両方で測定した。キラル分離可能な分析法による血漿試料中の *S*-エナンチオマーの測定も行った。

結果：

ネランドミラスト

ネランドミラストは，両群とも，単回経口投与後，速やかに吸収され，0.625～0.750 時間後に最高血漿中濃度に到達，その後，少なくとも二相性の減衰を示した（図 2.3.13: 1）。18 mg 群の 1 名では極端に低い濃度を示したため，18 mg 群では 9 mg 群と比べて個体間変動が大きかった（表 2.3.13: 1）。この外れ値の PK パラメータ以外の投与量補正後の C_{max} 及び AUC 値は群間で同程度であった。また，消失半減期，分布容積及び経口クリアランス（gMean）も群間で同程度であった。



ネランドミラストの濃度は 9 mg 群では投与後 48 時間まで，18 mg 群では投与後 72 時間まで，2/3 超の被験者で検出可能であった。
引用元：［CTD 5.3.3.3-05_1305-0038 試験_c43837553_Figure 15.6.5.2: 4］

図 2.3.13: 1　日本人健康被験者にネランドミラスト 9 mg 又は 18 mg を単回経口投与後のネランドミラストの血漿中濃度（幾何平均） - 時間プロファイル（片対数軸）（1305-0038 試験）

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

表 2.3.13: 1　日本人健康被験者（N=6/群）にネランドミラストを単回経口投与後のネランドミラストの PK パラメータの要約（1305-0038 試験）

	9 mg		18 mg	
	gMean	gCV (%)	gMean	gCV (%)
$AUC_{0\text{-}tz}$ [nmol·h/L]	2040	13.5	3730	53.0
$AUC_{0\text{-}tz,norm}$ [nmol·h/L/mg]	227	13.5	207	53.0
$AUC_{0\text{-}\infty}$ [nmol·h/L]	2070	13.8	3740	52.8
$AUC_{0\text{-}\infty,norm}$ [nmol·h/L/mg]	230	13.8	208	52.8
C_{max} [nmol/L]	455	10.6	628	138
$C_{max,norm}$ [nmol/L/mg]	50.6	10.6	34.9	138
t_{max} [h][1]	0.625	(0.500-0.750)	0.750	(0.500-4.00)
$t_{1/2}$ [h]	9.45	18.8	10.2	24.0
CL/F [mL/min]	162	13.8	179	52.8
V_z/F [L]	132	24.2	157	53.1

1　t_{max} は，中央値及び範囲（最小値 - 最大値）を記載
引用元：［CTD 5.3.3.3-05_1305-0038 試験_c43837553_Tables 15.6.3: 1 and 15.6.3: 7］

S-エナンチオマー

S-エナンチオマーの血漿中濃度の上昇は，ネランドミラストと比べて遅かった。*S*-エナンチオマーの血漿中濃度は，投与 24～36 時間後に最高血漿中濃度に到達した後，徐々に減衰した（図 6.2: 15）。ネランドミラストの曝露量と比べて，*S*-エナンチオマーの曝露量は比較的低かった。*S*-エナンチオマーの C_{max} はネランドミラストの 1%未満であった。S-エナンチオマーの総曝露量（AUC）はネランドミラストの 4.42%～6.74%であった。

結論：

日本人健康被験者にネランドミラスト 9 mg 又は 18 mg を単回投与したとき，ネランドミラストの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$は用量の増加に伴って増加した。投与量補正後の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$は 9 mg 群と 18 mg 群との間で同程度の範囲であった。

2.3.14　1305-0113 試験：ネランドミラストの薬物動態に対するボセンタン（中程度の CYP3A 誘導剤）の影響

表題：健康男性被験者における単回経口投与したネランドミラストの薬物動態に対するボセンタン反復経口投与の影響

引用元：M5.3.3.4 1305-0113 [CTD 5.3.3.4-04_1305-0113 試験_206893_11593288]
製剤：C1 製剤
用量：Reference treatment 期及び test treatment 期に，ネランドミラスト 18 mg（18 mg 錠 1 錠）
　　Test treatment 期にボセンタン 125 mg（125 mg 錠 1 錠）bid，17 日間

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

分析対象物：血漿中ネランドミラスト
血漿中代謝物 BI 764333
血漿中ボセンタン
尿中 6β-OH-コルチゾール及びコルチゾール
生体分析法：キラル分離可能な分析法
目的：

本治験の主要目的は，中程度の CYP3A 誘導剤であるボセンタンの反復投与がネランドミラストの PK に及ぼす影響を検討することであった。

方法：

本治験は，健康男性被験者 16 名を対象として，非盲検，固定順序デザインで実施した。各被験者に対し，第 1 期で reference treatment（R）を行い，続く第 2 期で test treatment（T）を行った。両投与期の間に 5 日以上のウォッシュアウト期間を設けた。

- Reference treatment（R：ネランドミラスト単独）：一晩（10 時間以上）絶食後，ネランドミラスト 18 mg を単回投与
- Test treatment（T：ネランドミラスト+ボセンタン）：ボセンタン 125 mg を 17 日間 bid 投与及びボセンタン投与 15 日目（ボセンタン投与の 1 時間前）にネランドミラスト 18 mg を単回投与。ボセンタンは空腹時又は食後に，ネランドミラストは一晩（10 時間以上）絶食後に投与した。

ネランドミラスト及びその主要代謝物 BI 764333 の濃度測定用に，各 treatment 期の投与後 72 時間まで，PK 用血液試料の頻回採血を実施した。PK 用血漿試料中のネランドミラストの濃度を，キラル分離可能な分析法で測定した。また，test treatment 期では，ボセンタンの PK 用トラフ試料のスパースサンプリングを実施した。CYP3A 誘導のバイオマーカーとして，6β-OH-コルチゾール及びコルチゾール測定用の尿試料も，test treatment 期において計 8 回，朝に採取した。

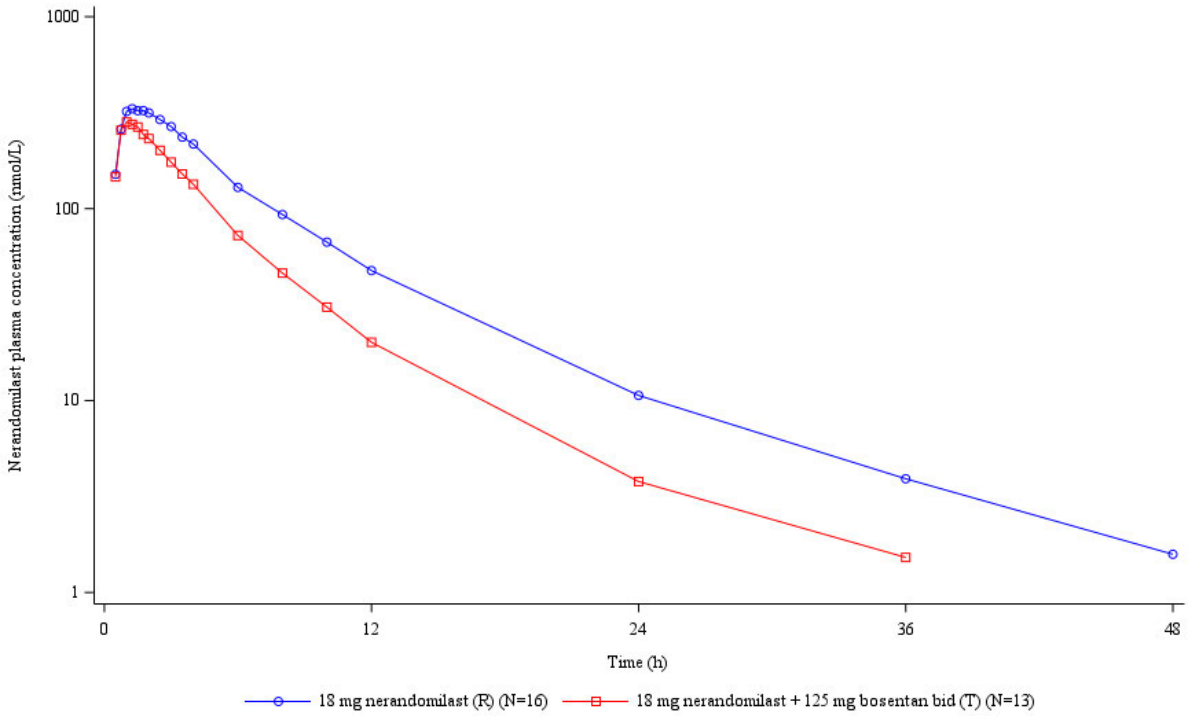
結果：

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

計 16 名の被験者が本治験に組み入れられ，治験薬の投与を受けた。16 名の被験者全員が，reference treatment 期に予定されていた投与を完了したが，ボセンタン単独投与期間中に，3 名の被験者が治験薬の投与を早期に中止し，test treatment 期でのネランドミラストの投与を受けなかった。

ネランドミラスト

ネランドミラストの最高血漿中濃度到達時間は，ボセンタン併用下と非併用下とで同程度であったが，C_{max} はボセンタン併用下の方が低かった。最高濃度到達後，ボセンタン併用下及び非併用下ともに，ネランドミラストの血漿中濃度は，多相性の減衰を示したが，ボセンタン併用下では非併用下より早い減衰が認められた（図 2.3.14: 1）。



ネランドミラストの濃度は，単独投与では投与後 48 時間まで，ボセンタン併用下では投与後 36 時間まで，2/3 超の被験者で検出可能であった。
引用元: [CTD 5.3.3.4-04_1305-0113 試験_206893_11593288 _Figure 9.6.5.2: 6]

図 2.3.14: 1　ネランドミラスト 18 mg を単独で単回経口投与後（reference）又はボセンタン 125 mg bid 反復併用下で単回経口投与後（test）のネランドミラストの血漿中濃度（幾何平均） - 時間プロファイル（片対数軸）（1305-0113 試験）

ネランドミラストをボセンタンと併用投与すると，ネランドミラスト単独投与と比べて， C_{max} が約 15%，$AUC_{0\text{-}tz}$ が約 41%減少した（表 2.3.14: 2）。ボセンタン併用下でネランドミラストの $t_{1/2}$ は短くなり，CL/F は増加した（表 2.3.14: 1）。

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

表 2.3.14: 1 ネランドミラスト 18 mg を単独で又はボセンタン 125 mg bid 反復併用下で単回投与後のネランドミラストの PK パラメータの比較（1305-0113 試験）

PK parameter	Nerandomilast alone (R)			Nerandomilast + Bosentan (T)		
	N	gMean	gCV (%)	N	gMean	gCV (%)
C_{max} [nmol/L]	16	391	33.7	13	323	32.6
$AUC_{0\text{-}tz}$ [nmol·h/L]	16	2340	33.1	13	1410	22.2
$AUC_{0\text{-}\infty}$ [nmol·h/L]	16	2350	32.8	13	1420	22.1
t_{max} [h][1]	16	1.13	(0.500-2.50)	13	1.00	(0.500-1.50)
$t_{1/2}$ [h]	16	10.5	44.3	13	7.95	47.7
CL/F [mL/min]	16	284	32.8	13	472	22.1
V_z/F [L]	16	258	63.1	13	325	42.0
$RC_{max,T/R}$	0	-	-	13	0.848	21.3
$RAUC_{0\text{-}tz,T/R}$	0	-	-	13	0.586	20.1
$RAUC_{0\text{-}\infty,T/R}$	0	-	-	13	0.587	20.2

1 t_{max} は，中央値及び範囲（最小値 - 最大値）を記載
引用元：［CTD 5.3.3.4-04_1305-0113 試験_206893_11593288 _Table 9.6.2: 1］

表 2.3.14: 2 ネランドミラスト単独投与とボセンタン併用投与後との間のネランドミラストの相対的バイオアベイラビリティの比較（1305-0113 試験）

PK parameter	Nerandomilast + Bosentan (T)		Nerandomilast (R)		gMean ratio (T/R; %)	gSE	90% CI		Intra-ind. gCV (%)
	n	adjusted gMean	n	adjusted gMean			Lower (%)	Upper (%)	
C_{max} [nmol/L]	13	323.49	13	381.50	84.79	1.06	76.42	94.09	15.0
$AUC_{0\text{-}tz}$ [nmol·h/L]	13	1405.38	13	2397.87	58.61	1.06	53.11	64.67	14.2
$AUC_{0\text{-}\infty}$ [nmol·h/L]	13	1415.35	13	2413.03	58.65	1.06	53.15	64.73	14.2

引用元：［CTD 5.3.3.4-04_1305-0113 試験_206893_11593288_Table 9.5.1: 1］

代謝物 BI 764333

代謝物 BI 764333（薬理活性のない）の血漿中曝露量は，ボセンタン併用投与（T）とネランドミラスト単独投与（R）との間で同程度であった（C_{max}：16.7 nmol/L［T］vs 12.3 nmol/L［R］，$AUC_{0\text{-}tz}$：500 nmol·h/L ［T］ vs 522 nmol·h/L ［R］）。C_{max} 及び AUC に基づく代謝物/親化合物比はネランドミラスト単独投与と比べて，ボセンタン併用下の方がやや高かった（$RC_{max,m/p}$: 0.0515 ［T］ vs 0.0314［R］， $RAUC_{0\text{-}tz,m/p}$: 0.356 ［T］ vs 0.223［R］）。

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

薬力学

Test treatment 期において，尿中の 6β-OH-コルチゾール/遊離コルチゾール比は上昇し， ボセンタン投与 12 日目でベースライン（ボセンタン投与開始前）の約 2 倍となり，その後は一定であった。これより，CYP3A はボセンタンの投与により十分に誘導されていたと考えられる。

ボセンタン

ボセンタンのトラフ血漿中濃度は，予想されていた曝露量の範囲内であり，test treatment 期のネランドミラスト投与前には既に定常状態に到達しており，ネランドミラスト投与後も定常状態を維持していた。

結論：

ネランドミラストをボセンタン 125 mg bid 反復併用下で投与すると，ネランドミラスト単独投与時と比べて，ネランドミラストの C_{max} が約 15%，$AUC_{0\text{-}tz}$ が約 41%減少した。

2.3.15 1305-0119 試験：ネランドミラストの薬物動態に対するカルバマゼピン（強い CYP3A 誘導剤）の影響

表題：健康男性被験者における単回経口投与したネランドミラストの薬物動態に対するカルバマゼピン反復経口投与の影響

引用元：M5.3.3.4 1305-0119 [CTD 5.3.3.4-05_1305-0119 試験_206893_11586552]

製剤：C1 製剤

用量：Reference treatment 期及び test treatment 期に，ネランドミラスト 18 mg（18 mg 錠 1 錠）
Test treatment 期にカルバマゼピン 200 mg（200 mg 錠 1 錠）を 1 日 1 回 4 日間，400 mg（200 mg 錠 2 錠）を 1 日 1 回 7 日間及び 600 mg（200 mg 錠 3 錠）を 1 日 1 回 12 日間

分析対象物：血漿中ネランドミラスト
血漿中代謝物 BI 764333
血漿中カルバマゼピン
尿中 6β-OH-コルチゾール及びコルチゾール

生体分析法：キラル分離可能な分析法

目的：

本治験の主要目的は，強い CYP3A 誘導剤であるカルバマゼピンの反復投与がネランドミラストの PK に及ぼす影響を検討することであった。

方法：

本治験は，健康男性被験者 16 名を対象として，非盲検，固定順序デザインで実施した。各被験者に対し，第 1 期で reference treatment（R）を行い，続く第 2 期で test treatment（T）を行った。両投与期の間に 5 日以上のウォッシュアウト期間を設けた。

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

- Reference treatment（R：ネランドミラスト単独）：一晩（10 時間以上）絶食後，ネランドミラスト 18 mg を単回投与
- Test treatment（T：ネランドミラスト+カルバマゼピン）：カルバマゼピン 200 mg 1 日 1 回 4 日間投与後，400 mg を 1 日 1 回 7 日間投与し，さらに 600 mg を 1 日 1 回 12 日間投与（計 23 日間にわたりカルバマゼピンを漸増投与）した。カルバマゼピン 600 mg 投与 8 日目（カルバマゼピン投与開始から 19 日目）の朝（カルバマゼピン投与の 12 時間前）にネランドミラスト 18 mg を単回投与した。カルバマゼピンは夕食後に，ネランドミラストは一晩（10 時間以上）絶食後に投与した。

ネランドミラスト及びその主要代謝物 BI 764333 の濃度測定用に，各 treatment 期の投与後 120 時間まで, PK 用血液試料の頻回採血を実施した。PK 用血漿試料中のネランドミラストの濃度を，キラル分離可能な分析法で測定した。また，test treatment 期では，カルバマゼピンの PK 用トラフ試料のスパースサンプリングを実施した。CYP3A 誘導のバイオマーカーとして，6β-OH-コルチゾール及びコルチゾール測定用の尿試料も，test treatment 期において計 7 回，朝に採取した。

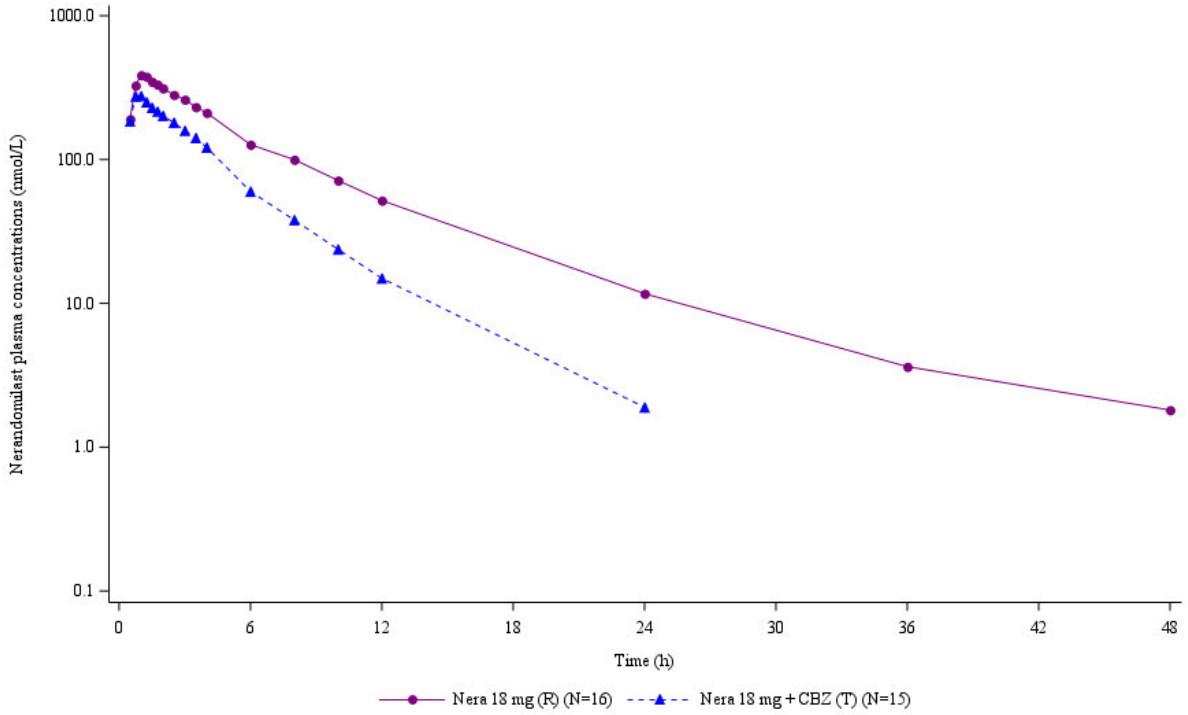
結果：

計 16 名の被験者が本治験に組み入れられ，治験薬の投与を受けた。16 名の被験者全員が，reference treatment 期に予定されていた投与を完了したが，test treatment 期において，カルバマゼピン単独投与下で発現した一過性かつ可逆的な有害事象により，1 名の被験者が早期に治験薬の投与を中止した。

ネランドミラスト

ネランドミラストの最高血漿中濃度到達時間は，カルバマゼピン併用下と非併用下とで同程度であったが，C_{max} はカルバマゼピン併用下の方が低かった。最高濃度到達後のネランドミラストの血漿中濃度の減衰は，カルバマゼピン非併用下と比べて，カルバマゼピン併用下で早かった（図 2.3.15: 1）。

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濃度は，単独投与では投与後 48 時間まで，カルバマゼピン併用下では投与後 24 時間まで 2/3 超の被験者で検出可能であった。
引用元: [CTD 5.3.3.4-05_1305-0119 試験_ 206893_11586552_Figure 9.6.5.2: 18]

図 2.3.15: 1　　ネランドミラスト 18 mg を単独で単回経口投与後（reference）又はカルバマゼピン反復併用下で単回経口投与後（test）のネランドミラストの血漿中濃度（幾何平均）- 時間プロファイル（片対数軸）（1305-0119 試験）

ネランドミラストをカルバマゼピンと併用投与すると，ネランドミラスト単独投与と比べて，C_{max} が約 31%，$AUC_{0\text{-}tz}$ が約 51%減少した（表 2.3.15: 2）。カルバマゼピン併用下のネランドミラストの $t_{1/2}$ は単独投与時のおよそ半分であり，CL/F は単独投与時の約 2 倍であった一方，V_z/F は併用下と非併用下との間で同程度であった（表 2.3.15: 1）。

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

表 2.3.15: 1 ネランドミラスト 18 mg を単独で又はカルバマゼピン反復併用下で単回投与後のネランドミラストの PK パラメータの比較（1305-0119 試験）

PK parameter	Nerandomilast alone (R)			Nerandomilast + Carbamazepine (T)		
	N	gMean	gCV (%)	N	gMean	gCV (%)
C_{max} [nmol/L]	16	422	23.1	15	292	24.4
AUC_{0-tz} [nmol·h/L]	16	2460	19.7	15	1210	16.6
$AUC_{0-\infty}$ [nmol·h/L]	16	2480	19.8	15	1210	16.7
t_{max} [h][1]	16	1.00	(0.500-1.50)	15	0.75	(0.500-1.75)
$t_{1/2}$ [h]	16	10.5	53.1	15	5.14	57.7
CL/F [mL/min]	16	270	19.8	15	551	16.7
V_z/F [L]	16	246	42.7	15	245	55.1
$RC_{max,T/R}$	0	-	-	15	0.688	32.0
$RAUC_{0-tz,T/R}$	0	-	-	15	0.488	18.4
$RAUC_{0-\infty,T/R}$	0	-	-	15	0.488	18.4

1 t_{max} は，中央値及び範囲（最小値 - 最大値）を記載
引用元：［CTD 5.3.3.4-05_1305-0119 試験_206893_11586552_Table 9.6.2: 1］

表 2.3.15: 2 ネランドミラスト単独投与とカルバマゼピン併用投与後との間のネランドミラストの相対的バイオアベイラビリティの比較（1305-0119 試験）

PK parameter	Nerandomilast + Carbamazepine (T)		Nerandomilast (R)		gMean ratio (T/R; %)	gSE	90% CI		Intra-ind. gCV (%)
	n	adjusted gMean	n	adjusted gMean			Lower (%)	Upper (%)	
C_{max} [nmol/L]	15	292.47	15	425.39	68.75	1.08	59.64	79.26	22.4
AUC_{0-tz} [nmol·h/L]	15	1206.00	15	2473.17	48.76	1.05	44.87	52.99	13.0
$AUC_{0-\infty}$ [nmol·h/L]	15	1213.11	15	2487.12	48.78	1.05	44.90	52.99	12.9

引用元：［CTD 5.3.3.4-05_1305-0119 試験_206893_11586552_Table 9.5.1: 1］

代謝物 BI 764333

代謝物 BI 764333（薬理活性のない）の血漿中曝露量は，ネランドミラスト単独投与（R）と比べてカルバマゼピン併用投与（T）の方が高かった（C_{max}：46.5 nmol/L［T］vs 14.7 nmol/L［R］，AUC_{0-tz}：908 nmol·h/L ［T］ vs 707 nmol·h/L ［R］）。C_{max} 及び AUC に基づく代謝物/親化合物比はネランドミラスト単独投与と比べて，カルバマゼピン併用下の方が高く（$RC_{max,m/p}$: 0.159［T］vs 0.0347［R］， $RAUC_{0-tz,m/p}$: 0.753［T］ vs 0.287［R］），BI 764333 の $t_{1/2}$ は，単独投与よりカルバマゼピン併用下の方が短かった（12.8 h ［T］ vs 27.8 h ［R］）。

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

薬力学

Test treatment 期において，尿中の 6β-OH-コルチゾール/遊離コルチゾール比は上昇し， カルバマゼピン投与開始から 14 日目でベースライン（カルバマゼピン投与開始前）の 2.5 倍以上に上昇し，その後は一定であった。これより，CYP3A はカルバマゼピンの投与により十分に誘導されていたと考えられる。

カルバマゼピン

カルバマゼピンのトラフ血漿中濃度は予想されていた曝露量の範囲内であり，test treatment 期において，ネランドミラスト投与前には既に定常状態に到達しており，ネランドミラスト投与後も定常状態を維持していた。

結論：

ネランドミラストをカルバマゼピンと併用すると，ネランドミラスト単独投与時と比べて，ネランドミラストの C_{max} が約 31%，$AUC_{0\text{-}tz}$ が約 51%減少した。

2.4 患者を対象とした臨床試験の概要

2.4.1 1305-0012 試験：抗線維化薬による基礎治療を受けていない IPF 患者を対象とした第 Ic 相試験

表題：抗線維化薬による基礎治療を受けていない特発性肺線維症（IPF）患者を対象とした BI 1015550 の反復漸増経口投与の安全性，忍容性及び薬物動態

引用元：M5.3.3.2 1305-0012［CTD 5.3.3.2-01_1305-0012 試験_c25085412］
製剤：TF I 製剤
用量：ネランドミラスト 18 mg（6 mg 錠 3 錠）bid，最長 12 週間
分析対象物：血漿中ネランドミラスト
血漿中代謝物 BI 764333
血漿中 4β-OH コレステロール
生体分析法：キラル分離できない分析法

目的：

主要目的は，IPF 患者におけるネランドミラストの安全性及び忍容性を検討することであり，副次目的は IPF 患者におけるネランドミラストの PK を評価することであった。

方法：

本治験は，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照（用量群内）デザインで実施した。IPF 患者 15 名をネランドミラスト 18 mg（10 名）又はプラセボ（5 名）の 1 日 2 回最長 12 週間投与にランダムに割り付けた。Day 1 及び Day 14 の朝投与後最長 12 時間にわたり，PK 用試料の頻回採血を行

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

った。また，Day 2，4，10，13 及び 28 又は 84 の朝投与前に PK 用試料のスパースサンプリングを行った。CYP3A4 活性マーカーとしての 4β-OH コレステロール測定用の血漿試料を Day 1 及び Day 14 の朝投与前に採取した。ネランドミラストの PK 用血漿試料はキラル分離できない分析法で測定した。また，血漿試料中の代謝物 BI 764333 も測定した。

探索的バイオマーカー解析用試料を，Day 1 及び Day 14 の朝投与後最長 12 時間にわたり採取した。ネランドミラストの PDE4 標的結合の指標として，LPS 誘導 TNF-α 及び IFN-γ 放出の阻害を，被験者の全血試料を用いた *ex vivo* アッセイによって測定した。バイオマーカーとネランドミラストの血漿中濃度の関係を探索した。

結果：

薬物動態

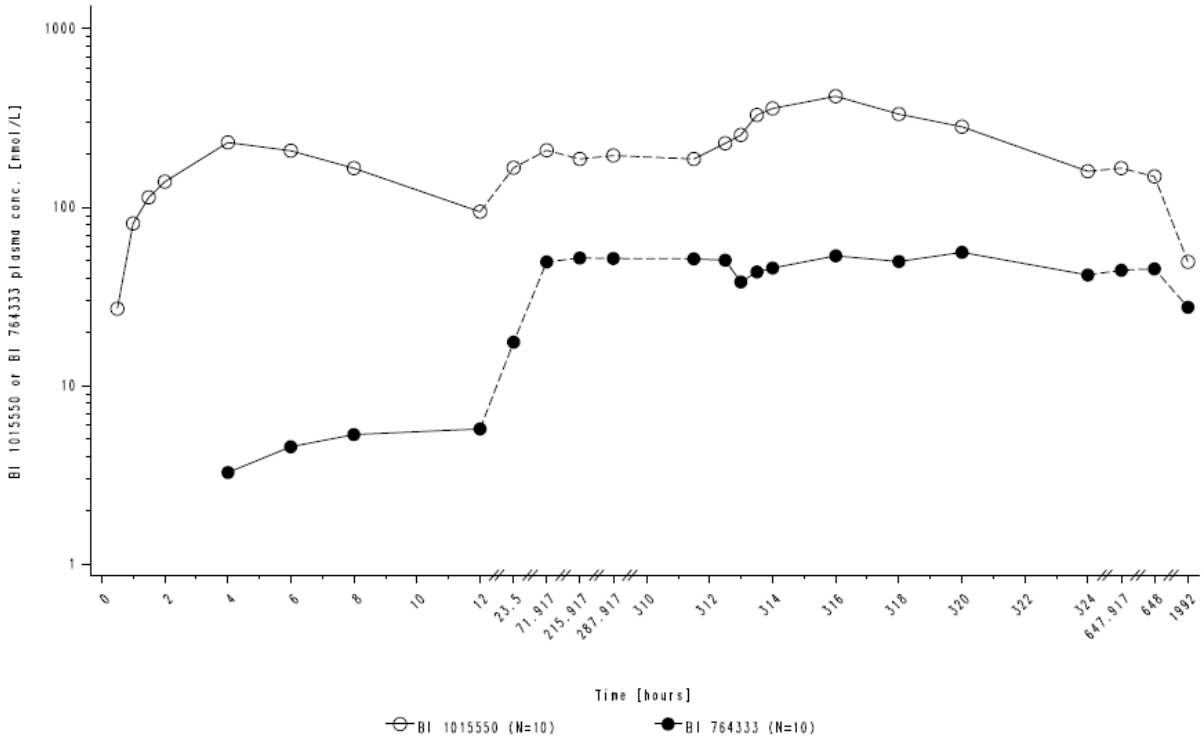
ネランドミラスト

ネランドミラスト 18 mg を bid 反復経口投与後のトラフ血漿中濃度は Day 3 に定常状態に到達するとみられた（図 2.4.1: 1）。ネランドミラストの血漿中濃度は反復投与により累積し，C_{max} 及び AUC_{τ} の累積係数はそれぞれ 1.66 及び 1.87 であった（表 2.4.1: 1）。t_{max}（中央値）は，ネランドミラストの単回経口投与，反復経口投与後ともに約 4 時間であった。PK パラメータの個体間変動は，初回投与後に比べて反復投与後で大きかった。これは，1 名の被験者での Day 14 の曝露量が極めて高かった（$AUC_{\tau,ss}$：10600 nmol•h/L；残りの患者の値の 3 倍超）ことによるものと考えられる。なお，本患者の Day 1 の曝露量は他の患者と同程度であった。

代謝物 BI 764333

代謝物 BI 764333 の血漿中濃度は反復投与により累積し，C_{max} 及び AUC_{τ} の累積係数はそれぞれ 11.3 及び 11.1 であった（表 2.4.1: 1）。BI 764333 のトラフ血漿中濃度は Day 4 に定常状態に到達するとみられた。代謝物/親化合物の比（gMean）は，反復投与後に比べて単回投与後で低かった（表 2.4.1: 1）。Day 14 でのネランドミラストの曝露量が極めて高かった 1 名の患者では，定常状態での BI 764333 の曝露量も，他の患者の曝露量と比べて極めて高かった。

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



引用元：［CTD 5.3.3.2-01_1305-0012 試験_c25085412_Figure 15.6.5.3: 2］

図 2.4.1: 1　IPF 患者にネランドミラスト 18 mg を単回及び bid 反復経口投与後のネランドミラスト及び BI 764333 の血漿中濃度（幾何平均） - 時間プロファイル（片対数軸）（1305-0012 試験）

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

表 2.4.1: 1　抗線維化薬による治療を受けていない IPF 患者（N=10）にネランドミラスト 18 mg を単回及び bid 反復経口投与後のネランドミラスト及び代謝物 BI 764333 の PK パラメータの要約（1305-0012 試験）

After first dose	**Nerandomilast**		**BI 764333**		***At steady state***	**Nerandomilast**		**BI 764333**	
	gMean	gCV (%)	gMean	gCV (%)		gMean	gCV (%)	gMean	gCV (%)
$AUC_{\tau,1}$ [nmol·h/L]	1990	18.2	46.4	61.5	$AUC_{\tau,ss}$ [nmol·h/L]	3720	49.5	536	72.9
C_{max} [nmol/L]	277	23.1	6.07	70.9	$C_{max,ss}$ [nmol/L]	460	41.7	68.7	100
t_{max} [h][1]	4.03	(1.00-6.03)	10.1	(4.42-12.2)	$t_{max,ss}$ [h][1]	3.92	(1.47-8.00)	4.06	(0.00-8.00)
$RC_{max,M/P}$	-	-	0.0219	95.7	$RC_{max,ss,M/P}$	-	-	0.150	94.3
$RAUC_{\tau,M/P}$	-	-	0.0233	73.7	$RAUC_{\tau,ss,M/P}$	-	-	0.162	71.8
					$CL/F_{,ss}$ [mL/min]	180	49.5	-	-
					$V_z/F_{,ss}$ [L]	111	37.2	-	-
					$C_{min,ss}$ [nmol/L]	177	73.4	40.1	86.4
					$R_{A,AUC\tau}$	1.87	31.6	11.1	51.9
					$R_{A,Cmax}$	1.66	29.7	11.3	70.2

1　t_{max} 及び $t_{max,ss}$ は，中央値及び範囲（最小値 - 最大値）を記載
ネランドミラストの V_z/F_{ss} については N=9
BI 764333 の $AUC_{\tau,ss}$，$R_{A,AUC}$ 及び $RAUC_{\tau,ss,M/P}$ については N=9
引用元：［CTD 5.3.3.2-01_1305-0012 試験_c25085412_Tables 15.6.2.1: 1 and 15.6.2.1: 2］

4β-OH コレステロール

ネランドミラスト 18 mg を単回及び bid 反復経口投与後の 4β-OH コレステロールの E_{pre}（平均値）は同程度であり，反復投与後/単回投与後の比は 0.984 であったことから，ネランドミラストの CYP3A4 誘導作用を示す所見はないことが示唆された。

薬力学

実薬群では，TNF-α 放出のベースラインからの最大阻害率（%）は–99.3%～93.5%の範囲で，定常状態での最大阻害率（平均値）は 46%であった。IFN-γ 放出のベースラインからの最大阻害率（%）は 56.5%～99.6%の範囲で，定常状態での最大阻害率（平均値）は 85%であった。両バイオマーカーともにばらつきが大きかったため，明確な結論を導くことはできない。

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

薬物動態 - 薬力学相関関係

ネランドミラストの血漿中濃度と TNF-α 及び IFN-γ 放出のベースラインからの阻害率（%）との間に明らかな関係は認められなかった。ただし，実薬群では，曝露に応じた TNF-α 及び IFN-γ 放出の阻害作用が認められた。

結論：

抗線維化薬（すなわち，ニンテダニブ又はピルフェニドン）による基礎治療を受けていない IPF 患者でのネランドミラストの PK 特性を評価した。抗線維化薬による治療を受けていない IPF 患者にネランドミラスト 18 mg を bid 反復経口投与後，Day 3 までに定常状態に到達した。ネランドミラストの血漿中濃度は反復投与により累積し，累積係数（gMean）は C_{max} が 1.66，AUC_{τ} が 1.87 であった。

2.4.2 1305-0013 試験：抗線維化薬による基礎治療を受けている IPF 患者及び受けてない IPF 患者を対象とした第 II 相試験

表題：IPF 患者を対象として，12 週間にわたって BI 1015550 経口投与の有効性，安全性及び忍容性を評価するランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間試験

引用元：M5.3.5.1 1305-0013［CTD 5.3.5.1-01-01_1305-0013 試験_c37065416］
製剤：Trial formulation II（TF II 製剤）
用量：ネランドミラスト 18 mg（6 mg 錠 1 錠+12 mg 錠 1 錠）bid，12 週間
分析対象物：血漿中ネランドミラスト
生体分析法：キラル分離できない分析法
目的：

本治験の主要目的は，IPF 患者を対象に，12 週時の FVC のベースラインからの変化量に基づいてネランドミラストの有効性をプラセボと比較検討し，IPF 患者でのネランドミラストの安全性及び忍容性を検討することであった。

方法：

本試験は 12 週間ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間デザインで実施した。IPF 患者を 2:1 の割合でネランドミラスト 18 mg bid 又はプラセボ bid にランダムに割り付けた。患者のランダム割付けは，ベースライン時の抗線維化薬による治療によって層別化した（非 AF 層：ベースライン時に［少なくとも 8 週間］抗線維化薬による基礎治療を受けていない患者；AF 層：ベースライン時に一定用量の抗線維化薬［ニンテダニブ又はピルフェニドン］による治療を受けていた患者）。

各患者から Day 1，4 週時及び 12 週時に投与前血漿試料を採取した。また，4 週時及び 12 週時の朝投与 2～4 時間後血漿試料を採取した。ネランドミラストの PK 用血漿試料はキラル分離でき

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

ない分析法で測定した。投与前及び投与後濃度並びに内因性要因及び外因性要因に基づくサブグループ解析の結果を記述統計によって要約した。

結果：

計 147 名の患者が割り付けられ（実薬 97 名，プラセボ 50 名），投与を受けた。非 AF 層は，73 名の患者が割り付けられ（実薬 48 名，プラセボ 25 名），投与を受けた。AF 層は，74 名の患者が割り付けられ（実薬 49 名，プラセボ 25 名），投与を受けた。

全体として，4 週時，12 週時ともに，ネランドミラストの投与 2～4 時間後濃度は投与前濃度と比べて高かった。4 週時と 12 週時で曝露量は同程度であったことから，血漿中濃度は 4 週時には既に定常状態に到達し，12 週間維持されたと考えられる（表 2.4.2: 1）。

表 2.4.2: 1　IPF 患者にネランドミラスト 18 mg を反復経口投与後の各群の 4 週時及び 12 週時での投与前と投与後のネランドミラストの血漿中濃度の比較（1305-0013 試験）

	Pre-dose						Post-dose					
	Week 4			*Week 12*			*Week 4*			*Week 12*		
	N	gMean (nmol/L)	gCV (%)	N	gMean (nmol/L)	gCV (%)	N	gMean (nmol/L)	gCV (%)	N	gMean (nmol/L)	gCV (%)
Overall	82	162	93.6	78	165	71.5	78	431	57.2	74	446	49.9
Non-AF	40	200	107	40	198	57.0	39	493	46.9	37	497	48.6
AF	42	132	73.9	38	136	79.5	39	377	63.3	37	401	49.1
Nintedanib	20	178	68.0	18	171	109	17	494	49.8	18	507	48.8
Pirfenidone	22	101	64.3	20	111	41.9	22	305	63.1	19	321	36.0
No RI[1]	19	117	146	18	143	73.4	20	392	54.0	18	377	59.2
Mild RI[2]	58	177	75.4	53	171	73.6	53	446	60.4	50	461	46.5
Moderate RI[3]	5	-	-	7	183	52.9	5	-	-	6	559	37.7
White	59	160	75.3	56	156	77.2	56	417	50.4	53	437	48.6
Asian	23	167	145	22	189	54.9	22	470	73.7	21	469	54.2
East Asian	22	163	149	21	189	56.5	22	470	73.7	21	469	54.2
Chinese	5	316	68.9	6	222	28.8	6	572	45.9	6	476	48.1
Japanese	12	115	165	10	190	58.7	11	563	38.1	10	607	33.1
Korean	5	194	153	5	155	83.5	5	249	136	5	275	55.8

RI：腎機能障害

1　No RI：eGFR 値が 90 mL/min/1.73 m^2 以上の患者

2　Mild RI：eGFR 値が 60 mL/min/1.73 m^2 以上かつ 90 mL/min/1.73 m^2 未満の患者

3　Moderate RI：eGFR 値が 45 mL/min/1.73 m^2 超かつ 60 mL/min/1.73 m^2 未満の患者

引用元：［CTD 5.3.5.1-01-01_1305-0013 試験_c37065416_Tables 15.6.1.1: 1～15.6.1.1: 7］

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曝露量は，ニンテダニブによる基礎治療を受けている患者と抗線維化薬による基礎治療を受けていない患者で同程度であった。一方，ピルフェニドンによる基礎治療を受けている患者の曝露量は抗線維化薬による基礎治療を受けていない IPF 患者の曝露量と比べて35%～50%低かった。この傾向は，投与前濃度の方が投与後濃度よりもわずかに顕著であった。

様々な内因性要因について探索的解析を実施した。腎機能障害を有する IPF 患者は腎機能が正常な患者と比べて，ネランドミラストの濃度がわずかに高かった。また，アジア人患者は，白人患者と比べてネランドミラストの曝露量がわずかに高かった。一方，投与前及び投与後血漿中濃度の個別値の分布は，異なる腎機能群及び異なる人種・民族群の間で重なっていた。

結論：

ネランドミラストの投与前及び投与後濃度の比較から，抗線維化薬による基礎治療を受けていない IPF 患者と一定用量（8 週間以上）のニンテダニブによる基礎治療を受けている IPF 患者で，曝露量は同程度であることが示唆された。ピルフェニドンによる基礎治療を受けている患者は，抗線維化薬による基礎治療を受けていない IPF 患者と比べて，ネランドミラストの曝露量が低くなる傾向がみられた。

2.4.3 1305-0014 試験：抗線維化薬による基礎治療を受けている IPF 患者及び受けていない IPF 患者を対象とした第 III 相試験

表題：特発性肺線維症（IPF）患者を対象として，52 週間以上にわたって BI 1015550 の有効性及び安全性を評価する二重盲検，ランダム化，プラセボ対照試験

引用元：M5.3.5.1 1305-0014［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255］
製剤：C1 製剤
用量：ネランドミラスト 9 mg（9 mg 錠 1 錠）bid，52 週間以上
　　ネランドミラスト 18 mg（18 mg 錠 1 錠）bid，52 週間以上

分析対象物：血漿中ネランドミラスト
生体分析法：キラル分離できない分析法及びキラル分離可能な分析法
　　ここではキラル分離可能な分析法の結果のみを報告する

目的：

主要目的は，IPF 患者を対象に，ネランドミラストがプラセボと比べて，肺機能低下（FVC のベースラインからの変化量）を抑制することを検証することであった。

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

方法：

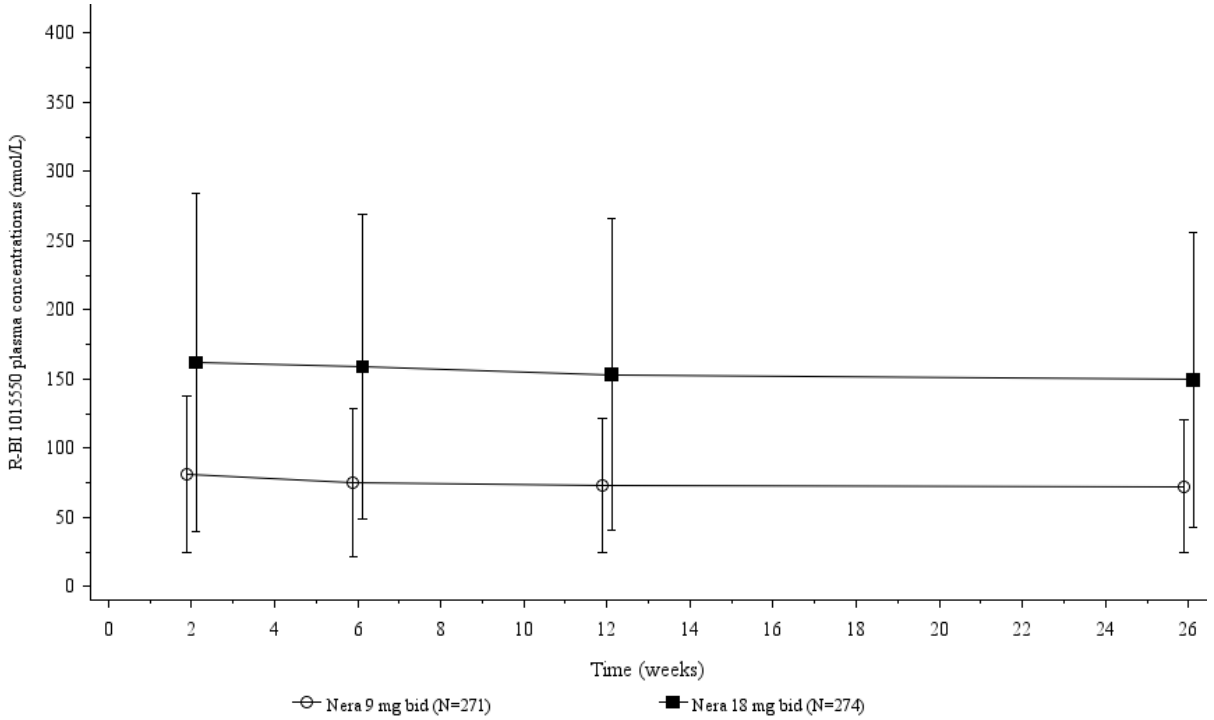
本試験は，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照で実施した，52 週間以上にわたる多施設国際共同試験であった。IPF 患者を 1:1:1 の割合でネランドミラスト 9 mg bid，ネランドミラスト 18 mg bid 又はプラセボ bid にランダムに割り付けた。患者のランダム割付けは，ベースライン時の抗線維化薬による治療によって層別化した（非 AF 層：ベースライン時に，少なくとも 8 週間，抗線維化薬による基礎治療を受けていない患者；AF 層：ベースライン時に 12 週間以上にわたり安定用量の抗線維化薬［ニンテダニブ又はピルフェニドン］による治療を受けていた患者）。各患者から 2，6，12 及び 26 週時の投与前に血漿試料を採取した。ネランドミラストの PK 用血漿試料はキラル分離できない分析法とキラル分離可能な分析法の両方で測定した。ネランドミラストのトラフ血漿中濃度並びに内因性要因及び外因性要因に基づくサブグループ解析の結果を記述統計によって要約した。

結果：

計 1177 名の患者が割り付けられ（実薬 9 mg bid 392 名，実薬 18 mg bid 392 名，プラセボ 393 名），投与を受けた。患者の大部分は白人（67.7%）及びアジア人（31.6%）であり，6 名（0.5%）は黒人又はアフリカ系アメリカ人，2 名（0.2%）は複数の人種的背景を有していた。

全体として，各用量群の 4 回の PK 用試料採取来院時のネランドミラストのトラフ血漿中濃度は同程度であったことから，ネランドミラストの血漿中濃度は，2 週時には既に定常状態に到達し，その後も維持されたと考えられる（図 2.4.3: 1）。トラフ血漿中濃度は，9 mg bid 群と 18 mg bid 群で用量に比例していた（表 2.4.3: 1）。

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



引用元：［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Figure 15.6.5.2.1: 3］

図 2.4.3: 1 IPF 患者にネランドミラスト 9 mg 及び 18 mg を bid 反復経口投与後の 2，6，12 及び 26 週時のネランドミラストのトラフ血漿中濃度（算術平均［±SD］）（1305-0014 試験）

アジア人患者は白人患者と比べて，ネランドミラストのトラフ血漿中濃度が，9 mg bid 群では約 47%，18 mg bid 群では約 41%高かった（表 2.4.3: 1）。また，体重が低い 65 kg 未満の患者は，体重が 65 kg 以上の患者と比べて，トラフ血漿中濃度が 9 mg bid 群では約 16%，18 mg bid 群では約 20%とわずかに高かった。さらに，中等度の腎機能障害（すなわち，eGFR 値が 30 mL/min/1.73 m^2 超かつ 60 mL/min/1.73 m^2 未満）を有する患者も，腎機能が正常（すなわち，eGFR 値が 90 mL/min/1.73 m^2 以上）の患者と比べて，トラフ血漿中濃度が 9 mg bid 群では約 24%，18 mg bid 群では約 56%とわずかに高かった。これら以外の内因性要因（例：年齢，性別，ヒスパニック系民族）はトラフ血漿中濃度に影響を及ぼさなかった。

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

表 2.4.3: 1　IPF 患者にネランドミラスト 9 mg と 18 mg を bid 反復経口投与後の内因性要因の各群でのネランドミラストのトラフ血漿中濃度（定常状態）の比較（1305-0014 試験）

	9 mg bid				***18 mg bid***			
	N	gMean (nmol/L)	gCV (%)	Ratio	N	gMean (nmol/L)	gCV (%)	Ratio
Overall	335	62.2	73.5	-	350	131	73.9	-
Weight <65 kg	83	69.3	76.0	1.16	74	151	81.8	1.20
Weight ≥65 kg	252	60.0	72.3	Ref	276	126	71.1	Ref
Age <65 yrs	69	58.3	63.7	Ref	74	128	67.5	Ref
Age ≥65 yrs	266	63.2	76.0	1.08	276	131	75.7	1.02
Male	273	62.0	69.7	Ref	289	128	72.7	Ref
Female	62	62.7	90.4	1.01	61	144	79.1	1.13
Hispanic	18	68.5	75.7	1.11	40	144	67.5	1.12
Non-Hispanic	317	61.8	73.5	Ref	310	129	74.7	Ref
White	234	55.5	76.8	Ref	230	116	74.6	Ref
Asian	98	81.4	54.2	1.47	117	163	64.4	1.41
East Asian	89	81.6	51.7	1.47	106	164	59.0	1.41
Chinese[1]	38	77.7	48.8	1.40	32	172	41.3	1.48
Japanese	28	93.4	57.1	1.68	42	179	62.0	1.54
Korean	23	75.0	48.1	1.35	32	140	68.6	1.21
No RI[2]	83	58.3	64.3	Ref	87	117	69.5	Ref
Mild RI[3]	217	62.2	75.9	1.07	218	127	73.1	1.09
Moderate RI[4]	35	72.3	78.6	1.24	44	183	71.2	1.56

Ref：各サブグループ解析内の基準；RI：腎機能障害
1　中国人には中国本土と台湾の患者が含まれる
2　No RI：eGFR 値が 90 mL/min/1.73 m^2 以上の患者
3　Mild RI：eGFR 値が 60 mL/min/1.73 m^2 以上かつ 90 mL/min/1.73 m^2 未満の患者
4　Moderate RI：eGFR 値が 30 mL/min/1.73 m^2 超かつ 60 mL/min/1.73 m^2 未満の患者
引用元：［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Tables 15.6.1.1.1: 1，15.6.1.1.1: 4～7，Tables 15.6.1.1.1: 9～12］

ピルフェニドンによる基礎治療を受けている患者は，いずれの抗線維化薬による基礎治療も受けていない患者と比べて，トラフ血漿中濃度が 55%（9 mg bid）及び 48%（18 mg bid）低かった（表 2.4.3: 2）。ニンテダニブによる基礎治療を受けている患者のトラフ血漿中濃度は非 AF 患者と同程度であった。制酸剤（ARA）使用ありの患者となしの患者でトラフ血漿中濃度は同程度であった。

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

表 2.4.3: 2　IPF 患者にネランドミラスト 9 mg と 18 mg を bid 反復経口投与後の外因性要因の各群でのネランドミラストのトラフ血漿中濃度（定常状態）の比較（1305-0014 試験）

	9 mg bid				**18 mg bid**			
	N	gMean (nmol/L)	gCV (%)	Ratio	N	gMean (nmol/L)	gCV (%)	Ratio
Overall	335	62.2	73.5	-	350	131	73.9	-
Non-AF	73	87.6	49.4	Ref	76	167	60.3	Ref
AF	262	56.5	75.4	0.64	274	122	75.4	0.73
Nintedanib	151	73.7	55.6	0.84	156	158	56.1	0.95
Pirfenidone	111	39.3	77.7	0.45	118	86.7	78.4	0.52
No ARAs	127	58.6	73.2	Ref	138	128	74.1	Ref
ARAs	208	64.5	73.5	1.10	212	132	73.9	1.03
PPIs	189	63.5	72.8	1.08	193	130	72.9	1.02

AF：抗線維化薬；ARA：制酸剤；PPI：プロトンポンプ阻害剤；Ref：各サブグループ解析内の基準
引用元：［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Tables 15.6.1.1.1: 1～3，Table 15.6.1.1.1: 13,Table 15.6.1.1.1:14］

結論：

ネランドミラストのトラフ血漿中濃度は 9 mg bid 群と 18 mg bid 群の間で用量比例性を示した。探索的サブグループ解析では，アジア人患者は白人患者と比べて，ネランドミラストのトラフ血漿中濃度が約 41%～47%高かった。ピルフェニドンによる基礎治療を受けている患者は，いずれの抗線維化薬による基礎治療も受けていない患者と比べて，ネランドミラストのトラフ血漿中濃度が 48%～55%低かった。その他の内因性又は外因性要因は，ネランドミラストのトラフ血漿中濃度に影響を及ぼさなかった。

2.4.4　1305-0023 試験：抗線維化薬による基礎治療を受けている PPF 患者及び受けていない PPF 患者を対象とした第 III 相試験

表題:進行性線維化を伴う間質性肺疾患(PF-ILD)を対象として,52 週間以上にわたって BI 1015550 の有効性及び安全性を評価する二重盲検，ランダム化，プラセボ対照試験

引用元：M5.3.5.1 1305-0023［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464］
製剤：C1 製剤
用量：ネランドミラスト 9 mg（9 mg 錠 1 錠）bid，52 週間以上
　　ネランドミラスト 18 mg（18 mg 錠 1 錠）bid，52 週間以上
分析対象物：血漿中ネランドミラスト
生体分析法：キラル分離できない分析法及びキラル分離可能な分析法
　　ここではキラル分離可能な分析法の結果のみを報告する

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

目的：

主要目的は，進行性線維化を伴う ILD（進行性肺線維症［PPF］）患者を対象に，抗線維化薬による基礎治療に追加したネランドミラスト 9 mg bid 及び 18 mg bid の有効性及び安全性をプラセボと比較検討することであった。

方法：

本試験は，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間デザインで実施した，52 週間以上にわたる多施設国際共同試験であった。PPF 患者を 1:1:1 の割合でネランドミラスト 9 mg bid，ネランドミラスト 18 mg bid 又はプラセボ bid にランダムに割り付けた。患者のランダム割付けは，ベースライン時の抗線維化薬による治療（非 AF 層：ベースライン時に，少なくとも 8 週間，ニンテダニブによる基礎治療を受けていない患者；AF 層：ベースライン時に 12 週間以上にわたり安定用量のニンテダニブによる治療を受けていた患者）及び HRCT パターン（「UIP 又は UIP 様線維化パターン」対「その他の線維化パターン」）によって層別化した。各患者から 2，6，12 及び 26 週時の投与前に血漿試料を採取した。ネランドミラストの PK 用血漿試料はキラル分離できない分析法とキラル分離可能な分析法の両方で測定した。ネランドミラストのトラフ血漿中濃度並びに内因性要因及び外因性要因に基づくサブグループ解析の結果を記述統計によって要約した。

結果：

計 1178 名の患者が割り付けられ（実薬 9 mg bid 393 名，実薬 18 mg bid 392 名，プラセボ 393 名），プラセボ群 1 名及び実薬 18 mg bid 群 1 名を除く計 1176 名の患者が投与を受けた。

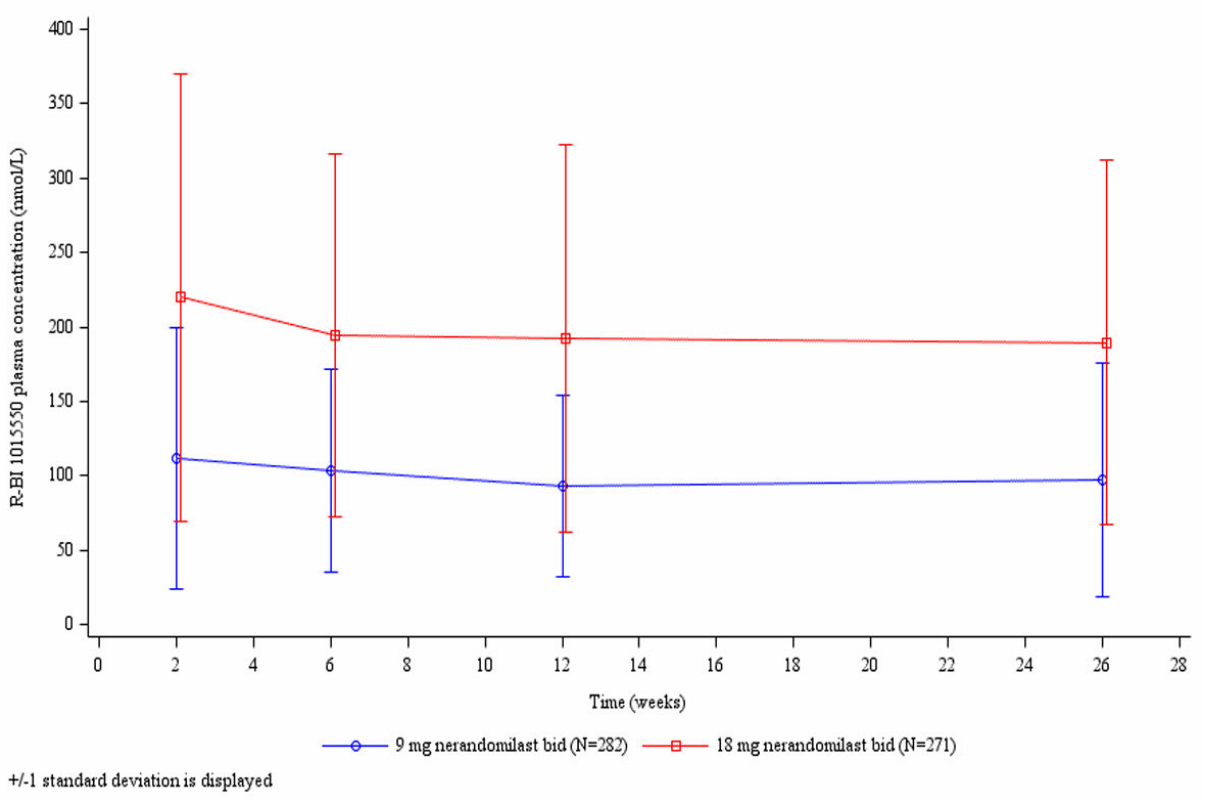
投与を受けた患者のうち，半数以上が男性だった（男性：55.6%，女性：44.4%）。患者の大部分は白人（58.2%）及びアジア人（アジア人，アメリカインディアン又はアラスカ先住民，及びハワイ先住民又は他の太平洋諸島民を含む）（39.1%）であり，16 名（1.4%）は黒人又はアフリカ系アメリカ人，15 名（1.3%）は複数の人種的背景を有していた。

ネランドミラスト 9 mg 及び 18 mg bid の投与を受けた患者のうち 293 名（42.3%）はニンテダニブによる基礎治療を受けていた（表 2.4.4: 2）。2 名の患者（プラセボ群：1 名，18 mg bid 群：1 名）がピルフェニドンによる基礎治療を受けており，治験実施計画書の重要な逸脱として報告された。ピルフェニドンによる基礎治療を受けていた 18 mg bid 群の患者からの PK 用血漿試料は血漿中濃度の記述統計から除外した。

全体として，各用量群の 4 回の PK 用試料採取来院時のネランドミラストのトラフ血漿中濃度は同程度であったことから，ネランドミラストの血漿中濃度は，2 週時には既に定常状態に到達し，その後も維持されたと考えられる（図 2.4.4: 1）。トラフ血漿中濃度は，9 mg bid 群と 18 mg

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

bid 群で用量に比例していた（表 2.4.4: 1）。



引用元：［5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Figure 15.6.5.2.1: 3］

図 2.4.4: 1　PPF 患者にネランドミラスト 9 mg 及び 18 mg を bid 反復経口投与後の 2，6，12 及び 26 週時のネランドミラストのトラフ血漿中濃度（算術平均［±SD］）（1305-0023 試験）

アジア人患者は白人患者と比べて，9 mg bid 群では，ネランドミラストのトラフ血漿中濃度が約 43%高かった（表 2.4.4: 1）。18 mg bid 群では，この傾向は 9 mg bid 群ほど明確ではなく，白人患者と比べてアジア人患者のトラフ血漿中濃度はわずか 10%高かった。中等度の腎機能障害（すなわち，eGFR 値が 30 mL/min/1.73 m^2 以上かつ 60 mL/min/1.73 m^2 未満）を有する患者も，腎機能が正常（すなわち，eGFR 値が 90 mL/min/1.73 m^2 以上）の患者と比べて，トラフ血漿中濃度が 9 mg bid 群では約 36%，18 mg bid 群では約 35%とわずかに高かった。さらに，高齢者（65 歳以上）は，高齢者以外（65 歳未満）と比べて，ネランドミラストのトラフ血漿中濃度が 18 mg bid 群では 31%高かったが，9 mg bid 群では同程度であった。体重が低い 65 kg 未満の患者は，体重が 65 kg 以上の患者と比べて，ネランドミラストのトラフ血漿中濃度が 9 mg bid 群のみわずかに（約 26%）高かったが，18 mg bid 群では同程度であった。これら以外の内因性要因（例：性別，ヒスパニック系民族）はネランドミラストのトラフ血漿中濃度に影響を及ぼさなかった。

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

表 2.4.4: 1　PPF 患者にネランドミラスト 9 mg と 18 mg を bid 反復経口投与後の内因性要因の各群でのネランドミラストのトラフ血漿中濃度（定常状態）の比較（1305-0023 試験）

	9 mg bid				***18 mg bid***			
	N	gMean (nmol/L)	gCV (%)	Ratio	N	gMean (nmol/L)	gCV (%)	Ratio
Overall	349	84.8	68.2	-	343	172	63.8	-
Weight <65 kg	129	98.0	60.4	1.26	114	167	66.7	0.96
Weight ≥65 kg	220	77.9	70.7	Ref	229	174	62.4	Ref
Age <65 yrs	131	85.3	70.2	Ref	136	146	58.3	Ref
Age ≥65 yrs	218	84.5	67.1	0.99	207	191	64.4	1.31
Male	182	81.8	70.1	Ref	188	181	57.2	Ref
Female	167	88.2	65.9	1.08	155	162	70.9	0.90
Hispanic	56	85.1	60.7	1.00	54	177	69.3	1.04
Non-Hispanic	293	84.8	69.7	Ref	289	171	62.8	Ref
White	199	73.3	69.2	Ref	205	165	66.1	Ref
Asian	136	105	57.4	1.43	125	181	61.8	1.10
East Asian	116	103	57.4	1.41	114	181	60.3	1.10
Chinese[1]	58	101	43.0	1.38	55	192	54.8	1.16
Japanese	34	93.6	68.1	1.28	40	159	58.5	0.96
Korean	24	120	72.2	1.64	19	202	76.4	1.22
No RI[2]	130	76.2	72.3	Ref	117	153	62.1	Ref
Mild RI[3]	184	88.0	64.4	1.15	188	177	63.5	1.16
Moderate RI[4]	35	104	64.5	1.36	37	207	63.6	1.35

Ref：各サブグループ解析内の基準；RI：腎機能障害
1　中国人には中国本土と台湾の患者が含まれる
2　No RI：eGFR 値が 90 mL/min/1.73 m^2 以上の患者
3　Mild RI：eGFR 値が 60 mL/min/1.73 m^2 以上かつ 90 mL/min/1.73 m^2 未満の患者
4　Moderate RI：eGFR 値が 30 mL/min/1.73 m^2 以上かつ 60 mL/min/1.73 m^2 未満の患者
引用元：［5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Tables 15.6.1.1.1: 1，15.6.1.1.1: 4～7，15.6.1.1.1: 9～12］

ニンテダニブによる基礎治療（PPF で承認されている抗線維化薬）を受けている患者のネランドミラストのトラフ血漿中濃度は，ニンテダニブによる基礎治療を受けていない患者と同程度（11%～19%低い）であった（表 2.4.4: 2）。ARA 治療を受けている患者と受けていない患者との間でネランドミラストのトラフ血漿中濃度は同程度であった。

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

表 2.4.4: 2 PPF 患者にネランドミラスト 9 mg と 18 mg を bid 反復経口投与後の異なる外因性要因群間でのネランドミラストのトラフ血漿中濃度（定常状態）の比較（1305-0023 試験）

	9 mg bid				18 mg bid			
	N	gMean (nmol/L)	gCV (%)	Ratio	N	gMean (nmol/L)	gCV (%)	Ratio
Overall	349	84.8	68.2	-	343	172	63.8	-
Non-AF	199	92.9	67.5	Ref	200	180	59.7	Ref
AF (Nintedanib)	150	75.2	66.5	0.81	143	161	68.8	0.89
No ARAs	108	76.2	79.3	Ref	131	164	62.1	Ref
ARAs	241	89.0	62.3	1.17	212	177	64.7	1.08
PPIs	215	88.4	60.9	1.16	185	181	62.3	1.10

AF：抗線維化薬；ARA：制酸剤；PPI：プロトンポンプ阻害剤；Ref：各サブグループ解析内の基準
引用元：［5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.6.1.1.1: 1～3, Table 15.6.1.1.1: 13～14］

結論：

PPF 患者のネランドミラストのトラフ血漿中濃度は，ピルフェニドンによる基礎治療をうけていない IPF 患者と同程度であった。

ネランドミラストのトラフ血漿中濃度は 9 mg bid 群と 18 mg bid 群の間で用量比例性を示した。探索的サブグループ解析では，アジア人患者は白人患者と比べて，ネランドミラストのトラフ血漿中濃度が 9 mg bid 群では約 43%高かった。その他の内因性又は外因性要因は，ネランドミラストのトラフ血漿中濃度に影響を及ぼさなかった。

トラフ血漿中濃度についてのサブグループ解析に基づく，ネランドミラストの曝露量に及ぼす内因性及び外因性要因の影響は，PPF 患者と IPF 患者で同様であった。

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

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 臨床薬物動態

3.1.1 ネランドミラストの薬物動態

ネランドミラストはキラル中心を含んでおり，投与されるネランドミラストはほぼ純粋な（99%超）*R*-エナンチオマーである。初期開発段階では，*R*-エナンチオマーと *S*-エナンチオマーをキラル分離できない LC-MS/MS 法でネランドミラストの血漿中濃度を測定した。第 II 相試験後，微量のキラル反転が確認されたため，後期開発段階では，ネランドミラストの血漿中濃度をキラル分離可能な分析法で測定した。以下のネランドミラストの基本 PK 特性については，特に記載のない限り，キラル分離可能な分析法で測定したネランドミラストの血漿中濃度に基づく。広い用量範囲（0.06～48 mg 単回投与及び 1～18 mg bid 反復投与）での用量比例性の評価は，初期臨床開発段階における SRD 及び MRD 試験でのキラル分離できない分析法で測定した PK 用試料の血漿中濃度に基づいて検討した。キラル反転率は用量に依存しないと考えられるため，キラル分離できない分析法で測定した PK データを用いた用量比例性の結果も有用であると考えられる。また，後期開発段階において，キラル分離可能な分析法でも，9～48 mg 単回投与での用量比例性を確認した。

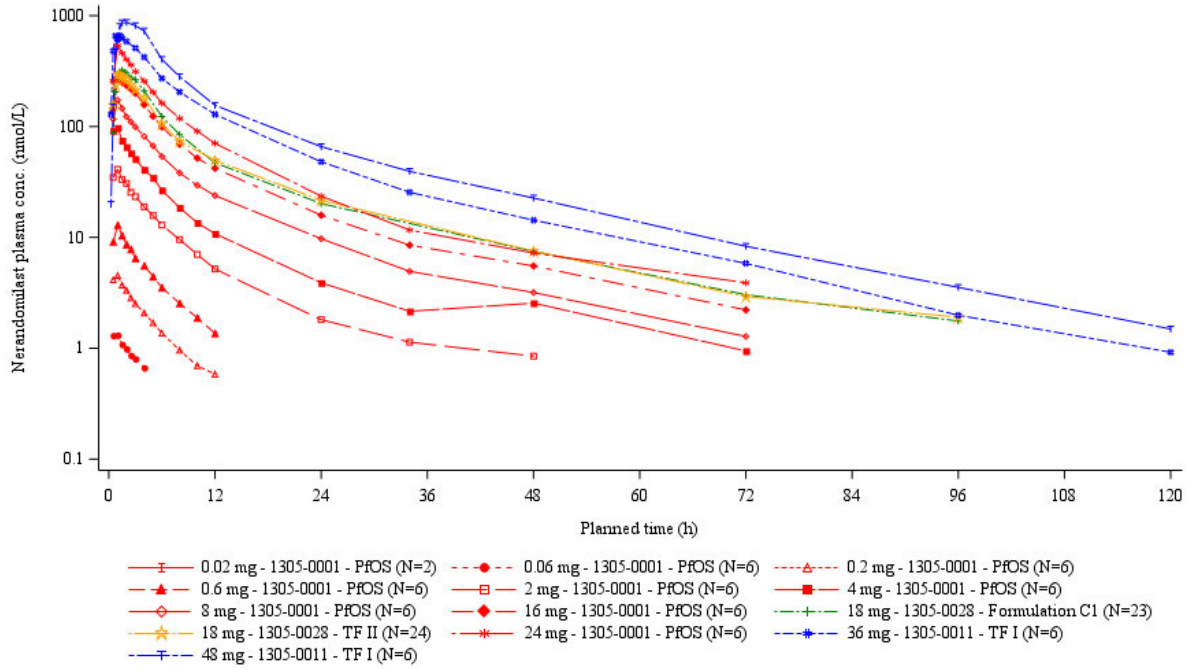
3.1.1.1 健康被験者における薬物動態

ネランドミラストの PK 特性を，48 mg までの単回投与及び 18 mg bid までの反復投与を含む複数の治験で評価した。

3.1.1.1.1 吸収

ネランドミラストの経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは 73%であった（1305-0030 試験［CTD 2.7.1_2.3 項］）。ネランドミラストは単回経口投与後，速やかに吸収され，最高血漿中濃度到達時間は投与後約 1.25 時間（範囲 : 0.5～4 時間）であり，その後，多相性の減衰を示した。PfOS 製剤，TF I 製剤，TF II 製剤及び C1 製剤の製剤間の違いによるネランドミラストの曝露量への影響はなかったため［CTD 2.7.1_3.1 項］，1305-0001 試験，1305-0011 試験及び 1305-0028 試験でのキラル分離できない分析法によるデータをプールし，健康被験者にネランドミラスト 0.02～48 mg 単回経口投与後の血漿中濃度（gMean）- 時間プロファイルを図 3.1.1.1.1: 1 に示した。ネランドミラストを 0.06～48 mg 単回経口投与後の投与量補正後の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は，用量範囲内で同程度であり，ネランドミラストの血漿中曝露量はこれらの用量間でほぼ用量に比例して増加した（図 3.1.1.1.1: 2）。

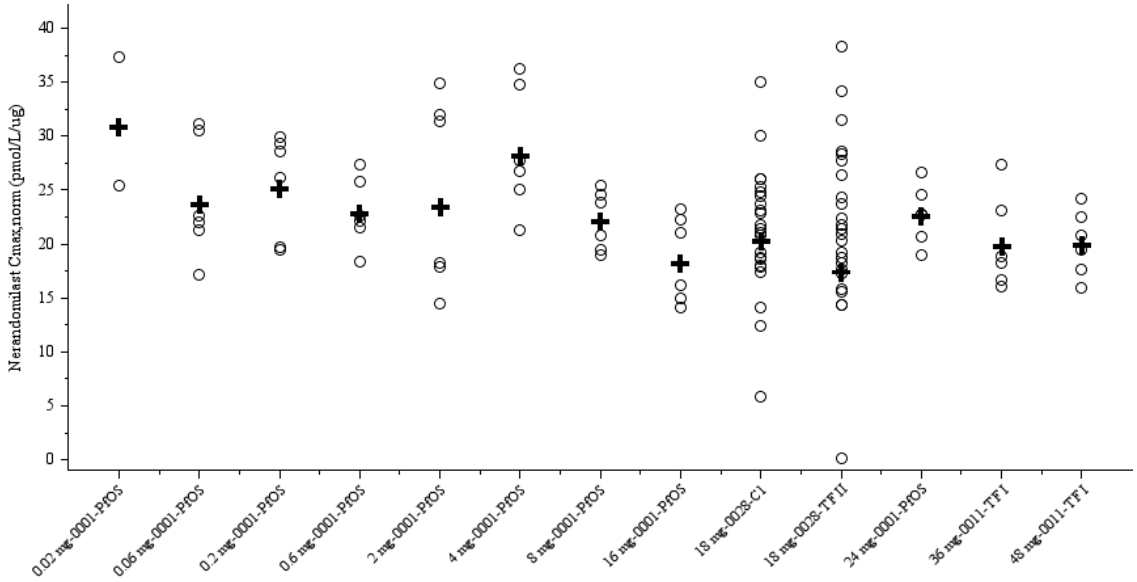
Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

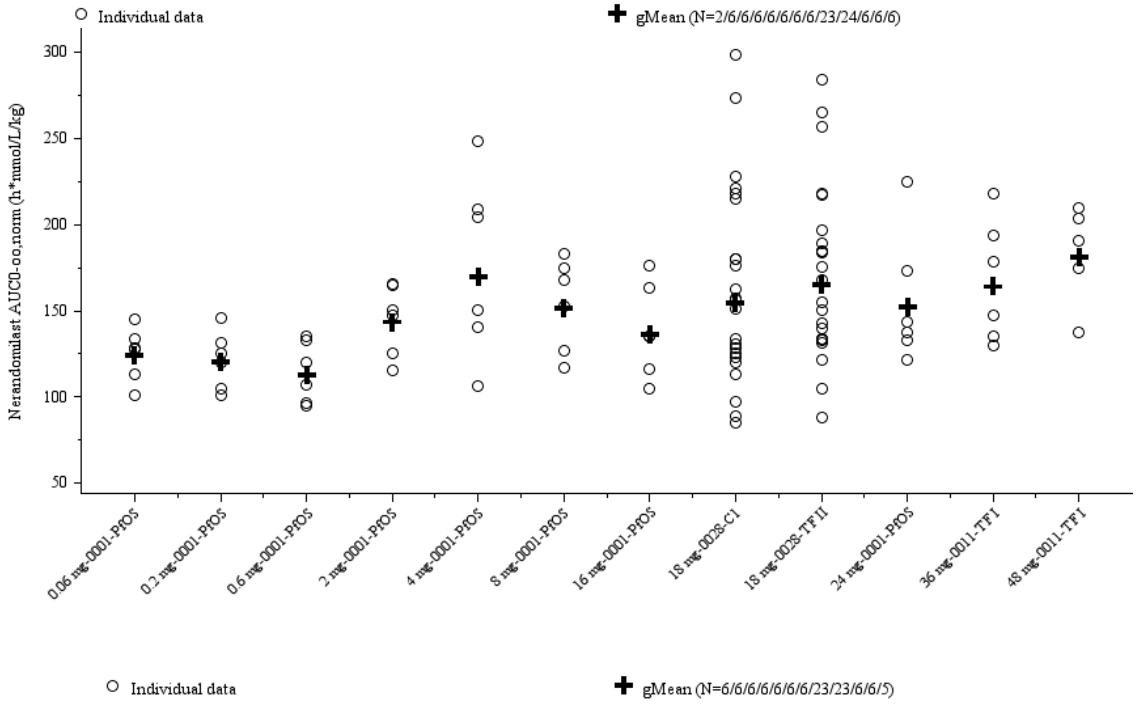


注：図中の値は，キラル分離できない分析法による結果を示している。
引用元：［CTD 5.3.5.3-01_c44620760_Figure 3.1.3.2］

図 3.1.1.1.1: 1　健康被験者にネランドミラスト 0.02～48 mg 単回経口投与後のネランドミラストの血漿中濃度（幾何平均） - 時間プロファイル（片対数軸）（1305-0001 試験，1305-0011 試験及び 1305-0028 試験の統合データ）

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



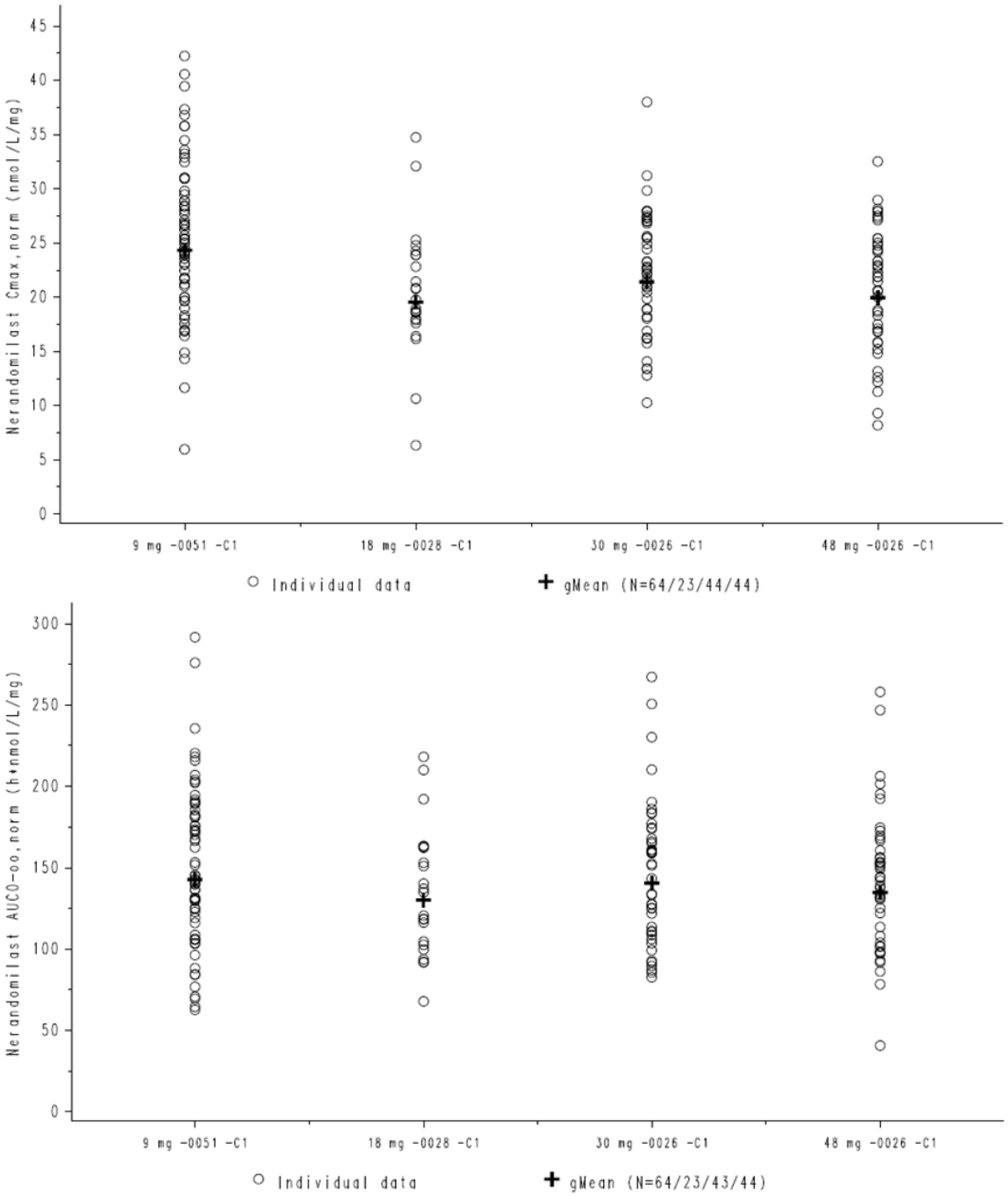


X 軸には「用量 - 治験番号 - 製剤」が記載されている
PfOS：経口溶液用粉末；TF I：Trial formulation I；TF II：Trial formulation II；C1：C1 製剤
注：消失相での血漿中濃度 - 時間プロファイルが不完全であったため，最低用量である 0.02 mg では，信頼できる $AUC_{0-\infty}$の測定値は得られなかった
注：図中の値は，キラル分離できない分析法による結果を示している。
引用元：［CTD 5.3.5.3-01_c44620760_Figures 3.1.4.1 and 3.1.4.2］

図 3.1.1.1.1: 2　健康被験者にネランドミラスト 0.02～48 mg 単回経口投与後のネランドミラストの投与量補正後の C_{max}（上図）及び $AUC_{0-\infty}$（下図）（1305-0001 試験，1305-0011 試験及び 1305-0028 試験の統合データ）

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

さらに，9～48 mg の用量で単回投与後の PK 及び用量比例性をキラル分離可能な分析法でのデータを用いても評価した結果（1305-0026 試験, 1305-0028 試験及び 1305-0051 試験の統合データ），9～48 mg の間で用量比例性が認められた（図 3.1.1.1.1: 3）。



X 軸には「用量 - 治験番号 - 製剤」が記載されている。PfOS：経口溶液用粉末；TF I：Trial formulation I；TF II：Trial formulation II；C1：C1 製剤
引用元：［CTD 5.3.5.3-01_c44620760_Figures 3.2.4.1 and 3.2.4.2］

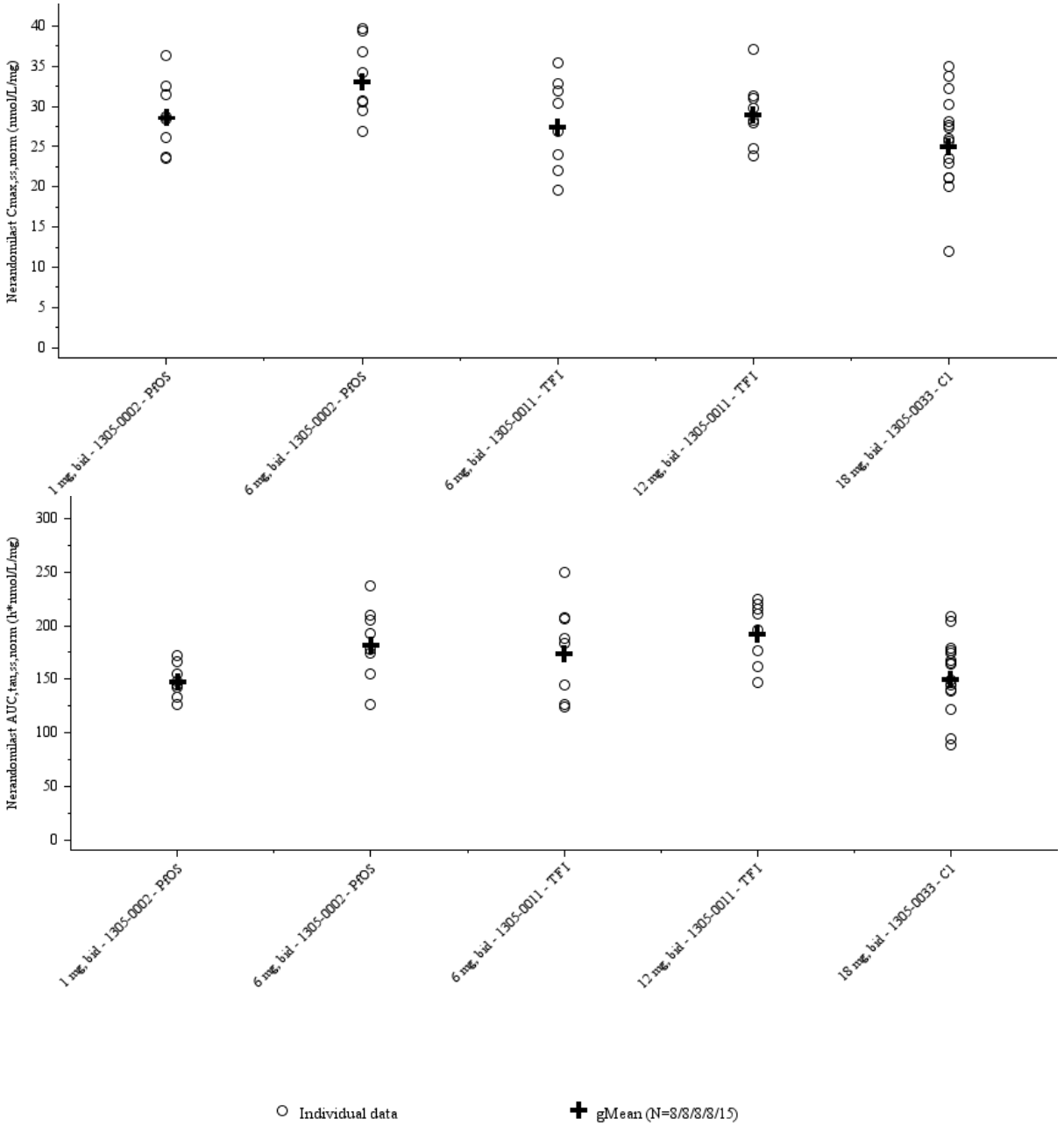
図 3.1.1.1.1: 3　健康被験者にネランドミラスト 9～48 mg 単回経口投与後のネランドミラストの投与量補正後の C_{max}（上図）及び $AUC_{0-\infty}$（下図）（1305-0026 試験, 1305-0028 試験及び 1305-0051 試験の統合データ）

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

健康被験者にネランドミラストを反復投与後の最高濃度到達時間及び PK プロファイルの全体的な推移は単回投与と同様であった（図 2.3.2: 1，図 2.3.3: 2 及び図 2.3.11: 2）。複数の治験（1305-0002 試験［1 mg bid 及び 6 mg bid］，1305-0011 試験［6 mg bid 及び 12 mg bid］及び 1305-0033 試験［18 mg bid］）でのキラル分離できない分析法によるデータをプールし，健康被験者にネランドミラスト 1～18 mg を bid 反復経口投与後の定常状態での用量比例性を評価した。1305-0011 試験の MRD パートは食後投与（中等度脂肪食）で実施したが，ネランドミラストの曝露量に対する製剤又は食事の影響はなかったため，本治験のデータと他の治験（空腹時投与）のデータを統合することは妥当であると考えられた［CTD 2.7.1_3.1 項，3.2 項］。ネランドミラスト 1～18 mg を bid 反復投与後の投与量補正後の $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ は用量範囲内で同程度であり，ネランドミラストの曝露量は当該用量範囲で用量に比例して増加すると考えられた（図 3.1.1.1.1: 4）。14 日間にわたり健康被験者にネランドミラストを空腹時 bid 反復投与後，ネランドミラストの PK は Day 4～7 までに定常状態に到達した。累積係数は，AUC で 1.85，C_{max} で 1.60 であり，初期の MRD 試験で評価した用量を含めて評価した用量範囲内で用量依存性は示さなかった（図 6.2: 9）。

反復投与後のネランドミラストの PK は，キラル分離可能な分析法でも評価した（1305-0033 試験，2.3.11 項）。同様に，18 mg bid 反復投与後，ネランドミラストの PK は Day 4 までに定常状態に到達し，累積係数は AUC で 1.38，C_{max} で 1.30 であった（表 2.3.11: 2 及び図 2.3.11: 2）。

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



注：図中の値は，キラル分離できない分析法による結果を示している。
引用元：［CTD 5.3.5.3-01_c44620760_Figures 4.1.4.1 and 4.1.4.2］

図 3.1.1.1.1: 4　健康被験者にネランドミラスト 1～18 mg 1 日 2 回反復経口投与後のネランドミラストの投与量補正後の $C_{max,ss}$ 値（上図）及び $AUC_{\tau,ss}$ 値（下図）（1305-0002 試験，1305-0011 試験及び 1305-0033 試験の統合データ）

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

3.1.1.1.2 分布

ネランドミラストの血漿タンパク結合率は 76.7%で，*in vitro* で検討した濃度範囲（100～3000 nmol/L，2.1.2 項）にわたり，飽和を示す所見は認められなかった。*In vitro* での血球分配実験では，ネランドミラストは血漿中に優先的に分布し，血球/血漿比は 0.4 であった（2.1.3 項）。これは，[^{14}C]放射能濃度の血球/血漿比が約 0.4～0.6（1305-0016 試験，2.3.5 項）であった hADME 試験の結果とも一致している。全血中の放射能濃度は血漿中濃度の約 0.6～0.8 であった。ネランドミラストの分布容積は 93.9 L（静脈内投与での V_{ss}）であり，見かけの分布容積は単回経口投与と反復経口投与で同程度であった（表 3.1.1.1.2: 1）。

表 3.1.1.1.2: 1 健康被験者に単回静脈内投与及び単回/反復経口投与後のネランドミラストの分布容積

	gMean	gCV (%)	Trial (N)
following a single 10 µg i.v dose			
V_{ss} [L]	93.9	32.0	1305-0030 (N=8)
V_z [L]	247	87.3	1305-0030 (N=8)
following a single 18 mg oral dose			
V_z/F [L]	329	79.7	1305-0030 (N=8)
V_z/F [L]	413	112	1305-0028 (N=23)
following multiple 18 mg bid oral doses at steady state			
$V_z/F_{,ss}$ [L]	398	38.3	1305-0033 (N=15)

引用元：［CTD 5.3.1.1-03_1305-0030 試験_c41643191_Tables 15.6.2: 2 and 15.6.2: 4；CTD 5.3.1.1-02_1305-0028 試験_c40013550_Table 15.6.2: 2；CTD 5.3.3.4-02_1305-0033 試験_c40607236_Table 15.6.2.1: 6］

3.1.1.1.3 消失

代謝

代謝評価

ヒト肝細胞中でのネランドミラストのインキュベーション後に *in vitro* で，また経口投与後に *in vivo* で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た。特定された主要な代謝経路は，酸化及びグルクロン酸抱合であった。*In vivo* でのネランドミラストの投与後にのみ，スルホキシド基の還元が認められた。この反応は，肝細胞を用いて *in vitro* で再現することはできなかった。ネランドミラストは主に CYP3A によって代謝され，UGT も関与している。CYP3A はヒト主要代謝物である BI 764333 の生成に関与していた。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た。ただし，グルクロン酸抱合によるネランドミラストの代謝クリアランス経路は主要な経路ではない。

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

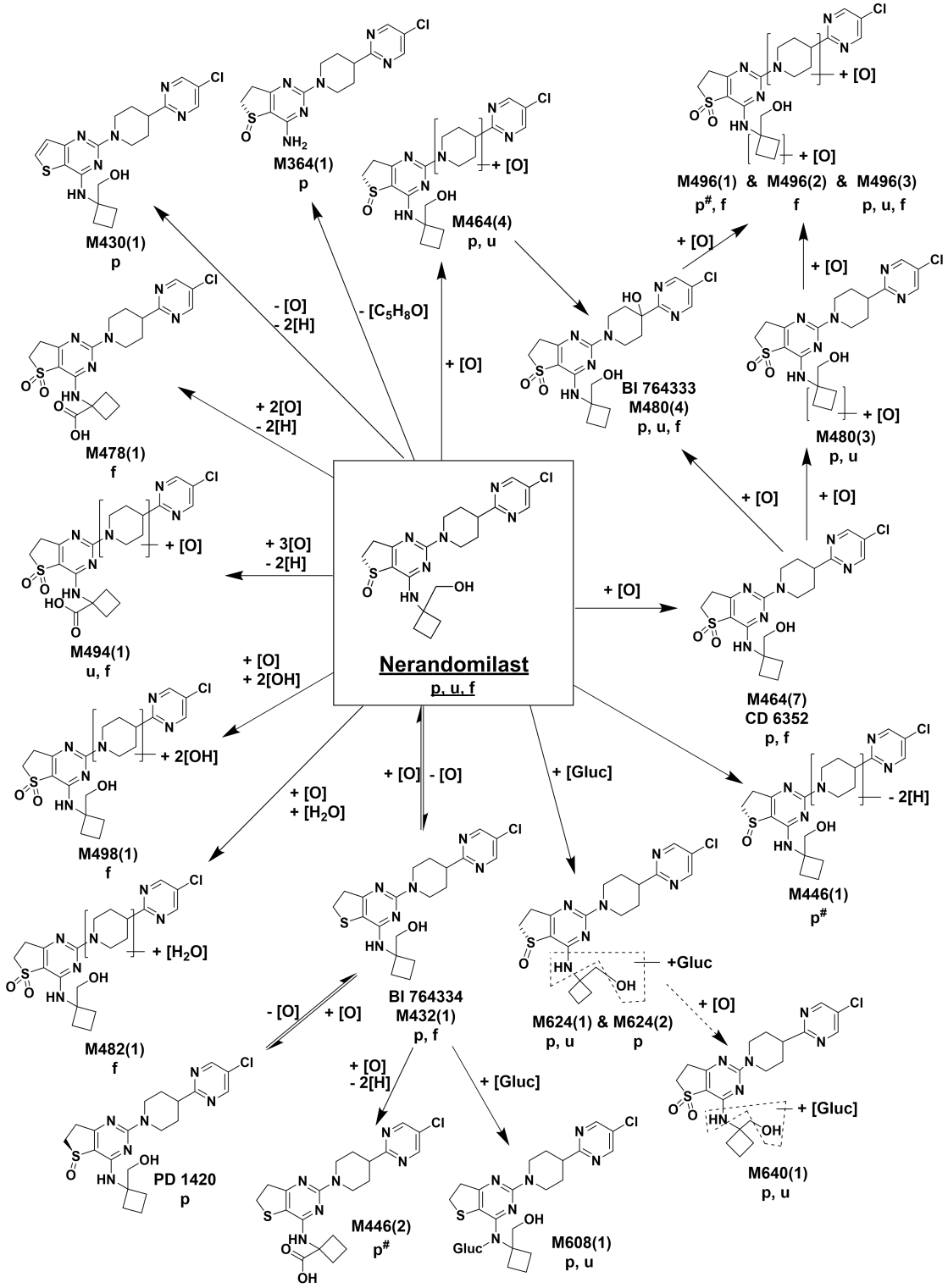
反復投与後の定常状態における代謝物のプロファイリング

健康被験者にネランドミラスト 12 mg を 14 日間 bid 反復投与後，BI 764333（二酸素付加代謝物）が唯一のヒト主要代謝物（すなわち，総薬物関連物質の 10%超）として同定され，総薬物関連物質の 12.5%を占めた（1305-0011 試験，2.3.3 項及び［CTD 4.2.2.4-07_n00261666］）。定常状態での代謝物 BI 764333 の AUC は親化合物の AUC（キラル分離できない分析法に基づく）の 17%である（1305-0011 試験，2.3.3 項）。この主要代謝物には薬理活性はない［CTD 2.6.2］。

単回投与後の代謝物のプロファイリング

hADME 試験において，健康男性被験者に[^{14}C]標識ネランドミラストを含むネランドミラスト 18 mg 単回経口投与後の血漿，尿及び糞中代謝パターンを詳細に検討した（1305-0016 試験，2.3.5 項及び［CTD 4.2.2.4-05_n00293932］）。すべてのマトリックスを通じて，計 18 種類の代謝物が同定され，このうち 12 種類は血漿中に検出された。ネランドミラストの代謝経路は 3 つのマトリックスを通じて，主に，二酸素付加による BI 764333 の生成，グルクロン酸抱合による M624(1)の生成，酸化による CD 6352 及び M464(4)の生成，三酸素付加による M496(3)及び M494(1)の生成，スルホキシド還元による BI 764334 の生成並びに CD 6352 のグルクロン酸抱合による M640(1)の生成から構成された。全体として，MRD 試験（1305-0011 試験）と hADME 試験（1305-0016 試験）で同定されたネランドミラストの血漿中代謝プロファイルは比較的よく相関していた。*R*-エナンチオマーであるネランドミラストの投与後にキラル反転が生じる可能性を評価するため，hADME 試験の血漿試料をキラル分離可能な分析法で測定した。その結果，*S*-エナンチオマーである PD 1420 が血漿中で同定された。その定常状態での曝露量は，総薬物関連物質の 3.27%と推定された。したがって，*S*-エナンチオマーである PD 1420 はヒトにおけるネランドミラストの主要代謝物ではないと考えられた（詳細は［CTD 2.6.4_8.2.6 項］を参照）。血漿，尿及び糞中に同定されたネランドミラストのすべての代謝物を図 3.1.1.1.3: 1 に示す。

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



p：血漿；u：尿；f：糞
反復投与でのみ血漿中に特定された代謝物［CTD 4.2.2.4-07_n00261666］
引用元：［CTD 2.6.4_図 5.2.5: 1］

図 3.1.1.1.3: 1 [^{14}C]標識ネランドミラストを含むネランドミラスト 単回経口投与後に採取したヒト血漿，尿及び糞試料中の同定・解明された代謝物の構造式（1305-0016 試験）

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

血漿中の主要な薬物関連成分はネランドミラスト（キラル分離できない分析法に基づく）であり，循環血中放射能（AUC_{0-36}）の 51.3%を占めた。最も多く存在した循環血中代謝物は，M624(1)（グルクロン酸抱合体）, BI 764333, 及び CD 6352 であり, それぞれ血漿中放射能の 15.6%, 7.1%, 5.1%を占めた。血漿中に同定された残りの代謝物は，これらより少なく，それぞれ血漿中放射能の 0.5%～3.7%であった。

この尿中代謝物同定解析（［CTD 4.2.2.4-05_n00293932］）に基づくと，尿中の主薬物関連成分はネランドミラストであり，投与した総放射能の 13.6%を占めた。最も多く存在した尿中代謝物は，M624(1)，M496(3)，M464(4)及び M640(1)であり，それぞれ総放射能の 2.2%～3.1%を占めた。

糞中に最も多く存在した薬物関連成分は CD 6352 であり，総放射能の 16.3%を占めた。糞中に次に多く存在した薬物関連成分はネランドミラスト及びスルホキシド還元で生成された BI 764334 であり，それぞれ投与した総放射能の 12.6%及び 8.4%を占めた。糞中に同定された残りの代謝物は，これらより少なく，それぞれ総放射能の 3.4%以下であった。

排泄

hADME 試験において[^{14}C]標識ネランドミラストを含むネランドミラスト 18 mg を単回経口投与後の総回収率（平均値）は，投与量の 95.0%であり，糞中に 58.0%，尿中に 36.4%（投与量の 11.9%が未変化体）排泄された（1305-0016 試験，2.3.5 項）。ネランドミラスト 6 mg 及び 12 mg を bid 反復投与したとき，定常状態では尿中に未変化体として投与量の約 19%が排泄された（1305-0011 試験，2.3.3 項）。

ネランドミラストの消失半減期は約 12～17 時間であり，単回投与と bid 反復投与との間で同程度であった（表 3.1.1.1.3: 1）。これに基づくと，約 3～4 日間で定常状態に到達すると推定され（$t_{1/2}$ の 5 倍=約 60～85 時間），これは，トラフ血漿中濃度の視覚的判断による定常状態までの期間が 4 日であったことと一致している（1305-0033 試験，2.3.11 項）。ネランドミラストの CL/F は，単回投与（285 mL/min）と反復投与（定常状態）（274 mL/min）との間で同程度であった。

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

表 3.1.1.1.3: 1　健康被験者に静脈内単回投与及び単回/反復経口投与後のネランドミラストの消失半減期及びクリアランス

	gMean	gCV (%)		gMean	gCV (%)	Trial (N)
following a single 10 µg i.v. dose.						
$t_{1/2}$ [h]	12.5	90.5	CL [mL/min]	229	17.8	1305-0030 (N=8)
following a single 18 mg oral dose						
$t_{1/2}$ [h]	12.1	88.3	CL/F [mL/min]	314	22.4	1305-0030 (N=8)
$t_{1/2}$ [h]	16.7	124	CL/F [mL/min]	285	30.0	1305-0028 (N=23)
following multiple 18 mg bid oral doses at steady state						
$t_{1/2,ss}$ [h]	16.8	46.1	$CL/F_{,ss}$ [mL/min]	274	23.6	1305-0033 (N=15)

引用元：［CTD 5.3.1.1-03_1305-0030 試験_c41643191_Tables 15.6.2: 2 and 15.6.2: 4；CTD 5.3.1.1-02_1305-0028 試験_c40013550_Table 15.6.2: 2；CTD 5.3.3.4-02_1305-0033 試験_c40607236_Table 15.6.2.1: 6］

3.1.1.2　患者集団での薬物動態

IPF 患者

第 Ic 相試験（1305-0012 試験，2.4.1 項）において，抗線維化薬（AF）による基礎治療を受けていない IPF 患者を対象に，ネランドミラストの PK を頻回採血にて評価した。さらに，第 II 相試験（1305-0013 試験，2.4.2 項）では 4 及び 12 週時に PK 用血漿検体を投与前及び投与後でスパースサンプリングを行い，第 III 相試験（1305-0014 試験，2.4.3 項）では 2，6，12 及び 26 週時にトラフ PK 用血漿検体を採取した。第 II 相試験及び第 III 相試験はいずれも，承認された AF（すなわち，ニンテダニブ又はピルフェニドン）による基礎治療を受けている又は受けていない IPF 患者を対象に実施した。

ネランドミラストの全身曝露量は，概して，健康被験者と IPF 患者で差はなかった（表 3.1.1.2: 1）。ただし，IPF 患者を対象とした 1305-0012 試験では PK 用検体はキラル分離できない分析法でのみ測定したため，頻回採血時の PK データに基づく曝露量の健康被験者と IPF 患者との間の比較は，当該データのみである。また，主要代謝物である BI 764333 の曝露量も健康被験者と IPF 患者との間で同程度であった（3.1.3.1 項）。

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

表 3.1.1.2: 1　健康被験者及び IPF 患者にネランドミラスト 6～18 mg を 1 日 2 回反復経口投与後のネランドミラストの PK パラメータ

Population	Healthy volunteers						IPF patients	
Trial	Trial 1305-0011 (TF I)				Trial 1305-0033 (Formulation C1)		Trial 1305-0012 (TF I)	
Dose	6 mg bid – fed* (N=8)		12 mg bid – fed* (N=8)		18 mg bid – fasted (N=15)		18 mg bid – fed# (N=10)	
	gMean	gCV (%)	gMean	gCV (%)	gMean	gCV (%)	gMean	gCV (%)
After first dose								
$AUC_{\tau,1}$ [nmol·h/L]	564	24.8	1370	15.9	1740	29.3	1990	18.2
$AUC_{\tau,1,norm}$ [nmol·h/L/mg]	94.0	24.8	114	15.9	96.7	29.3	111	18.2
C_{max} [nmol/L]	103	28.2	229	29.9	324	37.6	277	23.1
$C_{max,norm}$ [nmol/L/mg]	17.1	28.2	19.1	29.9	18.0	37.6	15.4	23.1
t_{max} [h][1]	1.38	(0.500, 3.00)	1.50	(0.500, 3.03)	1.50	(0.500, 4.00)	4.03	(1.00, 6.03)
At steady state								
$AUC_{\tau,ss}$ [nmol·h/L]	1050	25.7	2300	15.8	2710	25.3	3720	49.5
$AUC_{\tau,ss,norm}$ [nmol·h/L/mg]	174	25.7	192	15.8	151	25.3	207	49.5
$C_{max,ss}$ [nmol/L]	164	21.3	348	14.1	451	27.2	460	41.7
$C_{max,ss,norm}$ [nmol/L/mg]	27.4	21.3	29.0	14.1	25.1	27.2	25.5	41.7
$t_{max,ss}$ [h][1]	1.38	(0.500, 3.00)	1.50	(0.500, 1.50)	1.50	(0.500, 3.00)	3.92	(1.47, 8.00)
$C_{min,ss}$ [nmol/L]	43.3	38.0	104	24.9	98.9	34.0	177	73.4
$C_{min,ss,norm}$ [nmol/L/mg]	7.22	38.0	8.67	24.9	5.49	34.0	9.83	73.4

1　t_{max} 及び $t_{max,ss}$ については，中央値及び範囲（最小値，最大値）を記載
*　1305-0011 試験の食後投与での食事は中等度脂肪食；#1305-0012 試験の食後投与での食事は標準食
注：表中の値は，キラル分離できない分析法による結果を示している。
引用元：［CTD 5.3.3.1-03_1305-0011 試験_c22991937_Tables 15.6.2.1.2: 1 and 15.6.2.1.2: 2；CTD 5.3.3.2-01_1305-0012 試験_c25085412_Table 15.6.2.1: 1；CTD 5.3.3.4-02_1305-0033 試験_c40607236_Tables 15.6.2.1: 3 and 15.6.2.1: 4］

IPF 患者を対象とした第 II 相試験において投与前及び投与後 PK 用試料を採取し，キラル分析できない分析法で測定した。抗線維化薬による基礎治療を受けていない IPF 患者でのネランドミラスト 18 mg を 12 週間 bid 投与後のネランドミラストの投与前及び投与後濃度（gMean）はそれぞれ 198 nmol/L 及び 497 nmol/L であった（2.4.2 項）。これらの値は，第 Ic 相試験である 1305-0012 試験の IPF 患者の $C_{min,ss}$（177 nmol/L）及び $C_{max,ss}$（460 nmol/L）と同程度であった。ネランドミラストの血漿中濃度は，AF による基礎治療を受けていない患者と比べて，ニンテダニブによ

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

る基礎治療を受けている IPF 患者と同程度であったが，ピルフェニドンによる基礎治療を受けている患者では低かった（詳細は 3.1.5.1.3 項参照）。

さらに，AF による基礎治療を受けている/受けていない IPF 患者を対象とした第 III 相試験である 1305-0014 試験において，トラフ PK 用血液検体を採取した。ネランドミラストの定常状態でのトラフ血漿中濃度は，9 mg bid 群で 62.2 nmol/L，18 mg bid 群で 131 nmol/L であり，ネランドミラストのトラフ血漿中濃度は, 9 mg と 18 mg との間で, 用量に比例して増加することが示唆された。AF による基礎治療を受けていない IPF 患者の定常状態でのトラフ血漿中濃度は，9 mg bid 群が 87.6 nmol/L，18 mg bid 群が 167 nmol/L であり，ネランドミラストの血漿中濃度はニンテダニブを併用している IPF 患者と同程度であった。一方，ピルフェニドンを併用している患者では，ネランドミラストの血漿中濃度が約 50%低かった（定常状態でのトラフ血漿中濃度は 9 mg bid 群が 39.3 nmol/L，18 mg bid 群が 86.7 nmol/L）。

PPF 患者

PPF 患者におけるネランドミラストの PK は，第 III 相試験である 1305-0023 試験（2.4.4 項）のみで評価した。本試験では，ニンテダニブによる基礎治療を受けている/受けていない PPF 患者を対象とし，トラフ PK 用血液検体を採取した。PPF 患者におけるネランドミラストの定常状態でのトラフ血漿中濃度は，9 mg bid 群で 84.8 nmol/L，18 mg bid 群で 172 nmol/L であり，ネランドミラストのトラフ血漿中濃度は, 9 mg と 18 mg との間で, 用量に比例して増加することが示唆された。PPF 患者では，ニンテダニブによる基礎治療を受けている患者のネランドミラストの定常状態でのトラフ血漿中濃度（9 mg bid 群が 75.2 nmol/L，18 mg bid 群が 161 nmol/L）は，ニンテダニブによる基礎治療を受けていない患者（9 mg bid 群が 92.9 nmol/L，18 mg bid 群が 180 nmol/L）と同程度であった（11%～19%低い程度）。

PPF 患者におけるネランドミラストの血漿中濃度は，ピルフェニドンによる基礎治療を受けていない IPF 患者と同程度であった。さらに，popPK 解析（3.3 項）に基づくと，PPF 内の ILD 臨床診断による分類がネランドミラストの曝露量に及ぼす影響はみられなかった。

3.1.2 ネランドミラストのキラル反転

ネランドミラストの化学構造には，キラルなスルホキシド基が含まれる。臨床試験において，ネランドミラストは，ほぼ純粋な *R*-エナンチオマー（エナンチオピュア）としてヒトに投与されている。*R*-エナンチオマーは経口投与後，微量が代謝に伴うキラル反転により薬理学的に不活性な *S*-エナンチオマーとなる。したがって，*S*-エナンチオマーはネランドミラストの代謝物でもある。ただし，*S*-エナンチオマーは総薬物関連物質の約 3%（投与後 96 時間まで採取した試料からの $AUC_{0-\infty}$に基づく）（詳細は［CTD 2.6.4_8.2.6 項］を参照）であったことから，ヒトにおけるネランドミラストの主要代謝物ではない。

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キラル反転の程度は，複数の治験において検討しており，反復投与では約11%であった（2.1.4 項）。したがって，キラル分離できない分析法で測定したネランドミラストの血漿中曝露量の約 90%は，薬理学的に活性な *R*-エナンチオマーであると考えられた。キラル反転の程度は，用量に依存しておらず，また，製剤，食事の有無，腎機能，人種などの外因性及び内因性要因による影響を受けなかった。

初期開発段階では，ネランドミラストの血漿中濃度は，キラル分離できない分析法で測定したため，*R*-エナンチオマーと *S*-エナンチオマーの混合物の値を表している。後期開発段階では，キラル分離可能な分析法で *R*-エナンチオマーのみの血漿中濃度を測定した。キラル分離できない分析法で測定した以前の PK データを活用し，さらに，キラル反転率を検討するため，いくつかの治験（1305-0014 試験，1305-0024 試験，1305-0025 試験，1305-0028 試験，1305-0030 試験，1305-0033 試験及び 1305-0038 試験）では，キラル分離できない分析法とキラル分離可能な分析法の両方で測定した（表 3.1.2: 1）。

表 3.1.2: 1　PK 用試料をキラル分離できない分析法とキラル分離可能な分析法の両方で測定した治験の一覧

Type of PK samples	Single dose or steady state	Population	Trials
Intense PK	Single dose	HVs	-0024 (Chinese PK), -0025 (renal impairment), -0028 (rel. BA), -0030 (abs. BA), -0033 (MDZ DDI, up to 12 h), -0038 (Japanese PK)
Intense PK	Steady state	HVs	-0033 (MDZ DDI)
Sparse PK	Steady state	IPF patients	-0014 (Phase III)

これらの治験では，頻回採血を実施し，新規のキラル分離可能な分析法とキラル分離できない分析法のそれぞれで測定した血漿中濃度，及び，該当する場合には，キラル分離可能な分析法で測定した *S*-エナンチオマーの血漿中濃度のプロファイルを比較した。1305-0033 試験でのネランドミラスト反復投与後の PK プロファイルを図 2.3.11: 3（2.3.11 項）に示し，その他の試験の PK プロファイルの図は付録（図 6.2: 10～図 6.2: 15）に示した。

ネランドミラストを単回投与後のキラル分離できない分析法とキラル分離可能な分析法で測定したネランドミラストの濃度は，投与後 12 時間まではほぼ同一であり，その後乖離し始めた（図 6.2: 10，図 6.2: 11，図 6.2: 12，図 6.2: 13，図 6.2: 14 及び図 6.2: 15）。その後，ネランドミラストの濃度（キラル分離可能な分析法）は，*R*-エナンチオマーと *S*-エナンチオマーの混合物の濃度（キラル分離できない分析法）に比べて急速に減衰した。キラル分離可能な分析法で測定した濃度から算出したネランドミラストの半減期は，キラル分離できない分析法で測定した濃度から算出した半減期に比べて，短くなった。これは，ネランドミラストよりも半減期の長い *S*-エナンチオマーが徐々に生成されることに起因する可能性が高い。

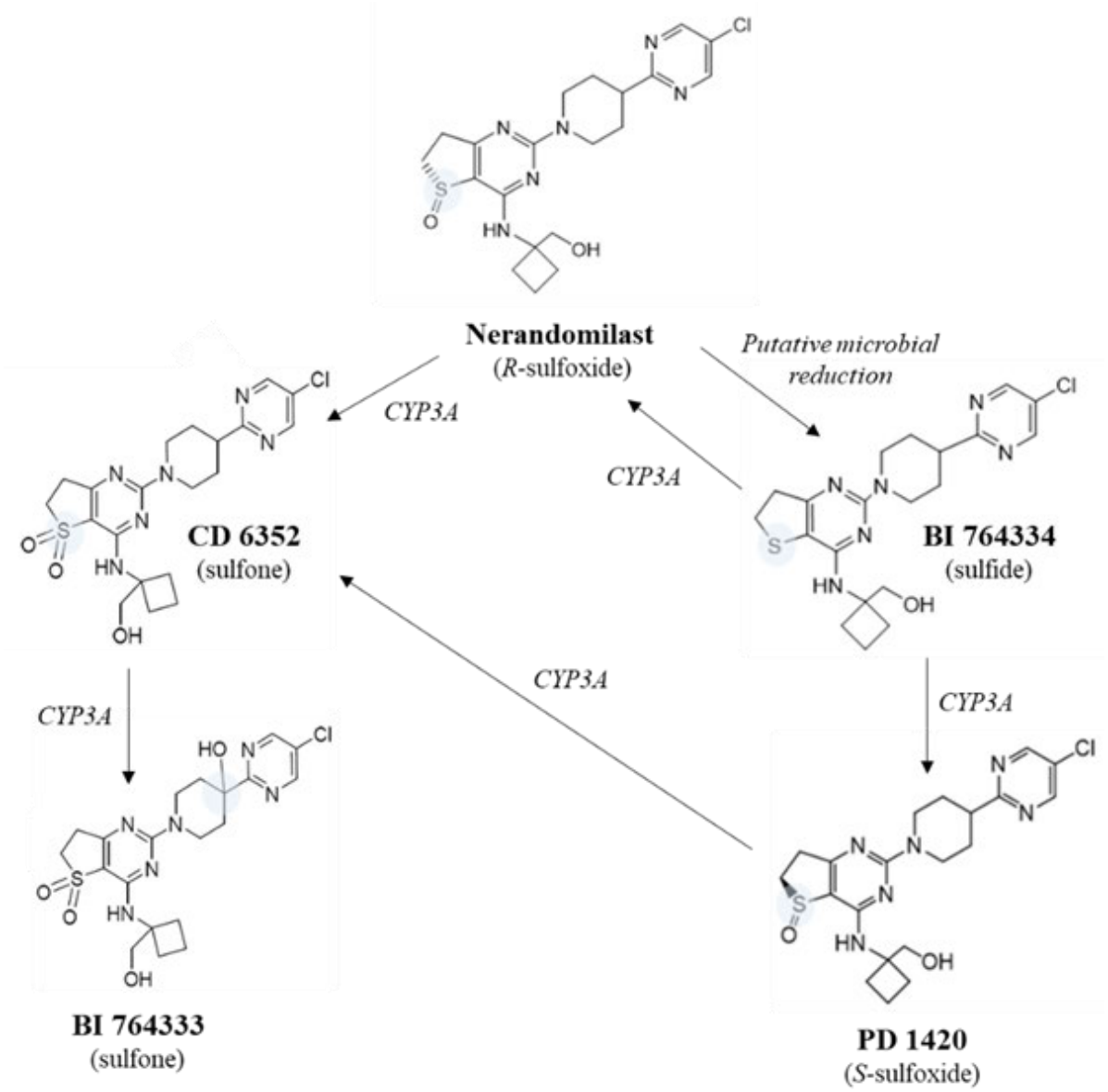
Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

反復投与後の定常状態でのネランドミラスト（キラル分離可能な分析法）と *R*-エナンチオマーと *S*-エナンチオマーの混合物（キラル分離できない分析法）の濃度の差は，ネランドミラストの投与間隔の半分である投与 6 時間後に顕著になった（図 2.3.11: 3）。

ネランドミラストは経口投与後に速やかに吸収され，キラル分離できない分析法で測定した濃度とキラル分離可能な分析法で測定した濃度が乖離し始める投与 6 時間後より前に最高血漿中濃度に到達するため，C_{max} の *R*-エナンチオマー/*R*-エナンチオマーと *S*-エナンチオマーの混合物の比（キラル/非キラル比）は 1 に近い（0.950～1.05）（表 3.1.2: 2）。これは単回投与後にキラル分離できない分析法とキラル分離可能な分析法の両方で濃度を測定したすべての治験を通じて一致している。同様に，反復投与時の定常状態における $C_{max,ss}$ のキラル/非キラル比は 0.968 であった（1305-0033 試験）。単回投与時の $AUC_{0-\infty}$のキラル/非キラル比は 0.80～0.94 であることから（表 3.1.2: 2），ネランドミラストを単回経口投与後のキラル反転率は約 6%～20%であることが示唆され，循環血中のエナンチオマーの大部分が *R*-エナンチオマーであると考えられた。同様に，ネランドミラストを bid 反復投与時（1305-0033 試験）の定常状態における $AUC_{\tau,ss}$ のキラル/非キラル比は 0.903 であり，キラル反転率は約 11%となることが示唆された。曝露量（C_{max} 及び AUC）のキラル/非キラル比は異なる用量群（9 mg 及び 18 mg），異なる製剤（TF II 製剤及び C1 製剤），食事の有無（空腹時及び食後），異なる腎機能障害の程度（腎機能障害なし，中等度の腎機能障害あり，高度の腎機能障害あり）及び人種（アジア人及び白人）間で同程度であった（表 3.1.2: 2）。

この代謝的キラル反転の機序を *in vitro* で評価した。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，アキラル硫化物代謝物である BI 764334 が生成される。この反応には腸内細菌叢の微生物酵素が関与すると考えるのが最も合理的である。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 *S*-エナンチオマー（PD 1420）が生成され，この反応には主に CYP3A が寄与することが示された。ネランドミラスト及び PD 1420 は同じ酸化的 CYP3A 代謝経路を経てアキラルな下流の主要代謝物である BI 764333 に代謝されると考えられる。ヒトにおけるネランドミラストの代謝経路，キラル反転を含む代謝スキーム及びその後の CYP3A を介した酸化的代謝を図 3.1.2: 1 に示す。詳細は［CTD 2.6.4_5.3.3 項］に記載した。

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



引用元：［CTD 2.6.4，図 5.3.3: 1］

図 3.1.2: 1　　ヒトでのネランドミラストのキラル反転機序

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

表 3.1.2: 2 健康被験者におけるネランドミラストの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$のキラル反転比（gMean［gCV%］）（キラル分離可能な分析法対キラル分離できない分析法）

Trial No.	Trial 1305-0024 (N=12/group)		Trial 1305-0025 (N=8/group)		Trial 1305-0028 (N=24/group)			Trial 1305-0030 (N=8)	Trial 1305-0033 (N=15)*	Trial 1305-0038 (N=6/group)	
Single vs multiple dose	Single dose		Single dose		Single dose			Single dose	Single and multiple dose	Single dose	
Formulation	Formulation C1		Formulation C1		TF II	Formulation C1	Formulation C1	Formulation C1	Formulation C1	Formulation C1	
Food status	fasted		fasted		fasted	fasted	fed	fasted	fasted	fasted	
Population	Chinese HVs		Moderate RI	Severe RI	HVs			HVs	HVs	Japanese HVs	
Dose	9 mg	18 mg	18 mg		18 mg			18 mg	18 mg	9 mg	18 mg
$RC_{max,C/NC}$	1.00 (2.25)	0.995 (5.23)	1.02 (7.03)	0.988 (5.43)	0.980 (6.51)	0.967 (11.7)[2]	0.988 (6.78)[2]	0.950 (3.48)	0.968 (4.27)*	1.03 (2.90)	1.05 (12.2)
$RAUC_{0-\infty,C/NC}$	0.885 (6.55)	0.887 (9.03)	0.806 (19.2)	0.797 (13.5)[1]	0.828 (10.9)[2]	0.841 (10.6)[2]	0.832 (10.9)[2]	0.798 (7.72)	0.903 (5.27)*	0.944 (5.54)	0.936 (4.15)

1 N=7

2 N=23

* 1305-0033 試験での値は，ネランドミラスト 18 mg を bid 反復投与後の定常状態における $RC_{max,ss,C/NC}$ 及び $RAUC_{\tau,ss,C/NC}$ を表す。

C/NC：キラル/非キラル比；RI：腎機能障害；HV：健康被験者

引用元：［CTD 5.3.3.3-02_1305-0024 試験_c41893590_Tables 15.6.3: 2；CTD 5.3.3.3-03_1305-0025 試験_c43226517_Table 15.6.3.2: 1；CTD 5.3.1.1-02_1305-0028 試験_c40013550_Table 15.6.3.2: 1；CTD 5.3.1.1-03_1305-0030 試験_c41643191_Table 15.6.2: 2；CTD 5.3.3.4-02_1305-0033 試験_c40607236_Tables 15.6.2.1: 5～15.6.2.1:6；CTD 5.3.3.3-05_1305-0038 試験_c43837553_Table 15.6.3: 1］

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

3.1.3 ネランドミラストの代謝物の薬物動態

3.1.3.1 代謝物 BI 764333 の薬物動態

1305-0011 試験では，代謝物 BI 764333 が 12 mg bid 反復投与後（定常状態）の唯一のネランドミラストの主要代謝物として同定された（3.1.1.1 項）。BI 764333 は定常状態で総薬物関連物質の 12.5%を占める。定常状態での代謝物 BI 764333 の AUC は親化合物の AUC（キラル分離できない分析法に基づく）の 17%である。健康被験者（1305-0015 試験及び 1305-0016 試験），腎機能障害を有する被験者（1305-0025 試験）及び肝機能障害を有する被験者（1305-0027 試験）に単回投与後のこの主要代謝物の PK 特性を評価した。健康被験者にネランドミラスト 12 mg を bid 投与後（1305-0011 試験）及び AF による基礎治療を受けていない IPF 患者にネランドミラスト 18 mg を bid 投与後（1305-0012 試験）（定常状態）の BI 764333 の PK も検討した。

ネランドミラストの投与後，BI 764333 の血漿中濃度は投与約 4 時間後に最高濃度に到達し，その後親化合物に比べて緩やかに減衰した（図 2.3.5: 2）。ネランドミラストを単回投与後の BI 764333 の曝露量は親化合物と比べてはるかに低く，BI 764333 の C_{max} はネランドミラスト（キラル分離できない分析法に基づく）の C_{max} の 2%～4%であった（表 3.1.3.1: 1）。BI 764333 の $t_{1/2}$（33.2 時間）は親化合物の $t_{1/2}$ より長かった。BI 764333 の曝露量は腎機能障害（中等度又は高度）を有する被験者では高く，代謝物/親化合物比は高度の腎機能障害を有する被験者の方がわずかに高かった（1305-0025 試験，2.3.8 項）。一方，BI 764333 の曝露量は，対応する対照被験者と比べて，Child-Pugh A の被験者では高かったが，Child-Pugh B の被験者では低く（1305-0027 試験，2.3.10 項），代謝物/親化合物比も同様の傾向であった。1305-0015 試験において強い CYP3A 阻害剤（イトラコナゾール）と併用投与したとき，血漿中の代謝物 BI 764333 は検出不能であったことから，BI 764333 は CYP3A を介して生成されることが確認された。

1305-0016 試験及び 1305-0025 試験では，血漿試料に加え，尿試料中の BI 764333 の濃度も測定した。BI 764333 の尿中排泄率は約 1%であり（表 3.1.3.1: 1），腎機能障害を有する被験者ではより低かった。

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

表 3.1.3.1: 1　健康被験者にネランドミラスト 6 mg 又は 18 mg を単回経口投与後の代謝物 BI 764333 の PK パラメータの要約（1305-0015 試験及び 1305-0016 試験）

	Trial 1305-0015 (reference) 6 mg nerandomilast *fasted*			**Trial 1305-0016** 18 mg nerandomilast (C-14) *fasted*		
	N	gMean	gCV (%)	N	gMean	gCV (%)
$AUC_{0-\infty}$ [nmol·h/L]	-[2]	-[2]	-[2]	5	827	22.2
AUC_{0-tz} [nmol·h/L]	16	182	150	6	672	32.9
C_{max} [nmol/L]	16	4.72	41.6	6	13.0	29.2
t_{max} [h][1]	16	3.50	(2.00-8.00)	6	4.00	(2.00-12.0)
$t_{1/2}$ [h]	-[2]	-[2]	-[2]	5	33.2	46.1
$RAUC_{0-tz,M/P}$	-	-	-	6	0.236	23.9
$RC_{max,M/P}$	16	0.0372	29.4	6	0.0239	17.4
$CL_{R,0-96}$ [mL/min]	-	-	-	6	10.0	27.5
fe_{0-96} [%]	-	-	-	6	1.02	37.1

1　t_{max} については，中央値及び範囲（最小値 - 最大値）を記載
2　$\%AUC_{tz-\infty}$が 20%を超えているため，記載せず
注：表中の値は，キラル分離できない分析法による結果を示している。
M/P：代謝物/親化合物（すなわち，BI 764333/ネランドミラスト［キラル分離できない分析法で測定］）
引用元：［CTD 5.3.3.4-01_1305-0015 試験_c24902949_Tables 15.6.3:4 and 15.6.3: 6；CTD 5.3.3.1-04_1305-0016 試験_c36151567_Tables 15.6.2: 1 and 15.6.2: 3］

bid 反復投与で定常状態に到達後，BI 764333 の累積は親化合物に比べて高かった（1305-0011 試験及び 1305-0012 試験での AUC 及び C_{max} に基づく累積係数：8.5～12，表 3.1.3.1: 2）。しかし，定常状態での BI 764333 の全身曝露量は，ネランドミラスト（キラル分離できない分析法に基づく）の曝露量よりはかなり低かった。定常状態での $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ の代謝物/親化合物比はそれぞれ最大でも 0.17 及び 0.15 であった（1305-0011 試験及び 1305-0012 試験，表 3.1.3.1: 2）。定常状態での BI 764333 の半減期は単回投与と同程度であった。1305-0011 試験の代謝物プロファイリングの結果に基づくと，BI 764333 は定常状態で総薬物関連物質の 12.5%を占めた。

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

表 3.1.3.1: 2　健康被験者にネランドミラスト 12 mg を単回及び bid 反復経口投与したとき（N=8）及び AF による治療を受けていない IPF 患者にネランドミラスト 18 mg を bid 反復投与したとき（N=10）の代謝物 BI 764333 の PK パラメータの要約

After first dose	**1305-0011** *12 mg bid fed HVs* (N=8)		**1305-0012** *18 mg bid fed IPF pts* (N=10)		***At steady state***	**1305-0011** *12 mg bid fed HVs* (N=8)		**1305-0012** *18 mg bid fed IPF pts* (N=10)	
	gMean	gCV (%)	gMean	gCV (%)		gMean	gCV (%)	gMean	gCV (%)
$AUC_{\tau,1}$ [nmol·h/L]	32.3	45.4	46.4	61.5	$AUC_{\tau,ss}$ [nmol·h/L]	401	46.6	536	72.9
$AUC_{0\text{-}tz}$ [nmol·h/L]	159	57.5	-	-	$C_{min,ss}$ [nmol/L]	27.9	50.5	40.1	86.4
C_{max} [nmol/L]	4.51	49.2	6.07	70.9	$C_{max,ss}$ [nmol/L]	38.7	45.9	68.7	100
t_{max} [h][1]	18.0	(12.0-47.9)	10.1	(4.42-12.2)	$t_{max,ss}$ [h][1]	5.00	(0.250-12.0)	4.06	(0.00-8.00)
$RC_{max,M/P}$	0.0197	63.2	0.0219	95.7	$RC_{max,ss,M/P}$	0.111	42.7	0.150	94.3
$RAUC_{\tau,M/P}$	-	-	0.0233	73.7	$RAUC_{\tau,ss,M/P}$	0.174	40.8	0.162	71.8
$RAUC_{0\text{-}tz,M/P}$	0.0793	59.8	-	-	$t_{1/2,ss}$ [h]	37.6	33.2	-	-
					$R_{A,AUC}$	12.4	34.5	11.1	51.9
					$R_{A,Cmax}$	8.59	38.0	11.3	70.2

1　t_{max} 及び $t_{max,ss}$ については，中央値及び範囲（最小値 - 最大値）を記載
注：表中の値は，キラル分離できない分析法による結果を示している。
M/P：代謝物/親化合物（すなわち，BI 764333/ネランドミラスト［キラル分離できない分析法で測定］）
1305-0012 試験では，BI 764333 の $AUC_{\tau,ss}$，$R_{A,AUC\tau}$ 及び $RAUC_{\tau,ss,M/P}$ は N=9
引用元：［CTD 5.3.3.1-03_1305-0011 試験_c22991937_Table 15.6.2.1.2: 3；CTD 5.3.3.2-01_1305-0012 試験_c25085412_Table 15.6.2.1: 2］

3.1.3.2　代謝物 *S*-エナンチオマーの薬物動態

ネランドミラストは薬理学的に不活性な *S*-エナンチオマーへの代謝的キラル反転を受けるため，ネランドミラストの *S*-エナンチオマーは微量代謝物としても同定された。*S*-エナンチオマーは総薬物関連物質の最大 3%を占める（3.1.2 項）。定常状態での *S*-エナンチオマーの AUC は，親化合物の 12.5%である。

1305-0024 試験，1305-0030 試験及び 1305-0038 試験においてネランドミラストを単回経口投与後並びに 1305-0033 試験においてネランドミラストを bid 反復経口投与後（定常状態）の *S*-エナンチオマーの PK 特性を検討した。

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

全体として, *S*-エナンチオマーの曝露量はネランドミラストと比べてかなり低かった（表 3.1.3.2: 1）。ネランドミラストの単回投与後，*S*-エナンチオマーの血漿中濃度は徐々に増加し，投与約 24～36 時間後に最高濃度に到達した（図 6.2: 10 及び図 6.2: 14）。*S*-エナンチオマーの血漿中濃度（gMean）の経時的プロファイルは，投与 36 時間後から，キラル分離できない分析法で測定したネランドミラストの消失相とほぼ平行になった（図 6.2: 14）。*S*-エナンチオマーの C_{max} はネランドミラストの 2%未満であり，信頼できる $AUC_{0-\infty}$が評価可能であった被験者は極めて限られた数であった。*S*-エナンチオマーの半減期は約 21~27 時間であり，親化合物の半減期（10～17 時間）より長かった。

表 3.1.3.2: 1　ネランドミラストを単回経口投与後の S-エナンチオマーの PK パラメータの比較

	Trial 1305-0030 (absolute BA, N=8)[2]		Trial 1305-0024 (Chinese PK, N=12/group)[3]				Trial 1305-0038 (Japanese PK, N=6/group)[4]			
	18 mg single dose		9 mg single dose		18 mg single dose		9 mg single dose		18 mg single dose	
	gMean	gCV (%)	gMean	gCV (%)	gMean	gCV (%)	gMean	gCV (%)	gMean	gCV (%)
$AUC_{0-\infty}$ [nmol·h/L]	472	54.5	-	-	497	52.5	-	-	305	13.7
$AUC_{0-\infty,norm}$ [nmol·h/L/mg]	26.2	54.5	-	-	27.6	52.5	-	-	17.0	13.7
C_{max} [nmol/L]	8.14	40.5	2.77	68.3	5.43	76.5	2.55	56.0	3.45	101
$C_{max,norm}$ [nmol/L/mg]	0.452	40.5	0.308	68.3	0.301	76.5	0.284	56.0	0.191	101
t_{max} [h][1]	30.0	(16.0-36.0)	24.0	(24.0-48.0)	24.0	(24.0-48.0)	36.0	(24.0-48.0)	24.0	(24.0-48.0)
$t_{1/2}$ [h]	23.3	39.8	-	-	27.1	63.8	-	-	20.8	22.7
$RAUC_{0-\infty,M/P}$	0.219	39.4	-	-	0.145	64.4	-	-	0.0674	13.2
$RC_{max,M/P}$	0.0184	60.3	0.00850	75.9	0.00923	71.5	0.00561	61.6	0.00549	31.9

1　t_{max} 及び $t_{max,ss}$ については，中央値及び範囲（最小値 - 最大値）を記載
2　1305-0030 試験の 2 名については，信頼できる $t_{1/2}$，$AUC_{0-\infty}$及び $AUC_{0-\infty,norm}$ の結果は得られなかった。
3　1305-0024 試験の 9 mg の 8 名及び 18 mg 群の 4 名については，信頼できる $t_{1/2}$，$AUC_{0-\infty}$及び $AUC_{0-\infty,norm}$ の結果は得られなかった。
4　1305-0038 試験の 9 mg の 5 名及び 18 mg 群の 3 名については，信頼できる $t_{1/2}$，$AUC_{0-\infty}$及び $AUC_{0-\infty,norm}$ の結果は得られなかった。
M/P：*S*-エナンチオマー/ネランドミラスト
引用元：［CTD 5.3.1.1-03_1305-0030 試験_c41643191_Table 15.6.2: 3；CTD 5.3.3.3-02_1305-0024 試験_c41893590_Tables 15.6.3: 3 and 15.6.3: 9；CTD 5.3.3.3-05_1305-0038 試験_c43837553_Tables 15.6.3: 3 and 15.6.3: 9］

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

ネランドミラスト 18 mg を bid 経口投与後の定常状態での *S*-エナンチオマーの累積係数は，ネランドミラストの累積係数よりはるかに高い（C_{max} の累積係数：8.21，表 3.1.3.2: 2）。定量可能濃度が限られていたため，*S*-エナンチオマーの AUC_{0-12} は算出できず，AUC の累積係数を求めることはできなかった。*S*-エナンチオマーの定常状態での $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ の M/P（*S*-エナンチオマー/ネランドミラスト）は，それぞれ 7.15%及び 12.5%であった（表 3.1.3.2: 2）。

表 3.1.3.2: 2　ネランドミラスト 18 mg を bid 反復経口投与後の *S*-エナンチオマーの PK パラメータ（定常状態）（1305-0033 試験）（N=15）

	$AUC_{\tau,ss}$ [nmol·h/L]	$C_{max,ss}$ [nmol/L]	$C_{min,ss}$ [nmol/L]	$t_{max,ss}$ [h][1]	$t_{1/2,ss}$ [h]	$R_{A,Cmax}$	$RAUC_{\tau,ss,M/P}$	$RC_{max,ss,M/P}$
gMean	305	31.2	21.4	2.00	21.2	8.21	0.125	0.0715
gCV (%)	72.6	70.7	75.2	(0-12.0)	33.1	49.6	59.1	61.4

1　$t_{max,ss}$ については，中央値及び範囲（最小値 - 最大値）を記載
M/P：代謝物/親化合物（すなわち，S-エナンチオマー/ネランドミラスト）
引用元：［CTD 5.3.3.4-02_1305-0033 試験_c40607236_Table 15.6.2.1:8］

3.1.3.3　代謝物 BI 764334 の薬物動態

BI 764334 は微量代謝物であり，BI 764334 の AUC は，ネランドミラストの単回投与では親化合物の 1.8%, 反復投与では親化合物の 1.6%であった。hADME 試験においてネランドミラスト（[^{14}C]標識ネランドミラストを含む）18 mg を単回投与後，BI 764334 は，総薬物関連物質の 0.6%を占めた。

代謝物 BI 764334 の推定構造は，ネランドミラストのキラル反転に関与する中間代謝構造であると考えられる（3.1.2 項）。hADME 試験（1305-0016 試験）においてネランドミラスト（[^{14}C]標識ネランドミラストを含む）18 mg を単回投与後及び健康被験者にネランドミラスト 12 mg を bid 反復投与後（定常状態）（1305-0011 試験）の BI 764334 の PK を検討した。

ネランドミラストを単回投与後の BI 764334 の血漿中濃度は，ネランドミラストよりもかなり低く，ほとんどの被験者において，投与 12～36 時間後の間のみ定量可能であった（図 2.3.5: 2）。終末相での BI 764334 の濃度の減衰は親化合物に比べて緩徐であった。単回投与後，PK 用試料の BI 764334 の濃度は定量限界未満であったため，信頼できる BI 764334 の $t_{1/2}$ の結果は得られなかった。BI 764334 の尿中排泄率は極めて低かった（0.001%未満）。

定常状態での AUC 及び C_{max} の代謝物/親化合物比は，それぞれ 0.0157 及び 0.0133 であった（1305-0011 試験，表 3.1.3.3: 1）。冷凍保管中の BI 764334 が不安定である可能性（すなわち，最大で約 2 倍の過小評価）を考慮しても，BI 764334 の曝露量は依然として低かった（親化合物の AUC の 4%未満）。$t_{1/2,ss}$ の gMean は 41.2 時間であり，BI 764333 及び親化合物よりも長かった。

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

表 3.1.3.3: 1　健康被験者にネランドミラスト 12 mg を単回及び bid 反復経口投与したとき（N=8）及びネランドミラスト 18 mg を単回投与したとき（N=6）の代謝物 BI 764334 の PK パラメータの要約

After first dose	**1305-0011** *12 mg bid fed* (N=8)			**1305-0016** *18 mg fasted* (N=6)			***At steady state***	**1305-0011** *12 mg bid fed* (N=8)		
	N	gMean	gCV (%)	N	gMean	gCV (%)		N	gMean	gCV (%)
$AUC_{\tau,1}$ [nmol·h/L]	6	1.85	76.0	4	5.88	192	$AUC_{\tau,ss}$ [nmol·h/L]	8	36.2	24.7
$AUC_{0\text{-}tz}$ [nmol·h/L]	7	26.2	40.3	4	55.3	146	$C_{min,ss}$ [nmol/L]	8	2.04	33.5
C_{max} [nmol/L]	7	1.01	30.4	4	2.02	79.1	$C_{max,ss}$ [nmol/L]	8	4.63	14.9
t_{max} [h][1]	7	24.0	(12.0-47.9)	4	18.0	(12.0-36.0)	$t_{max,ss}$ [h][1]	8	0.250	(0.250-12.0)
$RC_{max,M/P}$	7	0.00446	39.3	4	0.00355	86.0	$RC_{max,ss,M/P}$	8	0.0133	16.5
$RAUC_{0\text{-}tz,M/P}$	7	0.0133	39.0	4	0.0175	157	$RAUC_{\tau,ss,M/P}$	8	0.0157	23.8
$fe_{0\text{-}96}$ [%]	-	-	-	5	0.000884	58.9	$t_{1/2,ss}$ [h]	8	41.2	45.4
							$R_{A,AUC}$	6	21.2	88.4
							$R_{A,Cmax}$	7	4.61	27.3

1　t_{max} 及び $t_{max,ss}$ については，中央値及び範囲（最小値 - 最大値）を記載
引用元：［CTD 5.3.3.1-03_1305-0011 試験_c22991937_Table 15.6.2.1.2: 4；CTD 5.3.3.1-04_1305-0016 試験_c36151567_Tables 15.6.2: 1 and 15.6.2: 3］

3.1.4　ネランドミラストの PK に影響を及ぼす内因性及び外因性要因

母集団 PK 解析については，3.3 を参照。

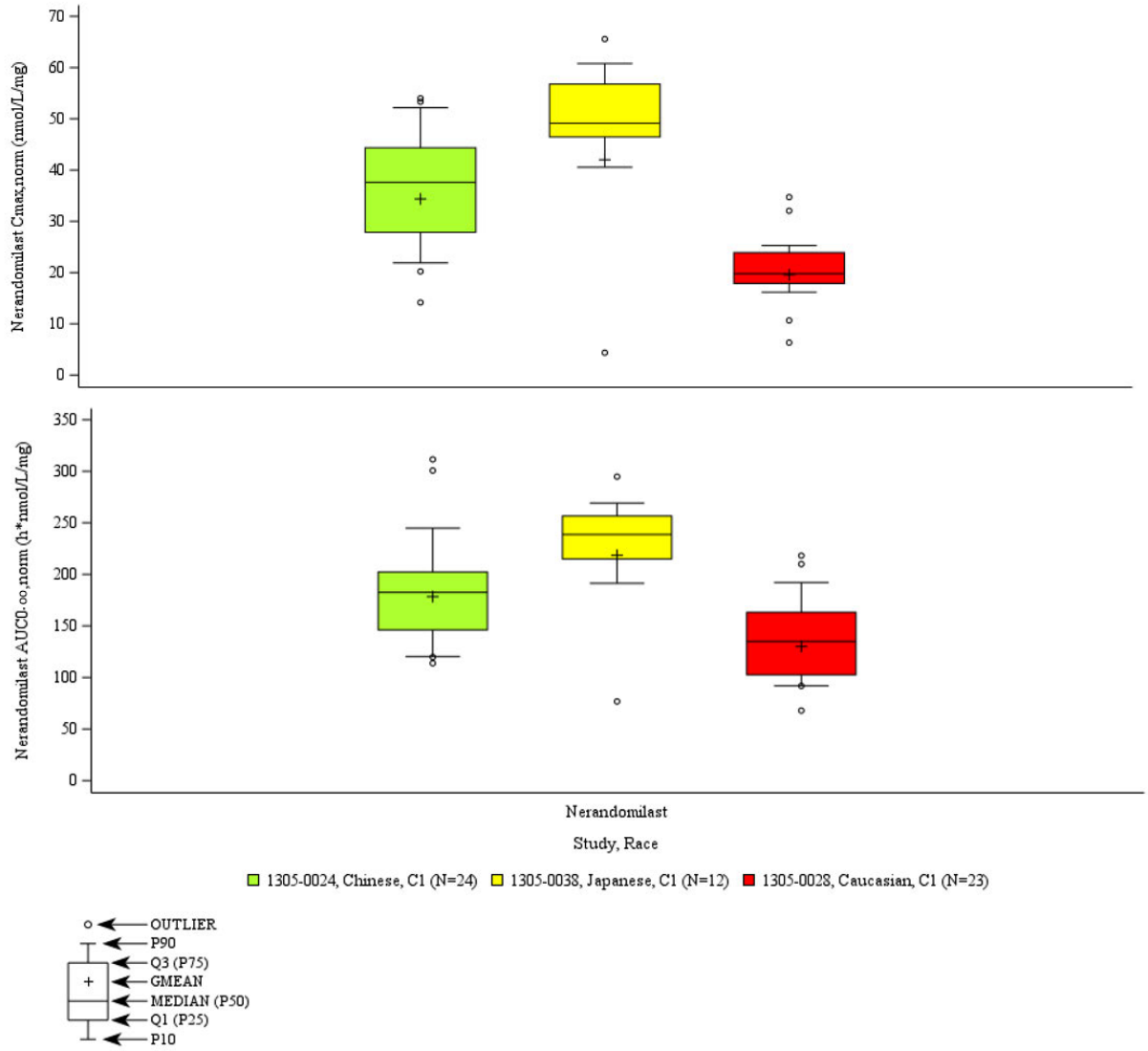
3.1.4.1　人種

中国人を対象とした PK 試験 1 件（1305-0024 試験，2.3.7 項）及び日本人を対象とした PK 試験 2 件（1305-0017 試験，2.3.6 項；1305-0038 試験，2.3.13 項）において，PK 用血液検体の頻回採血を実施し，中国人及び日本人健康被験者に単回投与後のネランドミラストの PK 特性を評価した。日本人を対象とした PK 試験 2 件のうち 1 件（1305-0017 試験）は初期開発段階で実施し，キラル分離できない分析法のみを用いて測定した。したがって，本試験の結果は，キラル分離可能な分析法で測定したデータに基づくアジア人と白人の曝露量の直接比較には用いなかった。

中国人（1305-0024 試験）及び日本人（1305-0038 試験）被験者にネランドミラスト 9 及び 18 mg を単回経口投与後のネランドミラストの PK を，白人被験者（1305-0028 試験）の PK と比較した。この人種間比較では，すべての被験者に C1 製剤を投与した。アジア人を対象とした両試験では，投与量補正後の C_{max} 及び AUC 値が両用量群間で同程度の範囲であったため，投与量補正後の曝

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

露量パラメータを人種間比較に用いた。その結果，アジア人（中国人及び日本人）被験者での投与量補正後の曝露量は，白人被験者に比べて高かった（図 3.1.4.1: 1）。



引用元：［CTD 5.3.5.3-01_c44620760_Figures 5.2.4.5 and 5.2.4.6］
C1：C1 製剤

図 3.1.4.1: 1　白人及びアジア人（日本人及び中国人）健康被験者にネランドミラスト（9 mg 又は 18 mg）を単回経口投与後のネランドミラストの投与量補正後の C_{max}（上図）及び $AUC_{0-\infty}$（下図）

中国人被験者に C1 製剤としてネランドミラスト 18 mg を単回投与後のネランドミラストの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は，白人被験者のそれぞれ 1.4 倍及び 1.7 倍であった（表 3.1.4.1: 1）。同様に，日本人被験者のネランドミラストの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は，白人被験者のそれぞれ 1.6 倍及び 1.8 倍であった。他の PK パラメータについては，アジア人被験者では白人被験者と比べて，$t_{1/2}$ はわずかに短い傾向にあり，CL/F は遅く，V_z/F は小さい傾向にあった。

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

表 3.1.4.1: 1　白人被験者（1305-0028 試験）及びアジア人被験者（1305-0024 試験及び 1305-0038 試験）にネランドミラスト 18 mg（C1 製剤）を単回経口投与後のネランドミラストの PK パラメータの要約

	Trial 1305-0028 Caucasian (N=23)		Trial 1305-0024 Chinese (N=12)		Trial 1305-0038 Japanese (N=6)	
	gMean	gCV (%)	gMean	gCV (%)	gMean	gCV (%)
$AUC_{0\text{-}tz}$ [nmol·h/L]	2310	29.6	3240	34.0	3730	53.0
$AUC_{0\text{-}\infty}$ [nmol·h/L]	2340	30.0	3270	33.9	3740	52.8
C_{max} [nmol/L]	352	35.4	587	40.1	628	138
t_{max} [h][1]	1.25	(0.75-3.00)	1.25	(0.500-2.50)	0.750	(0.500-4.00)
$t_{1/2}$ [h]	16.7	124	11.4	75.7	10.2	24.0
CL/F [mL/min]	285	30.0	204	33.9	179	52.8
V_z/F [L]	413	112	201	70.6	157	53.1

1　t_{max} は，中央値及び範囲（最小値 最大値）を記載

引用元：［CTD 5.3.1.1-02_1305-0028 試験_c40013550-02_Table 15.6.2: 2；CTD 5.3.3.3-02_1305-0024 試験_c41893590_Tables 15.6.3: 2 and 15.6.3: 8；CTD 5.3.3.3-05_1305-0038 試験_c43837553_Tables 15.6.3: 1 and 15.6.3: 7］

開発初期段階で実施した 1305-0017 試験では，日本人健康被験者にネランドミラスト 12 mg 又は 24 mg を TF I 製剤として単回経口投与後のネランドミラストの PK を検討した（1305-0017 試験）。この試験では，PK 用血液検体をキラル分離できない分析法で測定した。ネランドミラストを TF I 製剤として投与し，キラル分離できない分析法で測定した場合の日本人被験者と白人被験者の曝露量の差は，ネランドミラストを C1 製剤として投与し，キラル分離可能な分析法で測定したときと極めて類似していた（図 6.2: 16）。日本人被験者にネランドミラスト 24 mg を TF I 製剤として空腹時単回経口投与したとき（1305-0017 試験）のネランドミラストの $AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} は，白人被験者（1305-0020 試験［CTD 2.7.1_2.1 項］）のそれぞれ 1.4 倍及び 1.8 倍であった。

第 II 相及び第 III 相試験での PK 用試料のスパースサンプリングによるサブグループ解析においても，ネランドミラストの血漿中濃度に対する人種の影響を探索した。第 II 相試験（1305-0013 試験，2.4.2 項）では，ネランドミラストの投与前及び投与後血漿中濃度はアジア人患者の方がわずかに高い傾向があるが，各アジア人サブグループの被験者数が限られていたため，この差はアジア人サブグループを通じて明確なものではなかった。

IPF 患者及び PPF 患者を対象とした第 III 相試験の人種間でも，定常状態でのトラフ血漿中濃度に基づくネランドミラストの曝露量を比較した。IPF 患者（1305-0014 試験，2.4.3 項）では，アジア人患者のネランドミラストのトラフ血漿中濃度が，白人患者と比べて，9 mg bid 群で約 47%，18 mg bid 群で約 41%高かった。PPF 患者（1305-0023 試験，2.4.4 項）では，アジア人患者のネラ

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

ンドミラストのトラフ血漿中濃度が白人と比べて，9 mg bid 群で約 43%，18 mg bid 群で約 10%高かった。

さらに，popPK 解析での共変量解析においても，ネランドミラストの曝露量に対する人種の影響を評価した。中国人及び日本人という要因は，平均して体重が低いことを考慮にいれた上でもなお，popPK モデルにおいて，CL/F と V_2/F の両方に影響を及ぼす共変量として組み込まれ，ネランドミラストの $C_{min,ss}$ は中国人及び日本人にて，中国人/日本人以外に比べて，それぞれ約 40%及び 35%高くなると予想された。ただし，この曝露量の差は臨床的に意味があるとは考えられなかった（有効性及び安全性に関する曝露 - 反応関係の詳細は 3.4 項を参照）。

アメリカインディアン又はアラスカ先住民及び黒人又はアフリカ系アメリカ人の被験者数はごく少数であったため，これらのサブグループの PK に関する情報は，意義のある解釈をするには不十分であった。

3.1.4.2 ヒスパニック系対ヒスパニック系以外

第 III 相試験（1305-0014 試験［2.4.3 項］及び 1305-0023 試験［2.4.4 項］）では，ヒスパニック系/ラテン系患者とヒスパニック系/ラテン系以外の患者の間で，ネランドミラストのトラフ血漿中濃度は同程度であった。

3.1.4.3 性別

第 III 相試験（1305-0014 試験［2.4.3 項］及び 1305-0023 試験［2.4.4 項］）では，男女間で，ネランドミラストのトラフ血漿中濃度は同程度であった。性別は，popPK モデルにおいて，ネランドミラストの V_2/F に影響を及ぼす共変量として特定された。全体として，ネランドミラストの $C_{max,ss}$ の予測値は，女性被験者の方が男性被験者よりわずかに高く，$C_{min,ss}$ はわずかに低かった。ただし，この差は臨床的に意味があるとは考えられなかった。

3.1.4.4 体重

IPF 患者を対象とした第 III 相試験（1305-0014 試験，2.4.3 項）から，体重が低い（65 kg 未満）患者は高い患者（65 kg 以上）と比べてネランドミラストの定常状態でのトラフ血漿中濃度がわずかに（16%～20%）高くなる傾向が認められた。PPF 患者を対象とした 1305-0023 試験（2.4.4 項）でも，9 mg 群では同様の傾向が認められ，体重が低い患者（65 kg 未満）は高い患者（65 kg 以上）と比べてネランドミラストのトラフ血漿中濃度が約 26%高かった。ただし 1305-0023 試験の PPF 患者の 18 mg bid 群では，両体重群でネランドミラストのトラフ血漿中濃度は同程度（0.96 倍）であった。PopPK モデルには，クリアランス及び分布容積のすべてのパラメータに体重の効果をアロメトリックスケーリングとして組み込んだ。

全体として，ネランドミラストの曝露量は，体重と逆の相関を示し，体重が低い被験者ほど曝露量が高く，体重が重い被験者ほど曝露量が低かった（例：体重 60 kg の患者は 70 kg の患者と比

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

べて，$C_{min,ss}$ が 9%高いと予測）。検討した体重範囲では，体重による曝露量の差は，臨床的に意味があるとは考えられなかった。

3.1.4.5 年齢

第 III 相試験の IPF 患者では，9 mg bid 群，18 mg bid 群ともに，高齢者（65 歳以上）と高齢者以外（65 歳未満）でネランドミラストのトラフ血漿中濃度は同程度であった（1305-0014 試験，2.4.3 項）。一方，第 III 相試験の PPF 患者では，9 mg bid 群では，高齢者（65 歳以上）と高齢者以外（65 歳未満）でネランドミラストのトラフ血漿中濃度は同程度であったが，18 mg bid 群では，高齢者（65 歳以上）は高齢者以外（65 歳未満）と比べて，ネランドミラストのトラフ血漿中濃度がわずかに（約 1.31 倍）高かった（1305-0023 試験，2.4.4 項）。年齢は，popPK モデルでも評価したが，意義のある共変量として特定はされなかった。

3.1.4.6 腎機能障害

腎機能障害患者を対象とする治験において，ネランドミラスト 18 mg を単回投与後のネランドミラストの PK に対する腎機能障害（CKD-EPI による eGFR に基づく）の影響を評価した（1305-0025 試験，2.3.8 項）。中等度の腎機能障害（eGFR：30～59 mL/min/1.73 m^2）を有する被験者は，マッチさせた腎機能が正常な健康被験者（eGFR：90 mL/min/1.73 m^2 以上）と比べて，C_{max} は同程度（3%低い）であったが，AUC は 37%高かった。高度の腎機能障害（eGFR：15～29 mL/min/1.73 m^2）を有する被験者は，マッチさせた腎機能が正常な健康被験者と比べて，C_{max} は 14%低かったが，AUC は 29%高かった。eGFR が 15 mL/min/1.73 m^2 未満の被験者では，ネランドミラストの曝露量に対する腎機能障害の影響は評価していない。

この腎機能障害患者を対象とした治験の結果は，約 76%の IPF 患者の eGFR 値が 90 mL/min/1.73 m^2 未満であった 1305-0013 試験（第 II 相）の所見と一致していた（1305-0013 試験，2.4.2 項）。ただし，1305-0013 試験（第 II 相）には，eGFR が 45 mL/min/1.73 m^2 超（CDK-EPI 式による）の IPF 患者のみを組み入れた。軽度及び中等度の腎機能障害を有する患者では，腎機能が正常な IPF 患者と比べて，ネランドミラスト（キラル分離できない分析法に基づく）の血漿中濃度が高い傾向がわずかにみられたが，全体的に，腎機能が異なる患者を通じて個別値の分布はほぼ重なっていた（表 2.4.2: 1 及び図 6.2: 17）。

IPF 患者を対象とした 1305-0014 試験（第 III 相）及び PPF 患者を対象とした 1305-0023 試験（第 III 相）では，腎機能障害被験者の新規データに基づき，eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 超（CKD-EPI 式による）の患者も組み入れた。1305-0014 試験及び 1305-0023 試験での探索的サブグループ解析の結果から，中等度の腎機能障害を有する IPF 患者又は PPF 患者は腎機能が正常な IPF 患者又は PPF 患者と比べて，定常状態でのトラフ血漿中濃度が，9 mg bid 群は 24%～36%，18 mg bid 群は 35%～56%高いことが示された（表 2.4.3: 1 及び表 2.4.4: 1）。一方，軽度の腎機能障害を有する IPF 患者と腎機能が正常な IPF 患者とでは，ネランドミラストのトラフ血漿中濃度は同程度であった。

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

全体的に，定常状態での曝露量は，腎機能が異なる患者を通じて大幅に重なっていた（表 2.4.3: 1，表 2.4.4: 1，図 6.2: 18 及び図 6.2: 19）。

腎機能は popPK 解析でも評価し，CL/F に対する共変量として eGFR は指数 0.3 のべき関数を用いて組み込まれた（基準値は 84.3 mL/min/1.73 m^2 であり，例えば，eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 の患者では eGFR が 84.3 mL/min/1.73 m^2 の基準患者と比べて $C_{min,ss}$ が 24%増加する）。腎機能の低下に伴う各曝露量の増加は，臨床的に意味があるとは考えられなかった。

上記のデータに基づくと，軽度，中等度及び高度（透析非実施）の腎機能障害を有する患者に対する用量調整は不要である。末期腎不全（eGFR：15 mL/min/1.73 m^2 未満）患者については，曝露量に対する影響を検討していないため，ネランドミラストの使用は推奨しない。

3.1.4.7 肝機能障害

肝機能障害患者を対象とする試験（1305-0027 試験，2.3.10 項）において，ネランドミラスト 18 mg を単回投与後のネランドミラストの PK に対する肝機能障害の影響を評価した。軽度の肝機能障害（Child-Pugh A）を有する被験者は，肝機能が正常な健康被験者と比べて，ネランドミラストの AUC は同程度（5%高い），C_{max} は約 17%低かった。中等度の肝機能障害（Child-Pugh B）を有する被験者は，肝機能が正常な健康被験者と比べて，ネランドミラストの AUC は約 31%高く，C_{max} は 31%低かった。高度の肝機能障害（Child-Pugh C）を有する被験者ではネランドミラストの曝露量に対する影響を検討していない。

第 II 相及び III 相試験では，肝機能障害（基礎疾患として慢性肝臓病 Child Pugh A，B 又は C の肝機能障害）を有する患者は除外した。ネランドミラストの PK に対する AST，ALT 及びビリルビンの影響を popPK 解析でさらに評価した。ALT 及び AST は，PK モデルパラメータのいずれにも影響を及ぼさなかった。ビリルビンは，CL/F の軽微な減少をもたらしたが，臨床的に意味があるとはみなされなかった。

上記のデータに基づくと，軽度及び中等度の肝機能障害を有する患者に対する用量調整は不要である。高度の肝機能障害を有する患者については，曝露量に対する影響を検討していないため，当該患者に対してはネランドミラストの使用は推奨しない。

3.1.4.8 食事

ネランドミラストの曝露量に対する食事の影響は，3 つの治験で 3 種類の製剤（1305-0020 試験：TF I 製剤；1305-0028 試験：C1 製剤；1305-0039 試験：C2 製剤）を用いて評価した。詳細な結果は［CTD 2.7.1_3.2 項］に示す。高脂肪・高カロリー食の食後にネランドミラストを投与すると，空腹時投与と比べて，ネランドミラストの C_{max} はわずかに低下するが，AUC には影響はない

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

ことが，これら 3 件の食事の影響試験を通じて，一貫して示された。C_{max} のわずかな低下は臨床的に意味があるとは考えられない。

C1 製剤を用いた食事の影響試験である 1305-0028 試験の結果に基づき，1305-0014 試験及び 1305-0023 試験（第 III 相）では，患者は食事の有無に関係なくネランドミラストを服用できるものとした。C2 製剤を用いた食事の影響試験である 1305-0039 試験の結果及び 1305-014 試験及び 1305-0023 試験（第 III 相）で食事の有無に関係なくネランドミラストを服用できるものとしたことに基づき，ネランドミラストは食事に関する制限なしで服用することが推奨される。

また，ネランドミラストの錠剤の嚥下が困難な患者用に，代替投与法（水懸濁法）を *in vitro* で検討した（［CTD 3.2.P.2-01_Section 6］参照）結果，炭酸を含まない飲料水約 100 mL に本剤を懸濁させて服用することが可能であることを確認した。なお，本剤懸濁後は，微生物増殖の懸念がないように，2 時間以内の服用を推奨する。

3.1.5 薬物相互作用

3.1.5.1 ネランドミラストに対する他剤の影響（被相互作用薬としての影響）

In vitro 評価に基づくと，ネランドミラストは主に CYP3A によって代謝され，いくつかの UGT も代謝に寄与している（2.1.4 項）。また，ネランドミラストは P-gp の基質である。したがって，ネランドミラストの曝露量は，CYP3A 又は P-gp モジュレーターである薬剤の併用によって影響を受ける可能性はあると考えられた。一方，ネランドミラストの代謝には複数の UGT が関与しているため，UGT 活性を調整する薬剤の併用によって影響を受ける可能性は低い。

強い CYP3A 及び P-gp 阻害剤であるイトラコナゾールがネランドミラストの曝露量に及ぼす影響を検討する DDI 試験を実施した（1305-0015 試験，2.3.4 項）。ネランドミラストの曝露量に対するその他の DDI の影響の可能性は，第 II 相及び/又は第 III 相試験において，サブグループ解析及び popPK 共変量解析で評価している。

なお，薬理学的に活性なネランドミラストの代謝物はなかったため，代謝物が CYP の基質である可能性は評価しなかった。

3.1.5.1.1 CYP3A 阻害剤

健康被験者にネランドミラスト 6 mg を単回経口投与後のネランドミラストの PK に対する強い CYP3A 阻害剤であるイトラコナゾールの影響を検討した（1305-0015 試験，2.3.4 項）。イトラコナゾールはネランドミラスト（キラル分離できない分析法に基づく）の C_{max} を 1.3 倍，AUC を 2.2 倍に増加させた。イトラコナゾールは CYP3A と P-gp の両方の阻害剤であるため，このイトラコナゾールとの DDI 試験でのネランドミラストの血漿中曝露量の変化は，CYP3A 阻害に加えて，一部 P-gp 阻害にも起因すると考えられる。しかし，ネランドミラストの PK へのイトラコナゾール

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

の影響は，C_{max} よりも AUC に対して顕著であったことから，当該阻害作用は，主に，P-gp よりもむしろ CYP3A 阻害によるものであると考察される。なお，本結果での P-gp 阻害の寄与が限られているという考察は，ネランドミラストの経口投与後の絶対的バイオアベイラビリティが 73%と比較的高かったことによっても支持される。

このイトラコナゾールとの DDI 試験の結果に基づき，第 II 相及び III 相試験では強い CYP3A 阻害剤の併用を制限した。ネランドミラストの安全性及び有効性は 9 mg 及び 18 mg の両方で確認されており，ネランドミラスト 9 mg を強い CYP3A 阻害剤とともに投与したときに記載されるネランドミラストの曝露量は，ネランドミラスト 18 mg を単独で投与したときの曝露量と同程度であるため，ネランドミラストを強い CYP3A 阻害剤と併用するときの推奨用量は 9 mg としている。ネランドミラスト 18 mg を bid 投与したときの安全性は第 III 相試験で十分に示されているため，強い CYP3A 阻害剤の併用下でネランドミラスト 9 mg を bid 投与したときに生じる可能性のある曝露量の増加によって安全性に大きな懸念が生じることはない。

3.1.5.1.2 P-gp 阻害剤

ネランドミラストは P-gp の基質であるため，強い CYP3A 阻害剤かつ P-gp 阻害剤であるイトラコナゾールとの DDI 試験でのネランドミラストの血漿中曝露量の変化は，CYP3A 阻害に加えて，P-gp 阻害に起因する可能性がある（1305-0015 試験，2.3.4 項）。ただし，ネランドミラスト（キラル分離できない分析法に基づく）の C_{max} の増加はわずか 30%であり，P-gp 阻害による寄与は大きくないと考えられた。ネランドミラストの絶対的バイオアベイラビリティは 73%と比較的高いため，P-gp 阻害剤がネランドミラストの曝露量を増加させる可能性は限られている。3.1.5.1.1 項に示した通り，CYP3A と P-gp の同時阻害がある場合でも用量調整の必要はないと考えられ，P-gp 阻害のみによる曝露量の変化は，CYP3A と P-gp の同時阻害より小さいと考えられるため，P-gp 阻害剤に関する用量調整は不要である。

3.1.5.1.3 ニンテダニブ及びピルフェニドン

現在承認されている IPF 治療薬は，ニンテダニブ及びピルフェニドンである。一方，PPF 治療薬としてはニンテダニブのみが承認されている。ネランドミラストはこれらの現在利用可能な IPF 治療及び PPF 治療薬と併用される可能性があるため，ネランドミラストの曝露量に対するこれらの薬剤の潜在的な影響を，第 II 相及び III 相試験の PK データのサブグループ解析及び popPK 解析の共変量探索により検討した。

ニンテダニブ及びピルフェニドンの既知の ADME 特性に基づくと，ニンテダニブもピルフェニドンもネランドミラストの曝露量に影響を及ぼすとは考えられなかった。IPF 患者を対象とする第 II 相試験の探索的サブグループ解析の結果から，ネランドミラストの投与前及び投与後濃度（キラル分離できない分析法に基づく）はニンテダニブによる基礎治療を受けている患者と AF による基礎治療を受けていない患者で同程度であることが示された。これらの結果から，ニンテダニ

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

ブはネランドミラストの曝露量に影響を及ぼさないことが示唆された。しかし，同様の解析によって，ピルフェニドンによる基礎治療を受けている IPF 患者は，AF による治療を受けていない患者と比べて，ネランドミラストの血漿中濃度が 35%～50%低いことが示された（2.4.2 項）。第 II 相試験での被験者数が限られていることを考慮すると，ネランドミラストの曝露量に対するピルフェニドンの影響について，明確な結論を導くことはできなかった。第 III 相試験のトラフ血漿中濃度のサブグループ解析の結果は，第 II 相試験と一致していた。ニンテダニブによる基礎治療を受けている患者におけるネランドミラストのトラフ血漿中濃度は，IPF 患者集団（1305-0014 試験，2.4.3 項），PPF 患者集団（1305-0023 試験，2.4.4 項）ともに，非 AF 患者と同程度であった。一方で，ピルフェニドンによる基礎治療を受けている患者は，非 AF 患者と比べて，ネランドミラストのトラフ血漿中濃度が，9 mg bid 群では 55%，18 mg bid 群では 48%低かった（1305-0014 試験，2.4.3 項）。

これらの所見を，さらに popPK 解析によって検討した結果，ピルフェニドンによる基礎治療により，ネランドミラストの CL/F が 48%増加した。その結果，ネランドミラストの曝露量は，$AUC_{,ss}$，$C_{max,ss}$ 及び $C_{min,ss}$ がそれぞれ 39%，30%及び 48%減少すると予測された。

ピルフェニドンによる基礎治療を受けている 9 mg bid 群の IPF 患者に治療効果が認められなかった要因として，ピルフェニドンとネランドミラストとの間の薬物相互作用による可能性がある。ピルフェニドンの *in vitro* 薬物相互作用（DDI）試験［CTD 2.6.4_8.3 項］の結果から，ピルフェニドンは CYP3A に対して臨床的に意味のある誘導を起こす可能性があることが示唆された。したがって，ピルフェニドンによる基礎治療を受けている IPF 患者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 の誘導に起因する可能性が考えられた。以上より，ピルフェニドンによる基礎治療を受けている患者には，ネランドミラスト 18 mg bid の投与が必要である。

3.1.5.1.4 制酸薬（ARA）

ネランドミラストは pH 依存性の溶解性プロファイルを示し，溶解性は酸性 pH（pH：3 未満）から pH の上昇に伴い，低下する（詳細は［CTD 2.7.1_1.1 項］を参照）。第 III 相試験でのネランドミラストのトラフ血漿中濃度のサブグループ解析において，胃内 pH を上昇させる可能性のある併用薬（すなわち，ARA）がネランドミラストの曝露量に及ぼす潜在的な影響を探索した。ネランドミラストの定常状態におけるトラフ血漿中濃度は，IPF 患者集団（1305-0014 試験，2.4.3 項），PPF 患者集団（1305-0023 試験，2.4.4 項）ともに，治験中に ARA を服用した患者と服用しなかった患者の間で同程度であった。このことから，ARA に関するネランドミラストの用量調整は不要と考えられる。

3.1.5.1.5 CYP3A 誘導剤

CYP3A の誘導がネランドミラストの PK に与える影響を 2 件の DDI 試験で評価した（1305-0113 試験［2.3.14 項］，1305-0119 試験［2.3.15 項］）。中程度の CYP3A 誘導剤であるボセンタンと併

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

用することで，ネランドミラストの AUC は 41%，C_{max} は 15%減少し（2.3.14 項），強い CYP3A 誘導剤のカルバマゼピンと併用することで，ネランドミラストの AUC は 51%，C_{max} は 31%減少した（2.3.15 項）。

ピルフェニドンによる基礎治療を受けている IPF 患者においてネランドミラストのトラフ血漿中濃度が約 50%減少し，9 mg bid 群で十分な有効性が得られなかった（3.1.5.1.3 項）ことを考慮すると，強い又は中程度の CYP3A 誘導剤併用下でネランドミラスト 9 mg bid 投与時の曝露量は治療域を下回り，有効性を示さない可能性がある。したがって，強い又は中程度の CYP3A 誘導剤併用時のネランドミラストの推奨用量は 18 mg bid であり，9 mg bid に減量することは許容されない。

なお，強い及び中程度の CYP3A 誘導剤と比較して，弱い CYP3A 誘導剤がネランドミラストの PK に与える影響は軽微であると予想される。また，2 件の第 III 相試験（1305-0014 試験及び 1305-0023 試験）において，9 mg bid 群及び 18 mg bid 群ともに弱い CYP3A 誘導剤（コルチコステロイドなど）は広く併用されていた。ベースライン時に併用療法としてコルチコステロイド（ATC3 レベル；CORTICOSTEROIDS, PLAIN）を使用していた患者の割合は，1305-0014 試験ではプラセボ群 16.3%，9 mg bid 群 14.8%，18 mg bid 群 16.6%，1305-0023 試験ではプラセボ群 42.9%，9 mg bid 群 42.7%，18 mg bid 群 44.2%であった（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Table 15.1.4.3: 2］及び［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.1.4.3: 2］参照）。したがって，弱い CYP3A 誘導剤併用時にネランドミラストの用量を調整する必要はないと考える。

3.1.5.2 その他の薬剤に対するネランドミラストの作用（相互作用薬として作用）

ネランドミラストが相互作用薬として DDI を引き起こす可能性を *in vitro* で評価した（2.1.4 項，表 2.1.4: 1）。ネランドミラストの最大治療用量である 18 mg を bid 経口投与するとき，CYP3A4，CYP2C8，CYP2C9 及び CYP2C19 の臨床的に意味のある誘導が生じる可能性が考えられる。それ以外ではネランドミラストは，主要な P450 分子種の臨床的に意味のある阻害又は不活性化，並びに主要な UGT 及びトランスポーターの臨床的に意味のある阻害を示さないと考えられる。そこで，ネランドミラストによる *in vivo* での CYP3A 誘導の可能性を検討するために，CYP3A の典型基質であるミダゾラムを用いた臨床試験を実施した（1305-0033 試験，2.3.11 項）。さらに，現在利用可能な IPF 治療薬（ニンテダニブ及びピルフェニドン）に対するネランドミラストの影響を評価する別の DDI 試験も実施した（1305-0034 試験，2.3.12 項）。

ネランドミラストの代謝物で，定常状態での $AUC_{metabolite}$ が AUC_{parent} の 25%以上となるものはなかったため，「薬物相互作用試験」に関するガイドライン（医薬品規制調和国際会議［ICH］M12）（医薬薬審発 1127 第 2 号　令和 6 年 11 月 27 日）に従い，いずれの代謝物についても，*in vitro* での CYP，UGT 又はトランスポーター阻害の可能性の評価は実施しなかった。なお，定常状態での

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

主要代謝物 BI 764333 の AUC は親化合物の AUC（キラル分離できない分析法に基づく）の 17%である。

3.1.5.2.1 ミダゾラム

ネランドミラストによる CYP3A4，CYP2C8，CYP2C9 及び CYP2C19 誘導の可能性を検討するため，相互作用を受けやすい CYP3A 基質であるミダゾラムに対するネランドミラストの作用を評価するために DDI 試験を実施した（1305-0033 試験，2.3.11 項）。ネランドミラストと併用したときの定常状態でのミダゾラムの AUC の減少は 8%のみ，C_{max} の低下は 22%であり，ネランドミラストはミダゾラムの曝露量に意義のある影響を及ぼさなかった。相互作用を受けやすい CYP3A 基質であるミダゾラムの AUC に対するネランドミラストの影響は 20%（DDI ガイダンス［CTD 5.4-13_R23-1259］に基づく弱い CYP3A 誘導剤とみなすカットオフ値）未満であったため，ネランドミラストには CYP3A 誘導作用も阻害作用もないと考えられる。なお，ネランドミラストは，*in vitro* で CYP3A 阻害作用を示さないことを考慮すると，本試験で認められたミダゾラムに対するネランドミラストの最小限の影響に関して，ネランドミラストの CYP3A 誘導作用又は阻害作用の両方によって引き起こされた結果である可能性は除外できる。したがって，CYP3A によって代謝される経口避妊薬の全身曝露量にネランドミラストが影響を及ぼすとは考えられず，経口避妊薬との DDI 試験を実施する必要はない。また，ネランドミラスト及び主要代謝物による CYP3A 阻害の可能性が除外できること，ミダゾラムとの DDI 試験において CYP3A 誘導が認められなかったこと，CYP3A と CYP2C は共通の PXR 経路の活性化を介して誘導されることを考慮すると，ネランドミラストによる CYP2C 誘導の可能性を除外することができる。

3.1.5.2.2 ニンテダニブ及びピルフェニドン

現在承認されている IPF 治療薬は，ニンテダニブ及びピルフェニドンである。一方，PPF 治療薬としてはニンテダニブのみが承認されている。ネランドミラストはこれらの現在利用可能な IPF 及び PPF 治療薬と併用される可能性があるため，ニンテダニブ及びピルフェニドンの曝露量に対するネランドミラストの潜在的な影響を評価するために DDI 試験を実施した（1305-0034 試験，2.3.12 項）。ニンテダニブ又はピルフェニドンの ADME 特性に基づくと，ネランドミラストは，それらの曝露量に臨床的に意味のある変化をもたらすとは考えられない。ネランドミラスト 18 mg の bid 併用投与はピルフェニドンの曝露量（C_{max} 及び AUC）に影響を及ぼさなかった。同様に，ネランドミラスト 18 mg の bid 併用投与は，ニンテダニブの AUC には影響を及ぼさなかったが，C_{max} をわずかに（13%）低下させた。これらを総合すると，ネランドミラストの併用投与により，ピルフェニドン又はニンテダニブの曝露量に臨床的に意味のある影響は認められないと考えられた。

3.2 臨床薬力学

Thorough QT 試験 1305-0026 試験では，30 mg，48 mg 投与後，ネランドミラストによる QT 延長を示すシグナルは検出されなかった（2.3.9 項）。プラセボで補正した QTcF のベースラインか

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

らの平均変化量の最大値は 3.2 ms であり，90%CI の上限は，6 ms 未満（thorough QT 試験での QT 延長作用を示すカットオフ値である 10 ms 未満［CTD 5.4-12_R17-2903］）であった。したがって，ネランドミラストは 48 mg まで QT 延長作用を示さなかった。この用量での曝露量は，推奨用量である 18 mg bid での曝露量［$C_{max,ss}$］の推定値の約 2.2 倍であり，ネランドミラストの曝露量に影響を及ぼす可能性のある内因性又は外因性要因存在下での高臨床曝露量のシナリオを十分にカバーしている。

3.3 母集団 PK 解析

表題：特発性肺線維症（IPF）患者及び進行性肺線維症（PPF）患者を対象としたネランドミラストの母集団薬物動態及び曝露 - 反応解析

引用元：M5.3.3.5［CTD 5.3.3.5-01_206893_11768533］

目的：

本母集団 PK 解析の目的は，モデリング及びシミュレーションの手法を用いて，ネランドミラストの PK 特性の評価，ネランドミラストの曝露量に影響を及ぼす共変量の特定，及び構築したモデルを用いてネランドミラストの PK をシミュレーションすることであった。

方法：

1305-0024 試験，1305-0025 試験，1305-0028 試験，1305-0030 試験，1305-0033 試験，1305-0038 試験, 1305-0014 試験及び 1305-0023 試験で得られたデータに基づいて, popPK モデルを構築した。本解析に用いた方法は解析計画書にあらかじめ規定し，概要を記載した。1305-0023 試験のデータを取り入れる前に，以前のモデリングに基づいて popPK モデルを構築した。複数の治験からネランドミラスト，*S*-エナンチオマー及び *R*-エナンチオマーと *S*-エナンチオマーの混合物（キラル分離できない分析法を用いて測定）のデータが得られた。統合データ作成及び探索的にデータ解析した後に，非線形混合効果モデリングによってコンパートメントモデルを構築した。各種数値及び視覚的診断ツールを用いてモデル性能を評価した。PopPK モデルの最終化後，共変量がネランドミラストの PK に及ぼす影響を評価し，構築したモデルに基づき，ネランドミラストの PK をシミュレーションした。

結果：

ネランドミラスト及び *S*-エナンチオマーのデータを記述した統合最終モデルは，ネランドミラストは，連続する 0 次及び 1 次吸収過程及び線形消失を有する 3 コンパートメントモデル，*S*-エナンチオマーは，5 つのトランジットコンパートメント及び独立した投与コンパートメントを有する 1 コンパートメントモデルを選択した。モデルパラメータは，逐次推定した（すなわち，ネランドミラストのパラメータを推定後，統合モデル中の推定値を固定，*S*-エナンチオマーのパラメータを推定した）。*R*-エナンチオマーと *S*-エナンチオマーの混合物のデータについて構築した 2 つ目のモデルは，ネランドミラストのモデルと同じ構造を適用した。

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最終モデルには，見かけのクリアランス（CL/F）に対して，中国人，日本人，ニンテダニブの使用の有無，ピルフェニドンの使用の有無，eGFR，ビリルビン及び集団（IPF 患者又は PPF 患者/健康被験者）の共変量効果が組み込まれた。中央コンパートメントの見かけの分布容積（V_2/F）に対しては，集団（IPF 患者又は PPF 患者/健康被験者），性別（女性/男性），中国人，及び日本人の共変量効果が組み込まれた。すべてのクリアランス（CL/F, Q3/F 及び Q4/F）及び分布容積（V_2/F，V_3/F 及び V_4/F）のパラメータにアロメトリック指数をそれぞれ 0.75 及び 1 に固定し，体重の効果を組み込んだ。人口統計学的特性及びピルフェニドンの使用の違いを考慮した後は，IPF 又は PPF という疾患の分類や PPF 内の ILD 臨床診断による分類を区別するための共変量効果は組み込まれなかった。*S*-エナンチオマーに対する共変量効果は，ネランドミラストに対する共変量効果と同様であり，ネランドミラストの個別の固定効果により説明されると考えたことから，*S*-エナンチオマーに対する追加の共変量は組み込まなかった。最終的なモデルパラメータについては，固定効果のパラメータの推定値を表 3.3: 1，変量効果パラメータの推定値を表 3.3: 2 に示す。

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

表 3.3: 1 ネランドミラストの最終 PK モデルの固定効果パラメータの推定値

		Model		SIR	
		Estimate	95% CI	Median	95% CI
Structural model parameters					
CL/F (L/h)	Apparent clearance	15.1	14.1, 16.2	15.2	14.3, 16.2
V2/F (L)	Apparent central volume of distribution	90.8	83.7, 98.5	91.7	83.4, 98.5
V3/F (L)	First apparent peripheral volume of distribution	17.8	12.9, 24.6	17.5	14.1, 20.7
D1 (h)	Duration of zero-order absorption	0.672	0.591, 0.764	0.672	0.565, 0.796
KA (1/h)	First-order absorption rate constant	4.86	3.68, 6.41	4.84	3.75, 6.40
Q3/F (L/h)	Apparent V2/F-V3/F intercompartmental clearance	0.545	0.372, 0.799	0.531	0.323, 0.715
V4/F (L)	Second apparent peripheral volume of distribution	29.4	25.1, 34.4	29.6	25.7, 33.3
Q4/F (L/h)	Apparent V2/F-V4/F intercompartmental clearance	4.88	4.11, 5.78	4.92	4.12, 5.65
Covariate effect parameters					
CL/F ~ Chinese	Chinese effect on CL/F	0.899	0.833, 0.971	0.899	0.829, 0.964
CL/F ~ Japanese	Japanese effect on CL/F	0.857	0.783, 0.938	0.850	0.789, 0.937
CL/F ~ eGFR	eGFR effect on CL/F	1.35	1.25, 1.45	1.34	1.24, 1.45
CL/F ~ bilirubin	Bilirubin effect on CL/F	0.915	0.880, 0.952	0.917	0.884, 0.957
CL/F ~ nintedanib	Nintedanib effect on CL/F	1.03	0.997, 1.07	1.03	0.999, 1.07
CL/F ~ pirfenidone	Pirfenidone effect on CL/F	1.48	1.40, 1.56	1.48	1.41, 1.58
CL/F ~ population	Patient effect on CL/F	0.752	0.693, 0.816	0.750	0.694, 0.819
V2/F ~ population	Patient effect on V2/F	1.60	1.37, 1.87	1.60	1.41, 1.82
V2/F ~ sex	Female effect on V2/F	0.848	0.782, 0.918	0.852	0.796, 0.939
V2/F ~ Chinese	Chinese effect on V2/F	0.892	0.754, 1.06	0.888	0.753, 1.05
V2/F ~ Japanese	Japanese effect on V2/F	0.699	0.539, 0.908	0.679	0.566, 0.851

CI：信頼区間；SIR：sampling importance resampling
モデルの CI=推定値± 1.96×SE
引用元：［CTD 5.3.3.5-01_206893_11768533_Table 1］

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

表 3.3: 2 ネランドミラストの最終 PK モデルの変量効果パラメータの推定値

	Model			SIR	
	Estimate	95% CI	Shrinkage (%)	Median	95% CI
Interindividual variance parameters					
IIV-CL/F	0.123 [CV%=36.1]	0.102, 0.144	20.4	0.122	0.109, 0.142
IIV-V2/F	0.133 [CV%=37.7]	0.0429, 0.223	69.0	0.139	0.107, 0.185
IIV-D1 (Phase 1)	0.520 [CV%=82.5]	0.250, 0.789	61.4	0.530	0.367, 0.872
Interindividual covariance parameters					
CL/F-V2/F	0.0608 [Corr=0.476]	0.0235, 0.0981	-	0.0622	0.0429, 0.0874
Residual variance					
Proportional residual error (Phase 1)	0.0590 [CV%=24.3]	0.0474, 0.0705	4.70	0.0589	0.0547, 0.0628
Additive residual error (Phase 1)	0.374 [SD=0.611]	0.237, 0.511	4.70	0.387	0.305, 0.487
Proportional residual error (Phase 3)	0.153 [CV%=39.1]	0.143, 0.163	9.06	0.153	0.147, 0.160

CI：信頼区間；Corr：相関係数；CV：変動係数；SD：標準偏差；SE：標準誤差；SIR：sampling importance resampling
モデルの CI=推定値± 1.96×SE
対数正規分布 Ω の CV%= sqrt(exp(推定値)-1)×100
σ の CV%=sqrt(推定値)×100
モデルの CI は推定値の漸近的標準誤差から求めた
SIR の CI は SIR リサンプルの 2.5 及び 97.5 パーセンタイルから求めた
引用元：［CTD 5.3.3.5-01_206893_11768533_Table 2］

モデル診断の視覚的検査の結果，統合最終モデルは，ネランドミラストと *S*-エナンチオマーのデータを適切に記述していることが示唆された。

ネランドミラストと *S*-エナンチオマーの統合最終モデルを用いて，ネランドミラストの曝露量を予測した。IPF 患者及び PPF 患者のネランドミラスト（すなわち，薬理活性部分）の曝露量の予測値は，有効性及び安全性に関する曝露 - 反応解析での曝露量指標としても用いた（3.4 項）。IPF 患者及び PPF 患者でのネランドミラストの曝露量範囲を評価するためにモデルを用いてシミュレーションを実施した。1305-0014 試験及び 1305-0023 試験の個人の共変量のデータセットを，各層別群について 1000 回抽出するために，置換によりリサンプリングした。ネランドミラストの 9 mg bid での定常状態での曝露量パラメータ（$AUC_{,ss}$，$C_{max,ss}$ 及び $C_{min,ss}$）をシミュレーションした後，18 mg bid へ用量比例的にスケーリングした。

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

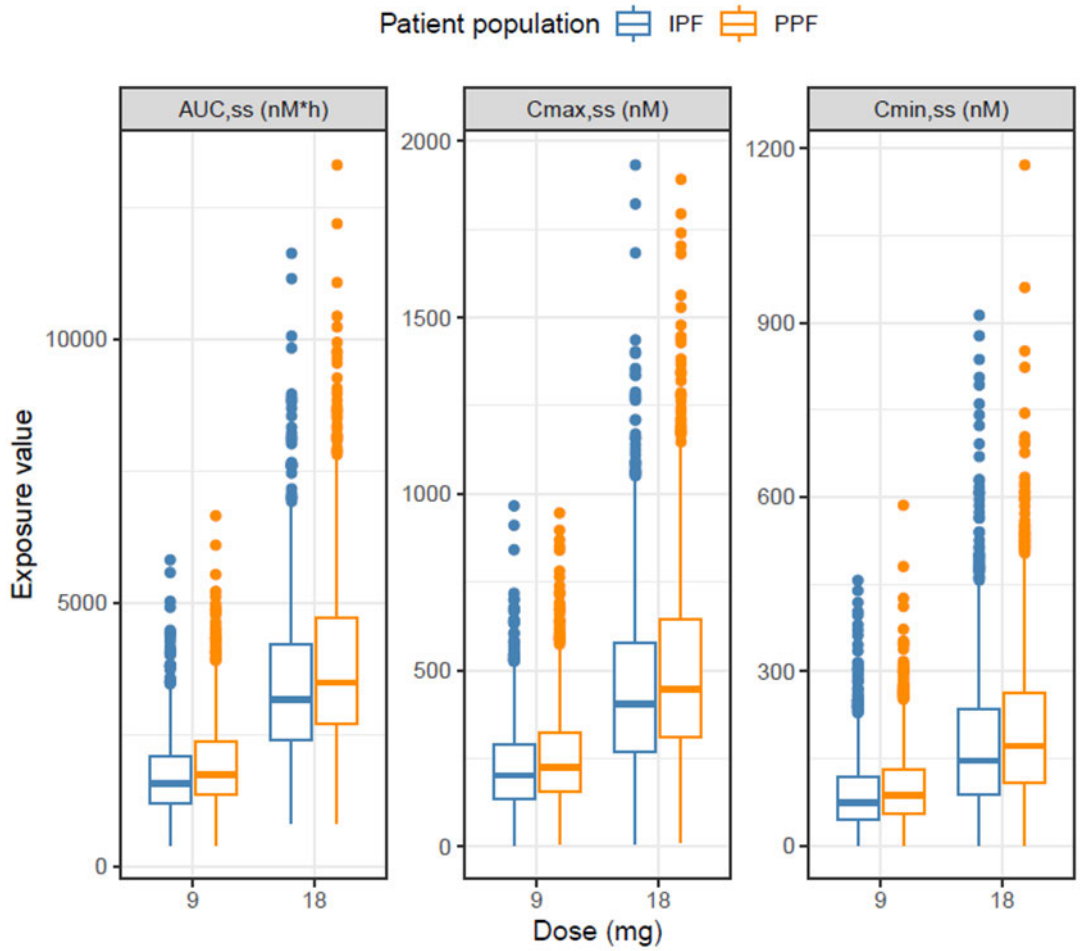
曝露量を用量群別（9 mg 及び 18 mg bid）に要約し，1305-0014 試験の IPF 患者及び 1305-0023 試験の PPF 患者においてネランドミラストの曝露量に最も顕著に影響した共変量である，患者集団（IPF 又は PPF）（図 3.3: 1），東アジア民族（日本人，中国人，日本人/中国人以外）（図 3.3: 2）及び AF による基礎治療の有無（ニンテダニブ，ピルフェニドン，なし）（図 3.3: 3）によって層別化した。

ネランドミラストの曝露量の予測値は，PPF 患者集団の方が IPF 患者集団と比べて数値的に高く（図 3.3: 1），ネランドミラストの $AUC_{,ss}$，$C_{max,ss}$ 及び $C_{min,ss}$ の中央値がそれぞれ 10%，11%及び 17%高かった。これは，患者集団の違いによるものではなく，PPF 患者を対象とした 1305-0023 試験ではピルフェニドンを使用していないことと，IPF 患者を対象とした 1305-0014 試験と比べて女性及びアジア人患者の割合が高かったことに起因すると考えられる。IPF 患者及び PPF 患者でのネランドミラストの曝露量の予測値に基づくと，中国人患者は中国人/日本人以外の患者集団と比べて，ネランドミラストの $AUC_{,ss}$，$C_{max,ss}$ 及び $C_{min,ss}$ の中央値がそれぞれ約 33%，38%及び 40%高かった（図 3.3: 2）。同様に，日本人患者は日本人/中国人以外の患者と比べて，ネランドミラストの $AUC_{,ss}$，$C_{max,ss}$ 及び $C_{min,ss}$ の中央値がそれぞれ約 45%，58%及び 35%高かった（図 3.3: 2）。しかしながら，これらの曝露量の差は臨床的に意味があるとは考えられなかった。

ネランドミラストの曝露量は，基礎治療としてのニンテダニブの使用ありの集団と AF（ニンテダニブ又はピルフェニドン）の使用なしの集団とで同程度であった。一方，基礎治療としてのピルフェニドンの使用ありの患者では，AF による基礎治療なしの患者と比べてネランドミラストの曝露量は低く，$AUC_{,ss}$，$C_{max,ss}$ 及び $C_{min,ss}$ の中央値はそれぞれ約 39%，30%及び 48%低かった（図 3.3: 3）。

なお，上記のサブグループの間で曝露量の中央値には差が認められたものの，曝露量の分布にはかなりの重なりがみられた。

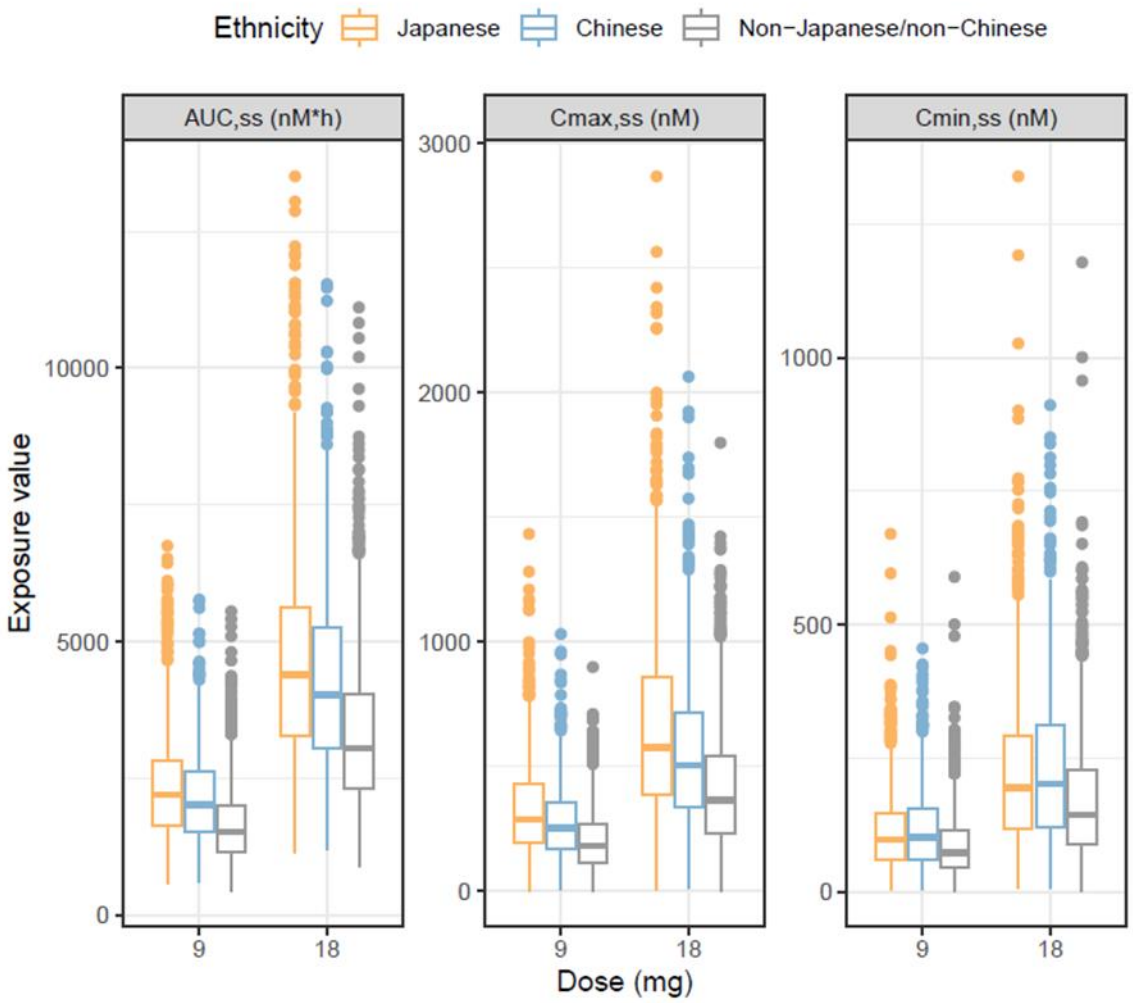
Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



引用元：［CTD 5.3.3.5-01_206893_11768533_Figure 10］

図 3.3: 1　　シミュレーションしたネランドミラストの曝露量の用量群別の箱ひげ図 -患者集団サブグループ毎-

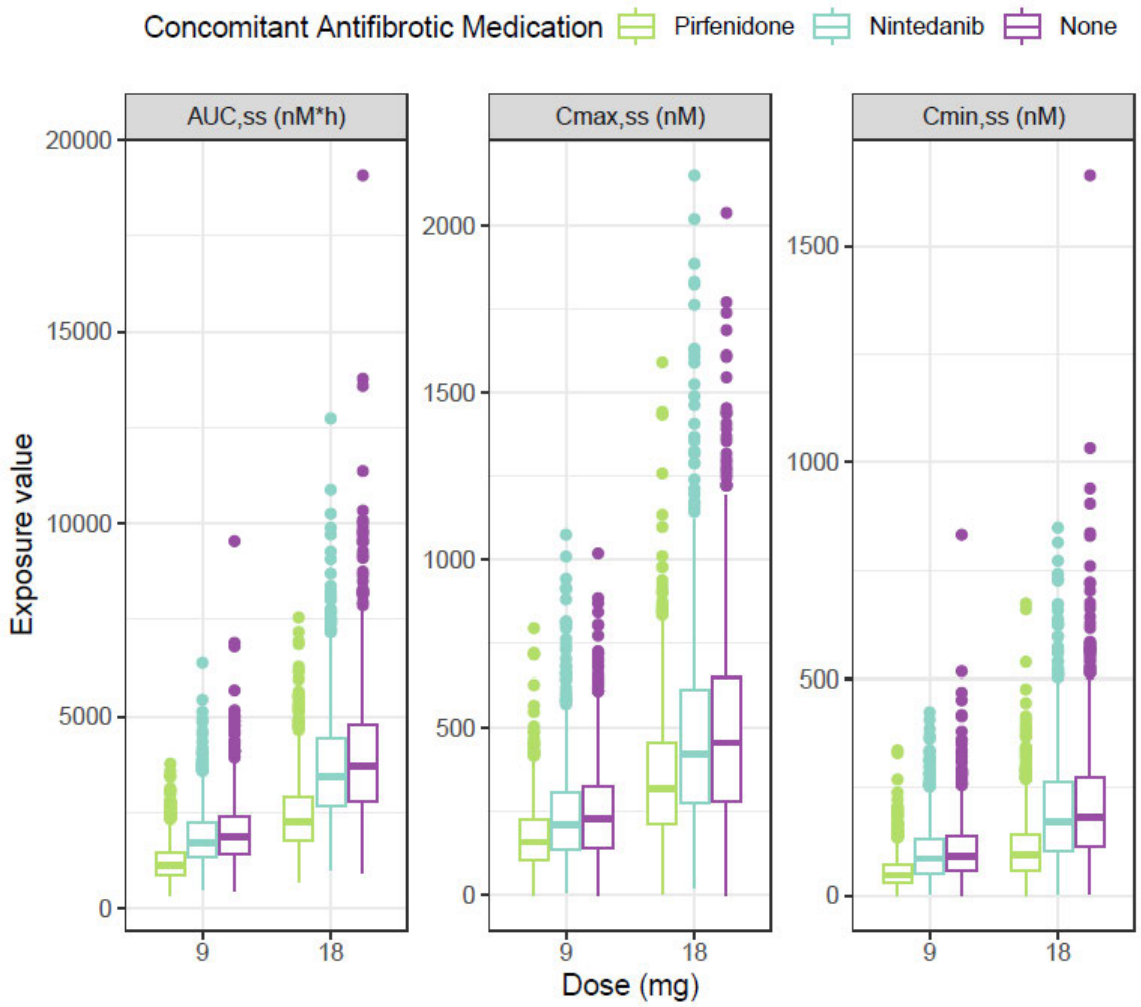
Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



引用元：［CTD 5.3.3.5-01_206893_11768533_Figure 8］

図 3.3: 2　シミュレーションしたネランドミラストの曝露量の用量群別の箱ひげ図 -東アジア人サブグループ毎-

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



引用元：［CTD 5.3.3.5-01_206893_11768533_Figure 9］

図 3.3: 3 シミュレーションしたネランドミラストの曝露量の用量群別の箱ひげ図 -抗線維化薬による基礎治療のサブグループ-

結論：最終 popPK モデルは，ネランドミラスト，S-エナンチオマー及び *R*-エナンチオマーと *S*-エナンチオマーの混合物の PK を適切に記述した。ピルフェニドンによる基礎治療は，ネランドミラストの曝露量（$C_{min,ss}$）は，ピルフェニドンによる基礎治療により約 48%減少させたが，ニンテダニブの使用は影響を及ぼさなかった。中国人及び日本人患者は，その他の人種と比べて，ネランドミラストの曝露量は高かった。ベースライン時の人口統計学的要因及びピルフェニドンの使用の違いを考慮に入れたとき，IPF 患者と PPF 患者との間及び PPF 患者内の ILD 臨床診断による分類間でネランドミラストの曝露量は同程度であった。

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

3.4 曝露 - 反応解析

3.4.1 曝露 - 有効性解析

表題：特発性肺線維症（IPF）患者及び進行性肺線維症（PPF）患者を対象としたネランドミラストの母集団薬物動態及び曝露 - 反応解析

引用元：M5.3.3.5［CTD 5.3.3.5-01_206893_11768533］

目的：

本解析の目的は，用量設定及びベネフィット・リスク評価を支持するため，モデリング及びシミュレーションの手法を用いて，IPF 患者及び PPF 患者での，有効性（FVC の絶対値）とネランドミラストの曝露量との関係を評価することであった。

方法：

本解析に用いた方法は，解析計画書にあらかじめ規定し，概要を記載した。プラセボ又はネランドミラストの投与に対する反応として個別の FVC の絶対値に影響を及ぼすとした直接反応モデルを評価した。PK モデルに基づく経験的ベイズ推定量（EBE）を曝露量の指標として用いた。各 PK 指標（$AUC_{,ss}$，$C_{max,ss}$ 及び $C_{min,ss}$）と FVC の絶対値との相関を検討した。最終モデルは，プラセボのデータのみに基づく疾患進行成分と実薬群のデータを含む治療効果成分から構成されている。FVC に対するネランドミラストの効果を表す各種モデルを検討した。モンテカルロシミュレーションと予測性能評価を用いてモデル評価を実施した。ネランドミラストの用量設定及び全般的なベネフィット・リスク評価を支持するため，最終の曝露-反応（ER）モデルを用いて，代表値（パラメータの不確実性は含むが IIV は含まない）及び母集団（IIV は含むがパラメータの不確実性は含まない）でのシミュレーションを実施した。

結果：IPF 患者及び PPF 患者での 52 週間にわたる FVC の絶対値の低下（プラセボ群での反応）は，線形疾患進行モデルにより最も適切に記述された。ネランドミラストの曝露量（$C_{min,ss}$）が FVC の絶対値に与える影響は，初期の off-set 効果（BETA）及び FVC の低下によってあらわされる疾患進行の傾き（ALPHA）に対するネランドミラストの疾患修飾効果の各成分に対して組み込まれた。年齢，身長，性別，疾患の分類（IPF 又は PPF）及び基礎治療としての AF の使用（すなわち，ニンテダニブ又はピルフェニドンを別々の共変量効果として評価）はベースライン時の FVC に対してそれぞれ独立の影響を及ぼした。身長及び AF（すなわち，ニンテダニブ又はピルフェニドンを別々の共変量効果として評価）による基礎治療は FVC の傾きに対しても影響を及ぼした。最終的なモデルパラメータは，固定効果を表 3.4.1: 1 及び変量効果を表 3.4.1: 2 に示す。人種及び民族などのその他の共変量は，有意な影響は認められなかった。PPF 内の ILD 臨床診断による分類の影響も認められなかった。モデル診断の結果，FVC の longitudinal モデルは実データを適切に記述しており，明らかな構造的バイアスや予測不能の傾向はみられなかった。

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

表 3.4.1: 1 FVC の絶対値の最終モデルの固定効果パラメータの推定値

			SIR	
		Estimate	Median	95% CI
Structural model parameters				
ALPHA (mL/week)	Disease progression rate	1.28	1.30	1.13, 1.53
BASE (mL)	Baseline FVC	2800	2800	2760, 2850
BETA (mL/sqrt(nM))	Nerandomilast offset drug effect	2.26	2.26	1.65, 3.13
Covariate effect parameters				
ALPHA~HGT	Effect of height on disease progression rate	3.45	3.40	1.88, 4.99
ALPHA~NER	Effect of nerandomilast on disease progression rate	0.976	0.976	0.964, 0.989
ALPHA~NINT	Effect of background nintedanib treatment on disease progression rate	1.21	1.22	1.01, 1.42
ALPHA~PIRF	Effect of background pirfenidone treatment on disease progression rate	1.48	1.46	1.17, 1.89
BASE~AGE	Effect of age on baseline FVC	-0.202	-0.201	-0.262, -0.146
BASE~DIAG	Effect of PPF underlying diagnosis on baseline FVC	0.890	0.890	0.875, 0.905
BASE~HGT	Effect of height on baseline FVC	2.67	2.67	2.48, 2.87
BASE~NINT	Effect of background nintedanib treatment on baseline FVC	0.980	0.980	0.966, 0.996
BASE~PIRF	Effect of background pirfenidone treatment on baseline FVC	0.941	0.941	0.917, 0.968
BASE~SEX	Effect of female sex on baseline FVC	0.861	0.860	0.839, 0.882

CI：信頼区間；SIR：sampling importance resampling
CI は SIR（n=1000）推定値の 2.5 及び 97.5 パーセンタイルから求めた
引用元：［CTD 5.3.3.5-01_206893_11768533_Table 3］

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

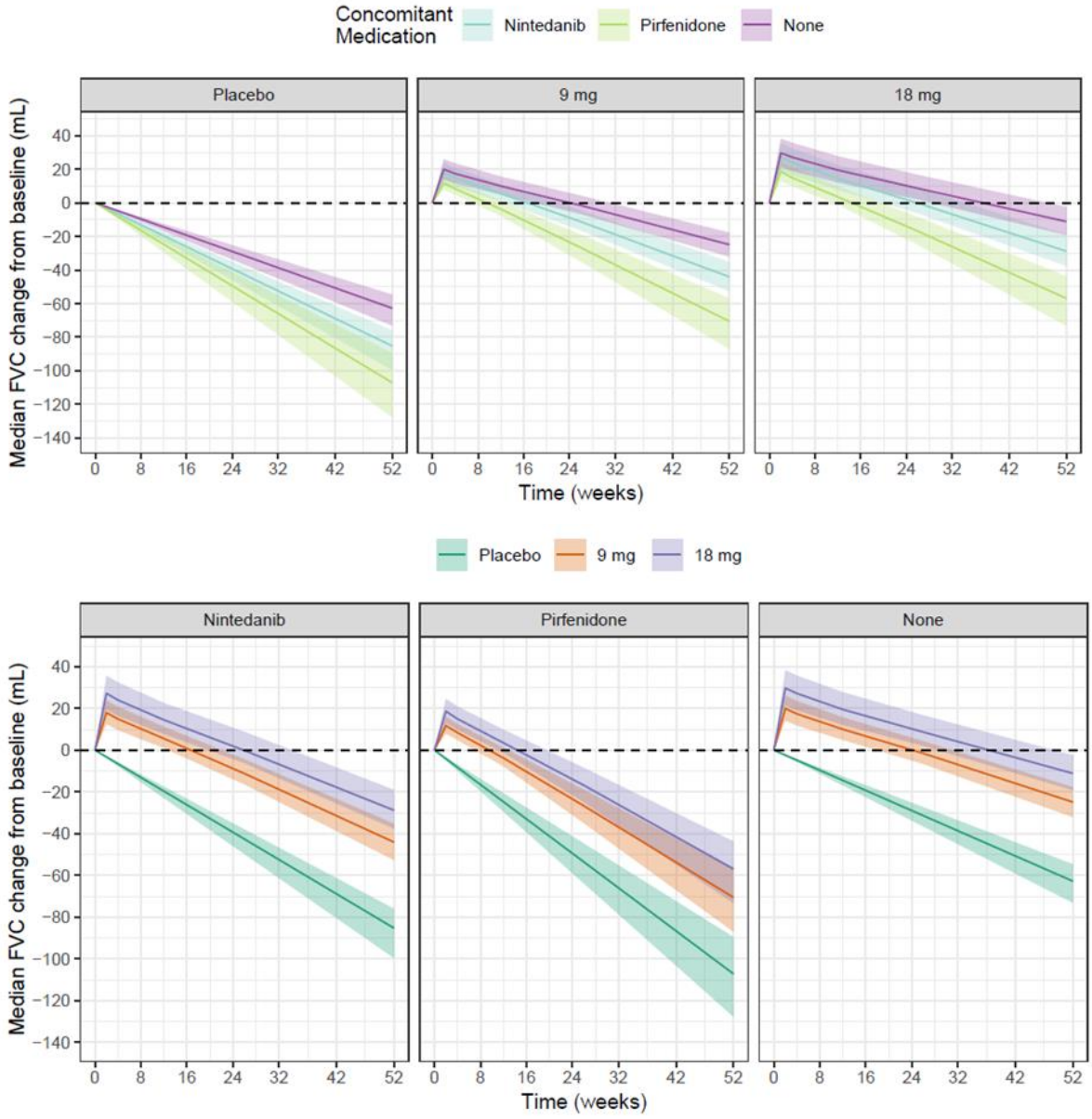
表 3.4.1: 2 FVC の絶対値の最終モデルの変量効果パラメータの推定値

			SIR	
	Estimate	Shrinkage (%)	Median	95% CI
Interindividual variance parameters				
IIV-BASE	0.0482 [CV%=22.2]	0.531	0.0484	0.0452, 0.0513
IIV-ALPHA	1.77 [CV%=221]	30.5	1.73	1.51, 1.93
IIV-BETA	0.210 [CV%=48.3]	91.7	0.215	0.00588, 0.746
Residual variance				
Proportional residual error	0.00109 [CV%=3.30]	7.71	0.00109	0.00106, 0.00112
Additive residual error (mL)	6010 [SD=77.5]	7.71	6010	5810, 6200

CI：信頼区間；CV：変動係数；SD：標準偏差；SIR：sampling importance resampling
対数正規分布 Ω の CV%= sqrt(exp(推定値)-1)×100
σ の CV%=sqrt(推定値)×100
CI は SIR（n=1000）推定値の 2.5 及び 97.5 パーセンタイルから求めた
引用元：［CTD 5.3.3.5-01_206893_11768533_Table 4］

FVC の反応に対するネランドミラストの曝露量及び各種共変量の効果を示すため，最終的な FVC モデルを用いて各種シミュレーションを実施した。代表値シミュレーションの結果，ネランドミラストの用量と基礎治療としての AF の種類の各組合せの間で，FVC のベースラインからの経時的な変化量に差が認められた（図 3.4.1: 1）。モデルに組み込んだ共変量効果によって，ニンテダニブを使用している患者，ピルフェニドンを使用している患者又は AF を使用していない患者間並びに疾患間（IPF 又は PPF）でベースライン値の違いが認められた。ネランドミラスト投与群間で，FVC の絶対値のベースラインには差はなかった（図 6.2: 1）。FVC のベースラインからの変化量は，初期の off-set 効果は，プラセボでは認められず，ネランドミラスト群による効果が認められ，その効果は用量レベルとともに増加した（図 3.4.1: 1）。疾患進行として評価した FVC の低下の進行速度は，プラセボ群に比べてネランドミラスト群で遅延した。ベースライン時に基礎治療として AF を使用している患者は，ベースライン時に基礎治療として AF を使用していない患者と比べて進行速度が速かった（ピルフェニドンによる基礎治療を受けている患者はニンテダニブによる基礎治療を受けている患者と比べてさらに早かった）（図 3.4.1: 1）。これは，AF を使用している患者の方が，重症度が高く，罹患期間が長いことに起因する可能性が高い。IIV を組み込んだ母集団シミュレーションの結果，試験集団を通じて FVC の低下に大きなばらつきが認められた（図 6.2: 2）。

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



実線はシミュレーションでの 300 回繰り返し試行の中央値を示す。網掛け領域は 90%CI を示す。破線は，ベースラインからの変化がないことを示す y=0 の基準線
引用元：［CTD 5.3.3.5-01_206893_11768533_Figures 12 and S272］

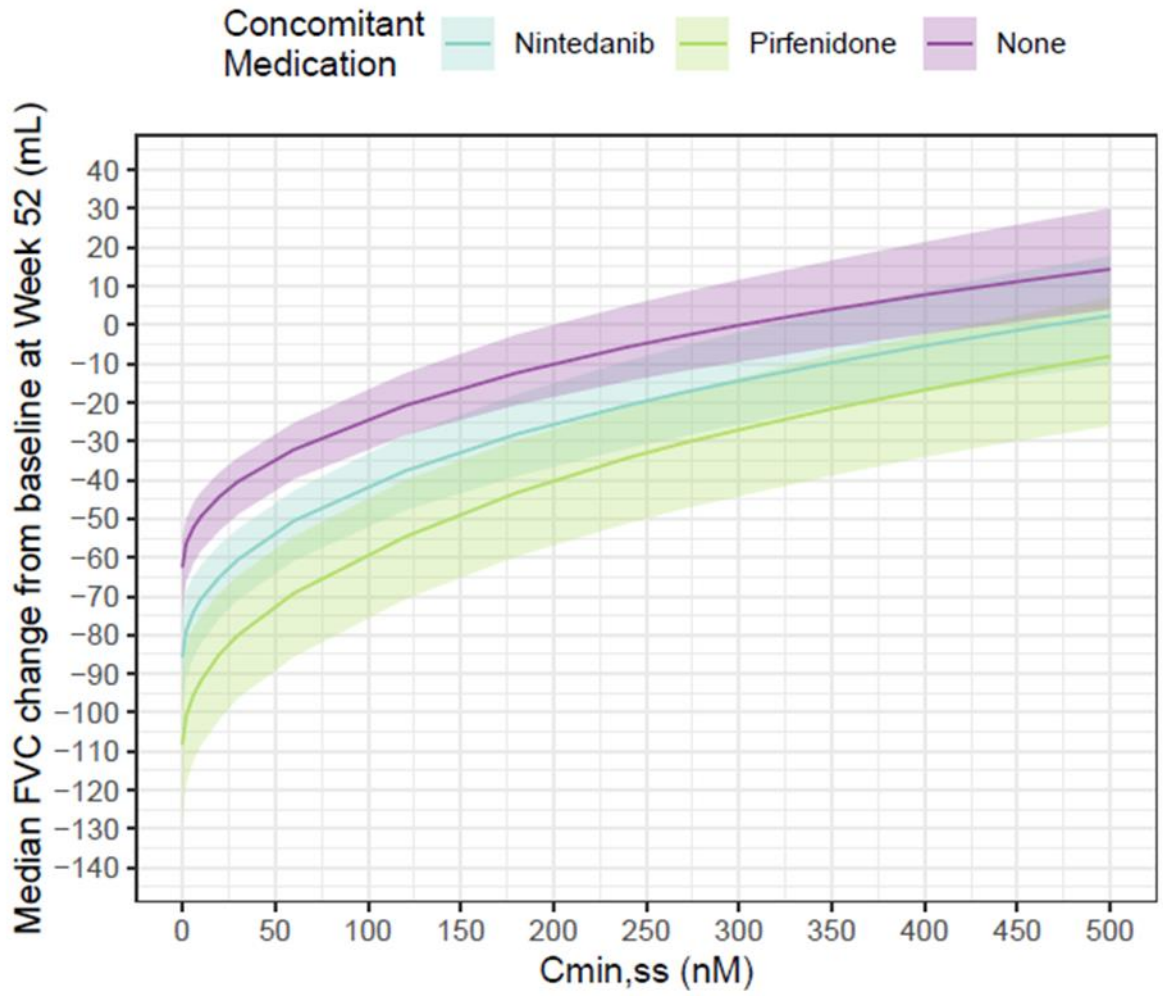
図 3.4.1: 1　ネランドミラストの用量及び抗線維化薬による基礎治療で層別化した，FVC のベースラインからの変化量（中央値）の代表値の経時的シミュレーション

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

第 III 相試験 2 試験での主要評価項目は，どちらも 52 週時の FVC（mL）のベースラインからの絶対変化量であったため，追加のシミュレーションとして，FVC のベースラインからの絶対変化量（有効性の主要評価項目）と $C_{min,ss}$ との関係を検討した。AF による基礎治療にかかわらず，FVC のベースラインからの絶対変化量の中央値は，ネランドミラストの定常状態におけるトラフ血漿中濃度の増加とともに減少する傾向が認められた（図 3.4.1: 2）。ベースライン時で AF を使用していない群では FVC のベースラインからの絶対変化量の低下が最も小さかった。この差は，これらの患者が，例えば機能障害の程度が低く，ベースライン時の罹患期間が短いなど，ベースライン時で AF による基礎治療を受けている集団とは異なることに起因すると考えられる。これはネランドミラストの単独効果，AF 自体との相互作用によるものではないと考えられる。AF による基礎治療別のサブグループ間で FVC のベースラインからの絶対低下量に差はあったにもかかわらず，ER 関係は 3 群間で同様であった。さらに，52 週時の FVC のベースラインからの変化量の中央値に対するネランドミラストの効果は IPF 患者と PPF 患者とで一致している（図 3.4.1: 3）。

用量群と基礎治療としての AF の種類の各組合せについて，FVC のベースラインからの年間絶対変化量の母集団シミュレーション（IIV を含む）を，観測された FVC のベースラインからの年間絶対変化量の範囲と重ね合わせたところ，FVC 測定値のばらつきが大きかった（図 6.2: 3）。各 AF について，52 週時の FVC のベースラインからの絶対変化量（平均値）を用量群間で比較したところ，ピルフェニドンを使用しているネランドミラスト 18 mg 群の患者は，ニンテダニブを使用している又は AF を使用していないネランドミラスト 9 mg 群の患者と同程度であることが示された（図 3.4.1: 3 及び図 6.2: 3）。ネランドミラストのクリアランスはピルフェニドンの使用によって増加したため（表 3.3: 1），これらの患者間のネランドミラストの曝露量は同程度であった。したがって，ピルフェニドンを使用している患者が，ピルフェニドンを使用していないネランドミラスト 9 mg 群の患者と同程度のネランドミラストの曝露量及び治療効果を得るためには，ネランドミラスト 18 mg の投与が必要である。

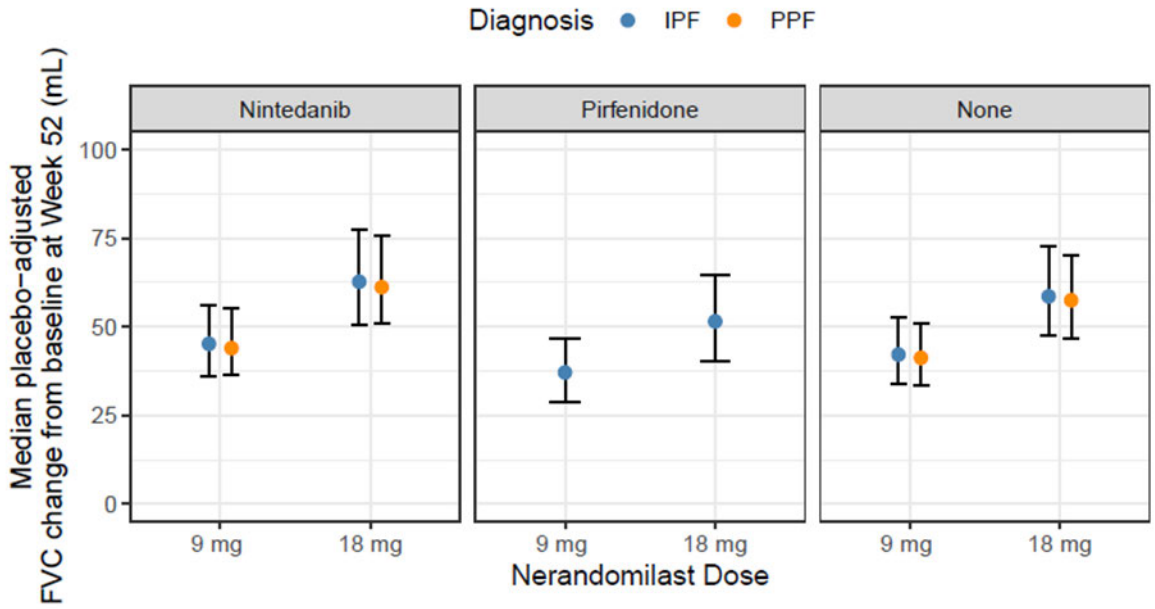
Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



実線はシミュレーションでの 300 回繰り返し試行の中央値を示す。網掛け領域は 90%CI を示す。
引用元：［CTD 5.3.3.5-01_206893_11768533_Figure 13］

図 3.4.1: 2　抗線維化薬による基礎治療によって層別化した，ネランドミラストの $C_{min,ss}$（シミュレーション値）に対する 52 週時の FVC のベースラインからの変化量の代表値のシミュレーション

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



点はシミュレーションでの FVC の 300 回繰り返し試行の中央値を示す。エラーバーは 90%予測区間を示す。
引用元：［CTD 5.3.3.5-01_206893_11768533_Figure 15］

図 3.4.1: 3 抗線維化薬による基礎治療によって層別化した，IPF 患者及び PPF 患者におけるネランドミラストの用量に対する 52 週時の FVC のベースラインからの変化量の代表値のシミュレーション

結論：最終の FVC の絶対値の ER モデルは，線形の疾患進行としてプラセボ効果の成分，ネランドミラストの初期の off-set 効果と疾患修飾効果を統合した成分から構成され，実データを適切に記述した。おおむね，年間の FVC のベースラインからの絶対変化量の中央値は，ネランドミラストの $C_{min,ss}$ の増加とともに減少する傾向がみられ，ピルフェニドンの基礎治療がない場合に 9 mg bid 及び 18 mg bid に伴うネランドミラストの曝露量間の FVC 反応の増分がみられ，IPF 患者及び PPF 患者集団間で一致した効果が示された。AF による基礎治療を受けていない患者は，用量にかかわらず，ニンテダニブ又はピルフェニドンによる基礎治療を受けている患者と比べて，FVC の低下が小さい傾向が認められ，これは AF による基礎治療ありの患者となしの患者の疾患特性の差を反映している可能性が高い。モデルに基づくシミュレーションによって，ピルフェニドンを使用していない 9 mg bid 群の患者とピルフェニドンを使用している 18 mg bid 群の患者で，ネランドミラストの曝露量及びプラセボと比較した FVC のベースラインからの年間変化量は同程度であることが示された。

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

3.4.2 曝露 - 安全性相関関係

表題：特発性肺線維症（IPF）及び進行性肺線維症（PPF）患者を対象としたネランドミラストの母集団薬物動態及び曝露 - 反応解析

引用元：M5.3.3.5［CTD 5.3.3.5-01_206893_11768533］

目的：本解析の目的は，用量設定及びベネフィット・リスク評価を支持するため，モデリング及びシミュレーションの手法を用いて，IPF 患者及び PPF 患者における，注目すべき安全性評価項目とネランドミラストの曝露量との関係を評価することであった。

方法：本解析に用いた方法は，解析計画書にあらかじめ規定し，概要を記載した。

5 つの注目すべき安全性評価項目（悪心，下痢，感染，5%超の体重減少及び 10%超の体重減少）について，別々に安全性に関する曝露 - 反応モデルを構築した。

すべての安全性評価項目を二値反応として評価し，ロジスティック回帰モデルでモデル化した。モデル構築は 2 段階で実施した。まず，最適な ER モデル及び曝露の指標を決定し，その後 full covariate モデルにて共変量の影響を検討した。共変量効果はフルモデルの主要効果及び交互作用効果に基づき組み込んだ。Null 値が推定値の 95%CI に含まれていない場合，共変量効果は影響があると判断した。

各評価項目について，フルモデルでの切片の推定値に基づいて，基準被験者の有害事象発生率の予測値を求めた。安全性の ER モデルは，マルコフ連鎖モンテカルロ（MCMC）サンプリング法によって評価した。各モデルは，少なくとも 500 回のバーンイン後に，少なくとも 1000 回の反復を持つ 4 つのマルコフ連鎖モンテカルロチェーンに基づいて評価した。モデル妥当性はシミュレーションに基づく様々な手法で評価した。用量設定及びベネフィット・リスク評価を支持するため，最終モデルを用いた母集団シミュレーションを実施した。

結果：あらかじめ規定した 5 つの注目すべき安全性評価項目について，別々に ER モデルを構築した。喫煙歴がなく，AF 及び体重減少を目的とした薬剤を併用していない白人男性を安全性解析の基準患者とした。

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

下痢

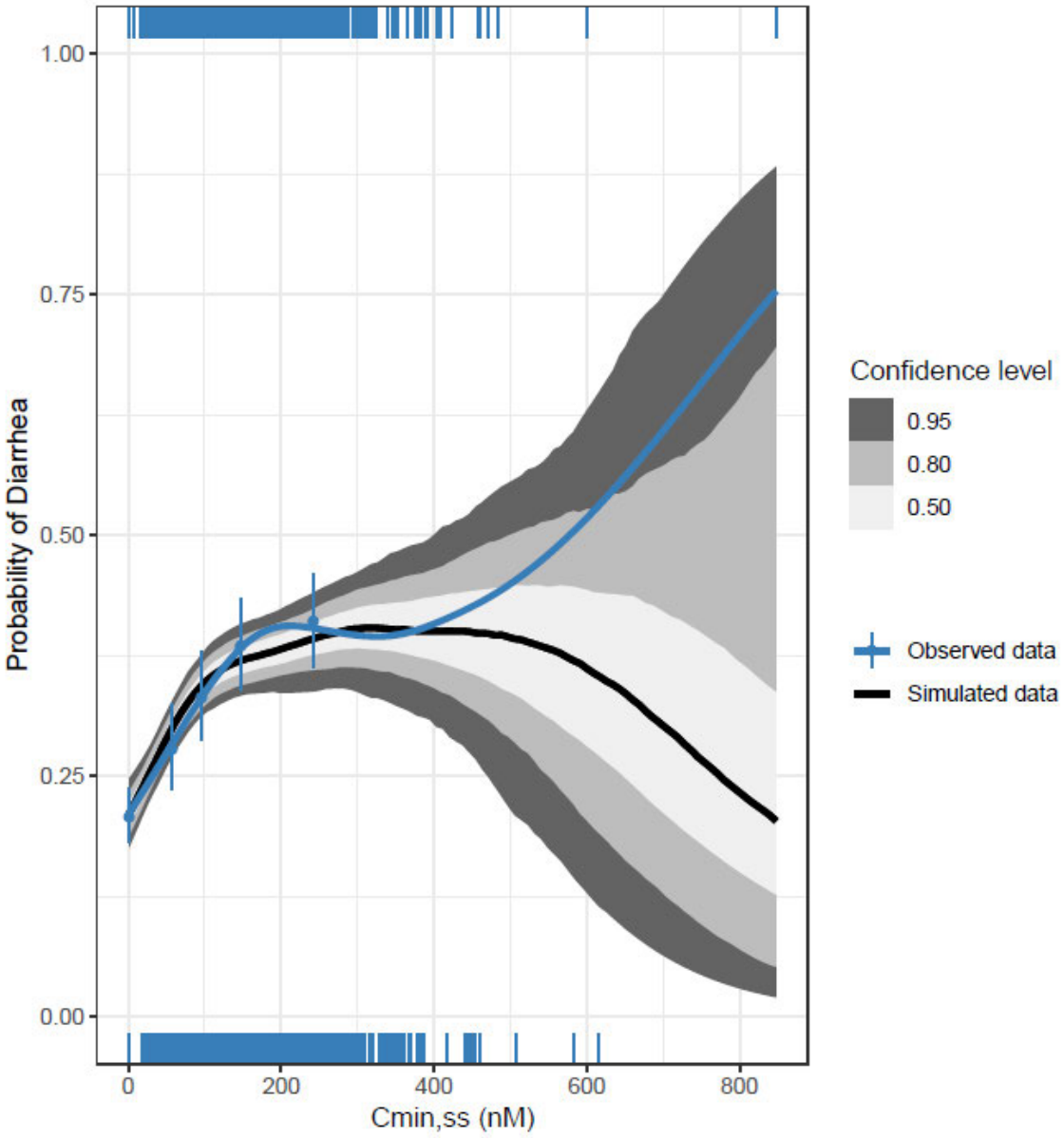
下痢については，$C_{min,ss}$ を曝露指標とした対数－線形モデルが IPF 及び PPF のデータを最も簡潔かつ最適に記述した。下痢発生確率は，ネランドミラストの曝露量（$C_{min,ss}$）の増加とともに増加する傾向が認められた（図 3.4.2: 1）。最終の full covariate モデルには，年齢，人種，AF の使用及び年齢に対するネランドミラストの曝露量の交互作用（加齢とともに ER 関係の傾きが急峻に変化）が組み込まれた。基準患者集団では，下痢発生率の予測値は 21.9%であった。

用量，影響を与える共変量及び曝露量について母集団シミュレーションを実施し，下痢発生率を予測した。下痢発生率の予測値は，曝露量（$C_{min,ss}$）の増加に伴い増加し，これは人種及び AF の使用のすべての共変量のサブグループで認められた。

人種のサブグループを考慮すると，白人の下痢発生率の予測値はアジア人より有意に高かった。下痢発生率の予測値の範囲は，プラセボでは，白人の 25.0%，アジア人の 14.1%，曝露量の四分位値の最大値（$C_{min,ss}$：252 nmol/L）では，白人の 44.5%，アジア人の 30.6%であった。残りの「その他」の人種（白人又はアジア人として分類されなかった，限られた例数の患者）の効果は，白人又はアジア人と比べて統計学的有意差はなかった（図 6.2: 4）。

併用薬の使用については，ニンテダニブを使用している患者は使用していない患者と比べて下痢発生率の予測値が有意に高かった。下痢発生率の予測値の範囲は，プラセボでは，ニンテダニブ使用ありの 32.0%，AF 併用なしの 13.6%，曝露量の四分位値の最大値（$C_{min,ss}$：231 nmol/L）では，ニンテダニブ使用ありの 56.3%，AF 使用なしの 23.3%であった。ピルフェニドンの使用による効果は，AF 使用なしに比べて有意差はなかった（図 6.2: 4）。

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



1 及び 0 の青色の目盛は，それぞれ事象が発現した被験者と発現しなかった被験者の曝露量を示す。
青色の実線は，観測データの一般化加法モデル（GAM）による適合を示す。
エラーバーは対応する 95%CI を示す。
黒色の実線は，シミュレーションデータの一般化加法モデル（GAM）による適合を示す。
灰色の網掛け領域は 50%，80%及び 95% credible regions を示す。
引用元：［CTD 5.3.3.5-01_206893_11768533_Figure 16］

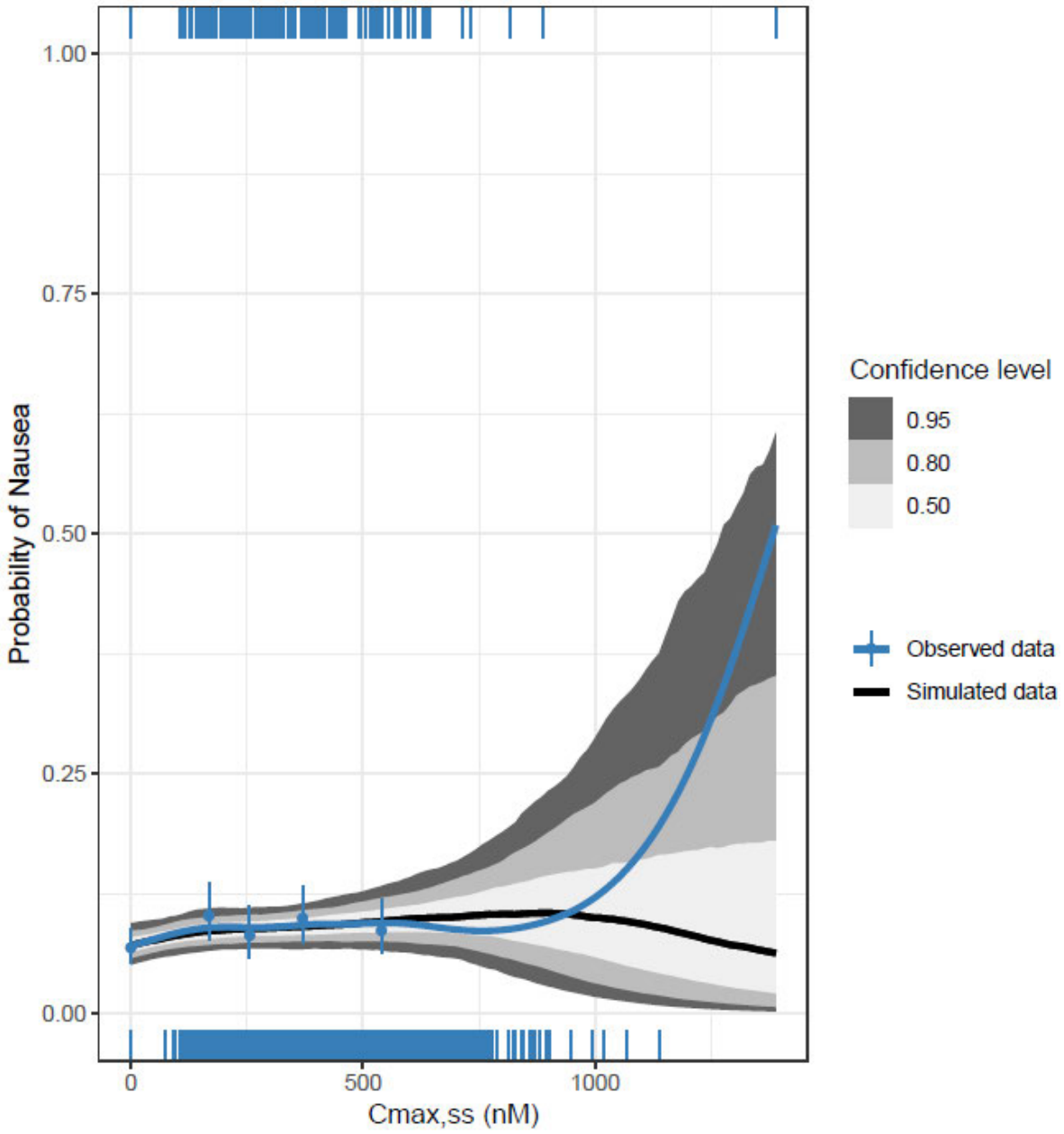
図 3.4.2: 1　　ネランドミラストの $C_{min,ss}$ を曝露指標とした対数ー線形 ER モデル（フルモデル）での下痢の事後予測

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

悪心

悪心については，$C_{max,ss}$ を曝露指標とした線形 ER モデルがデータを最も簡潔かつ最適に記述した。ただし，ER 関係の傾きは，0 と有意な差はなく，悪心事象発生率の予測値は曝露量（$C_{max,ss}$）とともに増加しなかった（図 3.4.2: 2）。人種，性別及びニンテダニブの使用が，影響の大きい効果を有する共変量として特定された。基準集団では，悪心発生率の予測値は 4.88%であった。悪心発生率の予測値は，全集団と比べて，ニンテダニブの使用ありでは高く，女性ではわずかに高く，アジア人では低かった（図 6.2: 5）。

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



1 及び 0 の青色の目盛は，それぞれ事象が発現した被験者と発現しなかった被験者の曝露量を示す。
青色の実線は，観測データの一般化加法モデル（GAM）による適合を示す。
エラーバーは対応する 95%CI を示す。
黒色の実線は，シミュレーションデータの一般化加法モデル（GAM）による適合を示す。
灰色の網掛け領域は 50%，80%及び 95% credible regions を示す。
引用元：［CTD 5.3.3.5-01_206893_11768533_Figure 18］

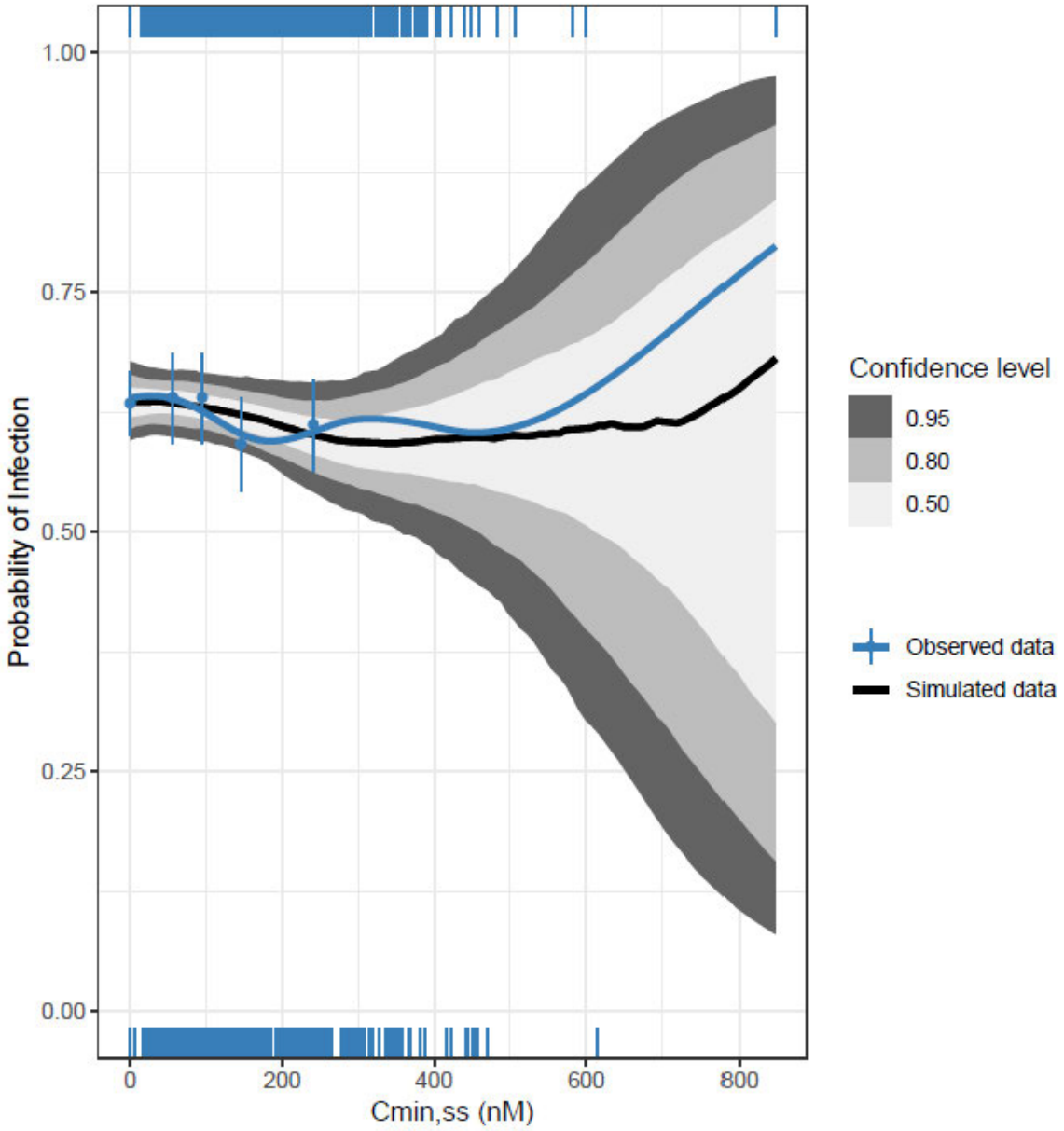
図 3.4.2: 2　ネランドミラストの $C_{max,ss}$ を曝露指標とした線形 ER モデル（フルモデル）での悪心の事後予測

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

感染

感染については，$C_{min,ss}$ を曝露指標とした線形 ER モデルがデータを最適に記述した。全体として，ER 関係の傾きは 0 と有意な差はなく，感染発生率の予測値はネランドミラストの曝露量（$C_{min,ss}$）の増加とともに増加しなかった（図 3.4.2: 3）。基準集団では，感染事象発生率の予測値は 54.7%であった。共変量の効果としてピルフェニドンの使用が特定され，ピルフェニドンの使用ありで，曝露量の四分位値の最大値（$C_{min,ss}$：231 nmol/L）での感染発生率の予測値は，67.9%であった（図 6.2: 6）。

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



1 及び 0 の青色の目盛は，それぞれ事象が発現した被験者と発現しなかった被験者の曝露量を示す。
青色の実線は，観測データの一般化加法モデル（GAM）による適合を示す。
エラーバーは対応する 95%CI を示す。
黒色の実線は，シミュレーションデータの一般化加法モデル（GAM）による適合を示す。
灰色の網掛け領域は 50%，80%及び 95% credible regions を示す。
引用元：［CTD 5.3.3.5-01_206893_11768533_Figure 17］

図 3.4.2: 3　ネランドミラストの $C_{min,ss}$ を曝露指標とした線形 ER モデル（フルモデル）での感染の事後予測

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

5%超の体重減少

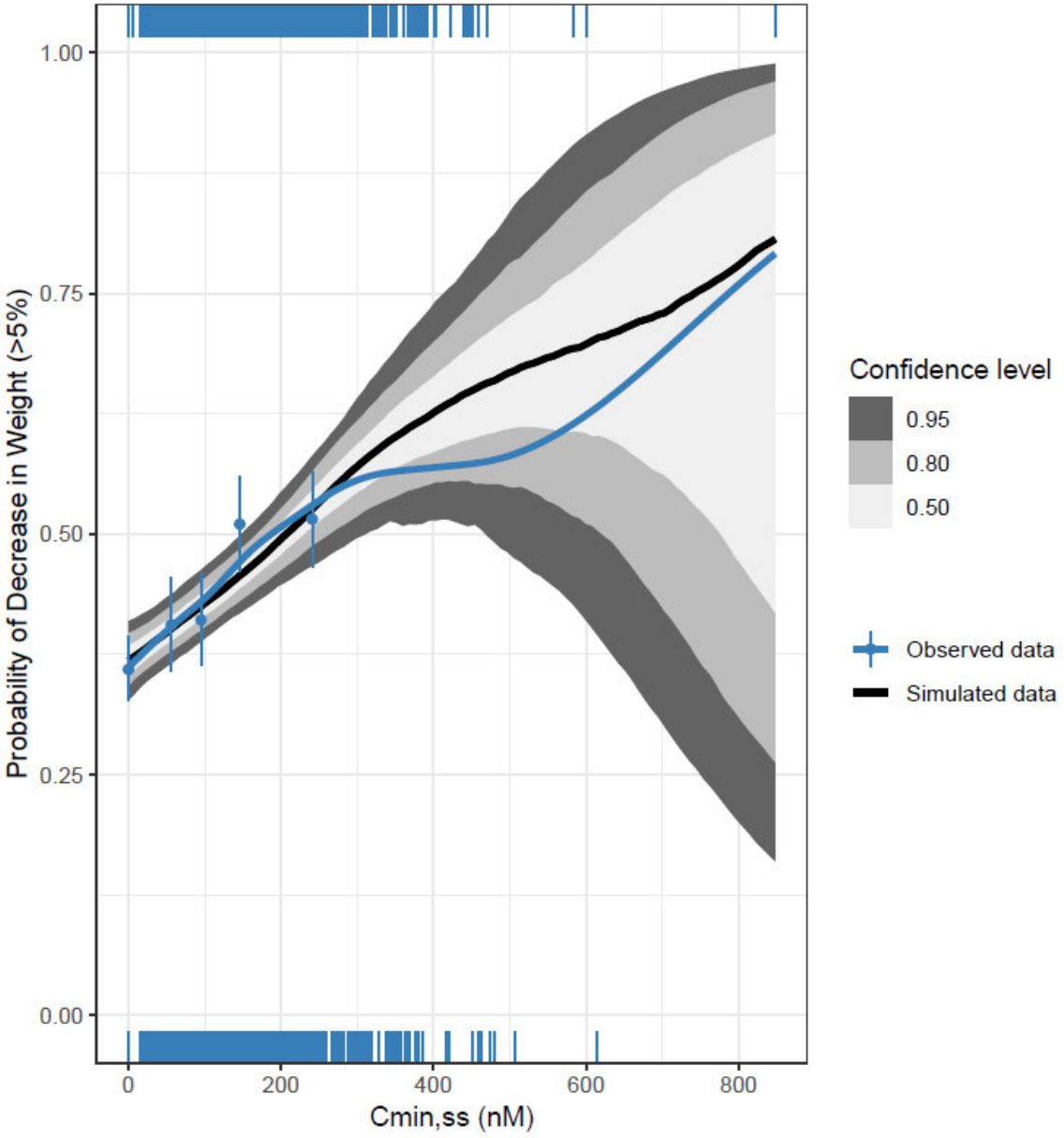
$C_{min,ss}$ を曝露指標とした線形 ER モデルが体重減少（5%超）発生データを最適に記述した。体重減少（5%超）発生率は曝露量（$C_{min,ss}$）の増加とともに増加しており，曝露量によって反応が増加する ER 関係が示された（図 3.4.2: 4）。年齢，性別，人種，BMI，AF（ニンテダニブ又はピルフェニドンを別々に評価）による基礎治療，喫煙歴，体重減少を目的とした薬剤の併用の有無に対するネランドミラストの曝露量の交互作用（併用なしと比較して併用ありの方が ER 関係の傾きが緩やか）及び喫煙歴に対するネランドミラストの曝露量の交互作用（元喫煙者や非喫煙者と比較して現喫煙者の方が ER 関係の傾きが急峻）が共変量として組み込まれた。基準患者集団では，体重減少（5%超）の事象発生率の予測値は 32.6%であった。

基礎治療としての AF の使用については，AF（ニンテダニブ又はピルフェニドン）による基礎治療を受けている患者の体重減少（5%超）発生率の予測値は，基礎治療として AF を使用していないサブグループと比べて数値的には高かったが，この差は曝露量が高い場合のみ，統計学的に有意であった。プラセボ及び曝露量の四分位値の最大値（$C_{min,ss}$：231 nmol/L）での体重減少（5%超）発生率の予測値はそれぞれ，AF 使用なしで 32.6%及び 47.4%，ピルフェニドン使用ありで 36.1%及び 56.3%，ニンテダニブ使用ありで 40.7%及び 58.3%であった（図 6.2: 7）。

体重減少を目的とした薬剤の併用を考慮すると，体重減少（5%超）発生率の予測値は，体重減少を目的とした薬剤の併用ありの方が併用なしよりも高く，これらの差は，ネランドミラストの曝露量が低い場合に統計学的に有意であり，ネランドミラストの曝露量が高い場合に統計学的に有意ではなかった。プラセボ及び曝露量の四分位値の最大値（$C_{min,ss}$：235 nmol/L）での体重減少（5%超）発生率の予測値はそれぞれ，体重減少を目的とした薬剤の使用なしで 35.9%及び 53.5%，体重減少を目的とした薬剤の使用ありで 67.0%及び 32.0%であった（図 6.2: 7）。
体重減少を目的とした薬剤の併用については，併用者数が少なく，解析対象集団中の割合が低かったため，パラメータの不確実性が高かった。

BMI 及び性別においてのみ，体重減少（5%超）発生率をプラセボと曝露量の四分位値の最大値との間で比較した場合のみ統計学的に有意な差が認められたが，体重減少（5%超）発生確率の予測値は，高 BMI，アジア人/白人以外及び女性の患者で高かった。体重減少発生率の予測値は，BMI の四分位値に応じて異なり，プラセボでは 34.1%～40.4%，曝露量の四分位値の最大値（$C_{min,ss}$：253 nmol/L）では 53.0%～54.3%であった。体重減少発生率の予測値は男性よりも女性の方が高く，プラセボでは女性が 38.8%，男性が 35.8%，曝露量の四分位値の最大値（$C_{min,ss}$：253 nmol/L）では女性が 57.1%，男性が 51.1%であった。体重減少発生率の予測値はアジア人/白人以外の患者でも高かったが，ネランドミラスト曝露量の増加に伴う一貫した傾向は認められなかった（図 6.2: 7）。アジア人/白人以外については，患者数が少なく，解析対象集団中の割合が低かったため，パラメータの不確実性が高かった。

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



1 及び 0 の青色の目盛は，それぞれ事象が発現した被験者と発現しなかった被験者の曝露量を示す。
青色の実線は，観測データの一般化加法モデル（GAM）による適合を示す。
エラーバーは対応する 95%CI を示す。
黒色の実線は，シミュレーションデータの一般化加法モデル（GAM）による適合を示す。
灰色の網掛け領域は 50%，80%及び 95% credible regions を示す。
引用元：［CTD 5.3.3.5-01_206893_11768533_Figure 19］

図 3.4.2: 4 ネランドミラストの $C_{min,ss}$ を曝露指標とした線形 ER モデル（フルモデル）での体重減少（5%超）の事後予測

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

10%超の体重減少

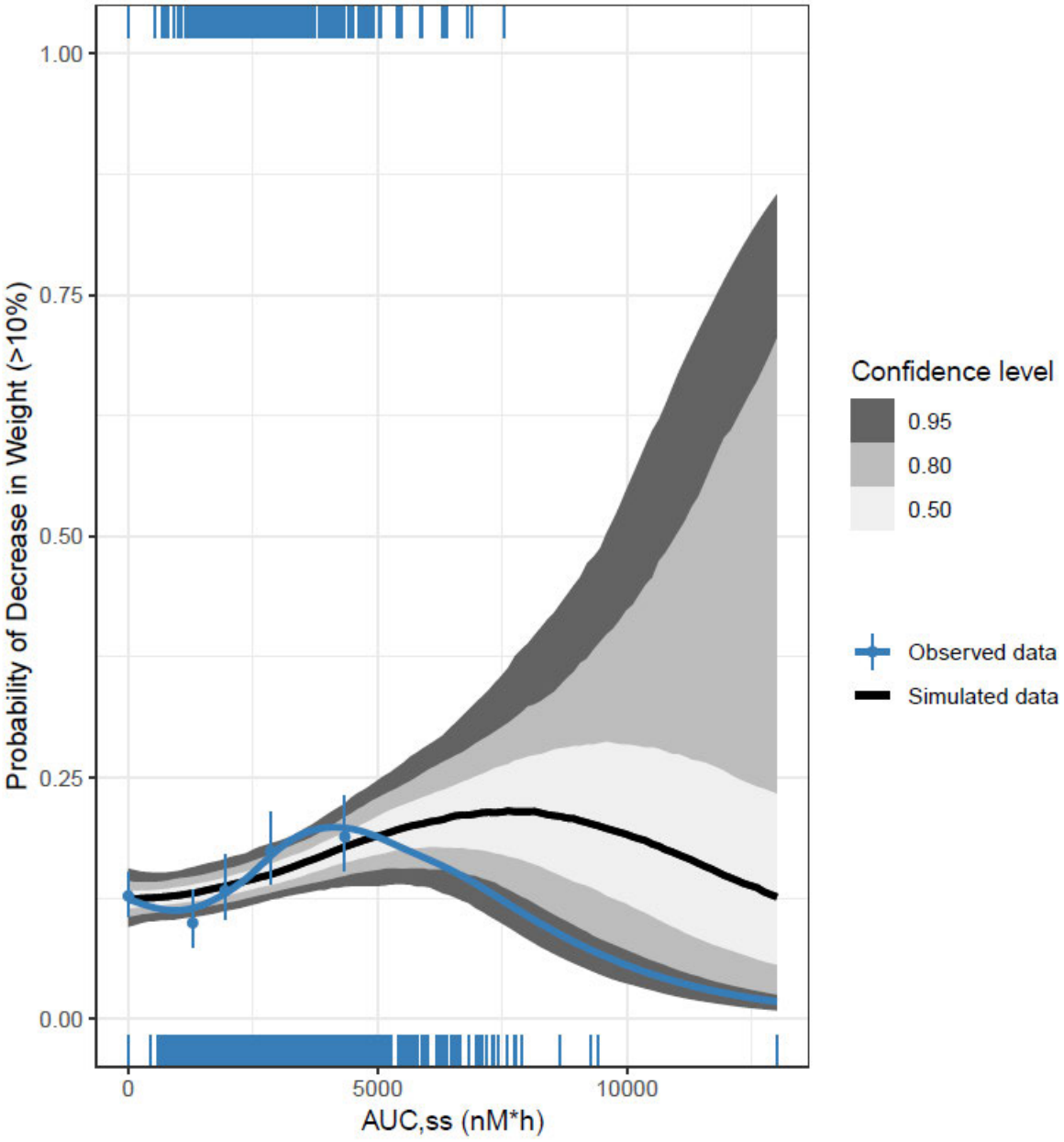
10%超の体重減少については，$AUC_{,ss}$ を曝露指標とした線形 ER モデルがデータを最も簡潔かつ最適に記述した。体重減少（10%超）の発生率の中央値の予測値は，曝露量（$AUC_{,ss}$）の増加に伴い，わずかに増加したが，この増加は統計学的に有意ではなかった（図 3.4.2: 5）。年齢（高齢＞低年齢），BMI（高 BMI＞低 BMI），体重減少を目的とした薬剤の併用（併用あり＞併用なし）と同様に，基礎治療としてのニンテダニブの使用（ニンテダニブの使用あり＞ピルフェニドン使用あり又は AF の使用なし）が発生率の予測値に影響を及ぼす共変量であった。基準患者集団では，体重減少（10%超）の事象発生率の予測値は 8.53%であった。

ニンテダニブによる基礎治療を受けている患者の体重減少（10%超）の発生率の予測値は，ピルフェニドンによる基礎治療を受けている又は AF による基礎治療を受けていない患者と比較して数値的には高かったが，この差が統計学的に有意であったのは曝露量の四分位値の最大値でのみだった。体重減少（10%超）発生率の予測値は，曝露量及びニンテダニブの使用に応じて異なり，プラセボでは，ニンテダニブ使用ありで 14.8%，ピルフェニドン使用ありで 11.3%，AF 使用なしで 10.6%，曝露量の四分位値の最大値（$AUC_{,ss}$：4250 nmol•h/L）では，ニンテダニブ使用ありで 22.0%，ピルフェニドン使用ありで 7.26%，AF 使用なしで 14.3%であった（図 6.2: 8）。

体重減少を目的とした薬剤の併用を考慮すると，体重減少（10%超）発生率の予測値は，併用なしと比較して併用ありの方が高く，これらの差は，ネランドミラストの曝露量が低い場合には統計学的に有意であったが，曝露量が高い場合には統計学的に有意ではなかった。体重減少（10%超）発生率の予測値は，曝露量及び体重減少を目的とした薬剤の併用の有無に応じて異なり，プラセボでは体重減少を目的とした薬剤の併用なしが 12.2%，併用ありが 38.8%，曝露量の四分位値の最大値（$AUC_{,ss}$：4200 nmol•h/L）では，併用なしが 17.7%，併用ありが 18.3%であった（図 6.2: 8）。体重減少を目的とした薬剤の併用については，併用者数が少なく，解析対象集団中の割合が低かったため，パラメータの不確実性が高かった。

体重減少（10 kg 超）発生率の予測値は高 BMI の患者で高かったが，ネランドミラストの曝露量の増加が及ぼす影響はみられなかった（図 6.2: 8）。

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



1 及び 0 の青色の目盛は，それぞれ事象が発現した被験者と発現しなかった被験者の曝露量を示す。
青色の実線は，観測データの一般化加法モデル（GAM）による適合を示す。
エラーバーは対応する 95%CI を示す。
黒色の実線は，シミュレーションデータの一般化加法モデル（GAM）による適合を示す。
灰色の網掛け領域は 50%，80%及び 95% credible regions を示す。
引用元：［CTD 5.3.3.5-01_206893_11768533_Figure 20］

図 3.4.2: 5　ネランドミラストの $AUC_{,ss}$ を曝露指標とした線形 ER モデル（フルモデル）での体重減少（10%超）の事後予測

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

結論：

構築した ER モデルは，事前に規定した 5 つの注目すべき安全性に関する項目の傾向を適切に記述した。下痢及び体重減少（5%超）の有害事象発生率は，ネランドミラストの曝露量（$C_{min,ss}$）の増加に伴い，増加傾向を示した。悪心及び感染は，ER 関係は認められず，有害事象発生率に有意差がないことが示唆された。最後に，体重減少（10%超）は，ネランドミラストの曝露量（$AUC_{,ss}$）の増加に伴い，わずかな増加傾向を示したが，この増加は臨床的に意味のあるものではないと考えられた。

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

4. 特別な試験

本項は該当しない。

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

5. 参考文献

R17-2903 Guidance for industry: E14 clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs - questions and answers(R3) (June 2017, ICH, revision 2). Website: https://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-drugs-gen/documents/document/ucm073161.pdf (access date: 2017-08-14); 2017. (CTD 5.4-12)

R23-1259 European Medicines Agency. ICH guideline M12 on drug interaction studies (Step 2b, EMA/CHMP/ICH/652460/2022, 21 July 2022). Website: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-ich-guideline - m12-drug-interaction-studies-step-2b_en.pdf (access date: 2023-04-05); 2022. (CTD 5.4-13)