# ヒアニュオ錠 10mg
# に係る医薬品リスク管理計画書

バイエル薬品株式会社

（別紙様式2）

# ヒアニュオ錠10mgに係る医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

| 販売名 | ヒアニュオ錠10mg | 有効成分 | セバベルチニブ水和物 |
|---|---|---|---|
| 製造販売業者 | バイエル薬品株式会社 | 薬効分類 | 87429 |
| 提出年月日 | | 令和8年8月26日 | |

| 1.1. 安全性検討事項 | | |
|---|---|---|
| 【重要な特定されたリスク】 | 【重要な潜在的リスク】 | 【重要な不足情報】 |
| 重度の下痢 | 腎機能障害 | なし |
| 肝機能障害 | 膵炎 | |
| CYP3A阻害剤との薬物相互作用 | 間質性肺疾患（ILD） | |
| | 心機能障害（左室機能不全等） | |
| | 胚・胎児毒性 | |

| 1.2. 有効性に関する検討事項 | |
|---|---|
| 化学療法歴のないHER2（ERBB2）遺伝子のTKD以外に変異を有する切除不能な進行・再発のNSCLC患者における有効性 | 化学療法歴のないHER2（ERBB2）遺伝子のTKD変異を有する切除不能な進行・再発のNSCLC患者における有効性 |

↓上記に基づく安全性監視のための活動

| 2. 医薬品安全性監視計画の概要 |
|---|
| 通常の医薬品安全性監視活動 |
| |
| 追加の医薬品安全性監視活動 |
| 市販直後調査 |
| HER2変異を有する進行非小細胞肺がん（NSCLC）に対する一次治療としてBAY 2927088を標準治療と比較する第Ⅲ相試験〔22615試験（SOHO-02試験）〕 |

| 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要 |
|---|
| EGFR又はHER2変異を有する進行非小細胞肺がん（NSCLC）患者を対象としたBAY 2927088の非盲検first in human試験〔21607試験（SOHO-01試験）〕 |
| HER2変異を有する進行非小細胞肺がん（NSCLC）に対する一次治療としてBAY 2927088を標準治療と比較する第Ⅲ相試験（22615試験） |

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

| 4. リスク最小化計画の概要 |
|---|
| 通常のリスク最小化活動 |
| |
| 追加のリスク最小化活動 |
| 市販直後調査による情報提供 |
| 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供 |
| 患者向け資材の作成及び提供 |

各項目の内容はＲＭＰの本文でご確認下さい。

（別紙様式 1）

# 医薬品リスク管理計画書

会社名：バイエル薬品株式会社

| 品目の概要 | | | |
|---|---|---|---|
| 承認年月日 | 2026 年 8 月 24 日 | 薬効分類 | 87429 |
| 再審査期間 | 10 年 | 承認番号 | 30800AMX00301000 |
| 国際誕生日 | 2025 年 11 月 19 日 | | |
| 販売名 | ヒアニュオ錠 10mg | | |
| 有効成分 | セバベルチニブ水和物 | | |
| 含量及び剤形 | 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 含有する錠剤 | | |
| 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。 | | |
| 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 | | |
| 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。 | | |

| | |
|---|---|
| 備考 | |

| 変更の履歴 |
|---|
| 前回提出日：2026 年 8 月 24 日 |
| 変更内容の概要：<br>・追加のリスク最小化活動に用いる資材（医療従事者向け資材、患者向け資材）の提出<br>（なお、RMP の本文における変更はない） |
| 変更理由：<br>・追加のリスク最小化活動に用いる資材（医療従事者向け資材、患者向け資材）を本医薬品リスク管理計画書の添付資料として提出するため |

## 1. 医薬品リスク管理計画の概要

### 1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク

重度の下痢

重要な特定されたリスクとした理由：

下痢はEGFR/HER2 TKIのクラスエフェクトとして知られている。本剤の国際共同試験〔上皮成長因子受容体（*EGFR*）及び/又はヒト上皮成長因子受容体2（*HER2*）遺伝子変異陽性の進行非小細胞肺癌（NSCLC）患者を対象とした非盲検、first-in-human（FiH）試験：試験21607〕において、下痢は最も多くみられた有害事象であった。試験21607における下痢の発現割合（因果関係を問わない）は以下のとおりであった（データカットオフ2025年8月7日）。Grade4以上の症例はなかった。

試験21607では、多くの症例で、最初の下痢の兆候が見られた際に止痢薬（ロペラミド等）の服用開始が指導され、適宜水分補給及び電解質補充が行われた。また、下痢の重症度に応じて服用中断、減量が行われた。この状況下、下痢の発現により投与中止に至った例はなかった。

| 安全性評価集団 | 全Grade | Grade3 | 重篤例 |
|---|---|---|---|
| *HER2*遺伝子活性化変異（ex20insを含む）陽性で、全身抗がん療法歴はあるが*HER2* ex20ins標的療法歴のない被験者において本剤20mg 1日2回を投与されたグループ<br>（Group D 20mg BID） | 86.4%<br>(70/81) | 23.5%<br>(19/81) | 6.2%<br>(5/81) |
| *HER2*遺伝子活性化変異（ex20insを含む）陽性で、*HER2*を標的とする抗体薬物複合体（ADC）治療（トラスツズマブ デルクステカンなど）後に病勢進行が確認された被験者において本剤20mg 1日2回を投与されたグループ<br>（Group E 20mg BID） | 92.7%<br>(51/55) | 10.9%<br>(6/55) | 3.6%<br>(2/55) |
| *HER2*遺伝子活性化変異（ex20insを含む）陽性で、全身抗がん療法歴のない被験者において本剤20mg 1日2回を投与されたグループ<br>（Group F 20mg BID） | 87.7%<br>(64/73) | 5.5%<br>(4/73) | 2.7%<br>(2/73) |

臨床試験成績における発現状況に鑑みると市販後においても大部分の患者に下痢が発現すると想定される。下痢の兆候への対応が不十分等により重度の下痢が発現した場合はベネフィットリスクバランスに影響を及ぼす可能性がある。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

・通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

臨床試験において一定の情報が得られているため通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。製造販売後における重度の下痢の発現状況を把握し、追加の安全対策の要否を検討する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「11.1 重大な副作用」の項に注意喚起を記載する。また、患者向医薬品ガイドにて注意喚起を行う。

・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。

医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供

患者向け資材の作成及び提供

【選択理由】

臨床試験における発現状況及び対処法等に関する情報を医療従事者等に提供することにより、下痢が発現した際の積極的な管理及び適切な対応のための指導及び備えができるようになると考えられ、当該リスクの低減に貢献できると考えるため。また、下痢の症状を認識し対処する方法に関する資料を患者に提供することにより、患者の自己管理能力を強め、重度の下痢への進行を防ぐことができると考えるため。

肝機能障害

重要な特定されたリスクとした理由：

EGFR/HER2 チロシンキナーゼにおいて肝毒性が報告されており、薬剤の種類によって頻度や重症度が異なるものの、本事象はクラスに関連する潜在的なリスクと考えられている。試験 21607 において肝機能障害関連事象* を発現した症例の割合（因果関係を問わない）は以下のとおりであった（データカットオフ 2025 年 8 月 7 日）。1 例に Grade4 の ALT 増加（Group F）が認められた。

*：MedDRA SMQ の「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸（狭域）」、「肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害（狭域）」、「非感染性肝炎（狭域）」、「肝臓関連臨床検査、徴候および症状（狭域）」に含まれる事象と定義した。

| 安全性評価集団 | 全 Grade | Grade3 以上 | 重篤例 |
|---|---|---|---|
| Group D 20mg BID | 30.9%<br>(25/81) | 4.9%<br>(4/81) | 2.5%<br>(2/81) |
| Group E 20mg BID | 32.7%<br>(18/55) | 3.6%<br>(2/55) | 0% |
| Group F 20mg BID | 34.2%<br>(25/73) | 4.1%<br>(3/73) | 0% |

発現割合の高かった主な肝機能障害関連事象（いずれかの Group で 5%以上）は、AST 増加〔Group D 21.0%（17/81）、Group E 16.4%（9/55）、Group F 16.4%

| | |
|---|---|
| | （12/73）〕、ALT 増加〔Group D 19.8%（16/81）、Group E 16.4%（9/55）、Group F 17.8%（13/73）〕、血中ビリルビン増加〔Group D 4.9%（4/81）、Group E 9.1%（5/55）、Group F 8.2%（6/73）〕、γ-GTP 増加〔Group D 1.2%（1/81）、Group E 12.7%（7/55）、Group F 4.1%（3/73）〕であった。<br><br>Grade3 以上の肝機能障害関連事象は、AST 増加〔Group D 2.5%（2/81）、Group E 0%（0/55）、Group F 2.7%（2/73）〕、ALT 増加〔Group D 2.5%（2/81）、Group E 0%（0/55）、Group F 4.1%（3/73）〕、γ-GTP 増加〔Group D 0%（0/81）、Group E 3.6%（2/55）、Group F 0%（0/73）〕、肝機能異常〔Group D 2.5%（2/81）、Group E 0%（0/55）、Group F 0%（0/73）〕であった。<br><br>重篤な肝機能障害関連事象は、肝機能異常の 2 例（いずれも Group D）であった。<br><br>臨床試験成績における発現状況に鑑みると市販後においても本剤を投与された患者に肝機能検査値異常が発現すると想定される。肝機能検査値異常がタイムリーに発見・管理されず、重篤な肝機能障害に進行した場合、ベネフィットリスクバランスに悪影響を及ぼす可能性がある。 |
| | 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：<br><br>【内容】<br><br>・通常の医薬品安全性監視活動<br><br>【選択理由】<br><br>臨床試験において一定の情報が得られているため通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。製造販売後における当該副作用の発現状況を把握し、追加の安全対策の要否を検討する。 |
| | リスク最小化活動の内容及びその選択理由：<br><br>【内容】<br><br>・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「11.1 重大な副作用」、「7 用法及び用量に関連する注意」及び「8 重要な基本的注意」の項に注意喚起を記載する。また、患者向医薬品ガイドにて注意喚起を行う。<br><br>・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。<br><br>医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供<br><br>患者向け資材の作成及び提供<br><br>【選択理由】<br><br>臨床試験における発現状況及び対処法等に関する情報を医療従事者等に提供することにより、当該副作用の徴候がみられた際に積極的な管理及び適切な対応ができるようになると考えられ、当該リスクの低減に貢献できると考えるため。また、日常における副作用の対処方法及び管理等を含む患者向け資材を患者に提供することにより、患者自身が副作用の管理を行う意識を強め、当該リスクの発現を未然に防ぐことに寄与できると考えるため。 |
| CYP3A 阻害剤との薬物相互作用 | |
| | 重要な特定されたリスクとした理由： |

| | |
|---|---|
| | 海外第Ⅰ相試験（22250 試験）Arm 1 の結果、本剤単独投与時に対するイトラコナゾール（強い CYP3A 阻害剤）併用投与時の本剤の $C_{max}$ 及び $AUC_{0-inf}$ の幾何平均比はそれぞれ 1.60 及び 2.25 であった。本剤を強い CYP3A 阻害剤と併用し本剤の血中濃度が顕著に増加した場合、本剤の副作用が増強する可能性があると考えられる。このため、本剤と CYP3A 阻害剤との併用は避ける必要があるが、やむを得ず本剤と CYP3A 阻害剤を併用する場合があると考えられ、本剤の電子添文における「用法及び用量に関連する注意」において、強い CYP3A 阻害剤との併用時の用量調節基準が設けられている。<br><br>本剤を CYP3A 阻害剤と併用することにより想定外の重篤な副作用が発生した場合はベネフィットリスクバランスに影響を及ぼす可能性がある。 |
| | 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：<br><br>【内容】<br><br>・通常の医薬品安全性監視活動<br><br>【選択理由】<br><br>本剤の投与対象となる可能性のある患者数を考慮すると、強い CYP3A 阻害剤との併用が避けられないケースは極めて限定されると予想される。臨床試験（21607 試験の用量漸増パート）において本剤（単剤療法）を少数例に 30mg 又は 40mg BID 投与した場合（それぞれ n=10、n=5）に想定外の重大な副作用（本剤との因果関係が否定できない事象）は確認されなかったことも考慮し、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。製造販売後における状況を把握し、適宜追加の安全対策の要否を検討する。 |
| | リスク最小化活動の内容及びその選択理由：<br><br>【内容】<br><br>・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「7 用法及び用量に関連する注意」及び「10.2 併用注意（併用に注意すること）」の項に注意喚起を記載する。<br><br>・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。<br><br>医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供<br><br>【選択理由】<br><br>医療従事者向け資材（適正使用ガイド）に本リスクに関する注意喚起を掲載することにより、本剤を強い CYP3A 阻害剤と併用することのリスクについて、日常診療において意識していただくことができると考えられ、当該リスクの低減に貢献できると考えるため。 |

重要な潜在的リスク

腎機能障害

重要な潜在的リスクとした理由：

試験 21607 において腎機能障害関連事象* を発現した症例の割合（因果関係を問わない）は以下のとおりであった（データカットオフ 2025 年 8 月 7 日）。Grade 4 以上の症例はなかった。

*：MedDRA SMQ の「急性腎不全（広域）」に含まれる事象と定義した。

| 安全性評価集団 | 全 Grade | Grade3 | 重篤例 |
|---|---|---|---|
| Group D 20mg BID | 19.8%<br>(16/81) | 1.2%<br>(1/81) | 0% |
| Group E 20mg BID | 14.5%<br>(8/55) | 3.6%<br>(2/55) | 3.6%<br>(2/55) |
| Group F 20mg BID | 26.0%<br>(19/73) | 4.1%<br>(3/73) | 1.4%<br>(1/73) |

発現割合の高かった主な腎機能障害関連事象（いずれかの Group で 5%以上）は、血中クレアチニン増加〔Group D 14.8%（12/81）、Group E 5.5%（3/55）、Group F 15.1%（11/73）〕、血中尿素増加〔Group D 1.2%（1/81）、Group E 0%（0/55）、Group F 5.5%（4/73）〕、糸球体濾過率減少〔Group D 0%（0/81）、Group E 0%（0/55）、Group F 5.5%（4/73）〕であった。

Grade3 以上の腎機能障害関連事象は、血中クレアチニン増加〔Group D 1.2%（1/81）〕、急性腎障害〔Group E 3.6%（2/55）〕、糸球体濾過率減少〔Group F 1.4%（1/73）〕、腎不全〔Group F 1.4%（1/73）〕、中毒性腎症〔Group F 1.4%（1/73）〕であった。

重篤な腎機能障害関連事象は、急性腎障害 2 例（いずれも Group E で本剤との因果関係なし）、腎不全 1 例（Group F）であった。

臨床試験成績における発現状況に鑑みると、市販後において本剤を投与された患者に血中クレアチニン増加等の腎機能に係る検査値異常がみられる可能性があると想定される。腎機能検査値異常への対応が不十分等により重篤な腎機能障害が発現した場合はベネフィットリスクバランスに影響を及ぼす可能性がある。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

・通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

臨床試験において一定の情報が得られているため通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。製造販売後における当該副作用の発現状況を把握し、追加の安全対策の要否を検討する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「11.2 その他の副作用」の項に関連する検査値異常を掲載する。

・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。

医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供

患者向け資材の作成及び提供

【選択理由】

臨床試験における発現状況及び対処法等に関する情報を医療従事者等に提供することにより、当該副作用の徴候がみられた際に積極的な管理及び適切な対応ができるようになると考えられ、当該リスクの低減に貢献できると考えるため。また、日常における副作用の対処方法及び管理等を含む患者向け資材を患者に提供することにより、患者自身が副作用の管理を行う意識を強め、当該リスクの発現を未然に防ぐことに寄与できると考えるため。

膵炎

重要な潜在的リスクとした理由：

試験 21607 において膵酵素増加を発現した症例の割合（因果関係を問わない）は以下のとおりであった（データカットオフ 2025 年 8 月 7 日）。Grade4 以上の症例はなかった。膵炎の発現は確認されなかった。

リパーゼ増加

| 安全性評価集団 | 全 Grade | Grade3 | 重篤例 |
|---|---|---|---|
| Group D 20mg BID | 19.8%<br>(16/81) | 1.2%<br>(1/81) | 0% |
| Group E 20mg BID | 21.8%<br>(12/55) | 1.8%<br>(1/55) | 0% |
| Group F 20mg BID | 23.3%<br>(17/73) | 2.7%<br>(2/73) | 0% |

アミラーゼ増加

| 安全性評価集団 | 全 Grade | Grade3 | 重篤例 |
|---|---|---|---|
| Group D 20mg BID | 19.8%<br>(16/81) | 0% | 0% |
| Group E 20mg BID | 21.8%<br>(12/55) | 3.6%<br>(2/55) | 0% |
| Group F 20mg BID | 13.7%<br>(10/73) | 0% | 0% |

| | |
|---|---|
| | 臨床試験成績における発現状況に鑑みると、市販後において本剤を投与された患者に膵酵素増加がみられる可能性があると想定される。膵酵素増加への対応が不十分等により重篤な膵炎（膵酵素増加を含む）に至った場合はベネフィットリスクバランスに影響を及ぼす可能性がある。 |
| | 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：<br>【内容】<br>・通常の医薬品安全性監視活動<br>・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する<br>*HER2* 変異を有する進行非小細胞肺がん（NSCLC）に対する一次治療として BAY 2927088 を標準治療と比較する第Ⅲ相試験〔22615 試験（SOHO-02 試験）〕<br>【選択理由】<br>本剤の適応となりうる患者数が限定的であること、重篤な膵炎（膵酵素増加を含む）の発現例は更に限定的と考えられること及び調査結果が得られる想定時期を考慮し、実施中の臨床試験 22615 試験にて検討することが適切と判断した。当該副作用の発現状況及び発現背景を把握・分析し、追加の安全対策の要否を検討する。 |
| | リスク最小化活動の内容及びその選択理由：<br>【内容】<br>・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「11.2 その他の副作用」の項に関連する検査値異常を掲載する。<br>・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。<br>医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供<br>患者向け資材の作成及び提供<br>【選択理由】<br>臨床試験における発現状況及び対処法等に関する情報を医療従事者等に提供することにより、当該副作用の徴候がみられた際に積極的な管理及び適切な対応ができるようになると考えられ、当該リスクの低減に貢献できると考えるため。また、日常における副作用の対処方法及び管理等を含む患者向け資材を患者に提供することにより、患者自身が副作用の管理を行う意識を強め、当該リスクの発現を未然に防ぐことに寄与できると考えるため。 |
| 間質性肺疾患（ILD） | |
| | 重要な潜在的リスクとした理由：<br>ILD は EGFR/HER2 TKI のクラスエフェクトとして知られている。試験 21607 において ILD 関連事象を発現した症例の割合（因果関係を問わない）は以下のとおりであった（データカットオフ 2025 年 8 月 7 日）。Grade4 以上の症例はなかった。 |

| 安全性評価集団 | 全 Grade | Grade3 | 重篤例 |
|---|---|---|---|
| Group D 20mg BID | 3.7%<br>(3/81) | 0% | 0% |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Group E 20mg BID | 0% | 0% | 0% |
| Group F 20mg BID | 0% | 0% | 0% |

発現が認められたILD関連事象は、肺陰影（なおILDの診断には至っていない）〔Grade1、Group D 1.2%（1/81）〕、肺臓炎〔Grade2、Group D 1.2%（1/81）〕、放射線肺臓炎〔Grade2、Group D 1.2%（1/81）〕であった。いずれの症例も本剤との因果関係は否定された。

21607試験Group A（EGFR変異のあるNSCLC患者）において、1例の重篤なILD（Grade3、本剤との因果関係否定できない）が報告された。

21607試験ではILDの既往のある患者（過去12ヵ月以内のGrade 2以上のILD、薬剤誘発性ILD、ステロイド投与を要した放射線肺臓炎の既往歴、又はあらゆるGradeの活動性の肺臓炎又はILDを有する患者）は組み入れられなかったこと並びに臨床試験における発現状況に鑑みると、市販後においてILDが発現する可能性は否定できないと考えられる。重篤なILDが発現した場合はベネフィットリスクバランスに影響を及ぼす可能性がある。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

・通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

臨床試験において一定の情報が得られているため通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。製造販売後における当該副作用の発現状況を把握し、追加の安全対策の要否を検討する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「11.1重大な副作用」、「7用法及び用量に関連する注意」及び「8重要な基本的注意」の項に注意喚起を記載する。また、患者向医薬品ガイドにて注意喚起を行う。

・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。

医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供

患者向け資材の作成及び提供

【選択理由】

臨床試験における発現状況及び対処法等に関する情報を医療従事者等に提供することにより、当該副作用が発現した際の積極的な管理及び適切な対応のための備えができると考えられ、当該リスクの低減に貢献できると考えるため。また、日常における副作用の対処方法及び管理等を含む患者向け資材を患者に提供することにより、患者自身が副作用の管理を行う意識を強め、当該リスクの発現を未然に防ぐことに寄与できると考えるため。

心機能障害（左室機能不全等）

重要な潜在的リスクとした理由：

心毒性（特に左室機能不全）は抗 HER2 療法のリスクとして知られている。試験 21607 において心機能障害関連事象（QT 間隔延長を除く）を発現した症例の割合（因果関係を問わない）は以下のとおりであった（データカットオフ 2025 年 8 月 7 日）。Grade4 以上の症例はなかった。

| 安全性評価集団 | 全 Grade | Grade3 | 重篤例 |
|---|---|---|---|
| Group D 20mg BID | 9.9%<br>(8/81) | 0% | 0% |
| Group E 20mg BID | 10.9%<br>(6/55) | 1.8%<br>(1/55) | 0% |
| Group F 20mg BID | 6.8%<br>(5/73) | 0% | 0% |

発現割合の高かった主な心機能障害関連事象（2 件以上）は、末梢性浮腫〔Group D 7.4%（6/81）、Group E 9.1%（5/55）、Group F 4.1%（3/73）〕、浮腫〔Group D 2.5%（2/81）、Group E 1.8%（1/55）、Group F 1.4%（1/73）〕であった。なお、左室機能不全（Grade1、Group F）が 1 例報告された。

Grade3 以上の心機能障害関連事象は、末梢性浮腫 Grade3〔Group E 1.8%（1/55）〕であった。

21607 試験の Group G（活動性脳転移のある NSCLC 患者）において、1 例の重篤な左室機能不全（Grade3、本剤との因果関係否定できない）が報告された。

臨床試験成績における発現状況に鑑みると市販後においても末梢性浮腫等の心機能障害関連事象が発現すると想定される。重篤な心機能障害が発現した場合はベネフィットリスクバランスに影響を及ぼす可能性がある。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

・通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

臨床試験において一定の情報が得られているため通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。製造販売後における当該副作用の発現状況を把握し、追加の安全対策の要否を検討する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「8 重要な基本的注意」及び「9 特定の背景を有する患者に関する注意」の項に注意喚起を掲載する。

・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。

| | |
|---|---|
| | 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供<br>患者向け資材の作成及び提供<br>【選択理由】<br>臨床試験における発現状況及び対処法等に関する情報を医療従事者等に提供することにより、当該副作用が発現した際の積極的な管理及び適切な対応のための備えができると考えられ、当該リスクの低減に貢献できると考えるため。また、日常における副作用の対処方法及び管理等を含む患者向け資材を患者に提供することにより、患者自身が副作用の管理を行う意識を強め、当該リスクの発現を未然に防ぐことに寄与できると考えるため。 |
| 胚・胎児毒性 | |
| | 重要な潜在的リスクとした理由：<br>HER2/EGFR シグナル伝達の欠損は、動物において、胚・胎児の発達障害、胚致死及び出生後死亡につながることが示されている*。<br>本剤を用いた胚・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。<br>臨床試験（試験 21607 を含む）では、本剤が妊孕性に及ぼす影響並びに妊婦における本剤の使用に関するデータは得られていない（承認申請時）。<br>これらを踏まえると、妊婦が本剤を使用した場合に胎児死亡あるいは先天性異常に至るおそれを否定できないと考えられる。<br>*：Wieduwilt MJ and Moasser MM, The epidermal growth factor receptor family: Biology driving targeted therapeutics. Cell Mol Life Sci. 2008; 65 (10): 1566-1584. |
| | 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：<br>【内容】<br>・通常の医薬品安全性監視活動<br>【選択理由】<br>本剤の適応となりうる患者数を考慮すると、やむを得ず妊婦が本剤を使用するケースは極めて限定されると考えられる。通常の医薬品安全性監視活動にて当該副作用の発現状況を速やかに把握し、追加の安全対策の要否を検討する。 |
| | リスク最小化活動の内容及びその選択理由：<br>【内容】<br>・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「9.特定の背景を有する患者に関する注意」の項に注意喚起を記載する。<br>・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。<br>医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供<br>【選択理由】<br>当該リスクについて注意喚起を行うことにより、胚・胎児への影響を最小限に留めることに貢献できると考えるため。 |

| 重要な不足情報 |
| --- |
| なし |

## 1.2　有効性に関する検討事項

<table>
<tr><td colspan="2">化学療法歴のない HER2（ERBB2）遺伝子の TKD 以外に変異を有する切除不能な進行・再発の NSCLC 患者における有効性</td></tr>
<tr><td></td><td>有効性に関する検討事項とした理由：<br>化学療法歴のない HER2（ERBB2）遺伝子の TKD 以外に変異を有する切除不能な進行・再発の NSCLC 患者における有効性に関する情報が限定的であるため</td></tr>
<tr><td></td><td>有効性に関する調査・試験の名称：<br>EGFR 又は HER2 変異を有する進行非小細胞肺がん（NSCLC）患者を対象とした BAY 2927088 の非盲検 first in human 試験〔21607 試験（SOHO-01 試験）〕</td></tr>
<tr><td></td><td>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：<br>本剤の HER2（ERBB2）遺伝子の TKD 以外に変異を有する切除不能な進行・再発の NSCLC 患者における抗腫瘍効果を評価するため、21607 試験に新たなコホート（少なくとも化学療法歴のない患者 15 例を含む）を追加して本剤の客観的奏効率を評価する</td></tr>
<tr><td colspan="2">化学療法歴のない HER2（ERBB2）遺伝子の TKD 変異を有する切除不能な進行・再発の NSCLC 患者における有効性</td></tr>
<tr><td></td><td>有効性に関する検討事項とした理由：<br>化学療法歴のない HER2（ERBB2）遺伝子の TKD 変異を有する切除不能な進行・再発の NSCLC 患者における本剤の有効性を検証するための試験が進行中であり、本剤の適正使用においてこの試験から得られた情報も考慮される必要があるため</td></tr>
<tr><td></td><td>有効性に関する調査・試験の名称：<br>HER2 変異を有する進行非小細胞肺がん（NSCLC）に対する一次治療として BAY 2927088 を標準治療と比較する第Ⅲ相試験〔22615 試験（SOHO-02 試験）〕</td></tr>
<tr><td></td><td>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：<br>本剤の化学療法歴のない HER2（ERBB2）遺伝子の TKD 変異を有する切除不能な進行・再発の NSCLC 患者における有効性を評価するため、本剤の無増悪生存期間を標準治療と比較して評価する</td></tr>
</table>

## 2. 医薬品安全性監視計画の概要

| | |
|---|---|
| 通常の医薬品安全性監視活動 | |
| 通常の医薬品安全性監視活動の概要：<br>自発報告、文献・学会報告、外国措置報告、臨床試験、製造販売後調査より報告される有害事象症例の評価及び報告、PBRER/PSUR における累積検討 | |
| 追加の医薬品安全性監視活動 | |
| 市販直後調査 | |
| | 実施期間：販売開始から 6 ヵ月間<br>評価、報告の予定時期：調査終了から 2 ヵ月以内 |
| *HER2* 変異を有する進行非小細胞肺がん（NSCLC）に対する一次治療として BAY 2927088 を標準治療と比較する第Ⅲ相試験〔22615 試験（SOHO-02 試験）〕 | |
| | 【安全性検討事項】<br>膵炎（膵酵素増加を含む）<br>【有効性に関する検討事項】<br>化学療法歴のない *HER2*（*ERBB2*）遺伝子の TKD 変異を有する切除不能な進行・再発の NSCLC 患者における有効性<br>【目的】<br>膵炎（膵酵素増加を含む）と本剤との関連性並びに膵炎の発現リスク並びに化学療法歴のない *HER2*（*ERBB2*）遺伝子の TKD 変異を有する切除不能な進行・再発の NSCLC 患者における有効性〔無増悪生存期間、全生存期間及び客観的奏効率等〕を実施中の本臨床試験〔22615 試験（SOHO-02 試験）〕のデータを用いて検討する。<br>【実施計画】<br>予定症例数：444 例<br>主要評価項目：無増悪生存期間<br>副次的評価項目：全生存期間、客観的奏効率及び安全性等<br>試験期間：<br>最初の被験者の最初の来院：2024 年 8 月 28 日<br>主要解析（膵炎との関連性等に係る解析を含む）に関する情報の提供予定日：2028 年以降<br>試験終了予定日：2029 年 6 月 27 日（予定）<br>【実施計画の根拠】<br>安全性検討事項については、本臨床試験が無作為化比較試験であること及び本邦で新たな製造販売後調査等を実施するよりも多くの症例を評価対象とすることができ、かつより早期に結果が得られる見込みであること、また、有効性検討事項につ |

| | |
|---|---|
| | いては、本臨床試験から得られる結果（安全性含む）を医療機関等へ情報提供する必要があると判断したことから、「2. 医薬品安全性監視計画」及び「3. 有効性に関する調査・試験の計画」に設定した。<br><br>【節目となる予定の時期及びその根拠】<br>最終報告書作成時（データベースロック後）に安全性及び有効性について評価する。<br>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】<br>節目となる時期に、以下の内容を含めたRMP及び関連資材の見直しを検討する。<br>・本試験の結果等が得られた時点で、膵炎（膵酵素増加を含む）と本剤との関連性及び発現リスクについて改めて検討する。また、必要に応じて製造販売後調査等の実施を検討する。<br>・試験結果に基づいて電子添文や資材の改訂要否について検討を行う。 |

## 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

| | |
|---|---|
| *EGFR* 又は *HER2* 変異を有する進行非小細胞肺がん（NSCLC）患者を対象とした BAY 2927088 の非盲検 first in human 試験〔21607 試験（SOHO-01 試験）〕 | |
| | 【有効性に関する検討事項】<br>化学療法歴のない *HER2* 遺伝子の TKD 以外に変異を有する切除不能な進行・再発の NSCLC 患者における有効性<br><br>【目的】<br>*HER2* 遺伝子の TKD 以外に変異を有する進行又は転移性 NSCLC 患者における本剤の抗腫瘍効果及び安全性を評価する。<br><br>【実施計画】<br>化学療法歴のない *HER2* 遺伝子の TKD 以外に変異を有する切除不能な進行・再発の NSCLC 患者における有効性を検討するため、新たなコホートを追加する。<br>当該コホートの対象は、*HER2* 遺伝子の TKD 以外に変異を有する進行又は転移性 NSCLC 患者とし、少なくとも化学療法歴のない患者を 15 例登録する（予定）。<br>主要評価項目は、RECIST v1.1 に基づき盲検下独立中央審査委員会により評価される客観的奏効率（ORR）とする。<br>観察期間：本剤初回投与から少なくとも 12 週間<br>ただし、それ以前に中止した場合はその時点までとする<br>登録期間：約 24 ヵ月（予定）<br>試験期間：約 4 年（予定）<br><br>【実施計画の根拠】<br>目標症例数：当該コホートにおける有効性の成功基準を設定した上で、当該コホートの希少性及び患者特定において予想される困難な状況を踏まえ、15 例を実施可能かつ臨床的に意味のある有効性及び安全性データを提供できる妥当な例数として設定した。<br>観察期間　：一次治療として治療を受けた患者である Group F、二次治療以降の治療を受けた患者である Group D 及び E と同じ期間とした。<br><br>【節目となる予定の時期及びその根拠】<br>当該追加コホートの最終評価時に安全性及び有効性について評価する。<br><br>【結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】<br>節目となる時期に、以下の内容を含めた RMP 及び関連資材の見直しを検討する。<br>・試験結果に基づいて電子添文や資材の改訂要否について検討を行う。 |
| *HER2* 変異を有する進行非小細胞肺がん（NSCLC）に対する一次治療として BAY 2927088 を標準治療と比較する第Ⅲ相試験（22615 試験） | |
| | 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の項を参照 |

## 4. リスク最小化計画の概要

| | |
|---|---|
| 通常のリスク最小化活動 | |
| 通常のリスク最小化活動の概要：<br>電子添文、患者向医薬品ガイドによる情報提供・注意喚起 | |
| 追加のリスク最小化活動 | |
| 市販直後調査による情報提供 | |
| | 実施期間：販売開始から 6 ヵ月間<br>評価、報告の予定時期：調査終了から 2 ヵ月以内 |
| 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供 | |
| | 【安全性検討事項】<br>重度の下痢、肝機能障害、CYP3A 阻害剤との薬物相互作用、腎機能障害、膵炎、ILD、心機能障害（左室機能不全等）、胚・胎児毒性<br>【目的】<br>安全性検討事項等の注目すべき副作用について、臨床試験における発現状況並びに早期検出と治療のための情報を医療機関等に提供する。<br>【具体的な方法】<br>・納入時に MR 等が提供、説明し、資材の活用を依頼する。<br>・医薬品医療機器総合機構及び企業のホームページに掲載する。<br>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】<br>・新しく本剤が採用・納入された（又はされる）ことが判明した際に、その医療機関に対して資材の提供を行う。<br>・安全性定期報告の各報告時期及び再審査申請時において、重大な副作用の発現件数と販売量の推移を確認する。その不均衡から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、また、新たな安全性検討事項が認められた場合には、リスク管理計画を改訂するとともに、関連資材の改訂、実施方法の変更、追加の資材作成等を検討する。<br>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時、再審査申請時 |
| 患者向け資材の作成及び提供 | |
| | 【安全性検討事項】<br>重度の下痢、肝機能障害、腎機能障害、膵炎、ILD、心機能障害（左室機能不全等）<br>【目的】 |

| | |
|---|---|
| | 患者が本冊子を参考とし、日常生活において自ら副作用の徴候の早期発見、対処、管理を適切に行うことにより、重篤な副作用に至るリスクを低減していただく。<br><br>【具体的な方法】<br>・納入時に MR 等が医療関係者に提供、説明し、患者による資材の活用を依頼する。<br>・医薬品医療機器総合機構及び企業のホームページに掲載する。<br><br>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】<br>・新しく本剤が採用・納入された（又はされる）ことが判明した際に、その医療機関に対して資材の提供を行う。<br>・安全性定期報告の各報告時期及び再審査申請時において、重大な副作用の発現件数と販売量の推移を確認する。その不均衡から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、また、新たな安全性検討事項が認められた場合には、リスク管理計画を改訂するとともに、関連資材の改訂、実施方法の変更、追加の資材作成等を検討する。<br>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時、再審査申請時 |

## 5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

### 5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

| 通常の医薬品安全性監視活動 | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 自発報告、文献・学会報告、外国措置報告、臨床試験、製造販売後調査より報告される有害事象症例の評価及び報告、PBRER/PSUR における累積検討 | | | | |
| 追加の医薬品安全性監視活動 | | | | |
| 追加の医薬品安全性監視活動の名称 | 節目となる症例数／目標症例数 | 節目となる予定の時期 | 実施状況 | 報告書の作成予定日 |
| 市販直後調査 | 該当せず | 販売開始から 6 ヵ月後 | 販売開始時より実施予定 | 調査終了から 2 ヵ月以内 |
| *HER2* 変異を有する進行非小細胞肺がん（NSCLC）に対する一次治療として BAY 2927088 を標準治療と比較する第Ⅲ相試験〔22615 試験（SOHO-02 試験）〕 | 444 例 | 最終報告書作成時 | 実施中 | 試験終了後 |

### 5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

| 有効性に関する調査・試験の名称 | 節目となる症例数／目標症例数 | 節目となる予定の時期 | 実施状況 | 報告書の作成予定日 |
|---|---|---|---|---|
| *EGFR* 又は *HER2* 変異を有する進行非小細胞肺がん（NSCLC）患者を対象とした BAY 2927088 の非盲検 first in human 試験〔21607 試験（SOHO-01 試験）〕 | 少なくとも化学療法歴のない *HER2* 遺伝子の TKD 以外に変異を有する患者 15 例を含む | 該当コホートの最終評価時 | 該当コホートは計画中 | 2030 年 |
| *HER2* 変異を有する進行非小細胞肺がん（NSCLC）に対する一次治療として BAY 2927088 を標準治療と比較する第Ⅲ相試験〔22615 試験（SOHO-02 試験）〕 | 444 例 | 最終報告書作成時 | 実施中 | 試験終了後 |

### 5.3 リスク最小化計画の一覧

| 通常のリスク最小化活動 |
|---|

| | | |
|---|---|---|
| 電子添文、患者向医薬品ガイドの作成及びその改訂による注意喚起を継続して実施 | | |
| 追加のリスク最小化活動 | | |
| 追加のリスク最小化活動の名称 | 節目となる予定の時期 | 実施状況 |
| 市販直後調査による情報提供 | 販売開始から6ヵ月後 | 販売開始時より実施予定 |
| 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供 | 安全性定期報告書提出時<br>再審査申請時 | 販売開始時より実施予定 |
| 患者向け資材の作成及び提供 | 安全性定期報告書提出時<br>再審査申請時 | 販売開始時より実施予定 |