市販直後調査
販売開始後 6 ヵ月間

2026 年 8 月作成（第 1 版）

日本標準商品分類番号
874291

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤/HER2*チロシンキナーゼ阻害剤

ヒアニュオ®錠10mg

HYRNUO® セバベルチニブ錠

*HER2：Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2（ヒト上皮増殖因子受容体2型、別称：*c-erb*B-2）

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	**ヒアニュオ錠** 10mg：1 錠中セバベルチニブ水和物をセバベルチニブとして 10mg 含有
一般名	**和名**：セバベルチニブ水和物（JAN） **洋名**：Sevabertinib Hydrate（JAN）／sevabertinib（INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	**製造販売承認年月日**：2026 年 8 月 24 日 **薬価基準収載年月日**：薬価基準未収載 **販売開始年月日**：
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	**製造販売元**：バイエル薬品株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	バイエル薬品株式会社・コンタクトセンター TEL：0120-106-398 受付時間：9：00～17：30（土・日・祝日・弊社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://pharma-navi.bayer.jp/

本 IF は 2026 年 8 月作成（第 1 版）の電子添文の記載に基づき作成した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

（2020 年 4 月改訂）

１．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として，医療用医薬品添付文書（以下，添付文書）がある．医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には，添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり，製薬企業の医薬情報担当者（以下，ＭＲ）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている．この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下，ＩＦと略す）が誕生した．

1988 年に日本病院薬剤師会（以下，日病薬）学術第２小委員会がＩＦの位置付け，ＩＦ記載様式，ＩＦ記載要領を策定し，その後 1998 年に日病薬学術第３小委員会が，2008 年，2013 年に日病薬医薬情報委員会がＩＦ記載要領の改訂を行ってきた．

ＩＦ記載要領 2008 以降，ＩＦはＰＤＦ等の電子的データとして提供することが原則となった．これにより，添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したＩＦが速やかに提供されることとなった．最新版のＩＦは，医薬品医療機器総合機構（以下，ＰＭＤＡ）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている．日病薬では，2009 年より新医薬品のＩＦの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し，個々のＩＦが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している．

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ，ＩＦ記載要領 2018 が公表され，今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため，その更新版を策定した．

２．ＩＦとは

ＩＦは「添付文書等の情報を補完し，医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な，医薬品の品質管理のための情報，処方設計のための情報，調剤のための情報，医薬品の適正使用のための情報，薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として，日病薬が記載要領を策定し，薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる．

ＩＦに記載する項目配列は日病薬が策定したＩＦ記載要領に準拠し，一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される．ただし，製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はＩＦの記載事項とはならない．言い換えると，製薬企業から提供されたＩＦは，利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに，必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている．

ＩＦの提供は電子データを基本とし，製薬企業での製本は必須ではない．

３．ＩＦの利用にあたって

電子媒体のＩＦは，ＰＭＤＡの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている．

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってＩＦを作成・提供するが，ＩＦの原点を踏まえ，医療現場に不足している情報やＩＦ作成時に記載し難い情報等については製薬企業のＭＲ等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ，ＩＦの利用性を高める必要がある．また，随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては，ＩＦが改訂されるまでの間は，製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等，あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに，ＩＦの使用にあたっては，最新の添付文書をＰＭＤＡの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある．

なお，適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」，「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり，その取り扱いには十分留意すべきである．

４．利用に際しての留意点

ＩＦを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい．ＩＦは日病薬の要請を受けて，当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する，医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが，記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン，製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは，未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について，製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており，ＭＲ等へのインタビューや自らの文献調査などにより，利用者自らがＩＦの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない．製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し,その客観性を見抜き，医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり，ＩＦを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい．

目　次

Ⅰ．概要に関する項目
1．開発の経緯 ……1
2．製品の治療学的特性 ……2
3．製品の製剤学的特性 ……3
4．適正使用に関して周知すべき特性 ……3
5．承認条件及び流通・使用上の制限事項 ……4
(1) 承認条件 ……4
(2) 流通・使用上の制限事項 ……4
6．RMP の概要 ……4

Ⅱ．名称に関する項目
1．販売名 ……5
(1) 和名 ……5
(2) 洋名 ……5
(3) 名称の由来 ……5
2．一般名 ……5
(1) 和名（命名法） ……5
(2) 洋名（命名法） ……5
(3) ステム ……5
3．構造式又は示性式 ……5
4．分子式及び分子量 ……5
5．化学名（命名法）又は本質 ……5
6．慣用名、別名、略号、記号番号 ……5

Ⅲ．有効成分に関する項目
1．物理化学的性質 ……6
(1) 外観・性状 ……6
(2) 溶解性 ……6
(3) 吸湿性 ……6
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点 ……6
(5) 酸塩基解離定数 ……6
(6) 分配係数 ……6
(7) その他の主な示性値 ……6
2．有効成分の各種条件下における安定性 ……7
3．有効成分の確認試験法、定量法 ……7

Ⅳ．製剤に関する項目
1．剤形 ……8
(1) 剤形の区別 ……8
(2) 製剤の外観及び性状 ……8
(3) 識別コード ……8
(4) 製剤の物性 ……8
(5) その他 ……8
2．製剤の組成 ……8
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤 ·8
(2) 電解質等の濃度 ……8
(3) 熱量 ……8
3．添付溶解液の組成及び容量 ……8
4．力価 ……8
5．混入する可能性のある夾雑物 ……9
6．製剤の各種条件下における安定性 ……9
7．調製法及び溶解後の安定性 ……9
8．他剤との配合変化（物理化学的変化） ……9
9．溶出性 ……9
10. 容器・包装 ……9
(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報 ……9
(2) 包装 ……9
(3) 予備容量 ……9
(4) 容器の材質 ……9
11. 別途提供される資材類 ……9
12. その他 ……10

Ⅴ．治療に関する項目
1．効能又は効果 ……11
2．効能又は効果に関連する注意 ……11
3．用法及び用量 ……11
(1) 用法及び用量の解説 ……11
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠 ……11
4．用法及び用量に関連する注意 ……12
5．臨床成績 ……14
(1) 臨床データパッケージ ……14
(2) 臨床薬理試験 ……15
(3) 用量反応探索試験 ……17
(4) 検証的試験 ……47
(5) 患者・病態別試験 ……47
(6) 治療的使用 ……48
(7) その他 ……48

Ⅵ．薬効薬理に関する項目
1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 ……49
2．薬理作用 ……49
(1) 作用部位・作用機序 ……49
(2) 薬効を裏付ける試験成績 ……50
(3) 作用発現時間・持続時間 ……54

Ⅶ．薬物動態に関する項目
1．血中濃度の推移 ……55
(1) 治療上有効な血中濃度 ……55
(2) 臨床試験で確認された血中濃度 ……55
(3) 中毒域 ……57
(4) 食事・併用薬の影響 ……58
2．薬物速度論的パラメータ ……65
(1) 解析方法 ……65
(2) 吸収速度定数 ……65
(3) 消失速度定数 ……65
(4) クリアランス ……65
(5) 分布容積 ……65
(6) その他 ……65
3．母集団（ポピュレーション）解析 ……66
(1) 解析方法 ……66
(2) パラメータ変動要因 ……66

目　次

4．吸収 ……66
5．分布 ……67
(1) 血液－脳関門通過性 ……67
(2) 血液－胎盤関門通過性 ……67
(3) 乳汁への移行性 ……67
(4) 髄液への移行性 ……67
(5) その他の組織への移行性 ……67
(6) 血漿蛋白結合率 ……68
6．代謝 ……69
(1) 代謝部位及び代謝経路 ……69
(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率 ……70
(3) 初回通過効果の有無及びその割合 ……70
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 ……71
7．排泄 ……71
8．トランスポーターに関する情報 ……71
9．透析等による除去率 ……72
10. 特定の背景を有する患者 ……72
11. その他 ……74

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目
1．警告内容とその理由 ……77
2．禁忌内容とその理由 ……77
3．効能又は効果に関連する注意とその理由 ……77
4．用法及び用量に関連する注意とその理由 ……77
5．重要な基本的注意とその理由 ……77
6．特定の背景を有する患者に関する注意 ……78
(1) 合併症・既往歴等のある患者 ……78
(2) 腎機能障害患者 ……78
(3) 肝機能障害患者 ……78
(4) 生殖能を有する者 ……79
(5) 妊婦 ……79
(6) 授乳婦 ……79
(7) 小児等 ……80
(8) 高齢者 ……80
7．相互作用 ……80
(1) 併用禁忌とその理由 ……80
(2) 併用注意とその理由 ……81
8．副作用 ……82
(1) 重大な副作用と初期症状 ……82
(2) その他の副作用 ……83
9．臨床検査結果に及ぼす影響 ……88
10. 過量投与 ……88
11. 適用上の注意 ……88
12. その他の注意 ……88
(1) 臨床使用に基づく情報 ……88
(2) 非臨床試験に基づく情報 ……88

Ⅸ．非臨床試験に関する項目
1．薬理試験 ……89
(1) 薬効薬理試験 ……89
(2) 安全性薬理試験 ……89
(3) その他の薬理試験 ……90
2．毒性試験 ……90
(1) 単回投与毒性試験 ……90
(2) 反復投与毒性試験 ……91
(3) 遺伝毒性試験 ……92
(4) がん原性試験 ……92
(5) 生殖発生毒性試験 ……92
(6) 局所刺激性試験 ……92
(7) その他の特殊毒性 ……93

Ⅹ．管理的事項に関する項目
1．規制区分 ……94
2．有効期間 ……94
3．包装状態での貯法 ……94
4．取扱い上の注意 ……94
5．患者向け資材 ……94
6．同一成分・同効薬 ……94
7．国際誕生年月日 ……94
8．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 ……94
9．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 ……94
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 ……94
11. 再審査期間 ……94
12. 投薬期間制限に関する情報 ……95
13. 各種コード ……95
14. 保険給付上の注意 ……95

Ⅺ．文献
1．引用文献 ……96
2．その他の参考文献 ……98

Ⅻ．参考資料
1．主な外国での発売状況 ……99
2．海外における臨床支援情報 ……101

XIII．備考
1．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 ……104
(1) 粉砕 ……104
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性 ……104
2．その他の関連資料 ……104

略語表

略語	略語内容（英語）	略語内容（日本語）
ADC	antibody-drug conjugate	抗体薬物複合体
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration versus time curve	濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-12}	area under the concentration versus time curve from 0 to 12 hours	投与 0 時間から 12 時間後までの濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-24}	area under the concentration versus time curve from 0 to 24 hours	投与 0 時間から 24 時間後までの濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0-tlast}$	area under the concentration versus time curve from time zero to the last data point	投与 0 時間から最終定量可能時点までの濃度－時間曲線下面積
$AUC_{24h,ss}$	AUC from 0 to 24 hours at steady state	定常状態における AUC_{0-24}
BCRP	breast cancer resistance protein	ヒト乳癌耐性タンパク
BICR	blinded independent central review	盲検下独立中央判定
BID	twice daily (bis in die)	1 日 2 回
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸塩排泄ポンプ
CI	confidence interval	信頼区間
CL/F	total body clearance of drug calculated after extravascular administration	見かけの全身クリアランス
C_{max}	maximum drug concentration in plasma	最高血漿中濃度
$C_{max,ss}$	C_{max} at steady state	定常状態での最高血漿中濃度
$C_{max,ss,u}$	C_{max} of unbound drug at steady state	定常状態における非結合型薬物の C_{max}
CR	complete response	完全奏効
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東部腫瘍臨床試験グループ
ECOG PS	ECOG performance status	ECOG パフォーマンスステータス
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮成長因子受容体
E_{max}	maximal effect	最大薬理効果
ERK	Extracellular signal-regulated kinase	–
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
h	hour (s)	時間
HER2	human epidermal growth factor receptor 2	ヒト上皮成長因子受容体 2 型
hERG	human ether-a-go-go related gene	ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子
IC_{50}	half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
Ki	inhibition constant	阻害定数
LLOQ	lower limit of quantitation	定量下限値
MATE	multidrug and toxin extrusion protein	多剤排出トランスポーター
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MEK	Mitogen-activated protein kinase kinase	–

略語表

略語	略語内容（英語）	略語内容（日本語）
MTD	maximum tolerated dose	最大耐用量
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
ORR	objective response rate	客観的奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PD	progression disease	病勢進行
PD	pharmacodynamics	薬力学
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
P−gp	P-glycoprotein	P−糖タンパク
pH	negative log of hydrogen ion concentration	水素イオン濃度指数
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PR	partial response	部分奏効
QD	once daily (quaque die)	1 日 1 回
QTc	corrected QT interval	補正 QT 間隔
QTcF	QT interval corrected by Fridericia's formula	補正 QT 間隔（Fridericia 法）
$R_{A}AUC$	accumulation ratio calculated from AUC_{τ}	反復投与後と初回投与後の AUC_{τ} から算出した蓄積率（比）
$R_{A}C_{max}$	accumulation ratio calculated from C_{max}	反復投与後と初回投与後の C_{max} から算出した蓄積率（比）
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
SD	stable disease	安定
$t_{1/2}$	half-life associated with the terminal slope	終末相における消失半減期
TKI	tyrosine kinase inhibitor	チロシンキナーゼ阻害剤
t_{max}	time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
ULN	upper limit of normal	基準値上限
V_C/F	apparent volume of distribution of the central compartment	中心コンパートメントにおける見かけの分布容積
V_Z/F	apparent volume of distribution during terminal phase	終末相における見かけの分布容積

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

ヒアニュオ（一般名：セバベルチニブ水和物、以下、本剤）は、Bayer HealthCare Pharmaceuticals 社（以下、Bayer 社）により開発された、ヒト上皮成長因子受容体 2 型（以下、HER2）及び上皮成長因子受容体（以下、EGFR）遺伝子変異を介する増殖経路に対して阻害作用を示すチロシンキナーゼ阻害剤（以下、TKI）である。HER2 遺伝子エクソン 20 挿入変異（以下、ex20ins 変異）及び点突然変異などによる細胞増殖シグナルが活性化された変異型 HER2 並びに変異型 EGFR に対して、シグナル伝達を阻害するよう設計されている。

HER2 遺伝子の活性化変異は、非小細胞肺癌（以下、NSCLC）において重要なドライバー遺伝子変異の一つである。他のドライバー遺伝子変異とは相互排他的であり、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者は予後不良であることから、新たな治療標的として注目されている。2026 年 8 月時点では、HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC に対する一次治療に標的療法は含まれておらず[1)]、より良好な治療効果が期待できる新たな標的療法に対するアンメット・メディカルニーズが存在していた。

本剤の臨床開発は、2021 年 10 月に Bayer 社により開始された。臨床試験 21607［HER2 及び/又は EGFR 遺伝子変異陽性の進行性の NSCLC 患者を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験（SOHO-01 試験）］（以下、SOHO-01 試験）では、用量漸増/バックフィルパート（第Ⅰ相試験）で用量制限毒性（以下、DLT）、最大耐用量（以下、MTD）、更なる臨床評価のための推奨用量、薬物動態及び抗腫瘍効果が検討され、その後、用量拡大パート（第Ⅰ相試験）及び投与拡張パート（第Ⅱ相試験）で進行・再発診断後の薬物療法歴がない患者（グループＦ[*1]）、薬物療法歴はあるが HER2 標的療法歴はない患者（グループＤ[*2]）及び HER2 を標的とした抗体薬物複合体（以下、ADC）療法歴がある患者（グループＥ[*3]）などに対する本剤の有効性及び安全性が検討された。

SOHO-01 試験のグループ D、E の患者における有効性及び安全性の結果を踏まえて米国等で承認申請が行われ、2025 年 11 月に米国で最初に迅速承認された[*4]。本邦では、グループ D、E に加えグループ F の患者における有効性及び安全性の結果を踏まえて 2025 年 8 月に承認申請が行われ、2026 年 8 月に「*HER2*（*ERBB2*）遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」を効能又は効果とした製造販売承認を取得した。

＊1 グループ F：HER2 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC、かつ進行・再発診断後の薬物療法歴がない患者
＊2 グループ D：HER2 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC、かつ薬物療法歴はあるが HER2 標的療法歴はない患者
＊3 グループ E：HER2 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC、かつ HER2 を標的とした ADC 療法歴がある患者
＊4 米国における効能又は効果（2025 年 11 月迅速承認時）：
FDA 承認の検査により検出された *HER2*（*ERBB2*）tyrosine kinase domain（TKD）活性変異陽性、かつ以前に全身療法を受けたことのある局所進行又は転移性の非扁平上皮非小細胞肺癌を有する成人患者

注）本剤の承認されている効能又は効果は「*HER2*（*ERBB2*）遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」である。

Ⅰ．概要に関する項目

２．製品の治療学的特性

- 本剤は、可逆的 HER2-TKI であり、HER2 のリン酸化を抑制することで、下流のシグナル伝達を阻害する。
- セバベルチニブは、変異型 HER2（ex20ins 変異及び点突然変異を含む）のチロシンキナーゼに対する阻害作用を示した（*in vitro*）。
- 本剤は、通常、1 回 20mg、1 日 2 回、食後経口投与の錠剤である。
- SOHO-01 試験*1 の用量拡大/投与拡張パートにおいて、盲検下独立中央判定（以下、BICR）評価による RECIST Ver.1.1 に基づく客観的奏効率（以下、ORR）は、以下のとおりであった［主要評価項目］。（「Ⅴ．5.(3) 用量反応探索試験」の項参照）

  ①【グループ F】進行・再発診断後の薬物療法歴がない患者：
  ORR 67.1%（49/73 例*2）［95%CI：55.1-77.7］

  ②【グループ D】薬物療法歴はあるが HER2 標的療法歴はない患者：
  ORR 64.2%（52/81 例*3）［95%CI：52.8-74.6］

  ③【グループ E】HER2 を標的とした ADC 療法歴がある患者：
  ORR 38.2%（21/55 例*4）［95%CI：25.4-52.3］

  （データカットオフ日:2025 年 3 月 28 日*5）
- 重大な副作用として、重度の下痢（13.9%）、肝機能障害（25.4%）、間質性肺疾患（頻度不明）が報告されている（承認時）。

  主な副作用（20%以上）は、下痢（72.7%）、発疹（67.0%）、口内炎（34.0%）、爪囲炎（30.6%）、低カリウム血症（20.6%）などであった。（「Ⅷ.8.(1) 重大な副作用と初期症状」「Ⅷ.8.(2) その他の副作用」の項参照）

  詳細については、電子添文の副作用及び臨床成績の安全性の結果を参照すること。

  なお、EGFR/HER2-TKI に共通すると考えられている重大な副作用（例：心機能障害、眼障害）が発現する可能性にも留意すること。

CI：信頼区間
＊1：SOHO-01 試験には一部承認外の効能又は効果、用法及び用量の患者が含まれるが、グループ F、D 及び E には含まれない。
＊2：日本人患者 6 例を含む（データカットオフ：2025 年 3 月 28 日）
＊3：日本人患者 9 例を含む（データカットオフ：2025 年 3 月 28 日）
＊4：日本人患者 6 例を含む（データカットオフ：2025 年 3 月 28 日）
＊5：「Ⅴ．5.(3) 用量反応探索試験」の項には、データカットオフ 2025 年 11 月 17 日の最新データも掲載している。

Ⅰ．概要に関する項目

３．製品の製剤学的特性

特になし

４．適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	（「Ⅰ.６．RMP の概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	・医療従事者向け資材（適正使用ガイド） ・患者向け資材（ヒアニュオを服用される患者さんへ） （「ⅩⅢ.−2．その他の関連資料」の項参照）
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

＜希少疾病用医薬品＞
本剤は、2024 年 11 月 27 日に、「*HER2* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」※を予定される効能又は効果として、厚生労働大臣より希少疾病用医薬品の指定［指定番号（R6 薬）第 642 号］を受けている。
※：承認された効能又は効果は「*HER2*（*ERBB2*）遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」

Ⅰ．概要に関する項目

５．承認条件及び流通・使用上の制限事項

（1）承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

（2）流通・使用上の制限事項

該当しない

６．RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要（提出年月：令和 8 年 24 月）

安全性検討項目		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
・重度の下痢 ・肝機能障害 ・CYP3A 阻害剤との薬物相互作用	・腎機能障害 ・膵炎 ・間質性肺疾患（ILD） ・心機能障害（左室機能不全等） ・胚・胎児毒性	・なし
有効性に関する検討事項		
・化学療法歴のない HER2（ERBB2）遺伝子の TKD 以外に変異を有する切除不能な進行・再発の NSCLC 患者における有効性 ・化学療法歴のない HER2（ERBB2）遺伝子の TKD 変異を有する切除不能な進行・再発の NSCLC 患者における有効性		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動 ・市販直後調査 ・HER2 変異を有する進行非小細胞肺がん（NSCLC）に対する一次治療として BAY 2927088 を標準治療と比較する第Ⅲ相試験〔22615 試験（SOHO-02 試験）〕
有効性に関する調査・試験の計画の概要 ・EGFR 又は HER2 変異を有する進行非小細胞肺がん（NSCLC）患者を対象とした BAY 2927088 の非盲検 first in human 試験〔21607 試験（SOHO-01 試験）〕 ・HER2 変異を有する進行非小細胞肺がん（NSCLC）に対する一次治療として BAY 2927088 を標準治療と比較する第Ⅲ相試験（22615 試験）

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動 ・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供 ・患者向け資材の作成及び提供

※最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ．名称に関する項目

１．販売名

（1）和名

ヒアニュオ錠 10mg

（2）洋名

HYRNUO tablets 10mg

（3）名称の由来

「HYR」は“HER2”、「NU」は“NEW”を意味しており、HER2 を標的とする新たな治療選択肢となることを願って命名した。

２．一般名

（1）和名（命名法）

セバベルチニブ水和物（JAN）

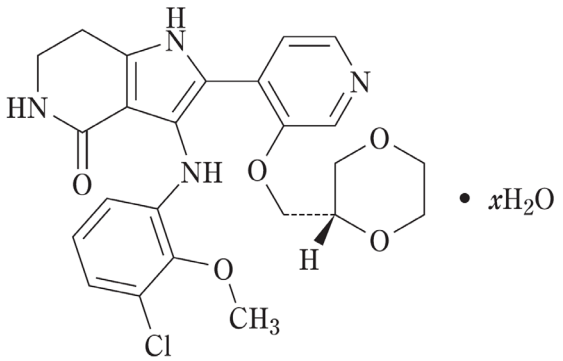
（2）洋名（命名法）

Sevabertinib Hydrate（JAN）、sevabertinib（INN）

（3）ステム

-ertinib：上皮成長因子受容体（EGFR）阻害薬

３．構造式又は示性式



４．分子式及び分子量

分子式：$C_{24}H_{25}ClN_4O_5$・xH_2O

分子量：484.93（無水物）

５．化学名（命名法）又は本質

3-(3-Chloro-2-methoxyanilino)-2-{3-[(2*S*)-1,4-dioxan-2-ylmethoxy]pyridin-4-yl}-1,5,6,7-tetrahydro-4*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridin-4-one hydrate（JAN）

６．慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：BAY 2927088

Ⅲ．有効成分に関する項目

１．物理化学的性質

（1）外観・性状

白色～黄色又は帯赤白色の粉末

（2）溶解性

各種溶媒（25℃）に対するセバベルチニブ水和物の溶解性

溶媒	溶解度（mg/mL）	溶解性表記
メタノール	1.7	溶けにくい
エタノール	5.8	溶けにくい
2-プロパノール	1.5	溶けにくい
アセトニトリル	4.2	溶けにくい
アセトン	13.6	やや溶けにくい
水	＜0.004	ほとんど溶けない
PEG 400	＞48.9	やや溶けやすい
0.1mol/L 塩酸 pH 1	0.93	極めて溶けにくい
水性緩衝液（酢酸塩）pH 4.5	0.06	ほとんど溶けない
水性緩衝液 pH 7	＜0.004	ほとんど溶けない
水性緩衝液（リン酸塩）pH 8	＜0.004	ほとんど溶けない

（3）吸湿性

吸湿性を示さない

（4）融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

（5）酸塩基解離定数

pKa＝5.19

（6）分配係数

$\log P_{o/w}$（pH 7）＝3.79（オクタノール/水）

（7）その他の主な示性値

該当資料なし

Ⅲ．有効成分に関する項目

２．有効成分の各種条件下における安定性

セバベルチニブ水和物の各種条件下における安定性

試験		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		25℃60%RH	ポリエチレン袋	12 ヵ月	規格内
加速試験		40℃75%RH	ポリエチレン袋	6 ヵ月	規格内
苛酷試験	温度	90℃	ガラス容器（閉栓）	1 週間	規格内
	光（固体）	キセノンランプ	ペトリ皿	130 万 lx･hr 及び 520W･h/m²	規格内

測定項目：性状，純度試験（類縁物質）、水分及び含量

苛酷試験（温度）では性状、純度試験（類縁物質）及び含量を、苛酷試験（光）では純度試験（類縁物質）及び含量を測定した。

３．有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：

（1）赤外吸収スペクトル測定法

（2）液体クロマトグラフィー

定量法：液体クロマトグラフィー

Ⅳ．製剤に関する項目

１．剤形

（1）剤形の区別

フィルムコーティング錠

（2）製剤の外観及び性状

販売名	ヒアニュオ錠 10mg
色調	赤褐色
外形	
直径	6mm
厚さ	2.7mm
質量	87.8mg

（3）識別コード

10 SE

（4）製剤の物性

該当資料なし

（5）その他

該当しない

２．製剤の組成

（1）有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ヒアニュオ錠 10mg
有効成分	1 錠中セバベルチニブ水和物をセバベルチニブとして 10mg 含有
添加剤	結晶セルロース、乳糖水和物、クロスポビドン、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム、マクロゴール 4000、三二酸化鉄

（2）電解質等の濃度

該当しない

（3）熱量

該当しない

３．添付溶解液の組成及び容量

該当しない

４．力価

該当しない

Ⅳ．製剤に関する項目

５．混入する可能性のある夾雑物

製剤に混在する可能性のある夾雑物は、有効成分の製造工程不純物（副生成物、分解生成物）及び製剤由来分解生成物である。

６．製剤の各種条件下における安定性

<table>
<tr><th colspan="2">試験</th><th>保存条件</th><th>保存形態</th><th>保存期間</th><th>結果</th></tr>
<tr><td colspan="2">長期保存試験</td><td>25℃/60%RH</td><td rowspan="2">PTP 包装※</td><td>18 ヵ月</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td colspan="2">加速試験</td><td>40℃/75%RH</td><td>6 ヵ月</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td rowspan="3">苛酷試験</td><td>温度</td><td>60℃</td><td>PTP 包装※</td><td>3 ヵ月</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td>湿度</td><td>40℃/75%RH</td><td>ポリエチレン容器
(開栓)</td><td>3 ヵ月</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td>光</td><td>キセノンランプ</td><td>シャーレ
(開放)</td><td>130 万 lx･h 及び
547W･h/m²</td><td>規格内</td></tr>
</table>

※：ポリ塩化ビニル/ポリ塩化ビニリデンフィルム及びアルミニウム箔からなる PTP シート

測定項目：性状、純度試験（類縁物質）、溶出性及び含量

７．調製法及び溶解後の安定性

該当しない

８．他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

９．溶出性

日本薬局方パドル法

10．容器・包装

（1）注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

（2）包装

56 錠［28 錠（PTP）×2］

（3）予備容量

該当しない

（4）容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニル／ポリ塩化ビニリデンフィルム及びアルミニウム箔

11．別途提供される資材類

該当しない

Ⅳ. 製剤に関する項目

12. その他

該当資料なし

Ⅴ．治療に関する項目

１．効能又は効果

HER2（*ERBB2*）遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

２．効能又は効果に関連する注意

> 5. 効能又は効果に関連する注意
>
> 5.1 臨床試験に組み入れられた患者の遺伝子変異の種類等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。［17.1.1 参照］
>
> 5.2 本剤の術前・術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
>
> 5.3 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*HER2*（*ERBB2*）遺伝子変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
> https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html

【解説】

5.1 本剤の有効性及び安全性は、前治療歴、合併症/既往歴、腫瘍の遺伝子変異型等の患者背景によって異なると考えられる。そのため、本剤を用いた治療を選択するにあたって、主要試験である SOHO-01 試験の成績及び患者背景について、電子添文の「17. 臨床成績」の項の内容を十分理解した上で判断する必要があることから、本項を設定した。本剤を用いた治療と本剤以外の治療について慎重に検討した上で適応患者の選択を行う必要がある。

5.2 術前・術後補助療法としての本剤の有効性及び安全性に関する臨床試験成績は得られていないことから、本項を設定した。

5.3 本剤は、HER2 のチロシンキナーゼ活性を抑制し、下流のシグナル伝達を阻害することにより腫瘍の増殖を抑制する作用機序を有することから、HER2 のシグナル伝達が活性化している（活性化変異のある）腫瘍に対して特に強い抗腫瘍効果が得られると考えられる。SOHO-01 試験では HER2 及び/又は EGFR 遺伝子変異陽性の進行性の NSCLC 患者を対象としていたことから、投与に際して、適切な分子生物学的分析法にて HER2 遺伝子変異陽性が確認された患者が選択される必要があるため、本項を設定した。

３．用法及び用量

（1）用法及び用量の解説

> 6. 用法及び用量
>
> 通常、成人にはセバベルチニブとして 1 回 20mg を 1 日 2 回食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

（2）用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の用法及び用量は、非臨床データ（薬物動態、異種移植モデルでの腫瘍増殖阻害及びバイオマーカー）並びに国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験（SOHO-01 試験）での薬物動態、安全性及び有効性データを含む統合的な解析により設定された。

SOHO-01 試験の用量漸増/バックフィルパートでは、本剤 1 回 10mg、20mg、40mg、60mg の 1 日 1 回投与及び 1 回 20mg、30mg、40mg の 1 日 2 回投与について評価し、MTD を DLT の発現割合に基づいて 1 日用量 60mg と決定した。母集団薬物動態モデルに基づき、1 日用量 10～

80mg 投与後の定常状態の曝露量が、異種移植マウスモデルの非臨床曝露－反応解析で算出された最大腫瘍増殖抑制率 80%に達するために必要な 1 日あたりの曝露量を上回る患者の割合は、1 日用量 40mg 投与で 97.1%に対し、1 日用量 20mg 投与では 66.8%と予測された。また、患者の PK 変動の推定に基づいたバイオマーカーの変動のシミュレーションから、1 日 2 回投与が効果の維持に最適な用法であることが示された。これらのことから、次の用量拡大パートにおける推奨用量を 1 回 20mg1 日 2 回投与とした。用量拡大パートでは抗腫瘍活性の予備的な評価を行い、第Ⅱ相試験（投与拡張パート）の推奨用量を 1 回 20mg 1 日 2 回投与に決定し、試験を継続した。その結果、用量拡大/投与拡張パートのグループ F、D 及び E の患者集団において、HER2 遺伝子変異陽性の進行 NSCLC に対する本剤 1 回 20mg 1 日 2 回投与の臨床効果及び安全性が確認された。

PK-PD 解析、臨床の有効性及び安全性データ、並びに曝露－反応解析を含む統合的な解析の結果、1 回 20mg 1 日 2 回投与を超える用量では用量増加に伴う有効性の顕著な上昇を認めない一方、Grade 3 以上の下痢及び用量調節に至った有害事象の発現割合が急激に増加することが示された。また、1 回 20mg 1 日 2 回投与未満の用量では有害事象の発現割合は低下するが、安全性及び有効性に関する曝露－反応関係が線形を示す範囲でもあり、1 回 20mg 1 日 2 回投与と比較して有効性（ORR 及び腫瘍サイズの最大変化）が低下することが示された。

また、健康成人を対象に食事の影響を評価した海外第 I 相試験（試験 22253）において、本剤を空腹時に投与したときと比較し、食後に投与したときの本剤の AUC 及び C_{max} はともに低く、t_{max} は遅延した。ラット及びサルでの反復投与毒性試験では、可逆性の消化器毒性として下痢などが認められた。したがって、胃腸障害の有害事象のリスク低減のため本剤は食後投与が望ましいと考えられることから、臨床試験では本剤を食後に投与した。

以上より、本剤の用法及び用量は、「通常、成人にはセバベルチニブとして 1 回 20mg を 1 日 2 回食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」とした。

（「V.-５．(3) 用量反応探索試験」の項参照）

４．用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

7.2 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止すること。

・減量する場合の投与量

減量レベル	投与量
1 段階減量	1 回 10mg 1 日 2 回
2 段階減量	1 回 10mg 1 日 1 回
中止	1 回 10mg 1 日 1 回で忍容不能な場合、投与を中止する。

・本剤の休薬、減量又は中止基準の目安

副作用	程度※	処置
肝機能障害	ベースライン値が正常範囲内の場合でグレード2の AST 増加、ALT 増加又は総ビリルビン増加	初回の場合はグレード 1 以下になるまで休薬し、1 段階減量して再開できる。

	ベースライン値を問わず、グレード 3 の AST 増加、ALT 増加又は総ビリルビン増加	初回の場合はグレード 1 以下になるまで休薬し、1 段階減量して再開できる。
	ベースライン値を問わず、グレード 4 の AST 増加、ALT 増加若しくは総ビリルビン増加又は AST が基準値上限の 3 倍以上かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍	投与を中止する。
間質性肺疾患	全グレード	投与を中止する。
上記以外の副作用	グレード 2（許容できない又は再発した場合）	・グレード 1 以下に回復するまで休薬する。 ・同じ用量又は 1 段階減量して再開できる。
	グレード 3	・グレード 1 以下に回復するまで休薬する。 ・初発の場合は、同じ用量又は 1 段階減量して再開できる。 ・再発の場合は、1 段階減量して再開できる。
	グレード 4	投与を中止する。

※：グレードは Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）v5.0 に準じる。

7.3 強い CYP3A 阻害作用を有する薬剤との併用が避けられない場合には、以下の用量調節基準に従い、本剤を減量、又は減量した用量で開始すること。用量調節前の投与量が 1 回 10mg 1 日 1 回の場合は、併用しないこと。［10.2、16.7.1 参照］

・強い CYP3A 阻害剤との併用時の用量調節基準

用量調節前の投与量	用量調節後の投与量
1 回 20mg 1 日 2 回	1 回 10mg 1 日 2 回
1 回 10mg 1 日 2 回	1 回 10mg 1 日 1 回
1 回 10mg 1 日 1 回	併用しないこと。

【解説】

7.1 臨床試験で用いた併用薬・併用治療の基準を踏まえ設定した。

7.2 臨床試験で用いた用量調節及び毒性管理基準を踏まえ、臨床試験成績に基づき設定した。

7.3 本剤は主に CYP3A4 によって代謝される。薬物相互作用試験において、本剤を強い CYP3A 阻害剤と併用したとき、本剤の血漿中濃度が上昇する可能性があることから、本項を設定した。なお、強い CYP3A 阻害剤併用時に本剤の投与を中断した際の本剤の有効性は不明であるため、用量調節前の本剤の投与量が 1 回 10mg 1 日 1 回の場合は、CYP3A 阻害剤を併用しないこと。

Ⅴ．治療に関する項目

５．臨床成績

（1）臨床データパッケージ

試験の相	試験番号	対象	試験概要	資料区分
国際共同 第Ⅰ/Ⅱ相 （SOHO-01試験）	21607	［用量漸増/バックフィル（第Ⅰ相）パート］ 1 レジメン以上の薬物療法歴のあるEGFR/HER2 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者：77 例（日本人患者 11 例） ［用量拡大（第Ⅰ相）/投与拡張（第Ⅱ相）パート］ HER2 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者： ・グループ F：73 例（日本人患者 6 例） ・グループ D：81 例（日本人患者 9 例） ・グループ E：55 例（日本人患者 6 例）	［用量漸増/バックフィル（第Ⅰ相）パート］ 非ランダム化、非盲検、アダプティブ用量漸増試験 ・用量漸増パート： 本剤経口投与 ［液剤］1 日 1 回 1 回 10mg、20mg、40mg ［錠剤］1 日 1 回 1 回 40mg、60mg ［錠剤］1 日 2 回 1 回 20mg、30mg、40mg ・バックフィルパート： 本剤経口投与 ［液剤］1 日 1 回 1 回 20mg、40mg ［錠剤］1 日 1 回 1 回 40mg ［錠剤］1 日 2 回 1 回 20mg ［用量拡大（第Ⅰ相）/投与拡張（第Ⅱ相）パート］ 非ランダム化、非盲検、単群試験 ・グループ F、D、E： 本剤 1 日 2 回 1 回 20mg	◎
海外第Ⅰ相 マスバランス試験	22249	健康成人男性：8 例	2 パート、非盲検試験 ・パート 1：1 日目に本剤 40mg（錠剤）を単回経口投与し、2 時間後までに［^{14}C］セバベルチニブ 15μg（注射剤）を単回静脈内投与 5～6 日目のウォッシュアウト期間を通して入院し、パート 2 に移行 ・パート 2：1 日目の朝に［^{14}C］セバベルチニブ 40mg（液剤）を単回経口投与	○

試験の相	試験番号	対象	試験概要	資料区分
海外第Ⅰ相 食事及び制酸剤の影響を評価する試験	22253	健康成人：21 例	3 群、ランダム化、非盲検、クロスオーバー試験 ・第 1-3 期：各期の 1 日目（1 日目、4 日目、7 日目）に本剤 20mg を、朝空腹時、低脂肪食摂取後又は高脂肪食摂取後のいずれかに単回経口投与 ・第 4 期：9※～13 日目にエソメプラゾール 40mg を空腹時反復経口投与、12 日目はエソメプラゾール投与後の低脂肪食摂取後に本剤 20mg を単回経口投与 ※エソメプラゾールの初回投与日は第 3 期の 9 日目	○
海外第Ⅰ相 薬物相互作用試験	22250	健康成人：30 例（各群 15 例）	2 群、非盲検、固定順序、クロスオーバー試験 ・第 1 群：1 日目及び 8 日目に本剤 10mg を単回経口投与、5～11 日目にイトラコナゾール 200mg を 1 日 1 回反復経口投与（軽食摂取開始後 30 分以内） ・第 2 群:1 日目及び 14 日目に本剤 40mg を単回経口投与、3～15 日目にカルバマゼピン 100～300mg（用量漸増）を反復経口投与（軽食摂取開始後 30 分以内）	○
	22251	健康成人：15 例	非盲検、固定順序、クロスオーバー試験 ・1 日目、3 日目及び 14 日目にミダゾラム 1mg を単回経口投与、3 日目に本剤 20mg を単回経口投与、5～14 日目に本剤 20mg を 1 日 2 回反復経口投与（軽食摂取開始後 30 分以内）	○
	22252	健康成人：15 例	非盲検、固定順序、クロスオーバー試験 ・1 日目及び 9 日目の朝にダビガトランエテキシラート 75mg を単回経口投与、3 日目及び 12 日目の朝にロスバスタチン 10mg を単回経口投与、6～15 日目に本剤 20mg を 1 日 2 回反復経口投与（軽食摂取開始後 30 分以内）	○

◎評価資料、○参考資料

注）本剤の承認されている効能又は効果は「*HER2*（*ERBB2*）遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」、承認されている用法及び用量は「通常、成人にはセバベルチニブとして 1 回 20mg を 1 日 2 回食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

（2）臨床薬理試験

1）忍容性試験

国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験［試験 21607（SOHO-01 試験）：用量漸増/バックフィルパート］[2)]

本剤の First-in-Human 試験である SOHO-01 試験は、第Ⅰ相の用量漸増/バックフィルパート及び用量拡大パートと、第Ⅱ相の投与拡張パートで構成され、用量漸増/バックフィルパートでは 1 レジメン以上の薬物療法歴のある EGFR/HER2 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者 77 例を対象に、本剤の安全性及び忍容性を評価した。

用量漸増パートでは、セバベルチニブの液剤を 1 回 10mg、20mg、40mg 1 日 1 回、錠剤を 1 回 40mg、60mg 1 日 1 回、錠剤を 1 回 20mg、30mg、40mg 1 日 2 回、それぞれ食後に経口投与し、バックフィルパートでは、用量漸増パートで安全性及び忍容性が確認され、かつ予測される

有効曝露量に達している、又は1例以上で客観的奏効が認められた用量として、セバベルチニブの液剤を1回20mg、40mg1日1回、錠剤を1回40mg1日1回、錠剤を1回20mg1日2回、それぞれを食後に経口投与した[注)]。

DLTが6例に認められ、その内訳は1回40mg1日2回投与群で5例中、Grade3の口内炎及び嘔吐各1例、Grade2の下痢1例、1回30mg1日2回投与群で10例中、Grade3の下痢2例、1回60mg1日1回投与群で5例中、Grade3の下痢1例であった。本結果を踏まえ、MTDは1日投与量として60mg、続く用量拡大/投与拡張パートにおける推奨用量は1回20mg、1日2回と決定された。

注）本剤の承認されている効能又は効果は「*HER2*（*ERBB2*）遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」、承認されている用法及び用量は「通常、成人にはセバベルチニブとして1回20mgを1日2回食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

2）QT/QTc試験

国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験（SOHO-01試験）において、血漿中セバベルチニブ濃度とQTcFの関係を事前に規定した混合効果モデルを用いて解析した[3)]。

サイクル1（n＝234）での血漿中濃度とΔQTcFデータに基づくと、血漿中セバベルチニブ濃度の上昇に伴いΔQTcFの有意な増加が示され、その傾きは0.00186［90%CI：0.0007959-0.002921］ms/[μg/L]であった。

本剤20mgを1日2回21日間反復投与したときのC_{max}幾何平均値は874μg/Lであり、この血漿中濃度における予測されたΔQTcFの90%CIの上限は、閾値である20msを大きく下回った。本試験で観察された血漿中セバベルチニブ濃度の最高値（3,519μg/L）は、本剤20mg 1日2回投与後のC_{max}幾何平均値の約4倍であるが、この血漿中濃度においてもΔQTcFの90%CIの上限は20msに達しなかった。また、1日用量80mgまでの用量で、ΔQTcFの平均値は10msを大きく下回り、予測されたΔQTcFの90%CIの上限は閾値である20msを大きく下回った。

濃度－QTcF解析、心臓専門医の評価並びに心電図パラメータ（PR、QRS、RR及びQT）の中心傾向分析に基づくと、心電図データから観察される限り、本剤の投与に伴う心血管イベントのリスクは低いと考えられた。

注）本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人にはセバベルチニブとして1回20mgを1日2回食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

（3）用量反応探索試験

1）国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験

［試験 21607（SOHO-01 試験）：用量漸増/バックフィルパート］[2)]

目　　的	EGFR/HER2 遺伝子変異陽性の進行 NSCLC 患者を対象に、本剤の安全性、忍容性及び薬物動態を評価し、MTD と以降の臨床試験の推奨用量を決定する。
試験デザイン	多施設共同、非ランダム化、非盲検、アダプティブ用量漸増試験
対　　象	1 レジメン以上の薬物療法歴を有する EGFR/HER2 遺伝子変異陽性[注)] の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者［77 例（日本人 11 例を含む）］ ・用量漸増パート：42 例 ・バックフィルパート：35 例
主な選択基準	＜全パート＞ (1) 18 歳以上の男女 (2) 根治的治療が不適であり、組織診又は細胞診で確定された局所進行、再発又は転移性 NSCLC（小細胞型又は混合型は除く）であることがスクリーニング時点で記録されている患者 (3) 進行癌に対する過去の全身抗がん療法後に病勢進行が確認されている患者 (4) RECIST Ver.1.1 に基づく測定可能病変が認められる患者 (5) EGFR/HER2 遺伝子活性化変異が確認されている患者 ＜用量漸増パート＞ (1) 何らかの EGFR 又は HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者 ＜バックフィルパート（以下のいずれかに該当する患者）＞ (1) EGFR 遺伝子エクソン 20 挿入（以下、ex20ins）変異陽性かつ EGFR 遺伝子 ex20ins 標的チロシンキナーゼ阻害剤（TKI）療法歴がない、又は HER2 遺伝子活性化変異（ex20ins を含む）陽性かつ HER2 遺伝子 ex20ins 標的 TKI 療法歴がない患者 (2) 耐性二次変異（EGFR 遺伝子 C797X 変異又は HER2 遺伝子 C805X 変異）陽性かつ EGFR 遺伝子 C797X 標的 TKI 療法歴がない患者 (3) EGFR 遺伝子 L858R 変異又はエクソン 19 欠失（以下、ex19del）変異陽性で、何らかの理由により EGFR を標的とする標準治療を利用できない患者、標準治療に不耐若しくは不適格な患者、又は標準治療を拒否する患者
主な除外基準	＜全パート＞ (1) 本剤の投与開始前 8 日以内又は終末相消失半減期の 5 倍以内（いずれか短い方）に EGFR 標的 TKI 療法を受けた患者 (2) 本剤の投与開始前 14 日以内に全身抗がん療法（上記の EGFR 標的 TKI を除く）、又は放射線療法を受けた患者 (3) 本剤の投与開始前 28 日以内に免疫療法による治療を受けた患者 (4) 難治性の悪心及び嘔吐、慢性の消化器疾患、吸収不良症候群、又は本剤の適切な吸収を妨げる重大な胃又は腸の切除歴がある患者 (5) 脱毛症及び皮膚色素沈着を除く、以前の抗がん療法による Grade 2 以上の未回復の毒性がある患者

	(6) 原発性脳腫瘍若しくは髄膜腫瘍の既往、又は症候性若しくは局所治療（放射線療法、手術など）を要する中枢神経系転移がある患者 ＜バックフィルパート＞ (1) EGFR 遺伝子 T790M 変異が過去に確認されている、又は現存する患者
試験方法	＜用法及び用量＞ ・用量漸増パート： ［液剤］1 日 1 回、1 回 10mg、20mg、40mg ［錠剤］1 日 1 回、1 回 40mg、60mg ［錠剤］1 日 2 回、1 回 20mg、30mg、40mg ・バックフィルパート： 用量漸増パートで安全性及び忍容性が確認され、かつ予測される有効曝露量に達している、又は 1 例以上で客観的奏効を示した用量 ［液剤］1 日 1 回、1 回 20mg、40mg ［錠剤］1 日 1 回、1 回 40mg ［錠剤］1 日 2 回、1 回 20mg ＜投与期間＞ RECIST Ver.1.1 に基づく治験担当医師評価による病勢進行（以下、PD）、許容できない毒性の発現又はその他の投与中止基準に該当するまで、本剤の投与を継続した。
評価項目	＜有効性＞ 治験担当医師判定による ORR※1、 病勢コントロール率（以下、DCR）※2、奏効期間（以下、DOR）※3 等 ＜安全性＞ 有害事象、臨床検査、DLT 観察期間（本剤初回投与後 21 日間）の MTD　等 ※1：RECIST Ver.1.1 に基づく。最良総合効果が完全奏効（以下、CR）又は部分奏効（以下、PR）の患者の割合と定義。CR 及び PR は、最初に CR 又は PR が確認されてから 4 週間以上経過後の画像検査により確定した。 ※2：RECIST Ver.1.1 に基づく。治験薬初回投与後 12 週間以上経過時点での最良総合効果が CR、PR 又は安定（以下、SD）であった患者の割合と定義。SD の確定に必要な最短の間隔は 6 週間とした。 ※3：最初に確定した CR 又は PR から RECIST Ver.1.1 に基づき PD と評価した日又は原因を問わない死亡までの期間と定義。
結果 ＜有効性＞	＜有効性＞ －データカットオフ：2024 年 10 月 14 日－ ・ORR、DCR 有効性解析対象集団※75 例において、治験担当医師評価による ORR は 26.7%（20/75 例）［95%CI：17.1-38.1］、DCR は 58.7%（44/75 例）［95%CI：46.7-69.9］であった。 ・DOR CR 又は PR が確定した 20 例における奏効期間の中央値は、9.0 ヵ月［95%CI：3.9-10.4］であった。 ※：少なくとも 1 回本剤を投与され、ベースライン後に有効性評価を少なくとも 1 回実施、又はベースライン後から初回の有効性評価実施時点までに臨床的 PD が認められた患者

結　　果 ＜安 全 性＞	＜安全性＞ －データカットオフ：2024 年 10 月 14 日－ 安全性解析対象集団※77 例において、DLT が 6 例に認められ、その内訳は 1 回 40mg 1 日 2 回投与群で 5 例中、Grade 3 の口内炎及び嘔吐各 1 例、Grade 2 の下痢 1 例、1 回 30mg 1 日 2 回投与群で 10 例中、Grade 3 の下痢 2 例、1 回 60mg 1 日 1 回投与群で 5 例中、Grade 3 の下痢 1 例であった。本結果を踏まえ、MTD は 1 日投与量として 60mg、続く用量拡大/投与拡張パートの推奨用量は 1 回 20mg、1 日 2 回と決定された。 副作用は 77 例中 69 例（89.6%）に認められ、主な事象は下痢 59 例（76.6%）、爪囲炎 23 例（29.9%）、皮膚乾燥 21 例（27.3%）であった。 重篤な副作用は 3 例（3.9%）に認められ、その内訳は下痢 2 例（2.6%）、嘔吐 1 例（1.3%）であった。 投与中止に至った有害事象は 1 例（1.3%）に認められ、その事象は肺炎であった。 減量に至った有害事象は 26 例（33.8%）に認められ、主な事象は下痢 11 例（14.3%）、低カリウム血症及び ALT 増加各 4 例（5.2%）等であった。 休薬に至った有害事象は 45 例（58.4%）に認められ、主な事象は下痢 15 例（19.5%）、低カリウム血症及び COVID-19 各 7 例（9.1%）等であった。 死亡に至った有害事象は 8 例（10.4%）に認められ、その内訳は疾患進行及び呼吸不全各 3 例（3.9%）、肺炎及び脳ヘルニア各 1 例（1.3%）であった。 MedDRA Ver.27.1/NCI-CTCAE Ver.5.0 ※：本剤を少なくとも 1 回投与した患者

注）本剤の承認されている効能又は効果は「*HER2*（*ERBB2*）遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」、承認されている用法及び用量は「通常、成人にはセバベルチニブとして 1 回 20mg を 1 日 2 回食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

2）国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験［試験 21607（SOHO-01 試験）：用量拡大/投与拡張パート）[2,4-6]

目　　的	＜投与拡張パート＞ HER2 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象に、本剤の有効性及び安全性を評価する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、単群、第Ⅰ/Ⅱ相試験
対　　象	＜用量拡大/投与拡張パート＞ HER2 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者、かつ ・グループ F：進行・再発診断後の薬物療法歴がない患者 ［73 例（日本人 6 例を含む）］ ・グループ D：薬物療法歴はあるが HER2 標的療法歴はない患者 ［81 例（日本人 9 例を含む）］※ ・グループ E：HER2 を標的とした ADC 療法歴がある患者 ［55 例（日本人 6 例を含む）］※ ※：用量漸増/バックフィルパートで本剤 1 回 20mg、1 日 2 回経口投与し、グループ D、E の適格基準を満たした患者を含む
主な選択基準	＜全パート共通＞ (1) 18 歳以上の男女 (2) 根治的治療が不適であり、組織診又は細胞診で確定された局所進行、再発又は転移性 NSCLC（小細胞型又は混合型は除く）であることがスクリーニング時点で記録されている患者

	(3) 進行癌に対する過去の全身抗がん療法後に病勢進行が確認されている患者 (4) RECIST Ver.1.1 に基づく測定可能病変が認められる患者 (5) EGFR/HER2 遺伝子活性化変異が確認されている患者 ＜用量拡大/投与拡張パート＞ ・グループ F (1) HER2 遺伝子活性化変異（ex20ins 変異を含む）陽性で、局所進行又は転移性がんに対する全身抗がん療法の治療歴がない患者 ・グループ D (1) HER2 遺伝子活性化変異（ex20ins 変異を含む）陽性で、HER2 ex20ins 標的療法歴（poziotinib※、トラスツズマブ　デルクステカンなど）がない患者。HER2 遺伝子 ex20ins 標的療法を受けた期間が 2 ヵ月以内で、PD 以外の理由で投与を中止した患者は適格とした。 ・グループ E (1) HER2 遺伝子活性化変異（ex20ins 変異を含む）陽性で、HER2 を標的とする ADC 療法歴（トラスツズマブ　デルクステカンなど）がある患者。HER2 遺伝子 ex20ins 標的 TKI 療法（poziotinib※など）歴がある患者は、治療期間が 2 ヵ月以内で、PD 以外の理由で投与を中止した患者は適格とした。 ※：本邦未承認
主な除外基準	＜全パート共通＞ (1) 本剤の投与開始前 8 日以内又は終末相消失半減期の 5 倍以内（いずれか短い方）に EGFR 遺伝子標的 TKI 療法を受けた患者 (2) 本剤の投与開始前 14 日以内に全身抗がん療法（上記の EGFR 遺伝子標的 TKI を除く）、又は放射線療法を受けた患者 (3) 本剤の投与開始前 28 日以内に免疫療法による治療を受けた患者 (4) 難治性の悪心及び嘔吐、慢性の消化器疾患、吸収不良症候群、又は本剤の適切な吸収を妨げる重大な胃又は腸の切除歴がある患者 (5) 脱毛症及び皮膚色素沈着を除く、以前の抗がん療法による Grade 2 以上の未回復の毒性がある患者 (6) 原発性脳腫瘍若しくは髄膜腫瘍の既往、又は症候性若しくは局所治療（放射線療法、手術など）を要する中枢神経系転移がある患者 (7) 本剤の投与歴がある、又は既知の過敏症を有する患者
試 験 方 法	＜用法及び用量＞ 本剤 1 回 20mg、1 日 2 回経口投与 ＜投与期間＞ RECIST Ver.1.1 に基づく治験担当医師評価による PD、許容できない毒性の発現又はその他の投与中止基準に該当するまで、本剤の投与を継続した。 ＜用量調節基準＞ 本試験の対象疾患又は疾患に関連する過程に起因しない Grade 3 又は 4 の毒性、又は DLT を含む許容できない毒性が発現した場合は休薬、発現後 21 日以内に消失又は Grade 2 以下に回復すれば下表に従い本剤を再開可、21 日以上経過しても Grade 2 以下に回復しなければ投与中止とした。 毒性が 21 日以内に消失し、その後同じ有害事象が再発して休薬した場合は本剤の再開時に用量レベルを 1 段階減量、別の有害事象により休薬した場合

は当該有害事象の改善に応じて下表に従い同じ用量又は1段階減量して再開可とした。患者の臨床ベネフィットがリスクを上回る場合、協議の上、21日を超える休薬後に本剤の投与を再開可とした。
減量は最大2段階までとし、減量後に再度漸増はしないこと、2段階を超える減量が必要な場合は投与を中止することとした。

副作用発現時の用量調節及び投与中止基準（肝機能検査値異常を除く）

NCI-CTCAE Grade	発現	休薬※1	用量調節※2（投与再開時）
血液毒性			
Grade 1、2	すべて	なし（投与継続）	変更なし
Grade 3	1回目	Grade 2以下になるまで	医師判断により、休薬前と同じ用量又は1段階減量
	再発	Grade 2以下になるまで	医師判断により、1段階減量又は投与中止
Grade 4	1回目	Grade 2以下になるまで	1段階減量
	再発	投与中止	–
非血液毒性：一般的な考慮事項			
Grade 1、2	すべて	なし（投与継続）	変更なし
持続性のGrade 2※3	すべて	Grade 1以下になるまで	医師判断により、休薬前と同じ用量又は1段階減量
Grade 3	1回目	Grade 2以下になるまで	医師判断により、休薬前と同じ用量又は1段階減量
	再発	Grade 2以下になるまで	医師判断により、1段階減量又は投与中止
Grade 4	すべて	投与中止	–
非血液毒性：眼毒性※4			
Grade 2	1回目	完全に消失するまで	1段階減量
	再発	投与中止	–
Grade 3、4	すべて	投与中止	–
非血液毒性：QTc延長、不整脈			
Grade 2	初回	Grade 1以下になるまで	休薬前と同じ用量
	再発	Grade 1以下になるまで	医師判断により、1段階減量又は投与中止
Grade 3	初回	Grade 1以下になるまで	医師判断により、1段階減量又は投与中止
	再発	投与中止	–
Grade 4	すべて	投与中止	–
非血液毒性：間質性肺疾患（ILD）/肺臓炎、重篤な水疱、水疱形成、剥離性皮膚疾患（Stevens-Johnson症候群、中毒性表皮壊死融解症を含む）			
全Grade	すべて	投与中止※5	–

※1：21日以内に回復しない場合は、投与中止。
※2：毒性による減量後に再度漸増することはない。2回を超える減量が必要な場合、投与を中止する。毒性により減量が必要となり、その時点で用量漸増パートの開始用量（10mg）が投与されている場合、本剤の投与を中止する。
※3：支持療法ではコントロールできず、3日を超えて持続する持続性かつ耐え難い症状。

※4：コンタクトレンズを装用している患者には、Grade 2 以下（1 回目）の場合は症状消失から 1 週間以上経過するまで、再発又は Grade 3 以上の場合は本剤の投与中止から 1 週間以上経過するまで、コンタクトレンズの装用を中止するよう指示。
※5：ILD が確認された場合、並びに重篤な水疱、水疱形成、剥離性皮膚疾患の診断が確定（診断の確定には皮膚生検を推奨）した場合、投与を中止。

肝機能検査値異常に関する用量調節及び投与中止基準※1

AST/ALT/ビリルビン増加	発現	休薬	用量調節※2（投与再開時）
（ベースライン値が正常範囲内）AST 及び/又は ALT が ULN の 3 倍未満、又は総ビリルビンが ULN の 1.5 倍未満	すべて	なし（投与継続）	変更なし
（ベースライン時の AST/ALT が ULN の 1 倍超 3 倍以下）AST 又は ALT が ULN の 3 倍超 5 倍以下	すべて	なし（投与継続）	変更なし
（ベースライン値が正常範囲内）AST 又は ALT が ULN の 3 倍超 5 倍以下、又は総ビリルビンが ULN の 1.5 倍超 3 倍以下	1 回目	Grade 1 以下又はベースライン値に回復するまで	1 段階減量
	再発	投与中止	－
（ベースライン時の Grade 問わず）AST 又は ALT が ULN の 5 倍超、又は総ビリルビンが ULN の 3 倍超	1 回目	Grade 1 以下又はベースライン値に回復するまで	1 段階減量
	再発	投与中止	－
（ベースライン時の Grade 問わず）AST 及び/又は ALT が ULN の 20 倍超	すべて	投与中止	－
AST 及び/又は ALT が ULN の 3 倍超、かつビリルビンが ULN の 2 倍超	すべて	投与中止※2	－

※1：ベースライン値に回復又は安定するまで、週 1 回又は必要であればさらに頻回に肝機能をモニタリングする。
※2：例外：ジルベール・モイレングラハト症候群患者のトランスアミナーゼが増加した場合、ALT 及び/又は AST 増加は上述した推奨事項に従って管理する。毒性による減量後に再度漸増することはない。2 回を超える減量が必要な場合、投与を中止する。毒性により減量が必要となり、その時点で用量漸増パートの開始用量（10mg）が投与されている場合、本剤の投与を中止する。

評価項目

＜有効性※1＞
・主要評価項目
BICR 評価による RECIST Ver.1.1 に基づく ORR※2
・副次評価項目
BICR 評価による RECIST Ver.1.1 に基づく DCR※3、標的病変のベースラインからの縮小率
治験担当医師評価による RECIST Ver.1.1 に基づく ORR※2、DCR※3
BICR 評価及び治験担当医師評価による RECIST Ver.1.1 に基づく DOR※4、無増悪生存期間（以下、PFS）※5
全生存期間（以下、OS）※6　など

・その他の評価項目
BICR 評価による RECIST Ver.1.1 に基づく HER2 遺伝子変異別の ORR※2
など

	※1：画像診断（CT 又は MRI）による腫瘍評価は、投与開始から最初の 36 週間は 6 週毎（±7 日）、その後は 9 週毎（±7 日）に実施した。 CR 及び PR の確定は、最初に CR 又は PR が確認されてから 4 週間以上経過後の画像診断に基づいた。SD の確定に必要な最短の間隔は 6 週間とした。 ※2：最良総合効果として CR 又は PR を達成した患者の割合として定義した。 ※3：最良総合効果が CR、PR 又は治験薬の初回投与日から 12 週間以上 SD であった患者の割合と定義した。 ※4：最初に PR 又は CR が観察されてから、RECIST Ver.1.1 に基づく PD 又は原因を問わない死亡（PD が確認される前に死亡した場合）までの期間と定義した。 ※5：本剤の初回投与日から最初に確認された PD（画像診断に基づく腫瘍評価）又は原因を問わない死亡（PD が確認される前に死亡した場合）までの期間と定義した。 ※6：本剤の初回投与日から原因を問わない死亡までの期間と定義した。 ＜安全性＞ 重症度別の有害事象、重篤な有害事象　など
解析計画	グループ F、D、E を対象とし、主要解析は各グループの最終患者が少なくとも 12 週間の追跡調査が完了した時点で実施することとした。なお、より長期の追跡データを用いた追加解析を実施する可能性がある旨、事前に規定されていた。 ・主要解析：2025 年 3 月 28 日データカットオフ ・追加解析：2025 年 8 月 7 日データカットオフ 2025 年 11 月 17 日データカットオフ ＜解析対象集団＞ 少なくとも 1 回本剤を投与されたすべての患者を、最大の解析対象集団（以下、FAS）及び安全性解析対象集団（以下、SAF）とした。 ＜有効性の解析＞ ORR は、最良総合効果が確定された CR 又は PR の患者割合と、その正確な 95%CI（Clopper-Pearson 法）を算出した。 DCR は、最良総合効果が確定された CR、PR 又は本剤の初回投与日から少なくとも 12 週間以上 SD であった患者割合と、その正確な 95%CI（Clopper-Pearson 法）を算出した。 DOR、PFS 及び OS は Kaplan-Meier 法を用いて記述的に要約した。 ＜サブグループ解析＞ 人口統計学的特性、ベースラインのがん特性及び前治療の部分集団別に ORR のサブグループ解析を実施することが事前に規定された。 また、日本人患者のサブグループ解析は事前に規定されていなかったが、本邦での製造販売承認申請にあたって実施し、承認審査の過程で評価を受けた。 ＜安全性の解析＞ 有害事象は、MedDRA Ver.28.1（2025 年 11 月 17 日データカットオフ）又は Ver.28.0（2025 年 8 月 7 日データカットオフ）を用いてコーディングし、要約した。有害事象の重症度は NCI-CTCAE Ver.5.0 を用いて治験担当医師が Grade 分類した。また、本剤との因果関係は治験実施計画書に従い、治験担当医師により判断された。

結　　果
＜有効性＞
◆グループ F

＜有効性＞
◆グループ F
HER2 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC、かつ進行・再発診断後の薬物療法歴がない患者

主要評価項目
・BICR 評価による ORR
＜主要解析時＞
ーデータカットオフ：2025 年 3 月 28 日［追跡期間中央値：7.6 ヵ月］ー
FAS（73 例）における BICR 評価による RECIST Ver.1.1 に基づく ORR は 67.1%（49/73 例）［95%CI：55.1-77.7］※1 であり、最良総合効果は CR：2 例（2.7%）、PR：47 例（64.4%）、SD：18 例（24.7%）、PD：3 例（4.1%）、NE：1 例（1.4%）、NA※2：2 例（2.7%）であった。

RECIST Ver.1.1 に基づく判定（BICR 評価）
CR：完全奏効、PR：部分奏効、SD：安定、PD：病勢進行、NE：評価不能、NA：該当なし
※1：Clopper-Pearson 法
※2：ベースライン後の腫瘍評価が行われていないが、疾患の再評価が行われる前に治験薬関連の毒性、死亡、又は臨床的判断による PD を理由に試験を中止したため、評価可能（非奏効者とみなす）と判断された患者。

＜追加解析時＞
ーデータカットオフ：2025 年 11 月 17 日［追跡期間中央値：15.0 ヵ月］ー
FAS（73 例）における BICR 評価による RECIST Ver.1.1 に基づく ORR は 75.3%（55/73 例）［95%CI：63.9-84.7］※1 であった。

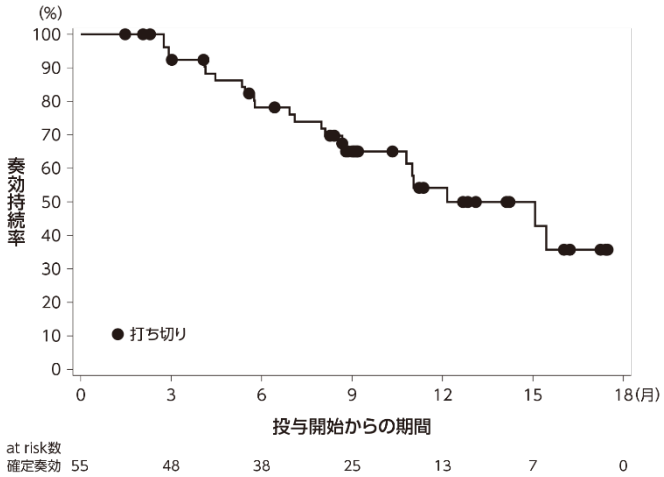
	グループ F（n＝73）
最良総合効果、n (%)	
CR	4（5.5）
PR	51（69.9）
SD	13（17.8）
PD	2（2.7）
NE	1（1.4）
NA※2	2（2.7）
［主要評価項目］	
ORR、n (%)［95%CI］※1	55（75.3）［63.9-84.7］

RECIST Ver.1.1 に基づく判定（BICR 評価）
CR：完全奏効、PR：部分奏効、SD：安定、PD：病勢進行、NE：評価不能、NA：該当なし
※1：Clopper-Pearson 法
※2：ベースライン後の腫瘍評価が行われていないが、疾患の再評価が行われる前に治験薬関連の毒性、死亡、又は臨床的判断による PD を理由に試験を中止したため、評価可能（非奏効者とみなす）と判断された患者。

＜有効性＞ ◆グループ F （続き）	副次評価項目 ・治験担当医師評価による ORR ＜追加解析時＞ －データカットオフ：2025 年 11 月 17 日［追跡期間中央値：15.0 ヵ月］－ FAS（73 例）における治験担当医師評価による RECIST Ver.1.1 に基づく ORR は 63.0%（46/73 例）［95%CI：50.9-74.0］※1 であり、最良総合効果は CR：0 例、PR：46 例（63.0%）、SD：16 例（21.9%）、PD：9 例（12.3%）、NE：0 例、NA※2：2 例（2.7%）であった。 RECIST Ver.1.1 に基づく判定（治験担当医師評価） CR：完全奏効、PR：部分奏効、SD：安定、PD：病勢進行、NE：評価不能、NA：該当なし ※1：Clopper-Pearson 法 ※2：ベースライン後の腫瘍評価が行われていないが、疾患の再評価が行われる前に治験薬関連の毒性、死亡、又は臨床的判断による PD を理由に試験を中止したため、評価可能（非奏効者とみなす）と判断された患者。 ・BICR 評価及び治験担当医師評価による DCR ＜追加解析時＞ －データカットオフ：2025 年 11 月 17 日［追跡期間中央値：15.0 ヵ月］－ FAS（73 例）における BICR 評価による DCR は 89.0%（65/73 例）［95%CI：79.5-95.1］※、治験担当医師評価による DCR は 82.2%（60/73 例）［95%CI：71.5-90.2］※であった。 RECIST Ver.1.1 に基づく判定（BICR 評価及び治験担当医師評価） ※：Clopper-Pearson 法 ・BICR 評価による標的病変のベースラインからの縮小率 ＜追加解析時＞ －データカットオフ：2025 年 11 月 17 日［追跡期間中央値：15.0 ヵ月］－ FAS（73 例）全例で最大縮小率が評価可能であり、BICR 評価による標的病変のベースラインからの縮小は 73 例中 67 例（91.8%）に認められ、25 例（34.2%）で 70%以上縮小した。 RECIST Ver.1.1 に基づく判定（BICR 評価） ・BICR 評価及び治験担当医師評価による DOR ＜追加解析時＞ －データカットオフ：2025 年 11 月 17 日［追跡期間中央値：15.0 ヵ月］－ BICR 評価による確定奏効例（55 例）において、Kaplan-Meier 法により推定した DOR の中央値は 12.2 ヵ月［95%CI：8.8-推定不能］であった（DOR の追跡期間中央値：画像診断による初回の奏効から 8.8 ヵ月）。 そのうち、Kaplan-Meier 法による推定 DOR が 12 ヵ月以上の患者割合（12 ヵ月奏効持続率）は 54.2%［95%CI：38.3-70.0］であった。 治験担当医師評価による確定奏効例（46 例）において、DOR の中央値は 13.1 ヵ月［95%CI：10.3-15.4］であった。 RECIST Ver.1.1 に基づく判定（BICR 評価及び治験担当医師評価）

＜有効性＞
◆グループ F
（続き）

DOR の Kaplan-Meier 曲線（BICR 評価による確定奏効例、FAS）



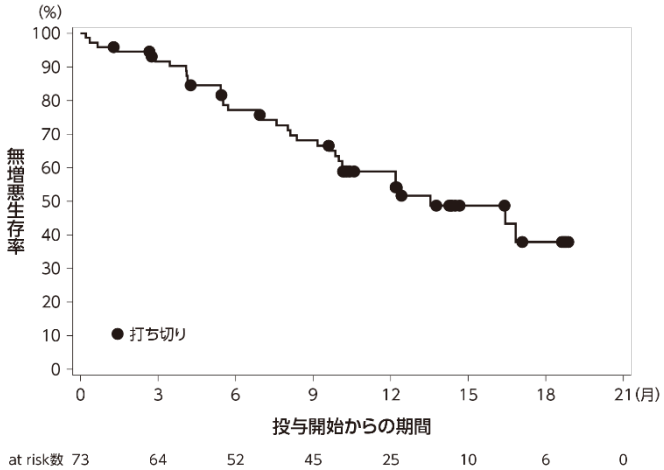
	グループ F（n＝73）
確定奏効	55 例
イベント発生	23 例
（死亡/初回増悪）	（1 例/22 例）
DOR 中央値［95%CI］	12.2 ヵ月［8.8-推定不能］
6 ヵ月奏効持続率［95%CI］	78.2%［66.7-89.6］
12 ヵ月奏効持続率［95%CI］	54.2%［38.3-70.0］

RECIST Ver.1.1 に基づく判定（BICR 評価）

・BICR 評価及び治験担当医師評価による PFS
＜追加解析時＞
－データカットオフ：2025 年 11 月 17 日［追跡期間中央値：15.0 ヵ月］－
FAS（73 例）における BICR 評価による PFS の中央値は 13.5 ヵ月［95%CI：10.0-推定不能］であった。
治験担当医師評価による PFS の中央値は 13.8 ヵ月［95%CI：10.3-14.7］であった。

RECIST Ver.1.1 に基づく判定（BICR 評価及び治験担当医師評価）

PFS の Kaplan-Meier 曲線（BICR 評価、FAS）



＜有効性＞
◆グループ F
（続き）

	グループ F（n＝73）
イベント発生	34 例
（死亡/初回増悪）	（5 例/29 例）
打ち切り	39 例
PFS 中央値［95%CI］	13.5 ヵ月［10.0-推定不能］
6 ヵ月無増悪生存率［95%CI］	77.1%［67.3-87.0］
12 ヵ月無増悪生存率［95%CI］	58.8%［47.1-70.6］

RECIST Ver.1.1 に基づく判定（BICR 評価）

・OS
＜追加解析時＞
ーデータカットオフ：2025 年 11 月 17 日［追跡期間中央値：15.0 ヵ月］ーデータカットオフ時点において、患者の追跡は限定的であり、OS の結果を結論付けるには至らなかった。
OS の中央値は未到達［95%CI：19.0 ヵ月-推定不能］であり、6 ヵ月生存率は 90.4%［95%CI：83.7-97.2］、12 ヵ月生存率は 87.7%［95%CI：80.1-95.2］であった。

＜有効性＞
◆グループ F
（続き）

主要評価項目のサブグループ解析

・BICR 評価による ORR

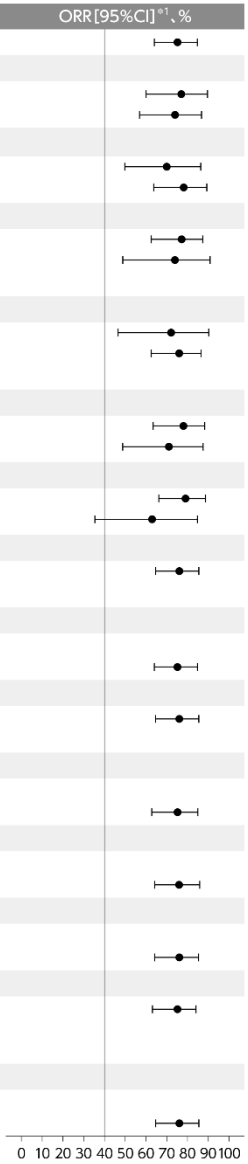
＜追加解析時＞

ーデータカットオフ：2025 年 11 月 17 日［追跡期間中央値：15.0 ヵ月］ー

事前に規定された BICR 評価による ORR のサブグループ解析の結果は、以下のとおりであった。

ORR のサブグループ解析（BICR 評価、FAS）

	例数、n(%)	CR+PR数、n	ORR[95%CI][*1]、%
全例	73(100)	55	75.3[63.9-84.7]
年齢			
<65歳	35(47.9)	27	77.1[59.9-89.6]
≧65歳	38(52.1)	28	73.7[56.9-86.6]
性別			
男性	27(37)	19	70.4[49.8-86.2]
女性	46(63)	36	78.3[63.6-89.1]
人種			
アジア人	51(69.9)	39	76.5[62.5-87.2]
白人	19(26)	14	73.7[48.8-90.9]
その他	3(4.1)[*2]	2	
ベースライン時のECOG PS			
0	18(24.7)	13	72.2[46.5-90.3]
1	54(74)	41	75.9[62.4-86.5]
2	1(1.4)[*2]	1	
地域			
アジア	49(67.1)	38	77.6[63.4-88.2]
非アジア	24(32.9)	17	70.8[48.9-87.4]
喫煙歴			
なし	57(78.1)	45	78.9[66.1-88.6]
過去にあり/喫煙中	16(21.9)	10	62.5[35.4-84.8]
組織型：腺癌			
あり	71(97.3)	54	76.1[64.5-85.4]
なし	2(2.7)[*2]	1	
手術歴（肺摘除術）			
あり	0	0	ー
なし	73(100)	55	75.3[63.9-84.7]
薬物療法による前治療レジメン数			
<2	71(97.3)	54	76.1[64.5-85.4]
≧2	2(2.7)[*2]	1	
ベースライン時の脳転移			
あり	9(12.3)[*2]	7	
なし	64(87.7)	48	75.0[62.6-85.0]
プラチナ製剤の前治療歴			
あり	6(8.2)[*2]	4	
なし	67(91.8)	51	76.1[64.1-85.7]
抗PD-(L)1療法の前治療歴			
あり	3(4.1)[*2]	2	
なし	70(95.9)	53	75.7[64.0-85.2]
ベースライン時のHER2遺伝子TKD変異			
あり	71(97.3)	53	74.6[62.9-84.2]
なし	2(2.7)[*2]	2	
不明	0	0	ー
組織型			
扁平上皮癌	2(2.7)[*2]	1	
非扁平上皮癌	71(97.3)	54	76.1[64.5-85.4]



RECIST Ver.1.1 に基づく判定（BICR 評価）
＊1：Clopper-Pearson 法
＊2：10 例未満のため、ORR［95%CI］は削除

＜有効性＞
◆グループ F
（続き）

その他の評価項目、サブグループ解析

・BICR 評価による HER2 遺伝子変異別の ORR

BICR 評価による HER2 遺伝子変異別の ORR は事後解析だが、本邦での製造販売承認申請にあたって実施し、承認審査の過程で評価を受けた情報（データカットオフ：2025 年 3 月 28 日及び同年 8 月 7 日）であることから紹介している。なお、本資材ではより適切な情報であると判断し、データカットオフ 2025 年 11 月 17 日の情報を記載している。

＜追加解析時＞
ーデータカットオフ：2025 年 11 月 17 日［追跡期間中央値：15.0 ヵ月］ー
FAS（73 例）のうち、HER2 遺伝子 ex20ins 変異が認められた患者（69 例）における ORR は 76.8%（53/69 例）［95%CI：65.1−86.1］※1 であった。
なお、HER2 遺伝子 ex20ins 変異のうち、最も多かった Y772_A775dup の ORR は 73.7%（42/57 例）［95%CI：60.3−84.5］※1 であった。

HER2 遺伝子変異別の ORR（BICR 評価、FAS）

HER2 遺伝子変異の種類	例数、n	奏効例数、n	ORR［95%CI］※1、%
TKD 変異			
ex20ins 変異	69	53	76.8［65.1−86.1］
Y772_A775dup	57	42	73.7［60.3−84.5］
G778_P780dup	7※2	7	−
A775_G776insSVMA	1※2	1	−
G776_V777delinsVCD	1※2	0	−
G776delinsSV	1※2	1	−
点突然変異	2※2	0	−
L775P	1※2	0	−
V777L	1※2	0	−
Not applicable※3	2※2	2	−
non−TKD 変異			
TMD 挿入変異	1※2	1	−
V659_G660delinsER	1※2	1	−
JMD 挿入変異	1※2	1	−

RECIST Ver.1.1 に基づく判定（BICR 評価）
TKD：チロシンキナーゼドメイン、TMD：膜貫通ドメイン、JMD：膜近傍領域ドメイン
※1：Clopper−Pearson 法
※2：10 例未満のため、ORR［95%CI］は削除
※3：PCR 検査により HER2 遺伝子変異陽性と判定されたが、バリアントの特定ができなかったことから Not applicable とした。

＜有効性＞ ◆グループ F （続き）	日本人集団における有効性： 主要評価項目及び副次評価項目のサブグループ解析 日本人集団のサブグループ解析は事後解析だが、本邦での製造販売承認申請にあたって実施し、承認審査の過程で評価を受けたものであることから記載している。 ＜主要解析時＞ ーデータカットオフ：2025 年 3 月 28 日ー 日本人患者 6 例において、BICR 評価による RECIST Ver.1.1 に基づく ORR は 4 例に認められ、最良総合効果は CR：1 例、PR：3 例、SD：1 例、PD：1 例、NE：0 例であった。 DCR は 5 例に、また、標的病変のベースラインからの縮小が 70%以上であった患者は 2 例に認められた。 DOR（4 例）※、PFS、OS の中央値は、いずれも未到達であった。 CR：完全奏効、PR：部分奏効、SD：安定、PD：病勢進行、NE：評価不能 OS を除き、RECIST Ver.1.1 に基づく判定（BICR 評価） ※：CR 又は PR が確認された患者
＜有効性＞ ◆グループ D	◆グループ D HER2 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC、かつ薬物療法歴はあるが HER2 標的療法歴はない患者 主要評価項目 ・BICR 評価による ORR ＜主要解析時＞ ーデータカットオフ：2025 年 3 月 28 日［追跡期間中央値：12.2 ヵ月］ー FAS（81 例）における BICR 評価による RECIST Ver.1.1 に基づく ORR は 64.2%（52/81 例）［95%CI：52.8 - 74.6］※1 であり、最良総合効果は CR：2 例（2.5%）、PR：50 例（61.7%）、SD：20 例（24.7%）、PD：6 例（7.4%）、NE：3 例（3.7%）、NA※2：0 例であった。 RECIST Ver.1.1 に基づく判定（BICR 評価） CR：完全奏効、PR：部分奏効、SD：安定、PD：病勢進行、NE：評価不能、NA：該当なし ※1：Clopper-Pearson 法 ※2：ベースライン後の腫瘍評価が行われていないが、疾患の再評価が行われる前に治験薬関連の毒性、死亡、又は臨床的判断による PD を理由に試験を中止したため、評価可能（非奏効者とみなす）と判断された患者。

＜有効性＞
◆グループ D
（続き）

＜追加解析時＞
ーデータカットオフ：2025 年 11 月 17 日［追跡期間中央値：19.5 ヵ月］ー
FAS（81 例）における BICR 評価による RECIST Ver.1.1 に基づく ORR は 66.7%（54/81 例）［95%CI：55.3-76.8］※1 であった。

	グループ D（n=81）
最良総合効果、n (%)	
CR	2（2.5）
PR	52（64.2）
SD	18（22.2）
PD	6（7.4）
NE	3（3.7）
NA※2	0
［主要評価項目］	
ORR、n (%)［95%CI］※1	54（66.7）［55.3-76.8］

RECIST Ver.1.1 に基づく判定（BICR 評価）
CR：完全奏効、PR：部分奏効、SD：安定、PD：病勢進行、NE：評価不能、NA：該当なし
※1：Clopper-Pearson 法
※2：ベースライン後の腫瘍評価が行われていないが、疾患の再評価が行われる前に治験薬関連の毒性、死亡、又は臨床的判断による PD を理由に試験を中止したため、評価可能（非奏効者とみなす）と判断された患者。

副次評価項目

・治験担当医師評価による ORR
＜追加解析時＞
ーデータカットオフ：2025 年 11 月 17 日［追跡期間中央値：19.5 ヵ月］ー
FAS（81 例）における治験担当医師評価による RECIST Ver.1.1 に基づく ORR は 64.2%（52/81 例）［95%CI：52.8-74.6］※1 であり、最良総合効果は CR：1 例（1.2%）、PR：51 例（63.0%）、SD：18 例（22.2%）、PD：10 例（12.3%）、NE：1 例（1.2%）、NA※2：0 例であった。

RECIST Ver.1.1 に基づく判定（治験担当医師評価）
CR：完全奏効、PR：部分奏効、SD：安定、PD：病勢進行、NE：評価不能、NA：該当なし
※1：Clopper-Pearson 法
※2：ベースライン後の腫瘍評価が行われていないが、疾患の再評価が行われる前に治験薬関連の毒性、死亡、又は臨床的判断による PD を理由に試験を中止したため、評価可能（非奏効者とみなす）と判断された患者。

・BICR 評価及び治験担当医師評価による DCR
＜追加解析時＞
ーデータカットオフ：2025 年 11 月 17 日［追跡期間中央値：19.5 ヵ月］ー
FAS（81 例）における BICR 評価による DCR は 81.5%（66/81 例）［95%CI：71.3-89.2］※、治験担当医師評価による DCR は 84.0%（68/81 例）［95%CI：74.1-91.2］※であった。

RECIST Ver.1.1 に基づく判定（BICR 評価及び治験担当医師評価）
※：Clopper-Pearson 法

＜有効性＞
◆グループ D
（続き）

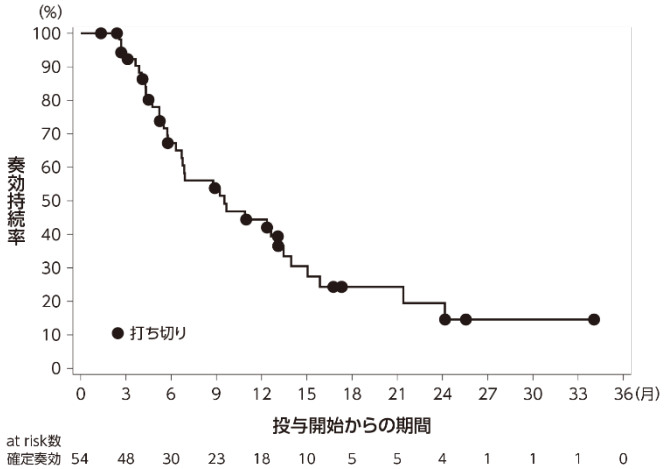
・BICR 評価による標的病変のベースラインからの縮小率
＜追加解析時＞
ーデータカットオフ：2025 年 11 月 17 日［追跡期間中央値：19.5 ヵ月］ー
FAS（81 例）全例で最大縮小率が評価可能であり、BICR 評価による標的病変のベースラインからの縮小は 81 例中 77 例（95.1%）に認められ、17 例（21.0%）で 70%以上縮小した。

RECIST Ver.1.1 に基づく判定（BICR 評価）

・BICR 評価及び治験担当医師評価による DOR
＜追加解析時＞
ーデータカットオフ：2025 年 11 月 17 日［追跡期間中央値：19.5 ヵ月］ー
BICR 評価による確定奏効例（54 例）において、Kaplan-Meier 法により推定した DOR の中央値は 9.5 ヵ月［95%CI：6.3-13.5］であった（DOR の追跡期間中央値：画像診断による初回の奏効から 6.8 ヵ月）。
そのうち、Kaplan-Meier 法による推定 DOR が 12 ヵ月以上の患者割合（12 ヵ月奏効持続率）は 44.4%［95%CI：30.0-58.9］であった。
治験担当医師評価による確定奏効例（52 例）において、DOR の中央値は 7.4 ヵ月［95%CI：5.5-12.2］であった。

RECIST Ver.1.1 に基づく判定（BICR 評価及び治験担当医師評価）

DOR の Kaplan-Meier 曲線（BICR 評価による確定奏効例、FAS）



	グループ D (n＝81)
確定奏効	54 例
イベント発生	35 例
（死亡/初回増悪）	（3 例/32 例）
DOR 中央値［95%CI］	9.5 ヵ月［6.3-13.5］
6 ヵ月奏効持続率［95%CI］	67.3%［54.0-80.5］
12 ヵ月奏効持続率［95%CI］	44.4%［30.0-58.9］

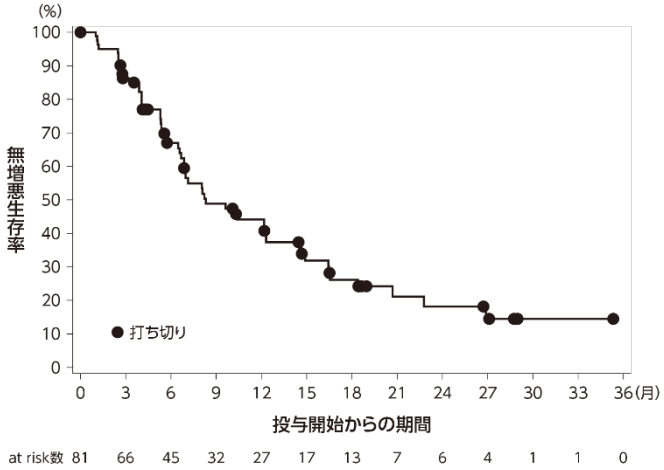
RECIST Ver.1.1 に基づく判定（BICR 評価）

＜有効性＞
◆グループ D
（続き）

・BICR 評価及び治験担当医師評価による PFS
＜追加解析時＞
ーデータカットオフ：2025 年 11 月 17 日［追跡期間中央値：19.5 ヵ月］ー
FAS（81 例）における BICR 評価による PFS の中央値は 8.3 ヵ月［95%CI：6.9−12.3］であった。
治験担当医師評価による PFS の中央値は 8.8 ヵ月［95%CI：6.7−10.3］であった。

RECIST Ver.1.1 に基づく判定（BICR 評価及び治験担当医師評価）

PFS の Kaplan-Meier 曲線（BICR 評価、FAS）



	グループ D (n＝81)
イベント発生	54 例
（死亡/初回増悪）	（7 例/47 例）
打ち切り	27 例
PFS 中央値［95%CI］	8.3 ヵ月［6.9−12.3］
6 ヵ月無増悪生存率［95%CI］	66.9%［56.2−77.6］
12 ヵ月無増悪生存率［95%CI］	44.1%［32.3−55.8］

RECIST Ver.1.1 に基づく判定（BICR 評価）

・OS
＜追加解析時＞
ーデータカットオフ：2025 年 11 月 17 日［追跡期間中央値：19.5 ヵ月］ー
データカットオフ時点において、患者の追跡は限定的であり、OS の結果を結論付けるには至らなかった。
OS の中央値は 24.6 ヵ月［95%CI：19.9−推定不能］であり、6 ヵ月生存率は 92.5%［95%CI：86.7−98.3］、12 ヵ月生存率は 78.6%［95%CI：69.5−87.6］であった。

＜有効性＞
◆グループ D
（続き）

主要評価項目のサブグループ解析

・BICR 評価による ORR

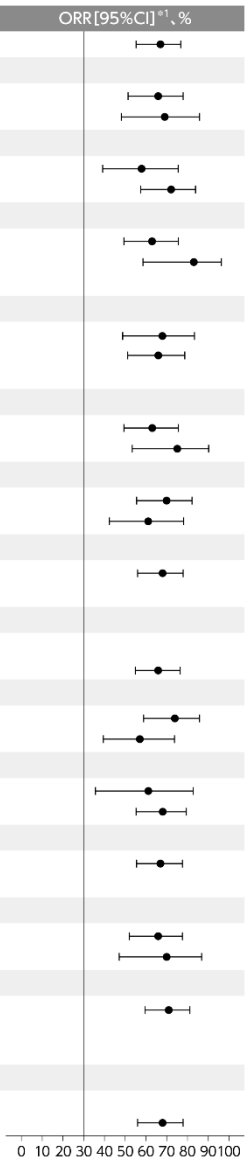
＜追加解析時＞

ーデータカットオフ：2025 年 11 月 17 日［追跡期間中央値：19.5 ヵ月］ー

事前に規定された BICR 評価による ORR のサブグループ解析の結果は、以下のとおりであった。

ORR のサブグループ解析（BICR 評価、FAS）

	例数、n(%)	CR+PR数、n	ORR[95%CI]*1、%
全例	81(100)	54	66.7[55.3-76.8]
年齢			
<65歳	55(67.9)	36	65.5[51.4-77.8]
≧65歳	26(32.1)	18	69.2[48.2-85.7]
性別			
男性	31(38.3)	18	58.1[39.1-75.5]
女性	50(61.7)	36	72.0[57.5-83.8]
人種			
アジア人	57(70.4)	36	63.2[49.3-75.6]
白人	18(22.2)	15	83.3[58.6-96.4]
その他	6(7.4)*2	3	
ベースライン時のECOG PS			
0	31(38.3)	21	67.7[48.6-83.3]
1	50(61.7)	33	66.0[51.2-78.8]
2	0	0	—
地域			
アジア	57(70.4)	36	63.2[49.3-75.6]
非アジア	24(29.6)	18	75.0[53.3-90.2]
喫煙歴			
なし	50(61.7)	35	70.0[55.4-82.1]
過去にあり/喫煙中	31(38.3)	19	61.3[42.2-78.2]
組織型：腺癌			
あり	77(95.1)	52	67.5[55.9-77.8]
なし	4(4.9)*2	2	
手術歴（肺摘除術）			
あり	1(1.2)*2	1	
なし	80(98.8)	53	66.3[54.8-76.4]
薬物療法による前治療レジメン数			
<2	46(56.8)	34	73.9[58.9-85.7]
≧2	35(43.2)	20	57.1[39.4-73.7]
ベースライン時の脳転移			
あり	18(22.2)	11	61.1[35.7-82.7]
なし	63(77.8)	43	68.3[55.3-79.4]
プラチナ製剤の前治療歴			
あり	76(93.8)	51	67.1[55.4-77.5]
なし	5(6.2)*2	3	
抗PD-(L)1療法の前治療歴			
あり	58(71.6)	38	65.5[51.9-77.5]
なし	23(28.4)	16	69.6[47.1-86.8]
ベースライン時のHER2遺伝子TKD変異			
あり	73(90.1)	52	71.2[59.4-81.2]
なし	7(8.6)*2	2	
不明	1(1.2)*2	0	
組織型			
扁平上皮癌	4(4.9)*2	2	
非扁平上皮癌	77(95.1)	52	67.5[55.9-77.8]



RECIST Ver.1.1 に基づく判定（BICR 評価）

＊1：Clopper-Pearson 法

＊2：10 例未満のため、ORR［95%CI］は削除

＜有効性＞
◆グループ D
（続き）

その他の評価項目、サブグループ解析

・BICR 評価による HER2 遺伝子変異別の ORR

BICR 評価による HER2 遺伝子変異別の ORR は事後解析だが、本邦での製造販売承認申請にあたって実施し、承認審査の過程で評価を受けた情報（データカットオフ：2025 年 3 月 28 日及び同年 8 月 7 日）であることから紹介している。なお、本資材ではより適切な情報であると判断し、データカットオフ 2025 年 11 月 17 日の情報を記載している。

＜追加解析時＞
－データカットオフ：2025 年 11 月 17 日［追跡期間中央値：19.5 ヵ月］－
FAS（81 例）のうち、HER2 遺伝子 ex20ins 変異が認められた患者（69 例）における ORR は 69.6%（48/69 例）［95%CI：57.3-80.1］※1 であった。
なお、HER2 遺伝子 ex20ins 変異のうち、最も多かった Y772_A775dup の ORR は 77.6%（38/49 例）［95%CI：63.4-88.2］※1 であった。

HER2 遺伝子変異別の ORR（BICR 評価、FAS）

HER2 遺伝子変異の種類	例数、n	奏効例数、n	ORR［95%CI］※1、%
TKD 変異			
ex20ins 変異	69	48	69.6［57.3-80.1］
Y772_A775dup	49	38	77.6［63.4-88.2］
G776delinsVC	8※2	4	－
G778_P780dup	5※2	2	－
G776delinsLC	4※2	3	－
G778_S779insCPG	1※2	0	－
M774dup	1※2	1	－
点突然変異	4※2	4	－
G776S	1※2	1	－
L775P	1※2	1	－
L755S	1※2	1	－
V777L	1※2	1	－
Not applicable※3	1※2	0	－
non-TKD 変異			
ECD 点突然変異	4※2	2	－
S310F	2※2	0	－
S310P	1※2	1	－
S310Y	1※2	1	－
TMD 点突然変異	3※2	0	－
V659E	3※2	0	－
TKD 変異、non-TKD 変異			
TKD 点突然変異、ECD 点突然変異	1※2	0	－
D769Y、S310Y	1※2	0	－

RECIST Ver.1.1 に基づく判定（BICR 評価）
TKD：チロシンキナーゼドメイン、ECD：細胞外ドメイン、TMD：膜貫通ドメイン
※1：Clopper-Pearson 法
※2：10 例未満のため、ORR［95%CI］は削除
※3：PCR 検査により HER2 遺伝子変異陽性と判定されたが、バリアントの特定ができなかったことから Not applicable とした。

＜有効性＞ ◆グループ D （続き）	日本人集団における有効性： 主要評価項目及び副次評価項目のサブグループ解析 日本人集団のサブグループ解析は事後解析だが、本邦での製造販売承認申請にあたって実施し、承認審査の過程で評価を受けたものであることから記載している。 ＜主要解析時＞ ーデータカットオフ：2025 年 3 月 28 日ー 日本人患者 9 例において、BICR 評価による RECIST Ver.1.1 に基づく ORR は 6 例に認められ、最良総合効果は CR：0 例、PR：6 例、SD：2 例、PD：0 例、NE：1 例であった。 DCR は 8 例に、また、標的病変のベースラインからの縮小が 70%以上であった患者は 2 例に認められた。 DOR（6 例）※の中央値は 12.6 ヵ月［95%CI：4.3-推定不能］、PFS の中央値は 8.3 ヵ月［95%CI：3.2-推定不能］、OS の中央値は 27.3 ヵ月［95%CI：3.2-推定不能］であった。 CR：完全奏効、PR：部分奏効、SD：安定、PD：病勢進行、NE：評価不能 OS を除き、RECIST Ver.1.1 に基づく判定（BICR 評価） ※：CR 又は PR が確認された患者
＜有効性＞ ◆グループ E	◆グループ E HER2 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC、かつ HER2 を標的とした ADC 療法歴がある患者 主要評価項目 ・BICR 評価による ORR ＜主要解析時＞ ーデータカットオフ：2025 年 3 月 28 日［追跡期間中央値：10.7 ヵ月］ー FAS（55 例）における BICR 評価による RECIST Ver.1.1 に基づく ORR は 38.2%（21/55 例）［95%CI：25.4-52.3］※1 であり、最良総合効果は CR：3 例（5.5%）、PR：18 例（32.7%）、SD：23 例（41.8%）、PD：7 例（12.7%）、NE：4 例（7.3%）、NA※2：0 例であった。 RECIST Ver.1.1 に基づく判定（BICR 評価） CR：完全奏効、PR：部分奏効、SD：安定、PD：病勢進行、NE：評価不能、NA：該当なし ※1：Clopper-Pearson 法 ※2：ベースライン後の腫瘍評価が行われていないが、疾患の再評価が行われる前に治験薬関連の毒性、死亡、又は臨床的判断による PD を理由に試験を中止したため、評価可能（非奏効者とみなす）と判断された患者。

＜有効性＞
◆グループ E
（続き）

ーデータカットオフ：2025 年 11 月 17 日［追跡期間中央値：13.8 ヵ月］ー
＜追加解析時＞
FAS（55 例）における BICR 評価による RECIST Ver.1.1 に基づく ORR は 38.2%（21/55 例）［95%CI：25.4-52.3］※1 であった。

	グループＥ（n＝55）
最良総合効果、n (%)	
CR	3（5.5）
PR	18（32.7）
SD	23（41.8）
PD	7（12.7）
NE	4（7.3）
NA※2	0
［主要評価項目］	
ORR、n (%)［95%CI］※1	21（38.2）［25.4-52.3］

RECIST Ver.1.1 に基づく判定（BICR 評価）
CR：完全奏効、PR：部分奏効、SD：安定、PD：病勢進行、NE：評価不能、NA：該当なし
※1：Clopper-Pearson 法
※2：ベースライン後の腫瘍評価が行われていないが、疾患の再評価が行われる前に治験薬関連の毒性、死亡、又は臨床的判断による PD を理由に試験を中止したため、評価可能（非奏効者とみなす）と判断された患者。

副次評価項目

・治験担当医師評価による ORR
＜追加解析時＞
ーデータカットオフ：2025 年 11 月 17 日［追跡期間中央値：13.8 ヵ月］ー
FAS（55 例）における治験担当医師評価による RECIST Ver.1.1 に基づく ORR は 38.2%（21/55 例）［95%CI：25.4-52.3］※1 であり、最良総合効果は CR：0 例、PR：21 例（38.2%）、SD：22 例（40.0%）、PD：9 例（16.4%）、NE：3 例（5.5%）、NA※2：0 例であった。

RECIST Ver.1.1 に基づく判定（治験担当医師評価）
CR：完全奏効、PR：部分奏効、SD：安定、PD：病勢進行、NE：評価不能、NA：該当なし
※1：Clopper-Pearson 法
※2：ベースライン後の腫瘍評価が行われていないが、疾患の再評価が行われる前に治験薬関連の毒性、死亡、又は臨床的判断による PD を理由に試験を中止したため、評価可能（非奏効者とみなす）と判断された患者。

・BICR 評価及び治験担当医師評価による DCR
＜追加解析時＞
ーデータカットオフ：2025 年 11 月 17 日［追跡期間中央値：13.8 ヵ月］ー
FAS（55 例）における BICR 評価による DCR は 70.9%（39/55 例）［95%CI：57.1-82.4］※、治験担当医師評価による DCR は 65.5%（36/55 例）［95%CI：51.4-77.8］※であった。

RECIST Ver.1.1 に基づく判定（BICR 評価及び治験担当医師評価）
※：Clopper-Pearson 法

＜有効性＞
◆グループ E
（続き）

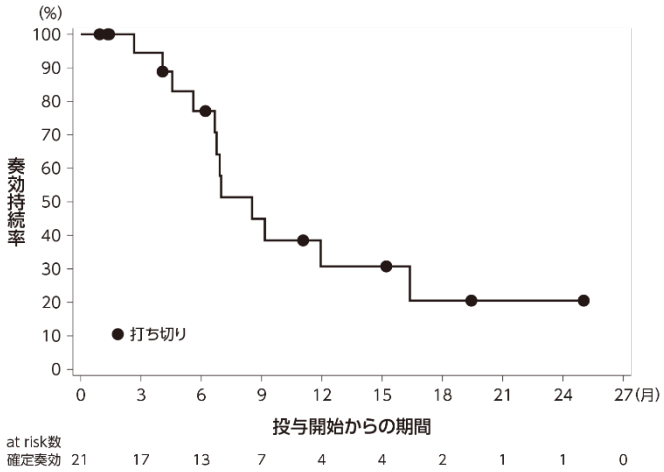
・BICR 評価による標的病変のベースラインからの縮小率
＜追加解析時＞
ーデータカットオフ：2025 年 11 月 17 日［追跡期間中央値：13.8 ヵ月］ー
FAS（55 例）全例で最大縮小率が評価可能であり、BICR 評価による標的病変のベースラインからの縮小は 55 例中 46 例（83.6%）に認められ、8 例（14.5%）で 70%以上縮小した。

RECIST Ver.1.1 に基づく判定（BICR 評価）

・BICR 評価及び治験担当医師評価による DOR
＜追加解析時＞
ーデータカットオフ：2025 年 11 月 17 日［追跡期間中央値：13.8 ヵ月］ー
BICR 評価による確定奏効例（21 例）において、Kaplan-Meier 法により推定した DOR の中央値は 8.5 ヵ月［95%CI：5.6-16.4］であった（DOR の追跡期間中央値：画像診断による初回の奏効から 6.8 ヵ月）。
そのうち、Kaplan-Meier 法により推定 DOR が 12 ヵ月以上の患者割合（12 ヵ月奏効持続率）は 30.8%［95%CI：7.4-54.2］であった。
治験担当医師評価による確定奏効例（21 例）において、DOR の中央値は 7.1 ヵ月［95%CI：5.4-9.5］であった。

RECIST Ver.1.1 に基づく判定（BICR 評価及び治験担当医師評価）

DOR の Kaplan-Meier 曲線（BICR 評価による確定奏効例、FAS）



	グループ E (n＝55)
確定奏効	21 例
イベント発生	12 例
（死亡/初回増悪）	（1 例/11 例）
DOR 中央値［95%CI］	8.5 ヵ月［5.6-16.4］
6 ヵ月奏効持続率［95%CI］	77.0%［57.2-96.8］
12 ヵ月奏効持続率［95%CI］	30.8%［7.4-54.2］

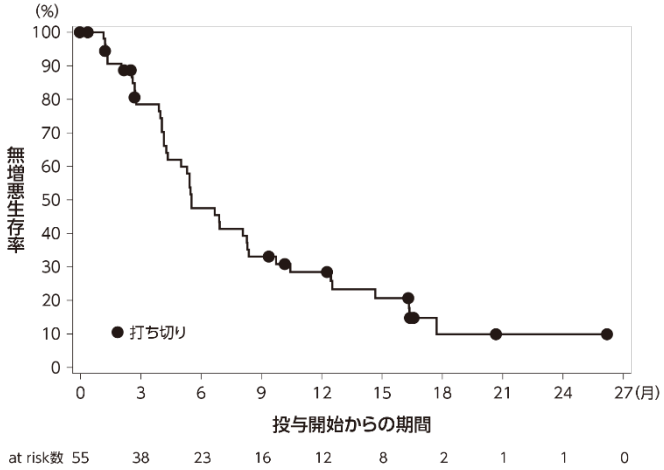
RECIST Ver.1.1 に基づく判定（BICR 評価）

＜有効性＞
◆グループ E
（続き）

・BICR 評価及び治験担当医師評価による PFS
＜追加解析時＞
ーデータカットオフ：2025 年 11 月 17 日［追跡期間中央値：13.8 ヵ月］ー
FAS（55 例）における BICR 評価による PFS の中央値は 5.5 ヵ月［95%CI：4.3-8.3］であった。
治験担当医師評価による PFS の中央値は 6.9 ヵ月［95%CI：4.3-8.5］であった。

RECIST Ver.1.1 に基づく判定（BICR 評価及び治験担当医師評価）

PFS の Kaplan-Meier 曲線（BICR 評価、FAS）



	グループ E (n＝55)
イベント発生	41 例
（死亡/初回増悪）	（4 例/37 例）
打ち切り	14 例
PFS 中央値［95%CI］	5.5 ヵ月［4.3-8.3］
6 ヵ月無増悪生存率［95%CI］	47.5%［33.5-61.5］
12 ヵ月無増悪生存率［95%CI］	28.5%［15.6-41.3］

RECIST Ver.1.1 に基づく判定（BICR 評価）

・OS
＜追加解析時＞
ーデータカットオフ：2025 年 11 月 17 日［追跡期間中央値：13.8 ヵ月］ー
データカットオフ時点において、患者の追跡は限定的であり、OS の結果を結論付けるには至らなかった。
OS の中央値は 15.6 ヵ月［95%CI：11.5-推定不能］であり、6 ヵ月生存率は 83.4%［95%CI：73.5-93.3］、12 ヵ月生存率は 62.7%［95%CI：49.7-75.7］であった。

＜有効性＞
◆グループ E
（続き）

主要評価項目のサブグループ解析

・BICR 評価による ORR

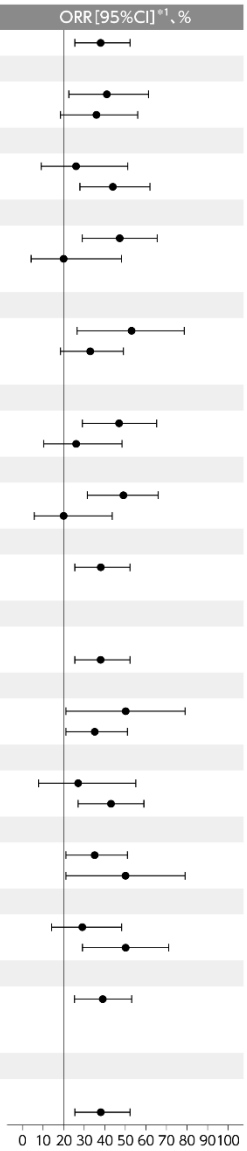
＜追加解析時＞

ーデータカットオフ：2025 年 11 月 17 日［追跡期間中央値：13.8 ヵ月］ー

事前に規定された BICR 評価による ORR のサブグループ解析の結果は、以下のとおりであった。

ORR のサブグループ解析（BICR 評価、FAS）

	例数、n(%)	CR+PR数、n	ORR[95%CI]*1、%
全例	55(100)	21	38.2[25.4-52.3]
年齢			
<65歳	27(49.1)	11	40.7[22.4-61.2]
≧65歳	28(50.9)	10	35.7[18.6-55.9]
性別			
男性	19(34.5)	5	26.3[9.1-51.2]
女性	36(65.5)	16	44.4[27.9-61.9]
人種			
アジア人	32(58.2)	15	46.9[29.1-65.3]
白人	15(27.3)	3	20.0[4.3-48.1]
その他	8(14.5)*2	3	
ベースライン時のECOG PS			
0	15(27.3)	8	53.3[26.6-78.7]
1	40(72.7)	13	32.5[18.6-49.1]
2	0	0	—
地域			
アジア	32(58.2)	15	46.9[29.1-65.3]
非アジア	23(41.8)	6	26.1[10.2-48.4]
喫煙歴			
なし	35(63.6)	17	48.6[31.4-66.0]
過去にあり/喫煙中	20(36.4)	4	20.0[5.7-43.7]
組織型：腺癌			
あり	55(100)	21	38.2[25.4-52.3]
なし	0	0	—
手術歴（肺摘除術）			
あり	0	0	—
なし	55(100)	21	38.2[25.4-52.3]
薬物療法による前治療レジメン数			
<2	12(21.8)	6	50.0[21.1-78.9]
≧2	43(78.2)	15	34.9[21.0-50.9]
ベースライン時の脳転移			
あり	15(27.3)	4	26.7[7.8-55.1]
なし	40(72.7)	17	42.5[27.0-59.1]
プラチナ製剤の前治療歴			
あり	43(78.2)	15	34.9[21.0-50.9]
なし	12(21.8)	6	50.0[21.1-78.9]
抗PD-(L)1療法の前治療歴			
あり	31(56.4)	9	29.0[14.2-48.0]
なし	24(43.6)	12	50.0[29.1-70.9]
ベースライン時のHER2遺伝子TKD変異			
あり	52(94.5)	20	38.5[25.3-53.0]
なし	3(5.5)*2	1	
不明	0	0	—
組織型			
扁平上皮癌	0	0	—
非扁平上皮癌	55(100)	21	38.2[25.4-52.3]



RECIST Ver.1.1 に基づく判定（BICR 評価）
＊1：Clopper-Pearson 法
＊2：10 例未満のため、ORR［95%CI］は削除

＜有効性＞
◆グループ E
（続き）

その他の評価項目、サブグループ解析

・BICR 評価による HER2 遺伝子変異別の ORR

BICR 評価による HER2 遺伝子変異別の ORR は事後解析だが、本邦での製造販売承認申請にあたって実施し、承認審査の過程で評価を受けた情報（データカットオフ：2025 年 3 月 28 日及び同年 8 月 7 日）であることから紹介している。なお、本資材ではより適切な情報であると判断し、データカットオフ 2025 年 11 月 17 日の情報を記載している。

＜追加解析時＞
ーデータカットオフ：2025 年 11 月 17 日［追跡期間中央値：13.8 ヵ月］ー
FAS（55 例）のうち、HER2 遺伝子 ex20ins 変異が認められた患者（49 例）における ORR は 40.8%（20/49 例）［95%CI：27.0−55.8］※1 であった。
なお、HER2 遺伝子 ex20ins 変異のうち、最も多かった Y772_A775dup の ORR は 45.0%（18/40 例）［95%CI：29.3−61.5］※1 であった。

HER2 遺伝子変異別の ORR（BICR 評価、FAS）

HER2 遺伝子変異の種類	例数、n	奏効例数、n	ORR［95%CI］※1、%
TKD 変異			
ex20ins 変異	49	20	40.8［27.0−55.8］
Y772_A775dup	40	18	45.0［29.3−61.5］
G776delinsVC	4※2	0	−
G778_P780dup	2※2	1	−
G776delinsLC	1※2	1	−
A775_G776insSVMA	1※2	0	−
G776delinsVV	1※2	0	−
点突然変異	3※2	0	−
L755P	1※2	0	−
R970W	1※2	0	−
T862A	1※2	0	−
non−TKD 変異			
TMD 挿入変異	1※2	0	−
I654_I655delinsVV	1※2	0	−
TMD 点突然変異	2※2	1	−
V659E	2※2	1	−

RECIST Ver.1.1 に基づく判定（BICR 評価）
TKD：チロシンキナーゼドメイン、TMD：膜貫通ドメイン
※1：Clopper−Pearson 法
※2：10 例未満のため、ORR［95%CI］は削除

＜有効性＞ ◆グループ E （続き）	日本人集団における有効性： 主要評価項目及び副次評価項目のサブグループ解析 日本人集団のサブグループ解析は事後解析だが、本邦での製造販売承認申請にあたって実施し、承認審査の過程で評価を受けたものであることから記載している。 ＜主要解析時＞ －データカットオフ：2025 年 3 月 28 日－ 日本人患者 6 例において、BICR 評価における RECIST Ver.1.1 に基づく ORR は 3 例に認められ、最良総合効果は CR：1 例、PR：2 例、SD：1 例、PD：1 例、NE：1 例であった。 DCR は 4 例に認められ、標的病変のベースラインからの縮小が 70%以上であった患者は認められなかった。 DOR（3 例）※、PFS、OS の中央値は、いずれも未到達であった。 CR：完全奏効、PR：部分奏効、SD：安定、PD：病勢進行、NE：評価不能 OS を除き、RECIST Ver.1.1 に基づく判定（BICR 評価） ※：CR 又は PR が確認された患者
＜安全性＞ ◆グループ F	＜安全性＞ ◆グループ F HER2 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC、かつ進行・再発診断後の薬物療法歴がない患者 全体集団（SAF） ＜追加解析時＞ －データカットオフ：2025 年 11 月 17 日［追跡期間中央値：15.0 ヵ月］－ ・SAF（73 例）において、有害事象は全例（100%）に認められ、主な事象は下痢 64 例（87.7%）、発疹 43 例（58.9%）及び貧血 25 例（34.2%）などであった。 ・重篤な有害事象は 19 例（26.0%）に認められ、主な事象（発現例数が 2 例以上）は嘔吐 5 例（6.8%）、疾患進行 3 例（4.1%）、下痢及び呼吸困難各 2 例（2.7%）であった。 ・投与中止に至った有害事象は 2 例（2.7%）に認められ、その事象は血中アルカリホスファターゼ増加（Grade 3） 及び腎不全（Grade 3）各 1 例（1.4%）であった。なお、いずれも治験担当医師により本剤との“因果関係あり”と判断された。 ・減量に至った有害事象は 24 例（32.9%）に認められ、主な事象（発現例数が 2 例以上）は下痢 7 例（9.6%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、ALT）増加 4 例（5.5%）、口内炎、嘔吐、発疹及び爪囲炎各 3 例（4.1%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、AST）増加、低カリウム血症及び食欲減退各 2 例（2.7%）であった。 ・休薬に至った有害事象は 32 例（43.8%）に認められ、主な事象（発現例数が 2 例以上）は嘔吐及び爪囲炎各 4 例（5.5%）、下痢、低カリウム血症及び発疹各 3 例（4.1%）、肺炎、ALT 増加、口内炎及び皮膚感染各 2 例（2.7%）であった。 ・死亡に至った有害事象は 5 例（6.8%）に認められ、その内訳は疾患進行 3 例（4.1%）、心肺停止及び脊椎骨折各 1 例（1.4%）であった。なお、心肺停止は治験担当医師により本剤との“因果関係あり”と判断された。

＜安全性＞ ◆グループ F （続き）	・副作用は 71 例（97.3%）に認められ、主な事象は下痢 62 例（84.9%）、発疹 41 例（56.2%）、爪囲炎及び口内炎各 20 例（27.4%）などであった。Grade 3 又は 4 の副作用は 17 例（23.3%）に認められ、主な事象は嘔吐 5 例（6.8%）、下痢及び低カリウム血症各 4 例（5.5%）などであった。なお、Grade 5（死亡）の副作用は 1 例（1.4%）に認められ、その事象は心肺停止であった。 MedDRA Ver.28.1/NCI-CTCAE Ver.5.0 日本人集団（SAF） ＜追加解析時＞ －データカットオフ：2025 年 8 月 7 日－ ・SAF（6 例）において、有害事象は全例（100%）に認められ、主な事象は下痢 6 例（100%）、爪囲炎及び口内炎各 4 例（66.7%）などであった。 ・重篤な有害事象は 1 例（16.7%）に認められ、その内訳は下痢、十二指腸閉塞、呼吸困難、ECOG パフォーマンスステータス悪化及び嘔吐各 1 例（16.7%）であった。 ・投与中止に至った有害事象は認められなかった。 ・減量に至った有害事象は 4 例（66.7%）に認められ、その内訳は嘔吐 2 例（33.3%）、下痢、爪囲炎及び食欲減退各 1 例（16.7%）であった。 ・休薬に至った有害事象は 3 例（50.0%）に認められ、その内訳は下痢、嘔吐、爪囲炎及び肺炎各 1 例（16.7%）であった。 ・死亡に至った有害事象は認められなかった。 ・副作用は全例（100%）に認められ、主な事象は下痢 6 例（100%）、爪囲炎 4 例（66.7%）、口内炎及び発疹各 3 例（50.0%）などであった。Grade 3 又は 4 の副作用は 2 例（33.3%）に認められ、その内訳は下痢、嘔吐及び食欲減退各 1 例（16.7%）であった。なお、Grade 5（死亡）の副作用は認められなかった。 MedDRA Ver.28.0/NCI-CTCAE Ver.5.0
＜安全性＞ ◆グループ D	◆グループ D HER2 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC、かつ薬物療法歴はあるが HER2 標的療法歴はない患者 全体集団（SAF） ＜追加解析時＞ －データカットオフ：2025 年 11 月 17 日［追跡期間中央値：19.5 ヵ月］－ ・SAF（81 例）において、有害事象は全例（100%）に認められ、主な事象は下痢 70 例（86.4%）、発疹 43 例（53.1%）及び爪囲炎 24 例（29.6%）などであった。 ・重篤な有害事象は 31 例（38.3%）に認められ、主な事象（発現例数が 2 例以上）は疾患進行及び下痢各 5 例（6.2%）、倦怠感及び悪心各 3 例（3.7%）、呼吸困難、嘔吐、肺炎、胸水、全身健康状態悪化、肝機能異常及び心嚢液貯留各 2 例（2.5%）であった。

＜安全性＞ ◆グループ D （続き）	・投与中止に至った有害事象は 4 例（4.9%）に認められ、その内訳は角膜上皮微小嚢胞（Grade 3）、呼吸困難（Grade 3）、心電図 QT 延長（Grade 3）、肝機能異常（Grade 1）及び視力低下（Grade 1）各 1 例（1.2%）であった。なお、いずれも治験担当医師により本剤との“因果関係あり”と判断された。 ・減量に至った有害事象は 22 例（27.2%）に認められ、主な事象（発現例数が 2 例以上）は下痢 10 例（12.3%）、ALT 増加、AST 増加、ウイルス性結膜炎及び肝機能異常各 2 例（2.5%）であった。 ・休薬に至った有害事象は 37 例（45.7%）に認められ、主な事象（発現例数が 2 例以上）は下痢 12 例（14.8%）、低カリウム血症 7 例（8.6%）、悪心 4 例（4.9%）、嘔吐、肺炎及びそう痒症各 3 例（3.7%）、ALT 増加、AST 増加、食欲減退、COVID-19、肝機能異常及び倦怠感各 2 例（2.5%）であった。 ・死亡に至った有害事象は 8 例（9.9%）に認められ、その内訳は疾患進行 5 例（6.2%）、全身健康状態悪化 2 例（2.5%）及び呼吸困難 1 例（1.2%）であった。なお、いずれも本剤との“因果関係なし”と判断された。 ・副作用は 78 例（96.3%）に認められ、主な事象は下痢 70 例（86.4%）、発疹 42 例（51.9%）、爪囲炎 23 例（28.4%）などであった。Grade 3 又は 4 の副作用は 32 例（39.5%）に認められ、主な事象は下痢 19 例（23.5%）、低カリウム血症 4 例（4.9%）などであった。なお、Grade 5（死亡）の副作用は認められなかった。 MedDRA Ver.28.1/NCI-CTCAE Ver.5.0 <u>日本人集団（SAF）</u> ＜追加解析時＞ －データカットオフ：2025 年 8 月 7 日－ ・SAF（9 例）において、有害事象は全例（100%）に認められ、主な事象は下痢 9 例（100%）、悪心及びざ瘡様皮膚炎各 5 例（55.6%）などであった。 ・重篤な有害事象は 5 例（55.6%）に認められ、その内訳は倦怠感 2 例（22.2%）、下痢、悪心、穿孔性十二指腸潰瘍、十二指腸炎、全身健康状態悪化、肝機能異常、悪性心嚢液貯留、腹膜炎、気胸及び発熱各 1 例（11.1%）であった。 ・投与中止に至った有害事象は認められなかった。 ・減量に至った有害事象は 3 例（33.3%）に認められ、その内訳は下痢、食欲減退、十二指腸炎及び肝機能異常各 1 例（11.1%）であった。 ・休薬に至った有害事象は 7 例（77.8%）に認められ、その内訳は下痢 4 例（44.4%）、倦怠感 2 例（22.2%）、嘔吐、食欲減退、低カリウム血症、COVID-19、穿孔性十二指腸潰瘍、十二指腸炎、全身健康状態悪化、肝機能異常、悪性心嚢液貯留、気道の炎症及び腫瘍生検各 1 例（11.1%）であった。 ・死亡に至った有害事象は 1 例（11.1%）に認められ、その事象は全身健康状態悪化であった。 ・副作用は全例（100%）に認められ、主な事象は下痢 9 例（100%）、ざ瘡様皮膚炎 5 例（55.6%）、口内炎 4 例（44.4%）などであった。Grade 3 又は 4 の副作用は 4 例（44.4%）に認められ、その内訳は下痢 3 例（33.3%）、悪心、嘔吐、食欲減退、倦怠感、肝機能異常、十二指腸炎及びリンパ球数減少各 1 例（11.1%）であった。なお、Grade 5（死亡）の副作用は認められなかった。 MedDRA Ver.28.0/NCI-CTCAE Ver.5.0

＜安全性＞ ◆グループ E	◆グループ E HER2 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC、かつ HER2 を標的とした ADC 療法歴がある患者 全体集団（SAF） ＜追加解析時＞ －データカットオフ：2025 年 11 月 17 日［追跡期間中央値：13.8 ヵ月］－ ・SAF（55 例）において、有害事象は全例（100%）に認められ、主な事象は下痢 51 例（92.7%）、発疹 27 例（49.1%）及び低カリウム血症 26 例（47.3%）などであった。 ・重篤な有害事象は 19 例（34.5%）に認められ、主な事象（発現例数が 2 例以上）は呼吸困難、肺炎各 3 例（5.5%）、下痢、低カリウム血症及び急性腎障害各 2 例（3.6%）であった。 ・投与中止に至った有害事象は 2 例（3.6%）に認められ、その内訳は四肢痛（Grade 2）及び髄膜転移（Grade 3） 各 1 例（1.8%）であった。なお、四肢痛は治験担当医師により本剤との“因果関係あり”と判断された。 ・減量に至った有害事象は 19 例（34.5%）に認められ、主な事象（発現例数が 2 例以上）は下痢 6 例（10.9%）及び低カリウム血症 2 例（3.6%）であった。 ・休薬に至った有害事象は 32 例（58.2%）に認められ、主な事象（発現例数が 2 例以上）は下痢 12 例（21.8%）、低カリウム血症及び悪心各 4 例（7.3%）、発疹及び食欲減退各 3 例（5.5%）、肺炎、呼吸困難、アミラーゼ増加、急性腎障害、血中ビリルビン増加、痙攣発作及び上気道感染各 2 例（3.6%）であった。 ・死亡に至った有害事象は 5 例（9.1%）に認められ、その内訳は疾患進行、呼吸困難※、昏睡、多臓器不全症候群及び呼吸不全各 1 例（1.8%）であった。なお、いずれも本剤との“因果関係なし”と判断された。 ・副作用は全例（100%）に認められ、主な事象は下痢 50 例（90.9%）、発疹 26 例（47.3%）、爪囲炎及び低カリウム血症 16 例（29.1%）などであった。Grade 3 又は 4 の副作用は 17 例（30.9%）に認められ、主な事象は下痢 6 例（10.9%）、低カリウム血症 5 例（9.1%）などであった。なお、Grade 5（死亡）の副作用は認められなかった。 MedDRA Ver.28.1/NCI-CTCAE Ver.5.0 ※：Grade 5（死亡）の呼吸困難を呈した患者 1 例について、用量漸増/バックフィルパートのデータカットオフ日（2024 年 10 月 14 日）以降、「呼吸不全」が優先用語である「呼吸困難」に更新された。 日本人集団（SAF） ＜追加解析時＞ －データカットオフ：2025 年 8 月 7 日－ ・SAF（6 例）において、有害事象は全例（100%）に認められ、主な事象は下痢 6 例（100%）、爪囲炎、発疹、嘔吐、そう痒症及び味覚不全各 3 例（50.0%）などであった。 ・重篤な有害事象は 2 例（33.3%）に認められ、その内訳は食欲減退、髄膜転移及び痙攣発作各 1 例（16.7%）であった。 ・投与中止に至った有害事象は 1 例（16.7%）に認められ、その事象は髄膜転移であった。 ・減量に至った有害事象は 4 例（66.7%）に認められ、その内訳は食欲減退、悪心、口内炎及びアミラーゼ増加各 1 例（16.7%）であった。

＜安全性＞ ◆グループ E （続き）	・休薬に至った有害事象は 5 例（83.3%）に認められ、その内訳は食欲減退、口内炎、ALT 増加、アミラーゼ増加、髄膜転移、心電図 QT 延長、痙攣発作及び上気道感染各 1 例（16.7%）であった。 ・死亡に至った有害事象は認められなかった。 ・副作用は全例（100%）に認められ、主な事象は下痢 6 例（100%）、爪囲炎、発疹及び味覚不全各 3 例（50.0%）などであった。Grade 3 又は 4 の副作用は 3 例（50.0%）に認められ、その内訳は口内炎、食欲減退、アミラーゼ増加及び心電図 QT 延長各 1 例（16.7%）であった。なお、Grade 5（死亡）の副作用は認められなかった。 MedDRA Ver.28.0/NCI-CTCAE Ver.5.0

（4）検証的試験

１）有効性検証試験

該当資料なし

２）安全性試験

該当資料なし

（5）患者・病態別試験

■中等度肝機能障害患者[7)]

海外第Ⅰ相試験（22988 試験）

【目的】健康成人及び中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害を有する患者を対象に、肝機能障害が本剤の PK に及ぼす影響を検討する。

【試験デザイン】2 施設（米国）、非盲検、非ランダム化

【対象】

中等度肝機能障害群：中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害を有する患者 9 例

対照群：中等度肝機能障害群とマッチングさせた正常な肝機能を有する成人 9 例

【試験方法】

本試験は、スクリーニングから試験終了まで約 6 週間実施した。

各群に組み入れられた症例は、試験開始前日（－1 日目）～5 日目まで入院し、退院後の 7～10 日目に追跡調査を実施した。

PK 評価のため、投与前及び本剤投与後 0.5、1、2、3、4、6、8、12、24、36、48、72、96 時間に血液サンプルを採取することとした。なお、タンパク質結合率評価のため、本剤投与後 2、6、12 時間にも採取することとした。

本剤は、各群の 1 日目に 20mg を単回投与した。

【評価項目】

主要目的：PK（AUC、AUC_u、C_{max}、$C_{max,u}$）

副次目的：安全性（有害事象）

【結果】

＜主要目的：PK＞

健康成人に対する中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害を有する患者における本剤（結合型＋非結合型）の C_{max} 及び AUC の最小二乗幾何平均値の比は 0.831［90%CI：0.582-1.188］及び 0.9249［90%CI：0.721-1.186］であった。

また、非結合型本剤の C_{max} 及び AUC の最小二乗幾何平均値の比は 1.305［90%CI：0.874-1.950］及び 1.452［90%CI：1.097-1.923］であった。

以上より、中等度の肝機能障害は本薬の曝露量に明確な影響を及ぼさないとされた。

＜副次目的：安全性＞

中等度肝機能障害群（9 例）において、有害事象は 1 例（11.1%）に認められ、その事象は傾眠（Grade 1）であった。なお、治験担当医師により本剤との“因果関係が否定できない”と判断された。

重篤な有害事象は 1 例（11.1%）に認められ、その事象は腹痛であった。なお、治験担当医師により本剤との“因果関係なし”と判断された。

投与中止、死亡に至った有害事象は認められなかった。

対照群（9 例）において、有害事象は 1 例（11.1%）に認められ、その事象は下痢、嘔吐及び頭痛（いずれも Grade 1）であった。なお、いずれも治験担当医師により本剤との“因果関係が否定できない”と判断された。
重篤な有害事象、投与中止、死亡に至った有害事象は認められなかった。

MedDRA Ver.28.1/NCI-CTCAE Ver.5.0

（6）治療的使用

１）使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当しない

２）承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

（7）その他

該当資料なし

Ⅵ．薬効薬理に関する項目

１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

HER2 阻害剤

（トラスツズマブ、ペルツズマブ、トラスツズマブ　エムタンシン、トラスツズマブ　デルクステカン、Trastuzumab duocarmazine※、ゾンゲルチニブ）

EGFR 阻害剤

（ラゼルチニブメシル酸塩水和物、オシメルチニブメシル酸塩、アファチニブマレイン酸塩、エルロチニブ塩酸塩、ゲフィチニブ、アミバンタマブ）

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

※本邦未承認

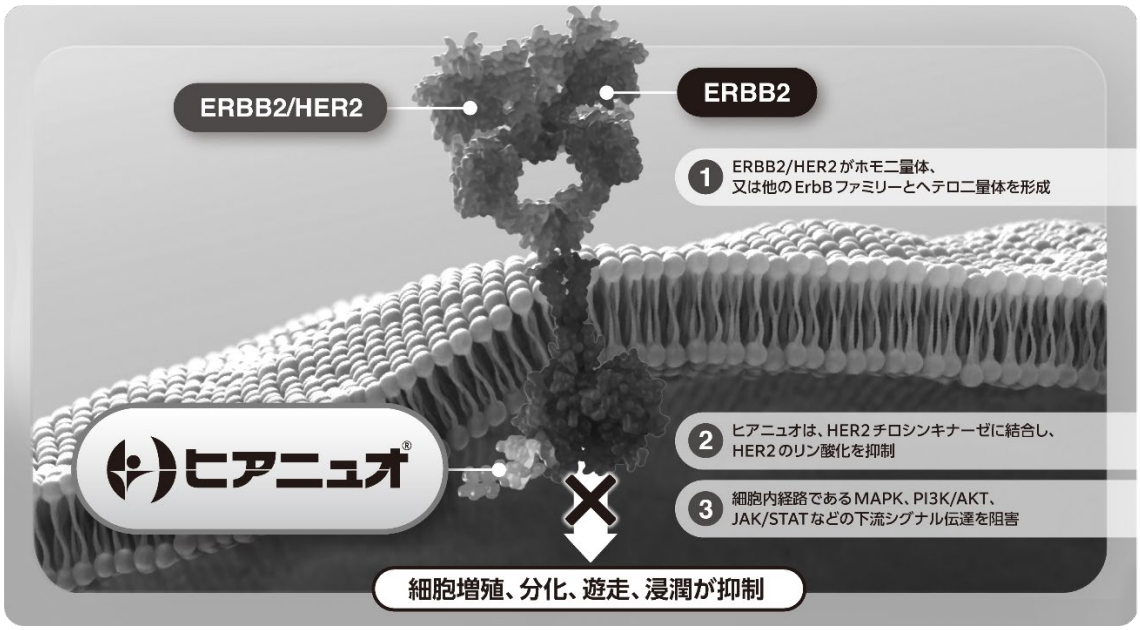
注）本剤の承認された効能又は効果を裏付ける作用機序は「セバベルチニブは、エクソン 20 挿入変異等を有する HER2 のチロシンキナーゼ活性を阻害し、下流のシグナル伝達を阻害することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。」である。
なお、本剤の承認されている効能又は効果は「*HER2*（*ERBB2*）遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」である。

２．薬理作用

（1）作用部位・作用機序 [8)]

セバベルチニブは、HER2 チロシンキナーゼに対する可逆的阻害剤（TKI）である。変異型 HER2（ex20ins 変異及び点突然変異を含む）に対して阻害作用を示し、HER2 のリン酸化を抑制して下流のシグナル伝達を阻害することで腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

セバベルチニブの作用機序 [8-10)]



（イメージ図）

（2）薬効を裏付ける試験成績

1）各種キナーゼに対する阻害作用（*in vitro*）[11)]

時間分解蛍光共鳴エネルギー移動（TR-FRET）により HER2 及び EGFR キナーゼに対するセバベルチニブの阻害作用を評価したところ、セバベルチニブは生体内で通常認められる ATP 濃度（2mmol/L）において、HER2 遺伝子野生型、EGFR 遺伝子野生型、EGFR 遺伝子 ex20ins 変異型及び EGFR 遺伝子獲得耐性変異型のキナーゼに対して阻害作用を示し、IC_{50} 値（中央値）はそれぞれ 2.94、0.15、0.12～0.21nmol/L 及び 0.11～0.34nmol/L であった。

セバベルチニブのキナーゼ阻害作用

	キナーゼ	IC_{50} 値（中央値）(nmol/L)
HER2 遺伝子野生型	WT	2.94
EGFR 遺伝子野生型	WT	0.15
EGFR 遺伝子 ex20ins 変異型	mutEGFR (V769_D770insASV)	0.21
	mutEGFR (D770_N771insSVD)	0.12
EGFR 遺伝子獲得耐性変異型	mutEGFR (E746_A750del/C797S)	0.11
	mutEGFR (E746_A750del/T790M)	0.34
	mutEGFR (E746_A750del/T790M/C797S)	0.22
	mutEGFR (L858R/T790M)	0.30
	mutEGFR (L858R/T790M/C797S)	0.28

［試験方法］
グルタチオン-S-トランスフェラーゼのタグを付加した HER2 遺伝子野生型、EGFR 遺伝子野生型、EGFR 遺伝子 ex20ins 変異型及び EGFR 遺伝子獲得耐性変異型のリコンビナントタンパクを、セバベルチニブ（0.07～20,000nmol/L）と同時に 22℃で 15 分間インキュベートした後、ATP（最終濃度 2mmol/L）及びビオチン化ペプチド基質を添加し、さらに 22℃で 30 分間インキュベートした。その後、XL665 標識ストレプトアビジン及びクリプト酸テルビウム標識リン酸化チロシン特異的抗体（PT66）を含む均一系時間分解蛍光（HTRF）試薬を添加して 22℃で 1 時間インキュベートし、時間分解蛍光共鳴エネルギー移動（TR-FRET）シグナルをマイクロプレートリーダーで測定した。

2）細胞増殖阻害作用（*in vitro*）[12)]

①HER2 遺伝子野生型及び変異型を導入した Ba/F3 での細胞増殖阻害作用

HER2 遺伝子野生型及び変異型を発現させた Ba/F3 細胞株に対するセバベルチニブの細胞増殖阻害作用を評価したところ、セバベルチニブは ex20ins 変異型及び点突然変異型導入細胞株の増殖を抑制し、IC_{50} 値はそれぞれ 0.94～8.31nmol/L 及び 0.54～13.9nmol/L であった。

セバベルチニブの細胞増殖阻害作用

HER2 遺伝子変異の種類		Ba/F3 細胞株	IC_{50} 値（nmol/L）
野生型		WT	5.30
ex20ins 変異型		Y772_A775dup	8.31
		G776delinsVC	6.73
		G778_P780dup	2.34
		V777_G778insV	0.94
点突然変異型	ECD	G309E	2.47
		S310F	2.47
		S310Y	0.98
		S335C	6.73
	TMD	S653C	5.85
		V659E	8.13
		G660D	6.14

HER2 遺伝子変異の種類		Ba/F3 細胞株	IC_{50} 値（nmol/L）
点突然変異型（続き）	TKD	G776V	2.94
		L755A	6.8
		L755P	5.29
		L755S	4.9
		V777A	5.88
		V777L	0.54
		V777M	1.68
		T798M	13.9
		V842I	2.25

ECD：細胞外ドメイン、TMD：膜貫通ドメイン、TKD：チロシンキナーゼドメイン

［試験方法］
HER2 遺伝子野生型、ex20ins 変異型及び点突然変異型を導入したマウス前駆 B リンパ球 Ba/F3 細胞株に、セバベルチニブ（0.158～1,000nmol/L）を添加し、37℃で 48 時間インキュベートした後、CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay を用いて生存細胞数を測定した。

②HER2 遺伝子 C805S 変異型を導入した Ba/F3 での細胞増殖阻害作用

共有結合型 HER2 阻害剤に対する耐性変異である C805S 変異を含む HER2 遺伝子変異型を発現させた Ba/F3 細胞株に対する細胞増殖阻害作用を評価したところ、セバベルチニブは C805S 変異型と ex20ins 変異型又はその他の点突然変異型が共存する細胞株に対して、ex20ins 変異型又はその他の点突然変異型それぞれを発現する細胞株と同程度の細胞増殖阻害作用を示し、IC_{50} 値は C805S 変異型と ex20ins 変異型を発現する細胞株で 2.09～22.0nmol/L、ex20ins 変異型のみを発現する細胞株で 1.77～15.4nmol/L、C805S 変異型とその他の点突然変異型を発現する細胞株で 1.5nmol/L、その他の点突然変異型のみを発現する細胞株で 0.671nmol/L であった。

C805S 変異を導入した Ba/F3 での細胞増殖阻害作用

HER2 遺伝子変異の種類	Ba/F3 細胞株	IC_{50} 値（nmol/L）
ex20ins 変異型	Y772_A775dup	15.4
	G778_P780dup	1.77
点突然変異型	S310F	0.671
獲得耐性変異型	Y772_A775dup/C805S	22.0
	G778_P780dup/C805S	2.09
	S310F/C805S	1.5

［試験方法］
HER2 遺伝子 ex20ins 変異型、その他の点突然変異型、及び C805S 変異型と HER2 遺伝子 ex20ins 変異型又はその他の点突然変異型の両方をそれぞれ導入したマウス前駆 B リンパ球 Ba/F3 細胞株にセバベルチニブ（0.00013～10,000nmol/L）を添加し、37℃で 48 時間インキュベートした後、CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay を用いて生存細胞数を測定した。

③EGFR 遺伝子野生型及び変異型を導入した Ba/F3 での細胞増殖阻害作用

EGFR 遺伝子野生型及び変異型を発現させた Ba/F3 細胞株に対するセバベルチニブの細胞増殖阻害作用を評価したところ、セバベルチニブは ex20ins 変異型及び古典的変異型導入細胞株の増殖を抑制し、IC_{50} 値はそれぞれ 4.66～25.2nmol/L 及び 0.16～0.53nmol/L であり、野生型の IC_{50} 値（221nmol/L）は 8～47 倍、417～1,381 倍であった。

セバベルチニブの細胞増殖阻害作用

EGFR 遺伝子変異の種類	Ba/F3 細胞株	IC_{50} 値（nmol/L）
野生型	WT	221
ex20ins 変異型	V769_D770insASV	4.66
	D770_N771insSVD	4.81
	H773_V774insNPH	25.2
古典的変異型	E746_A750del	0.16
	L858R	0.53
獲得耐性変異型	E746_A750del/C797S	0.22
	L858R/C797S	0.60
	E746_A750del/T790M	21.9
	E746_A750del/T790M/C797S	53.9
	L858R/T790M	174
	L858R/T790M/C797S	481

［試験方法］

EGFR 遺伝子野生型、ex20ins 変異型、古典的変異型及び獲得耐性変異型を導入したマウス前駆 B リンパ球 Ba/F3 細胞株に、セバベルチニブ（野生型：1.58～10,000nmol/L、変異型：0.158～1,000nmol/L）を添加し、37℃で 48 時間インキュベートした後、CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay を用いて生存細胞数を測定した。

④EGFR 遺伝子野生型及び EGFR 遺伝子変異陽性癌細胞株での細胞増殖阻害作用

EGFR 遺伝子野生型及び EGFR 遺伝子変異陽性癌細胞株に対する細胞増殖阻害作用を評価したところ、セバベルチニブの ex20ins 変異型及び ex19del 変異型の癌細胞株における IC_{50} 値（平均値）は、それぞれ 48.8nmol/L（SCCNC4）、0.64nmol/L（PC-9）及び 3nmol/L（HCC827）であった。

EGFR 遺伝子野生型及び EGFR 遺伝子変異陽性癌細胞株での細胞増殖阻害作用

細胞株の種類		IC_{50} 値（平均値）（nmol/L）
EGFR 遺伝子野生型細胞株	ヒト NSCLC 細胞株（NCI-H2073）	368
	ヒト類表皮癌細胞株（A431）	4,800
	ヒト不死化角化細胞株（HaCaT）	198
EGFR 遺伝子変異陽性癌細胞株	ex20ins 変異陽性のヒト HNSCC 細胞株（SCCNC4）	48.8
	ex19del 変異陽性のヒト NSCLC 細胞株（PC-9）	0.64
	ex19del 変異陽性のヒト NSCLC 細胞株（HCC827）	3

［試験方法］

EGFR 遺伝子野生型のヒト非小細胞肺癌（NSCLC）細胞株（NCI-H2073）、ヒト類表皮癌細胞株（A431）、ヒト不死化角化細胞株（HaCaT）、ex20ins 変異陽性のヒト HNSCC 細胞株（SCCNC4）、ex19del 変異陽性のヒト NSCLC 細胞株（PC-9、HCC827）及び EGFR ゲートキーパー（EGFR L858R/T790M 変異）陽性のヒト NSCLC 細胞株（NCI-H1975）に、セバベルチニブ（0.01～30,000nmol/L）を添加し、37℃で 72 時間インキュベートした後、CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay を用いて生存細胞数を測定した。

３）HER2 遺伝子のリン酸化及び下流シグナル伝達経路の阻害作用（*in vitro*）[12)]

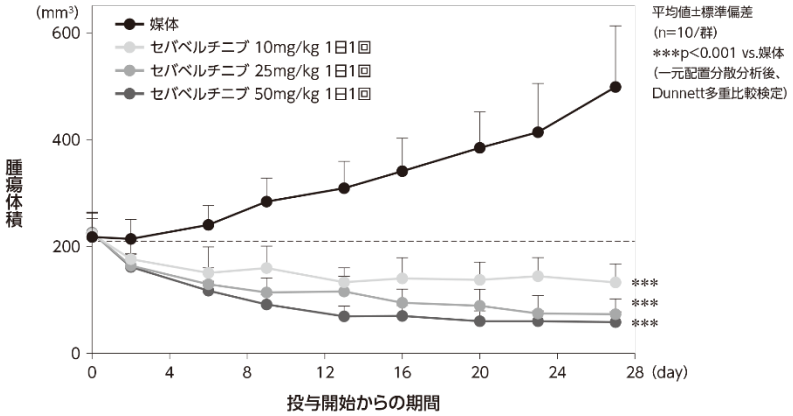
HER2 遺伝子 ex20ins 変異型（A775insV 変異）及び点突然変異型（G776C 変異）を有する肺癌細胞株 NCI-H1781 に対するセバベルチニブのリン酸化阻害作用を評価したところ、濃度依存的に HER2 キナーゼ、MEK、ERK 及び AKT のリン酸化阻害作用を示した。したがって、HER2 遺伝子変異を有する癌細胞において、セバベルチニブは HER2 キナーゼを阻害し、その下流シグナル経路に関与するキナーゼ AKT、MEK 及び ERK のリン酸化を阻害した。

［試験方法］
HER2 遺伝子 ex20ins 変異型（A775insV 変異）及び点突然変異型（G776C 変異）を有する肺癌細胞株 NCI-H1781 に、DMSO（対照群）及びセバベルチニブ（1～10,000nmol/L）を添加し、インキュベートした後、リン酸緩衝生理食塩水（PBS）で洗浄し、溶解バッファーに再懸濁した。Bicinchoninic Acid（BCA）法を用いてタンパク質濃度を測定した後、還元型 Laemmli SDS サンプルバッファーを加えて加熱し、タンパク質を変性させた。サンプルを Sodium Dodecyl Sulfate–Polyacrylamide Gel Electrophoresis（SDS-PAGE）にて分離し、ポリフッ化ビニリデン（PVDF）膜へと転写した。PVDF 膜はブロッキングバッファーでブロッキング後、HER2、AKT、MEK 及び ERK のリン酸化型と非リン酸化型に対する一次抗体を加えて 4℃で一晩インキュベートした。さらに、二次抗体を加えて室温で 1 時間インキュベート後、Odyssey M Imaging システムを用いて画像を取得した。

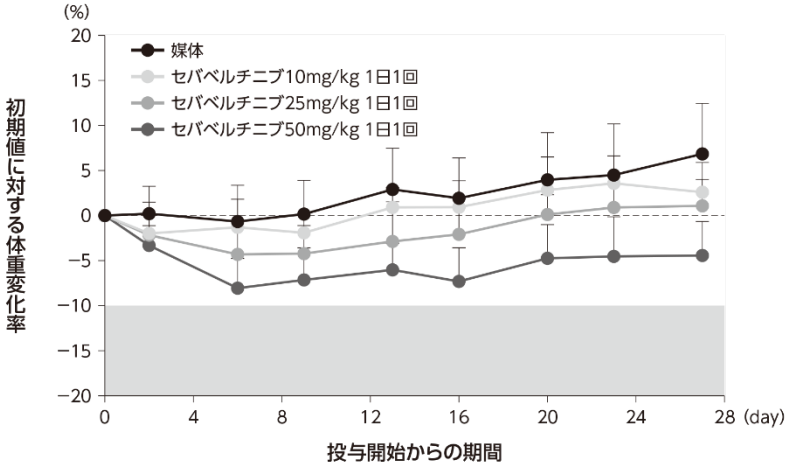
４）HER2 遺伝子 ex20ins 変異陽性 NSCLC 患者由来がん組織移植マウスモデルにおける抗腫瘍効果（マウス）[13)]

HER2 遺伝子 Y772_A775dup 変異（YVMA 挿入変異）陽性の NSCLC 患者由来がん組織（CTG-2543）を移植したマウスに、セバベルチニブ 10、25 及び 50mg/kg を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与したところ、セバベルチニブ各用量群は媒体群と比較して統計学的に有意な抗腫瘍効果が認められた（いずれも $p<0.001$、一元配置分散分析後、Dunnett 多重比較検定）。抗腫瘍効果を評価する指標である T/C_{volume}（投与最終日におけるセバベルチニブ群の腫瘍体積を媒体群の腫瘍体積で除した値）は、10mg/kg 群で 0.27、25mg/kg 群で 0.15 及び 50mg/kg 群で 0.12 であった。セバベルチニブ投与による顕著な相対体重の減少は認められなかった。

HER2 遺伝子 ex20ins 変異陽性 CTG-2543 移植マウスモデルにおける腫瘍体積の変化



HER2 遺伝子 ex20ins 変異陽性 CTG-2543 移植マウスモデルにおける相対体重の変化



［試験方法］
HER2 遺伝子 Y772_A775dup 変異陽性の NSCLC 患者由来がん組織を 6～8 週齢の雌性ヌードマウス（Athymic Nude-*Foxn1*^{nu}）の左側腹部皮下に移植し、腫瘍体積が 150～300mm^3 になるまで増殖させた後、セバベルチニブ 10、25 及び 50mg/kg 又は媒体（40%ソルトーール、10%エタノール、50%滅菌水、pH4.0）を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与し、週 2 回及び試験最終日に腫瘍体積及び体重を測定した。体重の変化は各測定日における群分け日からの体重変化率を基に評価した。

（3）作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

１．血中濃度の推移

（1）治療上有効な血中濃度

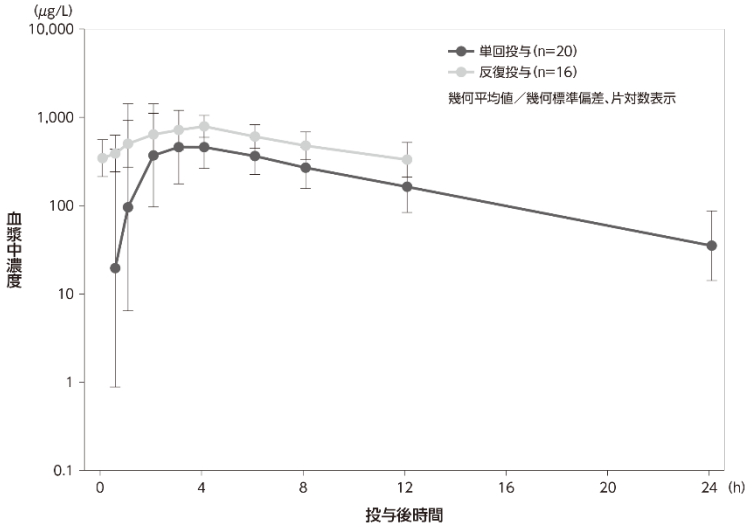
「Ⅶ.-1.（2）臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

（2）臨床試験で確認された血中濃度

１）日本人の進行非小細胞肺癌患者（国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験対象患者）[14)]

日本人進行非小細胞肺癌患者に本剤 20mg を食後に単回及び 1 日 2 回反復経口投与したときのセバベルチニブの血漿中濃度の推移及び薬物動態パラメータは、以下のとおりであった。
また、セバベルチニブ 20mg を食後に 1 日 2 回反復経口投与したときの蓄積率は 1.67 であった。

単回投与及び反復投与時のセバベルチニブの血漿中濃度の推移



セバベルチニブの薬物動態パラメータ（単回投与及び反復投与時）

	n	AUC_{0-12} (μg・h/L)	C_{max} (μg/L)	$t_{1/2}$ (h)	t_{max}*1 (h)
単回投与時	20	3,980 (45.7)	693 (48.3)	5.61 (21.4)*2	2.87 [0.550-7.90]
反復投与時 (1 日 2 回投与、15 日目)	14	6,520 (32.8)	875 (30.4)	—	3.00 [0.833-4.00]

幾何平均値（幾何 CV%）
＊1：中央値［範囲］
＊2：n＝19

注）本剤の承認されている効能又は効果は「*HER2*（*ERBB2*）遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」、承認されている用法及び用量は「通常、成人にはセバベルチニブとして 1 回 20mg を 1 日 2 回食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

２）外国人及び日本人進行非小細胞肺癌患者（国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験対象患者）[14)]

進行非小細胞肺癌患者 77 例に経口液剤 10、20 又は 40mg を 1 日 1 回、錠剤 40 又は 60mg を 1 日 1 回、20、30 又は 40mg を 1 日 2 回、いずれも 21 日を 1 サイクルとして連日経口投与した。その結果、単回（初回）投与後は約 2 時間［範囲：0.5-8.0］、定常状態（サイクル 1、15 日目）では約 2～3 時間［範囲：0.5-6.1］で C_{max} に達した。

$t_{1/2}$ は用量に依存せず、すべてのグループで単回投与の $t_{1/2}$（幾何平均値）は約 5～8 時間であった。一方、定常状態における 1 日 1 回投与群の $t_{1/2}$（幾何平均値）は約 6～8 時間であった。単回投与時と比較し、反復投与により曝露量（C_{max} 及び AUC）が増加した。

また、曝露量は用量に依存して増加し、母集団薬物動態解析によりセバベルチニブの薬物動態は評価した 1 日用量 10～80mg の範囲で線形であることが確認された。

単回（初回）投与時のセバベルチニブの薬物動態パラメータ

用量用法	C_{max} (μg/L)	AUC_{0-12} (μg・h/L)	AUC_{0-24} (μg・h/L)	$AUC_{0-tlast}$ (μg・h/L)	t_{max}*1 (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
経口液剤								
10mg QD n＝4	228 (29.3)	1,540 (45.1)	1,890 (57.2)	1,890 (57.0)	2.05 ［1.00-2.97］	5.61 (31.1)	4.95 (65.0)	40.0 (39.0)
20mg QD n＝6	345 (43.0)	2,230 (48.8)	2,730 (54.6)	2,730 (54.6)	2.00 ［0.500-3.00］	5.32 (28.8)	6.91 (58.4)	53.0 (36.8)
40mg QD n＝8	761 (61.3)	6,330 (60.2)	8,730 (68.5)	8,720 (68.4)	1.95 ［0.500-4.00］	7.57 (32.2)	3.95 (79.3)	43.2 (49.9)
錠剤								
40mg QD n＝14	1,370 (47.6)	8,220 (51.8)	10,400 (58.8)	10,400 (58.7)	2.18 ［0.833-4.18］	5.44 (31.6)	3.57 (64.5)	28.0 (48.9)
20mg BID n＝24	734 (52.3)	4,050 (50.9)	5,430 (47.6)*2	4,850 (62.5)	2.00 ［0.500-7.90］	5.51 (19.7)*3	3.47 (52.9)*3	27.6 (38.4)*3
60mg QD n＝5	2,020 (38.8)	12,200 (37.8)	15,100 (43.9)	15,000 (43.6)	2.00 ［0.500-3.00］	5.85 (25.7)	3.71 (48.6)	31.3 (30.4)
30mg BID n＝10	942 (50.3)	5,340 (71.6)*4	6,750 (87.4)*4	6,620 (86.7)	1.95 ［0.500-7.97］	5.39 (33.6)*5	5.43 (69.4)*5	42.3 (67.2)*5
40mg BID n＝5	1,580 (41.0)	8,970 (51.6)	8,840 (32.0)*6	9,830 (44.8)	1.00 ［0.500-3.00］	4.86 (13.2)*6	4.37 (32.3)*6	30.7 (32.1)*6

幾何平均値（幾何 CV%）　QD：1 日 1 回　BID：1 日 2 回
＊1：中央値［範囲］
＊2：n＝22
＊3：n＝21
＊4：n＝9
＊5：n＝7
＊6：n＝4

反復投与時（定常状態）のセバベルチニブの薬物動態パラメータ

用量用法	C_{max} (μg/L)	AUC_{0-12} (μg・h/L)	AUC_{0-24} (μg・h/L)	$AUC_{0-tlast}$ (μg・h/L)	t_{max}*1 (h)	$t_{1/2}$ (h)	R_AC_{max}*2	R_AAUC*3
経口液剤								
10mg QD n＝4	234 (50.1)	1,750 (52.9)	2,250 (55.0)	2,250 (54.7)	1.50 ［0.617–2.02］	6.41 (13.9)	1.03 (24.3)	1.19 (12.2)
20mg QD n＝5	395 (38.8)	3,050 (38.1)	3,910 (39.6)	3,910 (39.5)	2.00 ［1.02–3.00］	6.25 (19.1)	1.17 (17.2)	1.49 (23.0)
40mg QD n＝7	874 (58.7)	7,220 (59.1)	9,930 (65.0)	9,960 (65.3)	2.00 ［0.517–3.08］	7.50 (24.2)	1.22 (26.2)	1.26 (37.0)
錠剤								
40mg QD n＝13	1,420 (39.9)	8,930 (42.7)	11,700 (51.2)	11,800 (51.5)	2.88 ［0.500–4.15］	6.65 (36.2)	0.995 (47.7)	1.08 (55.5)
20mg BID n＝22	899 (39.9)	6,340 (42.8)	–	6,060 (41.5)	2.00 ［0.500–5.82］	–	1.21 (50.5)	1.57 (45.3)
60mg QD n＝5	2,030 (39.6)	14,800 (53.0)	16,300 (21.9)*4	18,800 (38.7)	3.00 ［1.00–6.08］	7.63 (41.4)*4	1.00 (40.9)	1.23 (29.6)*4
30mg BID n＝7	1,370 (44.0)	8,920 (61.8)	–	8,350 (61.5)	3.00 ［1.13–3.98］	–	1.45 (45.8)	1.60 (33.0)
40mg BID n＝3	2,120 (34.8)	16,600 (27.2)	–	15,900 (21.2)	3.03 ［1.08–6.00］	–	1.18 (52.3)	1.60 (73.0)

幾何平均値（幾何 CV%）　R_A：累積係数　QD：1 日 1 回　BID：1 日 2 回
＊1：中央値［範囲］
＊2：R_AC_{max}＝サイクル 1、15 日目の C_{max}/サイクル 1、1 日目の C_{max}
＊3：［QD グループ］R_AAUC＝サイクル 1、15 日目の AUC_{0-24}/サイクル 1、1 日目の AUC_{0-24}
　　［BID グループ］R_AAUC＝サイクル 1、15 日目の AUC_{0-12}/サイクル 1、1 日目の AUC_{0-12}
＊4：n＝4

注）本剤の承認されている効能又は効果は「*HER2*（*ERBB2*）遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」、承認されている用法及び用量は「通常、成人にはセバベルチニブとして 1 回 20mg を 1 日 2 回食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

（3）中毒域

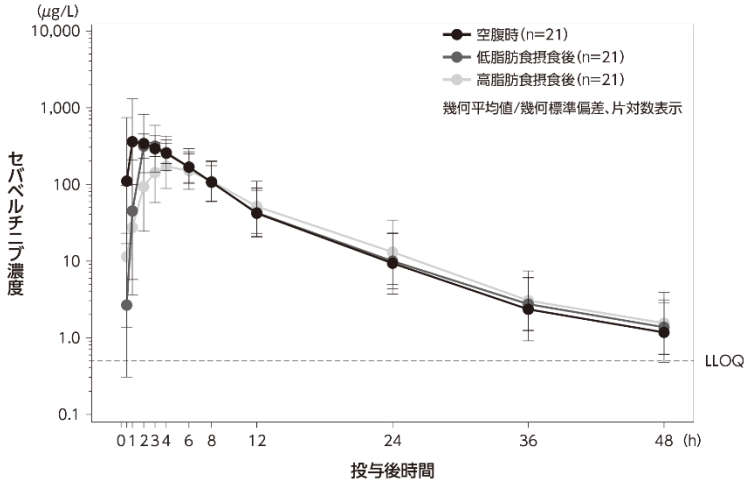
該当資料なし

（4）食事・併用薬の影響

1）食事の影響（外国人データ）[15)]

健康成人 21 例に本剤 20mg を高脂肪食又は低脂肪食摂取後に単回経口投与したとき、空腹時と比較して本剤の AUC はそれぞれ 27.6%、16.1%、C_{max} はそれぞれ 55.7%、27.8%低下し、t_{max} は空腹時の約 1 時間からそれぞれ約 4 時間、約 2 時間に遅延した。
また、本剤の AUC 及び C_{max} の幾何平均値は、低脂肪食摂取後と比較して高脂肪食摂取後でそれぞれ 14%、39%低下し、食事の種類による曝露量への影響は小さかった。

本剤 20mg を空腹時、高脂肪食摂食後及び
低脂肪食摂食後に単回経口投与したときの血漿中濃度の推移



LLOQ：定量下限値（0.5μg/L）

空腹時又は食後投与におけるセバベルチニブの薬物動態パラメータの統計学的比較

	n	AUC (μg・h/L)	C_{max} (μg/L)
空腹時、幾何平均値（幾何 CV%）	21	2,680 (56.9)	490 (62.8)
高脂肪食摂取後、幾何平均値（幾何 CV%）	21	1,940 (57.1)	217 (53.4)
空腹時に対する幾何平均比［90%CI］	－	0.7242 ［0.6578-0.7974］	0.4432 ［0.3861-0.5087］
低脂肪食摂取後、幾何平均値（幾何 CV%）	21	2,250 (44.2)	354 (34.9)
空腹時に対する幾何平均比［90%CI］	－	0.8390 ［0.7620-0.9238］	0.7225 ［0.6295-0.8293］

注）本剤の承認されている効能又は効果は「*HER2*（*ERBB2*）遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」、承認されている用法及び用量は「通常、成人にはセバベルチニブとして 1 回 20mg を 1 日 2 回食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

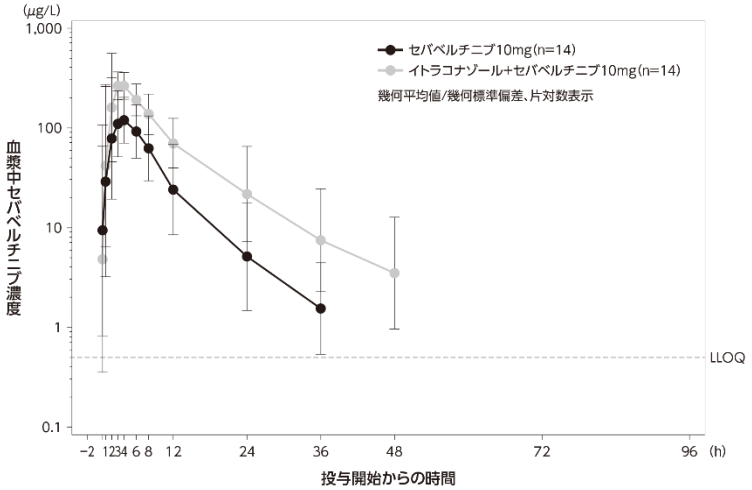
２）併用薬の影響（「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照）

－他剤がセバベルチニブの薬物動態に及ぼす影響－

① イトラコナゾール（外国人データ）[16)]

健康成人 14 例に、強い CYP3A4 阻害剤であるイトラコナゾールを 200mg 1 日 1 回 7 日間反復経口投与時の 4 日目に本剤 10mg を単回併用投与したとき、本剤単独投与時に対するセバベルチニブの AUC 及び C_{max} の幾何平均値比は、それぞれ 2.25（125%増加）及び 1.6（60%増加）であった。この結果から、本剤投与中に強い CYP3A4 阻害薬の併用は推奨されない。

イトラコナゾール併用及び非併用時のセバベルチニブの血漿中濃度の推移



LLOQ：定量下限値（0.5μg/L）

イトラコナゾール併用及び非併用時のセバベルチニブの薬物動態パラメータ

	n	AUC (μg・h/L)	C_{max} (μg/L)	$AUC_{0-t_{last}}$ (μg・h/L)	$t_{1/2}$ (h)	t_{max} (h)＊
イトラコナゾール併用、幾何平均値（CV%）	14	2,860 (45.8)	304 (26.8)	2,840 (45.8)	10.3 (49.4)	3.00 [1.00−5.83]
イトラコナゾール非併用、幾何平均値（CV%）	14	1,270 (47.5)	190 (24.4)	1,260 (47.4)	6.33 (42.9)	2.50 [0.500−6.02]
幾何平均値比 [90%CI]	−	2.2530 [1.9992−2.5390]	1.5973 [1.4701−1.7356]	−	−	−
幾何 CV%	−	18.0	12.5	−	−	−

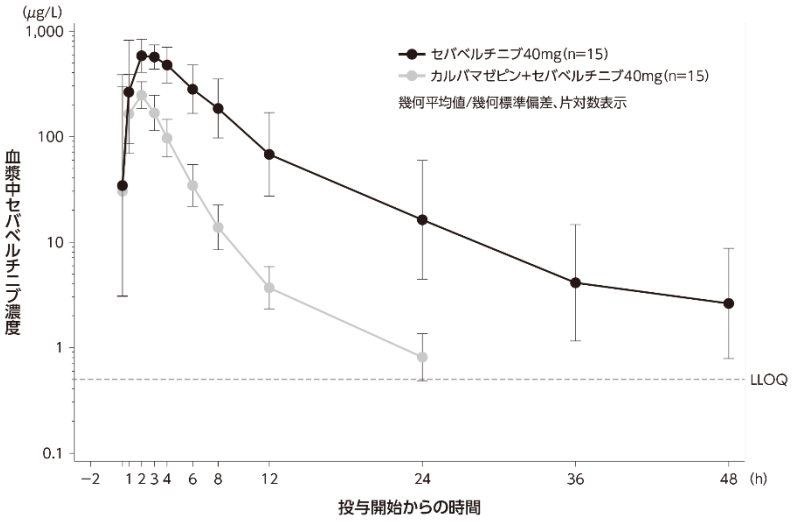
＊：中央値［範囲］

注）本剤の承認されている効能又は効果は「*HER2*（*ERBB2*）遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」、承認されている用法及び用量は「通常、成人にはセバベルチニブとして 1 回 20mg を 1 日 2 回食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

②カルバマゼピン（外国人データ）[16)]

健康成人 15 例に、強い CYP3A4 及び P-gp 誘導剤であるカルバマゼピンを 100～300mg 1 日 2 回 13 日間反復経口投与（100mg 1 日 2 回を 2 日間、200mg 1 日 2 回を 2 日間、以降は 300mg を 1 日 2 回）時の 12 日目に、本剤 40mg を単回併用投与したとき、セバベルチニブの AUC 及び C_{max} は本剤単独投与時と比較して、それぞれ 79%及び 57%低下した。この結果から、本剤投与中に強い CYP3A4 誘導薬の併用は推奨されない。

カルバマゼピン併用及び非併用時のセバベルチニブの血漿中濃度の推移



LLOQ：定量下限値（0.5μg/L）

カルバマゼピン併用及び非併用時のセバベルチニブの薬物動態パラメータ

	n	AUC (μg・h/L)	C_{max} (μg/L)	$AUC_{0-tlast}$ (μg・h/L)	$t_{1/2}$ (h)	t_{max} (h)*
カルバマゼピン併用、幾何平均値（幾何 CV%）	15	900 (38.5)	290 (41.7)	896 (38.6)	3.87 (44.6)	2.02 [1.00-2.07]
カルバマゼピン非併用、幾何平均値（幾何 CV%）	15	4,250 (56.0)	675 (28.2)	4,220 (55.6)	6.53 (33.8)	2.00 [0.983-4.03]
幾何平均値比 [90%CI]	−	0.2116 [0.1825-0.2453]	0.4294 [0.3617-0.5098]	−	−	−
幾何 CV%	−	23.3	27.2	−	−	−

＊：中央値（範囲）

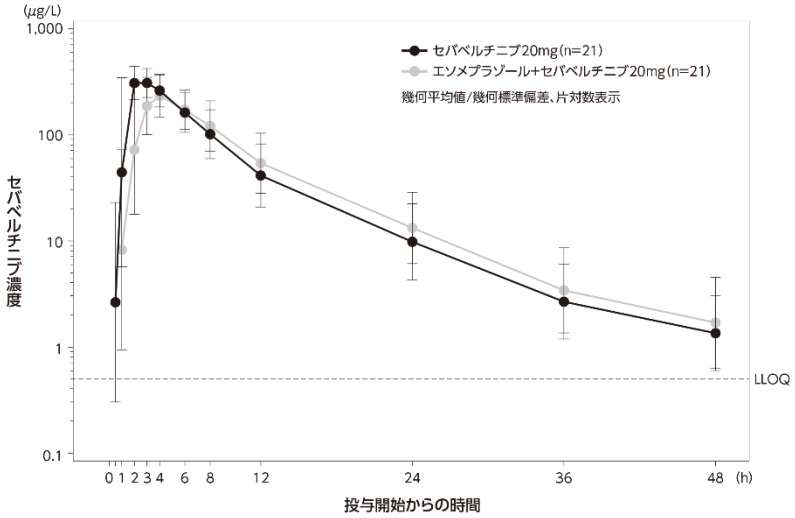
注）本剤の承認されている効能又は効果は「*HER2*（*ERBB2*）遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」、承認されている用法及び用量は「通常、成人にはセバベルチニブとして 1 回 20mg を 1 日 2 回食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

③エソメプラゾール（外国人データ）[15)]

セバベルチニブは、親油性塩基性化合物で強い pH 依存性溶解を示し、酸性条件下では水性溶媒にわずかに溶解するが、遊離塩基は中性 pH では不溶である。そのため、制酸剤が本剤の PK に及ぼす影響を評価した。

健康成人 21 例に、プロトンポンプ阻害剤であるエソメプラゾール 40mg を 1 日 1 回 5 日間（空腹時）反復経口投与時の 4 日目に本剤 20mg を食後（低脂肪食後）に単回併用投与したとき、セバベルチニブの AUC 及び C_{max} は本剤単独投与時と比較して、それぞれ 10%及び 29%の低下であり、エソメプラゾールの併用投与はセバベルチニブの曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。この結果から、本剤の溶解性及び消化管吸収は胃内 pH の影響を受けないと考えられ、本剤は制酸剤（プロトンポンプ阻害剤、H_2受容体拮抗剤、局所性制酸剤など）と併用投与することが可能であることが示唆された。

エソメプラゾール併用及び非併用時のセバベルチニブの血漿中濃度の推移



LLOQ：定量下限値（0.5μg/L）

エソメプラゾール併用及び非併用時のセバベルチニブの薬物動態パラメータ

	n	AUC (μg・h/L)	C_{max} (μg/L)	$AUC_{0-tlast}$ (μg・h/L)	$t_{1/2}$ (h)	t_{max} (h)*
エソメプラゾール併用、幾何平均値（CV%）	21	2,030 (51.3)	250 (43.7)	2,010 (51.2)	6.65 (21.1)	3.92 [2.00-6.00]
エソメプラゾール非併用、幾何平均値（CV%）	21	2,250 (44.2)	354 (34.9)	2,230 (44.2)	6.96 (22.8)	2.05 [1.00-4.02]
幾何平均値比 [90%CI]	−	0.9034 [0.7921-1.0302]	0.7074 [0.6128-0.8165]	−	−	−
幾何 CV%	−	25.07	27.46	−	−	−

＊：中央値［範囲］

注）本剤の承認されている効能又は効果は「*HER2*（*ERBB2*）遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」、承認されている用法及び用量は「通常、成人にはセバベルチニブとして 1 回 20mg を 1 日 2 回食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

－セバベルチニブが他剤の薬物動態に及ぼす影響－

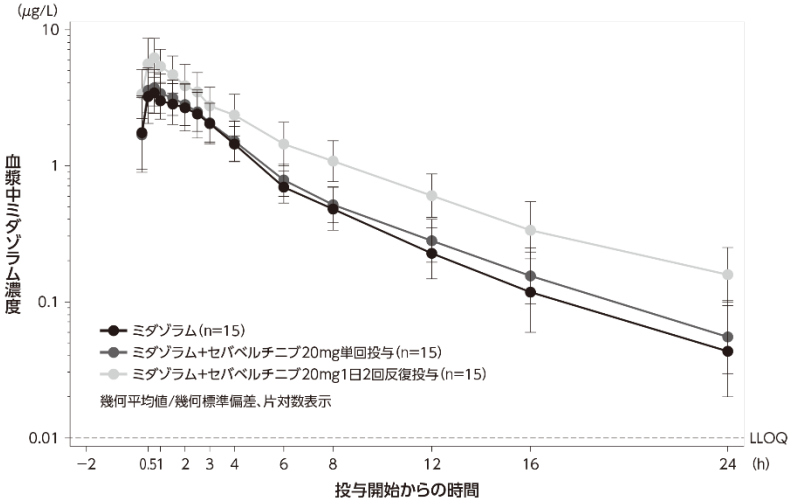
① ミダゾラム（外国人データ）[17)]

健康成人 15 例に、本剤 20mg を 1 日 2 回食後 10 日間反復経口投与時の 10 日目に CYP3A4 の基質であるミダゾラム 1mg を食後単回併用投与したとき、セバベルチニブ非併用（ミダゾラム単独投与）時に対するミダゾラムの AUC 及び C_{max} の幾何平均値比は、それぞれ 1.95（95%増加）及び 1.79（79%増加）であった。

また、本剤 20mg とミダゾラム 1mg を食後に単回併用投与したとき、セバベルチニブ非併用（ミダゾラム単独投与）時に対するミダゾラムの AUC 及び C_{max} の幾何平均値比はそれぞれ 1.10 及び 1.10 であった。

この結果は、本剤は弱い CYP3A4 阻害薬であり、本剤の併用により CYP3A4 基質の血漿中濃度が上昇する可能性があることを示している。

セバベルチニブ併用及び非併用時のミダゾラムの血漿中濃度の推移



LLOQ：定量下限値（0.01μg/L）

セバベルチニブ併用及び非併用時のミダゾラムの薬物動態パラメータ
（セバベルチニブ 20mg 1 日 2 回反復投与後）

	n	AUC (μg・h/L)	C_{max} (μg/L)	$AUC_{0-tlast}$ (μg・h/L)	$t_{1/2}$ (h)	t_{max} (h)*
セバベルチニブ併用、幾何平均値（幾何 CV%）	11	30.6 (28.3)	6.69 (36.9)	29.2 (28.2)	5.85 (22.1)	0.72 [0.467-1.50]
セバベルチニブ非併用、幾何平均値（幾何 CV%）	15	16.1 (29.5)	3.67 (35.7)	15.7 (28.6)	4.65 (24.5)	0.75 [0.483-2.03]
幾何平均値比 [90%CI]	−	1.9544 [1.6476-2.3184]	1.7880 [1.4145-2.2601]	−	−	−
幾何 CV%	−	22.37	31.03	−	−	−

＊：中央値［範囲］

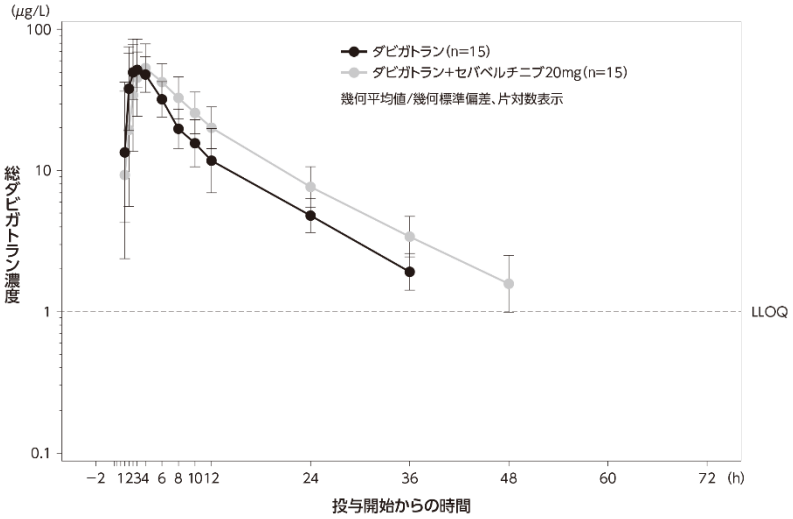
注）本剤の承認されている効能又は効果は「*HER2*（*ERBB2*）遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」、承認されている用法及び用量は「通常、成人にはセバベルチニブとして 1 回 20mg を 1 日 2 回食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

②ダビガトランエテキシラート（外国人データ）[18)]

健康成人 15 例に、本剤 20mg 1 日 2 回食後反復経口投与の 4 日目に P-gp の基質であるダビガトランエテキシラート 75mg を食後単回併用投与したとき、セバベルチニブ非併用（ダビガトランエテキシラート単独投与）時に対する総ダビガトランの AUC の幾何平均値比は 1.4（40%増加）で、C_{max} に影響は認められなかった。

この結果は、本剤が P-gp 阻害薬であり、本剤の併用により P-gp 基質の血漿中濃度が上昇する可能性があることを示している。

セバベルチニブ併用及び非併用時の総ダビガトランの血漿中濃度推移
（セバベルチニブ 20mg 1 日 2 回反復投与下）



LLOQ：定量下限値（1μg/L）

セバベルチニブ併用及び非併用時の総ダビガトランの薬物動態パラメータ
（セバベルチニブ 20mg 1 日 2 回反復投与下）

	n	AUC (μg・h/L)	C_{max} (μg/L)	$AUC_{0\text{-}tlast}$ (μg・h/L)	$t_{1/2}$ (h)	t_{max} (h)*
セバベルチニブ併用、幾何平均値（幾何 CV%）	15	665 (31.1)	56.6 (36.7)	640 (33.3)	10.3 (18.4)	3.88 [1.98-6.00]
セバベルチニブ非併用、幾何平均値（幾何 CV%）	15	477 (28.6)	57.7 (30.7)	458 (29.8)	9.21 (17.2)	2.53 [1.50-3.98]
幾何平均値比 [90%CI]	−	1.3941 [1.2900-1.5066]	0.9808 [0.8900-1.0808]	−	−	−
幾何 CV%	−	12.11	15.19	−	−	−

＊：中央値［範囲］

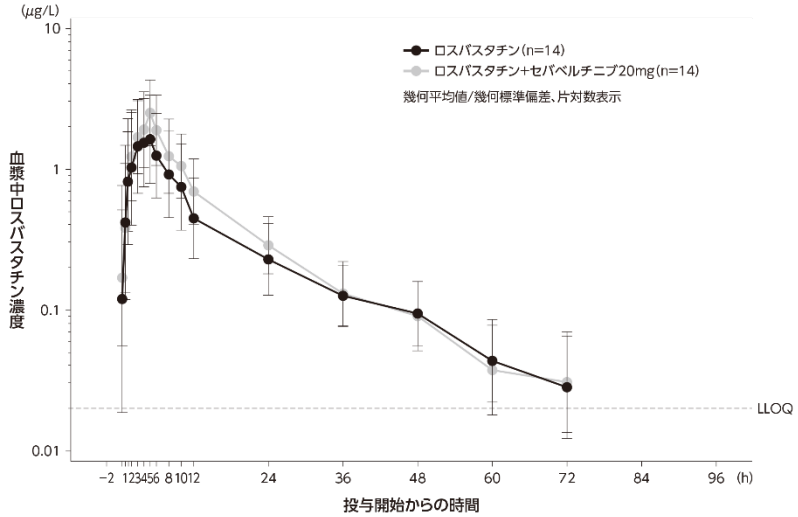
注）本剤の承認されている効能又は効果は「*HER2*（*ERBB2*）遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」、承認されている用法及び用量は「通常、成人にはセバベルチニブとして 1 回 20mg を 1 日 2 回食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

③ロスバスタチン（外国人データ）[19)]

健康成人 14 例に、本剤 20mg 1 日 2 回食後反復経口投与の 7 日目に BCRP の基質であるロスバスタチン 10mg を食後単回併用投与したとき、セバベルチニブ非併用（ロスバスタチン単独投与）時に対するロスバスタチンの AUC 及び C_{max} の幾何平均値比はそれぞれ 1.25（25%増加）及び 1.37（37%増加）であった。

この結果は、本剤が BCRP 阻害薬であり、本剤の併用により BCRP 基質の血漿中濃度が上昇する可能性があることを示している。

セバベルチニブ併用及び非併用時のロスバスタチンの血漿中濃度推移
（セバベルチニブ 20mg 1 日 2 回反復投与後）



LLOQ：定量下限値（0.02μg/L）

セバベルチニブ併用及び非併用時のロスバスタチンの薬物動態パラメータ
（セバベルチニブ 20mg 1 日 2 回反復投与下）

	n	AUC (μg・h/L)	C_{max} (μg/L)	$AUC_{0\text{-}tlast}$ (μg・h/L)	$t_{1/2}$ (h)	t_{max} (h)*
セバベルチニブ併用、幾何平均値（幾何 CV%）	14	27.9 (54.5)	2.60 (58.7)	27.2 (55.9)	14.7 (16.5)	4.93 [2.07−5.02]
セバベルチニブ非併用、幾何平均値（幾何 CV%）	14	22.3 (65.5)	1.90 (76.0)	21.1 (67.8)	17.0 (30.4)	4.33 [0.883−7.93]
幾何平均値比 [90%CI]	−	1.2486 [1.1259−1.3848]	1.3666 [1.1449−1.6313]	−	−	−
幾何 CV%	−	15.56	26.92	−	−	−

＊：中央値（範囲）

注）本剤の承認されている効能又は効果は「*HER2*（*ERBB2*）遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」、承認されている用法及び用量は「通常、成人にはセバベルチニブとして 1 回 20mg を 1 日 2 回食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

２．薬物速度論的パラメータ

（1）解析方法

臨床試験における薬物動態パラメータはノンコンパートメント解析により算出した[19]。
（母集団薬物動態解析については、「Ⅶ. 3. 母集団（ポピュレーション）解析」の項参照）

（2）吸収速度定数

該当資料なし

（3）消失速度定数

該当資料なし

（4）クリアランス[14,20]

進行非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験において、本剤 20mg を食後に単回経口投与したときの CL/F の幾何平均値は、日本人患者で 3.8L/h（幾何 CV：56.8%）（n＝19）、日本人患者を含む全体で 3.6L/h（幾何 CV：55.2%）（n＝85）であった。
最終母集団薬物動態解析では、CL/F は 3.09L/h と推定された。

（5）分布容積[13,20]

進行非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験において、本剤 20mg を食後単回経口投与したときの終末相における見かけの分布容積（Vz/F）の幾何平均値は、日本人患者で 30.8L（幾何 CV：38.7%）（n＝19）、日本人患者を含む全体で 28.1L（幾何 CV：42.2%）（n＝85）であった。
母集団薬物動態解析では、中心コンパートメントにおける見かけの分布容積（Vc/F）は 30.0L と推定された。

（6）その他

該当資料なし

３．母集団（ポピュレーション）解析

（1）解析方法[21)]

一次吸収（5 つのトランジットコンパートメント）及び一次消失を伴う 2-コンパートメントモデル

（2）パラメータ変動要因[21)]

進行非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験における 2024 年 10 月 14 日時点の最終データセット（335 例から得られた薬物動態の実測値）を用いて、最終母集団薬物動態モデルを構築し、セバベルチニブの薬物動態に影響を及ぼす共変量を検討した。

その結果、アルブミン画分及び体重が CL/F 及び Vc/F のいずれにも統計学的に有意な影響を及ぼし、CL/F 及び Vc/F はアルブミン画分並びに体重の増加に伴って上昇した。

セバベルチニブは血漿中アルブミンと強く結合しており、アルブミン画分の上昇による血漿結合能の増加によりセバベルチニブの血漿中総クリアランスは減少すると考えられるが、得られた結果は逆の関係であったことから、他の要因が関連していると考えられる。アルブミン濃度又はアルブミン画分が高い患者では、NSCLC を含む多くのがんで生存率が良好であったことが報告されており、要因の一つは疾患状態と関連している可能性、すなわちアルブミン画分が低い患者はアルブミン画分が高い患者より代謝活性が低く、見かけのクリアランスも低い可能性があった。

体重及びアルブミン画分の差が曝露量に及ぼす影響を、体重又はアルブミン画分が分布の下限（10 パーセンタイル）及び上限（90 パーセンタイル）の患者と中央値の患者の予測曝露量の比較により検討したところ、いずれも予測曝露比の 90%CI は 0.8～1.25 と生物学的同等性評価基準の範囲内であった。したがって、体重及びアルブミン画分で用量調節は必要ないと考えられた。

時間変動の共変量として、統計学的に有意ではないものの、ロペラミドを併用したときに CL/F が低くなる傾向があった（−8%［95%CI：−16.6−−0.6］）。

その他の内因性要因（年齢、性別、人種、地域、腎機能障害又は肝機能障害など）又は外性要因（喫煙状況、併用薬）は、セバベルチニブの曝露量のばらつきに有意に寄与するものは特例されなかった。また、セバベルチニブの薬物動態パラメータは日本人及び外国人で同様であった。

４．吸収

バイオアベイラビリティ（外国人データ）[22)]

健康成人 8 例に本剤 40mg を食後単回経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは 140%であった。

なお、セバベルチニブの絶対的バイオアベイラビリティが 100%を超えた原因について、可能性のある要因（試験デザイン、投与方法及び生体試料分析法）を調査したが、原因は特定されなかった。絶対的バイオアベイラビリティは推定できないものの、糞中の未変化体の排泄率が 14%であることを踏まえると、セバベルチニブの吸収率は 85%以上であると考えられる。

注）本剤の承認されている効能又は効果は「*HER2*（*ERBB2*）遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」、承認されている用法及び用量は「通常、成人にはセバベルチニブとして 1 回 20mg を 1 日 2 回食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

５．分布

（1）血液－脳関門通過性

該当資料なし

（参考：ラットのデータ）[23]

ラット（Wistar、雌）にセバベルチニブを、それぞれ 5、15、45mg/kg の用量で単回経口投与したときの脳/血漿中薬物濃度比は 3.5～4.8%であった。また、ラット（Wistar、雄）に［^{14}C］セバベルチニブ 2mg/kg を単回経口投与したとき、脳における放射能の最高濃度は最高血液中濃度の 2%であった。

（2）血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

（参考：ラットのデータ）[24]

妊娠 19 日目のラット（Wistar）に［^{14}C］セバベルチニブ 1mg/kg を単回経口投与したとき、放射能は血液から胎盤・羊膜を含む母動物のほとんどの臓器・組織に広く分布し、胎児の臓器・組織中濃度はいずれの時点でも定量下限値未満であった。

（3）乳汁への移行性

該当資料なし

（参考：ラットのデータ）[25]

授乳中のラット（Wistar）に［^{14}C］セバベルチニブ 1mg/kg を単回経口投与したとき、乳汁/血漿中濃度比の平均値は投与 1～6 時間後で 12.6～26.1 であった。投与 32 時間後までに投与した放射能の 1.3%が乳汁中に分泌され、［^{14}C］セバベルチニブ由来の放射能は雌ラットの乳汁中に移行することが示された。

（4）髄液への移行性

該当資料なし

（5）その他の組織への移行性

1）組織分布

該当資料なし

（参考：ラットのデータ）[26]

［^{14}C］セバベルチニブを雌雄アルビノラット（Wistar）及び雄有色ラット（Long Evans）に単回経口投与又は雄 Wistar ラットに単回静脈内投与したときの放射能の組織分布を定量的オートラジオグラフィーにより検討した。

雄アルビノラットでは、ほとんどの臓器・組織中放射能の C_{max} は経口投与 1 時間後に認められ、これらは血液中の C_{max}（190μg-eq/L）より高かった。一方、脳、骨、眼球及び精巣では血液より低く、最高血液中濃度 C_{max} の 2%（脳）から 68%（毛様体）の範囲であった。

最も高い $AUC_{0\text{-}tlast}$ は大腸壁（35,800μg-eq・h/L）、肝臓（18,000μg-eq・h/L）及び甲状腺（17,100μg-eq・h/L）に認められ、これらは血液（562μg-eq・h/L）の約 30～64 倍高値であった。加えて、ほとんどの臓器・組織における $AUC_{0\text{-}tlast}$ は血液より高かったが、脈絡膜（207μg-eq・h/L）、虹彩（170μg-eq・h/L）、毛様体（149μg-eq・h/L）、精巣（112μg-eq・h/L）、大腿骨（18.8μg-eq・h/L）及び脳（1.87μg-eq・h/L）は血液より低かった。放射能の脳への移行性は極めて低く、精巣への移行性は中程度であった。

有色ラットでは、メラニン含有組織である眼球壁及び皮膚有色部に対する放射能の特異的親和性が認められた。脈絡膜の消失半減期は 325 時間と長く、投与 672 時間後においても、脈絡膜、毛様体及び虹彩では高い放射能濃度（240～272μg-eq/L）が検出された。一方、皮膚の濃い有色部では投与 168 時間後において放射能は検出されなかった。

全体として、メラニン含有組織である有色ラットの眼球壁を除いて、雌雄アルビノラット及び雄有色ラットの臓器・組織に放射能の残留は認められなかった。

2）血球移行性

マスバランス試験（外国人データ）において、健康成人 8 例に［^{14}C］セバベルチニブ 40mg を単回経口投与したとき放射能の血液/血漿中濃度比は、AUC の幾何平均値に基づくと 0.607、C_{max} の幾何平均値に基づくと 0.667 であった[22)]。

In vitro 試験において、セバベルチニブのヒト血液/血漿中濃度比は 1 未満であり、濃度 124～1,215μg/L の範囲で 0.64 であった。また、脱水素代謝物 M1 のヒト血液/血漿中濃度比も 1 未満であり、濃度 100～1,000μg/L の範囲で 0.73 であった[26)]。

注）本剤の承認されている効能又は効果は「*HER2*（*ERBB2*）遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」、承認されている用法及び用量は「通常、成人にはセバベルチニブとして 1 回 20mg を 1 日 2 回食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

（6）血漿蛋白結合率

In vitro 試験において、セバベルチニブのヒト血漿蛋白結合率は 95.3%、脱水素代謝物 M1 のヒト血漿蛋白結合率は 98.1%であった[26)]。

６．代謝

（1）代謝部位及び代謝経路

代謝部位：

主に肝臓で代謝される。

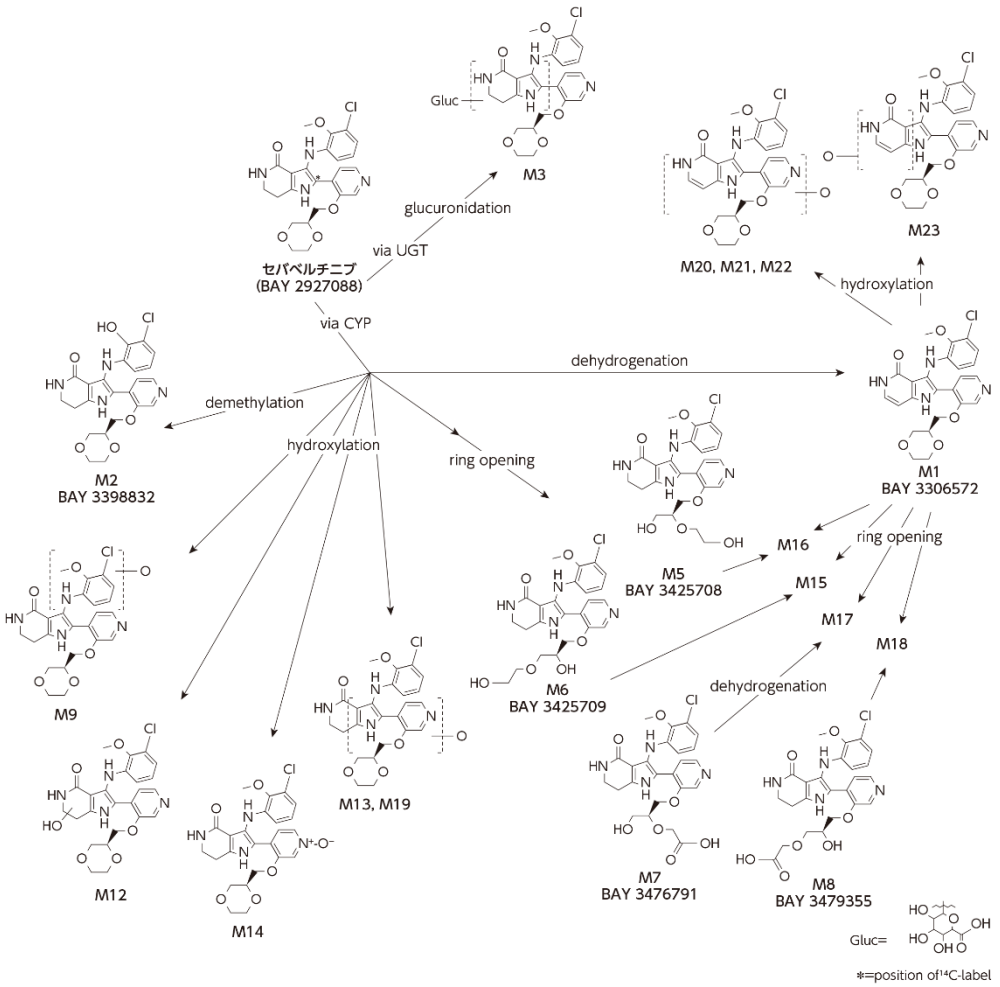
代謝経路（*in vitro*、外国人データ）

*In vitro 試験*において、セバベルチニブは主に CYP3A4 による酸化により代謝され、そのほか CYP1A1 による酸化及びウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素（UGT）によるグルクロン酸抱合もわずかに関与することが示された[27]。

健康成人 8 例に［^{14}C］セバベルチニブ 40mg を単回経口投与[注]したとき、投与後最大 72 時間までの血漿中に主に未変化体及び脱水素代謝物 M1 が検出され、そのほか脱メチル化代謝物 M2、グルクロン酸抱合代謝物 M3、脱水素化グルクロン酸抱合代謝物 M4、その他の微量の代謝物（M5、M6、M8、M10 及び M12～M16）が検出された。血漿中総放射能の AUC（平均値）に対する割合は、未変化体が 59.3%を占め、次いで、M1 が 38.5%、M3 が 2.4%であった[28]。

注）本剤の承認されている効能又は効果は「*HER2*（*ERBB2*）遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」、承認されている用法及び用量は「通常、成人にはセバベルチニブとして 1 回 20mg を 1 日 2 回食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

セバベルチニブの主要代謝経路[29]



（2）代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

1）代謝酵素の分子種、寄与率[27)]

遺伝子組換えヒト CYP 分子種を用いた検討において、セバベルチニブの代謝が認められた分子種は CYP1A1、3A4 及び 19A1 であった（*in vitro*）。

セバベルチニブの肝クリアランスに対する CYP3A4 の寄与率を推定するために、3 例のドナー由来のヒト肝細胞、CYP3A 特異的阻害剤アザムリン、CYP1A1 特異的阻害剤 7-OH-フラボン及び非選択的 CYP 阻害剤アミノベンゾトリアゾールを用いて代謝試験を実施した結果、*in vitro* の肝クリアランスにおける CYP3A4 の寄与は 75.7±16.7%であり、CYP1A1 が 18.3±12.6%、グルクロン酸抱合が 5.96±4.1%であった。

2）CYP 分子種に対する阻害作用[30)]

ヒト肝ミクロソーム及び遺伝子組換え CYP 分子種を用いた *in vitro* CYP 阻害試験の結果、セバベルチニブは、検討したすべてのヒト CYP 分子種の酵素活性に対して阻害作用を示し、阻害作用は CYP1A1、2C8、3A4、2A6、2C9、1A2、2B6、2D6、2C19 及び 2E1 の順に強かった（IC_{50} 値は、それぞれ 0.022、0.42、0.62～0.83、1.1、6.7、9.5、15、18、24、40μM）。また、セバベルチニブは CYP3A4 に対するわずかな時間依存的阻害作用を示した。

M1 もヒト CYP 分子種に対して阻害作用を示し、CYP1A1、2C8、3A4、2C9、2D6、2C19 及び 1A2 の順に阻害作用が強かったが（IC_{50} 値は、それぞれ 0.012、1.2、1.3～2.0、4.8、12、17、20μM）、CYP2A6、2B6、2E1 及び 2J2 に対する阻害作用は認められなかった。

臨床推奨用量である 20mg（1 日 2 回投与）、セバベルチニブの $C_{max,ss}$（1.802μM）、$C_{max,ss,u}$（0.0849μM）及び *in vitro* CYP 阻害試験成績を考慮して ICH M12 ガイドラインで推奨される評価を行った結果、セバベルチニブは CYP1A1 基質薬に対する強い阻害剤、CYP3A4 基質薬に対する弱い～中程度の阻害剤、CYP2C8 基質薬に対する弱い阻害剤と予測された。

3）CYP 分子種に対する誘導作用[31)]

3 例のドナー由来のヒト初代培養肝細胞を用いて CYP 誘導作用を評価した結果（*in vitro*）、セバベルチニブは CYP3A4 のメッセンジャーリボ核酸（mRNA）レベルを濃度依存的に誘導し、最大誘導作用は 14.1～39.8 倍、最大効果の 50%の効果をもたらす濃度（EC_{50}）値は 6.11～13.8μM であった。CYP3A4 の酵素活性に基づく評価では、最大誘導作用は 2.8～3.0 倍であった。また、セバベルチニブは CYP1A2 の mRNA レベルを濃度依存的に誘導し、最大誘導作用は 6.5～21.0 倍、EC_{50} 値は 11.6～37.2μM であった。CYP1A2 の酵素活性に基づく評価では、最大誘導作用は 3.6～9.1 倍であった。加えて、CYP2B6 及び 2C19 に対する誘導作用が mRNA レベル及び酵素活性に認められた。なお、M1 もセバベルチニブと同様の誘導作用を示した。

ICH M12 ガイドラインに基づく評価の結果、セバベルチニブは CYP3A4 基質薬に対する中程度～強い誘導剤であるが、CYP1A2、2B6 及び 2C19 の基質薬に対する誘導剤ではないと予測された。

（3）初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

（4）代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

HER2 遺伝子変異型及び EGFR 遺伝子変異型を導入した Ba/F3 細胞株を用いてセバベルチニブの主要代謝物である M1 の細胞増殖阻害作用を検討したところ、M1 の細胞増殖阻害作用はセバベルチニブの 1/15～1/6 であった（*in vitro*）[32]。進行非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験において本剤を錠剤として 40mg 単回経口投与[注]したときのセバベルチニブ及び M1 の AUC（それぞれ、21,100nmol・h/L 及び 13,400nmol・h/L、n＝3）[33]等に基づくと、M1 がセベルチニブの臨床活性に大きく寄与する可能性は低いと考えられる（外国人データ）。

注）本剤の承認されている効能又は効果は「*HER2*（*ERBB2*）遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」、承認されている用法及び用量は「通常、成人にはセバベルチニブとして 1 回 20mg を 1 日 2 回食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

7．排泄

健康成人 8 例に［^{14}C］セバベルチニブ 40mg を単回経口投与[注] したとき、投与 14 日後までに投与した放射能の 83.6%及び 10.4%がそれぞれ糞中及び尿中に排泄された。糞中では、投与した放射能の 14.0%が未変化体、16.5%が脱水素代謝物 M1、4.12%がヒドロキシル化及び開環代謝物 M5、3.53%が脱メチル化代謝物 M2 として回収された。尿中では、投与した放射能の 1.34%が未変化体で、主要な代謝物はグルクロン酸抱合代謝物 M3（投与放射能の 1.72%）であった（外国人データ）[28]。

注）本剤の承認されている効能又は効果は「*HER2*（*ERBB2*）遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」、承認されている用法及び用量は「通常、成人にはセバベルチニブとして 1 回 20mg を 1 日 2 回食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

8．トランスポーターに関する情報

（1）セバベルチニブの膜透過性、取り込み及び排出トランスポーターに対する基質特性[34]

ヒト結腸癌由来細胞株（Caco-2 細胞）の単層培養膜を用いた *in vitro* での検討の結果、セバベルチニブは膜透過性の高い化合物に分類された。0.2～10μM 濃度範囲における排出比は 6.43（0.2μM）～1.03（10μM）であり、検討した濃度範囲で排出輸送の飽和が認められた。

セバベルチニブの膜透過性を、P-gp 及び BCRP の特異的阻害剤の存在下及び非存在下で検討したところ、排出比は非存在下と比較して存在下で低下し（セバベルチニブ 0.3μM の濃度で、それぞれ 22.9 から 3.39、19.4 から 0.999 に低下）、セバベルチニブは P-gp 及び BCRP の基質であることが示された。一方、セバベルチニブは OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではなかった（取り込み比は、0.05～20μM の範囲でそれぞれ 1.05～1.24、0.819～1.56）。

（2）排出トランスポーターに対する阻害作用[35]

トランスポーター発現細胞及び膜小胞を用いた阻害試験の結果、セバベルチニブは排出トランスポーターP-gp、BCRP、MATE1、MATE2K 及び BSEP に対して阻害作用を示し、IC_{50} 値はそれぞれ 3.06、1.01、0.463、0.305 及び 6.71μM であった。M1 も P-gp、BCRP、MATE1、MATE2K 及び BSEP に対して阻害作用を示し、IC_{50} 値はそれぞれ 3.48、0.123、0.120、0.321 及び 4.58μM であった（*in vitro*）。

ICH M12 ガイドラインに基づく評価を行ったところ、セバベルチニブは P-gp、BCRP、MATE1 及び MATE2K の阻害を介する薬物相互作用を引き起こす可能性が示唆された。

（3）取り込みトランスポーターに対する阻害作用[36)]

トランスポーター発現細胞を用いた阻害試験の結果、セバベルチニブは OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 及び OCT1 を介する取込みに対して阻害作用を示し、IC_{50} 値はそれぞれ 2.96、4.31、7.70、2.81 及び 12.4μM であった。また、M1 は OATP1B1、OATP1B3 及び OAT3 に対して阻害作用を示し、IC_{50} 値はそれぞれ 1.44、1.14 及び 2.93μM であった（*in vitro*）。

ICH M12 ガイドラインに基づく評価の結果、セバベルチニブの取込みトランスポーターに対する阻害作用を介した臨床的に問題となる薬物動態学的薬物相互作用の可能性は示唆されなかった。

９．透析等による除去率

該当資料なし

１０．特定の背景を有する患者

（1）肝機能障害患者[7,36)]

進行非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験において、本剤 20mg を 1 日 2 回食後に経口投与したときのセバベルチニブの薬物動態を母集団薬物動態解析に基づき、肝機能障害別に推定したところ、軽度の肝機能障害（総ビリルビンが ULN の 1.5 倍以下、AST の値は問わない）を有する患者の定常状態の AUC_{0-24} の比（幾何平均値）は、肝機能が正常な患者と比較して 1.134 であった。

本試験では、ベースライン時に中等度（総ビリルビンが ULN の 1.5 倍超～3 倍以下）又は重度の肝機能障害（総ビリルビンが ULN の 3 倍超）を有する患者はおらず、これらの患者を対象としたセバベルチニブの薬物動態試験は実施していない。

本剤 20mg 1 日 2 回経口投与後の定常状態における AUC_{0-24} の要約統計量（肝機能別）

	n	AUC_{0-24} (μg・h/L) 幾何平均値（幾何 CV%）	幾何平均値比［90%CI］
肝機能正常	262	12,570 (48.98)	Reference
軽度肝機能障害	73	14,280 (55.06)	1.134［1.018-1.263］

中等度の肝機能障害（Child-Pugh スコア：7～9 点）及び正常な肝機能を有する成人を対象とした海外第Ⅰ相試験において、セバベルチニブ 20mg を単回経口投与したところ、セバベルチニブ（結合型＋非結合型）の AUC 及び C_{max} の最小二乗幾何平均値比は 0.9249［90%CI：0.7211-1.1864］及び 0.8314［90%CI：0.5820-1.1876］であった。

また、非結合型セバベルチニブの AUC 及び C_{max} の最小二乗幾何平均値比は 1.4520［90%CI：1.0967-1.9225］及び 1.3051［90%CI：0.8736-1.9498］であった。

本剤 20mg 単回経口投与後の AUC 及び C_{max} の要約統計量（肝機能別）

	n	AUC（結合型＋非結合型）	AUC（非結合型）	C_{max}（結合型＋非結合型）	C_{max}（非結合型）
		最小二乗幾何平均値比［90%CI］		最小二乗幾何平均値比［90%CI］	
肝機能正常	9	Reference	Reference	Reference	Reference
中等度肝機能障害	9	0.9249［0.7211-1.1864］	1.4520［1.0967-1.9225］	0.8314［0.5820-1.1876］	1.3051［0.876-1.9498］

なお、重度の肝機能障害（Child-Pugh スコア：10～15 点）を有する患者を対象としたセバベルチニブの薬物動態試験は実施していない。

（2）腎機能障害患者 [37)]

進行非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験において、本剤 20mg を 1 日 2 回食後に経口投与したときのセバベルチニブの薬物動態を母集団薬物動態解析に基づき、腎機能障害別に推定したところ、軽度及び中等度の腎機能障害を有する患者の定常状態の $AUC_{0\text{-}24}$ の比は、腎機能が正常な患者と比較してそれぞれ 1.1 及び 1.0 であった。

なお、重度の腎機能障害（eGFR：15mL/min 以上、30mL/min 未満）を有する患者を対象としたセバベルチニブの薬物動態試験は実施していない。

本剤 20mg 1 日 2 回経口投与後の定常状態における腎機能別の $AUC_{0\text{-}24}$ の要約統計量

ベースライン時の eGFR（mL/min）		n	$AUC_{0\text{-}24}$ (μg・h/L) 幾何平均値（幾何 CV%）	幾何平均値比［90%CI］
腎機能正常	eGFR≧90	164	12,360 (51.61)	Reference
軽度腎機能障害	60≦eGFR＜90	146	13,710 (48.83)	1.103［1.01-1.217］
中等度腎機能障害	30≦eGFR＜60	25	12,290 (51.81)	0.9968［0.8418-1.187］

（3）高齢者 [38)]

進行非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験において、本剤 20mg を 1 日 2 回食後に経口投与したときのセバベルチニブの薬物動態を母集団薬物動態解析に基づき、年齢別に推定したところ、年齢の増加に伴いセバベルチニブの曝露量（定常状態の $AUC_{0\text{-}24}$ の比）が増加し、年齢が最も低い Q1 群（54 歳以下）の曝露量に対する Q2 群（54 歳超～62 歳以下）及び Q3 群（62 歳超～69 歳未満）の定常状態の $AUC_{0\text{-}24}$ の比はそれぞれ 1.13 及び 1.25 であった。

年齢が最も高い Q4 群（69 歳以上）は、年齢が最も低い Q1 群（54 歳以下）と同程度の曝露量を示した。

本剤 20mg 1 日 2 回経口投与後の定常状態における年齢（四分位群別）の $AUC_{0\text{-}24}$ の要約統計量

		n	$AUC_{0\text{-}24}$ (μg・h/L) 幾何平均値（幾何 CV%）	幾何平均値比［90%CI］
Q1	≦54 歳	90	11,640（51.99）	Reference
Q2	54 歳＜、≦62 歳	88	13,160（46.27）	1.134［1.015-1.266］
Q3	62 歳＜、＜69 歳	81	14,600（47.33）	1.253［1.116-1.398］
Q4	≧69 歳	76	12,580（54.49）	1.08［0.9496-1.226］

2 つの年齢群別（65 歳未満及び 65 歳以上）の解析では、セバベルチニブの $AUC_{(0-24)ss}$ の幾何平均値は、65 歳未満と比較して 65 歳以上で高かったものの（曝露量比：1.1）、この曝露量比は生物学的同等性評価基準の範囲の上限である 1.25 を大幅に下回っていた。

本剤 20mg 1 日 2 回経口投与後の定常状態における年齢（2 つの年齢群別）の AUC_{0-24} の要約統計量

	n	AUC_{0-24} (μg・h/L) 幾何平均値（幾何 CV%）	幾何平均値比 ［90%CI］
＜65 歳	199	12,360（48.84）	Reference
≧65 歳	136	13,800（52.42）	1.116 ［1.024-1.224］

１１．その他

（1）有効性の曝露-反応解析 [39)]

進行非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験における 2024 年 10 月 14 日時点のデータセットを用いて、ORR 及び最良腫瘍縮小効果（腫瘍サイズのベースラインからの最大縮小率）の曝露－反応解析を行った。ORR の曝露－反応解析は、客観的奏効セット（本剤の投与を少なくとも 1 回受け、スクリーニング後に少なくとも 1 回の腫瘍径測定結果があり、母集団薬物動態解析に用いた濃度測定結果を少なくとも 1 点有する全患者 326 例）、並びにグループ D（HER2 遺伝子変異陽性の進行 NSCLC、かつ薬物療法歴はあるが HER2 標的療法歴はない患者）及びグループ D1（グループ D の適格基準を満たしながら本剤の用法及び用量の最適化のために錠剤 10mg の 1 日 2 回投与を受けた患者）のみのサブセット（115 例）に基づき実施した。最良腫瘍縮小効果の曝露－反応解析では、サブセット（115 例）のデータを使用した。

1）ORR の曝露－反応解析

全患者を対象とした解析では、遺伝子変異の種類が治験担当医師判定及び BICR 判定に基づく ORR に統計学的に有意な影響を及ぼすことが示され、HER2 遺伝子 ex20ins 変異陽性の患者（217 例）はその他の変異陽性の患者（109 例）と比較して、ORR が約 3～4 倍高かった（治験担当医師評価：オッズ比 2.94［95%CI：1.73-4.98］、BICR 評価：オッズ比 3.59［95%CI：2.1-6.14］）。また、性別は、治験担当医師判定に基づく ORR に有意な影響を及ぼし、男性で ORR が低下することが示された（オッズ比 0.479［95%CI：0.291-0.789］）。一方、曝露量は、治験担当医師判定及び BICR 評価に基づく ORR に統計学的に有意な影響は及ぼさなかった。

グループ D 及び D1（HER2 遺伝子 ex20ins 変異陽性患者）サブセットを対象とした解析では、男性患者で ORR の有意な低下は認められず、性別以外の他のベースライン共変量（年齢、体重、人種、地域、喫煙状況及び様々な臨床的因子を含む）も ORR との統計学的に有意な関連は示さなかった。また、曝露量も ORR との有意な関連は認められなかった。

2）最良腫瘍縮小効果の曝露－反応解析

曝露量（$AUC_{24h,ss}$）が 0 のときに最良腫瘍縮小効果が 0 と仮定すると、曝露－反応関係は最大薬理効果（E_{max}）モデルで適切に記述でき、このモデルにより曝露量の増加に伴い最良腫瘍縮小効果が増加することが示された。曝露量範囲の上限に近づくにつれて、最良腫瘍縮小効果は E_{max} で縮小率 60%に達する傾向があったが、ほとんどの曝露量は曝露－反応関係の線形相の範囲内にあった。

また、グループ D（20mg 1 日 2 回投与）の推定曝露量は IC_{50} 値を上回っていたが、グループ D1（10mg 1 日 2 回投与）の曝露量は IC_{50} 値以下であった。事前に規定したベースライン共変量は、いずれも最良腫瘍縮小効果に対して統計学的に有意な影響を及ぼさないことが示された。

（2）安全性の曝露-反応解析 [40]

進行非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験における 2024 年 10 月 14 日時点のデータセットを用いて、全 Grade の下痢、Grade 3 以上の下痢、全 Grade の発疹及び用量調節（減量、休薬又は投与中止）に至ったすべての有害事象に関して曝露－反応解析を行った。解析データセットは、安全性セット（ランダム割付され、本剤の投与を少なくとも 1 回受け、母集団薬物動態解析に用いた濃度測定結果を少なくとも 1 点有する患者 335 例）とした。

1）全 Grade の下痢

日本で組み入れられた患者（36 例）は、日本以外の患者と比較して全 Grade の下痢のリスクが有意に高いことが示された（ハザード比 2.46［95%CI：1.7-3.57］）。また、全 Grade の下痢の発現割合は曝露量の増加に伴い統計学的に有意に上昇し、ベースライン共変量の影響を考慮した上で曝露量と全 Grade の下痢の発現割合との間に E_{max} 型の関係があることが示された。

2）Grade 3 以上の下痢

年齢及び ECOG PS は、Grade 3 以上の下痢の発現割合に統計学的に有意な影響を及ぼすことが認められた。若年患者（5 パーセンタイル：42 歳）は高齢患者（95 パーセンタイル：77 歳）と比較して Grade 3 以上の下痢のリスクが低く（ハザード比 0.456［95%CI：0.253-0.824］）、ECOG PS が 1 の患者は 0 の患者と比較して Grade 3 以上の下痢のリスクが低かった（ハザード比 0.399［95%CI：0.225-0.71］）。

また、曝露量は Grade 3 以上の下痢と統計学的に有意に関連することが示され、曝露量低値の患者（5 パーセンタイル：4,300μg･h/L）は曝露量高値の患者（95 パーセンタイル：28,000μg･h/L）と比較して、Grade 3 以上の下痢のリスクが顕著に低かった（ハザード比 0.328［95%CI：0.201-0.536］）。一方、曝露量高値（95 パーセンタイルの曝露量）の患者は、中央値（12,900μg･h/L）と比較して Grade 3 以上の下痢のリスクが高く（ハザード比 2.69［95%CI：1.74-4.16］）、曝露量の増加に伴い Grade 3 以上の下痢の発現割合はほぼ線形に増加することが示された。

3）全 Grade の発疹

日本で組み入れられた患者（36 例）は、日本以外の患者と比較して、全 Grade の発疹のリスクが有意に低いことが示された（ハザード比 0.511［95%CI：0.287-0.91］）。また、ベースラインの総ビリルビン濃度が高い患者（95 パーセンタイル）は中央値の患者と比較して、全 Grade の発疹のリスクが高かった（ハザード比 1.6［95%CI：1.2-2.15］）。

曝露量は全 Grade の発疹の発現割合と E_{max} 型の曝露-反応関係にあり、統計学的に有意な関連が示された。5 パーセンタイル及び 95 パーセンタイルの曝露量の患者は中央値に相当する曝露量の患者と比較し、ハザード比がそれぞれ 0.517［95%CI：0.338-0.792］、1.23［95%CI：1.08-1.41］であり、曝露量の増加に伴い全 Grade の発疹の発現割合は非線形的に増加した。

4）用量調節に至った有害事象

白人患者は非白人患者と比較し、用量調節に至った有害事象の発現割合が有意に高かった（ハザード比 2.01［95%CI：1.45 - 2.78］）。同様に、便秘薬を使用した患者（ハザード比 2.08［95%CI：

1.53-2.82］）及び体重が 54kg 以下の患者（ハザード比 1.63［95%CI：1.16-2.28］）で、用量調節に至った有害事象の発現割合が高かった。
また、曝露量は用量調節に至った有害事象と有意に関連することが認められた。曝露量の中央値に対する 5 パーセンタイル及び 95 パーセンタイルにおけるハザード比は、それぞれ 0.691［95%CI：0.624-0.766］及び 1.91［95%CI：1.59-2.29］で、曝露量の増加に伴い発現割合はほぼ線形に増加することが示された。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1．警告内容とその理由

1. 警告

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

【解説】

本剤の投与にあたって最も重要で基本的な注意事項を記載した。本剤の使用経験は臨床試験を含め限られており、本剤の投与は、これまでに判明していなかった副作用が発現した場合等の緊急時にも十分に対応できる医療施設で行われる必要があること。また、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与される必要があること。電子添文の「11. 副作用」等における本剤の安全性情報等を把握した上で、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性について十分な説明を行い、同意を得てから本剤による治療が開始される必要があること。

2．禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【解説】

一般的な「使用上の注意」の記載に準じて、本剤の成分に過敏性反応を示す可能性のある患者を禁忌とした。

3．効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.-2. 効能又は効果に関連する注意」の項を参照すること。

4．用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.-4. 用法及び用量に関連する注意」の項を参照すること。

5．重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［7.2、11.1.2 参照］

8.2 間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部画像検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。また、患者に対して、初期症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう説明すること。［7.2、11.1.3 参照］

8.3 左室駆出率（LVEF）低下があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は適宜心機能検査（心エコー等）を行い、患者の状態（LVEF の変動を含む）を十分に観察すること。［9.1.1 参照］

【解説】

8.1 国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験（SOHO-01 試験）のグループ F、D 及び E において、肝機能検査値上昇を含む肝機能障害、本剤との因果関係が否定できない重篤な肝機能異常が複数例認められていることから、注意事項を設定した。

8.2 国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験（SOHO-01 試験）のグループ F、D 及び E において、本剤との因果関係が否定できない間質性肺疾患（ILD）に関連する事象は認められなかったものの、ILD は HER2 に対する阻害作用を有する既承認のチロシンキナーゼ阻害剤に報告されている既知のリスクであること等を考慮し、注意事項を設定した。

8.3 国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験（SOHO-01 試験）のグループ F、D 及び E において、本剤との因果関係が否定できない心機能障害関連事象が認められていること、また、心機能障害は HER2 に対する阻害作用を有する既承認のチロシンキナーゼ阻害剤に報告されている既知のリスクであること等を考慮し、注意事項を設定した。

6．特定の背景を有する患者に関する注意

（1）合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 左室駆出率（LVEF）が低下している患者

LVEF 低下を悪化させるおそれがある。［8.3 参照］

【解説】

心機能障害は HER2 に対する阻害作用を有する既承認のチロシンキナーゼ阻害剤に報告されている既知のリスクであること等を考慮し、LVEF 低下の合併症又は既往歴を有する患者に対する注意事項を設定した。

（2）腎機能障害患者

設定されていない

（3）肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）を有する患者

本剤は主に肝臓で代謝されるため、血漿中濃度が上昇する可能性がある。なお、重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。

【解説】

重度の肝機能障害患者での試験成績はなく、安全性は確立していないことから、本項を設定した。なお、進行非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験（SOHO-01 試験）において、本剤 20mg 1 日 2 回経口投与したときのセバベルチニブの薬物動態を肝機能障害別に解析したところ、軽度肝機能障害（総ビリルビンが ULN の 1.5 倍以下、AST の値は問わない）を有する患者の定常状態の $AUC_{0\text{-}24}$ の比（幾何平均値）は、肝機能が正常な患者と比較して 1.134［90%CI：1.018-1.263］であった[36]。

また、中等度の肝機能障害（Child-Pugh スコア：7～9 点）及び正常な肝機能を有する成人を対象とした海外第Ⅰ相試験において、セバベルチニブ 20mg を単回経口投与したところ、セバベルチニブ（結合型＋非結合型）の AUC 及び C_{max} の最小二乗幾何平均値比は 0.9249［90%CI：0.7211-

1.1864］及び 0.8314［90%CI：0.5820-1.1876］であった[7]。
「Ⅴ.5.(5) 中等度肝機能障害患者（外国人データ）」、「Ⅶ.10.(1) 肝機能障害患者（外国人データ）」の項参照

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者 9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 1 週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。［9.5 参照］ 9.4.2 男性には、本剤投与中及び最終投与後 1 週間においてバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性について説明すること。［9.5 参照］

【解説】
本剤の作用機序及び動物実験から、胎児に有害な影響を及ぼす可能性があるため、避妊についての注意事項を設定した。動物において、HER2 又は EGFR のシグナル伝達の欠損は、胚・胎児発育障害、胚致死及び出生後死亡に至ることが示されている。また、本剤の胚・胎児発生試験（妊娠ラット）において、臨床曝露量未満に相当する用量で胎児体重の減少及び子宮重量の減少が認められている。

(5) 妊婦

9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物において、HER2 又は EGFR のシグナル伝達の欠損は、胚・胎児発育障害、胚致死及び出生後死亡に至ることが示されている。胚・胎児発生試験（妊娠ラット）において、臨床曝露量未満に相当する用量で、胎児体重の減少及び子宮重量の減少が認められている。［9.4.1、9.4.2 参照］

【解説】
本剤の作用機序及び動物実験から、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に本剤が投与された場合、胎児に有害な影響を及ぼす可能性があるため、妊婦に対する注意事項を設定した。
なお、動物において、EGFR/HER2 のシグナル伝達の欠損は、胚・胎児発育障害、胚致死及び出生後死亡に至ることが示されている。また、本剤の胚・胎児発生試験（妊娠ラット）において、臨床曝露量未満に相当する用量で胎児体重の減少及び子宮重量の減少が認められている。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦 授乳しないことが望ましい。ヒトでの乳汁移行に関するデータはないが、動物実験（ラット）で本剤又はその代謝物が乳汁中に移行するとの報告がある。乳児が乳汁を介して摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。

【解説】
動物実験でセバベルチニブ又はその代謝物が乳汁中に移行するとの報告があり、哺乳中の児へ有害作用を及ぼすリスクは否定できないため、授乳は推奨できない旨の注意事項を設定した。

（7）小児等

9.7 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

【解説】

小児等を対象とした臨床試験は実施していないため設定した。

（8）高齢者

設定されていない

7．相互作用

10. 相互作用 本剤は、主に CYP3A4 によって代謝される。また、本剤は CYP1A1、CYP2C8、CYP3A、P-糖タンパク（P-gp）、MATE1 及び MATE2-K の阻害作用を示す。［16.4 参照］

（1）併用禁忌とその理由

設定されていない

（2）併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強い CYP3A 阻害剤 イトラコナゾール、クラリスロマイシン、コビシスタット含有製剤、リトナビル含有製剤等 グレープフルーツ含有食品 ［7.3、16.7.1 参照］	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。やむを得ず併用する場合には、本剤を減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤が CYP3A を阻害することにより、本剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。
中程度の CYP3A 阻害剤 エリスロマイシン、ベラパミル、アプレピタント等	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、併用する場合は患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤が CYP3A を阻害することにより、本剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。
強い又は中程度の CYP3A 誘導剤 カルバマゼピン、フェニトイン、リファンピシン、ボセンタン等 セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 ［16.7.2 参照］	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、CYP3A 誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤が CYP3A を誘導することにより、本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。
CYP3A の基質となる薬剤 シクロスポリン、キニジン、タクロリムス等 ［16.7.3 参照］	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、併用する場合は患者の状態を慎重に観察すること。	本剤が CYP3A を阻害することにより、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。
CYP1A1 の基質となる薬剤 リオシグアト、グラニセトロン等 ［16.7.5 参照］	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、併用する場合は患者の状態を慎重に観察すること。	本剤が CYP1A1 を阻害することにより、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。
CYP2C8 の基質となる薬剤 レパグリニド、ピオグリタゾン、モンテルカスト等 ［16.7.5 参照］	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、併用する場合は患者の状態を慎重に観察すること。	本剤が CYP2C8 を阻害することにより、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。
治療域の狭い P-gp の基質となる薬剤 ジゴキシン等 ［16.7.4 参照］	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、併用する場合は患者の状態を慎重に観察すること。	本剤が P-gp を阻害することにより、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。
MATE1 及び MATE2-K の基質となる薬剤 メトホルミン、シスプラチン等 ［16.7.5 参照］	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、併用する場合は患者の状態を慎重に観察すること。	本剤が MATE1 及び MATE2-K を阻害することにより、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。

【解説】

本剤の薬物相互作用試験（試験 22250、試験 22251、試験 22252）[16-18]、並びに本剤の CYP 阻害及び誘導作用[30,31]、トランスポーターに対する阻害作用[35]等を検討した *in vitro* 試験の結果に基づき、本剤との併用により薬物動態学的薬物相互作用が生じる可能性があるものを記載した。（「Ⅶ.1.(4) 2）併用薬の影響」、「Ⅶ.6.(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率」及び「Ⅶ.8.トランスポーターに関する情報」の項参照）

8．副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

（1）重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 重度の下痢（13.9%）

脱水及び電解質失調を来すおそれがある。下痢の兆候又は排便回数の増加がみられた場合は、止瀉薬（ロペラミド等）の投与、補液等の適切な処置を行うとともに、本剤の休薬、減量又は中止を考慮すること。

11.1.2 肝機能障害（25.4%）

［7.2、8.1 参照］

11.1.3 間質性肺疾患（頻度不明）

［7.2、8.2 参照］

【解説】

国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験（SOHO-01 試験）のグループ F、D 及び E において、慎重な管理や対応が必要とされた等の、特に注意を要する事象を「重大な副作用」とした。

11.1.1 下痢は EGFR/HER2 標的 TKI のクラス毒性として知られ、本試験においても最も多くみられた有害事象であった。「重度の下痢」の発現割合は、グループ F、D 及び E を統合した 209 例（F：73 例、D：81 例、E：55 例）のうち、Grade 3 及び 4 の副作用として報告された例数を基に算出した（Grade 4 の症例は報告されなかった）。

なお、電子添文 11.2 項［Ⅷ.8.（2）その他の副作用］の「下痢」の発現割合は、Grade 1 及び 2 の副作用として報告された例数に基づき算出した［72.7%（152/209 例）、（データカットオフ：2025 年 3 月 28 日）］。

下痢（基本語）の発現状況（データカットオフ：2025 年 11 月 17 日）

	グループ F (n＝73)	グループ D (n＝81)	グループ E (n＝55)	グループ F+D+E (n＝209)
すべての下痢（有害事象）、n (%)				
全 Grade	64 (87.7)	70 (86.4)	51 (92.7)	185 (88.5)
Grade 3 又は 4	4 (5.5)	19 (23.5)	6 (10.9)	29 (13.9)
死亡（Grade 5）	0	0	0	0
重篤な下痢	2 (2.7)	5 (6.2)	2 (3.6)	9 (4.3)
休薬に至った下痢	3 (4.1)	12 (14.8)	12 (21.8)	27 (12.9)
投与中止に至った下痢	0	0	0	0

MedDRA Ver.28.1/NCI-CTCAE Ver.5.0

下痢（基本語）の発現時期、回復までの期間（データカットオフ：2025 年 11 月 17 日）

	グループ F (n＝73)	グループ D (n＝81)	グループ E (n＝55)
投与開始から下痢の初回発現までの期間、中央値［範囲*］	6 日 ［1 日-19.3 ヵ月］	4 日 ［1 日-19.5 ヵ月］	3 日 ［1 日-17.4 ヵ月］
下痢の初回発現から回復までの期間、中央値［範囲*］	2.5 ヵ月 ［1 日-10.9 ヵ月］	3.6 ヵ月 ［1 日-19.9 ヵ月］	4.1 ヵ月 ［1 日-12.9 ヵ月］
止瀉薬を併用した患者、n (%)	41 (64.1)	57 (81.4)	38 (74.5)

＊：打ち切り値を含まない
・グループ F：HER2 遺伝子変異陽性の進行 NSCLC、かつ進行・再発診断後の薬物療法歴がない患者
・グループ D：HER2 遺伝子変異陽性の進行 NSCLC、かつ薬物療法歴はあるが HER2 標的療法歴はない患者
・グループ E：HER2 遺伝子変異陽性の進行 NSCLC、かつ HER2 を標的とした ADC 療法歴がある患者

11.1.2 「肝機能障害」の発現頻度は、肝機能障害に関連する以下の事象の統合頻度を用いて算出した〔25.4%（53/209 例)〕。
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、抱合ビリルビン増加、血中ビリルビン増加、血中非抱合ビリルビン増加、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加、肝細胞融解、肝不全、肝機能異常

11.1.3 「間質性肺疾患」は、MedDRA SMQ の「間質性肺疾患（狭域)」に含まれる関連事象のうち、Drug-related TEAE（副作用）は認められなかったため、頻度不明とした。

（2）その他の副作用

11.2 その他の副作用

	20%以上	10～20%未満	10%未満
胃腸障害	下痢（72.7%)、口内炎（34.0%）	悪心、嘔吐	腹痛
皮膚および皮下組織障害	発疹（67.0%)、爪囲炎（30.6%）	皮膚乾燥、そう痒症	脱毛症、手掌・足底発赤知覚不全症候群
代謝および栄養障害	低カリウム血症（20.6%）	食欲減退	低マグネシウム血症、高トリグリセリド血症、低リン血症、低アルブミン血症、低カルシウム血症、高血糖、低ナトリウム血症
臨床検査		リパーゼ増加、アミラーゼ増加、体重減少	血中クレアチニン増加、ALP 増加、血中尿素増加、糸球体濾過率減少
血液およびリンパ系障害		貧血	リンパ球減少、白血球減少、血小板減少、好中球減少
一般・全身障害および投与部位の状態			疲労
心臓障害			心電図 QT 延長、頻脈、上室性期外収縮
眼障害			ドライアイ、結膜炎、眼球乾燥症
腎および尿路障害			蛋白尿

【解説】
国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験（SOHO-01 試験）のグループ F、D 及び E において報告された副作用のうち、本剤の企業中核データシート（CCDS）に記載がある事象をその発現割合に基づいて記載した（「下痢」の発現割合については、電子添文 11.2 項及び「Ⅷ.8.（2）その他の副作用」の項参照）。

なお、以下の副作用については同類事象を統合した発現割合とした。
・口内炎：口内炎、口唇炎、口腔内潰瘍形成、粘膜の炎症
・腹痛：腹痛、上腹部痛
・発疹：発疹、ざ瘡、痘瘡状ざ瘡、ざ瘡様皮膚炎、湿疹、紅斑、毛包炎、紅斑性皮疹、斑状丘疹状皮疹、そう痒性皮疹、皮膚剥脱
・爪囲炎：爪囲炎、爪の障害、爪甲剥離症
・皮膚乾燥：皮膚乾燥、乾皮症
・リンパ球減少：リンパ球数減少、リンパ球減少症
・白血球減少：白血球数減少、白血球減少症
・血中ビリルビン増加：血中ビリルビン増加、抱合ビリルビン増加、血中非抱合ビリルビン増加
・疲労：疲労、無力症
・蛋白尿：蛋白尿、アルブミン尿、尿中蛋白陽性

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用一覧

1）国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験（試験 21607［SOHO-01 試験］用量拡大/投与拡張パート）
グループ F+D+E（全 Grade）で 2 例以上に認められた副作用
（データカットオフ：2025 年 11 月 17 日）

グループ F：HER2 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC、かつ進行・再発診断後の薬物療法歴がない患者
グループ D：HER2 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC、かつ薬物療法歴はあるが HER2 標的療法歴はない患者
グループ E：HER2 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC、かつ HER2 を標的とした ADC 療法歴がある患者

	グループ F (N=73)		グループ D (N=81)		グループ E (N=55)		グループ F+D+E (N=209)	
n (%)	全 Grade	Grade 3 又は 4	全 Grade	Grade 3 又は 4	全 Grade	Grade 3 又は 4	全 Grade	Grade 3 又は 4
全副作用※	71（97.3）	17（23.3）	78（96.3）	32（39.5）	55（100）	17（30.9）	204（97.6）	66（31.6）

※：Grade 5 の副作用はグループ F の 1 例［心肺停止：1 例（1.4%）］

	グループ F (N=73)		グループ D (N=81)		グループ E (N=55)		グループ F+D+E (N=209)	
n (%)	全 Grade	Grade 3 又は 4	全 Grade	Grade 3 又は 4	全 Grade	Grade 3 又は 4	全 Grade	Grade 3 又は 4
血液およびリンパ系障害								
貧血	19（26.0）	1（1.4）	15（18.5）	1（1.2）	8（14.5）	1（1.8）	42（20.1）	3（1.4）
白血球減少症	1（1.4）	0	1（1.2）	0	1（1.8）	1（1.8）	3（1.4）	1（0.5）
リンパ球減少症	1（1.4）	0	0	0	2（3.6）	0	3（1.4）	0
血小板減少症	0	0	1（1.2）	0	1（1.8）	0	2（1.0）	0
心臓障害								
上室性期外収縮	2（2.7）	0	2（2.5）	0	0	0	4（1.9）	0
洞性頻脈	1（1.4）	0	1（1.2）	1（1.2）	1（1.8）	0	3（1.4）	1（0.5）
上室性頻脈	1（1.4）	0	2（2.5）	0	0	0	3（1.4）	0
心房頻脈	2（2.7）	0	0	0	0	0	2（1.0）	0
心室性期外収縮	2（2.7）	0	0	0	0	0	2（1.0）	0
頻脈	1（1.4）	0	1（1.2）	0	0	0	2（1.0）	0
眼障害								
ドライアイ	3（4.1）	0	5（6.2）	0	4（7.3）	0	12（5.7）	0
眼球乾燥症	1（1.4）	0	2（2.5）	0	1（1.8）	0	4（1.9）	0
胃腸障害								
下痢	62（84.9）	4（5.5）	70（86.4）	19（23.5）	50（90.9）	6（10.9）	182（87.1）	29（13.9）
口内炎	20（27.4）	0	15（18.5）	1（1.2）	6（10.9）	1（1.8）	41（19.6）	2（1.0）
悪心	8（11.0）	2（2.7）	17（21.0）	2（2.5）	12（21.8）	0	37（17.7）	4（1.9）
嘔吐	13（17.8）	5（6.8）	14（17.3）	3（3.7）	5（9.1）	0	32（15.3）	8（3.8）
口腔内潰瘍形成	12（16.4）	0	5（6.2）	0	3（5.5）	0	20（9.6）	0
上腹部痛	3（4.1）	0	3（3.7）	0	3（5.5）	0	9（4.3）	0
口渇	2（2.7）	0	5（6.2）	0	2（3.6）	0	9（4.3）	0
腹部膨満感	3（4.1）	0	2（2.5）	0	1（1.8）	0	6（2.9）	0
腹痛	1（1.4）	0	4（4.9）	0	1（1.8）	0	6（2.9）	0
胃食道逆流症	2（2.7）	0	0	0	2（3.6）	0	4（1.9）	0
腹部不快感	2（2.7）	0	0	0	1（1.8）	0	3（1.4）	0
口角炎	2（2.7）	0	0	0	1（1.8）	0	3（1.4）	0
口唇炎	0	0	3（3.7）	0	0	0	3（1.4）	0
ディスペプシア	0	0	2（2.5）	0	1（1.8）	0	3（1.4）	0
胃炎	0	0	2（2.5）	0	0	0	2（1.0）	0
上腹部不快感	0	0	1（1.2）	0	1（1.8）	0	2（1.0）	0
一般・全身障害および投与部位の状態								
疲労	2（2.7）	0	4（4.9）	0	5（9.1）	0	11（5.3）	0
粘膜の炎症	3（4.1）	0	4（4.9）	0	3（5.5）	0	10（4.8）	0
末梢性浮腫	3（4.1）	0	4（4.9）	0	2（3.6）	0	9（4.3）	0
無力症	4（5.5）	1（1.4）	2（2.5）	0	1（1.8）	0	7（3.3）	1（0.5）
発熱	1（1.4）	0	2（2.5）	0	0	0	3（1.4）	0
乾燥症	0	0	1（1.2）	0	2（3.6）	0	3（1.4）	0
倦怠感	0	0	2（2.5）	1（1.2）	0	0	2（1.0）	1（0.5）
胸部痛	1（1.4）	0	0	0	1（1.8）	0	2（1.0）	0

n (%)	グループ F (N=73) 全 Grade	グループ F (N=73) Grade 3 又は 4	グループ D (N=81) 全 Grade	グループ D (N=81) Grade 3 又は 4	グループ E (N=55) 全 Grade	グループ E (N=55) Grade 3 又は 4	グループ F+D+E (N=209) 全 Grade	グループ F+D+E (N=209) Grade 3 又は 4
肝胆道系障害								
肝機能異常	2（2.7）	0	2（2.5）	2（2.5）	0	0	4（1.9）	2（1.0）
肝不全	2（2.7）	0	0	0	0	0	2（1.0）	0
感染症および寄生虫症								
爪囲炎	20（27.4）	1（1.4）	23（28.4）	1（1.2）	16（29.1）	0	59（28.2）	2（1.0）
結膜炎	6（8.2）	0	1（1.2）	0	2（3.6）	0	9（4.3）	0
尿路感染症	4（5.5）	0	3（3.7）	0	1（1.8）	0	8（3.8）	0
毛包炎	2（2.7）	0	4（4.9）	0	0	0	6（2.9）	0
肺炎	2（2.7）	0	1（1.2）	1（1.2）	1（1.8）	0	4（1.9）	1（0.5）
上気道感染症	2（2.7）	0	1（1.2）	0	0	0	3（1.4）	0
皮膚感染	0	0	2（2.5）	0	1（1.8）	0	3（1.4）	0
膿疱性皮疹	0	0	1（1.2）	0	1（1.8）	0	2（1.0）	0
臨床検査								
リパーゼ増加	14（19.2）	2（2.7）	11（13.6）	0	11（20.0）	1（1.8）	36（17.2）	3（1.4）
ALT 増加	14（19.2）	2（2.7）	13（16.0）	1（1.2）	7（12.7）	0	34（16.3）	3（1.4）
AST 増加	12（16.4）	2（2.7）	14（17.3）	1（1.2）	6（10.9）	0	32（15.3）	3（1.4）
アミラーゼ増加	9（12.3）	0	12（14.8）	0	11（20.0）	2（3.6）	32（15.3）	2（1.0）
体重減少	11（15.1）	0	15（18.5）	0	6（10.9）	0	32（15.3）	0
血中クレアチニン増加	9（12.3）	0	9（11.1）	1（1.2）	2（3.6）	0	20（9.6）	1（0.5）
血中ビリルビン増加	6（8.2）	0	3（3.7）	0	4（7.3）	0	13（6.2）	0
心電図 QT 延長	5（6.8）	0	3（3.7）	1（1.2）	3（5.5）	1（1.8）	11（5.3）	2（1.0）
血中アルカリホスファターゼ増加	6（8.2）	1（1.4）	2（2.5）	0	1（1.8）	0	9（4.3）	1（0.5）
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4（5.5）	0	1（1.2）	0	4（7.3）	0	9（4.3）	0
血中乳酸脱水素酵素増加	4（5.5）	0	2（2.5）	0	2（3.6）	0	8（3.8）	0
血小板数減少	3（4.1）	0	0	0	3（5.5）	0	6（2.9）	0
糸球体濾過率減少	5（6.8）	1（1.4）	0	0	0	0	5（2.4）	1（0.5）
好中球数減少	1（1.4）	0	3（3.7）	0	1（1.8）	1（1.8）	5（2.4）	1（0.5）
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2（2.7）	0	2（2.5）	0	1（1.8）	0	5（2.4）	0
抱合ビリルビン増加	2（2.7）	0	1（1.2）	0	2（3.6）	0	5（2.4）	0
リンパ球数減少	0	0	2（2.5）	1（1.2）	2（3.6）	1（1.8）	4（1.9）	2（1.0）
血中尿素増加	3（4.1）	0	0	0	1（1.8）	0	4（1.9）	0
白血球数減少	0	0	1（1.2）	0	3（5.5）	0	4（1.9）	0
リポ蛋白増加	2（2.7）	0	0	0	0	0	2（1.0）	0
尿中ケトン体陽性	2（2.7）	0	0	0	0	0	2（1.0）	0
心電図 T 波異常	1（1.4）	0	0	0	1（1.8）	0	2（1.0）	0
心電図 T 波逆転	1（1.4）	0	1（1.2）	0	0	0	2（1.0）	0
体重増加	1（1.4）	0	1（1.2）	0	0	0	2（1.0）	0
尿中白血球陽性	1（1.4）	0	0	0	1（1.8）	0	2（1.0）	0
尿中白血球	0	0	1（1.2）	0	1（1.8）	0	2（1.0）	0
代謝および栄養障害								
低カリウム血症	14（19.2）	4（5.5）	14（17.3）	4（4.9）	16（29.1）	5（9.1）	44（21.1）	13（6.2）
食欲減退	9（12.3）	1（1.4）	12（14.8）	3（3.7）	11（20.0）	1（1.8）	32（15.3）	5（2.4）

	グループ F (N＝73)		グループ D (N＝81)		グループ E (N＝55)		グループ F+D+E (N＝209)	
n (%)	全 Grade	Grade 3 又は 4	全 Grade	Grade 3 又は 4	全 Grade	Grade 3 又は 4	全 Grade	Grade 3 又は 4
低マグネシウム血症	6（8.2）	0	4（4.9）	0	5（9.1）	0	15（7.2）	0
高トリグリセリド血症	7（9.6）	0	4（4.9）	0	2（3.6）	0	13（6.2）	0
低アルブミン血症	6（8.2）	0	3（3.7）	0	3（5.5）	0	12（5.7）	0
低リン血症	6（8.2）	0	2（2.5）	0	2（3.6）	0	10（4.8）	0
低カルシウム血症	5（6.8）	0	1（1.2）	0	1（1.8）	0	7（3.3）	0
高血糖	4（5.5）	0	3（3.7）	0	0	0	7（3.3）	0
高コレステロール血症	5（6.8）	0	1（1.2）	0	0	0	6（2.9）	0
抗尿酸血症	4（5.5）	0	1（1.2）	0	1（1.8）	0	6（2.9）	0
低ナトリウム血症	3（4.1）	0	2（2.5）	0	1（1.8）	0	6（2.9）	0
筋骨格系および結合組織障害								
筋痙縮	3（4.1）	0	5（6.2）	0	3（5.5）	0	11（5.3）	0
神経系障害								
味覚不全	5（6.8）	0	3（3.7）	0	5（9.1）	0	13（6.2）	0
浮動性めまい	1（1.4）	0	1（1.2）	0	0	0	2（1.0）	0
味覚障害	1（1.4）	0	1（1.2）	0	0	0	2（1.0）	0
錯感覚	0	0	1（1.2）	0	1（1.8）	0	2（1.0）	0
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	1（1.2）	0	1（1.8）	0	2（1.0）	0
精神障害								
不眠症	2（2.7）	0	0	0	0	0	2（1.0）	0
腎および尿路障害								
血尿	4（5.5）	0	4（4.9）	0	3（5.5）	0	11（5.3）	0
蛋白尿	2（2.7）	0	4（4.9）	1（1.2）	1（1.8）	0	7（3.3）	1（0.5）
白血球尿	1（1.4）	0	4（4.9）	0	2（3.6）	0	7（3.3）	0
腎不全	1（1.4）	1（1.4）	1（1.2）	0	0	0	2（1.0）	1（0.5）
慢性腎臓病	0	0	2（2.5）	0	0	0	2（1.0）	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害								
鼻乾燥	1（1.4）	0	3（3.7）	0	5（9.1）	0	9（4.3）	0
鼻出血	3（4.1）	0	2（2.5）	0	1（1.8）	0	6（2.9）	0
鼻漏	0	0	3（3.7）	0	0	0	3（1.4）	0
呼吸困難	0	0	1（1.2）	1（1.2）	1（1.8）	0	2（1.0）	1（0.5）
咳嗽	2（2.7）	0	0	0	0	0	2（1.0）	0
鼻の炎症	0	0	1（1.2）	0	1（1.8）	0	2（1.0）	0
皮膚および皮下組織障害								
発疹	41（56.2）	0	42（51.9）	1（1.2）	26（47.3）	2（3.6）	109（52.2）	3（1.4）
そう痒症	10（13.7）	0	16（19.8）	2（2.5）	5（9.1）	0	31（14.8）	2（1.0）
皮膚乾燥	8（11.0）	0	14（17.3）	0	9（16.4）	0	31（14.8）	0
ざ瘡様皮膚炎	4（5.5）	0	11（13.6）	0	6（10.9）	0	21（10.0）	0
脱毛症	9（12.3）	0	5（6.2）	0	0	0	14（6.7）	0
爪障害	2（2.7）	0	4（4.9）	0	4（7.3）	0	10（4.8）	0
斑状丘疹状皮疹	4（5.5）	0	3（3.7）	0	2（3.6）	0	9（4.3）	0
手掌･足底発赤知覚不全症候群	2（2.7）	0	5（6.2）	0	1（1.8）	0	8（3.8）	0
湿疹	2（2.7）	0	3（3.7）	0	2（3.6）	0	7（3.3）	0
皮膚剥脱	2（2.7）	0	2（2.5）	0	0	0	4（1.9）	0
ざ瘡	1（1.4）	0	2（2.5）	0	1（1.8）	0	4（1.9）	0
紅斑	2（2.7）	0	0	0	1（1.8）	0	3（1.4）	0
乾皮症	1（1.4）	0	2（2.5）	0	0	0	3（1.4）	0
爪破損	1（1.4）	0	1（1.2）	0	1（1.8）	0	3（1.4）	0
皮膚亀裂	1（1.4）	0	1（1.2）	0	1（1.8）	0	3（1.4）	0
皮膚潰瘍	2（2.7）	0	0	0	0	0	2（1.0）	0
皮膚炎	1（1.4）	0	0	0	1（1.8）	0	2（1.0）	0

	グループ F (N＝73)		グループ D (N＝81)		グループ E (N＝55)		グループ F+D+E (N＝209)	
n (%)	全 Grade	Grade 3 又は 4	全 Grade	Grade 3 又は 4	全 Grade	Grade 3 又は 4	全 Grade	Grade 3 又は 4
爪甲剥離症	0	0	2（2.5）	0	0	0	2（1.0）	0
血管障害								
高血圧	3（4.1）	0	0	0	2（3.6）	0	5（2.4）	0

MedDRA Ver.28.1/NCI-CTCAE Ver.5.0

９．臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

１０．過量投与

設定されていない

１１．適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

【解説】

一般の PTP 包装製剤と同様の注意事項を記載した。

１２．その他の注意

（1）臨床使用に基づく情報

設定されていない

（2）非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ．非臨床試験に関する項目

１．薬理試験

（1）薬効薬理試験

「Ⅵ．薬効薬理に関する項目」の項参照

（2）安全性薬理試験 [40]

試験の種類		動物種(系統)	性別(n/群)	投与量［投与経路］	試験成績
中枢神経系	自発運動量、体温	ラット(HsdCpb:WU)	雌(6)	0、5、15、45mg/kg［単回経口投与］	15 及び 45mg/kg 群： 投与後 1 時間の立ち上がり回数が有意に増加した（いずれも $p<0.05$ vs 媒体群、二元配置分散分析及び Duncan の多重比較検定） 45mg/kg 群： 投与後 1 時間の体温が有意に低下した（$p<0.05$ vs 媒体群、二元配置分散分析及び Duncan の多重比較検定）
	オープンフィールド行動観察、一般症状観察（姿勢、排泄など）	ラット(Crl:WI(Han))	雌雄(各 10)	0、5、10、15mg/kg 1 日 1 回 ［4 週間反復経口投与］	影響なし
呼吸器系	プレチスモグラフィーを用いた呼吸機能	ラット(HsdCpb:WU)	雌(8)	0、5、15、45mg/kg［単回経口投与］	影響なし
	一般症状観察（呼吸状態）	ラット(Crl:WI(Han))	雌雄(各 10)	0、5、10、15mg/kg 1 日 1 回 ［4 週間反復経口投与］	影響なし
心血管系	hERG チャネル	hERG 遺伝子導入チャイニーズハムスター卵巣（CHO-K1）細胞株	(4)	0、0.1、1.0、10μmol/L［*in vitro*］	hERG チャネル阻害作用が認められ、IC_{50} 値は 2.4μmol/L であった ［IC_{50} 値の 1/30 を無影響量と仮定すると無影響量は 80nmol/L と推定され、この無影響量は SOHO-01 試験（試験 21607）で患者にセバベルチニブ 20mg を 1 日 2 回投与後の $C_{max,u}$ と同程度）
	心血行動態パラメータ	覚醒下のテレメーター装着イヌ（ビーグル）	雄(4)	0、2、5、15mg/kg（クロスオーバー法）［単回経口投与］	15mg/kg 群： 投与後 1.5-4 時間に QTc 間隔の延長（平均 8.6ms）が認められた ［このときの $C_{max,u}$ は 1,062nmol/L であり、SOHO-01 試験（試験 21607）で患者にセバベルチニブ 20mg を 1 日 2 回投与後の $C_{max,u}$ の 12 倍）

（3）その他の薬理試験

〈参考情報〉

1）種々のキナーゼに対する作用（*in vitro*）[41)]

キナーゼパネルアッセイ（Millipore、KinaseProfiler™）を用いて 373 種類のキナーゼに対する阻害作用を検討した結果、1μmol/L のセバベルチニブは EGFR、HER2 及び HER4 の 3 種類を含む 18 種類のヒトキナーゼに対して 80%以上の阻害作用を示した。

2）その他の受容体及び酵素に対する作用（*in vitro*）[42)]

酵素分析試験及び放射性リガンド結合試験によりオフターゲットに対する作用を評価した。

その結果、セバベルチニブはヒトアデノシン A1 受容体［K_i 値：0.52μmol/L（放射性リガンド結合試験）、IC_{50} 値：4.3μmol/L（GTPγS 結合試験）］、ヒトアデノシン A3 受容体［Ki 値：1.03μmol/L（放射性リガンド結合試験）］、ヒトモチリン［K_i 値：1.32μmol/L（放射性リガンド結合試験）、IC_{50} 値：4.9μmol/L（細胞内カルシウム動員試験）］及びヒトホスホジエステラーゼ（PDE）4D2［IC_{50} 値：2.77μmol/L（酵素分析試験）］に対してオフターゲット作用を示した。

また、M1 はヒトシクロオキシゲナーゼ（COX）-2［IC_{50} 値：2.2μmol/L（酵素分析試験）］、ヒト 15-リポキシゲナーゼ（LOX）-2［IC_{50} 値：0.25μmol/L（酵素分析試験）］、ヒトアデノシントランスポーター［IC_{50} 値：0.46μmol/L（アデノシン取り込み試験）］、ヒトアデノシン A1 受容体［IC_{50} 値：4.0μmol/L（GTPγS 結合試験）］及びヒトアデノシン A3 受容体［IC_{50} 値：2.7μmol/L（GTPγS 結合試験）］に対してオフターゲット作用を示した。

セバベルチニブのオフターゲットに対する作用が認められた標的タンパクの K_i 値又は IC_{50} 値は、国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験（SOHO-01 試験）において本剤 20mg を 1 日 2 回経口投与した時の $C_{max,u}$ の 6 倍以上であった。

2．毒性試験

（1）単回投与毒性試験[43)]

単回投与毒性試験は実施していない。

安全性薬理試験及び短期反復投与毒性試験より単回投与毒性を評価した結果、セバベルチニブ単回経口投与時の概略の致死量は Wistar 系雌ラットで 45mg/kg 超、雌雄カニクイザルで 20mg/kg 超と推定された。

（2）反復投与毒性試験 [44)]

動物種（系統、性別、n/群）	投与期間［投与経路］	投与量（mg/kg/日）	無毒性量（mg/kg/日）	主な所見
ラット（Wistar、雌雄、雌雄各 10）	4 週間［経口］ 2 週間回復	0、5、10、15 1 日 1 回	＜5	雌 15mg/kg 群：運動性亢進、全身状態の不良（しゃがみ込み姿勢、運動性の低下など）、7 日目に切迫殺（忍容性なし）・剖検時るいそう、肝臓グリコーゲン枯渇、食道粘膜萎縮、前胃びらん・潰瘍・粘膜萎縮・炎症、腺胃粘膜萎縮、十二指腸粘膜萎縮、空腸粘膜萎縮・パネート細胞肥大、回腸粘膜萎縮・リンパ管拡張、結腸炎症細胞浸潤・粘膜変性/萎縮、直腸粘膜変性/萎縮、膵臓外分泌腺萎縮、唾液腺萎縮、眼窩外涙腺萎縮、甲状腺萎縮、胸腺可染性小体マクロファージ、皮膚脂肪組織萎縮・びらん・潰瘍、子宮未成熟 雌 10mg/kg 群以上：立毛・高足歩行等の一般症状、軟便、血清蛋白・アルブミン減少、盲腸炎症細胞浸潤 雌 5mg/kg 群以上：体重増加量減少、白血球数・好中球数・単球数増加 雄 15mg/kg 群：立毛、体重増加抑制、血清蛋白・アルブミン減少、肝組織中 GS-T 活性減少、甲状腺肥大 雄 10mg/kg 群以上：軟便、好中球数・単球数増加、盲腸炎症細胞浸潤 雄 5mg/kg 群：皮膚上皮萎縮
ラット（Wistar、雌雄、雌雄各 10）	13 週間［経口］	0、2.5、5、10 1 日 1 回	2.5	雌 5mg/kg 群以上：投与期間中に体重増加量減少、 雄 5mg/kg 群以上：皮膚創傷・痂皮形成、背部皮膚表皮萎縮 雄 2.5mg/kg 群以上：血清蛋白・アルブミン減少 雌雄 2.5mg/kg 群以上：好中球数・単球数増加、4 週間休薬後血液学的検査値・表皮萎縮は回復
	投与終了後 4 週間回復（雌雄各 6）	0、10 1 日 1 回		雄 10mg/kg 群：4 週間休薬後皮膚の化膿性肉芽腫性炎（軽度 1/6 例）及び潰瘍形成（中等度 1/6 例）
サル（カニクイザル、雌雄、雌雄各 3）	4 週間［経口］	0、3、6、10 1 日 1 回	6	雌 10mg/kg 群：体重減少 雄 10mg/kg 群：液状便・体重減少により 11 日目に 8mg/kg に減量。13 又は 16 日目に 2 例切迫殺。18 日目に早期計画殺、胃の単核球浸潤・陰窩膿瘍、回腸粘膜萎縮、胸腺の軽微なびまん性萎縮 雌雄 3～10mg/kg 群→8mg/kg 群：用量依存的液状便
	投与終了後 2 週間回復（雌雄各 2）	0、10 1 日 1 回		病理所見及び臓器重量変化なし
サル（カニクイザル、雌雄、低用量群は雌雄各 3、高用量群は雌雄各 4）	13 週間［経口］	0、2.5、5 1 日 1 回	＜2.5	雌雄 5mg/kg：液状便・重度体重減少により 11 又は 85 日目に切迫殺（雌雄各 4 例中 1 例） 雌雄 2.5mg/kg 以上：便の柔らかさの変化（下痢） 雌 2.5mg/kg 以上：軽度体重減少

(3) 遺伝毒性試験 [45]

ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスターV79 細胞を用いた *in vitro* 小核試験及びラット 4 週間反復投与試験で得た末梢血網状赤血球を用いた *in vivo* 小核試験のいずれも陰性であり、セバベルチニブに遺伝毒性は認められなかった。

(4) がん原性試験

セバベルチニブは進行がん患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、がん原性試験は実施していない。

(5) 生殖発生毒性試験 [46]

1) 受胎能及び初期胚発生に関する試験

セバベルチニブは進行がん患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、受胎能及び初期胚発生に関する試験は実施していない。一連の反復投与毒性試験において、セバベルチニブは高用量投与においても雌雄受胎能に影響を及ぼすことを示唆する所見は認められなかった。

2) 胚・胎児発生に関する試験

ラットを用いた胚・胎児発生に関する予備的な試験で、各群 9 例の妊娠雌ラット（Wistar 系）にセバベルチニブ 0（溶媒）、3、7 及び 11mg/kg を妊娠 6～17 日目まで 1 日 1 回連日反復強制経口投与した。その結果、11mg/kg 群で切迫殺が 3 例みられたほか、すべての用量群でセバベルチニブ投与に関連した影響が認められた。7 又は 11mg/kg 群では、セバベルチニブ投与に関連した体重及び摂餌量の減少、下痢などの消化器系症状及び胎児体重の低値が認められたが、胎児にセバベルチニブ投与に関連した奇形又は変異は認められなかった。3mg/kg 群では、初期の体重増加抑制及び摂餌量の軽度な減少に限られており、毒性所見ではないと考えられ、また、胎児体重に毒性所見と判断できない軽微な低値がみられた。無毒性量は、母動物の一般毒性及び生殖能、また、胎児に対して、いずれも 3mg/kg/日と推定された。

ラットを用いた胚・胎児発生に関する本試験では、各群 20 例の妊娠雌ラット（Wistar 系）にセバベルチニブ 0（溶媒）、1.5、3 及び 6mg/kg を妊娠 6～17 日目まで 1 日 1 回連日反復強制経口投与した。その結果、1.5 及び 3mg/kg 群でセバベルチニブ投与に関連した母動物の体重増加量及び摂餌量のわずかな減少がみられた。一方、最高用量の 6mg/kg は毒性発現量と考えられ、母動物に毒性徴候、胎児体重（雌雄合算）の軽度な減少、子宮及び胎盤重量の軽度な減少がみられた。無毒性量は母動物の一般毒性及び生殖能に対して、また、胎児に対して、いずれも 3mg/kg/日と推定された。

ウサギでは複数の予備検討において十分な全身曝露量が得られず胚・胎児発生を評価することができなかったため、ヒト人工多能性幹細胞（hiPSCs）を用いた ReproTracker®アッセイを実施したところ、セバベルチニブの曝露により明らかな生殖発生毒性が示された。

(6) 局所刺激性試験 [47]

本剤の臨床投与経路は経口であるため、独立した局所刺激性試験は実施していない。ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験においてセバベルチニブ経口投与の胃腸管に対する局所刺激性を評価したところ、いずれの試験においても肉眼的及び病理組織学的検査で消化管に対する刺激性を示唆する所見は認められなかった。

（7）その他の特殊毒性

光毒性 [46)]

3T3 マウス線維芽細胞を用いた *in vitro* ニュートラルレッド取り込み光毒性試験において、セバベルチニブは光毒性を示さなかった。

X．管理的事項に関する項目

１．規制区分

製　　剤：ヒアニュオ錠 10mg　劇薬、処方箋医薬品[注)]

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：セバベルチニブ水和物　劇薬

２．有効期間

有効期間：18 ヵ月

３．包装状態での貯法

室温保存

４．取扱い上の注意

設定されていない

５．患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

その他の患者向け資材：ヒアニュオを服用される患者さんへ

６．同一成分・同効薬

同一成分薬：該当しない

同　効　薬：トラスツズマブ　デルクステカン（遺伝子組換え）（エンハーツ®点滴静注用 100mg）、ゾンゲルチニブ（ヘルネクシオス®錠 60mg）

７．国際誕生年月日

2025 年 11 月 19 日（米国）

８．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ヒアニュオ錠 10mg	2026 年 8 月 24 日	30800AMX00301000		

９．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

１０．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

１１．再審査期間

10 年：2026 年 8 月 24 日～2036 年 8 月 23 日（希少疾病用医薬品）

X．管理的事項に関する項目

１２．投薬期間制限に関する情報

１３．各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品 コード (YJ コード)	HOT（9 桁） 番号	レセプト電算 処理システム用 コード
ヒアニュオ錠 10mg	薬価基準未収載			

１４．保険給付上の注意

ＸＩ．文　献

１．引用文献

番号	書誌事項	PMID	資料番号
1）	特定非営利活動法人 日本肺癌学会編; 肺癌診療ガイドライン－胸膜中皮腫・胸腺腫瘍含む 2025 年版	－	－
2）	バイエル薬品社内資料［EGFR/HER2 遺伝子変異陽性の進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした第Ⅰ/Ⅱ相試験（試験 21607、SOHO-01 試験）］（承認時評価資料）	－	2.7.6.6
3）	バイエル薬品社内資料［濃度－QTc 解析を含む心機能の安全性リスク評価（CPMX50213）］（承認時評価資料）	－	2.7.2.2.3.3
4）	バイエル薬品社内資料［EGFR/HER2 遺伝子変異陽性の進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした第Ⅰ/Ⅱ相試験：2025 年 3 月 28 日データカットオフ（試験 21607、SOHO-01 試験）］（承認時評価資料）	－	2.7.6.7
5）	Le X, et al.: N Engl J Med., 393; 1819-1832(2025)	41104928	－
6）	バイエル薬品社内資料［EGFR/HER2 遺伝子変異陽性の進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした第Ⅰ/Ⅱ相試験：日本人集団（試験 21607、SOHO-01 試験）］（承認時評価資料）	－	2.7.3.3.3.4
7）	バイエル薬品社内資料［EGFR/HER2 遺伝子変異陽性の進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした第Ⅰ相試験における中等度の肝機能障害患者の薬物動態（試験 22988）］（承認時評価資料）	－	B004828
8）	バイエル薬品社内資料［作用機序］（承認時評価資料）	－	2.5.1.2
9）	Aliaga PT, et al.: Molecules., 30(12); 2645(2025)	40572608	－
10）	Balli S, et al.: Front Oncol., 16; 1771869(2026)	41959903	－
11）	バイエル薬品社内資料［*In vitro* 生物学的アッセイによる HER2 及び EGFR キナーゼ阻害活性］（承認時評価資料）	－	2.6.2.2.1.1
12）	バイエル薬品社内資料［*In vitro* 細胞増殖阻害作用］（承認時評価資料）	－	2.6.2.2.1.2
13）	バイエル薬品社内資料［がん患者由来細胞移植マウスモデルによる抗腫瘍効果］（承認時評価資料）	－	2.6.2.2.2.1.1
14）	バイエル薬品社内資料［EGFR/HER2 遺伝子変異陽性の進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした第Ⅰ/Ⅱ相試験（試験 21607、SOHO-01 試験）］（承認時評価資料）	－	2.7.2.2.2.1
15）	バイエル薬品社内資料［健康被験者を対象とした食事及び制酸薬の影響試験（試験 22253）］（承認時評価資料）	－	2.7.6.2
16）	バイエル薬品社内資料［健康被験者を対象としたイトラコナゾール及びカルバマゼピンとの薬物相互作用試験（試験 22250）］（承認時評価資料）	－	2.7.6.3
17）	バイエル薬品社内資料［健康被験者を対象としたミダゾラムとの薬物相互作用試験（試験 22251）］（承認時評価資料）	－	2.7.6.4
18）	バイエル薬品社内資料［健康被験者を対象としたダビガトラン及びロスバスタチンとの薬物相互作用試験（試験 22252）］（承認時評価資料）	－	2.7.6.5
19）	バイエル薬品社内資料［薬物動態データの解析］（承認時評価資料）	－	2.7.2.1.3.1
20）	バイエル薬品社内資料［BAY 2927088, Population pharmacokinetics and covariate analysis for 2L HER2exon20ins］（承認時評価資料）	－	B003829
21）	バイエル薬品社内資料［母集団薬物動態解析及び共変量解析（CPMX50245）］（承認時評価資料）	－	2.7.2.2.3.1

ＸＩ．文　献

番号	書誌事項	PMID	資料番号
22）	バイエル薬品社内資料［健康被験者を対象としたマスバランス及びバイオアベイラビリティ試験（試験 22249）］（承認時評価資料）	－	2.7.6.1
23）	バイエル薬品社内資料［ラットにおける臓器・組織分布試験］（承認時評価資料）	－	2.6.4.4.2.1
24）	バイエル薬品社内資料［ラットにおける臓器・組織分布試験：胎盤通過］（承認時評価資料）	－	2.6.4.4.2.2
25）	バイエル薬品社内資料［ラットにおける乳汁移行試験］（承認時評価資料）	－	2.6.4.5.3
26）	バイエル薬品社内資料［血漿タンパク結合］（承認時評価資料）	－	2.6.4.4.1
27）	バイエル薬品社内資料［BAY 2927088 の消失に寄与する薬物代謝酵素］（承認時評価資料）	－	2.6.4.7.1
28）	バイエル薬品社内資料［健康被験者を対象としたマスバランス及びバイオアベイラビリティ試験（試験 22249）］（承認時評価資料）	－	2.7.2.2.1.1
29）	バイエル薬品社内資料［*In vitro* 代謝］（承認時評価資料）	－	2.7.2.3.1.3
30）	バイエル薬品社内資料［薬物代謝酵素の阻害］（承認時評価資料）	－	2.6.4.7.3
31）	バイエル薬品社内資料［CYP 分子種に対する誘導作用］（承認時評価資料）	－	2.6.4.7.5
32）	バイエル薬品社内資料［代謝物:細胞増殖阻害作用］（承認時評価資料）	－	2.6.2.2.1.4.1
33）	バイエル薬品社内資料［探索的な代謝物測定］（承認時評価資料）	－	2.6.4.5.2.2.2
34）	バイエル薬品社内資料［BAY 2927088 の膜透過性、並びにセバベルチニブの分布・排泄に関わるトランスポーター］（承認時評価資料）	－	2.6.4.7.2
35）	バイエル薬品社内資料［薬物トランスポーターに対する阻害作用］（承認時評価資料）	－	2.6.4.7.4
36）	バイエル薬品社内資料［EGFR/HER2 遺伝子陽性の進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした第Ⅰ/Ⅱ相試験における肝機能障害患者の薬物動態（試験 21607、SOHO-01 試験）］（承認時評価資料）	－	2.7.2.3.1.8.6
37）	バイエル薬品社内資料［EGFR/HER2 遺伝子陽性の進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした第Ⅰ/Ⅱ相試験における腎機能障害患者の薬物動態（試験 21607、SOHO-01 試験）］（承認時評価資料）	－	2.7.2.3.1.8.5
38）	バイエル薬品社内資料［EGFR/HER2 遺伝子陽性の進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした第Ⅰ/Ⅱ相試験における高齢者の薬物動態（試験 21607、SOHO-01 試験）］（承認時評価資料）	－	2.7.2.3.1.8.1
39）	バイエル薬品社内資料［有効性及び安全性の曝露－反応解析（CPMX50257）］（承認時評価資料）	－	2.7.2.2.3.2
40）	バイエル薬品社内資料［安全性薬理試験］（承認時評価資料）	－	2.6.2.4
41）	バイエル薬品社内資料［キナーゼに対する特異性］（承認時評価資料）	－	2.6.2.3.2
42）	バイエル薬品社内資料［オフターゲット作用］（承認時評価資料）	－	2.6.2.3.1
43）	バイエル薬品社内資料［単回投与毒性試験］（承認時評価資料）	－	2.6.6.2
44）	バイエル薬品社内資料［反復投与毒性試験］（承認時評価資料）	－	2.6.6.3
45）	バイエル薬品社内資料［遺伝毒性試験］（承認時評価資料）	－	2.6.6.4

ＸＩ．文　献

番号	書誌事項	PMID	資料番号
46）	バイエル薬品社内資料［生殖発生毒性試験］（承認時評価資料）	－	2.6.6.6
47）	バイエル薬品社内資料［局所刺激性試験］（承認時評価資料）	－	2.6.6.7
48）	バイエル薬品社内資料［光毒性試験］（承認時評価資料）	－	2.6.6.8.7

２．その他の参考文献

該当資料なし

ＸⅡ．参考資料

１．主な外国での発売状況

ヒアニュオ錠 10mg は 2026 年 8 月現在、米国を含む世界 2 ヵ国において承認されている。

本剤の米国での承認状況は以下のとおりである。

<table>
<tr><td>国名等</td><td>米国（2026 年 8 月時点）</td></tr>
<tr><td>販売名</td><td>HYRNUO® (sevabertinib) tablets, for oral use</td></tr>
<tr><td>会社名</td><td>Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.</td></tr>
<tr><td>承認年月日</td><td>2025 年 11 月 19 日</td></tr>
<tr><td>剤形・含量</td><td>Tablets: 10 mg</td></tr>
<tr><td>効能又は効果</td><td>1 INDICATIONS AND USAGE
HYRNUO is indicated for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) whose tumors have HER2 (ERBB2) tyrosine kinase domain (TKD) activating mutations, as detected by an FDA-approved test [see Dosage and Administration (2.1)], and who have received a prior systemic therapy. This indication is approved under accelerated approval based on objective response rate (ORR) and duration of response (DOR) [see Clinical Studies (14)]. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial.</td></tr>
<tr><td>用法及び用量</td><td>2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Patient Selection
Select patients for treatment of locally advanced or metastatic non-squamous NSCLC based on the presence of HER2 (ERBB2) TKD activating mutations in tumor specimens [see Clinical Studies (14)]. Information on FDA-approved tests is available at http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics.

2.2 Recommended Dosage
The recommended dosage of HYRNUO is 20 mg orally twice daily with food, until disease progression or unacceptable toxicity [see Clinical Pharmacology (12.3)]. Swallow tablets whole. Do not cut, crush, or chew tablets.
<u>Missed Dose</u>
If a dose is missed, take the missed dose as soon as you remember prior to the next scheduled dose. Do not take 2 doses at the same time to make up for the missed dose.
<u>Vomited Dose</u>
If a dose is vomited, do not take an additional dose. Resume dosing at the next scheduled time.

2.3 Dosage Modifications for Adverse Reactions
The recommended dosage reductions for adverse reactions are provided in Table 1.
Table 1: Recommended HYRNUO Dosage Reductions for Adverse Reactions
<table>
<tr><td>Dose Reduction</td><td>Dosage Modification</td></tr>
<tr><td>First</td><td>10 mg twice daily</td></tr>
<tr><td>Second</td><td>10 mg once daily</td></tr>
<tr><td colspan="2">Permanently discontinue HYRNUO in patients who are unable to tolerate 10 mg once daily.</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

The recommended dosage modifications for adverse reactions are provided in Table 2.

Table 2: Recommended HYRNUO Dosage Modifications for Adverse Reactions

Adverse Reaction	Severity[a]	Dosage Modification
Diarrhea *[see Warnings and Precautions (5.1)]*	Intolerable Grade 2 or Grade 3	・Interrupt HYRNUO until recovery to Grade ≤1. ・Resume HYRNUO at the same dose or the next lower dose. ・For recurrence, resume HYRNUO at the next lower dose.
	Grade 4	・Permanently discontinue HYRNUO.
Hepatotoxicity *[see Warnings and Precautions (5.2)]*	Grade 2, 3 or 4 ALT and/or AST *without* increased total bilirubin or Grade 3 total bilirubin	・Interrupt HYRNUO until recovery to ≤Grade 1 or baseline. ・Resume HYRNUO at the next lower dose.
	ALT or AST ≥ 3× ULN *with* total bilirubin ≥ 2×ULN or Grade 4 total bilirubin	・Permanently discontinue HYRNUO.
Interstitial lung disease (ILD)/ pneumonitis *[see Warnings and Precautions (5.3)]*	Any Grade	・Permanently discontinue HYRNUO.
Ocular toxicity *[see Warnings and Precautions (5.4)]*	Grade 2	・Interrupt HYRNUO until recovery to ≤Grade 1. ・Resume HYRNUO at the next lower dose. ・For recurrence, permanently discontinue HYRNUO.
	Grade 3 or Grade 4	・Permanently discontinue HYRNUO.
Pancreatic Enzyme Elevation *[see Warnings and Precautions (5.5)]*	Grade 3	・Interrupt HYRNUO until recovery to Grade ≤2 or baseline. ・Resume HYRNUO at the next lower dose.
	Grade 4	・Permanently discontinue HYRNUO.
Other adverse reactions *[see Adverse Reactions (6.1)]*	Intolerable or recurrent Grade 2 or Grade 3	・Interrupt HYRNUO until recovery to Grade ≤1. ・Resume HYRNUO at the same dose or the next lower dose. ・For recurrence, resume HYRNUO at the next lower dose.
	Grade 4	・Permanently discontinue HYRNUO.

a Grades based on National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) Version 5.0.

	2.4 Dosage Modifications for Strong CYP3A Inhibitors Avoid concomitant use of strong CYP3A inhibitors. If concomitant use cannot be avoided, reduce HYRNUO dosage as shown in Table 3. After the CYP3A inhibitor has been discontinued for 3 to 5 elimination half-lives, resume the HYRNUO dosage that was used prior to initiating the inhibitor *[see Drug Interactions (7.1)]*. **Table 3: Recommended HYRNUO Dosage Modifications for Concomitant Use with Strong CYP3A Inhibitors** Current Dosage / Recommended Dosage 20 mg twice daily / 10 mg twice daily 10 mg twice daily / 10 mg once daily 10 mg once daily / Withhold HYRNUO until strong CYP3A inhibitor is discontinued

本邦における「4. 効能又は効果」、「6. 用法及び用量」は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果 *HER2*（*ERBB2*）遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 6. 用法及び用量 通常、成人にはセバベルチニブとして 1 回 20mg を 1 日 2 回食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

２．海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（米国の添付文書）

米国の添付文書の記載は以下のとおりである。

出典	記載内容
米国の添付文書（2025 年 11 月）	**8.1 Pregnancy** Risk Summary Based on findings from animal studies and its mechanism of action *[see Clinical Pharmacology (12.1)]*, HYRNUO can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no available data on the use of HYRNUO in pregnant women to inform a drug-associated risk. In embryo-fetal development studies, oral administration of sevabertinib to pregnant rats during the period of organogenesis resulted in alterations to growth at maternal exposures ≥0.18 times the human exposure based on area under the curve (AUC) at the clinical dose of 20 mg twice daily. Animal studies with disrupted or depleted *HER2/EGFR* and in vitro assays have demonstrated that inhibition of HER2 and/or EGFR results in structural abnormalities, alteration to growth, and embryo-fetal and infant mortality *(see Data)*. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively. Data *Animal Data* In embryo-fetal development studies, sevabertinib was administered orally to pregnant rats during the period of organogenesis from gestation day 6 to 17 at doses ranging from 1.5 to 11 mg/kg/day. Sevabertinib treatment

	resulted in maternal toxicity (reduced body weight and body weight gain) and a reduction in fetal weights at ≥6 mg/kg/day (≥0.18 times the human exposure based on AUC at the clinical dose). *Additional Nonclinical Data* A literature-based assessment of the effects on reproduction in mouse models with disrupted or depleted *HER2/EGFR* demonstrated that HER2/EGFR is critically important in reproductive and developmental processes including blastocyst implantation, placental development, and embryo-fetal/postnatal survival and development. In a human-induced pluripotent stem cell-based assay, sevabertinib reduced cardiomyocyte and hepatocyte differentiation markers. **8.2 Lactation** Risk Summary There are no data on the presence of sevabertinib or its metabolites in human milk or their effects on a breastfed child or on milk production. In rats, sevabertinib or its metabolites are excreted in milk *(see Data)*. Because of the potential for serious adverse reactions in breastfed children from HYRNUO, advise women not to breastfeed during treatment with HYRNUO and for 1 week after the last dose. Data *Animal Data* Following administration of radiolabeled sevabertinib to lactating rats, sevabertinib or its metabolites were excreted in milk. Sevabertinib-derived radioactivity concentrations were 13- to 26-times higher in milk than in plasma. Approximately 1.3% of the administered dose of sevabertinib-derived radioactivity was excreted into the milk. **8.3 Females and Males of Reproductive Potential** HYRNUO can cause fetal harm when administered to a pregnant woman *[see Use in Specific Populations (8.1)]*. Pregnancy Testing Verify pregnancy status in females of reproductive potential prior to initiating HYRNUO. Contraception *Females* Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with HYRNUO and for 1 week after the last dose. *Males* Advise males with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with HYRNUO and for 1 week after the last dose.

ＸⅡ．参考資料

日本の電子添文の「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 1 週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。［9.5 参照］

9.4.2 男性には、本剤投与中及び最終投与後 1 週間においてバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性について説明すること。［9.5 参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物において、HER2 又は EGFR のシグナル伝達の欠損は、胚・胎児発育障害、胚致死及び出生後死亡に至ることが示されている。胚・胎児発生試験（妊娠ラット）において、臨床曝露量未満に相当する用量で、胎児体重の減少及び子宮重量の減少が認められている。［9.4.1、9.4.2 参照］

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒトでの乳汁移行に関するデータはないが、動物実験（ラット）で本剤又はその代謝物が乳汁中に移行するとの報告がある。乳児が乳汁を介して摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。

小児に関する海外情報（米国の添付文書）

米国の添付文書の記載は以下のとおりである。

出典	記載内容
米国の添付文書（2025 年 11 月）	8.4 Pediatric Use The safety and effectiveness of HYRNUO have not been established in pediatric patients.

日本の電子添文の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりである。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

ⅩⅢ．備考

１．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

（1）粉砕

該当資料なし

（2）崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

２．その他の関連資料

RMP：追加のリスク最小化活動として作成されている資材

・医療従事者向け資材：適正使用ガイド

・患者向け資材：ヒアニュオを服用される患者さんへ

（「Ⅰ.4. 適正使用に関して周知すべき特性」の項参照）

専用アプリ「添文ナビ®」で下記バーコードを読み取ると、最新の電子添文等を閲覧できます。

ヒアニュオ錠電子添文

(01)14987341114401

「添文ナビ®」の使い方は下記ＵＲＬをご参照ください。
https://www.gs1jp.org/standard/healthcare/tenbunnavi/pdf/tenbunnavi_HowToUse.pdf

製造販売元［文献請求先及び問い合わせ先］

バイエル薬品株式会社

大阪市北区梅田2-4-9 〒530-0001

https://pharma.bayer.jp

［コンタクトセンター］

0120-106-398

＜受付時間＞ 9:00～17:30（土日祝日・当社休日を除く）

PP-HYR-JP-0033-18-08

資材記号 ONH262803

（202608）HYR-1.0（SZ/HH）