日本標準商品分類番号：874291

医薬品リスク管理計画対象製品

# 総合製品情報概要

2026年10月作成

市販直後調査
2026年10月～2027年4月

新発売

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

薬価基準収載

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

*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）

**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。

**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

バイエル薬品株式会社

# INDEX


**開発の経緯** …… 4

**特徴** …… 5

**製品情報(ドラッグインフォメーション)** …… 6

1. 警告 …… 6
2. 禁忌 …… 6
3. 組成・性状 …… 6
4. 効能又は効果 …… 7
5. 効能又は効果に関連する注意 …… 7
6. 用法及び用量 …… 7
7. 用法及び用量に関連する注意 …… 8
8. 重要な基本的注意 …… 9
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 …… 9
10. 相互作用 …… 10
11. 副作用 …… 11
14. 適用上の注意 …… 11

**臨床成績** …… 12

(1)国際共同第I/II相試験(SOHO-01試験)(日本人を含む海外データ):
用量漸増・バックフィル・用量拡大(第I相)/投与拡張(第II相)パート …… 12

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 …… 14

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 …… 28

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を標的とした抗体薬物複合体(ADC)療法歴がある患者 …… 42

(2)SOHO-01試験のグループ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) …… 55

**薬物動態** …… 60

(1)血中濃度 …… 60
(2)吸収 …… 64
(3)分布 …… 65
(4)代謝 …… 66
(5)排泄 …… 66
(6)薬物相互作用 …… 67

**薬効薬理** …… 73
(1)作用機序 …… 73
(2)非臨床試験 …… 74

**安全性薬理試験及び毒性試験** …… 80
(1)安全性薬理試験 …… 80
(2)毒性試験 …… 81

**有効成分に関する理化学的知見** …… 83

**製剤学的事項** …… 83

**取扱い上の注意** …… 84

**包装** …… 84

**関連情報** …… 84

**主要文献** …… 85

**製造販売業者の氏名又は名称及び住所(文献請求先及び問い合わせ先を含む)** …… 86

# 開発の経緯

ヒアニュオ（一般名：セバベルチニブ水和物）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（HER2）及び上皮成長因子受容体（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（TKI）です。HER2遺伝子エクソン20挿入変異（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ます。

HER2遺伝子の活性化変異は、非小細胞肺癌（NSCLC）において重要なドライバー遺伝子変異の一つです。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ます。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ました。

ヒアニュオの臨床開発は、2021年10月にBayer社により開始されました。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（DLT）、最大耐用量（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（ADC）療法歴がある患者（グループE[*3]）などに対するヒアニュオの有効性及び安全性が検討されました。
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ました[*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ました。

*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を標的とした抗体薬物複合体（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

**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。

HYRNUO®

**1**

ヒアニュオは、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します。 (p.73参照)

**2**

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ました(*in vitro*)。 (p.73～79参照)

**3**

ヒアニュオは、通常、1回20mg、1日2回、食後経口投与の錠剤です。 (p.7参照)

**4**

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(BICR)評価によるRECIST Ver.1.1に基づく客観的奏効率(ORR)は、以下のとおりでした[主要評価項目]。

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] (p.15参照)

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] (p.29参照)

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] (p.43参照)

(データカットオフ:2025年3月28日[*5])

**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)が報告されています(承認時)。
主な副作用は、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%)などでした。

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ご参照ください。
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してください。

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:臨床試験の結果ページには、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。

「警告・禁忌を含む注意事項等情報」の改訂には十分ご留意ください。

2026年9月作成（第2版）

## 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。

## 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

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

| | |
|---|---|
| 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 |

### 3.2 製剤の性状

| | |
|---|---|
| 販売名 | ヒアニュオ錠10mg |
| 剤形 | フィルムコーティング錠 |
| 色調 | 赤褐色 |
| 外形 |   |
| 直径 | 6mm |
| 厚さ | 2.7mm |
| 質量 | 87.8mg |
| 識別コード | 10 SE |

## 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

## 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

## 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。

## 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ALT若しくは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倍以上 | 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。<br>・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。<br>・初発の場合は、同じ用量又は1段階減量して再開できる。<br>・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。 |

## 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]

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 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]

### 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。

### 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。

### 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。

## 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]

### 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**<br>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<br>**グレープフルーツ含有食品**<br>[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**<br>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**<br>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<br>**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**<br>[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**<br>シクロスポリン、キニジン、タクロリムス等<br>[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**<br>リオシグアト、グラニセトロン等<br>[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**<br>レパグリニド、ピオグリタゾン、モンテルカスト等<br>[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**<br>ジゴキシン等<br>[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**<br>メトホルミン、シスプラチン等<br>[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。 |

## 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。

### 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]

### 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 |

## 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。

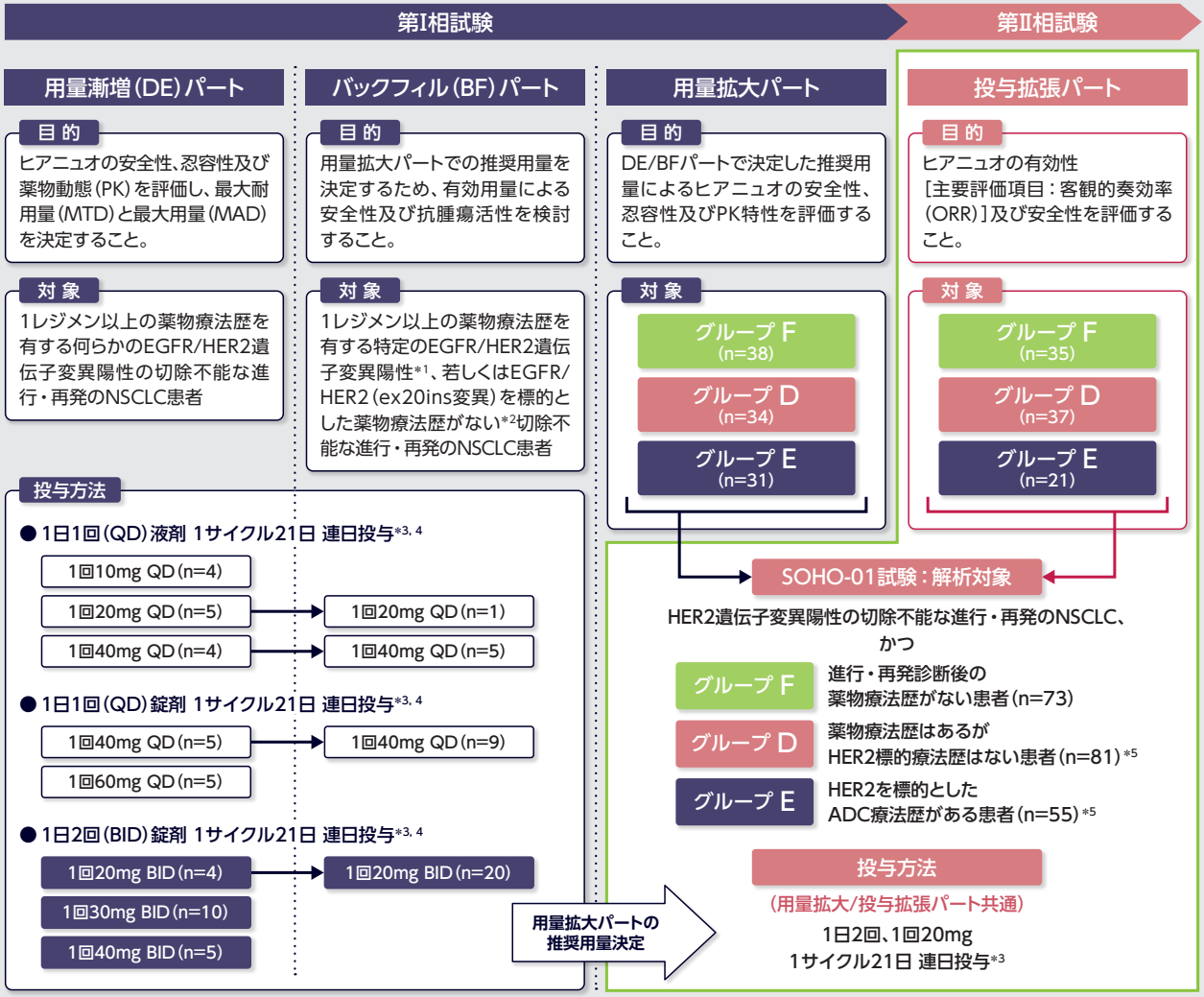
# 臨床成績

「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等は、p.6～11をご参照ください。

本剤は、一部承認外の効能又は効果、用法及び用量を含む臨床成績に基づいて評価され、承認されました。
本試験は用量探索試験（用量漸増/バックフィルパート）に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ますが、承認時評価資料のため掲載しています。

## （1）国際共同第I/II相試験（SOHO-01試験）（日本人を含む海外データ）[2, 3]：用量漸増・バックフィル・用量拡大（第I相）/投与拡張（第II相）パート

### 試験方法




*1：HER2遺伝子活性化変異（ex20ins変異を含む）、EGFR ex20ins変異、EGFR L858R若しくはエクソン19欠失変異（ex19del変異）、耐性二次変異（EGFR C797X、HER2 C805X変異）
*2：標的TKI療法及び、標準治療を利用できない、標準治療に不耐若しくは不適格、又は標準治療を拒否する患者を含む
*3：治験担当医師評価によるRECIST Ver.1.1に基づく病勢進行（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投与を継続
*4：BFパートでは、DE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を投与
*5：DE/BFパートにてヒアニュオ20mg1日2回投与を受け、グループD、Eの適格基準を満たした患者を含む

**<SOHO-01試験における非血液毒性（下痢など）発現時の用量調節及び投与中止ガイドライン：一般的な考慮事項>*6**
・Grade 1、2：変更なし
・持続性かつ耐え難い症状のGrade 2*7：Grade 1以下になるまで休薬後、医師判断により休薬前と同じ用量、又は1段階減量して投与再開*8
・Grade 3（1回目）：Grade 2以下になるまで休薬後、医師判断により休薬前と同じ用量、又は1段階減量して投与再開*8
・Grade 3（再発）：Grade 2以下になるまで休薬後、医師判断により1段階減量して投与再開*8又は投与中止
・Grade 4：投与中止

*6：間質性肺疾患/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）、眼毒性、QTc延長、不整脈、肝機能障害を除く
*7：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
*8：21日以内に十分回復しない場合は、投与中止

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）
3）Le X, et al.: N Engl J Med., 393, 1819-1832（2025）［COI：本研究はバイエルの資金により行われた。本論文の著者にバイエルより謝礼金、研究資金等を受領している者が含まれる。本論文の著者のうち7名はバイエルの社員である。］

**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。

**－投与拡張パート：試験概要－**

**目　　的：** 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、ヒアニュオ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)]

**試験方法：** 本試験は、第I相(First-in-Human試験)[DE/BFパート、用量拡大パート]及び第II相[投与拡張パート]で構成された。
用量拡大パートでは9つのグループ(A～G)に患者を組み入れ、DE/BFパートで決定した推奨用量(1日2回、1回20mg、連日経口投与)による抗腫瘍活性を予備的に評価し、以降は3つのグループ(F、D、E)について投与拡張パートとして試験を継続した。ヒアニュオは、21日を1サイクルとして連日経口投与し、治験担当医師評価によるRECIST Ver.1.1に基づく病勢進行(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投与を継続した。なお、DE/BFパートでヒアニュオを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めた。

**評価項目：** [主要評価項目]盲検下独立中央判定(BICR)評価によるRECIST Ver.1.1に基づく客観的奏効率(ORR)*1
[副次評価項目]BICR評価によるRECIST Ver.1.1に基づく病勢コントロール率(DCR)*2/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*1/DCR*2、
BICR評価及び治験担当医師評価によるRECIST Ver.1.1に基づく奏効期間(DOR)*3/無増悪生存期間(PFS)*4、
全生存期間(OS)*5　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*1　など
[安全性評価項目]重症度別の有害事象、重篤な有害事象　など

*1：最良総合効果として完全奏効(CR)又は部分奏効(PR)を達成した患者の割合として定義した。
*2：最良総合効果がCR、PR又は治験薬の初回投与日から12週間以上安定(SD)であった患者の割合と定義した。
*3：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。
*4：ヒアニュオ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。
*5：ヒアニュオ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。

**判定基準：** 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。

**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回ヒアニュオを投与されたすべての患者を、最大の解析対象集団(FAS)及び安全性解析対象集団(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又はヒアニュオ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、ヒアニュオ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。

**7. 用法及び用量に関連する注意**(抜粋)
**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ALT若しくは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倍以上 | 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。<br>・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。<br>・初発の場合は、同じ用量又は1段階減量して再開できる。<br>・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。

## 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

## 患者背景

| | | グループF (n=73) |
|---|---|---|
| 性別、n(%) | 男性 | 27(37.0) |
| | 女性 | 46(63.0) |
| 年齢 | 平均値[SD]、歳 | 63.0[12.2] |
| | 中央値[範囲]、歳 | 65.0[31-82] |
| | 18～64歳、n(%) | 35(47.9) |
| | 65～84歳、n(%) | 38(52.1) |
| | 85歳以上、n(%) | 0 |
| 人種、n(%) | アジア人 | 51(69.9) |
| | 白人 | 19(26.0) |
| | 黒人 | 0 |
| | 不明 | 3(4.1) |
| 地域、n(%) | アジア | 49(67.1) |
| | 西ヨーロッパ、イスラエル | 24(32.9) |
| | 北米 | 0 |
| | 南米 | 0 |
| 喫煙歴、n(%) | なし | 57(78.1) |
| | 過去にあり | 15(20.5) |
| | 喫煙中 | 1(1.4) |
| 直近の進行・再発から試験治療開始までの期間 | 例数、n | 22 |
| | 平均値[SD]、月 | 2.0[2.3] |
| | 中央値[範囲]、月 | 1.0[0-11] |
| | 不明、n | 51 |
| 初回診断から試験治療開始までの期間*1 | 平均値[SD]、月 | 7.4[15.6] |
| | 中央値[範囲]、月 | 1.5[0-76] |
| ECOG PS、n(%) | 0 | 18(24.7) |
| | 1 | 54(74.0) |
| | 2 | 1(1.4) |

| | | グループF (n=73) |
|---|---|---|
| 脳転移*2、n(%) | なし | 64(87.7) |
| | あり | 9(12.3) |
| 薬物療法による前治療レジメン数*3、n(%) | 0 | 67(91.8) |
| | 1 | 4(5.5) |
| | 2 | 1(1.4) |
| | ≧3 | 1(1.4) |
| NSCLC組織型*4、n(%) | 腺癌 NOS | 68(93.2) |
| | 混合型腺癌 | 2(2.7) |
| | 扁平上皮癌 NOS | 1(1.4) |
| | 扁平上皮癌 | 1(1.4) |
| | 粘液産生充実型腺癌 | 1(1.4) |
| 試験開始時の病期、n(%) | Stage ⅢA | 0 |
| | Stage ⅢB | 3(4.1) |
| | Stage ⅢC | 1(1.4) |
| | Stage ⅣA | 32(43.8) |
| | Stage ⅣB | 29(39.7) |
| | 不明 | 8(11.0) |
| HER2遺伝子変異*5、n(%) | Y772_A775dup (YVMA)変異 | 57(78.1) |
| | その他のex20ins変異 | 10(13.7) |
| | 点突然変異 | 2(2.7) |
| | その他 | 4(5.5) |
| 初回治療を受けた試験パート、n(%) | 用量拡大パート | 38(51.2) |
| | 投与拡張パート | 35(47.9) |

SD：標準偏差

*1：初回診断の日及び/又は月が欠損している場合は、それぞれ1日及び/又は1月と補完した。

*2：ベースライン時で脳転移ありとは、治験担当医師評価に基づき脳に標的病変及び/又は非標的病変を有することを指す。

*3：6例が術前/術後補助薬物療法を施行しており、そのうち5例は治験実施計画書に従い治験薬初回投与の12ヵ月以上前に完了していた。1例は完了が治験薬初回投与前12ヵ月未満であり、逸脱として記録された。

*4：医学的判断に基づく腺癌の分類：腺房型腺癌、腺房細胞癌、混合型腺癌、腺癌 NOS、細気管支腺癌、乳頭型腺癌 NOS、粘液産生充実型腺癌

*5：その他には、Y772_A775dup変異、点突然変異、その他のex20ins変異のいずれにも分類できない患者が含まれた。

## 盲検下独立中央判定（BICR）評価による客観的奏効率（ORR）［主要評価項目］

### 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（範囲：0-13）】（主要解析時）

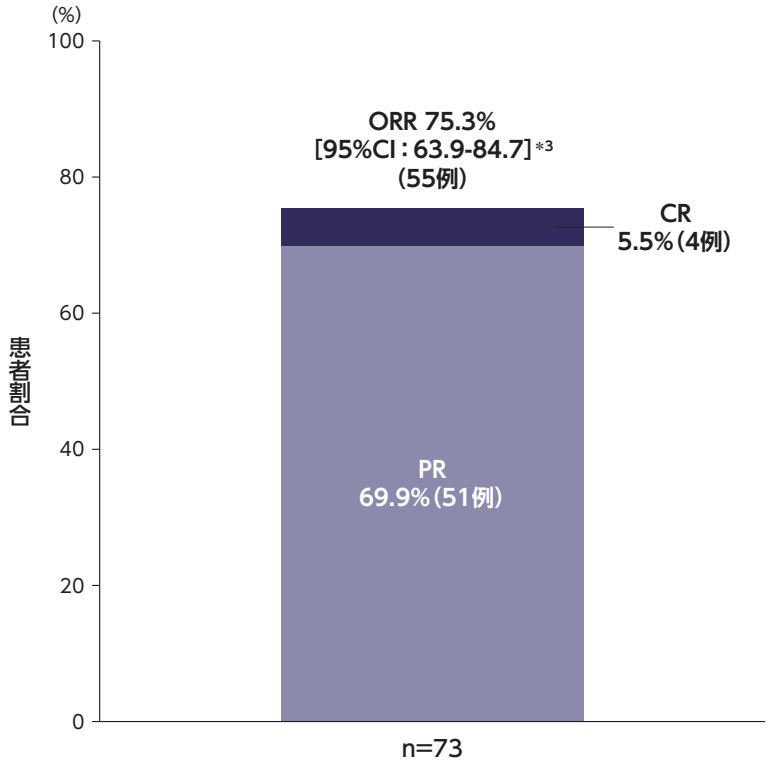
FAS（73例）におけるBICR評価によるRECIST Ver.1.1に基づくORRは67.1%（49/73例）［95%CI：55.1-77.7］*1であり、最良総合効果は、CR：2例（2.7%）、PR：47例（64.4%）、SD：18例（24.7%）、PD：3例（4.1%）、NE：1例（1.4%）、NA*2：2例（2.7%）でした。

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。

### 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（範囲：0-20）】（追加解析時）

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］*3でした。

### ORR及び最良総合効果（BICR評価、FAS）




| | 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*4 | 2（2.7） |
| ［主要評価項目］ | |
| ORR、n（%）［95%CI］*3 | 55（75.3）［63.9-84.7］ |

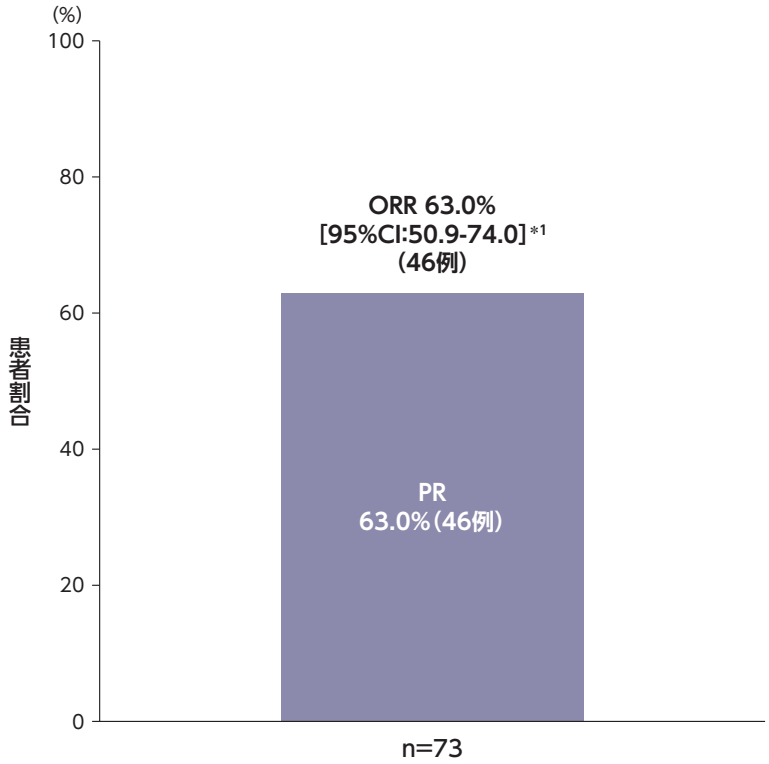
RECIST Ver.1.1に基づく判定（BICR評価）
CR：完全奏効、PR：部分奏効、SD：安定、PD：病勢進行、NE：評価不能、NA：該当なし
*3：Clopper-Pearson法
*4：ベースライン後の腫瘍評価が行われていないが、疾患の再評価が行われる前に治験薬関連の毒性、死亡、又は臨床的判断によるPDを理由に試験を中止したため、評価可能（非奏効者とみなす）と判断された患者。

## 治験担当医師評価によるORR［副次評価項目］

### 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（範囲：0-20）】（追加解析時）

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]でした。

### ORR及び最良総合効果（治験担当医師評価、FAS）




| | グループF (n=73) |
|---|---|
| 最良総合効果、n（%） | |
| CR | 0 |
| PR | 46（63.0） |
| SD | 16（21.9） |
| PD | 9（12.3） |
| NE | 0 |
| NA[*2] | 2（2.7） |
| ［副次評価項目］ | |
| ORR、n（%）［95%CI］[*1] | 46（63.0）［50.9-74.0］ |

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病勢コントロール率（DCR）［副次評価項目］

### 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（範囲：0-20）】（追加解析時）

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］[*3]、治験担当医師評価によるDCRは82.2%（60/73例）［95%CI：71.5-90.2］[*3]でした。

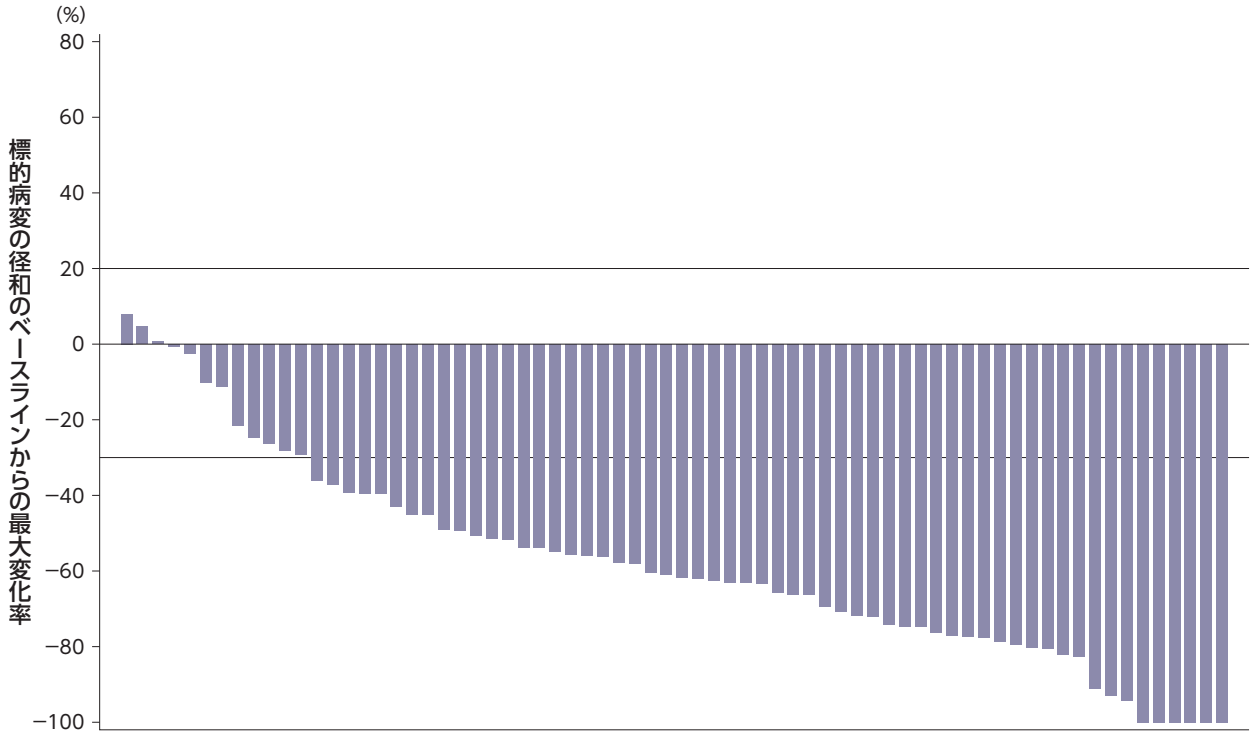
RECIST Ver.1.1に基づく判定（BICR評価及び治験担当医師評価）
*3：Clopper-Pearson法

## BICR評価による標的病変のベースラインからの縮小率［副次評価項目］

### 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（範囲：0-20）】（追加解析時）

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%以上縮小しました。

### 標的病変の径和のベースラインからの最大変化率のWaterfallプロット*



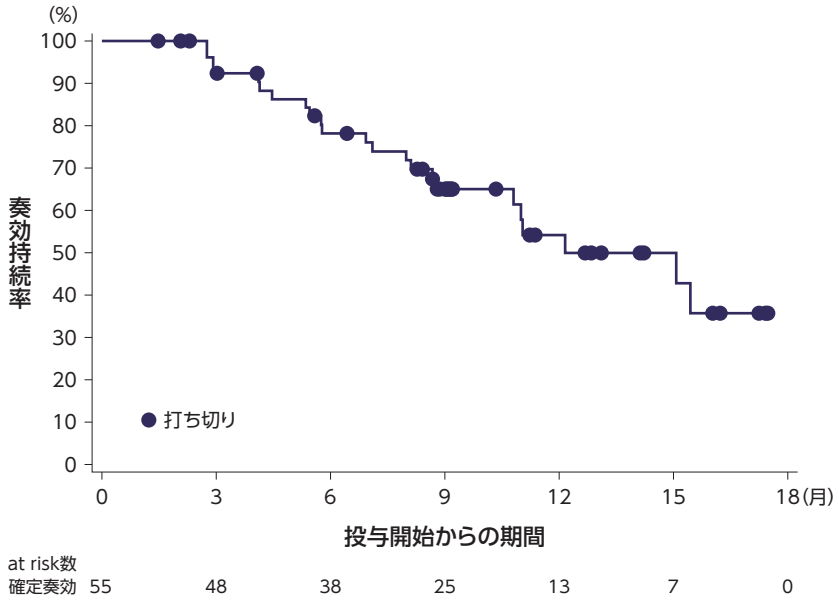

RECIST Ver.1.1に基づく判定（BICR評価）
*：BICR評価が行われた73例のうち、標的病変の径和のベースラインからの変化率の測定値がない3例を除いた70例

## BICR評価及び治験担当医師評価による奏効期間（DOR）［副次評価項目］

### 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（範囲：0-20）】（追加解析時）

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］でした（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］でした。

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

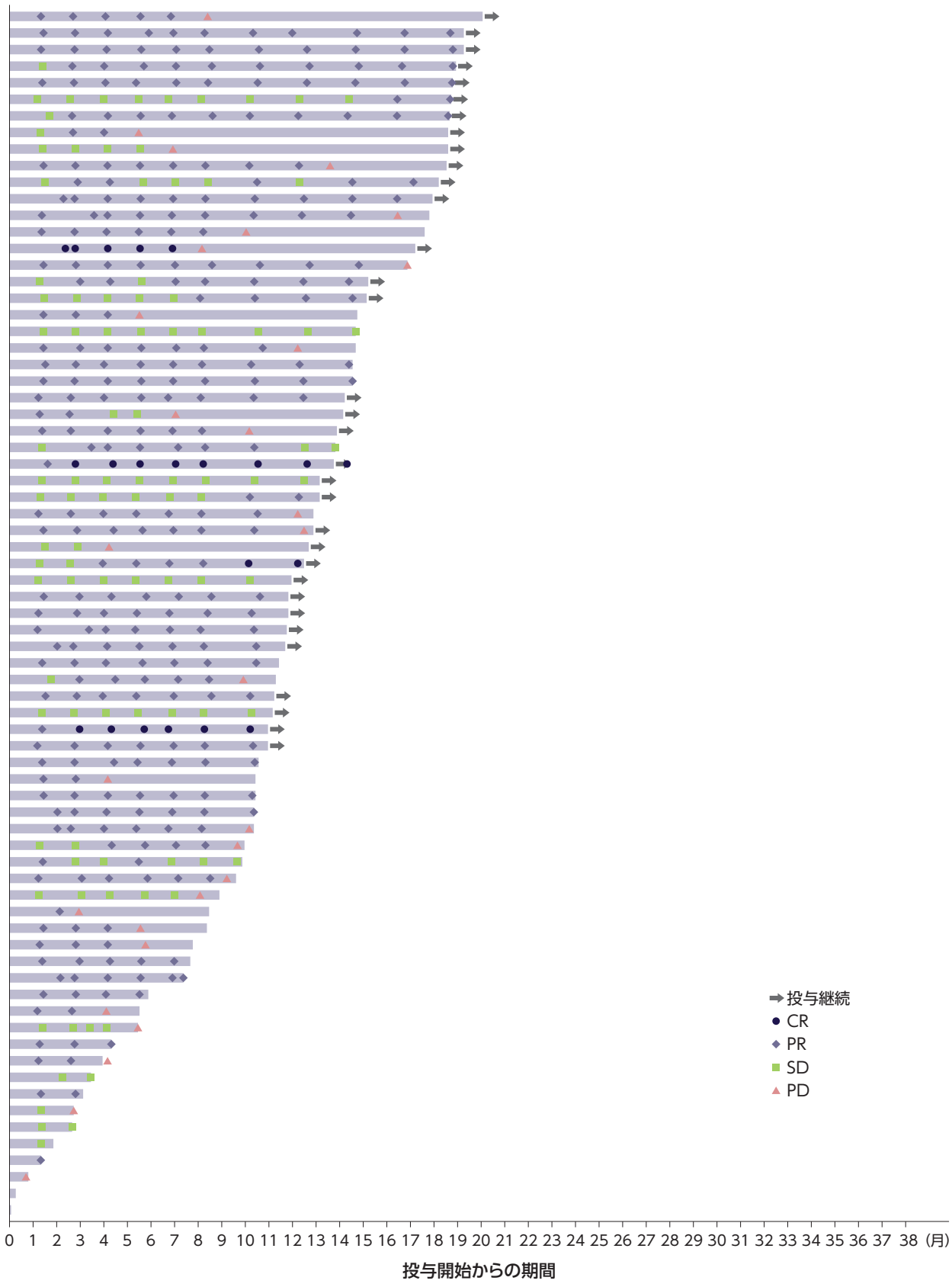



| | グループF (n=73) |
|---|---|
| 確定奏効 | 55例 |
| イベント発生（死亡/初回増悪） | 23例（1例/22例） |
| DOR中央値［95%CI］ | 12.2ヵ月［8.8-推定不能］ |
| 6ヵ月奏効持続率［95%CI］ | 78.2%［66.7-89.6］ |
| 12ヵ月奏効持続率［95%CI］ | 54.2%［38.3-70.0］ |

RECIST Ver.1.1に基づく判定（BICR評価）

FAS（73例）におけるDORのSwimmerプロットは以下のとおりでした。

## 治療期間及び全体の奏効に関するSwimmerプロット（BICR評価、FAS）




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］でした。

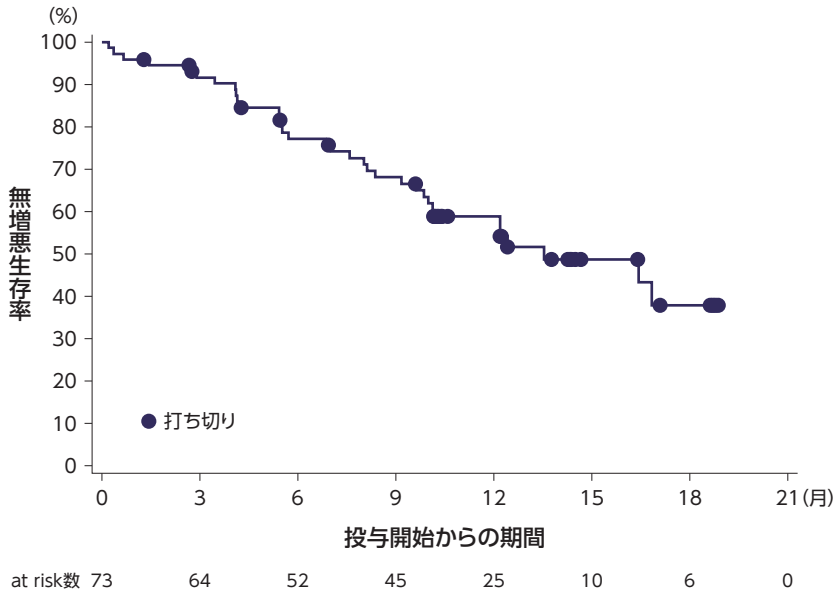
# 臨床成績 グループF

## BICR評価及び治験担当医師評価による無増悪生存期間（PFS）［副次評価項目］

### 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（範囲：0-20）】（追加解析時）

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］でした。

### PFSのKaplan-Meier曲線（BICR評価、FAS）




| | グループF (n=73) |
|---|---|
| イベント発生（死亡/初回増悪） | 34例（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）

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］でした。

## 全生存期間（OS）［副次評価項目］

### 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（範囲：0-20）】（追加解析時）

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りませんでした。
OS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］でした。

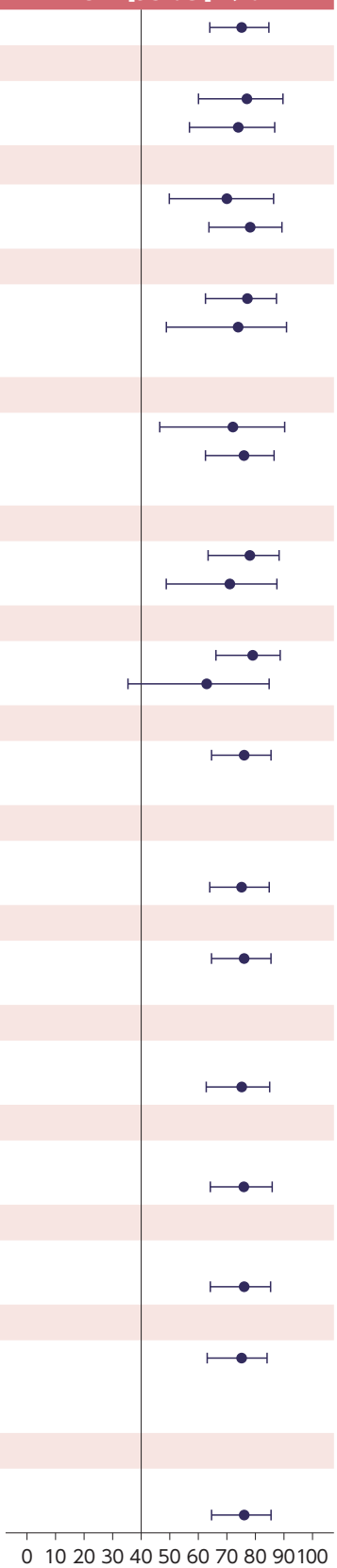
## BICR評価によるORR［主要評価項目のサブグループ解析］

### 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（範囲：0-20）】（追加解析時）

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した。

### 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、% | 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 | — | |
| 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 | — | |
| 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］ | |




*1：Clopper-Pearson法
*2：10例未満のため、ORR［95%CI］は削除

BICR評価によるHER2遺伝子変異別のORRは事後解析ですが、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ます。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ます。

## BICR評価によるHER2遺伝子変異別のORR［その他の評価項目、サブグループ解析］

### 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（範囲：0-20）】（追加解析時）

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でした。
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でした。

### 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。
※：p.59の「－参考－NSCLCにおけるHER2遺伝子変異について」を適宜参照すること。

日本人集団のサブグループ解析は事後解析ですが、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ます。

## 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］

### データカットオフ：2025年3月28日（主要解析時）

日本人集団における主な有効性の結果は以下のとおりでした。

### 日本人集団におけるORR、DCR、DOR、PFS（BICR評価）及びOS

| | グループF：日本人集団<br>(n=6) |
|---|---|
| ORR | 4/6例 |
| DCR | 5/6例 |
| 最良総合効果<br>CR<br>PR<br>SD<br>PD<br>NE | <br>1/6例<br>3/6例<br>1/6例<br>1/6例<br>0/6例 |
| 標的病変のベースラインからの縮小が70%以上 | 2/6例 |
| DOR中央値、月（n=4）* | 未到達 |
| PFS中央値、月 | 未到達 |
| OS中央値、月 | 未到達 |

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

### ー全体集団(SAF)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(範囲:0-20)】(追加解析時)

- 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%)、貧血25例(34.2%)などでした。
- 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%)でした。
- 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%)でした。なお、いずれも治験担当医師によりヒアニュオとの"因果関係あり"と判断されました。
- 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(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(AST)増加、低カリウム血症及び食欲減退各2例(2.7%)でした。
- 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%)でした。
- 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%)でした。なお、心肺停止は治験担当医師によりヒアニュオとの"因果関係あり"と判断されました。
- 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%)などでした。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%)などでした。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した。

MedDRA Ver.28.1/NCI-CTCAE Ver.5.0

## 主な有害事象（全Gradeで発現割合が10%以上）

| グループF (n=73) | 全Grade | Grade 3又は4 |
|---|---|---|
| すべての有害事象、n(%) | 73(100) | 24(32.9) |
| 下痢 | 64(87.7) | 4(5.5) |
| 発疹 | 43(58.9) | 0 |
| 貧血 | 25(34.2) | 3(4.1) |
| 爪囲炎 | 21(28.8) | 1(1.4) |
| 低カリウム血症 | 20(27.4) | 6(8.2) |
| 口内炎 | 20(27.4) | 0 |
| リパーゼ増加 | 17(23.3) | 2(2.7) |
| ALT増加 | 16(21.9) | 3(4.1) |
| 嘔吐 | 15(20.5) | 5(6.8) |
| AST増加 | 14(19.2) | 2(2.7) |
| 体重減少 | 13(17.8) | 0 |
| 血中クレアチニン増加 | 12(16.4) | 0 |
| 咳嗽 | 12(16.4) | 0 |
| 口腔内潰瘍形成 | 12(16.4) | 0 |
| 悪心 | 11(15.1) | 2(2.7) |
| アミラーゼ増加 | 11(15.1) | 0 |
| そう痒症 | 10(13.7) | 0 |
| 高トリグリセリド血症 | 10(13.7) | 0 |
| 食欲減退 | 9(12.3) | 1(1.4) |
| 皮膚乾燥 | 9(12.3) | 0 |
| 低アルブミン血症 | 9(12.3) | 0 |
| 脱毛症 | 9(12.3) | 0 |
| 上気道感染症 | 8(11.0) | 1(1.4) |
| 無力症 | 8(11.0) | 1(1.4) |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 8(11.0) | 1(1.4) |
| 低カルシウム血症 | 8(11.0) | 0 |

MedDRA Ver.28.1/NCI-CTCAE Ver.5.0

## 主な副作用（全Gradeで発現割合が10%以上）

| グループF (n=73) | 全Grade | Grade 3又は4 |
|---|---|---|
| すべての副作用、n(%) | 71(97.3) | 17(23.3) |
| 下痢 | 62(84.9) | 4(5.5) |
| 発疹 | 41(56.2) | 0 |
| 爪囲炎 | 20(27.4) | 1(1.4) |
| 口内炎 | 20(27.4) | 0 |
| 貧血 | 19(26.0) | 1(1.4) |
| 低カリウム血症 | 14(19.2) | 4(5.5) |
| リパーゼ増加 | 14(19.2) | 2(2.7) |
| ALT増加 | 14(19.2) | 2(2.7) |
| 嘔吐 | 13(17.8) | 5(6.8) |
| AST増加 | 12(16.4) | 2(2.7) |
| 口腔内潰瘍形成 | 12(16.4) | 0 |
| 体重減少 | 11(15.1) | 0 |
| そう痒症 | 10(13.7) | 0 |
| 食欲減退 | 9(12.3) | 1(1.4) |
| アミラーゼ増加 | 9(12.3) | 0 |
| 血中クレアチニン増加 | 9(12.3) | 0 |
| 脱毛症 | 9(12.3) | 0 |
| 悪心 | 8(11.0) | 2(2.7) |
| 皮膚乾燥 | 8(11.0) | 0 |

MedDRA Ver.28.1/NCI-CTCAE Ver.5.0

# 臨床成績 グループF

## −日本人集団(SAF)−
## データカットオフ:2025年8月7日(追加解析時)

- 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%)などでした。
- 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%)でした。
- 投与中止に至った有害事象は認められませんでした。
- 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%)でした。
- 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%)でした。
- 死亡に至った有害事象は認められませんでした。
- 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%)などでした。Grade 3又は4の副作用は2例(33.3%)で認められ、その内訳は下痢、嘔吐及び食欲減退各1例(16.7%)でした。なお、Grade 5(死亡)の副作用は認められませんでした。

MedDRA Ver.28.0/NCI-CTCAE Ver.5.0

## 主な有害事象
## (全Gradeで2例以上、又はGrade 3、4で1例以上)

| グループF:日本人集団 (n=6) | 全Grade | Grade 3 | Grade 4 |
|---|---|---|---|
| すべての有害事象、n(%) | 6(100) | 2(33.3) | 0 |
| 下痢 | 6(100) | 1(16.7) | 0 |
| 爪囲炎 | 4(66.7) | 0 | 0 |
| 口内炎 | 4(66.7) | 0 | 0 |
| 悪心 | 3(50.0) | 0 | 0 |
| 発疹 | 3(50.0) | 0 | 0 |
| 皮膚乾燥 | 3(50.0) | 0 | 0 |
| 嘔吐 | 2(33.3) | 1(16.7) | 0 |
| 貧血 | 2(33.3) | 1(16.7) | 0 |
| 体重減少 | 2(33.3) | 0 | 0 |
| 味覚不全 | 2(33.3) | 0 | 0 |
| 脱毛症 | 2(33.3) | 0 | 0 |
| 口内乾燥 | 2(33.3) | 0 | 0 |
| 食欲減退 | 1(16.7) | 1(16.7) | 0 |
| 十二指腸閉塞 | 1(16.7) | 1(16.7) | 0 |
| 呼吸困難 | 1(16.7) | 1(16.7) | 0 |
| ECOG パフォーマンス ステータス悪化 | 1(16.7) | 1(16.7) | 0 |

MedDRA Ver.28.0/NCI-CTCAE Ver.5.0

## 主な副作用
## (全Gradeで2例以上、又はGrade 3、4で1例以上)

| グループF:日本人集団 (n=6) | 全Grade | Grade 3 | Grade 4 |
|---|---|---|---|
| すべての副作用、n(%) | 6(100) | 2(33.3) | 0 |
| 下痢 | 6(100) | 1(16.7) | 0 |
| 爪囲炎 | 4(66.7) | 0 | 0 |
| 口内炎 | 3(50.0) | 0 | 0 |
| 発疹 | 3(50.0) | 0 | 0 |
| 嘔吐 | 2(33.3) | 1(16.7) | 0 |
| 悪心 | 2(33.3) | 0 | 0 |
| 皮膚乾燥 | 2(33.3) | 0 | 0 |
| 味覚不全 | 2(33.3) | 0 | 0 |
| 口内乾燥 | 2(33.3) | 0 | 0 |
| 体重減少 | 2(33.3) | 0 | 0 |
| 脱毛症 | 2(33.3) | 0 | 0 |
| 食欲減退 | 1(16.7) | 1(16.7) | 0 |

MedDRA Ver.28.0/NCI-CTCAE Ver.5.0

## 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

## 患者背景

| | | グループD (n=81) |
|---|---|---|
| 性別、n(%) | 男性 | 31(38.3) |
| | 女性 | 50(61.7) |
| 年齢 | 平均値[SD]、歳 | 58.8[11.2] |
| | 中央値[範囲]、歳 | 60.0[29-82] |
| | 18～64歳、n(%) | 55(67.9) |
| | 65～84歳、n(%) | 26(32.1) |
| | 85歳以上、n(%) | 0 |
| 人種、n(%) | アジア人 | 57(70.4) |
| | 白人 | 18(22.2) |
| | 黒人 | 1(1.2) |
| | 不明 | 5(6.2) |
| 地域、n(%) | アジア | 57(70.4) |
| | 西ヨーロッパ、イスラエル | 23(28.4) |
| | 北米 | 1(1.2) |
| | 南米 | 0 |
| 喫煙歴、n(%) | なし | 50(61.7) |
| | 過去にあり | 27(33.3) |
| | 喫煙中 | 4(4.9) |
| 直近の進行・再発から試験治療開始までの期間 | 例数、n | 70 |
| | 平均値[SD]、月 | 1.9[2.3] |
| | 中央値[範囲]、月 | 1.2[0-14] |
| | 不明、n | 11 |
| 初回診断から試験治療開始までの期間*1 | 平均値[SD]、月 | 20.2[19.6] |
| | 中央値[範囲]、月 | 13.2[2-110] |
| ECOG PS、n(%) | 0 | 31(38.3) |
| | 1 | 50(61.7) |
| | 2 | 0 |

| | | グループD (n=81) |
|---|---|---|
| 脳転移*2、n(%) | なし | 63(77.8) |
| | あり | 18(22.2) |
| 薬物療法による前治療レジメン数、n(%) | 0 | 0 |
| | 1 | 46(56.8) |
| | 2 | 16(19.8) |
| | ≧3 | 19(23.5) |
| NSCLC組織型*3、n(%) | 腺癌 NOS | 72(88.9) |
| | 混合型腺癌 | 3(3.7) |
| | 扁平上皮癌 NOS | 3(3.7) |
| | 細気管支腺癌 | 2(2.5) |
| | 非角化型扁平上皮癌(小細胞性) | 1(1.2) |
| 試験開始時の病期、n(%) | Stage ⅢA | 0 |
| | Stage ⅢB | 0 |
| | Stage ⅢC | 0 |
| | Stage ⅣA | 22(27.2) |
| | Stage ⅣB | 52(64.2) |
| | 不明 | 7(8.6) |
| HER2遺伝子変異*4、n(%) | Y772_A775dup(YVMA)変異 | 49(60.5) |
| | その他のex20ins変異 | 19(23.5) |
| | 点突然変異 | 12(14.8) |
| | その他 | 1(1.2) |
| 初回治療を受けた試験パート、n(%) | DEパート | 1(1.2) |
| | BFパート | 9(11.1) |
| | 用量拡大パート | 34(42.0) |
| | 投与拡張パート | 37(45.7) |

SD：標準偏差
*1：初回診断の日及び/又は月が欠損している場合は、それぞれ1日及び/又は1月と補完した。
*2：ベースライン時で脳転移ありとは、治験担当医師評価に基づき脳に標的病変及び/又は非標的病変を有することを指す。
*3：医学的判断に基づく腺癌の分類：腺房型腺癌、腺房細胞癌、混合型腺癌、腺癌 NOS、細気管支腺癌、乳頭型腺癌 NOS、粘液産生充実型腺癌
*4：その他には、Y772_A775dup変異、点突然変異、その他のex20ins変異のいずれにも分類できない患者が含まれた。

## 盲検下独立中央判定（BICR）評価による客観的奏効率（ORR）［主要評価項目］

### 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（範囲：1-30）】（主要解析時）

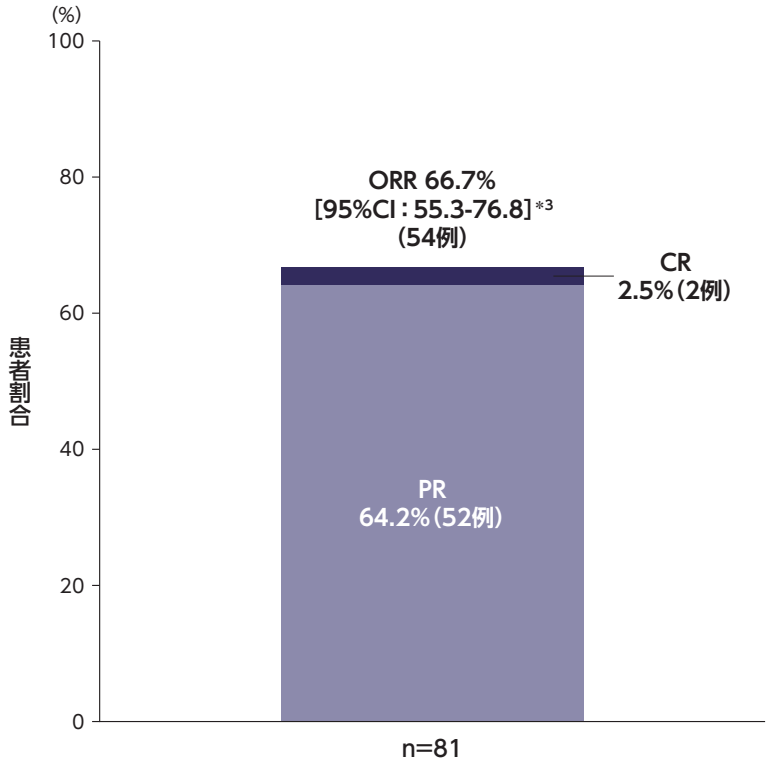
FAS（81例）におけるBICR評価によるRECIST Ver.1.1に基づくORRは64.2%（52/81例）［95%CI：52.8-74.6］*1であり、最良総合効果は、CR：2例（2.5%）、PR：50例（61.7%）、SD：20例（24.7%）、PD：6例（7.4%）、NE：3例（3.7%）、NA*2：0例でした。

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。

### 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（範囲：1-37）】（追加解析時）

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］*3でした。

### ORR及び最良総合効果（BICR評価、FAS）




| | 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*4 | 0 |
| ［主要評価項目］ | |
| ORR、n（%）［95%CI］*3 | 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
*3：Clopper-Pearson法
*4：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。

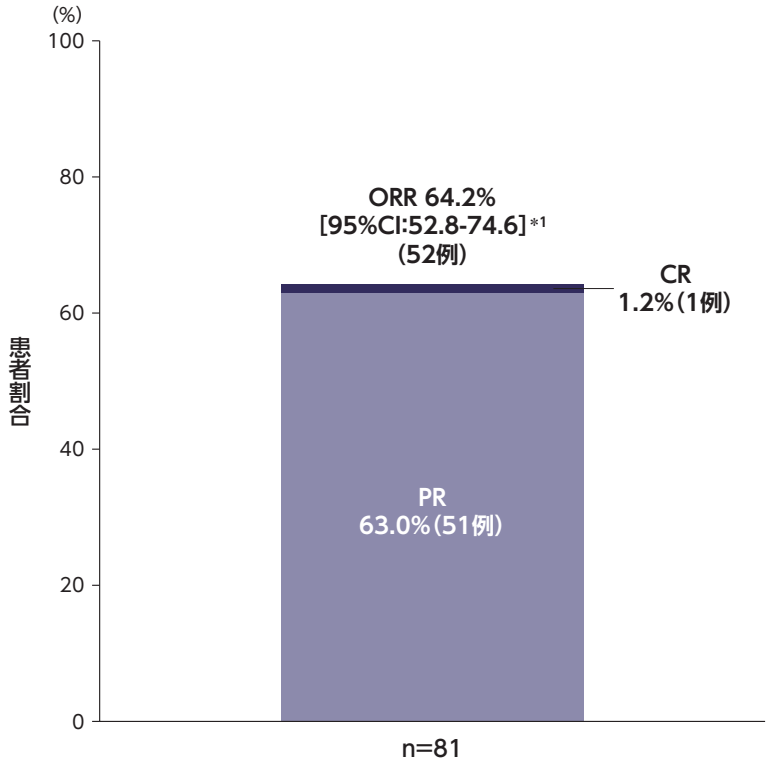
# 臨床成績 グループD

## 治験担当医師評価によるORR［副次評価項目］

### 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（範囲：1-37）】（追加解析時）

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]でした。

### ORR及び最良総合効果（治験担当医師評価、FAS）




| | グループD（n=81） |
|---|---|
| 最良総合効果、n（%） | |
| CR | 1（1.2） |
| PR | 51（63.0） |
| SD | 18（22.2） |
| PD | 10（12.3） |
| NE | 1（1.2） |
| NA[*2] | 0 |
| ［副次評価項目］ | |
| ORR、n（%）［95%CI］[*1] | 52（64.2）［52.8-74.6］ |

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病勢コントロール率（DCR）［副次評価項目］

### 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（範囲：1-37）】（追加解析時）

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］[*3]、治験担当医師評価によるDCRは84.0%（68/81例）［95%CI：74.1-91.2］[*3]でした。

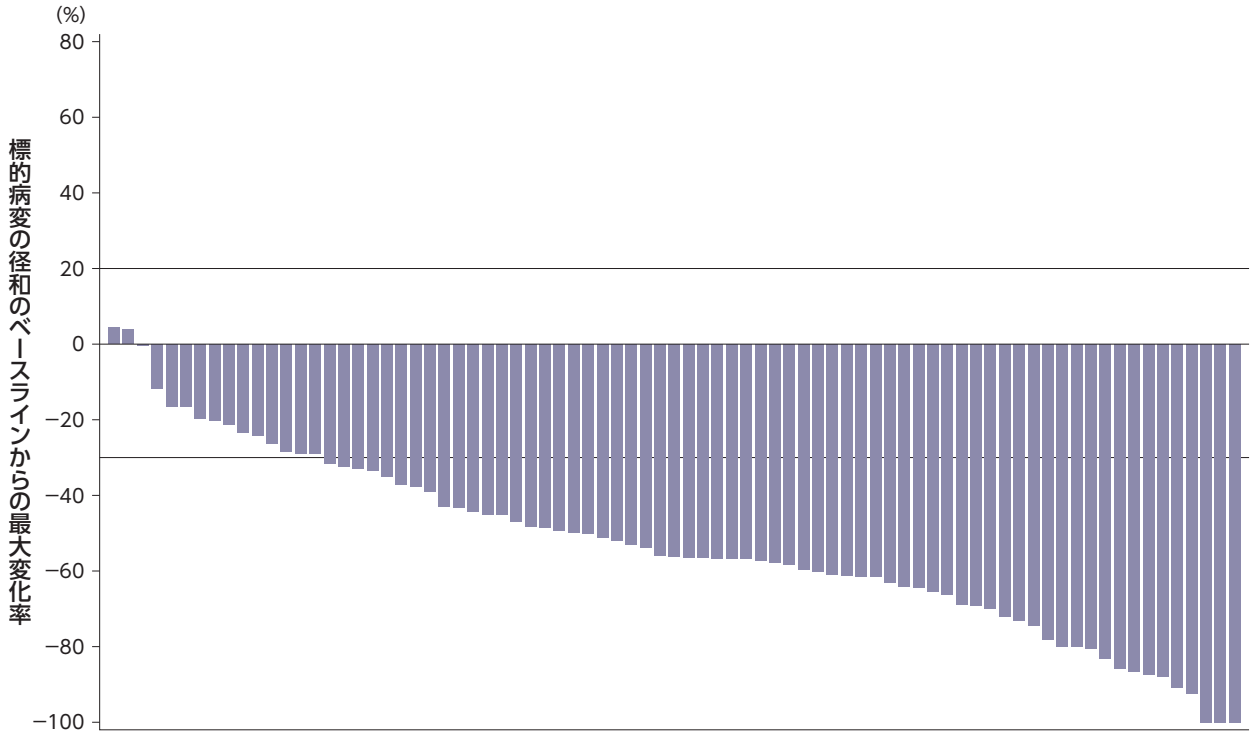
RECIST Ver.1.1に基づく判定（BICR評価及び治験担当医師評価）
*3：Clopper-Pearson法

## BICR評価による標的病変のベースラインからの縮小率［副次評価項目］

### 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（範囲：1-37）】（追加解析時）

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%以上縮小しました。

### 標的病変の径和のベースラインからの最大変化率のWaterfallプロット*



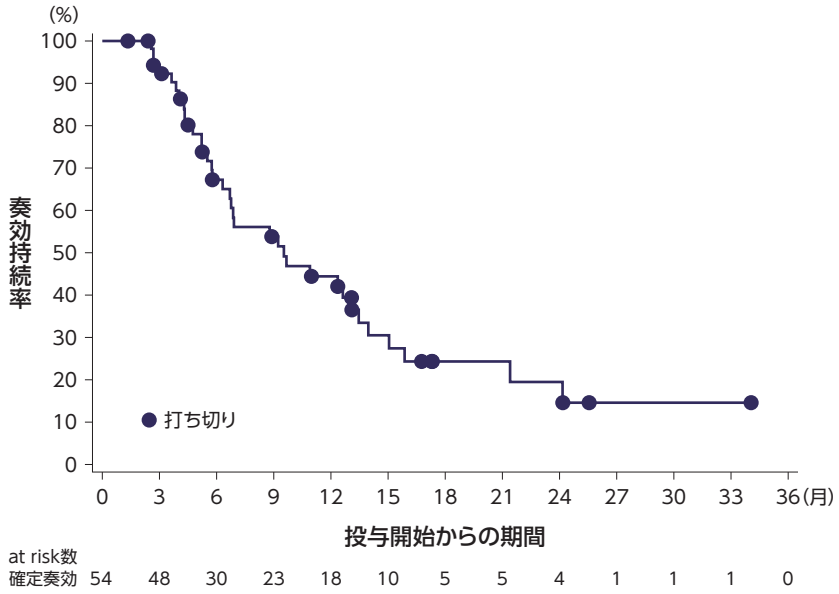

RECIST Ver.1.1に基づく判定（BICR評価）
*：BICR評価が行われた81例のうち、標的病変の径和のベースラインからの変化率の測定値がない2例を除いた79例

## BICR評価及び治験担当医師評価による奏効期間（DOR）［副次評価項目］

### 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（範囲：1-37）】（追加解析時）

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］でした（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］でした。

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

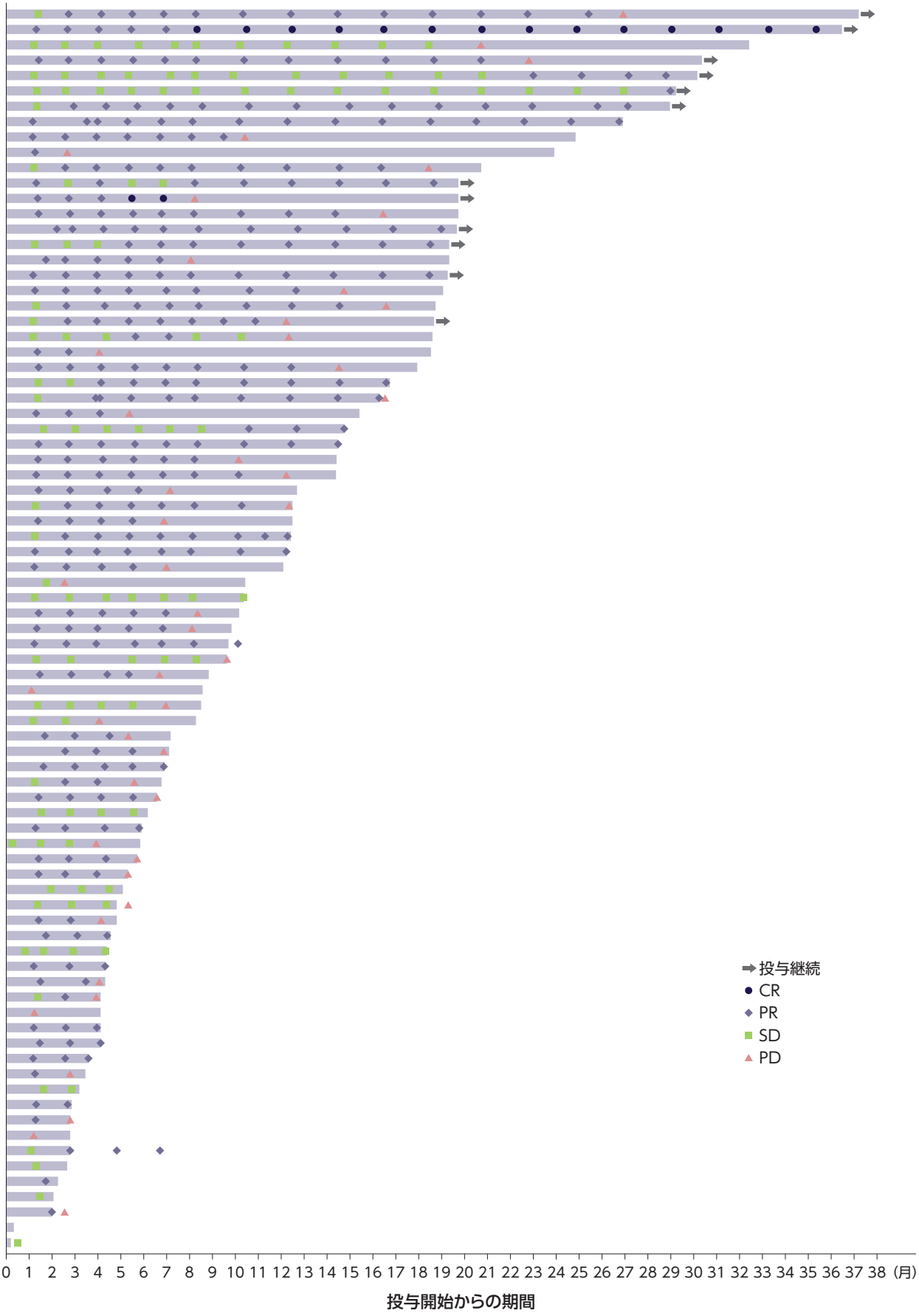



| | グループD（n=81） |
|---|---|
| 確定奏効 | 54例 |
| イベント発生（死亡/初回増悪） | 35例（3例/32例） |
| DOR中央値［95%CI］ | 9.5ヵ月［6.3-13.5］ |
| 6ヵ月奏効持続率［95%CI］ | 67.3%［54.0-80.5］ |
| 12ヵ月奏効持続率［95%CI］ | 44.4%［30.0-58.9］ |

RECIST Ver.1.1に基づく判定（BICR評価）

FAS（81例）におけるDORのSwimmerプロットは以下のとおりでした。

## 治療期間及び全体の奏効に関するSwimmerプロット（BICR評価、FAS）



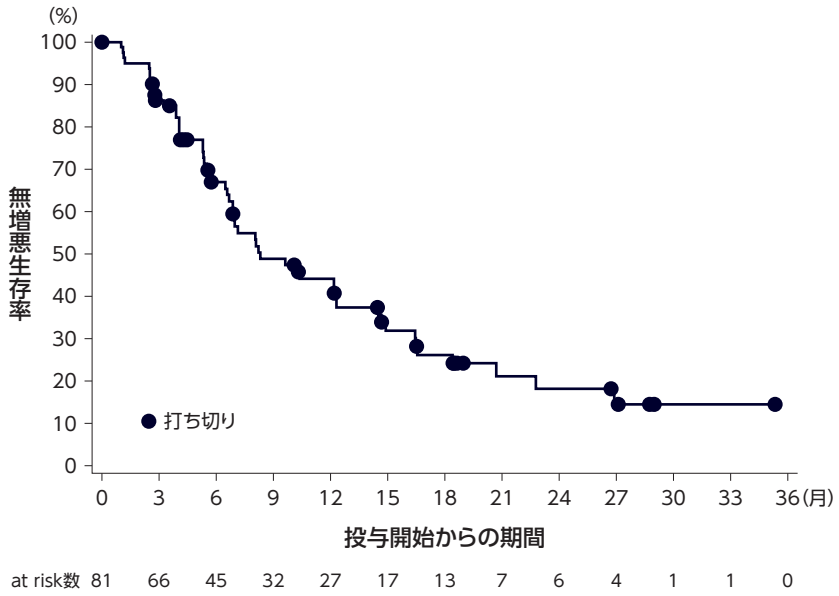

治験担当医師評価による確定奏効例（52例）において、DORの中央値は7.4ヵ月［95%CI：5.5-12.2］でした。

## BICR評価及び治験担当医師評価による無増悪生存期間（PFS）[副次評価項目]

### 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（範囲：1-37）】（追加解析時）

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]でした。

### PFSのKaplan-Meier曲線（BICR評価、FAS）




RECIST Ver.1.1に基づく判定（BICR評価）

| | グループD (n=81) |
|---|---|
| イベント発生 (死亡/初回増悪) | 54例 (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] |

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]でした。

## 全生存期間（OS）[副次評価項目]

### 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（範囲：1-37）】（追加解析時）

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りませんでした。
OS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]でした。

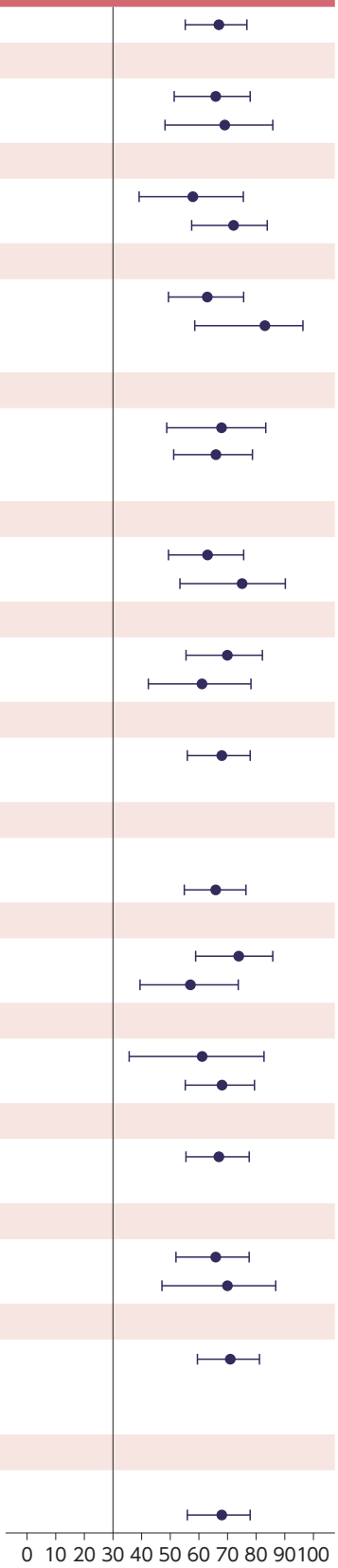
## BICR評価によるORR［主要評価項目のサブグループ解析］

### 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（範囲：1-37）】（追加解析時）

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した。

### 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、% | 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］ | |




*1：Clopper-Pearson法
*2：10例未満のため、ORR［95%CI］は削除

BICR評価によるHER2遺伝子変異別のORRは事後解析ですが、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ます。
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ます。

## BICR評価によるHER2遺伝子変異別のORR［その他の評価項目、サブグループ解析］

### 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（範囲：1-37）】（追加解析時）

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でした。
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でした。

### 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 | – |
| | L755P | 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。
※：p.59の「参考－NSCLCにおけるHER2遺伝子変異について」を適宜参照すること。

日本人集団のサブグループ解析は事後解析ですが、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ます。

## 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］

### データカットオフ：2025年3月28日（主要解析時）

日本人集団における主な有効性の結果は以下のとおりでした。

### 日本人集団におけるORR、DCR、DOR、PFS（BICR評価）及びOS

| | グループD：日本人集団<br>（n=9） |
|---|---|
| ORR | 6/9例 |
| DCR | 8/9例 |
| 最良総合効果<br>CR<br>PR<br>SD<br>PD<br>NE | <br>0/9例<br>6/9例<br>2/9例<br>0/9例<br>1/9例 |
| 標的病変のベースラインからの縮小が70%以上 | 2/9例 |
| DOR中央値、月（n=6）* | 12.6［95%CI：4.3-推定不能］ |
| PFS中央値、月 | 8.3［95%CI：3.2-推定不能］ |
| OS中央値、月 | 27.3［95%CI：3.2-推定不能］ |

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

### ―全体集団(SAF)―
### 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(範囲:1-37)】(追加解析時)

- 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%)、爪囲炎24例(29.6%)などでした。
- 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%)でした。
- 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%)でした。なお、いずれも治験担当医師によりヒアニュオとの"因果関係あり"と判断されました。
- 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%)でした。
- 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%)でした。
- 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%)、呼吸困難1例(1.2%)でした。なお、いずれもヒアニュオとの"因果関係なし"と判断されました。
- 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%)などでした。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%)などでした。なお、Grade 5(死亡)の副作用は認められませんでした。

MedDRA Ver.28.1/NCI-CTCAE Ver.5.0

## 主な有害事象（全Gradeで発現割合が10%以上）

| グループD (n=81) | 全Grade | Grade 3又は4 |
|---|---|---|
| すべての有害事象、n(%) | 81(100) | 38(46.9) |
| 下痢 | 70(86.4) | 19(23.5) |
| 発疹 | 43(53.1) | 1(1.2) |
| 爪囲炎 | 24(29.6) | 1(1.2) |
| 貧血 | 23(28.4) | 2(2.5) |
| 低カリウム血症 | 22(27.2) | 10(12.3) |
| 体重減少 | 21(25.9) | 1(1.2) |
| 悪心 | 20(24.7) | 2(2.5) |
| そう痒症 | 18(22.2) | 2(2.5) |
| 食欲減退 | 17(21.0) | 3(3.7) |
| 嘔吐 | 17(21.0) | 3(3.7) |
| AST増加 | 17(21.0) | 2(2.5) |
| ALT増加 | 16(19.8) | 2(2.5) |
| リパーゼ増加 | 16(19.8) | 1(1.2) |
| アミラーゼ増加 | 16(19.8) | 0 |
| 皮膚乾燥 | 16(19.8) | 0 |
| 口内炎 | 15(18.5) | 1(1.2) |
| 血中クレアチニン増加 | 13(16.0) | 1(1.2) |
| ざ瘡様皮膚炎 | 11(13.6) | 0 |
| 発熱 | 10(12.3) | 0 |

MedDRA Ver.28.1/NCI-CTCAE Ver.5.0

## 主な副作用（全Gradeで発現割合が10%以上）

| グループD (n=81) | 全Grade | Grade 3又は4 |
|---|---|---|
| すべての副作用、n(%) | 78(96.3) | 32(39.5) |
| 下痢 | 70(86.4) | 19(23.5) |
| 発疹 | 42(51.9) | 1(1.2) |
| 爪囲炎 | 23(28.4) | 1(1.2) |
| 悪心 | 17(21.0) | 2(2.5) |
| そう痒症 | 16(19.8) | 2(2.5) |
| 貧血 | 15(18.5) | 1(1.2) |
| 口内炎 | 15(18.5) | 1(1.2) |
| 体重減少 | 15(18.5) | 0 |
| 低カリウム血症 | 14(17.3) | 4(4.9) |
| 嘔吐 | 14(17.3) | 3(3.7) |
| AST増加 | 14(17.3) | 1(1.2) |
| 皮膚乾燥 | 14(17.3) | 0 |
| ALT増加 | 13(16.0) | 1(1.2) |
| 食欲減退 | 12(14.8) | 3(3.7) |
| アミラーゼ増加 | 12(14.8) | 0 |
| リパーゼ増加 | 11(13.6) | 0 |
| ざ瘡様皮膚炎 | 11(13.6) | 0 |
| 血中クレアチニン増加 | 9(11.1) | 1(1.2) |

MedDRA Ver.28.1/NCI-CTCAE Ver.5.0

# 臨床成績 グループD

## −日本人集団(SAF)−
## データカットオフ:2025年8月7日(追加解析時)

- 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%)などでした。
- 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%)でした。
- 投与中止に至った有害事象は認められませんでした。
- 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%)でした。
- 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%)でした。
- 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した。
- 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%)などでした。Grade 3又は4の副作用は4例(44.4%)で認められ、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%)でした。なお、Grade 5(死亡)の副作用は認められませんでした。

MedDRA Ver.28.0/NCI-CTCAE Ver.5.0

## 主な有害事象
## (全Gradeで2例以上、又はGrade 3、4で1例以上)

| グループD:日本人集団 (n=9) | 全Grade | Grade 3 | Grade 4 |
|---|---|---|---|
| すべての有害事象、n(%) | 9(100) | 5(55.6) | 1(11.1) |
| 下痢 | 9(100) | 3(33.3) | 0 |
| 悪心 | 5(55.6) | 1(11.1) | 0 |
| ざ瘡様皮膚炎 | 5(55.6) | 0 | 0 |
| 食欲減退 | 4(44.4) | 1(11.1) | 0 |
| 倦怠感 | 4(44.4) | 1(11.1) | 0 |
| 口内炎 | 4(44.4) | 0 | 0 |
| 爪囲炎 | 3(33.3) | 0 | 0 |
| リパーゼ増加 | 3(33.3) | 0 | 0 |
| 末梢性浮腫 | 3(33.3) | 0 | 0 |
| 嘔吐 | 2(22.2) | 1(11.1) | 0 |
| 低カリウム血症 | 2(22.2) | 1(11.1) | 0 |
| 高カリウム血症 | 2(22.2) | 1(11.1) | 0 |
| 発疹 | 2(22.2) | 0 | 0 |
| 皮膚乾燥 | 2(22.2) | 0 | 0 |
| 体重減少 | 2(22.2) | 0 | 0 |
| そう痒症 | 2(22.2) | 0 | 0 |
| 便秘 | 2(22.2) | 0 | 0 |
| 発熱 | 2(22.2) | 0 | 0 |
| 貧血 | 2(22.2) | 0 | 0 |
| 好中球数減少 | 2(22.2) | 0 | 0 |
| 穿孔性十二指腸潰瘍 | 1(11.1) | 0 | 1(11.1) |
| 肝機能異常 | 1(11.1) | 1(11.1) | 0 |
| 低アルブミン血症 | 1(11.1) | 1(11.1) | 0 |
| 十二指腸炎 | 1(11.1) | 1(11.1) | 0 |
| 悪性心嚢液貯留 | 1(11.1) | 1(11.1) | 0 |
| 腹膜炎 | 1(11.1) | 1(11.1) | 0 |
| リンパ球数減少 | 1(11.1) | 1(11.1) | 0 |

MedDRA Ver.28.0/NCI-CTCAE Ver.5.0

## 主な副作用
## (全Gradeで2例以上、又はGrade 3、4で1例以上)

| グループD:日本人集団 (n=9) | 全Grade | Grade 3 | Grade 4 |
|---|---|---|---|
| すべての副作用、n(%) | 9(100) | 4(44.4) | 0 |
| 下痢 | 9(100) | 3(33.3) | 0 |
| ざ瘡様皮膚炎 | 5(55.6) | 0 | 0 |
| 口内炎 | 4(44.4) | 0 | 0 |
| 悪心 | 3(33.3) | 1(11.1) | 0 |
| 爪囲炎 | 3(33.3) | 0 | 0 |
| 嘔吐 | 2(22.2) | 1(11.1) | 0 |
| 食欲減退 | 2(22.2) | 1(11.1) | 0 |
| 倦怠感 | 2(22.2) | 1(11.1) | 0 |
| 発疹 | 2(22.2) | 0 | 0 |
| 皮膚乾燥 | 2(22.2) | 0 | 0 |
| そう痒症 | 2(22.2) | 0 | 0 |
| リパーゼ増加 | 2(22.2) | 0 | 0 |
| 十二指腸炎 | 1(11.1) | 1(11.1) | 0 |
| リンパ球数減少 | 1(11.1) | 1(11.1) | 0 |
| 肝機能異常 | 1(11.1) | 1(11.1) | 0 |

MedDRA Ver.28.0/NCI-CTCAE Ver.5.0

## 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を標的とした抗体薬物複合体（ADC）療法歴がある患者

## 患者背景

| | | グループE (n=55) |
|---|---|---|
| 性別、n(%) | 男性 | 19(34.5) |
| | 女性 | 36(65.5) |
| 年齢 | 平均値[SD]、歳 | 63.3[11.5] |
| | 中央値[範囲]、歳 | 65.0[35-91] |
| | 18～64歳、n(%) | 27(49.1) |
| | 65～84歳、n(%) | 26(47.3) |
| | 85歳以上、n(%) | 2(3.6) |
| 人種、n(%) | アジア人 | 32(58.2) |
| | 白人 | 15(27.3) |
| | 黒人 | 4(7.3) |
| | 不明 | 4(7.3) |
| 地域、n(%) | アジア | 32(58.2) |
| | 西ヨーロッパ、イスラエル | 13(23.6) |
| | 北米 | 10(18.2) |
| | 南米 | 0 |
| 喫煙歴、n(%) | なし | 35(63.6) |
| | 過去にあり | 19(34.5) |
| | 喫煙中 | 1(1.8) |
| 直近の進行・再発から試験治療開始までの期間 | 例数、n | 49 |
| | 平均値[SD]、月 | 1.6[2.2] |
| | 中央値[範囲]、月 | 0.9[0-14] |
| | 不明、n | 6 |
| 初回診断から試験治療開始までの期間*1 | 平均値[SD]、月 | 26.7[19.2] |
| | 中央値[範囲]、月 | 21.8[2-103] |
| ECOG PS、n(%) | 0 | 15(27.3) |
| | 1 | 40(72.7) |
| | 2 | 0 |

| | | グループE (n=55) |
|---|---|---|
| 脳転移*2、n(%) | なし | 40(72.7) |
| | あり | 15(27.3) |
| 薬物療法による前治療レジメン数、n(%) | 0 | 0 |
| | 1 | 12(21.8) |
| | 2 | 17(30.9) |
| | ≧3 | 26(47.3) |
| NSCLC組織型*3、n(%) | 腺癌 NOS | 50(90.9) |
| | 混合型腺癌 | 1(1.8) |
| | 腺房細胞癌 | 2(3.6) |
| | 乳頭型腺癌 NOS | 1(1.8) |
| | 腺房型腺癌 | 1(1.8) |
| 試験開始時の病期、n(%) | Stage ⅢA | 1(1.8) |
| | Stage ⅢB | 2(3.6) |
| | Stage ⅢC | 0 |
| | Stage ⅣA | 17(30.9) |
| | Stage ⅣB | 31(56.4) |
| | 不明 | 4(7.3) |
| HER2遺伝子変異*4、n(%) | Y772_A775dup (YVMA)変異 | 40(72.7) |
| | その他のex20ins変異 | 9(16.4) |
| | 点突然変異 | 5(9.1) |
| | その他 | 1(1.8) |
| 初回治療を受けた試験パート、n(%) | DEパート | 0 |
| | BFパート | 3(5.5) |
| | 用量拡大パート | 31(56.4) |
| | 投与拡張パート | 21(38.2) |

SD：標準偏差
*1：初回診断の日及び/又は月が欠損している場合は、それぞれ1日及び/又は1月と補完した。
*2：ベースライン時で脳転移ありとは、治験担当医師評価に基づき脳に標的病変及び/又は非標的病変を有することを指す。
*3：医学的判断に基づく腺癌の分類：腺房型腺癌、腺房細胞癌、混合型腺癌、腺癌 NOS、細気管支腺癌、乳頭型腺癌 NOS、粘液産生充実型腺癌
*4：その他には、Y772_A775dup変異、点突然変異、その他のex20ins変異のいずれにも分類できない患者が含まれた。

## 盲検下独立中央判定（BICR）評価による客観的奏効率（ORR）［主要評価項目］

### 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（範囲：2-20）】（主要解析時）

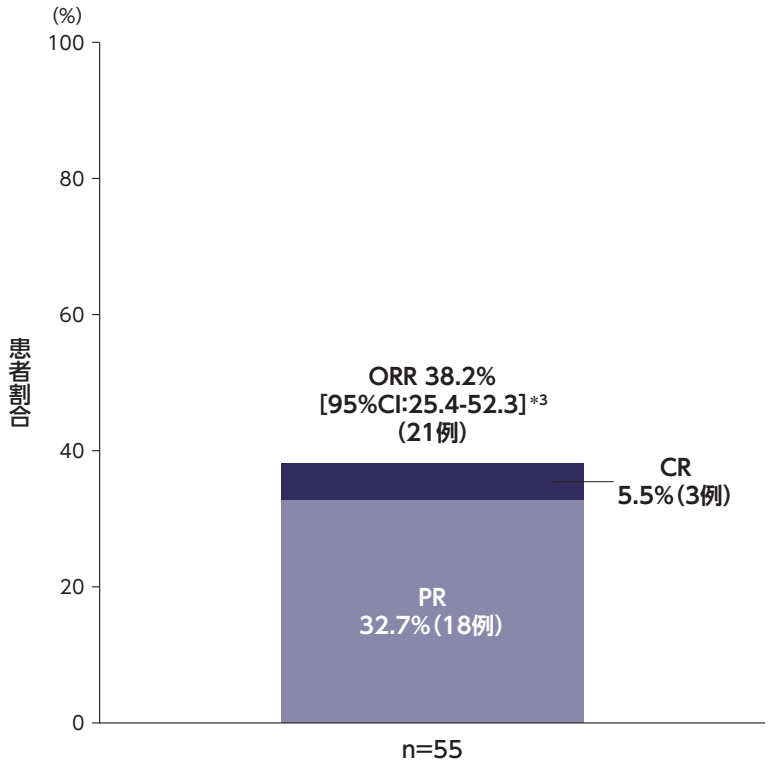
FAS（55例）におけるBICR評価によるRECIST Ver.1.1に基づくORRは38.2%（21/55例）［95%CI：25.4-52.3］*1であり、最良総合効果は、CR：3例（5.5%）、PR：18例（32.7%）、SD：23例（41.8%）、PD：7例（12.7%）、NE：4例（7.3%）、NA*2：0例でした。

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。

### 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（範囲：2-28）】（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］*3でした。

### ORR及び最良総合効果（BICR評価、FAS）




| | 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*4 | 0 |
| ［主要評価項目］ | |
| ORR、n（%）［95%CI］*3 | 21（38.2）［25.4-52.3］ |

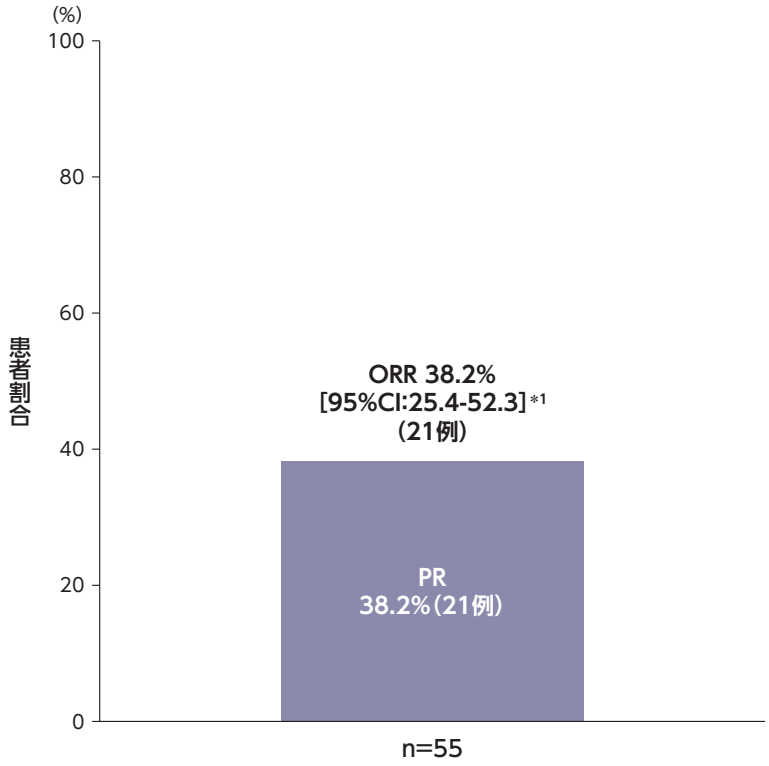
RECIST Ver.1.1に基づく判定（BICR評価）
CR：完全奏効、PR：部分奏効、SD：安定、PD：病勢進行、NE：評価不能、NA：該当なし
*3：Clopper-Pearson法
*4：ベースライン後の腫瘍評価が行われていないが、疾患の再評価が行われる前に治験薬関連の毒性、死亡、又は臨床的判断によるPDを理由に試験を中止したため、評価可能（非奏効者とみなす）と判断された患者。

## 治験担当医師評価によるORR［副次評価項目］

### 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（範囲：2-28）】（追加解析時）

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]でした。

### ORR及び最良総合効果（治験担当医師評価、FAS）




| | グループE (n=55) |
|---|---|
| 最良総合効果、n（%） | |
| CR | 0 |
| PR | 21（38.2） |
| SD | 22（40.0） |
| PD | 9（16.4） |
| NE | 3（5.5） |
| NA[*2] | 0 |
| ［副次評価項目］ | |
| ORR、n（%）［95%CI］[*1] | 21（38.2）［25.4-52.3］ |

RECIST Ver.1.1に基づく判定（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病勢コントロール率（DCR）［副次評価項目］

### 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（範囲：2-28）】（追加解析時）

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］[*3]、治験担当医師評価によるDCRは65.5%（36/55例）［95%CI：51.4-77.8］[*3]でした。

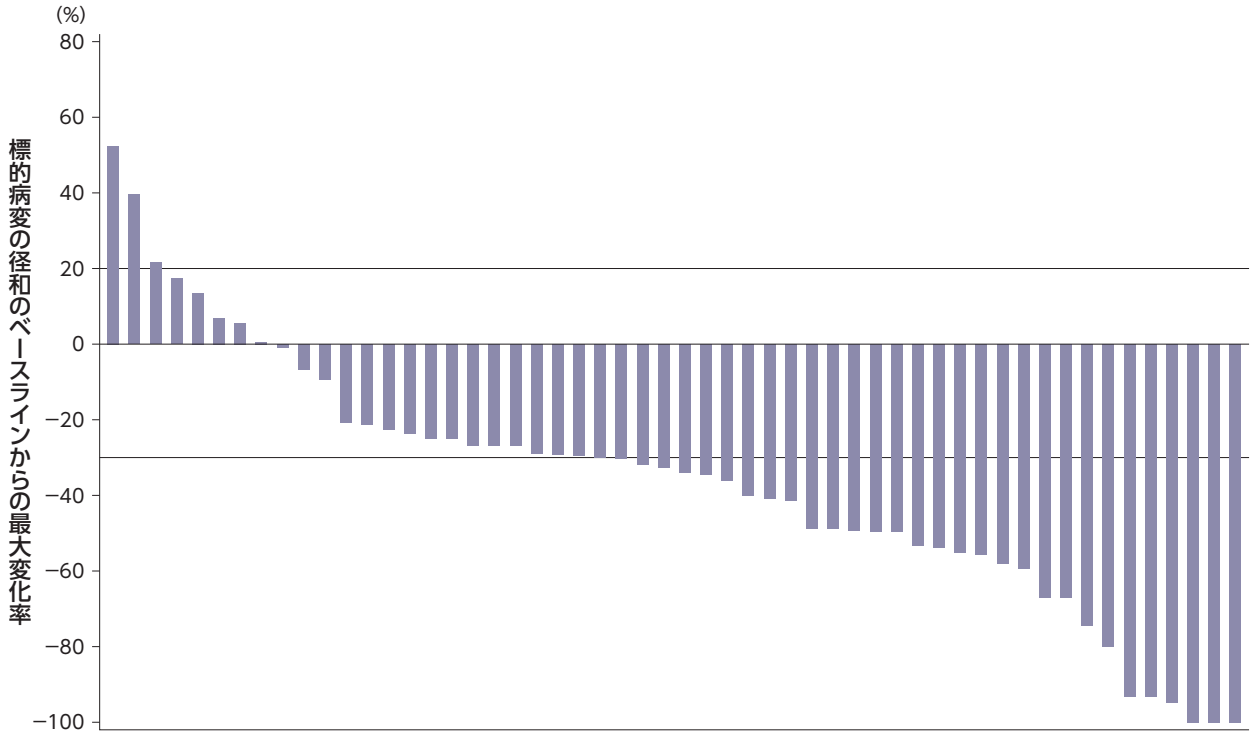
RECIST Ver.1.1に基づく判定（BICR評価及び治験担当医師評価）
*3：Clopper-Pearson法

## BICR評価による標的病変のベースラインからの縮小率［副次評価項目］

### 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（範囲：2-28）】（追加解析時）

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%以上縮小しました。

### 標的病変の径和のベースラインからの最大変化率のWaterfallプロット*



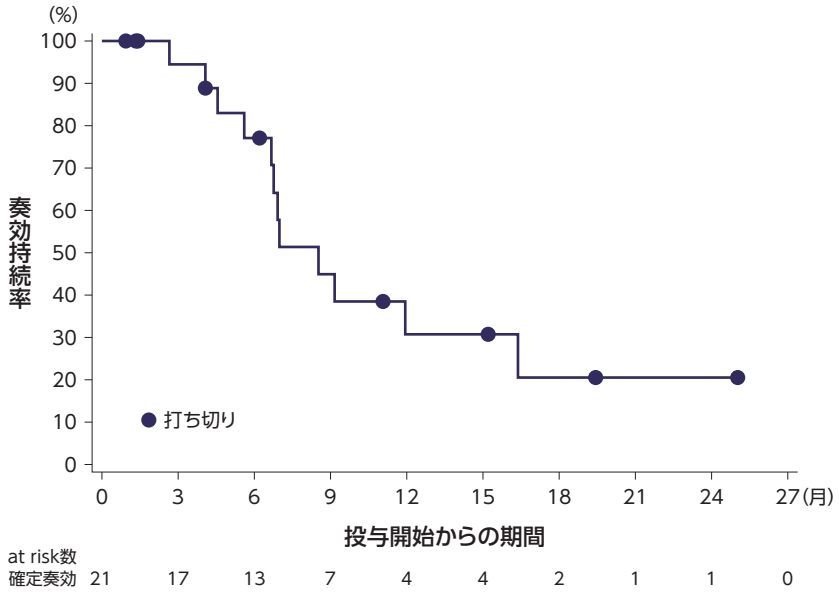

RECIST Ver.1.1に基づく判定（BICR評価）
*：BICR評価が行われた55例のうち、標的病変の径和のベースラインからの変化率の測定値がない1例を除いた54例

## BICR評価及び治験担当医師評価による奏効期間（DOR）［副次評価項目］

### 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（範囲：2-28）】（追加解析時）

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］でした（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30.8%［95%CI：7.4-54.2］でした。

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

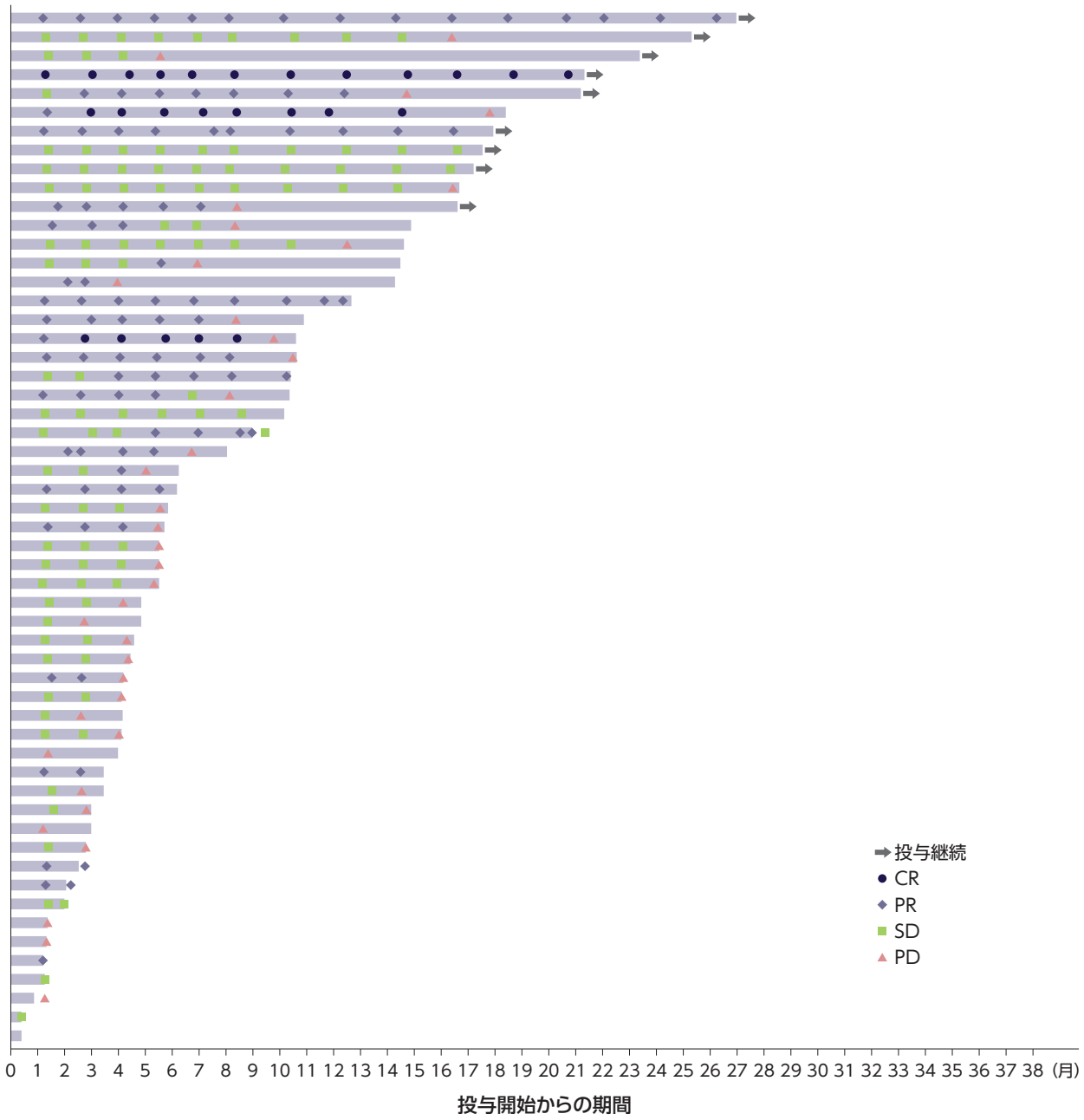



| | グループE (n=55) |
|---|---|
| 確定奏効 | 21例 |
| イベント発生（死亡/初回増悪） | 12例（1例/11例） |
| DOR中央値［95%CI］ | 8.5ヵ月［5.6-16.4］ |
| 6ヵ月奏効持続率［95%CI］ | 77.0%［57.2-96.8］ |
| 12ヵ月奏効持続率［95%CI］ | 30.8%［7.4-54.2］ |

RECIST Ver.1.1に基づく判定（BICR評価）

FAS（55例）におけるDORのSwimmerプロットは以下のとおりでした。

## 治療期間及び全体の奏効に関するSwimmerプロット（BICR評価、FAS）



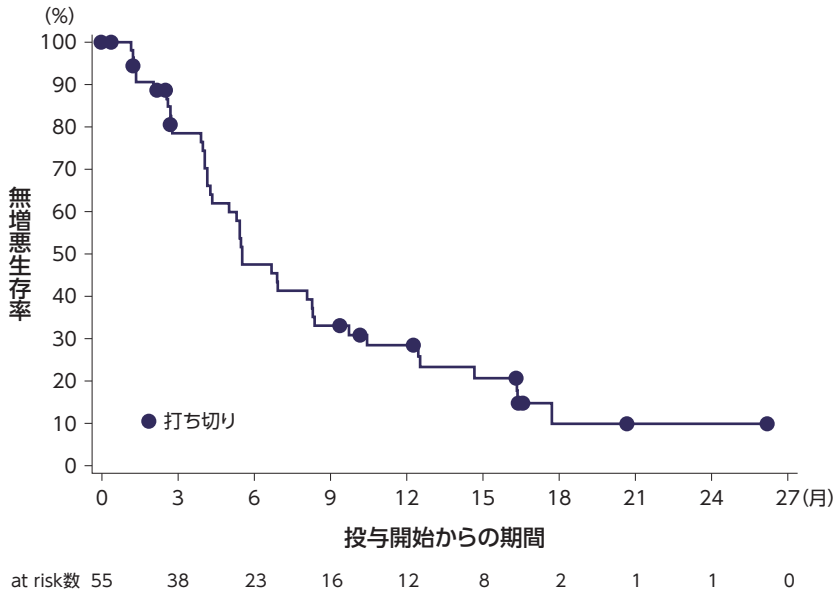

治験担当医師評価による確定奏効例（21例）において、DORの中央値は7.1ヵ月［95%CI：5.4-9.5］でした。

## BICR評価及び治験担当医師評価による無増悪生存期間（PFS）［副次評価項目］

### 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（範囲：2-28）】（追加解析時）

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］でした。

### PFSのKaplan-Meier曲線（BICR評価、FAS）




RECIST Ver.1.1に基づく判定（BICR評価）

| | グループE (n=55) |
|---|---|
| イベント発生 (死亡/初回増悪) | 41例 (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] |

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］でした。

## 全生存期間（OS）［副次評価項目］

### 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（範囲：2-28）】（追加解析時）

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りませんでした。
OS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］でした。

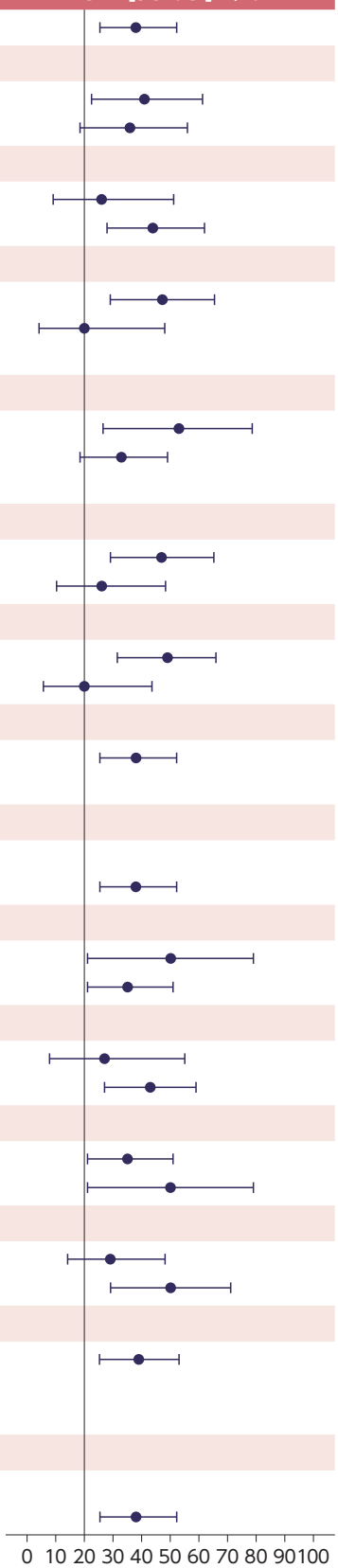
## BICR評価によるORR［主要評価項目のサブグループ解析］

### 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（範囲：2-28）】（追加解析時）

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した。

### 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］ |




*1：Clopper-Pearson法
*2：10例未満のため、ORR［95%CI］は削除

BICR評価によるHER2遺伝子変異別のORRは事後解析ですが、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ます。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ます。

## BICR評価によるHER2遺伝子変異別のORR［その他の評価項目、サブグループ解析］

### 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（範囲：2-28）】（追加解析時）

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でした。
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でした。

### 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
※：p.59の「参考－NSCLCにおけるHER2遺伝子変異について」を適宜参照すること。

日本人集団のサブグループ解析は事後解析ですが、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ます。

## 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］

### データカットオフ：2025年3月28日（主要解析時）

日本人集団における主な有効性の結果は以下のとおりでした。

### 日本人集団におけるORR、DCR、DOR、PFS（BICR評価）及びOS

| | グループE：日本人集団<br>（n=6） |
|---|---|
| ORR | 3/6例 |
| DCR | 4/6例 |
| 最良総合効果<br>CR<br>PR<br>SD<br>PD<br>NE | <br>1/6例<br>2/6例<br>1/6例<br>1/6例<br>1/6例 |
| 標的病変のベースラインからの縮小が70%以上 | 0/6例 |
| DOR中央値、月（n=3）* | 未到達 |
| PFS中央値、月 | 未到達 |
| OS中央値、月 | 未到達 |

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

### ―全体集団(SAF)―
### 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(範囲:2-28)】(追加解析時)

- 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%)、低カリウム血症26例(47.3%)などでした。
- 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%)でした。
- 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%)でした。なお、四肢痛は治験担当医師によりヒアニュオとの"因果関係あり"と判断されました。
- 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%)、低カリウム血症2例(3.6%)でした。
- 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%)でした。
- 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%)でした。なお、いずれもヒアニュオとの"因果関係なし"と判断されました。
- 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%)などでした。Grade 3又は4の副作用は17例(30.9%)で認められ、主な事象は下痢6例(10.9%)、低カリウム血症5例(9.1%)などでした。なお、Grade 5(死亡)の副作用は認められませんでした。

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、DE/BF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。

## 主な有害事象（全Gradeで発現割合が10%以上）

| グループE (n=55) | 全Grade | Grade 3又は4 |
|---|---|---|
| すべての有害事象、n(%) | 55(100) | 24(43.6) |
| 下痢 | 51(92.7) | 6(10.9) |
| 発疹 | 27(49.1) | 2(3.6) |
| 低カリウム血症 | 26(47.3) | 7(12.7) |
| 爪囲炎 | 16(29.1) | 0 |
| 悪心 | 14(25.5) | 0 |
| 食欲減退 | 13(23.6) | 1(1.8) |
| アミラーゼ増加 | 12(21.8) | 2(3.6) |
| リパーゼ増加 | 12(21.8) | 1(1.8) |
| 皮膚乾燥 | 12(21.8) | 0 |
| 貧血 | 11(20.0) | 3(5.5) |
| 低マグネシウム血症 | 10(18.2) | 0 |
| ALT増加 | 9(16.4) | 0 |
| AST増加 | 9(16.4) | 0 |
| 体重減少 | 9(16.4) | 0 |
| そう痒症 | 8(14.5) | 0 |
| 上気道感染 | 8(14.5) | 0 |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 7(12.7) | 2(3.6) |
| 呼吸困難 | 7(12.7) | 2(3.6) |
| 味覚不全 | 7(12.7) | 0 |
| 肺炎 | 6(10.9) | 4(7.3) |
| 高血圧 | 6(10.9) | 3(5.5) |
| 無力症 | 6(10.9) | 2(3.6) |
| 口内炎 | 6(10.9) | 1(1.8) |
| 末梢性浮腫 | 6(10.9) | 1(1.8) |
| 嘔吐 | 6(10.9) | 0 |
| 咳嗽 | 6(10.9) | 0 |
| 低アルブミン血症 | 6(10.9) | 0 |
| ざ瘡様皮膚炎 | 6(10.9) | 0 |
| 疲労 | 6(10.9) | 0 |

MedDRA Ver.28.1/NCI-CTCAE Ver.5.0

## 主な副作用（全Gradeで発現割合が10%以上）

| グループE (n=55) | 全Grade | Grade 3又は4 |
|---|---|---|
| すべての副作用、n(%) | 55(100) | 17(30.9) |
| 下痢 | 50(90.9) | 6(10.9) |
| 発疹 | 26(47.3) | 2(3.6) |
| 低カリウム血症 | 16(29.1) | 5(9.1) |
| 爪囲炎 | 16(29.1) | 0 |
| 悪心 | 12(21.8) | 0 |
| アミラーゼ増加 | 11(20.0) | 2(3.6) |
| リパーゼ増加 | 11(20.0) | 1(1.8) |
| 食欲減退 | 11(20.0) | 1(1.8) |
| 皮膚乾燥 | 9(16.4) | 0 |
| 貧血 | 8(14.5) | 1(1.8) |
| ALT増加 | 7(12.7) | 0 |
| 口内炎 | 6(10.9) | 1(1.8) |
| AST増加 | 6(10.9) | 0 |
| 体重減少 | 6(10.9) | 0 |
| ざ瘡様皮膚炎 | 6(10.9) | 0 |

MedDRA Ver.28.1/NCI-CTCAE Ver.5.0

# 臨床成績 グループE

## −日本人集団(SAF)−
## データカットオフ:2025年8月7日(追加解析時)

- 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%)などでした。
- 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%)でした。
- 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した。
- 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%)でした。
- 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%)でした。
- 死亡に至った有害事象は認められませんでした。
- 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%)などでした。Grade 3又は4の副作用は3例(50.0%)で認められ、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%)でした。なお、Grade 5(死亡)の副作用は認められませんでした。

MedDRA Ver.28.0/NCI-CTCAE Ver.5.0

### 主な有害事象
### (全Gradeで2例以上、又はGrade 3、4で1例以上)

| グループE:日本人集団 (n=6) | 全Grade | Grade 3 | Grade 4 |
|---|---|---|---|
| すべての有害事象、n(%) | 6(100) | 3(50.0) | 0 |
| 下痢 | 6(100) | 0 | 0 |
| 爪囲炎 | 3(50.0) | 0 | 0 |
| 発疹 | 3(50.0) | 0 | 0 |
| 嘔吐 | 3(50.0) | 0 | 0 |
| そう痒症 | 3(50.0) | 0 | 0 |
| 味覚不全 | 3(50.0) | 0 | 0 |
| ざ瘡様皮膚炎 | 2(33.3) | 0 | 0 |
| 体重減少 | 2(33.3) | 0 | 0 |
| 関節痛 | 2(33.3) | 0 | 0 |
| 口内炎 | 1(16.7) | 1(16.7) | 0 |
| 食欲減退 | 1(16.7) | 1(16.7) | 0 |
| アミラーゼ増加 | 1(16.7) | 1(16.7) | 0 |
| 髄膜転移 | 1(16.7) | 1(16.7) | 0 |
| 心電図QT延長 | 1(16.7) | 1(16.7) | 0 |
| 痙攣発作 | 1(16.7) | 1(16.7) | 0 |

MedDRA Ver. 28.0/NCI-CTCAE Ver.5.0

### 主な副作用
### (全Gradeで2例以上、又はGrade 3、4で1例以上)

| グループE:日本人集団 (n=6) | 全Grade | Grade 3 | Grade 4 |
|---|---|---|---|
| すべての副作用、n(%) | 6(100) | 3(50.0) | 0 |
| 下痢 | 6(100) | 0 | 0 |
| 爪囲炎 | 3(50.0) | 0 | 0 |
| 発疹 | 3(50.0) | 0 | 0 |
| 味覚不全 | 3(50.0) | 0 | 0 |
| ざ瘡様皮膚炎 | 2(33.3) | 0 | 0 |
| 嘔吐 | 2(33.3) | 0 | 0 |
| そう痒症 | 2(33.3) | 0 | 0 |
| 口内炎 | 1(16.7) | 1(16.7) | 0 |
| 食欲減退 | 1(16.7) | 1(16.7) | 0 |
| アミラーゼ増加 | 1(16.7) | 1(16.7) | 0 |
| 心電図QT延長 | 1(16.7) | 1(16.7) | 0 |

MedDRA Ver.28.0/NCI-CTCAE Ver.5.0

## (2) SOHO-01試験のグループ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 |

# 臨床成績

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 |
| 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 |
| 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) |

| n(%) | 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) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 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 |
| 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) |
| 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 |

# 臨床成績

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

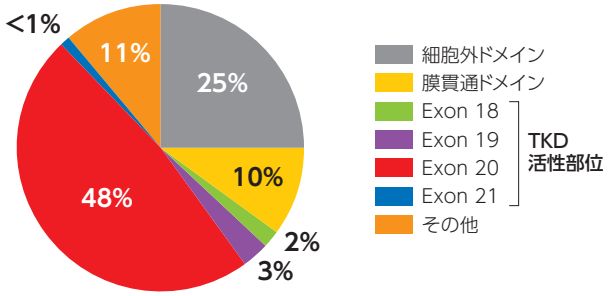
| | グループF (n=73) | | グループD (n=81) | | グループE (n=55) | | グループF+D+E (n=209) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| n(%) | 全Grade | Grade 3又は4 | 全Grade | Grade 3又は4 | 全Grade | Grade 3又は4 | 全Grade | Grade 3又は4 |
| 高血糖 | 4(5.5) | 0 | 3(3.7) | 0 | 0 | 0 | 7(3.3) | 0 |
| 高コレステロール血症 | 5(6.8) | 0 | 1(1.2) | 0 | 0 | 0 | 6(2.9) | 0 |
| 高尿酸血症 | 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 |

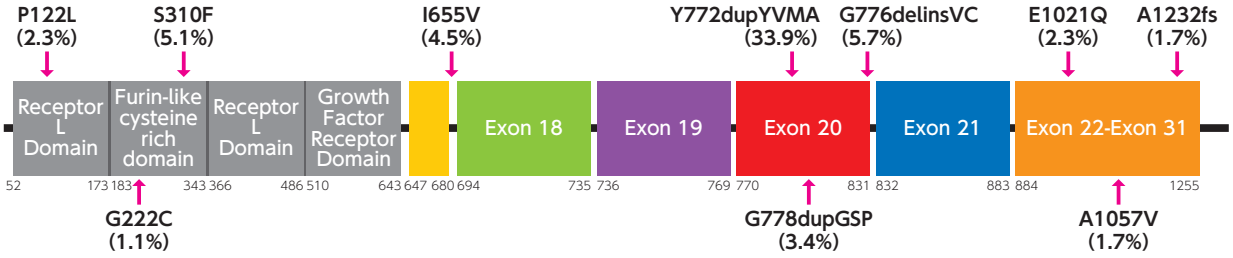
| | グループF (n=73) | | グループD (n=81) | | グループE (n=55) | | グループF+D+E (n=209) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| n(%) | 全Grade | Grade 3又は4 | 全Grade | Grade 3又は4 | 全Grade | Grade 3又は4 | 全Grade | Grade 3又は4 |
| ざ瘡様皮膚炎 | 4(5.5) | 0 | 11(13.6) | 0 | 6(10.9) | 0 | 21(10.0) | 0 |
| 脱毛症 | 9(12.3) | 0 | 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 |
| 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

## 参考 NSCLCにおけるHER2遺伝子変異について(海外データ)

HER2遺伝子変異[Erb-b2受容体チロシンキナーゼ2遺伝子(ERBB2)]は多くの癌種で確認されており、TKDをコードする領域で最も頻繁に発生します。
TKDは、細胞増殖や分化、遊走、浸潤などに関与するシグナル伝達において重要な役割を担っています。
NSCLCにおいて、HER2遺伝子変異はex20で最も頻繁に発生し(48%)、そのうちY772dupYVMA変異が34%を占めています。




[試験概要] MD Anderson Cancer Center、cBioPortal、Foundation Medicine、Guardant Healthのデータベースにて報告されたHER2遺伝子ERBB2変異の頻度を決定するため、NSCLC患者177例を対象に、頻度は各データベースの総患者数で重み付けし、加重平均として算出した。

Robichaux JP, et al.: Cancer Cell., 36(4), 444-457.e7(2019)

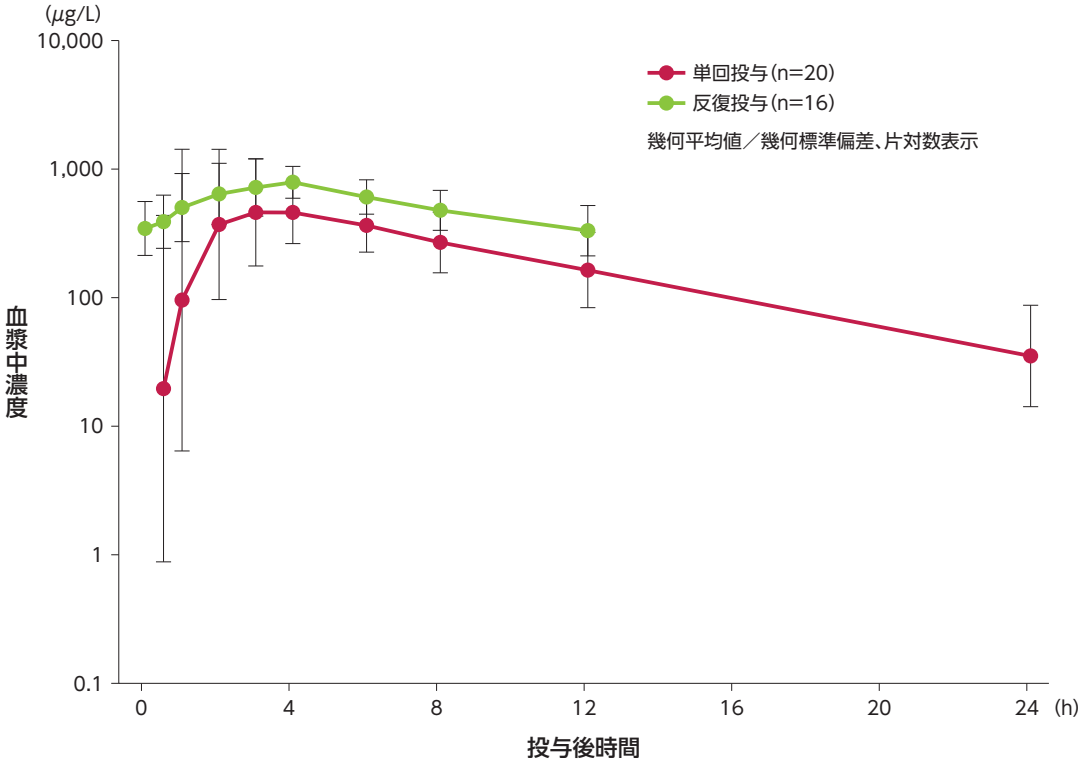
## (1)血中濃度

### 1)単回投与及び反復投与[4)]

#### ①日本人の進行NSCLC患者
#### (国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験対象患者、日本人データ)

日本人の進行NSCLC患者にセバベルチニブ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した。
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でした。

**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 | $AUC_{0\text{-}12}$ (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

**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外国人及び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、日本人及び外国人データ）

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、錠剤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ました。その結果、初回（単回）投与時では約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$C_{max}$に達しました。$t_{1/2}$は用量に依存せず、すべてのグループで単回投与時の$t_{1/2}$（幾何平均値）は約5～8時間でした。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時間でした。単回投与と比較して、反復投与により曝露量（$C_{max}$及びAUC）の増加が観察されました。

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ました。

## 初回（単回）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) | $AUC_{0\text{-}12}$ (μg・h/L) | $AUC_{0\text{-}24}$ (μg・h/L) | $AUC_{0\text{-}tlast}$ (μg・h/L) | $t_{max}$ *1 (h) | $t_{1/2}$ (h) | CL/F (L/h) | Vz/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%）　*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) | $AUC_{0\text{-}12}$ (μg・h/L) | $AUC_{0\text{-}24}$ (μg・h/L) | $AUC_{0\text{-}tlast}$ (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

*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：$R_AAUC$＝QDグループ；サイクル1、15日目の$AUC_{0\text{-}24}$/サイクル1、1日目の$AUC_{0\text{-}24}$、BIDグループ；サイクル1、15日目の$AUC_{0\text{-}12}$/サイクル1、1日目の$AUC_{0\text{-}12}$　*4：n=4

## 2）腎機能障害患者における薬物動態（日本人及び外国人データ）[5)]

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、セバベルチニブ20mgを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$AUC_{0-24}$の比は、正常な腎機能を有する患者と比較して、それぞれ1.1及び1.0でした。

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ません。

### セバベルチニブ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（腎機能別）

| | ベースライン時のeGFR (mL/min) | n | $AUC_{0-24}$（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）肝機能障害患者における薬物動態（日本人及び外国人データ）[6, 7)]

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、セバベルチニブ20mgを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）を有する患者における定常状態の$AUC_{0-24}$の比は、正常な肝機能を有する患者と比較して1.134でした。

なお、本試験に組み入れられた患者のうち、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ません。

### セバベルチニブ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] |

**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。

**9. 特定の背景を有する患者に関する注意**（抜粋）
**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。

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］でした。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］でした。

## セバベルチニブ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<br>［0.7211-1.1864］ | 1.4520<br>［1.0967-1.9225］ | 0.8314<br>［0.5820-1.1876］ | 1.3051<br>［0.8736-1.9498］ |

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ません。

## (2)吸収

### 1)バイオアベイラビリティ(外国人データ)[8)]

健康成人8例にセバベルチニブ40mgを食後に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%でした。

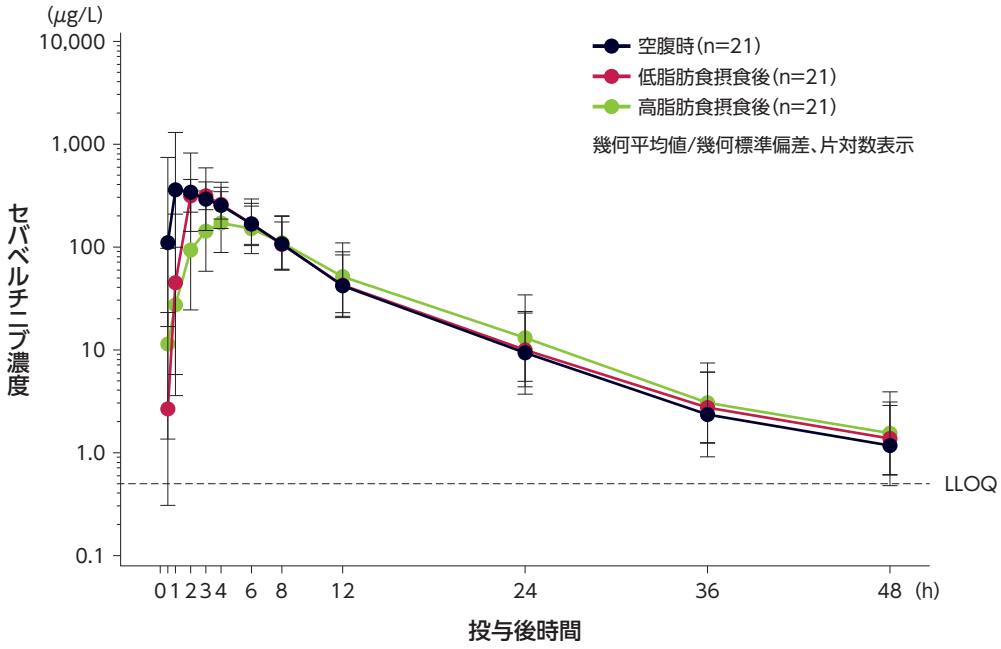
なお、セバベルチニブの絶対的バイオアベイラビリティが100%を超えた原因について、可能性のある要因(試験デザイン、投与方法及び生体試料分析法)を調査しましたが、原因は特定されませんでした。絶対的バイオアベイラビリティは推定できないものの、糞中の未変化体の排泄率が14%であることを踏まえると、セバベルチニブの吸収率は85%以上であると考えられます。

### 2)食事の影響(外国人データ)[9)]

健康成人21例にセバベルチニブ20mgを高脂肪食摂食後に単回経口投与したとき、セバベルチニブのAUC及び$C_{max}$は空腹時と比較し、それぞれ27.6%及び55.7%減少しました(幾何平均値比はそれぞれ0.72及び0.44)。

また、セバベルチニブ20mgを低脂肪食摂食後に単回経口投与したとき、セバベルチニブのAUC及び$C_{max}$は空腹時と比較しそれぞれ16.1%及び27.8%減少しました(幾何平均値比はそれぞれ0.84及び0.72)。

**セバベルチニブ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) |
| 高脂肪食摂食後、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値比[90%CI] | — | 0.7242[0.6578-0.7974] | 0.4432[0.3861-0.5087] |
| 低脂肪食摂食後、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値比[90%CI] | — | 0.8390[0.7620-0.9238] | 0.7225[0.6295-0.8293] |

## (3)分布

### 1)血漿タンパク結合率(*in vitro*)[10)]

*In vitro*試験において、セバベルチニブのヒト血漿タンパク結合率は95.3%でした。また、代謝物M1(脱水素体)のヒト血漿タンパク結合率は98.1%でした。

### 2)血液/血漿中濃度比(*in vitro*、外国人データ)[8, 11)]

*In vitro*試験において、セバベルチニブの血液/血漿中濃度比は1未満(124～1,215μg/Lの濃度範囲で0.64)でした。また、代謝物M1(脱水素体)の血液/血漿中濃度比も1未満(100～1,000μg/Lの濃度範囲で0.73)でした。
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の放射能の血液/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であり、セバベルチニブ及びその代謝物は主に血漿中に分布することが示されました。

### 3)分布容積(日本人及び外国人データ)[12)]

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、セバベルチニブ20mgを食後に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28.1L(CV:42.2%)でした。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30L(CV:31%)と推定されました。

### 4)血液-脳関門通過性(ラット)[13)]

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%でした。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%でした。

### 5)血液-胎盤関門通過性(ラット)[14)]

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した。

### 6)乳汁への移行性(ラット)[15)]

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でした。投与後32時間までに投与量の1.3%に相当する放射能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ました。

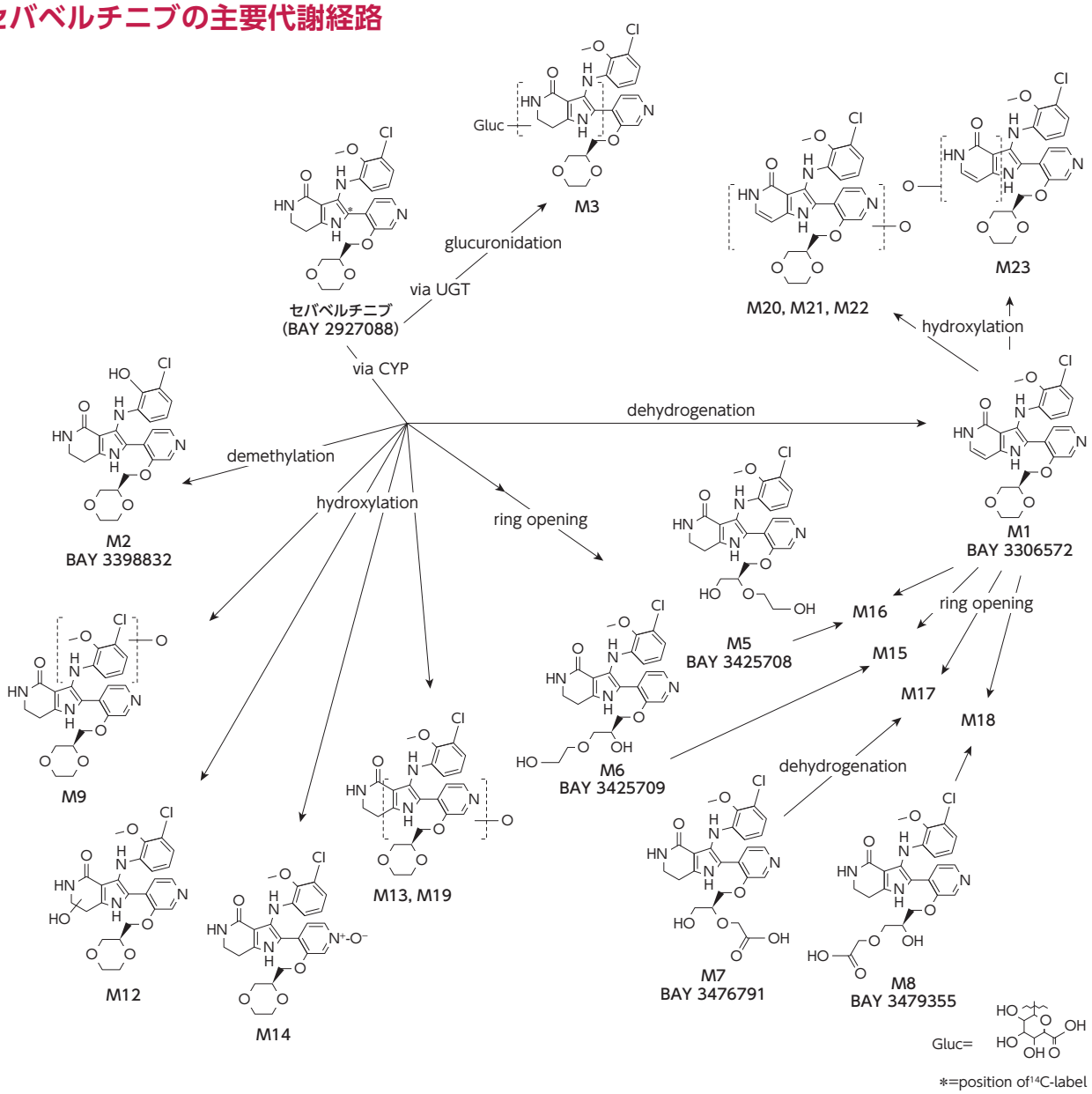
**4. 効能又は効果**
*HER2*(*ERBB2*)遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

**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。

## (4)代謝(*in vitro*、外国人データ)[16)]

*In vitro*試験において、セバベルチニブは主にCYP3A4によって酸化的に代謝されました。また、CYP1A1による酸化的代謝及びUGTによるグルクロン酸抱合もわずかに認められました。
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、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、その他に脱メチル化代謝物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)も検出されました。血漿中放射能の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%でした。

### セバベルチニブの主要代謝経路




## (5)排泄(外国人データ)[17)]

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、投与後14日後までに投与放射能の83.6%及び10.4%がそれぞれ糞中及び尿中に排泄されました。
糞中では、投与放射能の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として回収されました。一方、尿中で回収された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%)でした。

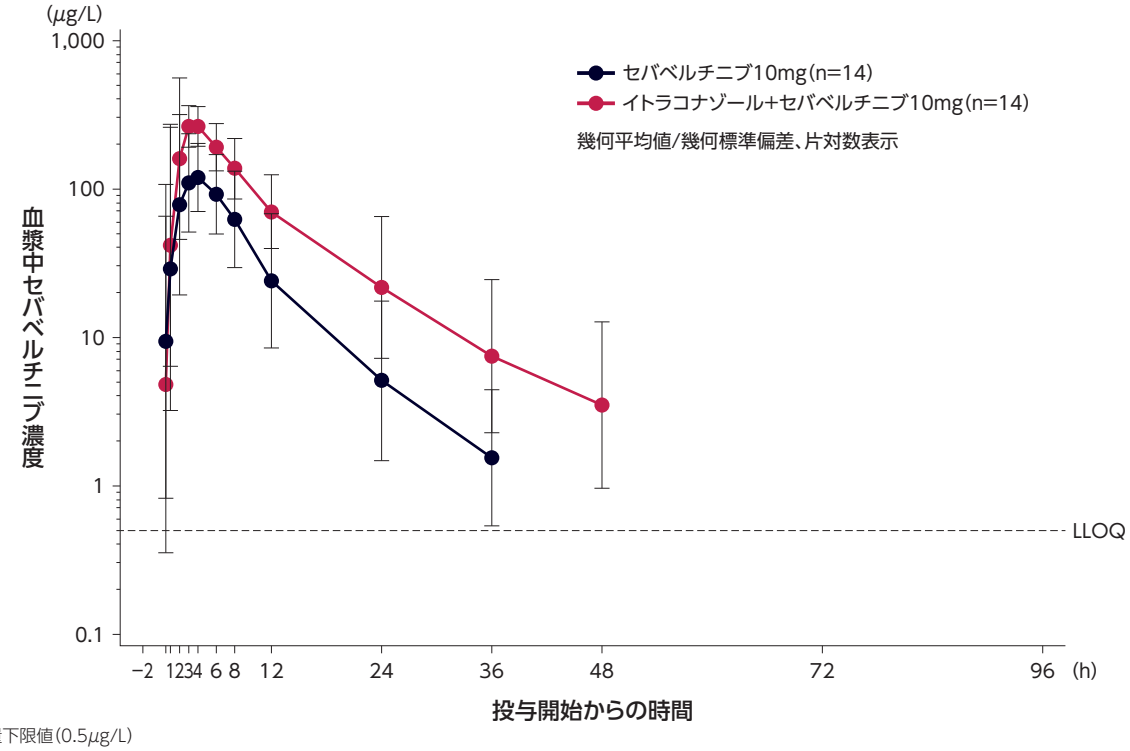
## (6)薬物相互作用

### 1)他剤がセバベルチニブの薬物動態に及ぼす影響[9, 18)]

#### ①イトラコナゾール(外国人データ)

健康成人14例に、イトラコナゾール(強いCYP3A4阻害剤)200mgを1日1回3日間反復経口投与した後、セバベルチニブ10mgを食後に単回経口投与で併用したとき、セバベルチニブ単独投与時に対するイトラコナゾール併用投与時のセバベルチニブの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)でした。

**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) | $AUC_{0\text{-tlast}}$ (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(幾何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(幾何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]

試験方法:健康成人14例を対象に、1日目及び8日目にセバベルチニブ10mgを単回経口投与し、5〜11日目にイトラコナゾール200mgを1日1回反復経口投与した。セバベルチニブ及びイトラコナゾールは、いずれも食事摂取開始後30分以内に投与した。

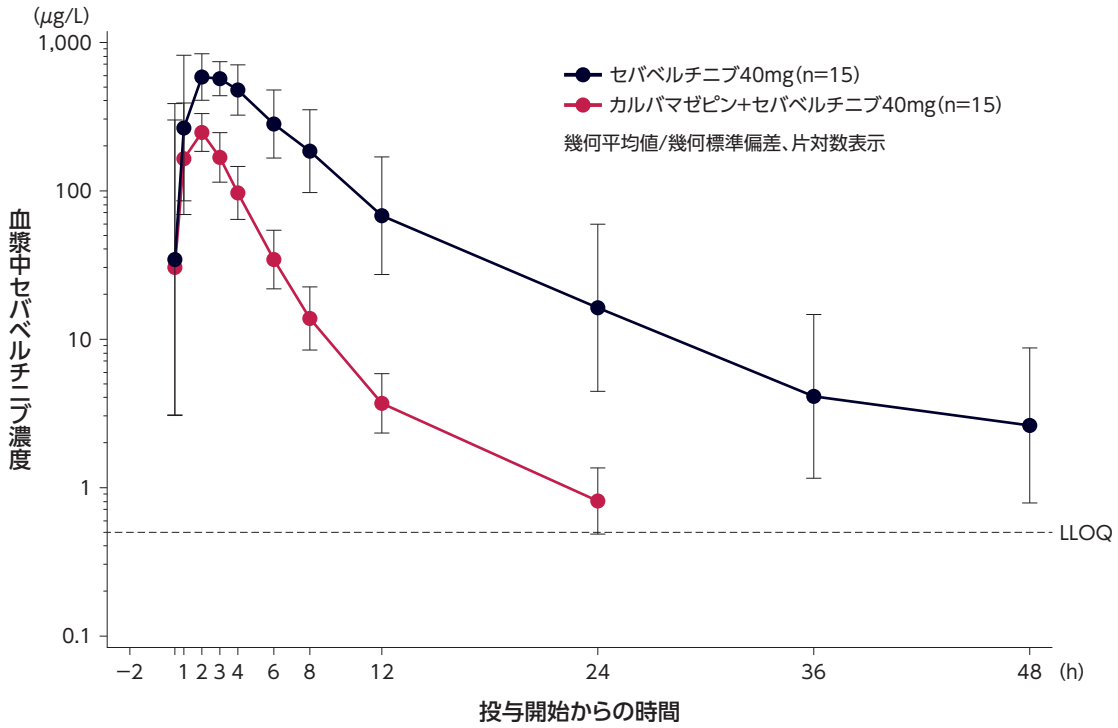
**4. 効能又は効果**
*HER2*(*ERBB2*)遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

**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カルバマゼピン（外国人データ）

健康成人15例にカルバマゼピン（強いCYP3A4及びP-gp誘導剤）100～300mgを1日2回11日間反復経口投与した後、セバベルチニブ40mgを食後に単回経口投与で併用したとき、セバベルチニブのAUC及び$C_{max}$はセバベルチニブ単独投与時と比較して、それぞれ79%及び57%低下しました。

## 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) | $AUC_{0\text{-tlast}}$ (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]

試験方法：健康成人15例を対象に、1日目及び14日目にセバベルチニブ40mgを単回経口投与した。カルバマゼピンは3日目及び4日目に100mgを1日2回投与から開始後、5日目及び6日目に200mgを1日2回投与に増量し、7～15日目まで300mgを1日2回反復経口投与した。セバベルチニブ及びカルバマゼピンは、いずれも食事摂取開始後30分以内に投与した。

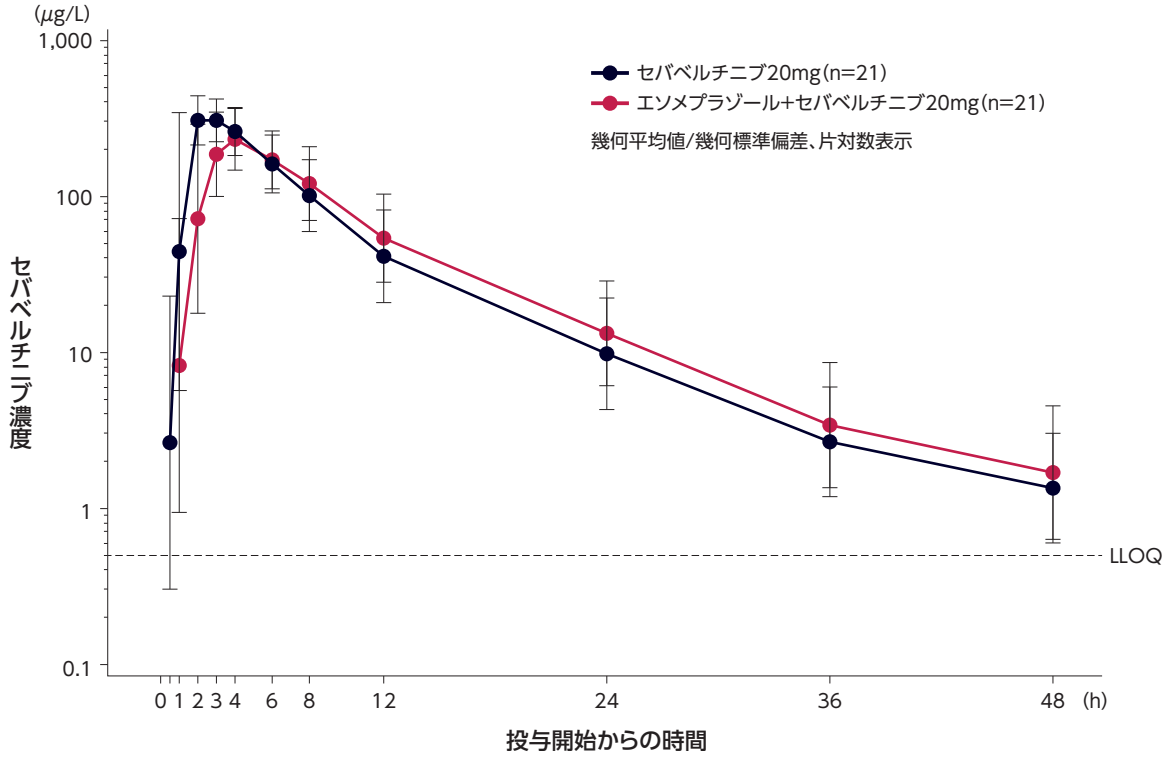
**10. 相互作用**
**10.2 併用注意（併用に注意すること）**（抜粋）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| 強いCYP3A阻害剤<br>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<br>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。 |
| 強い又は中程度のCYP3A誘導剤<br>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<br>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。 |

### ③エソメプラゾール（外国人データ）

健康成人21例にエソメプラゾール（プロトンポンプ阻害剤）40mgを空腹時に1日1回3日間反復経口投与した後、セバベルチニブ20mgを食後（低脂肪食）に単回経口投与で併用したとき、セバベルチニブのAUC及び$C_{max}$はセバベルチニブ単独投与時と比較して、それぞれ10%及び29%減少しました。
なお、*in vitro*試験において、セバベルチニブはpH依存的な溶解性を示しましたが、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いことが示されました。

## 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) | $AUC_{0\text{-}tlast}$ (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（幾何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（幾何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]

試験方法：本試験は、セバベルチニブの薬物動態に及ぼす食事の影響、並びにセバベルチニブの薬物動態に及ぼすエソメプラゾールの影響の評価を並行して行った。健康成人21例を対象に、1日目、4日目及び7日目に、セバベルチニブ20mgを空腹時、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し、その後、9～13日目にエソメプラゾール40mgを空腹時（12日目は食事開始の1.5時間前）に経口投与するとともに、12日目の朝、低脂肪食を摂取開始後30分以内にセバベルチニブ20mgを単回経口投与した。

**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

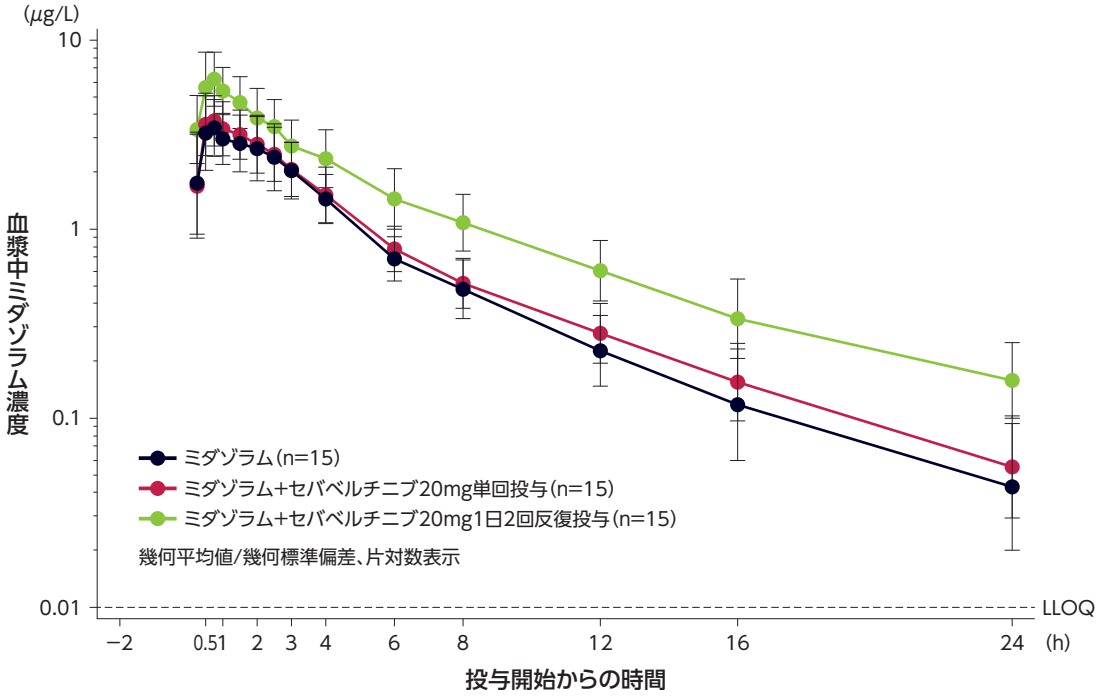
**6. 用法及び用量**
通常、成人にはセバベルチニブとして1回20mgを1日2回食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

## 2) セバベルチニブが他剤のPKに及ぼす影響[19, 20]

### ①ミダゾラム（外国人データ）

健康成人15例にセバベルチニブ20mgを食後に1日2回9日間反復経口投与した後、ミダゾラム（CYP3A4の基質）1mgを食後に単回経口投与で併用したとき、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及び1.79でした。
また、セバベルチニブ20mgとミダゾラム1mgを食後に単回併用投与した場合、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でした。

**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%）** | 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]

試験方法：1日目（午前中）にミダゾラム1mgを単回経口投与、3日目（午前中）にミダゾラム1mg及びセバベルチニブ20mgを単回経口投与し、5～14日目にセバベルチニブ20mgを1日2回経口投与するとともに、14日目（午前中）はセバベルチニブ投与後1～3分以内にミダゾラム1mgも単回経口投与した。ミダゾラム及びセバベルチニブは、いずれも食事摂取開始後30分以内に投与した。

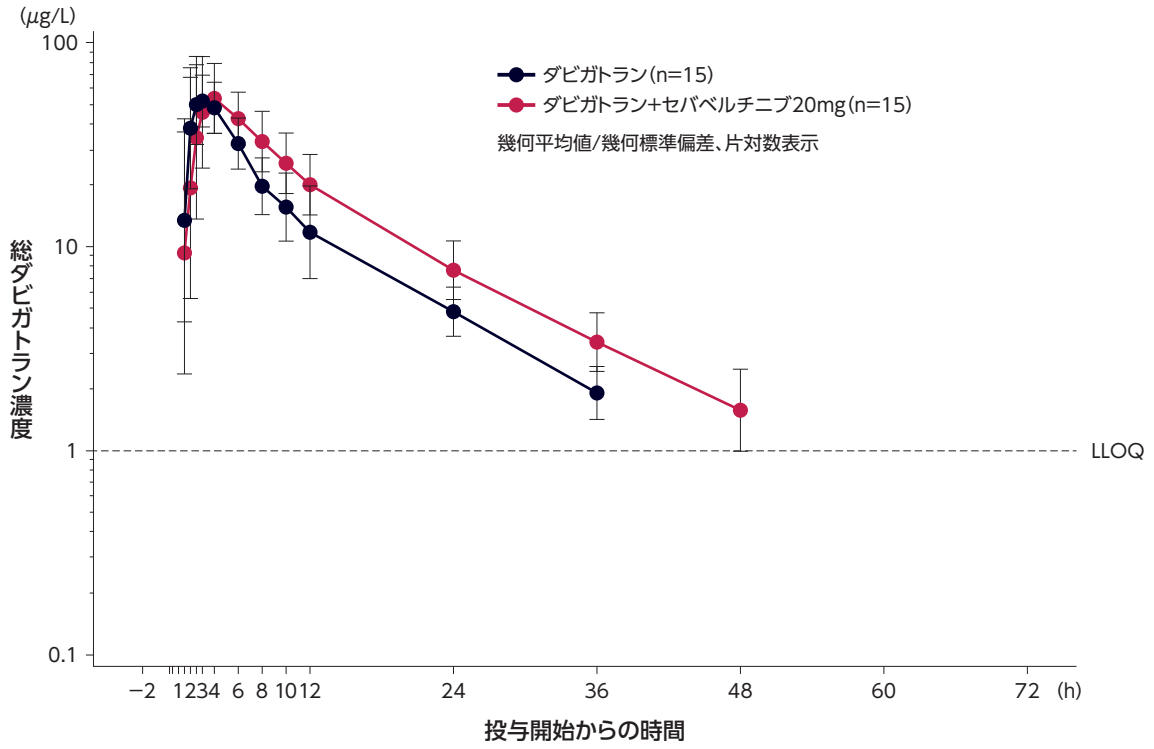
**4. 効能又は効果**
*HER2*（*ERBB2*）遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

**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ダビガトランエテキシラート（外国人データ）

健康成人15例にセバベルチニブ20mgを食後に1日2回3日間反復経口投与した後、ダビガトランエテキシラート（P-gpの基質）75mgを食後に単回経口投与で併用したとき、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）時に対するダビガトランエテキシラートのAUCの幾何平均値比は1.4であり、$C_{max}$に影響は認められませんでした。

## 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 | − | − | − |

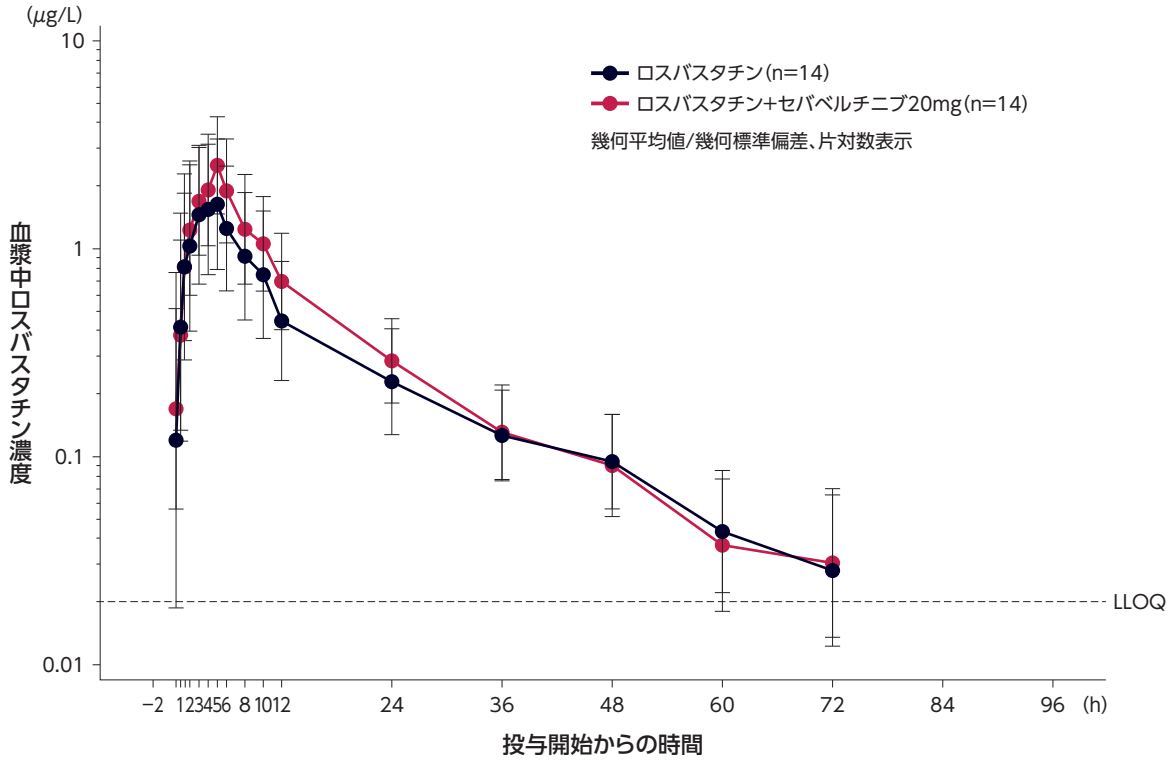
*：中央値[範囲]

試験方法：本試験では、セバベルチニブとダビガトランエテキシラートとの薬物相互作用、及びセバベルチニブとロスバスタチンとの薬物相互作用の検討を並行して行った。1日目の朝にダビガトランエテキシラート75mgを単回投与、3日目の朝にロスバスタチン10mgを単回投与、6～15日目にセバベルチニブ20mgを1日2回反復投与、9日目の朝にダビガトランエテキシラート75mgを単回投与、12日目の朝にロスバスタチン10mgを単回投与した。ダビガトランエテキシラート、ロスバスタチン及びセバベルチニブは、いずれも食事摂取開始後30分以内に経口投与した。

### ③ロスバスタチン（外国人データ）

健康成人14例にセバベルチニブ20mgを食後に1日2回6日間反復経口投与した後、ロスバスタチン（BCRPの基質）10mgを食後に単回経口投与で併用したとき、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及び1.37でした。

## 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回反復投与下）




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-$t_{last}$) (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]

試験方法：本試験では、セバベルチニブとダビガトランエテキシラートとの薬物相互作用、及びセバベルチニブとロスバスタチンとの薬物相互作用の検討を並行して行った。1日目の朝にダビガトランエテキシラート75mgを単回投与、3日目の朝にロスバスタチン10mgを単回投与、6～15日目にセバベルチニブ20mgを1日2回反復投与、9日目の朝にダビガトランエテキシラート75mgを単回投与、12日目の朝にロスバスタチン10mgを単回投与した。ダビガトランエテキシラート、ロスバスタチン及びセバベルチニブは、いずれも食事摂取開始後30分以内に経口投与した。

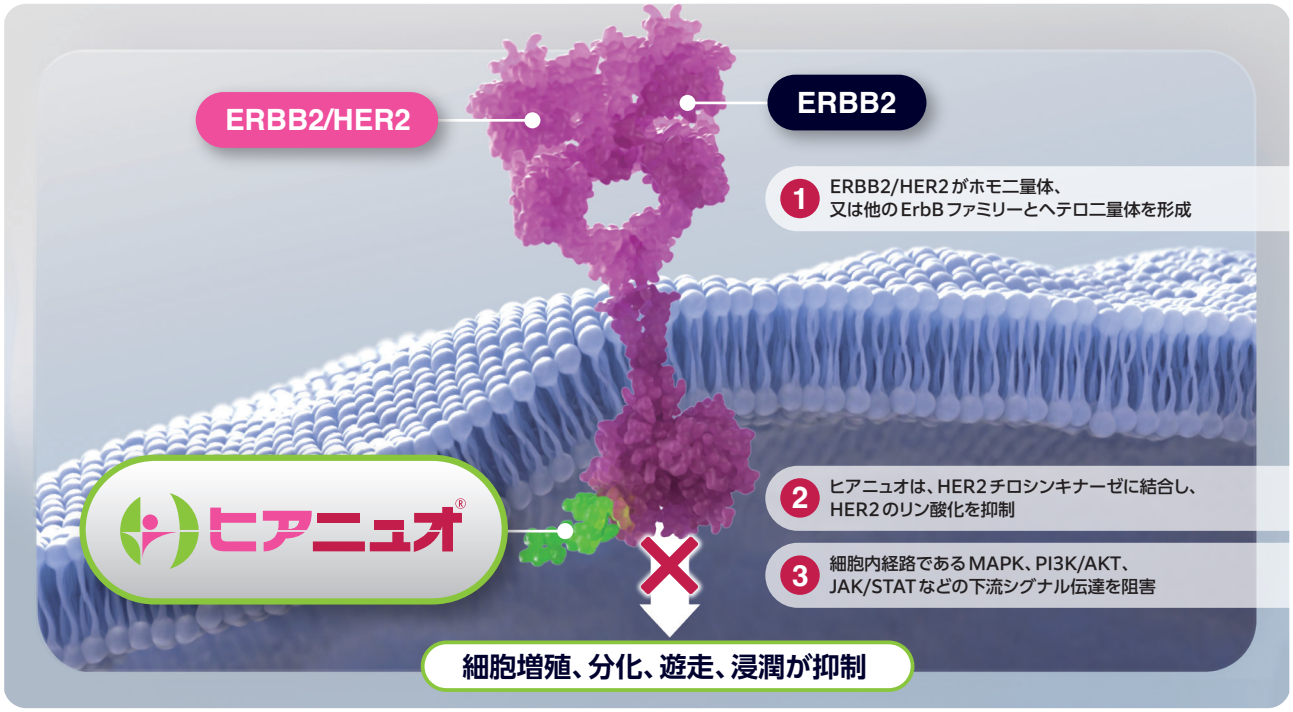
**4. 効能又は効果**
*HER2*（*ERBB2*）遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

**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。

## (1)作用機序[21)]

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)です。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ます。

### セバベルチニブの作用機序[21-23)]




(イメージ図)

21)バイエル薬品社内資料[作用機序](承認時評価資料)
22)Aliaga PT, et al.: Molecules., 30(12), 2645(2025)
23)Balli S, et al.: Front Oncol., 16, 1771869(2026)
を参考に作図

## (2)非臨床試験

### 1)各種キナーゼに対する阻害作用(*in vitro*)[24)]

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でした。

**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)とともに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*）[25)]

### 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でした。

**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 |
| | 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阻害剤に対する主要な耐性変異である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も、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でした。

**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 |
| その他の点突然変異型 | 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倍でした。

**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）でした。

**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*）[25)]

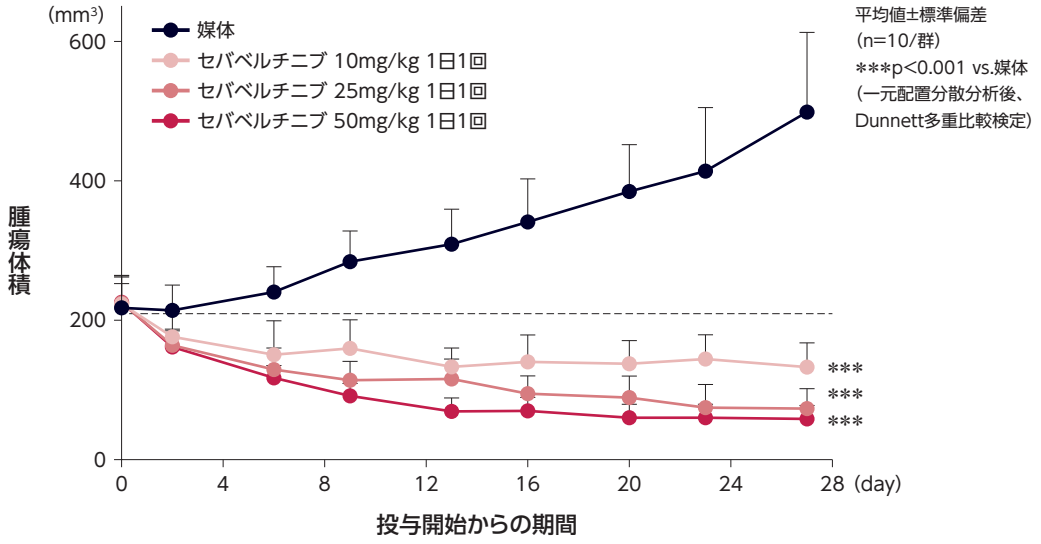
HER2遺伝子ex20ins変異型（A775insV変異）及び点突然変異型（G776C変異）を有する肺癌細胞株NCI-H1781に対するセバベルチニブのリン酸化阻害作用を評価したところ、濃度依存的にHER2キナーゼ、MEK、ERK及びAKTのリン酸化阻害作用を示し、HER2遺伝子変異を有する癌細胞において、セバベルチニブはHER2キナーゼを阻害し、その下流シグナル経路に関与するキナーゼAKT、MEK及びERKのリン酸化を阻害しました。

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、Mitogen-activated protein kinase kinase（MEK）及びExtracellular signal-regulated kinase（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。

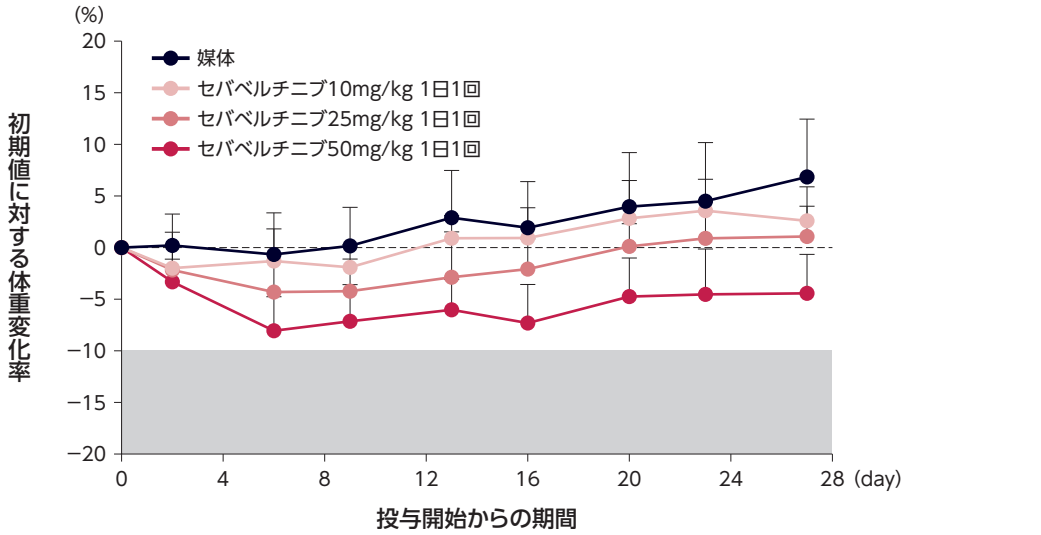
## 4）HER2遺伝子ex20ins変異陽性NSCLC患者由来癌組織移植マウスモデルにおける抗腫瘍効果（マウス）[26)]

HER2遺伝子Y772_A775dup変異（YVMA挿入変異）陽性のNSCLC患者由来癌組織（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ました（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、50mg/kg群で0.12でした。また、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ませんでした。

### 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患者由来癌組織を6～8週齢の雌性ヌードマウス（Athymic Nude-*Foxn1*$^{nu}$）の左側腹部に皮下移植し、腫瘍体積が150～300mm³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た。週2回及び試験最終日に腫瘍体積及び体重を測定し、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。

# 安全性薬理試験及び毒性試験

## (1)安全性薬理試験[27)]

| 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<br>(HsdCpb:WU) | 雌(6) | 0、5、15、45mg/kg<br>[単回経口投与] | 15及び45mg/kg群:<br>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)<br>45mg/kg群:<br>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<br>(Crl:WI(Han)) | 雌雄(各10) | 0、5、10、15mg/kg<br>1日1回<br>[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<br>(HsdCpb:WU) | 雌(8) | 0、5、15、45mg/kg<br>[単回経口投与] | 影響なし |
| | 一般症状観察<br>(呼吸状態) | ラット<br>(Crl:WI(Han)) | 雌雄(各10) | 0、5、10、15mg/kg<br>1日1回<br>[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<br>[*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<br>(ビーグル) | 雄(4) | 0、2、5、15mg/kg<br>(クロスオーバー法)<br>[単回経口投与] | 15mg/kg群:<br>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] |

## (2) 毒性試験

### 1) 単回投与毒性試験(ラット、サル)[28)]

セバベルチニブの単回投与毒性試験は実施しませんでした。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超と推定されました。

### 2) 反復投与毒性試験(ラット、サル)[29)]

| 動物種<br>(系統、性別、n/群) | 投与期間<br>[投与経路] | 投与量 | 無毒性量<br>(mg/kg/日) | 主な所見 |
|---|---|---|---|---|
| ラット<br>(Wistar、雌雄、<br>雌雄各10) | 4週間<br>[経口]<br>2週間回復 | 0、5、10、<br>15mg/kg<br>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<br>雌10mg/kg群以上:立毛・高足歩行などの一般症状、軟便、血清蛋白・アルブミン減少、盲腸炎症細胞浸潤<br>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<br>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GST活性減少、甲状腺肥大<br>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<br>雄5mg/kg群:皮膚上皮萎縮 |
| ラット<br>(Wistar、雌雄、<br>雌雄各10) | 13週間<br>[経口] | 0、2.5、5、<br>10mg/kg<br>1日1回 | 2.5 | 雌5mg/kg群以上:投与期間中体重増加量減少<br>雄5mg/kg群以上:皮膚創傷・痂皮形成、背部皮膚表皮萎縮<br>雄2.5mg/kg群以上:血清蛋白・アルブミン減少<br>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<br>4週間回復<br>(雌雄各6) | 0、10mg/kg<br>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<br>(カニクイザル、<br>雌雄、雌雄各3) | 4週間<br>[経口] | 0、3、6、<br>10mg/kg<br>1日1回 | 6 | 雌10mg/kg群:体重減少<br>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4例中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<br>雌雄3～10→8mg/kg群:用量依存的液状便 |
| | 投与終了後<br>2週間回復<br>(雌雄各2) | 0、10mg/kg<br>1日1回 | | 病理所見及び臓器重量変化なし |
| サル<br>(カニクイザル、<br>雌雄、低用量群は<br>雌雄各3、高用量群<br>は雌雄各4) | 13週間<br>[経口] | 0、2.5、<br>5mg/kg<br>1日1回 | <2.5 | 雌雄5mg/kg群: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)<br>雌雄2.5mg/kg群以上:便の柔らかさの変化(下痢)<br>雌2.5mg/kg群以上:軽度体重減少 |

## 3）生殖発生毒性試験（ラット、ウサギ、*in vitro*）[30)]

### 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癌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ませんでした。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ませんでした。

### 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ました。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ました。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ましたが、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ませんでした。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ました。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/日と推定されました。
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ました。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ました。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ました。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/日と推定されました。
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ました。

## 4）遺伝毒性試験（*in vitro*、ラット）[31)]

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採取した末梢血網状赤血球を用いた*in vivo*小核試験でいずれも陰性であったことから、セバベルチニブに遺伝毒性は認められませんでした。

## 5）局所刺激性試験（ラット、サル）[32)]

セバベルチニブ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ません。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ませんでした。

## 6）光毒性試験（*in vitro*）[33)]

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しませんでした。

# 有効成分に関する理化学的知見

**一般的名称:** セバベルチニブ水和物(Sevabertinib Hydrate)

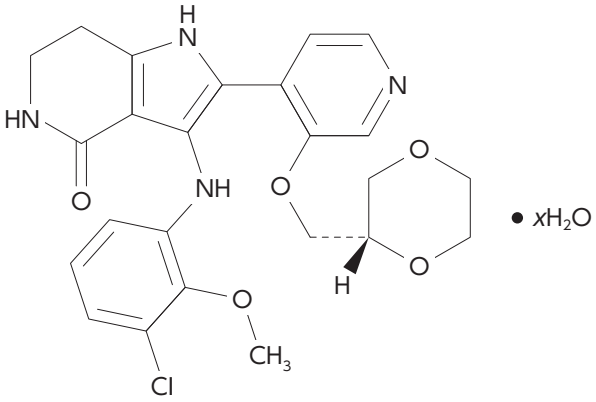
**化　学　名:** 3-(3-Chloro-2-methoxyanilino)-2-{3-[(2*S*)-1,4-dioxan-2-ylmethoxy]pyridin-4-yl}-1,5,6,7-tetrahydro-4*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridin-4-one hydrate

**分　子　式:** $C_{24}H_{25}ClN_4O_5 \cdot xH_2O$

**分　子　量:** 484.93(無水物)

**性　　状:** 本品は白色～黄色又は帯赤白色の粉末である。

**化学構造式:**




# 製剤学的事項

## 製剤の各種条件下における安定性[34)]

| 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 | PTP包装※ | 18ヵ月 | 規格内 |
| 加速試験 | | 40℃/75%RH | PTP包装※ | 6ヵ月 | 規格内 |
| 苛酷試験 | 温度 | 60℃ | PTP包装※ | 3ヵ月 | 規格内 |
| | 湿度 | 40℃/75%RH | ポリエチレン容器(開栓) | 3ヵ月 | 規格内 |
| | 光 | キセノンランプ | シャーレ(開放) | 130万lx・h及び547W・h/m$^2$ | 規格内 |

※: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

# 取扱い上の注意

**規制区分:** 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

**貯　　法:** 室温保存

**有効期間:** 24ヵ月

# 包装

56錠[28錠(PTP)×2]




# 関連情報

**承認番号:** 30800AMX00301000

**承認年月:** 2026年8月

**薬価基準収載年月:** 2026年10月

**販売開始年月:** 2026年10月

**国際誕生年月:** 2025年11月

**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。

**保険給付上の注意:** 本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号(平成18年3月6日付)に基づき、2027年10月末までは、投薬は1回14日分を限度とされています。

**再審査期間満了年月:** 2036年8月(10年)

# 主要文献


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一胸膜中皮腫・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)
3)Le X, et al.: N Engl J Med., 393, 1819-1832(2025)
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相試験における単回・反復投与(試験21607、SOHO-01試験)](承認時評価資料)
5)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)
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)
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海外第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)](承認時参考資料)
8)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)
9)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)
10)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)
11)バイエル薬品社内資料[*In vitro*血液/血漿中濃度比](承認時評価資料)
12)バイエル薬品社内資料[分布容積](承認時評価資料)
13)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)
14)バイエル薬品社内資料[妊娠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)
15)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)
16)バイエル薬品社内資料[*In vitro*代謝](承認時評価資料)
17)バイエル薬品社内資料[排泄](承認時評価資料)
18)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)
19)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)
20)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)
21)バイエル薬品社内資料[作用機序](承認時評価資料)
22)Aliaga PT, et al.: Molecules., 30(12), 2645(2025)
23)Balli S, et al.: Front Oncol., 16, 1771869(2026)
24)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)
25)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)
26)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)
27)バイエル薬品社内資料[安全性薬理試験](承認時評価資料)
28)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)
29)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)
30)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)
31)バイエル薬品社内資料[遺伝毒性試験](承認時評価資料)
32)バイエル薬品社内資料[局所刺激性試験](承認時評価資料)
33)バイエル薬品社内資料[光毒性試験](承認時評価資料)
34)バイエル薬品社内資料[安定性](承認時評価資料)

# 製造販売業者の氏名又は名称及び住所(文献請求先及び問い合わせ先を含む)

**製造販売元:** バイエル薬品株式会社
〒530-0001 大阪市北区梅田二丁目4番9号

**文献請求先:** バイエル薬品株式会社・メディカルインフォメーション
〒530-0001 大阪市北区梅田二丁目4番9号

**お問い合わせ先:** バイエル薬品株式会社・コンタクトセンター

**0120-106-398**
受付期間 9:00-12:30/13:30-17:30(土日祝日・当社休日を除く)

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

---

弊社製品情報サイト（https://pharma-navi.bayer.jp/）をご参照ください

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＞
9:00～12:30／13:30～17:30（土日祝日・当社休日を除く）

（202611）HYR-1.0（SZ/HH）
PP-HYR-JP-0032-22-10

2026年10月作成
資材番号 HYR262802