

審議結果報告書

令和 8 年 7 月 28 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] ヒアニューオ錠10mg
[一 般 名] セバベルチニブ水和物
[申 請 者 名] バイエル薬品株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 8 月 15 日

[審 議 結 果]

令和 8 年 7 月 27 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[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。

審査報告書

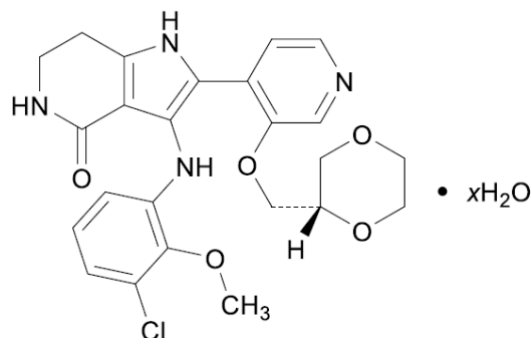
令和 8 年 7 月 16 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] ヒアニューオ錠 10 mg
[一 般 名] セバベルチニブ水和物
[申 請 者] バイエル薬品株式会社
[申 請 年 月 日] 令和 7 年 8 月 15 日
[剤 形・含 量] 1 錠中にセバベルチニブ水和物をセバベルチニブとして 10 mg 含有する錠剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]



分子式: $C_{24}H_{25}ClN_4O_5 \cdot xH_2O$

分子量: 484.93 (無水物)

化学名:

(日 本 名) 3-(3-クロロ-2-メトキシ-アニリノ)-2-{3-[(2S)-1,4-ジオキサン-2-イルメトキシ]ピリジン-4-イル}-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-オン 水和物

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

[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品 (指定番号: (R6 薬) 第 642 号、令和 6 年 11 月 27 日付け医薬薬審発 1127 第 4 号)

[審 査 担 当 部] 新薬審査第五部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の **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に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[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

[用法及び用量]

通常、成人にはセバベルチニブとして 1 回 20 mg 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。

[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。

審査報告（1）

令和 8 年 5 月 29 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販 売 名] ヒアニューオ錠 10 mg
[一 般 名] セバベルチニブ水和物
[申 請 者] バイエル薬品株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 8 月 15 日
[剤形・含量]

1 錠中にセバベルチニブ水和物をセバベルチニブとして 10 mg 含有する錠剤

[申請時の効能・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

[申請時の用法・用量]

通常、成人にはセバベルチニブとして 1 回 20 mg 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。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	12
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	20
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	24
7. 臨床の有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	33
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	76
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	77

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

HER2 は、EGFR ファミリーに属する受容体型チロシンキナーゼである。HER2 はホモ二量体又は他の EGFR ファミリーとヘテロ二量体を形成し、その下流のシグナル伝達経路を活性化することにより、細胞の増殖、分化等を調節すると考えられている。また、*HER2* (*ERBB2*) 遺伝子変異により HER2 シグナル伝達経路が恒常的に活性化することで細胞増殖が亢進すると考えられている。

本薬は、独国 Bayer 社及び米国 Broad Institute 社により創製された低分子化合物であり、HER2 のチロシンキナーゼを可逆的に阻害することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

1.2 開発の経緯等

Bayer 社により、*HER2* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者等を対象とした国際共同第 I / II 相試験 (21607 試験) が 2021 年 10 月より実施された。米国では、21607 試験を主要な臨床試験成績として、2025 年 3 月に承認申請が行われ、2025 年 11 月に「HYRNUO is a kinase inhibitor indicated for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) whose tumors have HER2 (ERBB2) tyrosine kinase domain (TKD) activating mutations, as detected by an FDA-approved test, and who have received a prior systemic therapy」を効能・効果として迅速承認された。

なお、2026 年 4 月時点において、本薬は化学療法歴のある *HER2* 遺伝子の TKD に変異を有する切除不能な進行・再発の NSCLC に係る効能・効果にて、3 つの国又は地域で承認されている。

本邦においては、申請者により、上記の 21607 試験への患者登録が 2022 年 8 月より開始された。

今般、21607 試験を主要な試験成績として、本薬の承認申請が行われた。

なお、本薬は 2024 年 11 月に「*HER2* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品 (指定番号：(R6 薬) 第 642 号) に指定されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は白色～黄色又は帯赤白色の粉末であり、性状、比旋光度、pH、酸解離定数、分配係数、吸湿性、融点及び溶解性について検討された。原薬には、XXXXXXXXXX、水和物 (水和物 XXXXXXXXXX、XXXXXX 及び XXXXXX) 及び XXXXXXXXXX を含む計 24 種類の結晶形と XXXXXXXXXX が認められているが、実生産における製造方法では水和物 XXXXXXXXXX のみが生成されるよう最適化されており、室温条件下で結晶形は安定であることが確認されている。また、水和物 XXXXXXXXXX は、XXXXXXXXXX な結晶形であることが確認されている。

原薬の化学構造は、IR、ラマンスペクトル、UV-VIS、NMR (^1H -、 ^{13}C -NMR)、MS、元素分析及び単結晶 X 線構造解析により確認されている。

2.1.2 製造方法

原薬は[REDACTED]¹⁾ 及び [REDACTED]

[REDACTED]²⁾ を出発物質として合成される。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 1）。

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメント、実験計画法に基づく CPP の特定

表 1 原薬の管理戦略の概要

CQA	管理方法
確認試験	規格及び試験方法
性状	規格及び試験方法
有機不純物	製造方法、規格及び試験方法
残留溶媒	製造方法、規格及び試験方法
水分	製造方法、規格及び試験方法
[REDACTED]	[REDACTED]、[REDACTED]
結晶多形	製造方法
含量	製造方法、規格及び試験方法

重要工程として、[REDACTED] の合成及び [REDACTED] 工程、並びに [REDACTED] の [REDACTED] 工程が設定されている。また、重要中間体として、[REDACTED] 及び [REDACTED] が管理されている。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR 及び HPLC）、純度試験〔類縁物質（HPLC）、残留溶媒（GC）、[REDACTED]（HPLC）〕、水分、[REDACTED] 及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 2 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	[REDACTED]スケール： 3 ロット	25℃	60%RH	低密度ポリエチレン袋	12 カ月
加速試験		40℃	75%RH		6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、低密度ポリエチレン袋に入れ室温保存するとき、[REDACTED] カ月と設定された。なお、長期保存試験は [REDACTED] カ月まで継続予定である。

1) [REDACTED]

2) [REDACTED]

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は1錠中に原薬（セバベルチニブとして）10 mg を含有する即放性のフィルムコーティング錠である。製剤には、結晶セルロース、クロスポビドン、乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム及び[REDACTED]が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は混合・篩過、造粒、後末混合、打錠、コーティング、包装・表示、保管・試験からなる工程により製造される。[REDACTED]から[REDACTED]までは連続生産技術により連続的に製造される。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表3）。

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメント、実験計画法等に基づく CPP の特定

表3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
性状（外観）	製造方法、規格及び試験方法
確認試験	規格及び試験方法
純度試験（類縁物質）	規格及び試験方法
製剤均一性	製造方法、規格及び試験方法
[REDACTED]	[REDACTED]
溶出性	製造方法、規格及び試験方法

重要工程は[REDACTED]、[REDACTED]及び[REDACTED]工程とされ、[REDACTED]及び[REDACTED]工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（HPLC、UV）、純度試験（類縁物質（HPLC））、製剤均一性（含量均一性試験（HPLC））、[REDACTED]、溶出性（HPLC）及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表4のとおりであり、結果は安定であった。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表4 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	[REDACTED]スケール： 3ロット	25℃	60%RH	PTP 包装（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）	18 カ月
加速試験		40℃	75%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は PTP（ポリ塩化ビニル/ポリ塩化ビニリデンフィルム及びアルミニウム箔）に包装して室温保存するとき 18 カ月と設定された。なお、長期保存試験は少なくとも [REDACTED] カ月（最大 [REDACTED] カ月）まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 連続生産における製剤の処方組成比の維持及び系外排出戦略について

製剤の製造工程は、連続生産技術が導入されており、[]から[]までが統合されたシステムで稼働している。機構は、製剤の品質を担保するための処方組成比の維持及び系外排出戦略について説明を求め、申請者は、下記の管理等により、連続生産において製剤の品質を恒常的に担保する旨を回答した。

製剤の処方組成比の維持：

[]工程における[]及び[]（[]を[]）の[]操作を[]により実施（[]を[]）することで、[]の組成及び混合均一性を担保する。また、[]後の[]工程において、[]を[]（[]又は[]）まで[]により[]され、[]は[]に[]する）で管理し、[]の[]を[]、[]、[]することにより、正確に製剤の処方組成比を維持する。

系外排出戦略：

系外排出ポイントは、[]工程、[]工程及び[]工程に設定する。各工程の工程パラメータを[]で[]し、[]で[]ことにより、管理できた状態を維持する。[]場合（[]場合）には、[]で[]される。当該系外排出戦略により、[]製剤を出荷可能と判断する。

機構は、申請者の説明を了承した。

2.R.2 製剤の保存形態及び有効期間の設定に係る製剤中原薬の結晶形を維持するための管理戦略について

製剤は PTP 包装に加え、[]（[]）[]における安定性が検討された。[]の安定性試験成績より、製剤中原薬の一部が水和物[]から[]（[]）へ移行する可能性が示唆された。水和物[]と[]では製剤からの原薬の[]に違いが認められていることから、機構は、製剤中原薬の結晶形を維持するための管理戦略について説明を求め、申請者は、以下の理由等により市販予定製剤中原薬の結晶形は設定した有効期間まで維持することが可能である旨を回答した。

- 原薬及び製剤それぞれの製造工程には品質リスクアセスメントに基づく管理戦略が構築されており、過去の製造実績において水和物[]以外の結晶形は認められていないことから、製造工程はリスク要因として除外可能と考えること

- 現在までに得られている長期保存試験及び加速試験成績に基づき、PTP 包装製剤では原薬結晶形の
 への移行は認められていないことから、PTP 包装における製剤中原薬の結晶形は、長期保存試験で確認した期間は維持できていると考えること

機構は、申請者の説明を了承した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 HER2 及び EGFR のキナーゼに対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1.1、4.2.1.1.15)

野生型 HER2 並びに野生型及び変異型 EGFR³⁾ のキナーゼ活性に対する本薬の阻害作用が、TR-FRET 法により検討された。その結果、野生型 HER2 に対する本薬の IC₅₀ 値 (n=2) は、2.81 及び 3.08 nmol/L であった。また、野生型及び変異型 EGFR に対する本薬の IC₅₀ 値は、表 5 のとおりであった。

表 5 野生型及び変異型 EGFR に対する本薬の阻害作用

遺伝子変異	n	IC ₅₀ 値 (nmol/L)
野生型	28	0.16±0.05
V769_D770insASV	2	0.20、0.23
D770_N771insSVD	26	0.12±0.04
E746_A750del/C797S	2	0.10、0.12
E746_A750del/T790M	2	0.31、0.37
E746_A750del/T790M/C797S	2	0.19、0.24
L858R/T790M	2	0.30、0.31
L858R/T790M/C797S	26	0.29±0.12

平均値±標準偏差 (n=2 の場合は個別値)

なお、野生型及び変異型 HER2 (A775insYVMA) のキナーゼ活性に対する本薬の阻害作用が、TR-FRET 法により検討され、当該キナーゼに対する IC₅₀ 値 (n=1) はいずれも 0.5 nmol/L 未満であった。

3.1.2 HER2 を介したシグナル伝達に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1.15)

変異型 HER2 (A775insV 及び G776C) を有するヒト NSCLC 由来 NCI-H1781 細胞株を用いて、HER2 及びその下流シグナル伝達分子である AKT、MEK 及び ERK のリン酸化に対する本薬の阻害作用がウエスタンブロット法により検討された。その結果、HER2、AKT、MEK 及び ERK のリン酸化に対する本薬の阻害作用が認められた。

3.1.3 悪性腫瘍由来細胞株等に対する増殖抑制作用

3.1.3.1 *in vitro* (CTD 4.2.1.1.2、4.2.1.1.14)

野生型又は 20 種類の変異型 HER2 をそれぞれ発現させたマウス pro-B 細胞由来 Ba/F3 細胞株を用いて、本薬の増殖抑制作用が、生細胞由来の ATP 量を指標に検討された。その結果、本薬の IC₅₀ 値は表 6 のとおりであった。

³⁾ 変異の種類について、アミノ酸又はアミノ酸配列を [α]、[β] 及び [γ]、HER2 及び EGFR のアミノ酸残基の番号を [x] 及び [y] で示し、以下の表記に基づく。

[α] [x] [β] : [x] 番目の [α] が [β] に置換

[α] [x] _ [β] [y] ins [γ] : [x] 番目の [α] と [y] 番目の [β] との間に [γ] が挿入

[α] [x] _ [β] [y] delins [γ] : [x] 番目の [α] から [y] 番目の [β] までのアミノ酸が [γ] に置換

[α] [x] _ [β] [y] dup : [x] 番目の [α] から [y] 番目の [β] までのアミノ酸が重複

表 6 各種 HER2 を発現させた Ba/F3 細胞株に対する本薬の増殖抑制作用

ドメイン	エクソン	HER2	n	IC ₅₀ 値 (nmol/L)
—	—	野生型	2	3.96、6.63
TKD	20 挿入変異	Y772_A775dup	1	8.31
		G776delinsVC	2	6.01、7.44
		V777_G778insV	1	0.94
		G778_P780dup	1	2.34
	19	L755A	1	6.8
		L755P	1	5.29
		L755S	2	2.1、7.7
	20 点変異	G776V	1	2.94
		V777A	1	5.88
		V777L	1	0.54
		V777M	1	1.68
		T798M	1	13.9
	21	V842I	1	2.25
ECD	8	G309E	1	2.47
		S310F	3	2.12±1.21
		S310Y	1	0.98
		S335C	2	5.93、7.53
TMD	17	S653C	1	5.85
		V659E	1	8.13
		G660D	1	6.14

平均値±標準偏差 (n=1 又は 2 の場合は個別値)

また、共有結合型 HER2 阻害薬（ゾンゲルチニブ）に対する耐性変異（C805S）を含む変異型 HER2 を発現させた Ba/F3 細胞株を用いて、本薬の増殖抑制作用が、生細胞由来の ATP 量を指標に検討された。その結果、本薬の IC₅₀ 値は表 7 のとおりであった。

表 7 各種 HER2 を発現させた Ba/F3 細胞株に対する本薬の増殖抑制作用

ドメイン	エクソン	HER2	IC ₅₀ 値 (nmol/L)
TKD	20 挿入変異	Y772_A775dup	15.4±6.01
		Y772_A775dup/C805S	22.0±5.94
		G778_P780dup	1.77±1.34
		G778_P780dup/C805S	2.09±1.30
ECD	8	S310F	0.67±0.08
		S310F/C805S	1.5±0.02

n=3、平均値±標準偏差

さらに、野生型若しくは変異型 HER2 又は EGFR をそれぞれ発現させたマウス pro-B 細胞由来 Ba/F3 細胞株を用いて、本薬の主要代謝物である M1 の増殖抑制作用が、生細胞由来の ATP 量を指標に検討された。その結果、M1 の IC₅₀ 値は表 8 のとおりであった。

表 8 各種 HER2 又は EGFR を発現させた Ba/F3 細胞株に対する M1 の増殖抑制作用

キナーゼ	遺伝子変異	n	IC ₅₀ 値 (nmol/L)	キナーゼ	遺伝子変異	n	IC ₅₀ 値 (nmol/L)
HER2	野生型	1	53	EGFR	野生型	5	708±395
	Y772_A775dup	1	100		V769_D770insASV	1	61.7
	G776delinsVC	1	95.3		D770_N771insSVD	5	44.5±12
	G778_P780dup	1	21.9		H773_V774insNPH	1	235
	S310F	1	4.84		E746_A750del	1	2.85
	S310Y	1	7.66		L858R	1	7.49
	S653C	1	89.7				
	L755A	1	25.3				
	L755P	1	30.5				
	V777L	1	2.99				
	V842I	1	29.2				

平均値±標準偏差 (n=1 の場合は個別値)

3.1.3.2 *in vivo* (CTD 4.2.1.1.7)

変異型 HER2 (Y772_A775dup) を発現する NSCLC 患者由来 CTG-2543 腫瘍組織片を皮下移植したヌードマウス (10 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。一定の腫瘍体積 (150~300 mm³) に達した日を試験開始日 (第 0 日) とし、第 0 日目から第 27 日目まで本薬 10、25 又は 50 mg/kg を QD 経口投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、第 27 日目において、対照⁴⁾ 群と比較して、すべての本薬群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (図 1)。

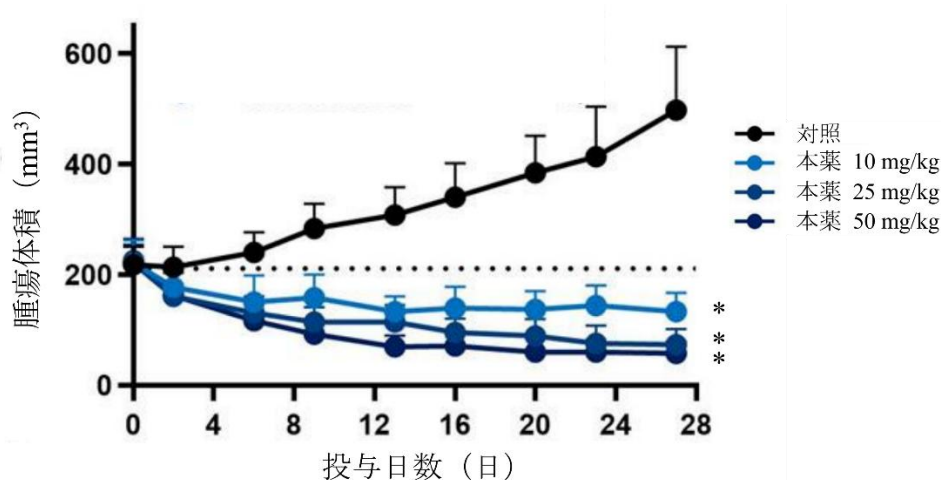


図 1 変異型 HER2 を発現する CTG-2543 腫瘍組織片を皮下移植したヌードマウスに対する本薬の腫瘍増殖抑制作用
n=10、平均値±標準偏差、*対照群に対して p<0.001 (一元配置分散分析及び Dunnett の多重比較検定)

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 各種受容体、イオンチャネル及びトランスポーターに及ぼす影響 (CTD 4.2.1.2.1、4.2.1.2.2、4.2.1.2.3、4.2.1.2.7、4.2.1.2.8)

①76 種類の受容体、イオンチャネル及びトランスポーターに対する本薬の阻害作用、並びに②77 種類の受容体、イオンチャネル及びトランスポーターに対する M1 の阻害作用が、放射性標識したリガンド結合試験及び酵素分析試験により検討された。その結果、①本薬 10 µmol/L 及び②M1 10 µmol/L により 50%以上の阻害又は刺激作用が認められた受容体等は、それぞれ①ヒトアデノシン A1 受容体、ヒトアデノシン A3 受容体、ヒトモチリン及びヒトホスホジエステラーゼ 4D2、並びに②ヒトアデノシン A1 受

⁴⁾ 40%ソルトール、10%エタノール及び 50%滅菌水

容体、ヒトアデノシン A2A 受容体、ヒトアデノシン A3 受容体、ヒトホスホジエステラーゼ 4D2、ヒト COX-1、ヒト COX-2、ヒト 15-LOX-2、ヒト 5-HT2B 受容体及びヒトアデノシントランスポーターであった。

また、ヒトアデノシン A1 受容体、ヒトアデノシン A3 受容体及びヒトモチリンに対する本薬の K_i 値は、それぞれ 0.52、1.03 及び 1.32 $\mu\text{mol/L}$ 、ヒトホスホジエステラーゼ 4D2 に対する本薬の IC_{50} 値は 2.77 $\mu\text{mol/L}$ であった。アデノシン A1 受容体、アデノシン A3 受容体、COX-2、15-LOX-2 及びアデノシントランスポーターに対する M1 の IC_{50} 値は、それぞれ 4.0、2.7、2.2、0.25 及び 0.46 $\mu\text{mol/L}$ であった⁵⁾。

さらに、ヒトアデノシン A1 受容体及びヒトモチリンに対する本薬の影響が、CHO-K1 細胞を用いて、それぞれ GTP γ S 及び細胞内カルシウム濃度を指標に検討された。その結果、本薬の IC_{50} 値は、それぞれ 4.3 及び 4.9 $\mu\text{mol/L}$ であった。

申請者は、上記の結果について、本薬の臨床推奨用量（20 mg BID）における血漿中非結合型本薬の C_{max} ⁶⁾ は 83 nmol/L であったこと等を考慮すると、本薬の臨床使用時に、本薬による上記受容体等に対する阻害又は刺激作用に起因する安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える旨を説明している。

3.2.2 キナーゼに及ぼす影響（CTD 4.2.1.2.4）

373 種類のキナーゼに対する本薬の阻害作用が、放射性標識したリガンドを用いて検討された。その結果、HER2 及び EGFR を含む 18 種類のキナーゼにおいて、本薬 1 $\mu\text{mol/L}$ により 80%以上の阻害作用が認められた。

申請者は、EGFR 以外の 17 種類のキナーゼに対する阻害作用について、本薬 1 $\mu\text{mol/L}$ は、本薬の臨床推奨用量（20 mg BID）における血漿中非結合型本薬の C_{max} （83 nmol/L）の約 12 倍であったこと⁶⁾ 等を考慮すると、本薬の臨床使用時に、安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える旨を説明している。また、申請者は、ラット及びサルを用いた毒性試験において、EGFR に対する阻害作用に関連した消化管毒性が認められていることから、本薬の臨床使用時に、EGFR に対する阻害作用に起因する消化管毒性が発現する可能性があるものの、管理可能と考える旨を説明している。

なお、EGFR に対する阻害作用に起因する消化管障害については、「7.R.3.4 消化管障害」の項に記載する。

3.3 安全性薬理試験

3.3.1 中枢神経系に及ぼす影響（CTD 4.2.1.3.6、4.2.3.2.3）

ラット（6 例/群）に本薬 5、15 又は 45 mg/kg が単回経口投与され、オープンフィールドにおける行動、体温等に対する本薬の影響が検討された。その結果、対照（溶媒⁷⁾）群と比較して、本薬 15 又は 45 mg/kg 投与群における投与後 1 時間の立ち上がり回数が有意に増加及び 45 mg/kg 投与群における投与 1 時間後の体温が有意に低下した。

⁵⁾ 5-HT2B に対して、M1 0.1、0.3、1、3、10 及び 30 $\mu\text{mol/L}$ の用量において、 IC_{50} 値は算出できなかった。

⁶⁾ 21607 試験において、日本人患者 36 例に対して本薬 20 mg BID 投与した際の定常状態における C_{max}

⁷⁾ 10%エタノール、40%Kolliphor HS15 及び 50%蒸留水

ラット（10 例/群）を用いた 4 週間反復投与毒性試験において、本薬 5、10 又は 15 mg/kg が経口投与され、一般状態及びオープンフィールドにおける行動に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

申請者は、上記の結果について、ラットにおける本薬 15 又は 45 mg/kg 投与時の血漿中非結合型の本薬の C_{max} （278 及び 888 nmol/L）が、本薬の臨床推奨用量（20 mg BID）における血漿中非結合型本薬の C_{max} （83 nmol/L）の 3～11 倍であったこと等を考慮すると、本薬の臨床使用時に、安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える旨を説明している。

3.3.2 心血管系に及ぼす影響

3.3.2.1 hERG カリウム電流に及ぼす影響（CTD 4.2.1.3.1、4.2.1.3.2）

hERGを導入したCHO-K1細胞株を用いて、hERGカリウム電流に対する本薬0.1、1.0及び10 $\mu\text{mol/L}$ ⁸⁾の影響が検討された。その結果、本薬の IC_{50} 値（平均値 [95%CI]、n=4）は2.36 [1.75, 3.18] $\mu\text{mol/L}$ であった。

3.3.2.2 心拍数、動脈圧、左心室圧及び心電図に及ぼす影響（CTD 4.2.1.3.3、4.2.1.3.4）

イヌ（4 例/群）に本薬 2、5 又は 15 mg/kg が単回経口投与され、心拍数、動脈圧、左心室圧及び心電図（PR、QT、QTc 及び QRS 間隔）に対する本薬の影響が検討された。その結果、対照（溶媒⁹⁾）群と比較して、本薬 15 mg/kg において、QTc 間隔の延長が認められた。

申請者は、上記の所見について、特定の個体において偶発的に認められた所見であり、他の個体では同様の所見が認められなかったことから、上記の所見が本薬の臨床使用時に安全性上の問題となる可能性は低いと考える旨を説明している。

3.3.3 呼吸系に及ぼす影響（CTD 4.2.1.3.5、4.2.3.2.3）

ラット（8 例/群）に本薬 5、15 又は 45 mg/kg が単回経口投与され、呼吸数、1 回換気量及び分時換気量に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

ラット（10 例/群）を用いた 4 週間反復投与毒性試験において、本薬 5、10 又は 15 mg/kg が経口投与され、呼吸機能に及ぼす本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の非臨床薬理に関する申請者の説明について、以下の項に示す検討を除き、受入れ可能と判断した。

3.R.1 本薬の作用機序及び有効性について

申請者は、本薬の作用機序及び *HER2 (ERBB2)* 遺伝子変異を有する NSCLC に対する有効性について、以下のように説明している。

⁸⁾ 名目濃度

⁹⁾ 10%エタノール、50%PEG400 及び 40%蒸留水

HER2 は、HER ファミリーに属する受容体型チロシンキナーゼの一つ（Cell Discov 2023; 9: 18）であり、*HER2 (ERBB2)* 遺伝子に変異が生じることにより、HER2 シグナル伝達経路が恒常的に活性化することで、腫瘍の増殖等に重要な役割を果たしていると考えられている（Chem Biol Drug Des 2023; 101: 87-102 等）。また、下記の点等から、*HER2 (ERBB2)* 遺伝子のエクソン 20 挿入変異（A775_G776insYVMA 等）は、NSCLC 細胞の増殖の本体（oncogenic driver）であることが示唆されている。

- ドキシサイクリン投与時にエクソン 20 挿入変異を有する *HER2 (ERBB2)* 遺伝子の発現が誘導されるコンディショナルノックインマウスにおいて、ドキシサイクリン投与 2 週間後までに肺癌の形成が認められたこと等から、*HER2 (ERBB2)* 遺伝子のエクソン 20 挿入変異は NSCLC の生存・増殖に大きく寄与すると考えられていること（Proc Natl Acad Sci USA 2009; 106: 474-9）

本邦において *HER2 (ERBB2)* 遺伝子変異陽性の NSCLC に対して承認されている共有結合型 HER2 阻害薬であるゾンゲルチニブは、TKD の 805 番目のシステイン残基と共有結合し、当該部位に変異（C805S）が生じることによって耐性を獲得すると考えられている（Nat Cancer 2022; 3: 821-36）。本薬は、ゾンゲルチニブと同様、HER2 のリン酸化及び下流シグナル伝達経路を阻害するものの、TKD の 805 番目のシステイン残基には結合せず、TKD の 753 番目のリジン残基等¹⁰⁾と非共有結合し（Cancer Discov 2026; 16: 81-94）、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられる（3.1.2 参照）。また、本薬は、C805S 変異を含む変異型 HER2 を発現させた Ba/F3 細胞株に対しても腫瘍増殖抑制作用を示した（3.1.3.1 参照）。さらに、本薬は、NSCLC 細胞の oncogenic driver と考えられるエクソン 20 挿入変異（Proc Natl Acad Sci USA 2009; 106: 474-9）を有する HER2（Y772_A775dup）を発現する NSCLC 患者由来 CTG-2543 腫瘍組織片を皮下移植したヌードマウスにおいても腫瘍増殖抑制作用を示した（3.1.3.2 参照）。

また、本薬の作用機序に加えて、下記の点等を踏まえると、エクソン 20 挿入変異に限らず、HER2 シグナル伝達経路を恒常的に活性化し、腫瘍増殖の亢進に寄与していると考えられる *HER2 (ERBB2)* 遺伝子変異を有する NSCLC に対して、本薬の有効性は期待できると考える。

- 本薬はエクソン 20 挿入変異以外の各ドメインの点変異を有する HER2 を発現させたマウス pro-B 細胞由来 Ba/F3 細胞株に対して増殖抑制作用を示したこと（3.1.3.1 参照）

なお、21607 試験に組み入れられたものの、非臨床薬理試験では検討されていない TKD 以外の変異¹¹⁾について、HER2 シグナル伝達経路を活性化させること（JCO Precis Oncol 2022; 6: e2100325 等）、一部の TKD 変異（T798M 及び T862A）とは異なり、TKD 以外の変異は本薬の結合部位に影響を及ぼさないと考えること（Cancer Discov 2026; 16: 81-94）から、TKD 以外の変異を有する NSCLC に対しても、本薬の有効性は期待できると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、エクソン 20 挿入変異を有する HER2 とその他の変異を有する HER2 との間における NSCLC の増殖等への寄与の程度の差異については、現時点では不明な点が残されている。また、本薬の結合性に影響を及ぼす TKD 変異（T798M 及び T862A）及び TKD 以外の変異に対する本薬の有効性については、本薬の臨床使用時における有効性の予測や適切な患者選択といった観

¹⁰⁾ 801 番目のメチオニン残基、863 番目のアスパラギン酸残基及び 862 番目のスレオニン残基

¹¹⁾ JMD 挿入変異：E698_P699insLE、TMD 挿入変異：I654_I655delinsVV 及び V659_G660delins、ECD 点変異：S310P

点から重要となる可能性があることから、今後も引き続き情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

動物における本薬の PK は、ラット等において検討された。また、本薬の血漿タンパク結合、薬物代謝酵素、トランスポーター等に関する検討は、ヒト又は動物由来の生体試料を用いて行われた。

ラット及びサル血漿中における本薬及び M1（脱水素化体）の定量は、LC-MS/MS 法により行われた（定量下限：0.1 及び 0.5 ng/mL¹²⁾）。ラット組織中における放射能の定量は、定量的全身オートラジオグラフィー法により行われた（定量下限：アルビノラット及び有色ラットでそれぞれ 7.93～9.10 及び 8.17～10.8 µg Eq./L）。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与

雄性ラットに本薬 1 mg/kg を単回静脈内投与、又は本薬 1 若しくは 10 mg/kg を単回経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された（表 9）。AUC_{0-inf} から算出された本薬 1 mg/kg を経口投与した際の BA は 12.1% であった。

表 9 本薬の PK パラメータ（雄性ラット、単回静脈内又は経口投与）

投与経路	投与量 (mg/kg)	n	C _{max} (µg/L)	t _{max} [*] (h)	AUC _{0-inf} (µg·h/L)	t _{1/2} (h)
静脈内	1	4	1,060±1.18	0.0333 (0.0333, 0.0333)	587±1.17	15.9±1.34
経口	1	4	16.0±1.11	0.750 (0.500, 2.00)	71.3±1.13	5.28±1.06
	10	4	475±1.72	0.875 (0.500, 2.00)	1,950±1.33	10.7±1.37

幾何平均値±幾何標準偏差、*：中央値（最小値，最大値）

4.1.2 反復投与

雌雄ラットに本薬 2.5、5 又は 10 mg/kg を QD で 13 週間反復経口投与し、本薬及び M1 の血漿中濃度が検討された（表 10）。雌性ラットと比較して雄性ラットで本薬の曝露量が高い傾向が認められた。申請者は、当該傾向が認められた理由について、雌性ラットと比較して雄性ラットでの CYP3A の発現量及び活性が高いことに起因すると考える旨を説明している。

¹²⁾ ラットを用いた単回投与試験における本薬の定量下限は 0.1 ng/mL、ラット又はサルを用いた反復投与試験における本薬及び M1 の定量下限はいずれも 0.5 ng/mL

表 10 本薬及び M1 の PK パラメータ*1 (雌雄ラット、13 週間反復経口投与)

測定日 (日)	投与量 (mg/kg)	測定対象	C _{max} (µg/L)		t _{max} (h)		AUC _{0-24h} (µg·h/L)	
			雄	雌	雄	雌	雄	雌
1	2.5	本薬	42.4	118	0.50	1.00	131* ²	423* ²
		M1	10.1	12.9	1.00	2.00	40.0* ²	59.1* ²
	5	本薬	139	341	0.50	0.50	382* ²	1,410
		M1	24.3	26.8	2.00	1.00	115* ²	164
	10	本薬	384	826	0.50	1.00	1,380	3,280
		M1	66.0	55.2	1.00	1.00	468	372
79	2.5	本薬	44.4	132	1.00	2.00	245	417* ²
		M1	13.0	15.7	2.00	2.00	65.8* ²	63.8* ²
	5	本薬	92.7	375	1.00	1.00	461* ²	1,540
		M1	33.8	43.1	4.00	1.00	170* ²	190
	10	本薬	271	645	1.00	1.00	1,480	3,020
		M1	110	58.2	2.00	2.00	624	348

*1: PK パラメータは各測定時点の血漿中濃度の平均値 (n=3) に基づき算出された、*2: AUC_{0-7h}

雌雄サルに本薬 2.5 又は 5 mg/kg を QD で 13 週間反復経口投与し、本薬及び M1 の血漿中濃度が検討された (表 11)。反復投与により本薬の曝露量が増加する傾向は認められなかった。

表 11 本薬及び M1 の PK パラメータ* (雌雄サル、13 週間反復経口投与)

測定日 (日)	投与量 (mg/kg)	n	測定対象	C _{max} (µg/L)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (µg·h/L)
1	2.5	6	本薬	41.4±3.08	3.00 (1.00, 4.00)	207±4.32
		6	M1	34.7±3.80	4.00 (2.00, 4.00)	204±5.95
	5	8	本薬	120±5.28	3.00 (1.00, 4.00)	589±6.09
		8	M1	86.9±7.27	4.00 (1.00, 4.00)	546±8.61
28	2.5	6	本薬	68.9±3.54	4.00 (1.00, 4.00)	416±3.34
		6	M1	54.1±4.51	4.00 (1.00, 7.00)	346±5.18
	5	7	本薬	250±2.24	2.00 (2.00, 4.00)	1,240±2.66
		7	M1	188±2.46	4.00 (2.00, 4.00)	1,080±3.28
91	2.5	6	本薬	93.8±3.09	3.00 (2.00, 4.00)	482±3.64
		6	M1	74.1±3.66	4.00 (4.00, 7.00)	457±4.83
	5	5	本薬	247±2.36	2.00 (2.00, 4.00)	1,290±3.19
		5	M1	188±2.46	4.00 (2.00, 7.00)	1,200±3.65

幾何平均値±幾何標準偏差、*: 幾何平均値 (最小値, 最大値)

4.1.3 in vitro における膜透過性

ヒト結腸癌由来 Caco-2 細胞株を用いて、本薬の膜透過性が検討された。その結果、本薬 0.2、2 及び 10 mol/L の P_{app A→B} は、それぞれ 17.3×10^{-6} 、 21.2×10^{-6} 及び 37.8×10^{-6} cm/秒であった。申請者は、当該結果に加え、高膜透過性のプロプラノロール及び低膜透過性のアテノロールの P_{app A→B} は、それぞれ 39.6×10^{-6} 及び 6.21×10^{-7} cm/秒であったこと等を考慮すると、本薬の膜透過性は高いと考える旨を説明している。

4.2 分布

4.2.1 組織分布

雄性アルビノラット及び雄性有色ラットに ¹⁴C 標識体 2 mg/kg を単回経口投与し、放射能の組織分布が検討された。その結果、アルビノラットにおいて、放射能は広範な組織に分布し、大部分の組織における放射能濃度は投与 1 時間後に最高値を示した。血液中放射能濃度の最高値 (190 µg Eq./L) と比較して組織中放射能濃度の最高値が特に高値を示した組織は、肝臓、大腸壁及び副腎皮質 (それぞれ 3,030、

2,420 及び 1,950 $\mu\text{g Eq./L}$) であった。有色ラットにおける放射能の組織分布は、有色皮膚及び眼（脈絡膜、毛様体及び虹彩）を除き、アルビノラットと概ね同様であった。アルビノラットでは大部分の組織における放射能濃度は投与 168 時間後までに定量下限未満となった。また、有色ラットでは大部分の組織における放射能濃度は投与 672 時間後までに定量下限未満となった一方、眼（脈絡膜、毛様体及び虹彩）においては高い放射能が検出された（それぞれ 272、245 及び 240 $\mu\text{g Eq./g}$ ）。

申請者は、当該結果から、本薬又は本薬の代謝物はメラニンに結合することが示唆された旨を説明している。なお、皮膚及び眼における本薬の安全性については、「7.R.3.11 皮膚障害」及び「7.R.3.12 眼障害」の項に記載する。

4.2.2 血漿タンパク結合

マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒトの血漿と ^{14}C 標識体（100～10,000 $\mu\text{g/L}$ ）を 37℃で 6 時間インキュベートし、平衡透析法により、本薬の血漿タンパク結合が検討された。その結果、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒトにおける本薬の血漿タンパク非結合率（全検討濃度での平均値）は、それぞれ 10.5、9.97、9.01、9.38、11.0 及び 4.71¹³⁾ %であった。

ヒト血清アルブミン（40 g/L）、ヒト $\alpha 1$ -酸性糖タンパク（0.7 g/L）、 α -グロブリン（12 g/L）、 γ -グロブリン（10 g/L）、LDL（3 g/L）又は HDL（3 g/L）と ^{14}C 標識体（1,000 $\mu\text{g/L}$ ）を 37℃で 6 時間インキュベートし、平衡透析法を用いて本薬の当該タンパクへの結合が検討された。その結果、ヒト血清アルブミン、ヒト $\alpha 1$ -酸性糖タンパク、 α -グロブリン、 γ -グロブリン、LDL 及び HDL への本薬の非結合率は、それぞれ 20.7、26.1、39.4、86.8、38.5 及び 22.5%であった。

マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒトの血漿と M1（100～10,000 $\mu\text{g/L}$ ）を 37℃で 5 時間インキュベートし、平衡透析法により、M1 の血漿タンパク結合が検討された。その結果、①マウス、②ラット、③ウサギ、④イヌ、⑤サル及び⑥ヒトにおける M1 の血漿タンパク非結合率（全検討濃度での平均値）は、それぞれ①3.99、②8.18（雄）及び 4.57（雌）、③4.39、④4.88、⑤4.78（雄）及び 4.96（雌）並びに⑥1.85¹⁴⁾ %であった。

ヒト血清アルブミン（40 g/L）、ヒト $\alpha 1$ -酸性糖タンパク（0.7 g/L）、 α -グロブリン（12 g/L）、 γ -グロブリン（10 g/L）、LDL（3 g/L）又は HDL（3 g/L）と M1（1,000 $\mu\text{g/L}$ ）を 37℃で 5 時間インキュベートし、平衡透析法を用いて M1 の当該タンパクへの結合が検討された。その結果、ヒト血清アルブミン、ヒト $\alpha 1$ -酸性糖タンパク、 α -グロブリン、 γ -グロブリン、LDL 及び HDL への M1 の非結合率は、それぞれ 8.37、6.31、19.6、76.6、61.8 及び 35.2%であった。

4.2.3 血球移行性

マウス、ラット、イヌ及びヒトの血液と ^{14}C 標識体（100～10,000 $\mu\text{g/L}$ ）を 37℃で 15 分間インキュベートし、本薬の血球移行性が検討された。その結果、①マウス、②ラット、③イヌ及び④ヒトにおける本薬の血液/血漿中濃度比（全検討濃度での平均値）は、それぞれ①0.936、②1.05（雄）及び 1.09（雌）、③0.906 並びに④0.637¹⁵⁾ であった。

¹³⁾ ^{14}C 標識体 100 及び 1,000 $\mu\text{g/L}$ での検討結果の平均値。10,000 $\mu\text{g/L}$ での検討結果は 7.64%

¹⁴⁾ M1 100 及び 1,000 $\mu\text{g/L}$ での検討結果の平均値。10,000 $\mu\text{g/L}$ での検討結果は 3.13%

¹⁵⁾ ^{14}C 標識体 100 及び 1,000 $\mu\text{g/L}$ での検討結果の平均値。10,000 $\mu\text{g/L}$ での検討結果は 0.837

また、マウス及びヒトの血液と M1 (100～10,000 µg/L) を 37℃で 30 分間インキュベートし、M1 の血球移行性が検討された。その結果、マウス及びヒトにおける M1 の血液/血漿中濃度比（全検討濃度での平均値）は、それぞれ 1.14 及び 0.726¹⁶⁾ であった。

4.2.4 胎盤通過性及び胎児移行性

申請者は、ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において胚・胎児毒性が認められたこと（5.5 参照）等を考慮すると、本薬は胎盤を通過し、胎児に移行する可能性がある旨を説明している。

4.3 代謝

4.3.1 *in vitro*

マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒトの肝細胞と ¹⁴C 標識体 (1 µmol/L) を 37℃で 2 時間インキュベートし、本薬の代謝物が検討された。その結果、ヒト特異的な代謝物は検出されず、ヒト肝細胞における代謝物として、M1、M5 (ヒドロキシル化体)、M6 (酸化体)、M7 (酸化体)、M8 (酸化体)、M14 (N-酸化体) 及び M17 (M7 の酸化体) が検出された。

申請者は、以下の結果から、ヒトにおける本薬の代謝には主に CYP3A4 が関与すると考える旨を説明している。なお、CYP3A を介した本薬の薬物動態学的相互作用については、「6.2.3 薬物相互作用試験」の項に記載する。

- 遺伝子組換えヒト CYP 分子種 (1A1、1A2、1B1、2A6、2B6、2C8、2C9、2C18、2C19、2D6、2E1、2J2、3A4、3A5、3A7、4A11、4F2、4F3A、4F3B、4F11、4F12、及び 19A1) と ¹⁴C 標識体 (1 mol/L) を、NADPH 存在下において 37℃で 1 時間インキュベートし、本薬の代謝に関与する CYP 分子種が検討された。その結果、CYP1A1、3A4 及び 19A1 存在下における本薬の残存率は、それぞれ 52.7、11.3 及び 43.0%であり、検討された他の CYP 分子種の存在下における本薬の残存率は 70.1%以上であった。
- ヒト肝細胞と本薬 (0.2 µmol/L) を、NADPH 存在下において 37℃で 4 時間インキュベートし、本薬の代謝における CYP1A1 及び 3A の寄与が検討された。CYP1A1 阻害剤 (7-ヒドロキシフラボン 50 µmol/L)、CYP3A 阻害剤 (アザムリン 2 µmol/L) 及び CYP 分子種非選択的阻害剤 (アミノベンゾトリアゾール 1 mmol/L) 存在下における検討に基づき、本薬の肝 CL における CYP1A1 及び 3A の寄与率は、それぞれ 18.3 及び 75.7%と推定された。

4.3.2 *in vivo*

胆管カニューレ未挿入の雄性ラットに ¹⁴C 標識体 3 mg/kg を単回経口投与又は胆管カニューレ挿入手術後の雄性ラットに ¹⁴C 標識体 1 mg/kg を単回静脈内投与し、本薬の血漿、尿、糞及び胆汁中代謝物が検討され、以下の結果が得られた。

- 胆管カニューレ未挿入のラットから採取された経口投与 8 時間後までの血漿中には、主に未変化体及び M1 が認められた（血漿中総放射能に対する割合は、それぞれ 74.5 及び 14.6%）。
- 胆管カニューレ未挿入のラットから採取された経口投与 120 時間後までの尿中には、主に未変化体が認められた（投与放射能に対する割合は 0.108%）。

¹⁶⁾ M1 100 及び 1,000 µg/L での検討結果の平均値。10,000 µg/L での検討結果は 0.910

- 胆管カニューレ未挿入のラットから採取された経口投与 120 時間後までの糞中には、主に未変化体及び M1 が認められた（投与放射能に対する割合は、それぞれ 51.0 及び 12.5%）。
- 胆管カニューレ挿入施術後のラットから採取された静脈内投与 24 時間後までの胆汁中には、主に M3（グルクロン酸抱合体）/M8¹⁷⁾ 及び M10（M3 の水酸化体）が認められた（投与放射能に対する割合は、それぞれ 6.56 及び 18.4%）。

4.4 排泄

4.4.1 尿、糞及び胆汁中排泄

申請者は、以下の検討結果から、本薬及び本薬の代謝物は主に胆汁を介して糞中に排泄され则认为る旨を説明している。

- 胆管カニューレ未挿入の雄性ラットに ¹⁴C 標識体 3 mg/kg を単回経口投与した際の投与 120 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率（投与放射能に対する割合）は、それぞれ 1.40 及び 93.0%であった。
- 胆管カニューレ挿入施術後の雄性ラットに ¹⁴C 標識体 1 mg/kg を単回静脈内投与した際の投与 24 時間後までの放射能の尿、糞及び胆汁中排泄率（投与放射能に対する割合）は、それぞれ 4.12、14.7 及び 73.9%であった。

4.4.2 乳汁中排泄

授乳中の雌性ラットに ¹⁴C 標識体 1 mg/kg を単回経口投与した際の投与 32 時間後までの放射能の乳汁中排泄率（投与放射能に対する割合）は 1.3%であった。申請者は、当該結果から、本薬及び本薬の代謝物は乳汁中に排泄される旨を説明している。

4.5 薬物動態学的相互作用

4.5.1 酵素阻害

申請者は、以下の検討結果に加えて、本薬を申請用法・用量で投与した際の定常状態における非結合形本薬及び M1 の C_{max}（それぞれ 0.085 及び 0.012 µmol/L¹⁸⁾）を考慮すると、臨床使用時において、本薬による CYP1A1、2C8 及び 3A の阻害並びに M1 による CYP1A1 の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性がある旨を説明している。なお、本薬と CYP3A 基質との薬物動態学的相互作用については、「6.R.4 CYP3A 基質との薬物動態学的相互作用について」の項に記載する。

- ヒト肝ミクロソームと本薬 (0.0031～50 µmol/L) 又は M1 (0.0016～50 µmol/L) を CYP 分子種 (1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A) の基質¹⁹⁾ 及び NADPH 存在下でインキュベートし、各 CYP 分子種に対する本薬又は M1 の阻害作用が検討された。その結果、本薬は CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A の基質の代謝に対して阻害作用を示し、IC₅₀ 値はそれぞれ 9.5、1.1、15、0.42、6.7、24、18、40 及び 0.62 µmol/L²⁰⁾ であった。また、M1 は CYP1A2、

¹⁷⁾ M3 及び M8 は共溶出したため、各代謝物の合計の投与放射能に対する割合を記載した。

¹⁸⁾ 21607 試験において NSCLC 患者に本薬 20 mg BID 投与した際の本薬の C_{max} (1.802 µmol/L) 及び血漿タンパク非結合形分率 (0.0471) 並びに M1 の C_{max} (0.651 µmol/L) 及び血漿タンパク非結合形分率 (0.0185) に基づき算出された。

¹⁹⁾ CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 2E1 の基質として、それぞれフェナセチン、クマリン、ブプロピオン、アモジアキン、ジクロフェナク、S-メフェニトイン、デキストロメトルフアン及びクロルゾキサゾン、並びに CYP3A の基質としてミダゾラム及びテストステロンが用いられた。

²⁰⁾ CYP3A に対する IC₅₀ 値は CYP3A の基質としてミダゾラムを用いた際の値。なお、テストステロンを用いた際の IC₅₀ 値は、本薬及び M1 でそれぞれ 0.83 及び 2.0 µmol/L であった。

2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A の基質の代謝に対して阻害作用を示し、IC₅₀ 値はそれぞれ 20、1.2、4.8、17、12 及び 1.3 µmol/L²⁰⁾ であった。一方、検討された他の CYP 分子種の基質の代謝に対して、M1 は明確な阻害作用を示さなかった。

- 遺伝子組換えヒト CYP1A1 と本薬 (0.0031~50 µmol/L) を CYP1A1 の基質 (グラニセトロン) 及び NADPH 存在下でインキュベートし、CYP1A1 に対する本薬の阻害作用が検討された。その結果、本薬は CYP1A1 の基質の代謝に対して阻害作用を示し、IC₅₀ 値は 0.022 µmol/L であった。
- 遺伝子組換えヒト CYP 分子種 (1A1 及び 2J2) と M1 (0.0016~50 µmol/L) を各 CYP 分子種 (1A1 及び 2J2) の基質²¹⁾ 及び NADPH 存在下でインキュベートし、CYP1A1 及び 2J2 に対する M1 の阻害作用が検討された。その結果、M1 は CYP1A1 の基質の代謝に対して阻害作用を示し、IC₅₀ 値は 0.012 µmol/L であった。一方、CYP2J2 の基質の代謝に対して、M1 は明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト肝ミクロソームと本薬 (0.0031~50 µmol/L) 又は M1 (0.0016~50 µmol/L) を NADPH 存在下でプレインキュベートした後に、CYP 分子種 (1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A) の基質¹⁹⁾ とインキュベートし、各 CYP 分子種に対する本薬又は M1 の時間依存的阻害作用が検討された。その結果、本薬は CYP3A の基質の代謝に対して時間依存的阻害作用を示し、IC₅₀ 値は 0.31 µmol/L²²⁾ であった²³⁾。一方、検討された他の CYP 分子種の基質の代謝に対して、本薬は明確な時間依存的阻害作用を示さなかった。また、検討されたいずれの CYP 分子種の基質の代謝に対しても、M1 は明確な時間依存的阻害作用を示さなかった。
- 遺伝子組換えヒト CYP 分子種 (CYP1A1) と本薬 (0.0031~50 µmol/L) 又は M1 (0.0016~50 µmol/L) を NADPH 存在下でプレインキュベートした後に、CYP1A1 の基質 (グラニセトロン) とインキュベートし、CYP1A1 に対する本薬又は M1 の時間依存的阻害作用が検討された。その結果、CYP1A1 の基質の代謝に対して、本薬及び M1 は明確な時間依存的阻害作用を示さなかった。

4.5.2 酵素誘導

申請者は、以下の検討結果に加えて、本薬を申請用法・用量で投与した際の定常状態における非結合形本薬及び M1 の C_{max} (それぞれ 0.085 及び 0.012 µmol/L¹⁸⁾) 等を考慮すると、臨床使用時において、本薬及び M1 による CYP3A の誘導を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性がある旨を説明している。

- ヒト初代培養肝細胞と本薬 (0.08~186 µmol/L) を 3 日間インキュベートし、CYP 分子種 (1A2、2B6、2C19 及び 3A4) の mRNA 発現量が検討された。その結果、CYP1A2、2B6、2C19 及び 3A4 の mRNA 発現量は本薬の濃度依存的に増加し、それぞれ陽性対照²⁴⁾ の 36~116、65~120、42~84 及び 115~173% であった。
- ヒト初代培養肝細胞と M1 (0.08~186 µmol/L) を 3 日間インキュベートし、CYP 分子種 (1A2、2B6、2C19 及び 3A4) の mRNA 発現量が検討された。その結果、CYP1A2、2B6、2C19 及び 3A4 の mRNA

²¹⁾ CYP1A1 及び 2J2 の基質として、それぞれグラニセトロン及びエバスチンが用いられた。

²²⁾ CYP3A に対する IC₅₀ 値は CYP3A の基質としてミダゾラムを用いた際の値。なお、テストステロンを用いた際の IC₅₀ 値は 0.37 µmol/L であった。

²³⁾ K_i 値及び k_{inact} 値は算出されなかった。

²⁴⁾ ①CYP1A2 並びに②CYP2B6、2C19 及び 3A の陽性対照として、それぞれ①オメプラゾール (0.0663~145 µmol/L) 及び②リファンピシン (0.00555~12.2 µmol/L) が用いられた。

発現量は M1 の濃度依存的に増加し、それぞれ陽性対照²⁴⁾ の 15～17、53～94、41～97 及び 79～119%であった。

4.5.3 トランスポーター

申請者は、本薬によるトランスポーターを介した相互作用について、以下のように説明している。

下記の検討結果から、本薬は P-gp 及び BCRP の基質であることが示された。しかしながら、本薬が高い膜透過性を示すこと (4.1.3 参照) 並びにヒトにおける未変化体の尿及び糞中排泄率はそれぞれ 1.34 及び 14.0%であったこと (6.2.1.1 参照) を考慮すると、P-gp 又は BCRP 阻害剤との併用が本薬の臨床使用時に安全性上の問題となる可能性は低いと考える。

- ヒト P-gp を発現させたブタ腎臓由来 LLC-PK1 細胞株及びヒト BCRP を発現させたイヌ腎臓由来 MDCK II 細胞株を用いて、P-gp 及び BCRP を介した本薬 (0.1～50 $\mu\text{mol/L}$) の輸送が検討された。その結果、P-gp 及び BCRP 非発現細胞株に対する発現細胞株における本薬の efflux ratio の比は、それぞれ 1.68～12.4 及び 0.884～9.26 であった。
- ヒト OATP1B1 又は OATP1B3 を発現させたヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株を用いて、OATP1B1 及び OATP1B3 を介した本薬 (0.05～20 $\mu\text{mol/L}$) の輸送が検討された。その結果、各トランスポーター非発現細胞株に対する発現細胞株における本薬の取込み速度の比は、いずれも 2 未満であった。

また、下記の検討結果に加え、本薬を申請用法・用量で投与した際の定常状態における非結合形本薬及び M1 の C_{max} (それぞれ 0.085 及び 0.012 $\mu\text{mol/L}$ ¹⁸⁾) を考慮すると、臨床使用時において、本薬による P-gp、BCRP、MATE1 及び MATE2-K の阻害、並びに M1 による P-gp、BCRP、MATE1 及び MATE2-K の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性がある。なお、本薬と P-gp 及び BCRP 基質との薬物動態学的相互作用については、「6.2.3 薬物相互作用試験」の項に記載する。

- ヒト P-gp を発現させた LLC-PK1 細胞株、ヒト BCRP を発現させた MDCK II 細胞株、ヒト MATE1 又は MATE2-K を発現させた HEK 細胞株、並びに MRP2 又は BSEP を発現させたベシクルを用いて、各トランスポーターの基質²⁵⁾の輸送に対する本薬 (P-gp: 0.2～100 μmol 、BCRP: 0.2～200 $\mu\text{mol/L}$ 、MATE1 及び MATE2K : 0.01～30 $\mu\text{mol/L}$ 、MRP2 : 45 μmol 並びに BSEP : 0.1～100 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は P-gp、BCRP、MATE1、MATE2-K 及び BSEP 基質の輸送に対して阻害作用を示し、 IC_{50} 値はそれぞれ 3.06、1.01、0.463、0.305 及び 6.71 $\mu\text{mol/L}$ であった。一方で、MRP2 の基質の輸送に対して、本薬は明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト P-gp、BCRP、MRP2 又は BSEP を発現させたベシクル、並びにヒト MATE1 又は MATE2-K を発現させた HEK 細胞株を用いて、各トランスポーターの基質²⁶⁾の輸送に対する M1 (P-gp : 0.05～50 μmol 、BCRP : 0.02～20 $\mu\text{mol/L}$ 、MRP2 : 20 μmol 、BSEP : 0.2～200 $\mu\text{mol/L}$ 、並びに MATE1 及び MATE2-K : 0.005～10 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用が検討された。その結果、M1 は P-gp、BCRP、BSEP、MATE1 及び MATE2-K の基質の輸送に対して阻害作用を示し、 IC_{50} 値はそれぞれ 3.48、0.123、4.58、

²⁵⁾ ①P-gp、②BCRP、③MATE1 及び MATE2-K、④MRP2、並びに⑤BSEP の基質として、それぞれ①ジゴキシシン (20 $\mu\text{mol/L}$) ②フルバスタチン (2 $\mu\text{mol/L}$)、③メトホルミン (50 $\mu\text{mol/L}$)、④エストラジオール-17 β -グルクロニド (50 $\mu\text{mol/L}$) 及び⑤³H 標識したタウロコール酸 (0.2 $\mu\text{mol/L}$) が用いられた。

²⁶⁾ ①P-gp、②BCRP、③MRP2、④BSEP、並びに⑤MATE1 及び MATE2-K の基質として、それぞれ①³H 標識した N-メチル-キニジン (1 $\mu\text{mol/L}$)、②³H 標識したロスバスタチン (0.1 $\mu\text{mol/L}$)、③エストラジオール-17 β -グルクロニド (50 $\mu\text{mol/L}$)、④³H 標識したタウロコール酸 (0.2 $\mu\text{mol/L}$) 及び⑤メトホルミン (50 $\mu\text{mol/L}$) が用いられた。

0.120 及び 0.321 $\mu\text{mol/L}$ であった。一方で、MRP2 の基質の輸送に対して、M1 は明確な阻害作用を示さなかった。

- ヒト OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1 又は OATP1B3 を発現させた HEK 細胞株を用いて、各トランスポーター基質²⁷⁾ の輸送に対する本薬 (0.01~50 $\mu\text{mol/L}$) 又は M1 (0.005~10 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は OAT1、OAT3、OCT1、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質の輸送に対して阻害作用を示し、 IC_{50} 値はそれぞれ 7.70、2.81、12.4、2.96 及び 4.31 $\mu\text{mol/L}$ であった。一方、OCT2 の基質の輸送に対して、本薬は明確な阻害作用を示さなかった。また、M1 は OAT3、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質の輸送に対して阻害作用を示し、 IC_{50} 値はそれぞれ 2.93、1.44 及び 1.14 $\mu\text{mol/L}$ であった。一方、検討されたその他のトランスポーターの基質の輸送に対して、M1 は明確な阻害作用を示さなかった。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の非臨床薬物動態に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

4.R.1 薬物動態学的相互作用について

申請者は、本薬の薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

in vitro 試験の結果から、本薬の臨床使用時に CYP1A1、CYP2C8、MATE1 及び MATE2-K の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性が示唆された (4.5.1 及び 4.5.3 参照)。

上記の結果を踏まえ、本薬は CYP1A1、MATE1 及び MATE2-K の基質の PK に影響を及ぼす可能性があることから、CYP1A1、MATE1 及び MATE2-K の基質との併用には注意が必要であり、当該内容を添付文書で注意喚起する。なお、本薬と MATE1 及び MATE2-K 基質との薬物動態学的相互作用を検討することを目的とした臨床試験の実施を計画している。

本薬と CYP2C8 基質との併用について、静的薬物速度論モデルに基づいて、本薬非併用時に対する本薬併用時における CYP2C8 基質の AUC 比を評価した結果、*in vitro* 試験の結果に基づく K_i 値を用いた場合における AUC 比は 1.44 であった。また、感度分析として、保守的に設定した K_i 値²⁸⁾ を用いた場合における AUC 比は 3.52 であった。当該結果について、感度分析は極めて保守的な設定であること、*in vitro* 試験の結果に基づく K_i 値を用いた場合の AUC 比は 2 を下回ったこと等を踏まえると、本薬と CYP2C8 基質との併用により、CYP2C8 基質の曝露量に臨床上問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考えることから、CYP2C8 基質との併用に関する注意喚起は不要と考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬と CYP1A1、MATE1 及び MATE2-K の基質との薬物動態学的相互作用に関する申請者の説明を了承した。なお、本薬と MATE1 及び MATE2-K 基質との薬物動態学的相互作用を検討することを目的とした臨床試験については、結果が得られ次第、医療現場に情報提供する等、適切に対応する必要があると判断した。

²⁷⁾ ①OAT1、②OAT3 並びに③OCT1 及び OCT2 の基質として、それぞれ①p-アミノ馬尿酸 (10 $\mu\text{mol/L}$)、②フロセミド (5 $\mu\text{mol/L}$) 及び③1-メチル 4-フェニルピリジニウムヨード (5 $\mu\text{mol/L}$) が用いられた。OATP1B1 及び OATP1B3 の基質として、本薬の検討ではプラバスタチン (5 $\mu\text{mol/L}$)、M1 の検討ではアトルバスタチン (0.15 $\mu\text{mol/L}$) が用いられた。

²⁸⁾ *in vitro* 試験の結果に基づく K_i 値を 1/10 倍した値

一方で、本薬と CYP2C8 基質との併用について、感度分析の結果も考慮すると、CYP2C8 基質の曝露量に安全性上問題となる影響を及ぼす可能性は否定できないと考えることから、CYP2C8 基質との併用には注意が必要であり、当該内容を添付文書において注意喚起する必要があると判断した。

また、本薬による CYP1A1、CYP2C8、MATE1 及び MATE2-K の阻害を介した薬物動態学的相互作用に関する情報は本薬の適正使用のために重要と考えることから、引き続き関連する情報を収集し、有益な情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

5.1 単回投与毒性試験

本薬の単回投与毒性試験は実施されていない。ラットを用いた安全性薬理試験（CTD 4.2.1.3.5 及び 4.2.1.3.6）及びカニクイザルを用いた 2 週間反復投与用量設定試験（CTD 4.2.3.2.6）の結果から単回投与毒性が評価された。ラット及びカニクイザルのいずれにおいても本薬の初回投与後に急性毒性は認められず、経口投与における概略の致死量は雌ラットで 45 mg/kg 超、雌雄カニクイザルで 20 mg/kg 超と判断された。

5.2 反復投与毒性試験

ラット及びカニクイザルを用いた本薬の 4 週間及び 13 週間の反復投与毒性試験が実施された（表 12）。その結果、液状便、下痢等の便の性状変化、上皮系組織（皮膚、消化管又は外分泌腺）の変性、炎症、萎縮等を特徴とする毒性所見が認められた。

ラット及びカニクイザルを用いた 13 週間反復投与毒性試験の高用量投与での AUC_{0-24hr} （それぞれ投与 79 日目及び 91 日目の雌雄平均値）はそれぞれ 2,250 及び 1,290 $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ であり、臨床曝露量²⁹⁾ の 1.0 倍未満であった。

表 12 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット (Wistar)	経口	4 週間 + 回復 2 週間	0*1、5、10、15	<u>途中剖検*2 例</u> 15：雌 10/10 例 便の柔らかさの変化、立毛、高足歩行、しゃがみ込み姿勢、運動性亢進、体重増加量の低値、白血球数・好中球数・単球数の高値、血清蛋白・アルブミンの低値、小腸・盲腸・結腸の液状内容物・液状便、肝臓のグリコーゲン枯渇、胸腺の可染体マクロファージ、前胃のびらん・潰瘍・萎縮・嚢胞・炎症、腺胃の萎縮、十二指腸の絨毛萎縮、空腸の絨毛萎縮・パネート細胞肥大、回腸の絨毛萎縮・リンパ管拡張、盲腸・結腸の変性・萎縮・炎症細胞浸潤・拡張、直腸の変性・萎縮、膵臓外分泌腺・唾液腺・眼窩外涙腺・甲状腺の萎縮、背部・乳腺領域の脂肪組織の萎縮、背部皮膚の表皮萎縮・びらん・潰瘍、食道の扁平上皮萎縮、子宮の未成熟 <u>計画剖検例</u> ≥5：体重増加量の低値（雌）、白血球数・好中球数・単球数の高値（雌）、表皮萎縮（雄）	<5	4.2.3.2.3

²⁹⁾ HER2 (ERBB2) 遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の NSCLC 患者等を対象とした国際共同第 I / II 相試験 (21607 試験) で得られた本薬の PK データにおいて、本薬 20 mg BID 投与後の定常状態での AUC_{0-24h} (推定値) (12,920 $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$)

				10：便の柔らかさの変化、立毛（雌）、高足歩行（雌）、好中球数・単球数の高値（雄）、血清蛋白・アルブミンの低値（雌）、盲腸粘膜の炎症細胞浸潤 15（雄）：便の柔らかさの変化、立毛、体重増加量の低値、好中球数の高値、血清蛋白・アルブミンの低値、盲腸粘膜の炎症細胞浸潤、甲状腺の濾胞肥大 回復性あり*3		
雌雄 ラット (Wistar)	経口	13 週間 ＋ 回復 4 週間	0*1、2.5、5、 10	≥2.5：好中球数・単球数の高値、血清蛋白・アルブミンの低値（雄） ≥5：創傷・痂皮形成（雄）、体重増加量の低値（雌）、背部皮膚の表皮萎縮（雄） 血清蛋白・アルブミンの低値を除き回復性あり*4	2.5	4.2.3.2.4
雌雄 カニクイ ザル	経口	2 週間	0*1、4、10、20	20 mg/kg/日まで DLT なし	—	4.2.3.2.6 (参考)
雌雄 カニクイ ザル	経口	4 週間 ＋ 回復 2 週間	0*1、3、6、10/8 (雄)*5、10 (雌)	途中剖検*6 例 0：雄 2/5 例、10/8：雄 5/5 例) 10/8（雄）：体重減少、胃の単核球浸潤・腺再生・陰窩膿瘍、回腸の粘膜萎縮、胸腺萎縮 計画剖検例 ≥3：液状便、下痢 10（雌）：体重減少 雌について回復性あり（雄については回復群の動物を早期屠殺したため回復性の評価は行わなかった）	6	4.2.3.2.8
雌雄 カニクイ ザル	経口	13 週間	0*1、2.5、5	途中剖検*7 例 5：雄 2/4 例、雌 1/4 例 5：便の柔らかさの変化（水様性）、体重減少、赤血球数・ヘマトクリット値・ヘモグロビン量・血小板数の高値、ALP・総ビリルビンの高値、腸の変色（雄）、縦隔・腸間膜の脂肪組織萎縮、胃・小腸・大腸の炎症、パイエル板・腸間膜リンパ節の細胞密度増加、胸腺萎縮、精巣の生殖細胞変性、精巣上体の精子減少・細胞残屑、前立腺・精囊の萎縮 計画剖検例 ≥2.5：便の柔らかさの変化（水様性）、腸の変色（雄）、胸腺萎縮 5：肝臓の脂肪蓄積（雌）	<2.5	4.2.3.2.9

*1：エタノール、Kolliphor HS15 及び注射用蒸留水をそれぞれ 1：4：5（容量ベース）で混合した溶媒、*2：15 mg/kg/日 が投与された主試験群の雌全例について、全身状態不良のため投与 7 日目に途中剖検が実施された、*3：15 mg/kg/日 が投与された回復試験群の雌全例について、投与 8 日目に休薬期間に移行された、*4：本薬投与との関連性が否定できない変化として、10 mg/kg/日 が投与された回復試験群の雄 2 例の頸部又は側腹部皮膚（創傷部）に痂皮形成（1 例）、表皮過形成（1 例）、単核細胞、混合細胞及び炎症細胞の浸潤（1 例）、化膿性肉芽腫性炎（1 例）並びに潰瘍形成（1 例）が認められた、*5：10 mg/kg/日 が投与された雄全例について、液状便を伴う体重低値のため投与 11 日目に 8 mg/kg/日に減量された、*6：10/8 mg/kg/日 が投与された雄 2 例（主試験群 1 例及び回復試験群 1 例）について、一般状態悪化のため投与 13 及び 16 日目に途中剖検が実施された。これら個体の一般状態悪化には、投与過誤又は胃内投与した本薬の気管内への逆流が関連している可能性が考えられた。また、10/8 mg/kg/日 が投与された雄の残り 3 例及び対照群の雄 2 例（回復群）について、投与 18 日目に早期計画剖検が実施された、*7：5 mg/kg が投与された雄 2 例及び雌 1 例について、一般状態悪化のためそれぞれ投与 66、85 及び 11 日目に途中剖検が実施された。なお、投与 66 日目に途中剖検となった雄 1 例は陰嚢ヘルニア（小腸の脱出）と診断され、本途中剖検は本薬投与に関連しないと考えられた。

5.3 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）、CHO-V79 細胞を用いた *in vitro* 小核試験及びラットを用いた *in vivo* 小核試験が実施された（表 13）。その結果、いずれの試験も陰性であったことから、申請者は、本薬が遺伝毒性を示す可能性は低い旨を説明している。

表 13 遺伝毒性試験

試験の種類		試験方法	代謝活性化 (処置)	濃度又は投与量	試験成績	添付資料 CTD
<i>in vitro</i>	Ames 試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、TA102、 TA1535、TA1537	S9－	0 ^{*1} 、16、50、160、500、1,600、 5,000 µg/plate	陰性	4.2.3.3.1.1
			S9＋	0 ^{*1} 、16、50、160、500、1,600、 5,000 µg/plate		
	CHOV79 細胞を用いた 小核試験	CHOV79 細胞	S9－ (4 時間)	0 ^{*1} 、15、45、55、65、70 µg/mL	陰性	4.2.3.3.1.2
			S9－ (24 時間)	0 ^{*1} 、5、15、30 µg/mL		
			S9＋ (4 時間)	0 ^{*1} 、15、45、55、65、70、 75、80、85 µg/mL		
<i>in vivo</i>	ラット小核試験 ^{*2}	ラット末梢血網状赤血球		0 ^{*3} 、5、10、15 mg/kg/日	陰性	4.2.3.3.2.1

*1：DMSO、*2：ラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験（CTD4.2.3.2.3）の投与期間終了時に採取した末梢血網状赤血球が用いられた、*3：エタノール、Kolliphor HS 15 及び注射用蒸留水をそれぞれ 1：4：5（容量ベース）で混合した溶媒

5.4 がん原性試験

本薬は進行がん患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、がん原性試験は実施されていない。

5.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験が実施された（表 14）。その結果、母動物及び胎児の体重変化等が認められたが、催奇形性は認められなかった。なお、ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験については、ウサギへの経口投与で十分な曝露が得られなかったこと、及びウサギへの静脈内投与で投与部位（耳介周辺静脈）周囲に投与継続できない局所刺激性所見が認められたことから、実施されなかった。

雌雄生殖器に対する本薬の影響が反復投与毒性試験において評価され、ラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験では子宮の未成熟、サルを用いた 13 週間反復投与毒性試験では精巣の生殖細胞の変性並びに前立腺及び精嚢の萎縮が認められたものの、申請者は、当該所見は動物の全身状態の悪化と関連した所見と考えられ、本薬が雌雄受胎能に影響を及ぼすことを示唆する所見は認められなかった旨を説明している。

一方で、申請者は、EGFR は脱落膜化及び妊娠に不可欠であることが報告されていること（PLoS Genet 2014; 10: e1004451）、EGFR 欠損マウスでは胚胎児死亡、上皮細胞欠損、中枢神経領域での神経変性等が認められていること（Cell Mol Life Sci 2003; 60: 113-8、EMBO J 2006; 25: 752-62）、HER2 は心臓及び神経組織の発達に重要であり、HER2 欠損マウスでは心臓及び神経の発達障害が誘発され胚死亡に至ることが報告されていること（Nature 1995; 378: 394-8、Neuron 1999; 23: 273-83）等を踏まえると、本薬は胚胎児に影響を及ぼす可能性がある旨を説明している。さらに、ヒト誘導性多能性幹細胞を用いた ReproTracker アッセイ（CTD 4.2.3.5.2.6）において、最低用量（0.2 µmol/L）から肝細胞特異的なバイオマーカー遺伝子発現の変動が認められ、本薬が催奇形性を有する可能性が示唆された旨を説明している。

以上の情報等に加えて、本薬の臨床推奨用量（20 mg BID）における曝露量に基づき、男性患者の総最高血漿中濃度 0.875 µg/mL を最高精液中濃度、射精液量を 5 mL、膣取込みを 100%、女性の血漿量を 3,850 mL と仮定した場合、女性パートナーにおける最高血漿中濃度は 1.14 ng/mL となり、当該濃度は本薬の野生型 *HER2* (*ERBB2*) 遺伝子を導入した Ba/F3-*HER2*wt に対する細胞増殖阻害作用 IC₅₀ である 5.3 nM (2.57 ng/mL : 分子量 484.93) (CTD 2.6.2.2.1.2.1) の約 2.3 倍で十分な安全域は確保されていないと考えられることから、申請者は、妊娠する可能性のある女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び最終投与後 1 週間³⁰⁾ は適切な避妊を行う、並びに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よう指導する旨の注意喚起を行う旨を説明している。

表 14 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
胚・胎児発生に関する試験	雌ラット (Wistar)	経口	妊娠 6～17 日	0*1、1.5、3、6	母動物 ≥1.5 : 摂餌量の低値、体重増加量の低値 6 : 水様便、子宮重量・胎盤重量の低値 胚・胎児 ≥1.5 : 下顎骨の不完全骨化 6 : 胎児重量の低値	母動物（一般毒性） : 3 胚・胎児 : 3	4.2.3.5.2.2

*1 : エタノール、Kolliphor HS15 及び注射用蒸留水をそれぞれ 1 : 4 : 5（容量ベース）で混合した溶媒

5.6 その他の毒性試験

5.6.1 光毒性試験

マウス線維芽細胞を用いた光毒性試験が実施された（表 15）。その結果、陰性であったことから、申請者は、本薬が光毒性を示す可能性は低い旨を説明している。

表 15 光毒性試験

試験の種類	試験系	試験方法	結果	添付資料 CTD
<i>in vitro</i>	マウス線維芽細胞 (Balb/c 3T3)	0.39～50 µg/mL で処理後、UV-A (5 J/cm ²) を 50 分間照射	陰性	4.2.3.7.7.1

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の毒性に関する申請者の説明は受入れ可能と判断した。

5.R.1 妊婦への投与について

機構は、本薬の妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与について、以下のように判断した。

本薬は胚胎児に影響を及ぼす可能性があることから（5.5 参照）、リスクと有益性の観点から、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与には慎重な検討が必要と考える。本薬については、*HER2* (*ERBB2*) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC が重篤で予後不良な疾患であること等を

³⁰⁾ 「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンスについて」（令和 5 年 2 月 16 日付け薬生薬審発 0216 第 1 号）を踏まえ、本薬の PPK 解析による t_{1/2} の推定値が 8.3 時間であること（2.7.2.1.2.1 参照）を考慮して設定された。

考慮すると、患者及びその家族に対して本薬投与による胎児への潜在的リスクについて十分に説明がなされることを前提として、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合に限り、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対して本薬を投与することは許容され则认为る。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本薬の経口製剤として液剤及び錠剤があり、当該製剤及び注射剤を用いて本薬の PK 等が検討された（表 16）。

表 16 各臨床試験で使用された製剤

製剤	試験名
¹⁴ C 標識体を含有する経口液剤	海外第 I 相試験（22249 試験）
経口液剤	国際共同第 I / II 相試験（21607 試験）
20 mg フィルムコーティング錠	国際共同第 I / II 相試験（21607 試験）
10 mg フィルムコーティング錠 （臨床試験用製剤）	海外第 I 相試験（22249 試験）、国際共同第 I / II 相試験（21607 試験）
10 mg フィルムコーティング錠 （市販予定製剤）	海外第 I 相試験（22250 試験、22251 試験、22252 試験、22253 試験）、国際共同第 I / II 相試験（21607 試験）

ヒト血漿中における①本薬及び②M1（脱水素化体）の定量は、LC-MS/MS 法により行われた（定量下限：①0.200 又は 0.500 ng/mL³¹⁾ 及び②0.500 ng/mL）。

6.1.1 海外試験

6.1.1.1 海外第 I 相試験（CTD 5.3.1.2.1：22253 試験＜2024 年 3 月～6 月＞）

健康成人 21 例（PK 解析対象は 21 例）を対象に、食事又はエソメプラゾール（プロトンポンプ阻害剤）が本薬及び M1 の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした 3 群 4 期試験が実施された。用法・用量は、第 1～3 期では以下の A～C のいずれか³²⁾、第 4 期では以下の D とされ、第 1～3 期の各投与期の間の休薬期間は 3 日間以上、第 3 期と第 4 期との間の休薬期間は 2 日間以上とされた。

A：本薬 20 mg を空腹時³³⁾ に単回経口投与

B：本薬 20 mg を低脂肪食³⁴⁾ の摂取 30 分後に単回経口投与し、投与後約 4 時間絶食

C：本薬 20 mg を高脂肪食³⁵⁾ の摂取 30 分後に単回経口投与し、投与後約 4 時間絶食

D：第 1～5 日目にエソメプラゾール 40 mg を QD 経口投与し、第 4 日目のエソメプラゾール投与後に本薬 20 mg を単回経口投与³⁶⁾

その結果は以下のとおりであった。

³¹⁾ 21607 試験で用いられた測定法の定量下限は 0.200 又は 0.500 ng/mL。22249 試験、22250 試験、22251 試験、22252 試験及び 22253 試験で用いられた測定法の定量下限は 0.500 ng/mL。

³²⁾ 投与順序は①A、B、C、②B、C、A、③C、A、B のいずれかとされた。

³³⁾ 10 時間以上絶食後に投与し、投与後約 4 時間絶食する。

³⁴⁾ 総熱量 400～500 kcal のうち、脂質を 100～125 kcal 含む。

³⁵⁾ 総熱量 800～1,000 kcal のうち、脂質を 500～600 kcal 含む。

³⁶⁾ 第 1～3 日目及び第 5 日目は空腹時にエソメプラゾールを投与した。また、第 4 日目は低脂肪食の摂取 90 分前にエソメプラゾールを投与し、低脂肪食の摂取 30 分以内に本薬を投与した。

- 空腹時投与に対する低脂肪食後投与における①本薬及び②M1 の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ①0.723 [0.630, 0.829] 及び 0.839 [0.762, 0.924]、並びに②0.780 [0.704, 0.864] 及び 0.822 [0.748, 0.904] であった。
- 空腹時投与に対する高脂肪食後投与における①本薬及び②M1 の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ①0.443 [0.386, 0.509] 及び 0.724 [0.658, 0.797]、並びに②0.614 [0.554, 0.680] 及び 0.687 [0.623, 0.756] であった。
- 低脂肪食後投与に対するエソメプラゾール併用投与における①本薬及び②M1 の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ①0.707 [0.613, 0.817] 及び 0.903 [0.792, 1.03]、並びに②0.777 [0.709, 0.852] 及び 0.868 [0.766, 0.983] であった。
- 本薬の $t_{\max}$ の中央値は、空腹時投与、低脂肪食後投与及び高脂肪食後投与でそれぞれ、1.02、2.05 及び 3.95 時間であった。

申請者は、以下の点等を踏まえると、プロトンポンプ阻害剤等の胃内 pH に影響を及ぼす薬剤との併用投与に関する注意喚起は不要と考える旨を説明している。

- プロトンポンプ阻害剤との併用は本薬の $AUC_{0-\infty}$ に明確な影響を及ぼさなかったこと
- プロトンポンプ阻害剤との併用により本薬の $C_{\max}$ が低くなる傾向が認められたものの、国際共同第 I / II 相試験 (21607 試験) のグループ D 及び D1³⁷⁾ のデータを用いた曝露-反応解析の結果、本薬の $C_{\max}$ と奏効率との間に明確な関連は認められなかったこと

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 海外試験

6.2.1.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.1.1.1、5.3.1.1.2 : 22249 試験<2024 年 1 月～5 月>)

健康成人 8 例 (PK 解析対象は 8 例) を対象に、本薬の絶対的 BA 及びマスバランスを検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、以下のとおりとされた。パート 1 とパート 2 との間の休薬期間は 2 日間とされた。

パート 1 : 本薬 40 mg を単回経口投与し、その 105 分後に ^{14}C 標識体 15 μg を単回静脈内投与

パート 2 : ^{14}C 標識体 40 mg を単回経口投与

本薬の $AUC_{0-\infty}$ から算出された絶対的 BA は 140.1%であった。

投与 72 時間後までの血漿中において、主に未変化体及び M1 が検出された (血漿中総放射能に対する割合は、それぞれ 59.3 及び 38.5%)。

投与 336 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率 (投与放射能に対する割合、以下、同様) は、それぞれ 10.4 及び 83.6%であった。投与 336 時間後までの尿中における未変化体の割合は 1.34%であり、主な代謝物として M3 が検出された (1.72%)。投与 336 時間後までの糞中における未変化体の割合は 14.0%であり、主な代謝物として M1 が検出された (16.5%)。

³⁷⁾ 21607 試験の用量拡大パートにおいて、本薬の用法・用量の最適化のために、グループ D の選択基準を満たした上で、本薬 10 mg を BID 経口投与された患者がグループ D1 として分類された。

6.2.2 国際共同試験

6.2.2.1 国際共同第 I / II 相試験 (CTD 5.3.5.2.1 : 21607 試験 用量漸増/バックフィルパート<2021 年 10 月～実施中 [データカットオフ日 : 2024 年 10 月 14 日] >)

HER2 (ERBB2) 遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の NSCLC 患者等 77 例 (PK 解析対象は 77 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、以下のとおりとされた。

- ・ 用量漸増パート：本薬 10、20、40 若しくは 60 mg を食後³⁸⁾ に QD 経口投与、又は本薬 20、30 若しくは 40 mg を食後に BID 経口投与
- ・ バックフィルパート：本薬 20 若しくは 40 mg を食後³⁸⁾ に QD 経口投与、又は本薬 20 mg を食後に BID 経口投与

本薬の PK パラメータは表 17 のとおりであった。また、本薬 20 mg を BID 経口投与した際の本薬の蓄積率³⁹⁾ は 1.57 であった。

表 17 本薬の PK パラメータ

剤形	用法	用量 (mg)	測定日 (日)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{0-12h} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
液剤	QD	10	1	4	228 (29.3)	2.05 (1.00, 2.97)	1,540 (45.1)	5.61 (31.1)
			15	4	234 (50.1)	1.50 (0.617, 2.02)	1,750 (52.9)	6.41 (13.9)
		20	1	6	345 (43.0)	2.00 (0.500, 3.00)	2,230 (48.8)	53.2 (28.8)
			15	5	395 (38.8)	2.00 (1.02, 3.00)	3,050 (38.1)	6.25 (19.1)
		40	1	8	761 (61.3)	1.95 (0.500, 4.00)	6,330 (60.2)	7.57 (32.2)
			15	7	874 (58.7)	2.00 (0.517, 3.08)	7,220 (59.1)	7.50 (24.2)
錠剤	QD	40	1	14	1,370 (47.6)	2.18 (0.833, 4.18)	8,220 (51.8)	5.44 (31.6)
			15	13	1,420 (39.9)	2.88 (0.500, 4.15)	8,930 (42.7)	6.65 (36.2)
		60	1	5	2,020 (38.8)	2.00 (0.500, 3.00)	12,200 (37.8)	5.85 (25.7)
			15	5	2,030 (39.6)	3.00 (1.00, 6.08)	14,800 (53.0)	7.63 (41.4) ^{*3}
	BID	20	1	24	734 (52.3)	2.00 (0.500, 7.90)	4,050 (50.9)	5.51 (19.7) ^{*4}
			15	22	899 (39.9)	2.00 (0.500, 5.82)	6,340 (42.8)	—
		30	1	10	942 (50.3)	1.95 (0.500, 7.97)	5,340 (71.6) ^{*2}	5.39 (33.6) ^{*5}
			15	7	1,370 (44.0)	3.00 (1.13, 3.98)	8,920 (61.8)	—
		40	1	5	1,580 (41.0)	1.00 (0.500, 3.00)	8,970 (51.6)	4.86 (13.2) ^{*3}
			15	3	2,120 (34.8)	3.03 (1.08, 6.00)	16,600 (27.2)	—

幾何平均 (幾何変動係数%)、—：算出せず、*1：中央値 (最小値, 最大値)、*2：9 例、*3：4 例、*4：21 例、*5：7 例

6.2.3 薬物相互作用試験 (CTD 5.3.3.4.1 : 22250 試験<2024 年 4 月～6 月>、CTD 5.3.3.4.2 : 22251 試験<2024 年 4 月～6 月>、CTD 5.3.3.4.3 : 22252 試験<2024 年 3 月～5 月>)

本薬と他の薬剤との薬物動態学的相互作用を検討することを目的に、健康成人を対象とした臨床試験が実施された (表 18 及び表 19)。

³⁸⁾ 軽食と規定されたが、具体的なカロリー及び脂質量は定義されなかった。また、本薬投与後の絶食は規定されなかった。

³⁹⁾ 第 1 日目の AUC_{0-12h} に対する第 15 日目の AUC_{0-12h} の比

表 18 併用薬が本薬及び M1 の PK に及ぼす影響（本薬の被相互作用薬としての検討）

試験名	本薬の用法・用量 (すべて経口投与 *1)	併用薬	併用薬の用法・用量 (すべて経口投与*1)	例数*2	測定 対象	幾何平均値の比*3 [90%CI]	
						C _{max}	AUC _{0-inf}
22250 試験 Arm 1	第 1 及び 8 日目に 10 mg を QD 投与	イトラコナゾ ール (強い CYP3A 阻害剤)	第 5 ～ 11 日目に 200 mg を QD 投与	14/14	本薬	1.60 [1.47, 1.74]	2.25 [2.00, 2.54]
					M1	0.52 [0.48, 0.56]	0.73 [0.67, 0.78]
22250 試験 Arm 2	第 1 及び 14 日目に 40 mg を QD 投 与	カルバマゼピ ン (強い CYP3A 誘導剤)	第 3 及び 4 日目に 100 mg、第 5 及び 6 日 目に 200 mg、並びに第 7～15 日目に 300 mg を BID 投与	15/15	本薬	0.43 [0.36, 0.51]	0.21 [0.18, 0.25]
					M1	1.40 [1.22, 1.60]	0.70 [0.58, 0.85]

*1：本薬及び併用薬はいずれも食後に投与した、*2：併用/非併用時、*3：非併用時に対する併用時の比

表 19 本薬が併用薬の PK に及ぼす影響（本薬の相互作用薬としての検討）

試験名	本薬の用法・用量 (すべて経口投与 *1)	併用薬	併用薬の用法・用量 (すべて経口投与*1)	例数*2	幾何平均値の比*3 [90%CI]	
					C _{max}	AUC _{0-inf}
22251 試験	第 5～14 日目に 20 mg を BID 投与	ミダゾラム (CYP3A 基 質)	第 1 及び 14 日目に 1 mg を QD 投与	11/15	1.79 [1.41, 2.26]	1.95 [1.65, 2.32]
22252 試験	第 6～15 日目に 20 mg を BID 投与	ダビガトランエ テキシラート (P-gp 基質)	第 1 及び 9 日目に 75 mg を QD 投与	15/15	0.98 [0.89, 1.08]	1.39 [1.29, 1.51]
22252 試験	第 6～15 日目に 20 mg を BID 投与	ロスバスタチン (BCRP 基質)	第 3 及び 12 日目に 10 mg を QD 投与	14/14	1.37 [1.14, 1.63]	1.25 [1.13, 1.38]

*1：本薬及び併用薬はいずれも食後に投与した、*2：併用/非併用時、*3：非併用時に対する併用時の比

申請者は、上記の結果等に基づき、以下のように説明している。

- 本薬と P-gp 基質との併用により、P-gp 基質の曝露量の増加が認められたことから、治療域の狭い P-gp 基質との併用には注意が必要であり、当該内容を添付文書で注意喚起する。
- 本薬と BCRP 基質との併用による BCRP 基質の曝露量の増加が、安全性上の問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考えることから、当該基質との併用投与に関する注意喚起は不要である。

なお、本薬と CYP3A 阻害剤及び誘導剤との併用投与については、「6.R.3 CYP3A 阻害剤及び CYP3A 誘導剤との薬物動態学的相互作用について」の項に、本薬と CYP3A 基質との併用については、「6.R.4 CYP3A 基質との薬物動態学的相互作用について」の項に記載する。

6.2.4 腎機能障害を有する患者に対する本薬の投与

腎機能障害を有する患者を対象に、腎機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした臨床試験は実施されていない。

申請者は、以下の点を考慮すると、腎機能障害を有する患者に対する本薬の用量調節は不要と考える旨を説明している。

- 海外第 I 相試験（22249 試験）の結果から、本薬の消失における腎排泄の寄与は小さいと考えること（6.1.1.1 参照）

- PPK 解析により、腎機能⁴⁰⁾ の程度別に本薬 20 mg BID 投与の曝露量を推定した結果、腎機能が正常の患者（164 例）、並びに軽度及び中等度の腎機能障害を有する患者（それぞれ 146 及び 25 例）における本薬の $AUC_{0-24h,ss}$ の幾何平均値は、それぞれ 12,360、13,710 及び 12,290 ng・h/mL であり、腎機能の程度により本薬の曝露量に明確な差異は認められなかったこと（6.2.6 参照）

6.2.5 曝露量と QT/QTc 間隔の変動との関連

国際共同第 I / II 相試験（21607 試験）のデータに基づき、血漿中本薬濃度と $\Delta QTcF$ との関連について、線形混合効果モデルを用いて検討された。その結果、本薬を申請用法・用量で投与した際の定常状態（第 21 日目）での本薬の C_{max} （幾何平均値：874 ng/mL）における $\Delta QTcF$ の 90%CI の上限は 2.89 ms であり 10 ms 未満と予測された。

以上より、申請者は、本薬を申請用法・用量で投与した際に QT/QTc 間隔の延長を引き起こす可能性は低いと考える旨を説明している。

6.2.6 PPK 解析

国際共同第 I / II 相試験（21607 試験）で得られた本薬の PK データ（335 例、5,713 測定時点）⁴¹⁾ に基づき、非線形混合効果モデルを用いて PPK 解析が実施された（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.4.3）。なお、本薬の PK は 1 次吸収過程（5 つのトランジットコンパートメントを含む）及び 1 次消失過程を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述された。

本解析では、国際共同第 I / II 相試験（21607 試験）において 2024 年 7 月 2 日時点までに得られた本薬の PK データ（294 例、5,062 測定時点）に基づき、初期モデルが作成された。初期モデルでは、① k_a 及び②F1 に対する共変量として、それぞれ①剤形及び初回投与からの期間（初回投与から 24 時間未満か否か）、並びに②剤形、体重及びアルブミン画分が組み込まれた。なお、初期モデルで検討された共変量は表 20 のとおりであった。

表 20 検討された共変量

PK パラメータ	共変量
CL/F	体重、年齢、年齢区分（65 歳未満、65 歳以上）、第 1 サイクルにおける下痢の発現（あり、なし）、AST、アルブミン、ロペラミドの併用（あり、なし）
Q、Vc/F、Vp/F	体重
k_a	体重、剤形、初回投与からの期間、人種（中国人、その他）、人種（アジア人、その他）、人種（白人、その他）、人種（欧州人、その他）、第 1 サイクルにおける下痢の発現（あり、なし）、AST、アルブミン、総タンパク、ロペラミドの併用（あり、なし）
F1	体重、剤形、性別、人種（日本人、その他）、EGFR、アルブミン、総タンパク、アルブミン画分（総タンパクに対するアルブミンの割合）、弱い又は中程度の CYP3A 誘導剤の併用（あり、なし又は不明）、ロペラミドの併用（あり、なし）

⁴⁰⁾ eGFR (mL/min) が 90 以上は正常、60 以上 90 未満は軽度、30 以上 60 未満は中等度の腎機能障害と分類された。

⁴¹⁾ ①解析対象とされた患者の各背景項目（中央値（最小値，最大値））又は各カテゴリの例数は以下のとおりであった。
 体重：61.3 (29.3, 155) kg、年齢：62 (18, 91) 歳、EGFR：89.1 (43.8, 191) mL/min、AST：26 (8, 127) U/L、アルブミン：4.0 (2.5, 5.1) g/dL、総タンパク：7.1 (5, 8.8) g/dL、性別：男性 120 例、女性 215 例、年齢区分：65 歳未満 199 例、65 歳以上 136 例、人種：日本人 36 例、中国人 83 例、白人 91 例、アジア人 214 例、欧州人 91 例、弱い又は中程度の CYP3A 阻害剤の併用：あり 112 例、なし又は不明 223 例、第 1 サイクルにおける下痢の発現：あり 239 例、なし 96 例

②解析対象とされた測定時点のうち、各剤形及びロペラミド併用有無別の測定時点数は以下のとおりであった。
 液剤 415 時点、錠剤 5,298 時点、ロペラミド併用：あり 1,811 時点、なし 3,902 時点

また、国際共同第 I / II 相試験（21607 試験）において 2024 年 10 月 14 日までに得られた PK データ（335 例、5,713 測定時点）に基づき、初期モデルが更新された。その結果、ka に対して考慮されていた初回投与からの期間（初回投与から 24 時間未満か否か）の影響が除外された。

申請者は、最終モデルに含まれた体重及びアルブミン画分が本薬の PK に及ぼす影響は限定的⁴²⁾であったことから、当該共変量が本薬の PK に臨床問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考える旨を説明している。

6.2.7 曝露量と有効性及び安全性との関連

6.2.7.1 曝露量と有効性との関連

国際共同第 I / II 相試験（21607 試験）の結果に基づき、本薬の曝露量⁴³⁾（AUC_{0-24h ss}）と奏効率との関連が検討された。その結果、本薬の曝露量と奏効率との間に明確な関連は認められなかった。

6.2.7.2 曝露量と安全性との関連

国際共同第 I / II 相試験（21607 試験）の結果に基づき、本薬の曝露量⁴³⁾（AUC_{0-24h ss}）と有害事象（全 Grade 及び Grade 3 以上の下痢、全 Grade の発疹⁴⁴⁾、並びに用量調節に至った有害事象）との関連が検討された。その結果、本薬の曝露量の増加に伴い、上記の有害事象の発現割合が増加する傾向が認められた。

6.2.8 PK の国内外差

申請者は、国際共同第 I / II 相試験（21607 試験）において、日本人患者及び外国人患者に本薬 20 mg を BID 投与した際の本薬の PK パラメータは表 21 のとおりであり、本薬の PK に明確な国内外差は認められていないと考える旨を説明している。

表 21 本薬の PK パラメータ

測定日 (日)	対象	例数	C _{max} , (ng/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{0-12h} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
1	日本人	20	693 (48.3)	2.87 (0.55, 7.90)	3,980 (45.7)	5.61 (21.4) ^{*2}
	外国人	78	724 (50.6)	2.01 (0.50, 8.15)	4,320 (51.7) ^{*3}	5.44 (25.0) ^{*4}
15	日本人	14	875 (30.4)	3.00 (0.83, 4.00)	6,520 (32.8)	—
	外国人	69	907 (47.7)	2.13 (0.50, 10.8)	6,670 (53.4)	—

幾何平均値（幾何変動係数%）、—：算出せず、*1：中央値（最小値，最大値）、*2：19 例、*3：71 例、*4：66 例

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の臨床薬理等に関する申請者の説明について、以下の項に示す検討を除き、受入れ可能と判断した。

6.R.1 国際共同第 I / II 相試験（21607 試験）で使用された製剤間の生物学的同等性について

国際共同第 I / II 相試験（21607 試験）のグループ D、E 及び F では 10 mg 錠（市販予定製剤及び臨床試験用製剤）及び 20 mg 錠が用いられた。

⁴²⁾ ①体重及び②アルブミン画分について、それぞれの中央値の患者に対する 10 及び 90 パーセンタイル値の患者における AUC_{ss} の幾何平均比は、それぞれ①1.13 及び 0.87 並びに②1.18 及び 0.87 と推定された。

⁴³⁾ PPK 解析（6.2.7 参照）により推定された。

⁴⁴⁾ 臨床試験において、本薬と関連のある有害事象として発現割合の高かった下痢及び発疹が、曝露量と安全性との関連に関する解析の評価項目として選択された。

申請者は、国際共同第 I / II 相試験（21607 試験）のグループ D、E 及び F で使用された製剤間の生物学的同等性について、以下のように説明している。

10 mg 錠の市販予定製剤と臨床試験用製剤⁴⁵⁾ との間の生物学的同等性について、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」(令和 2 年 3 月 19 日付け薬生薬審発 0319 第 1 号)に基づき溶出試験を実施した結果、両製剤間の生物学的同等性が示された。

10 mg 錠の市販予定製剤と 20 mg 錠との間の生物学的同等性については、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」（令和 2 年 3 月 19 日付け薬生薬審発 0319 第 1 号）に基づく、ヒトを対象とした生物学的同等性試験を実施する必要があるが、残存する 20 mg 錠は使用期限が超過しており、新たな治験薬の準備もできないことから、当該試験を実施することは困難である。

しかしながら、下記の点等を考慮すると、10 mg 錠の市販予定製剤と 20 mg 錠を投与した際には、同程度の曝露量が得られると考える。

- 21607 試験のデータを用いた探索的な PPK 解析の結果、20 mg 錠投与時に対する 10 mg 錠の市販予定製剤投与時における本薬の定常状態の C_{max} 及び AUC_{0-24h} の幾何平均値の比は、それぞれ 0.98 及び 0.97 と推定されたこと

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

10 mg 錠の市販予定製剤と臨床試験用製剤との間の生物学的同等性について、申請者の説明を了承した。

10 mg 錠の市販予定製剤と 20 mg 錠との間の生物学的同等性について、当該同等性を検討した臨床試験成績は得られていないことに加え、21607 試験のデータに基づく探索的な評価には限界があることから、10 mg 錠の市販予定製剤と 20 mg 錠を投与した際に同程度の曝露量が得られると結論付けることは困難である。なお、21607 試験において異なる製剤を用いたことによる、本薬の有効性及び安全性の評価への影響については、「7.R.1 審査方針について」の項に記載する。

6.R.2 食事の影響について

申請者は、食事と本薬投与とのタイミングについて、以下のように説明している。

海外第 I 相試験（22253 試験）の結果、本薬の曝露量は食事摂取により低下することが示唆された（6.1.1.1 参照）。また、本薬を軽食後に経口投与する旨が規定された国際共同第 I / II 試験（21607 試験）において本薬の臨床的有用性が示されたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）から、用法・用量において、本薬を食後に投与する旨を設定した。

なお、低脂肪食後投与と比較して高脂肪食後投与において本薬の曝露量が低下した（6.1.1.1 参照）ものの、有効性と強い相関を示した AUC については、低脂肪食後投与と比較して高脂肪食後投与で 14% の低下であること等から、食事の脂肪含有量の差異による本薬の PK の変動が、有効性上の問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

⁴⁵⁾ 10 mg 錠の市販予定製剤と臨床試験用製剤は、フィルムコーティング量のみが異なり、素錠は同一である。

6.R.3 CYP3A 阻害剤及び CYP3A 誘導剤との薬物動態学的相互作用について

申請者は、本薬と①CYP3A 阻害剤及び②CYP3A 誘導剤との併用について、それぞれ以下のように説明している。

① CYP3A 阻害剤について

- 海外第 I 相試験（22250 試験）Arm 1 の結果、本薬単独投与に対するイトラコナゾール（強い CYP3A 阻害剤）併用投与時における本薬の C_{max} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均比は、それぞれ 1.60 及び 2.25 であったこと（6.2.3 参照）を考慮すると、本薬と強い CYP3A 阻害剤との併用は可能な限り避ける必要がある。また、下記の点を考慮すると、やむを得ず本薬と強い CYP3A 阻害剤を併用する場合は本薬の用法・用量を表 22 のとおり調節することが適切と考える。
 - 本薬 20 mg BID（強い CYP3A 阻害剤非併用時）から本薬 10 mg BID（強い CYP3A 阻害剤併用時）に調節した場合、22250 試験 Arm 1 の結果を考慮すると、本薬の AUC_{0-24h} は同程度になると想定されること
 - 本薬 10 mg BID（強い CYP3A 阻害剤非併用時）から本薬 10 mg QD（強い CYP3A 阻害剤併用時）に調節した場合、本薬の AUC_{0-24h} は同程度になり、本薬の C_{max} は 1.6 倍になると想定されるものの、有害事象の発現割合と本薬の C_{max} との相関は AUC との相関と比較して小さいことから、本薬の C_{max} の増加が安全性に及ぼす影響は小さいと考えること
 - 用量調節前の投与量が 10 mg QD の場合、強い CYP3A 阻害剤併用時の本薬の曝露量を同程度に維持するためには、本薬の用法・用量を 5 mg QD とすることが適切と考えるものの、本薬の市販予定製剤である 10 mg 錠を用いて本薬を半量に減量することは困難であることから、強い CYP3A 阻害剤を投与する際には本薬の投与を中断することが適切と考えること。なお、本薬の投与を中断した際の有効性について、投与を一時的に中断している期間においては本薬の血漿中濃度は治療域を下回り、抗腫瘍効果は減弱又は消失する⁴⁶⁾ もの、強い CYP3A 阻害剤の投与終了後に本薬の投与を再開することで、抗腫瘍効果が回復することが期待される。

表 22 強い CYP3A 阻害剤との併用時の本薬の用量調節基準

用量調節前の投与量	用量調節後の投与量
1 回 20 mg 1 日 2 回	1 回 10 mg 1 日 2 回
1 回 10 mg 1 日 2 回	1 回 10 mg 1 日 1 回
1 回 10 mg 1 日 1 回	投与を中断する

- 海外第 I 相試験（22250 試験）Arm 1 の結果を踏まえると、中程度の CYP3A 阻害剤との併用により本薬の曝露量が増加する可能性があることから、本薬と中程度の CYP3A 阻害剤との併用には注意が必要であり、当該内容を注意喚起する。
- 国際共同第 I / II 試験（21607 試験）の第 1 サイクルにおいて、本薬と CYP3A、P-gp 又は BCRP 阻害剤及び誘導剤が併用されなかった患者（144 例）と、本薬とアムロジピン（弱い CYP3A 阻害剤）が併用された患者⁴⁷⁾（15 例）との間で、本薬の C_{max} 及び AUC に明確な差異は認められなかったこと（図 2）から、弱い CYP3A 阻害剤との併用に関する注意喚起は不要と考える。

⁴⁶⁾ 本薬の $t_{1/2}$ は約 5～6 時間であり、本薬の最終投与から約 1 日後には大部分が体内から消失すると考えられる。

⁴⁷⁾ 本薬の投与開始前から第 1 サイクルの終了後まで継続してアムロジピンが併用された患者

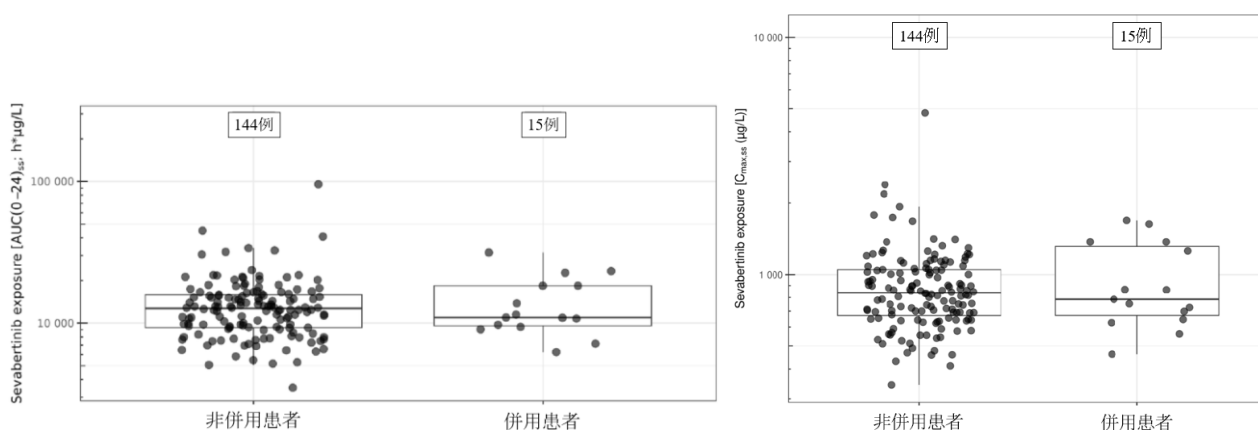


図2 21607試験の第1サイクルにおいて、本薬とCYP3A、P-gp又はBCRP阻害薬及び誘導薬が併用されなかった患者、並びに本薬とアムロジピン（弱いCYP3A阻害剤）が併用された患者における本薬のPKパラメータ（左図：AUC₀₋₂₄、右図：C_{max}）

② CYP3A 誘導剤について

- 海外第I相試験（22250試験）Arm 2の結果、本薬単独投与に対するカルバマゼピン（強いCYP3A誘導剤）併用投与時における本薬のC_{max}及びAUC_{0-inf}の幾何平均比は、それぞれ0.43及び0.21であったこと（6.2.3参照）を考慮すると、本薬と強い又は中程度のCYP3A誘導剤との併用により、本薬の曝露量が低下する可能性があることから、強い又は中程度のCYP3A誘導剤との併用には注意が必要であり、当該内容を注意喚起する。
- 本薬が「薬物相互作用試験に関するガイドラインについて」（令和6年11月27日付け医薬薬審発1127第2号）において定義される感度の高いCYP3A基質であると仮定した場合、本薬と弱いCYP3A誘導剤との併用により本薬のAUCが最大で50%低下すると想定され、申請用法・用量である20mg BID投与時の本薬の曝露量は、本薬10mg BID投与時と同様になることが想定される。本薬10mgがBID投与された21607試験のグループD1においても本薬による一定の有効性が示唆されたこと⁴⁸⁾から、本薬と弱いCYP3A誘導剤との併用に関する注意喚起は不要と考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬とCYP3A阻害剤との併用投与について、概ね申請者の説明を了承した。ただし、用量調節前の投与量が10mg QDの場合、強いCYP3A阻害剤併用時に本薬の投与を中断した際の本薬の有効性は不明であると考えことから、強いCYP3A阻害剤の併用は避ける必要があると考える。したがって、強いCYP3A阻害剤との併用時の用量調節基準については、表23のとおり設定することが適切と判断した。

表23 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	10mg 1日2回
1回10mg 1日2回	10mg 1日1回
1回10mg 1日1回	併用しないこと

CYP3A誘導剤との併用投与について、申請者の説明を了承した。

⁴⁸⁾ 21607試験のグループD1（36例）におけるRECIST ver.1.1に基づくBICR判定による奏効率は47.2%であった。

6.R.4 CYP3A 基質との薬物動態学的相互作用について

申請者は、本薬と CYP3A 基質との併用投与について、以下のように説明している。

海外第 I 相試験（22251 試験）の結果、ミダゾラム（CYP3A 基質）単独投与に対する本薬併用投与時におけるミダゾラムの $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均比はそれぞれ 1.79 及び 1.95 であったこと（6.2.3 参照）を踏まえると、治療域の狭い CYP3A 基質との併用には注意が必要であり、当該内容を添付文書で注意喚起する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

ミダゾラム（CYP3A 基質）単独投与時に対する本薬併用投与時におけるミダゾラムの曝露の変化の程度（ $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ がそれぞれ 1.79 倍及び 1.95 倍）を考慮すると、治療域の広さにかかわらず CYP3A 基質との併用投与には注意する必要があると判断した。

6.R.5 肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について

申請者は、肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

健康成人及び中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害を有する患者各 9 例（PK 解析対象はそれぞれ 9 例全例）を対象に、肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検非対照海外第 I 相試験（22988 試験）が実施された。用法・用量は、本薬 20 mg を単回経口投与することとされた。

その結果、健康成人に対する中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害を有する患者における①本薬（結合形＋非結合形）及び②非結合形本薬の $C_{\max}$ 及び AUC の最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ①0.831 [0.582, 1.188] 及び 0.9249 [0.721, 1.186]、並びに②1.305 [0.874, 1.950] 及び 1.452 [1.097, 1.923] であった。

以上より、中等度の肝機能障害は本薬の曝露量に明確な影響を及ぼさなかったことから、中等度の肝機能障害を有する患者に対する本薬の用量調節は不要と考える。

一方で、本薬は主に肝代謝により消失すること（6.2.2.1 参照）に加え、重度の肝機能障害を有する患者を対象とした臨床試験成績は得られていないことを考慮すると、重度の肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与には注意が必要と考えることから、当該内容を添付文書で注意喚起する。

機構は、申請者の説明を了承した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料及び参考資料として、表 24 に示す試験が提出された。

表 24 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名 (jRCT 番号等)	相	対象	登録 例数	用法・用量の概略	主な 評価項目
評価	国際 共同	21607 試験 (jRCT 2031220 233)	I / II	<用量漸増/バックフィル パート> 化学療法歴のある EGFR 遺 伝子変異又は HER2 (ERBB2) 遺伝子変異を有 する NSCLC 患者等	<用量漸増/バック フィルパート> 77 <用量拡大及び 投与拡張パート>	用量漸増パート： 本薬 10、20、40 若しくは 60 mg を QD 経口投与又は本薬 20、30 若し しくは 40 mg を BID 経口投与 バックフィルパート：	忍容性 安全性 PK 有効性

資料 区分	実施 地域	試験名 (jRCT 番号等)	相	対象	登録 例数	用法・用量の概略	主な 評価項 目
				<用量拡大及び投与拡張パート> 以下の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者 ① グループ D:化学療法歴があり HER2 を標的とした治療歴のない HER2 (ERBB2) 遺伝子変異を有する患者 ② グループ E: HER2 を標的とした ADC による治療歴のある HER2 (ERBB2) 遺伝子変異を有する患者 ③ グループ F:化学療法歴のない HER2 (ERBB2) 遺伝子変異を有する患者	①71 例 ②52 例 ③73 例	本薬 20 若しくは 40 mg を QD 経口投与、又は本薬 20 mg を BID 経口投与 用量拡大パート及び投与拡張パート： 本薬 20 mg を BID 経口投与	
参考	海外	22249 試験 (NCT06221475)	I	健康成人男性	8	パート 1: 本薬 40 mg を単回経口投与し、2 時間後までに ¹⁴ C 標識した本薬の液剤 15 µg を単回静脈内投与 パート 2: ¹⁴ C 標識した本薬の液剤 40 mg を単回経口投与	PK
		22253 試験 (NCT06378658)	I	健康成人	21	第 1～3 期: 第 1、4 及び 7 日目に本薬 20 mg を単回経口投与 第 4 期: 第 9～13 日にエソメプラゾール 40 mg を絶食下で反復経口投与し、第 12 日はエソメプラゾール 40 mg を絶食下で経口投与後に、本薬 20 mg を低脂肪朝食摂食下で単回経口投与	PK
		22250 試験 (NCT06348888)	I	健康成人	30 ① 15 ② 15	①第 1 日及び第 8 日に本薬 10 mg を単回経口投与、第 5 日～第 11 日にイトラコナゾール 200 mg を 1 日 1 回反復経口投与 ②第 1 日及び第 14 日に本薬 40 mg を単回経口投与、第 3～15 日にカルバマゼピン 100～300 mg (用量漸増) を反復経口投与	PK
		22251 試験 (NCT06360211)	I	健康成人	15	第 1 日、第 3 日及び第 14 日にミダゾラム 1 mg を単回経口投与 第 3 日に本薬 20 mg を単回経口投与し、第 5～14 日に本薬 20 mg を BID 反復経口投与	PK
		22252 試験 (NCT06329895)	I	健康成人	15	第 1 日及び第 9 日にダビガトラン エテキシラート 75 mg を単回経口投与 第 3 及び 12 日にロスバスタチン 10 mg を単回経口投与 第 6～15 日に本薬 20 mg を BID 反復経口投与	PK

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、各臨床試験において認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、PKに関する試験成績は、「6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」及び「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国際共同試験

7.1.1.1 国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2.1、5.3.5.2.5：21607 試験＜2021 年 10 月～実施中〔データカットオフ日：2025 年 3 月 28 日〕＞）

HER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽性⁴⁹⁾の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者等を対象に、本薬の忍容性、安全性、PK、有効性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、本邦を含む 15 の国又は地域、75 施設で実施された。

本試験は、*HER2 (ERBB2)* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象としたパートとして、①用量漸増/バックフィルパート、②用量拡大パート（グループ D：化学療法歴があり、かつ *HER2* を標的とした抗悪性腫瘍剤による治療歴のない患者が対象、グループ E：*HER2* を標的とした ADC による治療歴のある患者が対象）から構成される第Ⅰ相パートに相当する試験として開始されたものの、治験実施計画書第 ■ 版（20■■年 ■ 月 ■ 日付け）において、以下の計画変更が行われた。

- 化学療法歴のない *HER2 (ERBB2)* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象としたグループ F を用量拡大パートから追加
- グループ D、E 及び F について、投与拡張パート（第Ⅱ相パートに相当）を追加
- 投与拡張パートの主要評価項目として、RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による奏効率⁵⁰⁾を設定。また、有効性の解析対象集団として、投与拡張パートに組み入れられた患者に加えて、用量漸増/バックフィルパート及び用量拡大パートで組み入れられた患者のうち、投与拡張パートの適格性基準を満たし、かつ同じ用量レベルで本薬が投与された患者も含めることと設定
- 各グループにおける試験の成功基準を、奏効率の 95%CI の下限が閾値を上回ることと規定し、グループ D、E 及び F における目標症例数をそれぞれ 100 例に変更

その後、治験実施計画書第 ■ 版（20■■年 ■ 月 ■ 日付け）において、グループ D、E 及び F における目標症例数の削減⁵¹⁾が行われ、最終的に *HER2 (ERBB2)* 遺伝子変異を有する NSCLC 患者では、表 25 のとおり対象患者及び目標症例数が設定された。

⁴⁹⁾ *HER2 (ERBB2)* 遺伝子変異の有無は、各治験実施医療機関で実施した腫瘍組織検体又は血液検体を用いた検査により確認することとされた。なお、組入れ対象となる *HER2 (ERBB2)* 遺伝子変異の種類は規定されておらず、治験責任医師により活性化変異であるか否かが判断された。

⁵⁰⁾ 試験開始時点では、治験実施計画書等において有効性の解析時点は明確に規定されていなかった。データカットオフ（2025 年 3 月 28 日）後に改訂された統計解析計画書第 ■ 版（20■■年 ■ 月 ■ 日付け）において、グループ D、E 及び F に登録されたすべての患者が 12 週間以上観察された時点で解析を実施する旨が事後的に明記された。

⁵¹⁾ 海外規制当局との相談（20■■年 ■ 月 ■ 日実施）の結果を踏まえ、目標症例数の削減が行われた。

表 25 各コホートの対象患者及び目標症例数

グループ	対象患者	目標症例数
グループ D	化学療法歴があり、かつ HER2 を標的とした抗悪性腫瘍剤による治療歴のない HER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者	70 例 ^{*1}
グループ E	HER2 を標的とした ADC による治療歴のある HER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者	51 例 ^{*2}
グループ F	化学療法歴のない HER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者	72 例 ^{*3}

*1: 本薬の奏効率を 50%と仮定したとき、90.6%の検出力で、奏効率の 95%CI の下限値が 30%⁵²⁾ を上回る例数、*2: 本薬の奏効率を 40%と仮定したとき、86.8%の検出力で、奏効率の 95%CI の下限値が 20%⁵²⁾ を上回る例数、*3: 本薬の奏効率を 60%と仮定したとき、91.4%の検出力で、奏効率の 95%CI の下限値が 40%⁵³⁾ を上回る例数

用法・用量は、以下のとおりとされ、いずれのパートにおいても疾患進行等の治験治療の中止基準に該当するまで継続することとされた。

- ・ 用量漸増パート: 本薬 10、20、40 若しくは 60 mg を QD 経口投与、又は本薬 20、30 若しくは 40 mg を BID 経口投与
- ・ バックフィルパート: 本薬 20 若しくは 40 mg を QD 経口投与、又は本薬 20 mg を BID 経口投与
- ・ 用量拡大パート及び投与拡張パート: 本薬 20 mg を BID 経口投与

用量漸増/バックフィルパートにおいて、本薬投与開始後 21 日目までが DLT 評価期間とされた。その結果、本薬 60 mg を QD 投与された 1 例 (Grade 3 の下痢)、30 mg を BID 投与された 2 例 (いずれも Grade 3 の下痢) 及び 40 mg を BID 投与された 3 例 (Grade 3 の口内炎、Grade 3 の嘔吐及び Grade 2 の下痢各 1 例) に DLT が認められ、本薬の MTD は 1 日用量として 60 mg とされ、用量拡大パートでの本薬の推奨用法・用量は 20 mg BID (1 日用量 40 mg) とされた。

21607 試験に登録され、用量漸増/バックフィルパート、用量拡大パート及び投与拡張パートにおいて本薬 20 mg を BID 投与されたグループ D 及び E の患者 (グループ D: 81 例、グループ E: 55 例)、並びに用量拡大パート及び投与拡張パートにおいて本薬 20 mg を BID 投与されたグループ F の患者 (73 例) が有効性及び安全性の解析対象とされた (うち、日本人患者はグループ D: 9 例、グループ E: 6 例、グループ F: 6 例)。

有効性について、グループ D、E 及び F において主要評価項目とされた、RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による奏効率の主解析の結果は、表 26 のとおりであった (2025 年 3 月 28 日データカットオフ)。

⁵²⁾ 治験実施計画書第 1 版 (2020 年 12 月 1 日付け) において、HER2 (ERBB2) 遺伝子変異を有する NSCLC の二次治療以降における化学療法の奏効率が 8.3~29.9%と報告されていること (J Thorac Oncol 2021; 16: 1523-32 等) を参考に、グループ D の閾値奏効率は 30%、グループ E の閾値奏効率は 20%と設定された。

⁵³⁾ HER2 (ERBB2) 遺伝子変異を有する NSCLC の一次治療における化学療法の奏効率が 36%と報告されていること (BMC Cancer 2018; 18: 326) を参考に、グループ F の閾値奏効率は 40%と設定された。

表 26 最良総合効果及び奏効率
(RECIST ver.1.1、BICR 判定、有効性の解析対象、2025 年 3 月 28 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)		
	グループ D 81 例	グループ E 55 例	グループ F 73 例
CR	2 (2.5)	3 (5.5)	2 (2.7)
PR	50 (61.7)	18 (32.7)	47 (64.4)
SD	20 (24.7)	23 (41.8)	18 (24.7)
PD	6 (7.4)	7 (12.7)	3 (4.1)
NE	3 (3.7)	4 (7.3)	1 (1.4)
NA ^{*1}	0	0	2 (2.7)
奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI ^{*2}] (%))	52 (64.2 [52.8, 74.6])	21 (38.2 [25.4, 52.3])	49 (67.1 [55.1, 77.7])

*1：ベースライン後の評価は行われていないが、薬剤関連の毒性、死亡又は臨床判断による進行により、疾患の再評価前に試験を中止し、評価可能と判断された、*2：Clopper-Pearson 法

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、21607 試験のグループ D で 8/81 例（疾患進行 5 例、全身健康状態悪化 2 例、呼吸困難 1 例）、グループ E で 5/55 例（疾患進行、呼吸困難、昏睡、多臓器機能不全症候群及び呼吸不全各 1 例）、グループ F で 5/73 例（疾患進行 3 例、心肺停止及び脊椎骨折各 1 例）に認められた。死亡に至った有害事象のうち、グループ F の心肺停止 1 例⁵⁴⁾は、本薬との因果関係が否定されなかった。当該期間中に日本人患者における死亡はグループ D で 1 例（全身健康状態悪化）に認められたが、本薬との因果関係は否定された。

7.2 参考資料

7.2.1 臨床薬理試験

臨床薬理試験 5 試験（22249 試験、22253 試験、22250 試験、22251 試験及び 22252 試験）において（表 24 参照）、治験薬投与期間中又は追跡期間中（22249 試験は本薬投与 15 日後まで、それ以外の 4 試験は本薬投与 7 日後まで）の死亡は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、*HER2* (*ERBB2*) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する本薬の有効性及び安全性については、21607 試験のグループ D、E 及び F に基づき評価する方針とし、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」（平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号）、「「国際共同治験に関する基本的考え方（参考事例）」について」の一部改正について」（令和 3 年 12 月 10 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡）、「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて」（平成 30 年 6 月 12 日付け薬生薬審発 0612 第 1 号）等を踏まえ、21607 試験のグループ D、E 及び F に基づき体系的に検討する方針とした。

21607 試験のグループ D、E 及び F で使用された 10 mg 錠の市販予定製剤と 20 mg 錠の間で生物学的同等性が示されなかったことから（6.R.1 参照）、機構は、21607 試験において生物学的同等性が示され

⁵⁴⁾ 69 歳男性。治験薬投与開始第 45 日目に心肺停止で死亡した。

ていない製剤を使用したことにより、本薬の有効性及び安全性の評価に影響を及ぼした可能性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

10 mg 錠の市販予定製剤と臨床試験用製剤との間の生物学的同等性が示されたことから(6.R.1 参照)、21607 試験のグループ D 及び E において①10 mg 錠（市販予定製剤又は臨床試験用製剤）のみが投与された患者集団と②20 mg 錠のみが投与された患者集団における奏効率を比較した。その結果、グループ D の①及び②の集団における奏効率 [95%CI] (%) は、それぞれ 67.1 [54.9, 77.9] 及び 42.9 [9.9, 81.6]、グループ E の①及び②の集団における奏効率 [95%CI] (%) は、それぞれ 38.5 [25.3, 53.0] 及び 33.3 [0.8, 90.6] であった。また、①及び②の集団における有害事象の発現状況は、表 27 のとおりであった。なお、21607 試験のグループ F において、20 mg 錠が投与された患者はいなかった。

表 27 製剤による集団別の安全性の概要（21607 試験、グループ D 及び E、2025 年 3 月 28 日データカットオフ）

	例数 (%)			
	グループ D		グループ E	
	①の集団 70 例	②の集団 7 例	①の集団 52 例	②の集団 3 例
全有害事象	70 (100)	7 (100)	52 (100)	3 (100)
Grade 3 以上の有害事象	33 (47.1)	5 (71.4)	27 (51.9)	2 (66.7)
死亡に至った有害事象	4 (5.7)	1 (14.3)	4 (7.7)	1 (33.3)
重篤な有害事象	23 (32.9)	3 (42.9)	17 (32.7)	2 (66.7)
投与中止に至った有害事象	3 (4.3)	0	3 (5.8)	0
休薬に至った有害事象	28 (40.0)	4 (57.1)	30 (57.7)	2 (66.7)
減量に至った有害事象	19 (27.1)	1 (14.3)	18 (34.6)	1 (33.3)

以上より、②の集団における患者数は限られており考察に限界はあるものの、①の集団と②の集団の有効性及び安全性の結果を踏まえると、21607 試験において生物学的同等性が示されていない 10 mg 錠の市販予定製剤と 20 mg 錠を使用したことが本薬の有効性及び安全性の評価に影響を及ぼした可能性は低いと考える。

機構は、上記の申請者の説明を了承した。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、*HER2* (*ERBB2*) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 有効性の解析時点について

機構は、21607 試験における有効性の解析時点の適切性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

21607 試験は複数のコホートから構成され、各コホートで登録開始時期、評価スケジュール等が異なるため、全コホートを一律の時点で解析することは適切でないと考えたことから、試験開始時点では、治験実施計画書等において有効性の解析時点を明確に規定しておらず、各コホートで解析に十分な情報量に達した時点で解析を行う運用とした。統計解析計画書第 ■ 版（20■ 年 ■ 月 ■ 日付け）において、グループ D、E 及び F に登録されたすべての患者が 12 週間以上観察された時点で解析を実施する旨を事後的に明記し、2025 年 3 月 28 日をデータカットオフ日とした解析を実施した（7.1.1.1 参照）。また、当該解析の実施後も、海外規制当局への承認申請のため、複数回の追加解析を実施した。

21607 試験のグループ D、E 及び F における症例数集積に伴う奏効率及び 95%CI の推移は、それぞれ図 3、図 4 及び図 5 のとおりであり、症例数集積に伴う奏効率の明らかな変動はないことから、解析時点によって本薬の有効性を過大に評価している可能性は低いと考える。

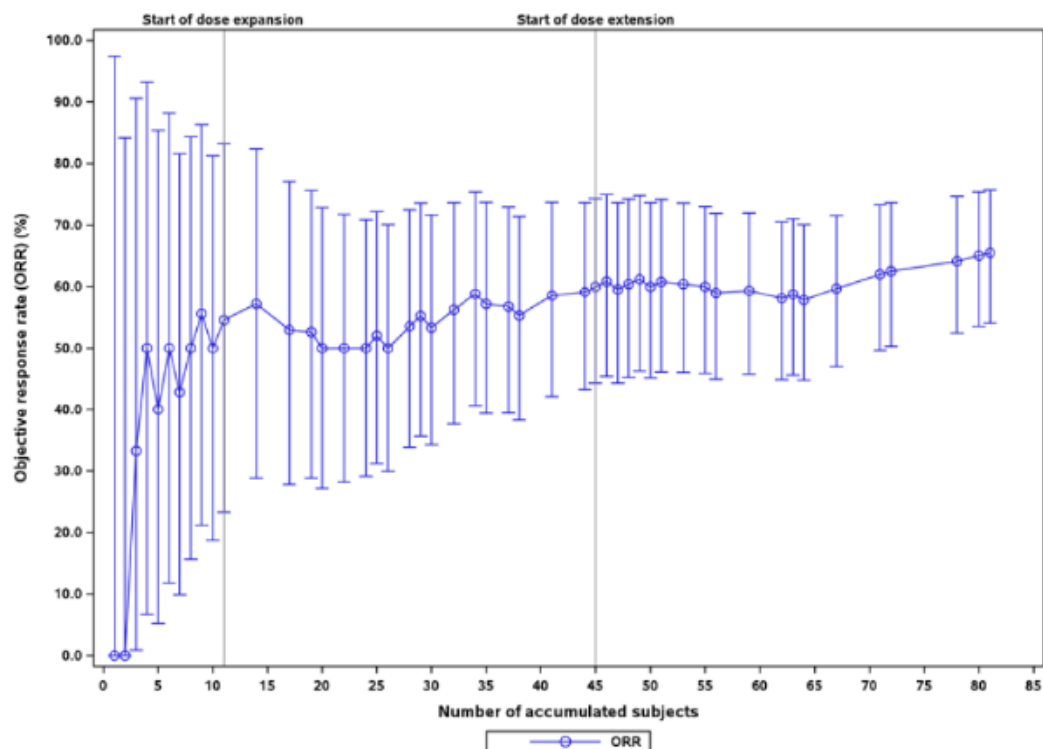


図 3 グループ D における症例数集積に伴う奏効率及び 95%CI の推移⁵⁵⁾ (投与開始順)
(RECIST ver.1.1、BICR 判定、有効性の解析対象、20██年██月██日データカットオフ)

⁵⁵⁾ 登録日が同一の患者が複数存在する場合には、1 例ずつではなく複数例を纏めて奏効率が算出された。

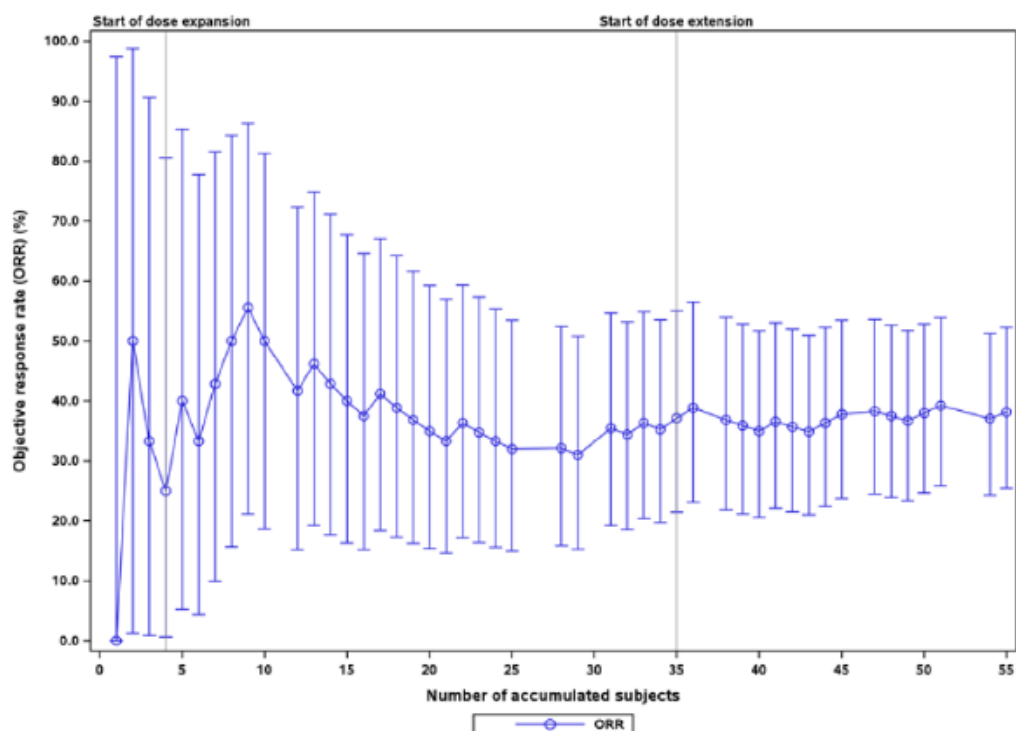


図4 グループEにおける症例数集積に伴う奏効率及び95%CIの推移⁵⁵⁾ (投与開始順)
(RECIST ver.1.1、BICR判定、有効性の解析対象、20■■年■■月■■日データカットオフ)

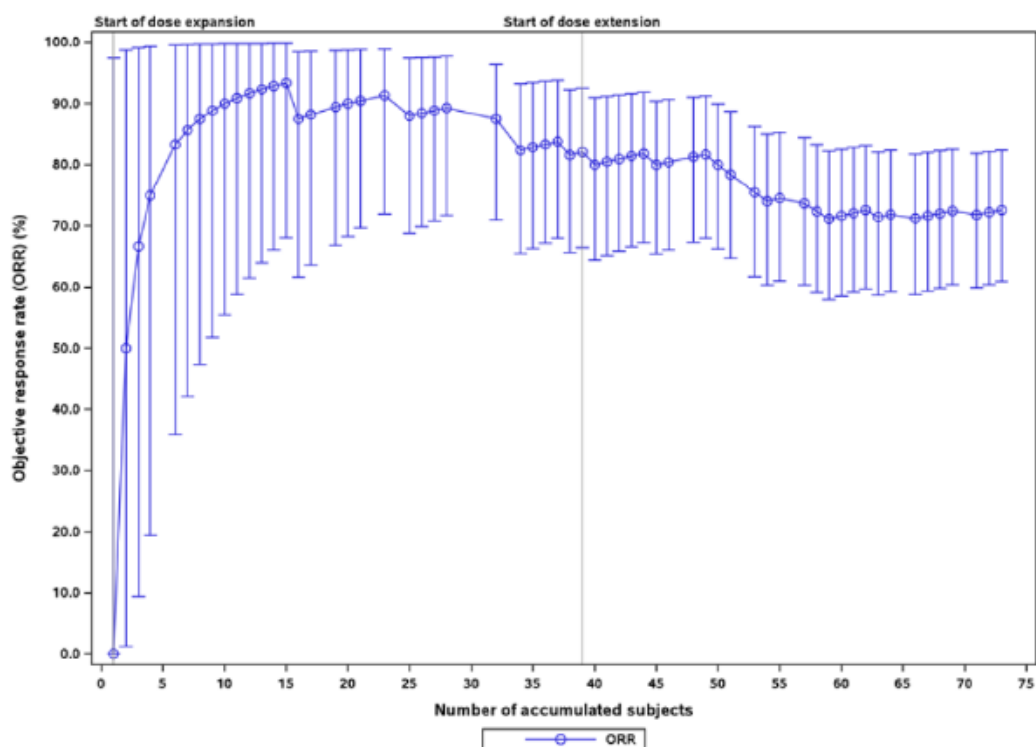


図5 グループFにおける症例数集積に伴う奏効率及び95%CIの推移⁵⁵⁾ (投与開始順)
(RECIST ver.1.1、BICR判定、有効性の解析対象、20■■年■■月■■日データカットオフ)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

21607 試験を主要な根拠として本薬の有効性を評価することを踏まえると、試験開始時点でグループ毎の有効性の解析時点を設定すべきであったと考えるものの、有効性の解析時点に関する上記の申請者の説明について、一定の理解は可能である。したがって、本承認申請で提出されたデータカットオフ時点（2025 年 3 月 28 日）に基づき本薬の有効性を評価した上で、21607 試験における観察期間が限られていることを考慮し、審査時点において入手可能であった追加解析結果も確認することとした。

7.R.2.2 対象患者、有効性の評価項目及び評価結果について

申請者は、21607 試験のグループ D、E 及び F における①対象患者、②主要評価項目及び③本薬の有効性について、それぞれ以下のように説明している。

① 対象患者について：

NSCLC 患者において、*HER2* (*ERBB2*) 遺伝子変異は約 2～4%程度の患者に認められることが報告されており（J Clin Oncol 2022; 40: 611-25 等）、希少であることに加え、下記の点等を考慮し、対象とする *HER2* (*ERBB2*) 遺伝子変異の種類を事前に規定せずに、*HER2* (*ERBB2*) 遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした上で、各遺伝子変異を有する患者を纏めて本薬の有効性を評価することとした。

- *HER2* (*ERBB2*) 遺伝子のエクソン 20 挿入変異は、NSCLC 細胞の増殖の本体（oncogenic driver）であることが示唆されていること（3.R.1 参照）
- *HER2* (*ERBB2*) 遺伝子の TKD、ECD、TMD 等における点変異により、*HER2* のキナーゼ活性が亢進し、*HER2* シグナル伝達経路が恒常的に活性化することで、細胞増殖が亢進することが報告されていること（Proc Natl Acad Sci 2012; 109: 14476-81、Cancer Res 2023; 83: 1531-42 等）
- *HER2* (*ERBB2*) 遺伝子のエクソン 20 挿入変異又は *HER2* (*ERBB2*) 遺伝子の TKD、ECD 及び TMD に点変異をそれぞれ導入した Ba/F3 細胞株に対して、本薬による増殖抑制作用が認められたこと（3.1.3.1 参照）

② 主要評価項目について：

21607 試験のグループ D、E 及び F の対象患者である切除不能な進行・再発の NSCLC 患者において、奏効が得られることにより疾患進行に伴う臨床症状の改善が期待できることが報告されており（JAMA 2003; 290: 2149-58、J Clin Oncol 2006; 24: 3831-7 等）、臨床的意義があると考えること等から、21607 試験のグループ D、E 及び F の主要評価項目として奏効率を設定した。

③ 本薬の有効性について：

21607 試験のグループ D、E 及び F における、BICR 判定による奏効率 [95%CI] (%) の結果（2025 年 3 月 28 日データカットオフ）は、それぞれ 64.2 [52.8, 74.6]、38.2 [25.4, 52.3] 及び 67.1 [55.1, 77.7] であった（7.1.1.1 参照）。加えて、下記の点を踏まえると、本薬は化学療法歴のない *HER2* (*ERBB2*) 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者に対して、既存治療である白金系抗悪性腫瘍剤及び PD-1/PD-L1 阻害剤を含む化学療法を上回る有効性が期待できると考えることから、21607 試験のグループ F で認められた本薬の有効性には臨床的意義があると考え⁵⁶⁾。

⁵⁶⁾ なお、本承認申請後に申請者より提示された、21607 試験のグループ F における BICR 判定による奏効率 [95%CI] (%) の結果（2025 年 11 月 17 日データカットオフ）は、75.3 [63.9, 84.7] であった。

- 化学療法歴のない *HER2* (*ERBB2*) 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者に対する白金系抗悪性腫瘍剤及び PD-1/PD-L1 阻害剤を含む化学療法の奏効率は、35%と報告されていること (Lung Cancer 2024; 197: 107992)

機構は、21607 試験のグループ D 及び E について、試験開始後の治験実施計画書第 ■ 版 (20■ 年 ■ 月 ■ 日付け) において試験の成功基準が規定され、用量漸増/バックフィルパート及び用量拡大パートに組み入れられた患者も主解析に含められた (7.1.1.1 参照) ことから、グループ D 及び E の有効性について説明を求め、申請者は、下記のように回答した。

用量漸増/バックフィルパート及び用量拡大パートの結果が判明した後に試験の成功基準が規定され、当該パートの結果もグループ D 及び E の主解析に含める計画とされたものの、治験実施計画書第 ■ 版の作成前後に組み入れられた患者集団における奏効率 [95%CI] (%) の結果 (2025 年 3 月 28 日データカットオフ) は、グループ D では 56.8 [41.0, 71.7] 及び 73.0 [55.9, 86.2]、グループ E では 32.3 [16.7, 51.4] 及び 45.8 [25.6, 67.2] であり、いずれのグループにおいても治験実施計画書第 ■ 版の作成前後の奏効率の結果に明確な差異はないことから、当該試験計画の変更がグループ D 及び E の有効性評価に及ぼす影響はなかったと考える。

さらに、以下の点を踏まえると、21607 試験のグループ D 及び E で認められた本薬の有効性には臨床的意義があると考ええる。

- グループ D の対象患者と同様の、化学療法歴のある *HER2* (*ERBB2*) 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、T-DXd の有効性及び安全性を検討することを目的とした国際共同第 II 相試験における T-DXd 5.4 mg/kg 投与の奏効率 [95%CI] (%) は 49.0 [39.0, 59.1] と報告されており (J Clin Oncol 2023; 41: 4852-63)、グループ D で認められた奏効率の点推定値の下限は T-DXd の奏効率の点推定値より高かったこと
- グループ E で認められた奏効率の点推定値は、グループ E の対象患者に対する既存治療の奏効率⁵²⁾より高かったこと

なお、20■ 年 ■ 月 ■ 日をデータカットオフ日とした追加解析において、21607 試験のグループ D、E 及び F における、RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による腫瘍径 (標的病変) の最良変化率は、図 6 のとおりであった。また、奏効持続期間の中央値 [95%CI] (カ月) は、グループ D、E 及び F でそれぞれ 9.5 [6.3, 13.1]、8.5 [5.6, 16.4] 及び 12.2 [8.8, 推定不能] であった。

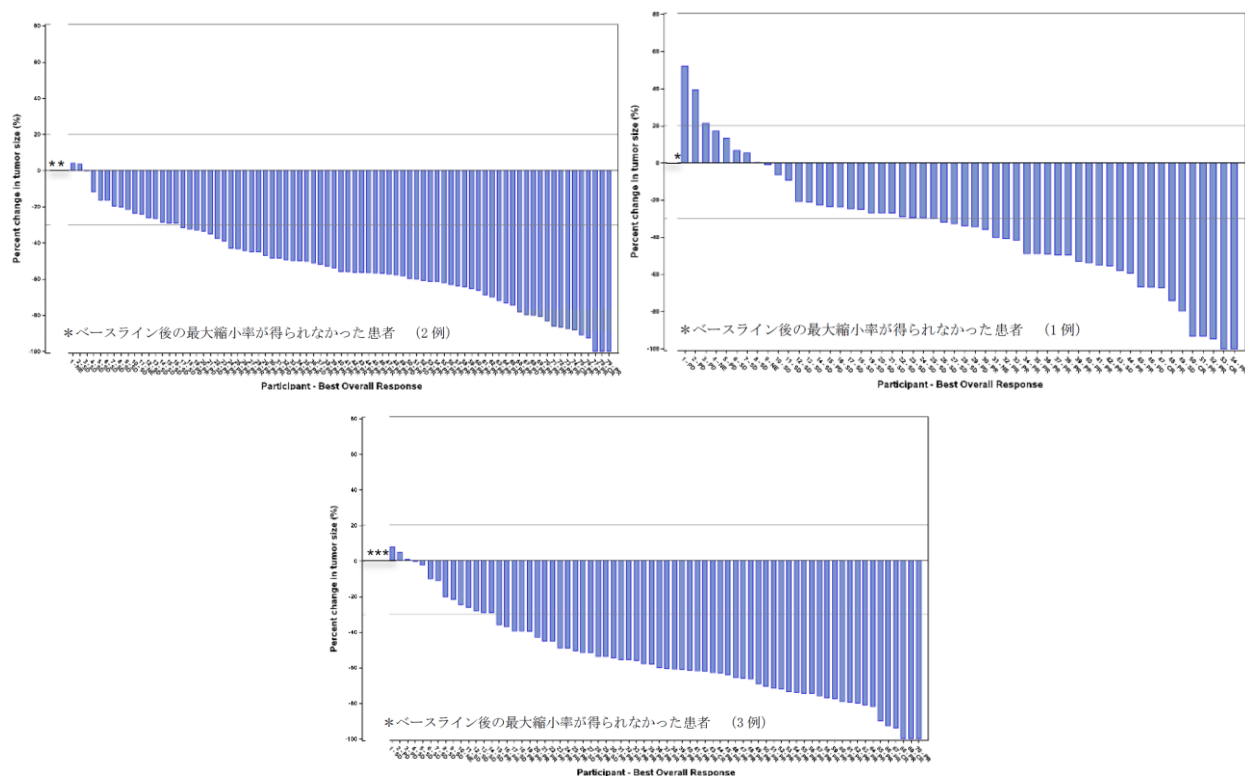


図6 腫瘍径（標的病変）の和の最良変化率
 (RECIST ver.1.1、BICR 判定、2025年3月28日データカットオフ)
 (左上図：グループD、右上図：グループE、下図：グループF)

また、申請者は、日本人患者における本薬の有効性について、以下のように説明している。

21607試験のグループD、E及びFにおける日本人集団の奏効率の結果（2025年3月28日データカットオフ）は、表28のとおりであった。本薬の有効性が検討された日本人患者数は限られており、日本人患者における本薬の有効性の評価には限界があるものの、全体集団と一貫した結果であったことから、日本人患者に対しても本薬の有効性は期待できると考える。

表28 日本人集団の最良総合効果及び奏効率
 (RECIST ver.1.1、BICR 判定、グループD、E及びF、2025年3月28日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)		
	グループD 9例	グループE 6例	グループF 6例
CR	0	1 (16.7)	1 (16.7)
PR	6 (66.7)	2 (33.3)	3 (50.0)
SD	2 (22.2)	1 (16.7)	1 (16.7)
PD	0	1 (16.7)	1 (16.7)
NE	1 (11.1)	1 (16.7)	0
奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI*])	6 (66.7 [29.9, 92.5])	3 (50.0 [11.8, 88.2])	4 (66.7 [22.3, 95.7])

* : Clopper-Pearson 法

さらに、申請者は、HER2 (ERBB2) 遺伝子変異の種類別の本薬の有効性について、以下のように説明している。

21607 試験のグループ D、E 及び F における *HER2* (*ERBB2*) 遺伝子変異の種類別の奏効率の結果 (20 年 月 日データカットオフ) は、表 29 のとおりであった。*HER2* (*ERBB2*) 遺伝子変異のうち、エクソン 20 挿入変異以外の変異を有する患者数は限られているものの、エクソン 20 挿入変異以外の TKD 点変異、TKD 以外の変異を有する患者においても奏効が一定程度認められており、これらの変異を有する患者に対する本薬の有効性は期待できると考える。

表 29 *HER2* (*ERBB2*) 遺伝子変異の種類別の奏効率
(RECIST ver.1.1、BICR 判定、グループ D、E 及び F、20 年 月 日データカットオフ)

<i>HER2</i> (<i>ERBB2</i>) 遺伝子変異の種類		奏効例数/評価例数	<i>HER2</i> (<i>ERBB2</i>) 遺伝子変異の種類別の奏効率 [95%CI*] (%)
グループ D 全体		54/81	66.7 [55.3, 76.8]
TKD 変異	エクソン 20 挿入変異	48/69	69.6 [57.3, 80.1]
	TKD 点変異	4/4	100 [39.8, 100]
TKD 以外の変異	ECD 点変異	2/4	50.0 [6.8, 93.2]
	TMD 点変異	0/3	0 [0, 70.8]
TKD 及び TKD 以外の変異	TKD/ECD 点変異	0/1	0 [0, 97.5]
グループ E 全体		21/55	38.2 [25.4, 52.3]
TKD 変異	エクソン 20 挿入変異	20/49	40.8 [27.0, 55.8]
	TKD 点変異	0/3	0 [0, 70.8]
TKD 以外の変異	TMD 挿入変異	0/1	0 [0, 97.5]
	TMD 点変異	1/2	50.0 [1.3, 98.7]
グループ F 全体		53/73	72.6 [60.9, 82.4]
TKD 変異	エクソン 20 挿入変異	51/69	73.9 [61.9, 83.7]
	TKD 点変異	0/2	0 [0, 84.2]
TKD 以外の変異	TMD 挿入変異	1/1	100 [2.5, 100]
	JMD 挿入変異	1/1	100 [2.5, 100]

* : Clopper-Pearson 法

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

21607 試験のグループ D、E 及び F を主要な有効性の根拠とした *HER2* (*ERBB2*) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者における本薬の有効性評価には、下記の点から限界がある。

- 奏効率に基づく評価であり、奏効が得られることに臨床的意義があると考えer 旨の申請者の説明について一定の理解は可能であるものの、*HER2* (*ERBB2*) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者における重要なエンドポイントである OS 等の time-to-event に基づき有効性を検証した試験成績は提出されていないこと
- HER2* (*ERBB2*) 遺伝子のエクソン 20 挿入変異とエクソン 20 挿入変異以外の *HER2* (*ERBB2*) 遺伝子変異では NSCLC 細胞の増殖に対する寄与の差異が不明であり、異なる *HER2* (*ERBB2*) 遺伝子変異を纏めて評価することの適切性は不明であると考えること

また、21607 試験のグループ D 及び E を主要な有効性の根拠とした化学療法歴のある *HER2* (*ERBB2*) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者における本薬の有効性評価には、下記の点からも限界がある。

- 非盲検試験である 21607 試験のグループ D 及び E において、用量漸増/バックフィルパート又は用量拡大パートの結果が判明した後に試験の成功基準が規定され、当該パート部分に組み入れられた患者も有効性の解析対象に含める計画とされたこと (7.1.1.1 参照) により、第一種の過誤確率は名目水準 (5%) から増大したと考えること

しかしながら、下記の点等を考慮すると、21607 試験のグループ F の結果等に基づき、化学療法歴のない *HER2* (*ERBB2*) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対して本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

- *HER2* (*ERBB2*) 遺伝子のエクソン 20 挿入変異は、NSCLC 細胞の増殖の本体 (oncogenic driver) であると考えること (3.R.1 参照)
- *HER2* (*ERBB2*) 遺伝子のエクソン 20 挿入変異以外の TKD 変異及び *HER2* (*ERBB2*) 遺伝子の TKD 以外の変異においても、*HER2* シグナル伝達経路を恒常的に活性化すると考えられており (JCO Precis Oncol 2022; 6: e2100325、Proc Natl Acad Sci 2012; 109: 14476-81、Cancer Cell 2018; 34: 792-806 等)、非臨床試験において当該変異を有する *HER2* を発現させたマウス pro-B 細胞由来 Ba/F3 細胞株に対して本薬の増殖抑制作用が認められたこと (3.1.3.1 及び 3.R.1 参照)
- 21607 試験のグループ F において、BICR 判定による奏効率の 95%CI の下限値は、閾値奏効率 (40%) を上回ったこと

また、下記の点等を考慮すると、21607 試験のグループ D 及び E の結果に基づき、化学療法歴のある *HER2* (*ERBB2*) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

- 上記の治験実施計画書第 ■ 版の作成前後に組み入れられた患者の有効性に関する申請者の説明について、一定の理解は可能であること
- 21607 試験のグループ D 及び E に組み入れられたエクソン 20 挿入変異以外の TKD 変異又は *HER2* (*ERBB2*) 遺伝子の TKD 以外に変異を有する患者は限られているものの、当該患者においても奏効例が認められたこと

なお、化学療法歴のない *HER2* (*ERBB2*) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者のうち、エクソン 20 挿入変異以外の変異を有する患者に対する本薬の有効性の結果等は限られていること、21607 試験に複数例登録されたものの奏効が得られていない変異又は登録されていない変異の種類が認められていること (表 29 参照) を踏まえ、本薬の臨床的位置付け及び投与対象については、「7.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び投与対象について」の項で引き続き検討する。また、本薬の投与対象とする *HER2* (*ERBB2*) 遺伝子変異の種類については、「7.R.4.2 *HER2* (*ERBB2*) 遺伝子変異の検査について」の項で引き続き検討する。

7.R.3 安全性について (有害事象については、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照)

機構は、以下に示す検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、重度の下痢、肝機能障害、腎機能障害、肺炎、ILD 及び心機能障害であると判断した。

また、機構は、本薬投与にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能と判断した。

7.R.3.1 安全性プロファイル等について

申請者は、21607 試験において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。なお、当該安全性情報は、承認申請後に提出された最新の安全性の結果(20 年 月 日データカットオフ)に基づく。

21607 試験のグループ D、E 及び F における安全性の概要は、表 30 のとおりであった。また、グループ D、E 及び F のいずれかにおいて一定以上の発現が認められた有害事象は、表 31 のとおりであった。なお、2%以上に認められた投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 30 安全性の概要 (21607 試験、グループ D、E 及び F、20 年 月 日データカットオフ)

	例数 (%)		
	グループ D 81 例	グループ E 55 例	グループ F 73 例
全有害事象	81 (100)	55 (100)	73 (100)
Grade 3 以上の有害事象	45 (55.6)	29 (52.7)	29 (39.7)
死亡に至った有害事象	8 (9.9)	5 (9.1)	5 (6.8)
重篤な有害事象	31 (38.3)	19 (34.5)	17 (23.3)
投与中止に至った有害事象	4 (4.9)	2 (3.6)	2 (2.7)
休薬に至った有害事象	37 (45.7)	32 (58.2)	29 (39.7)
減量に至った有害事象	22 (27.2)	19 (34.5)	22 (30.1)

表 31 いずれかのグループにおいて一定以上*の発現が認められた有害事象
(21607 試験、グループ D、E 及び F、20 年 月 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.28.0)	例数 (%)		
	グループ D 81 例	グループ E 55 例	グループ F 73 例
全有害事象			
下痢	70 (86.4)	51 (92.7)	64 (87.7)
発疹	43 (53.1)	27 (49.1)	43 (58.9)
爪囲炎	24 (29.6)	16 (29.1)	19 (26.0)
貧血	23 (28.4)	11 (20.0)	24 (32.9)
低カリウム血症	22 (27.2)	26 (47.3)	19 (26.0)
体重減少	21 (25.9)	8 (14.5)	13 (17.8)
悪心	20 (24.7)	13 (23.6)	11 (15.1)
そう痒症	18 (22.2)	8 (14.5)	9 (12.3)
嘔吐	17 (21.0)	6 (10.9)	15 (20.5)
AST 増加	17 (21.0)	9 (16.4)	12 (16.4)
食欲減退	17 (21.0)	12 (21.8)	9 (12.3)
リパーゼ増加	16 (19.8)	12 (21.8)	17 (23.3)
アミラーゼ増加	16 (19.8)	12 (21.8)	10 (13.7)
皮膚乾燥	16 (19.8)	11 (20.0)	8 (11.0)
口内炎	15 (18.5)	6 (10.9)	20 (27.4)
Grade 3 以上の有害事象			
下痢	19 (23.5)	6 (10.9)	4 (5.5)
低カリウム血症	10 (12.3)	7 (12.7)	6 (8.2)
疾患進行	5 (6.2)	1 (1.8)	3 (4.1)
嘔吐	3 (3.7)	0	5 (6.8)
貧血	2 (2.5)	3 (5.5)	3 (4.1)
呼吸困難	2 (2.5)	3 (5.5)	2 (2.7)
肺炎	2 (2.5)	4 (7.3)	0
高血圧	0	3 (5.5)	1 (1.4)
死亡に至った有害事象			
疾患進行	5 (6.2)	1 (1.8)	3 (4.1)
全身健康状態悪化	2 (2.5)	0	0
重篤な有害事象			
疾患進行	5 (6.2)	1 (1.8)	3 (4.1)

PT (MedDRA ver.28.0)	例数 (%)		
	グループ D 81 例	グループ E 55 例	グループ F 73 例
下痢	5 (6.2)	2 (3.6)	2 (2.7)
呼吸困難	2 (2.5)	3 (5.5)	2 (2.7)
嘔吐	2 (2.5)	0	5 (6.8)
肺炎	2 (2.5)	3 (5.5)	1 (1.4)
休薬に至った有害事象			
下痢	12 (14.8)	11 (20.0)	3 (4.1)
低カリウム血症	7 (8.6)	4 (7.3)	3 (4.1)
悪心	4 (4.9)	4 (7.3)	1 (1.4)
嘔吐	3 (3.7)	1 (1.8)	4 (5.5)
食欲減退	2 (2.5)	3 (5.5)	0
発疹	1 (1.2)	3 (5.5)	3 (4.1)
減量に至った有害事象			
下痢	10 (12.3)	6 (10.9)	6 (8.2)
ALT 増加	2 (2.5)	0	4 (5.5)

*：全有害事象は 20%以上、Grade 3 以上の有害事象は 5%以上、死亡に至った有害事象は 2%以上、重篤な有害事象、休薬に至った有害事象及び減量に至った有害事象は 5%以上

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

21607 試験のグループ D、E 及び F において認められた有害事象については、本薬投与時に発現する可能性があることから、本薬投与時には本薬との関連も考慮しつつ患者の状態を注意して観察する必要があるものの、多くは本薬の休薬、減量等により対処可能であったこと等を考慮すると、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされる場合には、本薬は忍容可能と判断した。

7.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、21607 試験の安全性情報を基に、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

21607 試験のグループ D、E 及び F における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は、表 32 のとおりであった。また、グループ D、E 及び F のいずれかにおいて、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が一定以上高かった有害事象は、表 33 のとおりであった。なお、日本人患者で 2 例以上に認められ、かつ外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が 5%以上高かった死亡に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 32 国内外の安全性の概要 (21607 試験、グループ D、E 及び F、20 年 月 日データカットオフ)

	例数 (%)					
	グループ D		グループ E		グループ F	
	日本人患者 9 例	外国人患者 72 例	日本人患者 6 例	外国人患者 49 例	日本人患者 6 例	外国人患者 67 例
全有害事象	9 (100)	72 (100)	6 (100)	49 (100)	6 (100)	67 (100)
Grade 3 以上の有害事象	5 (55.6)	40 (55.6)	3 (50.0)	26 (53.1)	2 (33.3)	27 (40.3)
死亡に至った有害事象	1 (11.1)	7 (9.7)	0	5 (10.2)	0	5 (7.5)
重篤な有害事象	5 (55.6)	26 (36.1)	2 (33.3)	17 (34.7)	1 (16.7)	16 (23.9)
投与中止に至った有害事象	0	4 (5.6)	1 (16.7)	1 (2.0)	0	2 (3.0)
休薬に至った有害事象	7 (77.8)	30 (41.7)	5 (83.3)	27 (55.1)	3 (50.0)	26 (38.8)
減量に至った有害事象	3 (33.3)	19 (26.4)	4 (66.7)	15 (30.6)	4 (66.7)	18 (26.9)

表 33 いずれかのグループにおいて、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が一定以上*高かった有害事象
(21607 試験、グループ D、E 及び F、20 年 月 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.28.0)	例数 (%)					
	グループ D		グループ E		グループ F	
	日本人患者 9 例	外国人患者 72 例	日本人患者 6 例	外国人患者 49 例	日本人患者 6 例	外国人患者 67 例
全有害事象						
ざ瘡様皮膚炎	5 (55.6)	6 (8.3)	2 (33.3)	4 (8.2)	0	4 (6.0)
悪心	5 (55.6)	15 (20.8)	1 (16.7)	12 (24.5)	3 (50.0)	8 (11.9)
倦怠感	4 (44.4)	3 (4.2)	0	0	0	1 (1.5)
口内炎	4 (44.4)	11 (15.3)	1 (16.7)	5 (10.2)	4 (66.7)	16 (23.9)
食欲減退	4 (44.4)	13 (18.1)	1 (16.7)	11 (22.4)	1 (16.7)	8 (11.9)
末梢性浮腫	3 (33.3)	3 (4.2)	0	5 (10.2)	0	3 (4.5)
爪囲炎	3 (33.3)	21 (29.2)	3 (50.0)	13 (26.5)	4 (66.7)	15 (22.4)
味覚不全	0	3 (4.2)	3 (50.0)	4 (8.2)	2 (33.3)	4 (6.0)
皮膚乾燥	2 (22.2)	14 (19.4)	1 (16.7)	10 (20.4)	3 (50.0)	5 (7.5)
嘔吐	2 (22.2)	15 (20.8)	3 (50.0)	3 (6.1)	2 (33.3)	13 (19.4)
そう痒症	2 (22.2)	16 (22.2)	3 (50.0)	5 (10.2)	1 (16.7)	8 (11.9)
関節痛	0	6 (8.3)	2 (33.3)	2 (4.1)	1 (16.7)	2 (3.0)
口内乾燥	0	6 (8.3)	0	2 (4.1)	2 (33.3)	0
Grade 3 以上の有害事象						
下痢	3 (33.3)	16 (22.2)	0	6 (12.2)	1 (16.7)	3 (4.5)
重篤な有害事象						
倦怠感	2 (22.2)	1 (1.4)	0	0	0	0
休薬に至った有害事象						
下痢	4 (44.4)	8 (11.1)	0	11 (22.4)	1 (16.7)	2 (3.0)
倦怠感	2 (22.2)	0	0	0	0	0
減量に至った有害事象						
嘔吐	0	1 (1.4)	0	1 (2.0)	2 (33.3)	1 (1.5)

*：全有害事象は 25%以上、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、休薬に至った有害事象及び減量に至った有害事象は日本人患者で 2 例以上かつ 5%以上

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

21607 試験において本薬が投与された日本人患者数は限られており、安全性の国内外差を厳密に比較することには限界があるものの、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった事象については本薬投与時に注意する必要がある。しかしながら、外国人患者と比較して日本人患者で、Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象等の発現割合が高い傾向は認められなかったことを考慮すると、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、日本人患者においても本薬は忍容可能と判断した。

7.R.3.3 PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴の有無別の安全性について

PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴のある NSCLC 患者において、PD-1/PD-L1 阻害薬の影響が残存することにより TKI 投与後に重度の ILD、肝機能障害等が生じうることが報告されている (Front Oncol 2023; 13: 1158417、Cancer Immunol Immunother 2023; 72: 2613-21)。

申請者は、21607 試験の安全性情報を基に、PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴の有無別の本薬の安全性について、以下のように説明している。

化学療法歴のある患者を対象とした 21607 試験のグループ D 及び E における、PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴の有無別の安全性の概要は、表 34 のとおりであった。また、グループ D 及び E のいずれかにおいて、PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴のない患者と比較して、PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴のある患者で発現割合が一定以上高かった有害事象は、表 35 のとおりであった。なお、PD-1/PD-L1 阻害

剤による治療歴のない患者と比較して、PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴のある患者で発現割合が 5%以上高かった死亡に至った有害事象、投与中止に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。

PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴のある患者において、悪心、咳嗽、発疹等の発現割合が高い傾向が認められたものの、多くは Grade 1 又は 2 の事象であること、咳嗽はいずれも本薬との因果関係は否定されていること等から、PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴のある患者に対する本薬投与に関する注意喚起の必要性は低いと考える。

表 34 PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴の有無別の安全性の概要
(21607 試験、グループ D 及び E、20 年 月 日データカットオフ)

	例数 (%)			
	グループ D		グループ E	
	PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴			
	有 58 例	無 23 例	有 31 例	無 24 例
全有害事象	58 (100)	23 (100)	31 (100)	24 (100)
Grade 3 以上の有害事象	32 (55.2)	13 (56.5)	18 (58.1)	11 (45.8)
死亡に至った有害事象	6 (10.3)	2 (8.7)	4 (12.9)	1 (4.2)
重篤な有害事象	22 (37.9)	9 (39.1)	11 (35.5)	8 (33.3)
投与中止に至った有害事象	2 (3.4)	2 (8.7)	2 (6.5)	0
休薬に至った有害事象	30 (51.7)	7 (30.4)	17 (54.8)	15 (62.5)
減量に至った有害事象	17 (29.3)	5 (21.7)	14 (45.2)	5 (20.8)

表 35 PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴のない患者と比較して PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴のある患者で発現割合が一定以上*高かった有害事象 (21607 試験、グループ D 及び E、20 年 月 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.28.0)	例数 (%)			
	グループ D		グループ E	
	PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴			
	有 58 例	無 23 例	有 31 例	無 24 例
全有害事象				
悪心	17 (29.3)	3 (13.0)	10 (32.3)	3 (12.5)
咳嗽	6 (10.3)	1 (4.3)	6 (19.4)	0
食欲減退	15 (25.9)	2 (8.7)	7 (22.6)	5 (20.8)
呼吸困難	5 (8.6)	2 (8.7)	6 (19.4)	1 (4.2)
Grade 3 以上の有害事象				
無力症	1 (1.7)	0	2 (6.5)	0
発疹	1 (1.7)	0	2 (6.5)	0
嘔吐	3 (5.2)	0	0	0
呼吸困難	1 (1.7)	1 (4.3)	3 (9.7)	0
アミラーゼ増加	0	0	2 (6.5)	0
重篤な有害事象				
呼吸困難	1 (1.7)	1 (4.3)	3 (9.7)	0
休薬に至った有害事象				
食欲減退	2 (3.4)	0	3 (9.7)	0
嘔吐	3 (5.2)	0	1 (3.2)	0
そう痒症	3 (5.2)	0	0	0
悪心	3 (5.2)	1 (4.3)	3 (9.7)	1 (4.2)
呼吸困難	0	0	2 (6.5)	0
アミラーゼ増加	0	1 (4.3)	2 (6.5)	0
下痢	10 (17.2)	2 (8.7)	5 (16.1)	6 (25.0)
低カリウム血症	6 (10.3)	1 (4.3)	0	4 (16.7)

*：全有害事象は 15%以上、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象及び休薬に至った有害事象は 5%以上

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を了承し、PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴のある患者に対する本薬投与に関して、現時点において注意喚起は必要ないと判断した。

機構は、以下の項では、21607 試験において発現割合が高かった有害事象（消化管障害、肝機能障害、皮膚障害、腎機能障害、低カリウム血症、眼障害、膵炎（膵酵素増加を含む））、及び HER2 に対する阻害作用を有する TKI であるゾンゲルチニブ、ツカチニブ等において注意が必要とされている有害事象（ILD、QT 間隔延長、心臓障害（QT 延長を除く）、血球減少）に着目して検討を行った。

7.R.3.4 消化管障害

申請者は、本薬投与による消化管障害について、以下のように説明している。

21607 試験のグループ D、E 及び F における消化管障害⁵⁷⁾ の発現状況は、表 36 及び表 37 のとおりであった。本薬投与時の消化管障害の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、グループ D、E 及び F でそれぞれ 3（1、189）、3（1、68）及び 4（1、170）であった。

表 36 消化管障害の発現状況（21607 試験、グループ D、E 及び F、20 年 月 日データカットオフ）

PT (MedDRA ver.28.0)	例数 (%)					
	グループ D 81 例		グループ E 55 例		グループ F 73 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
消化管障害	74 (91.4)	23 (28.4)	52 (94.5)	7 (12.7)	66 (90.4)	8 (11.0)
下痢	70 (86.4)	19 (23.5)	51 (92.7)	6 (10.9)	64 (87.7)	4 (5.5)
悪心	20 (24.7)	2 (2.5)	13 (23.6)	0	11 (15.1)	2 (2.7)
嘔吐	17 (21.0)	3 (3.7)	6 (10.9)	0	15 (20.5)	5 (6.8)
口内炎	15 (18.5)	1 (1.2)	6 (10.9)	1 (1.8)	20 (27.4)	0
腹痛	7 (8.6)	0	1 (1.8)	0	1 (1.4)	0
口腔内潰瘍形成	6 (7.4)	0	3 (5.5)	0	12 (16.4)	0
口内乾燥	6 (7.4)	0	2 (3.6)	0	2 (2.7)	0
胃食道逆流性疾患	3 (3.7)	0	5 (9.1)	0	3 (4.1)	0
上腹部痛	3 (3.7)	0	4 (7.3)	0	5 (6.8)	0
消化不良	2 (2.5)	0	3 (5.5)	0	4 (5.5)	0
腹部膨満	2 (2.5)	0	2 (3.6)	0	4 (5.5)	0

*：個別事象はいずれかのグループにおいて 5%以上に認められた事象を記載

⁵⁷⁾ MedDRA SOC の「胃腸障害」及び HLT の「口内炎および口腔内潰瘍形成」に該当する事象を集計した。

表 37 重篤な消化管障害等の発現状況（21607 試験、グループ D、E 及び F、20 年 月 日データカットオフ）

PT (MedDRA ver.28.0)	例数 (%)		
	グループ D 81 例	グループ E 55 例	グループ F 73 例
死亡に至った消化管障害	0	0	0
重篤な消化管障害	10 (12.3)	3 (5.5)	6 (8.2)
下痢	5 (6.2)	2 (3.6)	2 (2.7)
悪心	3 (3.7)	0	0
嘔吐	2 (2.5)	0	5 (6.8)
投与中止に至った消化管障害	0	0	0
休薬に至った消化管障害	20 (24.7)	13 (23.6)	9 (12.3)
下痢	12 (14.8)	11 (20.0)	3 (4.1)
悪心	4 (4.9)	4 (7.3)	1 (1.4)
嘔吐	3 (3.7)	1 (1.8)	4 (5.5)
減量に至った消化管障害	12 (14.8)	9 (16.4)	10 (13.7)
下痢	10 (12.3)	6 (10.9)	6 (8.2)
口内炎	1 (1.2)	1 (1.8)	3 (4.1)
嘔吐	1 (1.2)	1 (1.8)	3 (4.1)

*：個別事象はいずれかのグループにおいて 3%以上に認められた事象を記載

また、21607 試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な消化管障害が発現した患者の詳細は、表 38 のとおりであった。

表 38 本薬との因果関係が否定できない重篤な消化管障害が発現した患者一覧
(21607 試験、20 年 月 日データカットオフ)

年齢	性別	人種	本薬の 用法・用量	MedDRA PT (MedDRA ver.28.0)	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
70	男	日本人	40 mg QD	下痢	2	55	8	減量	軽快
75	男	外国人	30 mg BID	下痢	3	5	4	減量	回復
69	女	外国人	40 mg BID	嘔吐	3	12	13	休薬	回復
48	女	外国人	20 mg BID	下痢	1	7	—	変更なし	—
				下痢	3	21	6	減量	回復
				悪心	1	21	—	変更なし	—
				悪心	3	22	—	休薬	—
				悪心	1	28	2	減量	回復
72	女	外国人	20 mg BID	下痢	3	4	6	休薬	回復
43	男	外国人	20 mg BID	嘔吐	2	32	—	変更なし	—
				嘔吐	3	34	—	休薬	未回復
86	男	外国人	20 mg BID	十二指腸潰瘍	3	41	—	休薬	—
				胃潰瘍	3	41	—	休薬	—
				十二指腸潰瘍	2	44	—	休薬	軽快
				胃潰瘍	2	44	—	休薬	軽快
70	女	外国人	10 mg BID	悪心	3	18	7	休薬	回復
75	女	日本人	20 mg BID	下痢	3	6	10	休薬	回復
				十二指腸炎	3	13	9	休薬	軽快
60	女	外国人	20 mg BID	嘔吐	3	90	8	変更なし	回復
65	女	外国人	20 mg BID	下痢	3	14	6	休薬	回復
				悪心	3	14	6	休薬	回復
76	女	外国人	20 mg BID	下痢	3	16	5	休薬	回復
50	女	外国人	20 mg BID	下痢	3	150	4	休薬	回復
59	男	外国人	20 mg BID	下痢	3	143	11	変更なし	軽快
35	女	外国人	20 mg BID	悪心	2	30	—	休薬	—
				悪心	1	43	14	変更なし	回復
61	男	外国人	20 mg BID	下痢	2	9	7	休薬	回復
75	女	外国人	20 mg BID	下痢	3	41	6	減量	回復
52	女	外国人	20 mg BID	下痢	2	341	5	変更なし	回復
				嘔吐	2	341	5	変更なし	回復
56	男	外国人	20 mg BID	嘔吐	1	8	—	変更なし	—
				嘔吐	2	14	—	変更なし	—
				嘔吐	3	17	—	減量	—
				嘔吐	2	19	5	変更なし	回復
66	男	外国人	20 mg BID	嘔吐	3	18	3	休薬	回復
65	女	外国人	20 mg BID	嘔吐	3	93	9	休薬	回復
52	女	日本人	20 mg BID	嘔吐	3	32	14	休薬	軽快
				下痢	3	59	2	休薬	軽快
61	女	外国人	20 mg BID	下痢	3	14	4	休薬	軽快

—：当該事象が継続中のため未確定とされた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

21607 試験のグループ D、E 及び F において、全 Grade 及び Grade 3 以上の下痢が一定の発現割合で認められていること、本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な下痢が複数例認められていること等を考慮すると、本薬の投与に際しては下痢の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における下痢の発現状況及び対処法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。また、下痢以外の消化管障害のうち、悪心・嘔吐について、本薬との因果関係が否定できない重篤な事象が複数例認められているものの、支持療法により管理可能と考えることから、臨床試験における悪心・嘔吐の発現状況に関して、添付文書等を用いて注意喚起することが適切

と判断した。さらに、本薬との因果関係が否定できない重篤な十二指腸潰瘍/胃潰瘍及び十二指腸炎が各 1 例に認められたものの、現時点では、本薬投与による十二指腸潰瘍/胃潰瘍及び十二指腸炎の発現リスクについて明確に結論付けることは困難と判断した。

7.R.3.5 肝機能障害

申請者は、本薬投与による肝機能障害について、以下のように説明している。

21607 試験のグループ D、E 及び F における肝機能障害⁵⁸⁾ の発現状況は、表 39 及び表 40 のとおりであった。本薬投与時の肝機能障害の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、グループ D、E 及び F でそれぞれ 28（7、172）、41.5（1、419）及び 42（1、363）であった。

表 39 肝機能障害の発現状況（21607 試験、グループ D、E 及び F、20 年 月 日データカットオフ）

PT (MedDRA ver.28.0)	例数 (%)					
	グループ D		グループ E		グループ F	
	81 例		55 例		73 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
肝機能障害	25 (30.9)	4 (4.9)	18 (32.7)	2 (3.6)	25 (34.2)	3 (4.1)
AST 増加	17 (21.0)	2 (2.5)	9 (16.4)	0	12 (16.4)	2 (2.7)
ALT 増加	16 (19.8)	2 (2.5)	9 (16.4)	0	13 (17.8)	3 (4.1)
血中ビリルビン増加	4 (4.9)	0	5 (9.1)	0	6 (8.2)	0
γ-GTP 増加	1 (1.2)	0	7 (12.7)	2 (3.6)	3 (4.1)	0
抱合ビリルビン増加	1 (1.2)	0	2 (3.6)	0	1 (1.4)	0
肝機能異常	2 (2.5)	2 (2.5)	0	0	1 (1.4)	0
血中非抱合ビリルビン増加	0	0	0	0	1 (1.4)	0
胆汁うっ滞	0	0	1 (1.8)	0	0	0
肝細胞融解	1 (1.2)	0	0	0	0	0
肝不全	0	0	0	0	1 (1.4)	0
高ビリルビン血症	1 (1.2)	0	0	0	0	0
高トランスアミナーゼ血症	0	0	1 (1.8)	0	0	0

⁵⁸⁾ 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）」及び「肝臓関連臨床検査、徴候および症状（狭域）」に該当する事象を集計した。

表 40 重篤な肝機能障害等の発現状況（21607 試験、グループ D、E 及び F、20 年 月 日データカットオフ）

PT (MedDRA ver.28.0)	例数 (%)		
	グループ D 81 例	グループ E 55 例	グループ F 73 例
死亡に至った肝機能障害	0	0	0
重篤な肝機能障害	2 (2.5)	0	0
肝機能異常	2 (2.5)	0	0
投与中止に至った肝機能障害	1 (1.2)	0	0
肝機能異常	1 (1.2)	0	0
休薬に至った肝機能障害	4 (4.9)	3 (5.5)	2 (2.7)
ALT 増加	2 (2.5)	1 (1.8)	2 (2.7)
AST 増加	2 (2.5)	1 (1.8)	1 (1.4)
肝機能異常	2 (2.5)	0	0
血中ビリルビン増加	0	2 (3.6)	0
減量に至った肝機能障害	5 (6.2)	0	5 (6.8)
ALT 増加	2 (2.5)	0	4 (5.5)
AST 増加	2 (2.5)	0	2 (2.7)
肝機能異常	2 (2.5)	0	0
血中ビリルビン増加	0	0	1 (1.4)

また、本薬の臨床試験（本承認申請で提出されていない臨床試験も含む）において、本薬との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害が発現した患者の詳細は、表 41 のとおりであった。

表 41 本薬との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害が発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	人種	本薬の 用法・用量	MedDRA PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
21607	54	男	日本人	20 mg BID	肝機能異常	3	28	—	休薬	—
					肝機能異常	1	32	4	休薬	軽快
					肝機能異常	3	41	—	減量	—
					肝機能異常	2	46	—	休薬	—
	29	女	外国人	20 mg BID	肝機能異常	1	50	5	減量	回復
					肝機能異常	2	62	—	休薬	—
					肝機能異常	3	64	—	休薬	—
					肝機能異常	2	67	—	休薬	—
					肝機能異常	1	71	5	中止	回復
	51	女	外国人	20 mg BID	肝機能異常	3	41	—	休薬	—
					肝機能異常	2	47	—	休薬	—
					肝機能異常	1	61	—	減量	未回復
	53	男	外国人	20 mg BID	ALT 増加	3	41	13	減量	回復
22615 59)	61	女	外国人	20 mg BID	肝損傷	2	43	22	中止	回復

—：当該事象が継続中のため未確定とされた。*：21607 試験では MedDRA ver.28.0、22615 試験では MedDRA ver.28.1

なお、本薬の臨床試験において、Hy's law（Guidance for industry. Drug-Induced Liver Injury: premarketing Clinical Evaluation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. July 2009 に基づき定義）の臨床検査値に関する基準に該当する肝機能障害が、21607 試験で 4 例及び 22615 試験で 1 例に認められた。うち、21607 試験の 2 例では、ALT 増加及び AST 増加とビリルビン増加が同時期に認められなかった。21607 試験の残る 2 例では、原病の影響が考えられ、本薬との因果関係が否定された。また、22615 試験の 1 例では、詳細な検査が実施されておらず、肝機能障害の原因となり得る他の要因を除外することができなかった。

59) 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 患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を白金系抗悪性腫瘍剤及びペムブロリズマブの併用投与と比較することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験 (jRCT2031240248)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害が複数例認められていること等を考慮すると、本薬の投与に際しては肝機能障害の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における肝機能障害の発現状況及び対処法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.6 腎機能障害

申請者は、本薬投与による腎機能障害について、以下のように説明している。

21607 試験のグループ D、E 及び F における腎機能障害⁶⁰⁾ の発現状況は、表 42 及び表 43 のとおりであった。本薬投与時の腎機能障害の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、グループ D、E 及び F でそれぞれ 34.5（6、169）、21.5（13、83）及び 61（7、445）であった。

表 42 腎機能障害の発現状況（21607 試験、グループ D、E 及び F、20 年 月 日データカットオフ）

PT (MedDRA ver.28.0)	例数 (%)					
	グループ D 81 例		グループ E 55 例		グループ F 73 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
腎機能障害	16 (19.8)	1 (1.2)	8 (14.5)	2 (3.6)	19 (26.0)	3 (4.1)
血中クレアチニン増加	12 (14.8)	1 (1.2)	3 (5.5)	0	11 (15.1)	0
血中尿素増加	1 (1.2)	0	0	0	4 (5.5)	0
糸球体濾過率減少	0	0	0	0	4 (5.5)	1 (1.4)

*：個別事象はいずれかのグループにおいて 5%以上に認められた事象を記載

表 43 重篤な腎機能障害等の発現状況（21607 試験、グループ D、E 及び F、20 年 月 日データカットオフ）

PT (MedDRA ver.28.0)	例数 (%)		
	グループ D 81 例	グループ E 55 例	グループ F 73 例
死亡に至った腎機能障害	0	0	0
重篤な腎機能障害	0	2 (3.6)	1 (1.4)
急性腎障害	0	2 (3.6)	0
腎不全	0	0	1 (1.4)
投与中止に至った腎機能障害	0	0	1 (1.4)
腎不全	0	0	1 (1.4)
休薬に至った腎機能障害	1 (1.2)	2 (3.6)	1 (1.4)
腎機能障害	1 (1.2)	0	0
急性腎障害	0	2 (3.6)	0
中毒性腎症	0	0	1 (1.4)
減量に至った腎機能障害	0	0	1 (1.4)
血中クレアチニン増加	0	0	1 (1.4)
糸球体濾過率減少	0	0	1 (1.4)

また、本薬の臨床試験（本承認申請で提出されていない臨床試験も含む）において、本薬との因果関係が否定できない重篤な腎機能障害が発現した患者の詳細は、表 44 のとおりであった。

⁶⁰⁾ MedDRA SMQ の「急性腎不全（広域）」に該当する事象を集計した。

表 44 本薬との因果関係が否定できない重篤な腎機能障害が発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	人種	本薬の 用法・用量	MedDRA PT (MedDRA ver.28.0)	Grade	発現 時期 (日)	持続 期間 (日)	本薬の 処置	転帰	下痢、 嘔吐等の 有無
21607	69	男	外国人	20 mg BID	腎不全	3	41	—	中止	未回復	有
	80	男	外国人	20 mg BID	血中クレアチ ニン増加	1	64	8	変更なし	回復	無
22615	47	女	外国人	20 mg BID	腎不全	2	29	3	中断	回復	有
	79	女	外国人	20 mg BID	急性腎障害	3	15	4	減量	回復	有
	62	男	外国人	20 mg BID	急性腎障害	3	29	15	減量	回復	有

—：当該事象が継続中のため未確定とされた。*：21607 試験では MedDRA ver.28.0、22615 試験では MedDRA ver.28.1

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な腎機能障害が複数例認められており、一部の患者では下痢、嘔吐等による影響も考えられたものの、21607 試験のグループ D、E 及び F において腎機能障害が一定の発現割合で認められていること、下痢、嘔吐等が先行していない重篤な腎機能障害も認められていること等を考慮すると、本薬の投与に際しては腎機能障害の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における腎機能障害の発現状況及び対処法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起するとともに、製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.7 膵炎（膵酵素増加を含む）

申請者は、本薬投与による膵炎（膵酵素増加を含む）について、以下のように説明している。

21607 試験のグループ D、E 及び F における膵炎（膵酵素増加を含む）⁶¹⁾ の発現状況は、表 45 及び表 46 のとおりであった。本薬投与時の膵炎（膵酵素増加を含む）の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、グループ D、E 及び F でそれぞれ 28（1、607）、16（1、433）及び 19（1、398）であった。

表 45 膵炎（膵酵素増加を含む）の発現状況
(21607 試験、グループ D、E 及び F、20 年 月 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.28.0)	例数 (%)					
	グループ D 81 例		グループ E 55 例		グループ F 73 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
膵炎（膵酵素増加を含む）	49 (60.5)	5 (6.2)	35 (63.6)	3 (5.5)	40 (54.8)	7 (9.6)
悪心	20 (24.7)	2 (2.5)	13 (23.6)	0	11 (15.1)	2 (2.7)
嘔吐	17 (21.0)	3 (3.7)	6 (10.9)	0	15 (20.5)	5 (6.8)
リパーゼ増加	16 (19.8)	1 (1.2)	12 (21.8)	1 (1.8)	17 (23.3)	2 (2.7)
アミラーゼ増加	16 (19.8)	0	12 (21.8)	2 (3.6)	10 (13.7)	0
腹痛	7 (8.6)	0	1 (1.8)	0	1 (1.4)	0
血中ビリルビン 増加	4 (4.9)	0	5 (9.1)	0	6 (8.2)	0
上腹部痛	3 (3.7)	0	4 (7.3)	0	5 (6.8)	0
腹部膨満	2 (2.5)	0	2 (3.6)	0	4 (5.5)	0
高ビリルビン血症	1 (1.2)	0	0	0	0	0

⁶¹⁾ MedDRA SMQ の「急性膵炎（広域）」に該当する事象を集計した。

表 46 重篤な膵炎（膵酵素増加を含む）等の発現状況
(21607 試験、グループ D、E 及び F、20 年 月 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.28.0)	例数 (%)		
	グループ D 81 例	グループ E 55 例	グループ F 73 例
死亡に至った膵炎（膵酵素増加を含む）	0	0	0
重篤な膵炎（膵酵素増加を含む）	4 (4.9)	0	5 (6.8)
悪心	3 (3.7)	0	0
嘔吐	2 (2.5)	0	5 (6.8)
投与中止に至った膵炎（膵酵素増加を含む）	0	0	0
休薬に至った膵炎（膵酵素増加を含む）	8 (9.9)	9 (16.4)	5 (6.8)
悪心	4 (4.9)	4 (7.3)	1 (1.4)
嘔吐	3 (3.7)	1 (1.8)	4 (5.5)
アミラーゼ増加	1 (1.2)	2 (3.6)	0
リパーゼ増加	1 (1.2)	1 (1.8)	1 (1.4)
血中ビリルビン増加	0	2 (3.6)	0
減量に至った膵炎（膵酵素増加を含む）	2 (2.5)	3 (5.5)	5 (6.8)
嘔吐	1 (1.2)	1 (1.8)	3 (4.1)
悪心	1 (1.2)	1 (1.8)	1 (1.4)
アミラーゼ増加	0	1 (1.8)	0
血中ビリルビン増加	0	0	1 (1.4)

また、本薬の臨床試験（本承認申請で提出されていない臨床試験も含む）において、本薬との因果関係が否定できない重篤な膵炎（膵酵素増加を含む）が発現した患者の詳細は、表 47 のとおりであった（「7.R.3.4 消化管障害」の項で検討した悪心及び嘔吐を除く）。

表 47 本薬との因果関係が否定できない重篤な膵炎（膵酵素増加を含む）が発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	人種	本薬の 用法・用量	MedDRA PT (MedDRA ver.28.1)	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
22615	80	女	外国人	20 mg BID	アミラーゼ増加	3	20	3	減量	回復

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験において、本薬と因果関係が否定できない重篤な膵炎（膵酵素増加を含む）の発現は限られていることから、現時点において、本薬投与との関連について明確に結論付けることは困難である。しかしながら、21607 試験のグループ D、E 及び F において、膵炎（膵酵素増加を含む）が一定の発現割合で認められていること等を考慮すると、臨床試験における膵炎（膵酵素増加を含む）の発現状況及び対処法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起するとともに、製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.8 ILD

申請者は、本薬投与による ILD について、以下のように説明している。

21607 試験のグループ D、E 及び F における ILD⁶²⁾ の発現状況は、表 48 及び表 49 のとおりであった。ILD の初回発現時期について、グループ D における中央値（最小値、最大値）（日）は、36（35、495）であった。

⁶²⁾ MedDRA SMQ の「間質性肺疾患（狭域）」に該当する事象を集計した。

表 48 ILD の発現状況（21607 試験、グループ D、E 及び F、20 年 月 日データカットオフ）

PT (MedDRA ver.28.0)	例数 (%)					
	グループ D		グループ E		グループ F	
	81 例		55 例		73 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
ILD	3 (3.7)	0	0	0	0	0
肺陰影	1 (1.2)	0	0	0	0	0
肺臓炎	1 (1.2)	0	0	0	0	0
放射線肺臓炎	1 (1.2)	0	0	0	0	0

表 49 重篤な ILD 等の発現状況（21607 試験、グループ D、E 及び F、20 年 月 日データカットオフ）

PT (MedDRA ver.28.0)	例数 (%)		
	グループ D	グループ E	グループ F
	81 例	55 例	73 例
死亡に至った ILD	0	0	0
重篤な ILD	0	0	0
投与中止に至った ILD	0	0	0
休薬に至った ILD	1 (1.2)	0	0
放射線肺臓炎	1 (1.2)	0	0
減量に至った ILD	0	0	0

また、本薬の臨床試験（本承認申請で提出されていない臨床試験も含む）において、本薬との因果関係が否定できない重篤な ILD が発現した患者の詳細は、表 50 のとおりであった。

表 50 本薬との因果関係が否定できない重篤な ILD が発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	人種	本薬の 用法・用量	MedDRA PT (MedDRA ver.28.0)	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
21607	59	男	外国人	20 mg BID	ILD	3	122	—	変更なし*	未回復

—：当該事象が継続中のため未確定とされた。*：ILD の発現後に疾患進行が認められ、本薬投与は中止された。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験において、ILD の発現は限られていることから、現時点では、本薬投与による ILD の発現リスクについて明確に結論付けることは困難である。しかしながら、本薬との因果関係が否定できない重篤な ILD が認められていること、ILD は、本薬と同様に HER2 に対する阻害作用を有する既承認の TKI 等における既知のリスクであること等を考慮すると、臨床試験における ILD の発現状況及び対処法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起するとともに、製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.9 心臓障害（QT 間隔延長を除く）

申請者は、本薬投与による心臓障害（QT 間隔延長を除く）について、以下のように説明している。

21607 試験のグループ D、E 及び F における心臓障害（QT 間隔延長を除く）⁶³⁾ の発現状況は、表 51 のとおりであった。グループ D、E 及び F のいずれにおいても、死亡に至った心臓障害、重篤な心臓障害、投与中止に至った心臓障害、休薬に至った心臓障害及び減量に至った心臓障害は認められなかった。本薬投与時の心臓障害の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、グループ D、E 及び F でそれぞれ 102.5（21、526）、87.5（7、228）及び 93（75、253）であった。

⁶³⁾ MedDRA SMQ の「心不全（広域）」に該当する事象を集計した。

表 51 心臓障害（QT 間隔延長を除く）の発現状況
(21607 試験、グループ D、E 及び F、20 年 月 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.28.0)	例数 (%)					
	グループ D		グループ E		グループ F	
	81 例		55 例		73 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
心臓障害	8 (9.9)	0	6 (10.9)	1 (1.8)	5 (6.8)	0
末梢性浮腫	6 (7.4)	0	5 (9.1)	1 (1.8)	3 (4.1)	0
浮腫	2 (2.5)	0	1 (1.8)	0	1 (1.4)	0
末梢腫張	0	0	1 (1.8)	0	0	0
左室機能不全	0	0	0	0	1 (1.4)	0
収縮機能障害	0	0	0	0	1 (1.4)	0

また、本薬の臨床試験（本承認申請で提出されていない臨床試験も含む）において、本薬との因果関係が否定できない重篤な心臓障害（QT 間隔延長を除く）が発現した患者の詳細は、表 52 のとおりであった。

表 52 本薬との因果関係が否定できない重篤な心臓障害（QT 間隔延長を除く）が発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	人種	本薬の 用法・用量	MedDRA PT (MedDRA ver.28.0)	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
21607	62	男	外国人	20 mg BID	左室機能不全	3	79	8	中止	回復

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験において、心臓障害（QT 間隔延長を除く）の発現は限られていることから、現時点では、本薬投与による心臓障害の発現リスクについて明確に結論付けることは困難である。しかしながら、心臓障害のうち心機能障害について、本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な心機能障害が認められていること、及び心機能障害は、本薬と同様に HER2 に対する阻害作用を有する既承認の TKI 等における既知のリスクであることを考慮すると、臨床試験における心機能障害の発現状況及び対処法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起するとともに、製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.10 QT 間隔延長

申請者は、本薬投与による QT 間隔延長について、以下のように説明している。

21607 試験のグループ D、E 及び F における QT 間隔延長⁶⁴⁾ の発現状況は、表 53 及び表 54 のとおりであった。また、本薬投与時の QT 間隔延長の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、グループ D、E 及び F でそれぞれ 45（7、400）、66.5（38、189）及び 63（21、127）であった。

なお、21607 試験では、スクリーニング時に QTcF 値が 470 msec を超える患者は除外され、QT 間隔延長又はトルサード ド ポイントを引き起こす可能性のある薬剤の併用は原則禁止された。また、定期的に十二誘導心電図検査が実施され、Grade 2 以上の QT 間隔延長に関連する有害事象発現時の本薬の休薬・減量・中止基準が設定されていた。

⁶⁴⁾ MedDRA SMQ の「トルサード ド ポイント／QT 延長（広域）」に該当する事象を集計した。

表 53 QT 間隔延長の発現状況 (21607 試験、グループ D、E 及び F、20 年 月 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.28.0)	例数 (%)					
	グループ D		グループ E		グループ F	
	81 例		55 例		73 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
QT 間隔延長	4 (4.9)	2 (2.5)	4 (7.3)	3 (5.5)	5 (6.8)	1 (1.4)
心電図 QT 延長	3 (3.7)	1 (1.2)	2 (3.6)	1 (1.8)	4 (5.5)	0
失神	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	0	0
痙攣発作	0	0	2 (3.6)	2 (3.6)	0	0
心肺停止	0	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)

表 54 重篤な QT 間隔延長等の発現状況 (21607 試験、グループ D、E 及び F、20 年 月 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.28.0)	例数 (%)		
	グループ D	グループ E	グループ F
	81 例	55 例	73 例
死亡に至った QT 間隔延長	0	0	1 (1.4)
心肺停止	0	0	1 (1.4)
重篤な QT 間隔延長	0	1 (1.8)	1 (1.4)
痙攣発作	0	1 (1.8)	0
心肺停止	0	0	1 (1.4)
投与中止に至った QT 間隔延長	1 (1.2)	0	0
心電図 QT 延長	1 (1.2)	0	0
休薬に至った QT 間隔延長	1 (1.2)	3 (5.5)	0
心電図 QT 延長	1 (1.2)	1 (1.8)	0
痙攣発作	0	2 (3.6)	0
減量に至った QT 間隔延長	2 (2.5)	0	0
心電図 QT 延長	1 (1.2)	0	0
失神	1 (1.2)	0	0

また、本薬の臨床試験（本承認申請で提出されていない臨床試験も含む）において、本薬との因果関係が否定できない重篤な QT 間隔延長及び重篤な QT 間隔延長に関連する症状（トルサード ド ポアント、突然死、心室性頻脈、心室細動及び粗動、失神又はてんかん発作）が発現した患者の詳細は、表 55 のとおりであった。

表 55 本薬との因果関係が否定できない重篤な QT 間隔延長及び重篤な QT 間隔延長に関連する症状が発現した患者一覧 (20 年 月 日データカットオフ)

試験名	年齢	性別	人種	本薬の 用法・用量	MedDRA PT (MedDRA ver.28.0)	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
21607	69	男	外国人	20 mg BID	心肺停止	5	44	1	該当なし	死亡

21607 試験のグループ D、E 及び F において、ベースラインからの QTcF 値の増加（中央判定）が 60 msec を超えた患者はグループ D の 1 例であり、本薬投与後の QTcF 値の最大値（中央判定）が 500 msec を超えた患者は認められなかった。なお、QTcF 値の変化が認められたグループ D の 1 例において、本薬との因果関係が否定できない重篤な QT 間隔延長に関連する症状は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験において、重篤な QT 間隔延長及び重篤な QT 間隔延長に関連する症状の発現は限られていること等を考慮すると、臨床試験における QT 間隔延長の発現状況に関して、現時点において注意喚起は必要ないと判断した。

7.R.3.11 皮膚障害

申請者は、本薬投与による皮膚障害について、以下のように説明している。

21607 試験のグループ D、E 及び F における皮膚障害⁶⁵⁾ の発現状況は、表 56 及び表 57 のとおりであった。本薬投与時の皮膚障害の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、グループ D、E 及び F でそれぞれ 10.5（1、287）、10（1、105）及び 13（1、231）であった。

表 56 皮膚障害の発現状況（21607 試験、グループ D、E 及び F、20 年 月 日データカットオフ）

PT (MedDRA ver.28.0)	例数 (%)					
	グループ D		グループ E		グループ F	
	81 例		55 例		73 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
皮膚障害	74 (91.4)	3 (3.7)	44 (80.0)	2 (3.6)	62 (84.9)	0
発疹	43 (53.1)	1 (1.2)	27 (49.1)	2 (3.6)	43 (58.9)	0
爪囲炎	24 (29.6)	0	16 (19.1)	0	19 (26.0)	0
そう痒症	18 (22.2)	2 (2.5)	8 (14.5)	0	9 (12.3)	0
皮膚乾燥	16 (19.8)	0	11 (20.0)	0	8 (11.0)	0
ざ瘡様皮膚炎	11 (13.6)	0	6 (10.9)	0	4 (5.5)	0
脱毛症	6 (7.4)	0	0	0	9 (12.3)	0
爪の障害	5 (6.2)	0	4 (7.3)	0	2 (2.7)	0
手掌・足底発赤知覚不全	5 (6.2)	0	1 (1.8)	0	3 (4.1)	0
症候群						
斑状丘疹状皮疹	4 (4.9)	0	2 (3.6)	0	4 (5.5)	0

*：個別事象はいずれかのグループにおいて 5%以上に認められた事象を記載

表 57 重篤な皮膚障害等の発現状況（21607 試験、グループ D、E 及び F、20 年 月 日データカットオフ）

PT (MedDRA ver.28.0)	例数 (%)		
	グループ D	グループ E	グループ F
	81 例	55 例	73 例
死亡に至った皮膚障害	0	0	0
重篤な皮膚障害	0	1 (1.8)	0
発疹	0	1 (1.8)	0
投与中止に至った皮膚障害	0	0	0
休薬に至った皮膚障害	4 (4.9)	4 (7.3)	8 (11.0)
そう痒症	3 (3.7)	0	1 (1.4)
発疹	1 (1.2)	3 (5.5)	3 (4.1)
爪囲炎	1 (1.2)	0	2 (2.7)
爪の障害	0	1 (1.8)	0
皮膚炎	0	0	1 (1.4)
ざ瘡様皮膚炎	0	0	1 (1.4)
減量に至った皮膚障害	1 (1.2)	5 (9.1)	6 (8.2)
そう痒症	1 (1.2)	1 (1.8)	0
発疹	0	1 (1.8)	3 (4.1)
斑状丘疹状皮疹	0	1 (1.8)	1 (1.4)
皮膚炎	0	1 (1.8)	0
ざ瘡様皮膚炎	0	1 (1.8)	0
爪の障害	0	1 (1.8)	0

また、本薬の臨床試験（本承認申請で提出されていない臨床試験も含む）において、本薬との因果関係が否定できない重篤な皮膚障害が発現した患者の詳細は、表 58 のとおりであった。

⁶⁵⁾ MedDRA SOC の「皮膚および皮下組織障害」、PT の「爪囲炎」、「爪感染」及び「爪床感染」、並びに HLT の「爪および爪床の状態（感染および外寄生を除く）」に該当する事象を集計した。

表 58 本薬との因果関係が否定できない重篤な皮膚障害が発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	人種	本薬の 用法・用量	MedDRA PT (MedDRA ver.28.0)	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
21607	68	女	外国人	20 mg BID	発疹	3	50	17	減量	軽快

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な皮膚障害の発現は限られているものの、21607 試験において、発疹、皮膚乾燥、ざ瘡様皮膚炎、手掌・足底発赤知覚不全症候群等が一定の発現割合で認められていること等から、臨床試験における当該事象の発現状況に関して、添付文書等を用いて注意喚起することが適切と判断した。

7.R.3.12 眼障害

申請者は、本薬投与による眼障害について、以下のよう説明している。

21607 試験のグループ D、E 及び F における眼障害⁶⁶⁾ の発現状況は、表 59 及び表 60 のとおりであった。本薬投与時の眼障害の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、グループ D、E 及び F でそれぞれ 117（2、426）、19（3、86）及び 14（1、215）であった。

表 59 眼障害の発現状況（21607 試験、グループ D、E 及び F、20 年 月 日データカットオフ）

PT (MedDRA ver.28.0)	例数 (%)					
	グループ D 81 例		グループ E 55 例		グループ F 73 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
眼障害	16 (19.8)	1 (1.2)	9 (16.4)	0	7 (9.6)	1 (1.4)
ドライアイ	5 (6.2)	0	4 (7.3)	0	3 (4.1)	0
白内障	3 (3.7)	0	0	0	0	0
眼球乾燥症	2 (2.5)	0	1 (1.8)	0	1 (1.4)	0
霧視	0	0	2 (3.6)	0	1 (1.4)	0

*：個別事象はいずれかのグループにおいて 2%以上に認められた事象を記載

表 60 重篤な眼障害等の発現状況（21607 試験、グループ D、E 及び F、20 年 月 日データカットオフ）

PT (MedDRA ver.28.0)	例数 (%)		
	グループ D 81 例	グループ E 55 例	グループ F 73 例
重篤な眼障害	0	0	0
投与中止に至った眼障害	1 (1.2)	0	0
角膜上皮小嚢胞	1 (1.2)	0	0
視力低下	1 (1.2)	0	0
休薬に至った眼障害	1 (1.2)	0	1 (1.4)
視力低下	1 (1.2)	0	0
網膜剥離	0	0	1 (1.4)
減量に至った眼障害	2 (2.5)	0	0
片側失明	1 (1.2)	0	0
マイボーム腺機能不全	1 (1.2)	0	0

また、本薬の臨床試験（本承認申請で提出されていない臨床試験も含む）において、本薬との因果関係が否定できない失明に至った眼障害及び重篤な眼障害が発現した患者は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

⁶⁶⁾ MedDRA SOC の「眼障害」に該当する事象を集計した。

本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない失明に至った眼障害及び重篤な眼障害は認められていないものの、21607 試験において、ドライアイ等が一定の発現割合で認められていることから、臨床試験における当該事象の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起することが適切と判断した。

7.R.3.13 血球減少

申請者は、本薬投与による血球減少について、以下のように説明している。

21607 試験のグループ D、E 及び F における血球減少⁶⁷⁾ の発現状況は、表 61 及び表 62 のとおりであった。本薬投与時の血球減少の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、グループ D、E 及び F でそれぞれ 20.5（2、516）、14（7、322）及び 127（1、408）であった。

表 61 血球減少の発現状況（21607 試験、グループ D、E 及び F、20 年 月 日データカットオフ）

PT (MedDRA ver.28.0)	例数 (%)					
	グループ D		グループ E		グループ F	
	81 例		55 例		73 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
血球減少	12 (14.8)	2 (2.5)	10 (18.2)	1 (1.8)	7 (9.6)	0
好中球数減少	6 (7.4)	0	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (1.4)	0
リンパ球数減少	4 (4.9)	1 (1.2)	2 (3.6)	1 (1.8)	1 (1.4)	0
血小板数減少	2 (2.5)	1 (1.2)	5 (9.1)	0	3 (4.1)	0
白血球数減少	2 (2.5)	0	3 (5.5)	0	0	0
リンパ球減少症	1 (1.2)	0	2 (3.6)	0	1 (1.4)	0
白血球減少症	1 (1.2)	0	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (1.4)	0
血小板減少症	1 (1.2)	0	1 (1.8)	0	0	0
骨髓抑制	1 (1.2)	0	0	0	0	0
好中球減少症	0	0	1 (1.8)	0	0	0

表 62 重篤な血球減少等の発現状況（21607 試験のグループ D、E 及び F、20 年 月 日データカットオフ）

PT (MedDRA ver.28.0)	例数 (%)		
	グループ D	グループ E	グループ F
	81 例	55 例	73 例
死亡に至った血球減少	0	0	0
重篤な血球減少	0	0	0
投与中止に至った血球減少	0	0	0
休薬に至った血球減少	0	2 (3.6)	0
白血球減少症	0	1 (1.8)	0
リンパ球数減少	0	1 (1.8)	0
好中球数減少	0	1 (1.8)	0
血小板数減少	0	1 (1.8)	0
減量に至った血球減少	0	0	0

また、本薬の臨床試験（本承認申請で提出されていない臨床試験も含む）において、本薬との因果関係が否定できない重篤な血球減少が発現した患者は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

⁶⁷⁾ MedDRA SMQ の「造血障害による血球減少症（狭域）」（下位階層の SMQ の「造血障害による 2 種以上の血球減少症」、「造血障害による赤血球減少症」、「造血障害による白血球減少症」及び「造血障害による血小板減少症」を含む）に該当する事象を集計した。

本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な血球減少は認められていないものの、21607 試験において、血球減少が一定の発現割合で認められていること等から、臨床試験における血球減少の発現状況に関して、添付文書等を用いて注意喚起することが適切と判断した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項は、それぞれ下表のように設定されていた。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
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	「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬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。 - 本薬の術前・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。 - 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。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を下表のとおり設定することが適切と判断した。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
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	- 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、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応疾患の患者の選択を行うこと。 - 本薬の術前・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。 - 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。

7.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び投与対象について

最新の国内外の代表的な診療ガイドライン⁶⁸⁾における、**HER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC**に係る本薬投与に記載内容は以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン (v.2.2026) :
 - 化学療法歴のある **HER2 (ERBB2) 遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC** 患者に対して、本薬投与が推奨される。

申請者は、**HER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC** に対する本薬の臨床的位置付け及び投与対象について、以下のように説明している。

21607 試験のグループ D、E 及び F において、**HER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC** 患者に対して本薬の臨床的有用性が示されたと考えることから (7.R.2 及び 7.R.3 参照)、本薬は当該患者における治療選択肢の一つとして位置付けられる。

⁶⁸⁾ 国内診療ガイドライン (2025 年度版)、NCCN ガイドライン (v.2.2026)、NCI-PDQ (2025 年 5 月 15 日版) 及び ESMO ガイドライン (2023 年 1 月版)

なお、現在、化学療法歴のない *HER2* (*ERBB2*) 遺伝子のエクソン 20 挿入変異又は TKD 点変異を有する切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を白金系抗悪性腫瘍剤及びペムブロリズマブの併用投与と比較することを目的とした無作為化非盲検国際共同第Ⅲ相試験 (22615 試験) を実施中である。

さらに、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 患者については、患者数が限られていたことを踏まえ、製造販売後調査等を実施し、実臨床下における本薬の有効性と *HER2* (*ERBB2*) 遺伝子変異に関する情報を収集することで、*HER2* (*ERBB2*) 遺伝子変異の種類別の本薬の有効性を引き続き検討する予定である。

その上で、21607 試験の対象患者等について添付文書の「臨床成績」の項において情報提供した上で、TKD 以外に変異を有する患者を含むすべての *HER2* (*ERBB2*) 遺伝子変異を有する患者に対して、21607 試験で得られた試験成績に基づき本薬の適応患者を適切に選択することが可能となるよう、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬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旨を注意喚起する。

加えて、術前又は術後補助療法としての本薬の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、術前又は術後補助療法における本薬の投与は推奨されないと考えることから、当該内容を注意喚起する。

以上より、効能・効果に関連する注意の項において下記の内容を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「*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」と設定した。

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬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。
- 本薬の術前・術後薬物療法における有効性及び安全性は確立していない。

なお、本薬と、がん化学療法後に増悪した *HER2* (*ERBB2*) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC に対して承認されている T-DXd 及びゾンゲルチニブとの使い分けについて、本薬と T-DXd 又はゾンゲルチニブの有効性及び安全性を直接比較した臨床試験成績は得られていないことから、各薬剤の安全性プロファイル等を考慮して選択されると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、下記の点等から、本薬の適応患者の選択にあたっては、臨床試験に組み入れられた患者の *HER2* (*ERBB2*) 遺伝子変異の種類別の有効性の結果等を含む本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬以外の治療法の実施についても慎重に検討し、本薬の適応患者を選択することが適切と判断した。

- 21607 試験のグループ F に組み入れられた化学療法歴のない *HER2* (*ERBB2*) 遺伝子の TKD 以外の変異を有する患者 2 例全例で奏効が認められたものの、当該変異を有する患者における本薬の有効性及び安全性の情報は極めて限定的であること
- 21607 試験のグループ D において、TKD 以外の変異を有する患者が複数例登録されているものの、奏効例が得られていない変異が認められていること (表 29 参照)

- 現時点では、*HER2* (*ERBB2*) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC に対する本薬の生存期間の延長効果等を、既存の治療選択肢である白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法等と比較した検証的試験成績は得られていないこと

また、*HER2* (*ERBB2*) 遺伝子のエクソン 20 挿入変異は、NSCLC 細胞の増殖の本体 (oncogenic driver) であると考える一方、*HER2* (*ERBB2*) 遺伝子のエクソン 20 挿入変異とエクソン 20 挿入変異以外の *HER2* (*ERBB2*) 遺伝子変異では NSCLC 細胞の増殖に対する寄与の差異は現時点では不明であること (3.R.1 参照) 等を考慮すると、本薬の臨床的位置付けは実施中の 22615 試験において引き続き検討すべきであり、結果が判明した場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。さらに、化学療法歴のない *HER2* (*ERBB2*) 遺伝子の TKD 以外に変異を有する患者における本薬の有効性について、製造販売後調査等を実施し、得られた情報を医療現場へ適切に提供する必要があると判断した。

以上より、効能・効果に関連する注意の項において下記の内容を注意喚起した上で、効能・効果を申請どおり「*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」と設定することが適切と判断した。

- 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、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬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。
- 本薬の術前・術後薬物療法における有効性及び安全性は確立していない。

7.R.4.2 *HER2* (*ERBB2*) 遺伝子変異の検査について

申請者は、本薬の投与対象となる①*HER2* (*ERBB2*) 遺伝子変異の種類、及び②本薬の適応患者の選択にあたって使用する *HER2* (*ERBB2*) 遺伝子変異の検査について、以下のように説明している。

①本薬の投与対象となる *HER2* (*ERBB2*) 遺伝子変異の種類：

21607 試験のグループ D、E 及び F では、各治験実施医療機関で実施した腫瘍組織検体又は血液検体を用いた検査 (NGS 法又は PCR 法) により *HER2* (*ERBB2*) 遺伝子変異陽性であることが確認された患者が対象とされた。

21607 試験のグループ D、E 及び F において、*HER2* (*ERBB2*) 遺伝子変異のうち、エクソン 20 挿入変異以外の変異を有する患者は限られているものの (表 29 参照)、グループ D、E 及び F のいずれかのグループにおいて TKD、TMD 若しくは ECD における点変異を有する患者、TMD 若しくは JMD に挿入変異を有する患者に奏効が確認された。

また、21607 試験において奏効が確認された患者の遺伝子変異に加えて、①公的データベース、公表論文等に基づき、*HER2* シグナル伝達経路を恒常的に活性化し、腫瘍増殖に寄与すると考えられる遺伝子変異であることが支持されていること、②非臨床試験成績等に基づき、本薬の腫瘍増殖抑制作用が確認された遺伝子変異であれば、21607 試験で組み入れられなかった JMD における点変異を有する患者を含め本薬の有効性が期待できると考える。

したがって、エクソン 20 挿入変異、又は TKD、TMD、ECD 若しくは JMD における点変異を有する患者、TMD 若しくは JMD に挿入変異を有する患者並びに上記①及び②を満たす遺伝子変異を有する患者は、本薬の投与対象になると考える。

②本薬の適応患者の選択にあたって使用する *HER2 (ERBB2)* 遺伝子変異の検査：

本薬のコンパニオン診断薬等としてライフテクノロジーズジャパン株式会社により一変申請された「オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム」について、腫瘍組織検体を用いた同等性試験の結果、21607 試験のグループ D、E 及び F で用いられた検査法と良好な判定一致率が確認された。

上記の本薬の投与対象となると考える *HER2 (ERBB2)* 遺伝子変異、及び当該変異のうち「オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム」において検出可能な *HER2 (ERBB2)* 遺伝子変異は表 63 のとおりであり、本薬の投与対象として推奨される *HER2 (ERBB2)* 遺伝子変異の多くが「オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム」において検出可能である。

したがって、上記一変申請が承認された場合には、「オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム」を用いて本薬の投与対象を選択することが適切であり、下記の内容を効能・効果に関連する注意の項で注意喚起する。

- 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。

表 63 本薬の投与対象として推奨される *HER2 (ERBB2)* 遺伝子変異
及び「オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム」にて検出可能な *HER2 (ERBB2)* 遺伝子変異

	本薬の投与対象として推奨される <i>HER2 (ERBB2)</i> 遺伝子変異	「オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム」にて検出可能な <i>HER2 (ERBB2)</i> 遺伝子変異
エクソン 20 挿入変異	E770_A771insGIRD	E770_A771insGIRD
	A771_Y772insYMMA (Y772_V773insMMAY)	A771_Y772insYMMA (Y772_V773insMMAY)
	Y772_A775dup (A771_Y772insYVMA, E770_A771insAYVM)	Y772_A775dup (A771_Y772insYVMA, E770_A771insAYVM)
	Y772_V773insVMAA (A775_G776insAVMA)	Y772_V773insVMAA (A775_G776insAVMA)
	Y772_V773insVMAT (A775_G776insTVMA)	Y772_V773insVMAT (A775_G776insTVMA)
	Y772_V773insVMAV (A775_G776insVVMA)	Y772_V773insVMAV (A775_G776insVVMA)
	V773_M774insM (M774dup)	V773_M774insM (M774dup)
	V773_M774insMAYL	V773_M774insMAYL
	V773_M774insWTYV	—
	M774_A775insAV	M774_A775insAV
	A775_G776insC	A775_G776insC
	A775_G776insSVMA (Y772_V773insVMAS)	A775_G776insSVMA
	A775_G776insV	A775_G776insV
	A775_G776insVAG	A775_G776insVAG
	A775_G776insYVMS	A775_G776insYVMS
	G776delinsAVGC	G776delinsAVGC
	G776delinsLC	G776delinsLC
	G776delinsVC	G776delinsVC
	G776delinsSV	—
	G776delinsVV	G776delinsVV
	G776delinsIC	G776delinsIC
	G776_V777delinsAVCV	—
	G776_V777delinsAVGC	—
	G776_V777insL	G776_V777insL
	G776_V777delinsSVA	G776_V777delinsSVA
	G776_V777delinsVCD	—
	G776_V777insVGC	G776_V777insVGC
	G776_V777insVGS	G776_V777insVGS
	V777_G778insC	V777_G778insC
	V777_G778insG (G778_S779insG)	V777_G778insG (G778_S779insG)
	V777_G778insCG	V777_G778insCG

本薬の投与対象として推奨される HER2（ERBB2）遺伝子変異		「オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム」にて検出可能な HER2（ERBB2）遺伝子変異	
	V777_G778insE V777_G778insGLP G778_P780dup（V777_G778insGSP） V777_G778insV（G776_V777insV） G778_S779insCPG（V777_G778insGCP） G778_S779insLPS	— V777_G778insGLP G778_P780dup（V777_G778insGSP） V777_G778insV（G776_V777insV） G778_S779insCPG（V777_G778insGCP） G778_S779insLPS	
TMD 挿入変異	I654_I655delinsVV V659_G660delinsER	— —	
JMD 挿入変異	E698_P699insLE E698_P699insLL	— —	
点 変 異	ECD	D277Y S310F、S310P、S310Y S335C	— S310F、S310P、S310Y —
	TMD	V659D、V659E G660D	—、— —
	JMD	R678Q V697L	R678Q —
	TKD	G727A	—
		T733I	T733I
		L755A、L755F、L755M、L755P、L755S、L755W	L755A、—、L755M、L755P、L755S、L755W
		I767M	I767M
		D769H、D769N、D769Y	D769H、D769N、D769Y
		G776A、G776C、G776L、G776R、G776S、G776V	—、G776C、—、G776R、G776S、G776V
		V777A、V777L、V777M	V777A、V777L、V777M
		V842I	V842I
		T862A、T862I	T862A、T862I
	L869R、R896C、R896H	L869R、R896C、R896H	
	R929W	—	
	R970W	—	

—：該当する変異なし

なお、本薬の投与対象として推奨される *HER2 (ERBB2)* 遺伝子変異のうち、「オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム」で検出できない変異は希少な変異であるものの、現在、当該変異についても検出可能となるコンパニオン診断薬等の開発を計画している。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を了承した。また、本薬の有効性と *HER2 (ERBB2)* 遺伝子変異の種類との関係については、引き続き情報収集し、有益な情報が得られた場合には、医療現場へ適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.5 用法・用量について

本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項は、それぞれ下表のように設定されていた。

用法・用量	用法・用量に関連する注意										
通常、成人にはセバベルチニブとして1回 20 mg 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。	- 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。 - 副作用発現時の用量調節基準について（7.R.5.2 参照） - 強い CYP3A4 阻害作用を有する薬剤との併用は推奨されない。やむを得ず併用する場合、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。用量調節前の投与量が1回 10 mg 1日1回の場合は、強い CYP3A4 阻害剤による治療が終了するまで本剤の投与を中断する。強い CYP3A4 阻害剤の併用を中止し、それらの消失半減期の3～5倍の期間を経過した後、本剤の用量は用量調節前の用量に再増量、又は減量した用量で開始した場合、1回 20 mg 1日2回まで再増量する。 <table border="1"> <tr> <th colspan="2">強い CYP3A4 阻害剤との併用時の用量調節基準</th></tr> <tr> <th>用量調節前の投与量</th><th>用量調節後の投与量</th></tr> <tr> <td>1回 20 mg 1日2回</td><td>1回 10 mg 1日2回</td></tr> <tr> <td>1回 10 mg 1日2回</td><td>1回 10 mg 1日1回</td></tr> <tr> <td>1回 10 mg 1日1回</td><td>投与を中断する</td></tr> </table>	強い CYP3A4 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 20 mg 1日2回	1回 10 mg 1日2回	1回 10 mg 1日2回	1回 10 mg 1日1回	1回 10 mg 1日1回	投与を中断する
強い CYP3A4 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 20 mg 1日2回	1回 10 mg 1日2回										
1回 10 mg 1日2回	1回 10 mg 1日1回										
1回 10 mg 1日1回	投与を中断する										

機構は、「6.R.2 食事の影響について」、「6.R.3 CYP3A 阻害剤及び誘導剤との薬物動態学的相互作用について」、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、用法・用量に関連する注意の項を下記のように設定した上で、本薬の用法・用量を申請どおり設定することが適切と判断した。

用法・用量	用法・用量に関連する注意										
通常、成人にはセバベルチニブとして1回 20 mg 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。	- 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。 - 副作用発現時の用量調節基準について（7.R.5.2 参照） - 強い CYP3A 阻害作用を有する薬剤と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、本薬を減量、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 10 mg 1日1回の場合は、併用しないこと。 <table border="1"> <tr> <th colspan="2">強い CYP3A 阻害剤との併用時の用量調節基準</th></tr> <tr> <th>用量調節前の投与量</th><th>用量調節後の投与量</th></tr> <tr> <td>1回 20 mg 1日2回</td><td>10 mg 1日2回</td></tr> <tr> <td>1回 10 mg 1日2回</td><td>10 mg 1日1回</td></tr> <tr> <td>1回 10 mg 1日1回</td><td>併用しないこと</td></tr> </table>	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 20 mg 1日2回	10 mg 1日2回	1回 10 mg 1日2回	10 mg 1日1回	1回 10 mg 1日1回	併用しないこと
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 20 mg 1日2回	10 mg 1日2回										
1回 10 mg 1日2回	10 mg 1日1回										
1回 10 mg 1日1回	併用しないこと										

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

下記の点等を考慮し、用法・用量として本薬 20 mg BID を設定した 21607 試験のグループ D、E 及び F において、HER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する本薬の臨床的有用性が示されたことから（7.R.2 及び 7.R.3 参照）、21607 試験のグループ D、E 及び F の設定に基づき本薬の申請用法・用量を設定した。

- 21607 試験の用量漸増/バックフィルパートにおいて、本薬 20、30、40 mg BID 及び 10～60 mg QD が設定された結果、DLT が 60 mg QD 投与された 1 例（Grade 3 の下痢）、30 mg BID 投与された 2 例（いずれも Grade 3 の下痢）及び 40 mg BID 投与された 3 例（Grade 3 の口内炎、Grade 3 の嘔吐及び Grade 2 の下痢各 1 例）に認められ、1 日投与量 60 mg が MTD と決定されたこと（7.1.1.1 参照）
- 本薬を QD 又は BID 投与した際の pEGFR 低下の変動をシミュレーションした結果、BID 投与によって pEGFR 低下が同用量の QD 投与よりも長く継続したことから、21607 試験の用量拡大パートの用法として 20 mg BID を選択したこと

また、21607 試験では、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性及び安全性は検討されていないことから、現時点では、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用は推奨できないと考える。

以上より、21607 試験のグループ D、E 及び F の設定に基づき、用法・用量を「通常、成人にはセバベルチニブとして 1 回 20 mg を 1 日 2 回食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定し、用法・用量に関連する注意の項において、下記の内容を注意喚起する。

- 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。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.5.2 休薬・減量・中止の目安について

申請者は、本薬の休薬・減量・中止の目安について、以下のように説明している。

21607 試験では、有害事象が発現した際の本薬の休薬・減量・中止基準が規定され、当該基準に従うことにより本薬の臨床的有用性が示されたことから、用法・用量に関連する注意の項において、21607 試験の規定に加えて表 64 に示す変更点及び変更理由を踏まえ、表 65 に示す本薬の休薬・減量・中止基準を設定した。

表 64 本薬の休薬・減量・中止の目安に関する 21607 試験における規定からの変更点及び変更理由

重篤な水疱、水疱形成、剥離性皮膚疾患 (Stevens-Johnson 症候群等を含む)	21607 試験では、Grade を問わず重篤な水疱、水疱形成、剥離性皮膚疾患 (Stevens-Johnson 症候群等を含む) を発現した場合、投与を中止することが規定されていた。 21607 試験で本薬 20 mg を BID 投与された患者において、本薬との因果関係が否定できない重篤な水疱、水疱形成、剥離性皮膚疾患 (Stevens-Johnson 症候群等を含む) の発現は認められなかった。 本薬の臨床試験で認められた皮膚毒性の発現割合及び重症度を考慮すると、皮膚障害は管理可能であり、休薬・減量・中止基準において上記の規定を設定する必要はないと考える。
肝機能検査値異常	21607 試験では、以下の規定が設定されていた。 • ベースライン値が正常範囲内の場合で Grade 2 の AST 増加、ALT 増加又は総ビリルビン増加が発現した場合は、①初回は Grade 1 以下になるまで休薬し、1 段階減量して再開、②再発の場合は投与を中止することとされた。 • ベースライン値を問わず、Grade 3 の AST 増加、ALT 増加又は総ビリルビン増加が発現した場合は、①初回は Grade 1 以下になるまで休薬し、本薬再開が肝毒性リスクを上回ると考えられる場合には 1 段階減量して再開、②再発の場合は投与を中止することとされた。 • ベースライン値を問わず、Grade 4 の AST 増加若しくは ALT 増加が発現した場合又は AST 若しくは ALT が ULN の 3 倍超、かつビリルビンが ULN の 2 倍超の場合は、本薬を中止することとされた。 21607 試験で本薬 20 mg を BID 投与された患者において、本薬との因果関係が否定できない投与中止に至った肝機能異常の再発が 1 例に認められたものの、本薬の臨床試験で認められた肝機能障害は概ね Grade 1 又は 2 であり管理可能であったこと等を考慮すると、休薬・減量・中止基準において上記の規定を設定する必要はないと考える。
眼毒性	21607 試験では、以下の規定が設定されていた。 • Grade 2 の眼毒性が発現した場合は、①初回は完全に消失するまで休薬し、1 段階減量して再開、②再発の場合は投与を中止することとされた。 • Grade 3 及び Grade 4 の眼毒性が発現した場合は、投与を中止することとされた。 21607 試験で本薬 20 mg を BID 投与された患者において、本薬との因果関係が否定できない投与中止及び休薬に至った眼障害 (それぞれ Grade 3 の角膜上皮小嚢胞及び視力低下) が 1 例に認められた。 本薬の臨床試験で認められた眼毒性の発現割合及び重症度を考慮すると、眼障害は管理可能であり、休薬・減量・中止基準において上記の規定を設定する必要はないと考える。
ILD	21607 試験では、Grade を問わず ILD を発現した場合、投与を中止することが規定されていた。 21607 試験で本薬 20 mg を BID 投与された患者において、本薬との因果関係が否定できない Grade 3 の ILD が 1 例に認められ、当該患者では ILD の発現後に疾患進行が確認されたため、本薬が中止された。 本薬を使用する医師は ILD の管理に精通していると考えられることを考慮すると、休薬・減量・中止基準において ILD に係る用量調節基準を設定する必要はないと考える。

QTc 間隔延長、不整脈	21607 試験では、以下の規定が設定されていた。 - Grade 2 の QTc 間隔延長又は不整脈が発現した場合は、①初回は Grade 1 以下になるまで休薬し、同じ用量で再開、②再発の場合は Grade 1 以下になるまで休薬し、治験責任医師の判断により、1 段階減量して再開又は投与を中止することとされた。 - Grade 3 の QTc 間隔延長又は不整脈が発現した場合は、①初回は Grade 1 以下になるまで休薬し、治験責任医師の判断により、1 段階減量して再開又は投与を中止、②再発の場合は投与を中止することとされた。 - Grade 4 の場合は投与を中止することとされた。 21607 試験で本薬 20 mg を BID 投与された患者において、本薬との因果関係が否定できない投与中止に至った QT 間隔延長（Grade 3 の心電図 QT 延長）の再発が 1 例に認められた。 本薬の臨床試験で認められた QTc 間隔延長、不整脈の発現割合及び重症度を考慮すると、休薬・減量・中止基準において上記の規定を設定する必要はないと考える。
血液毒性	21607 試験では、以下の規定が設定されていた。 - Grade 3 の血液毒性が発現した場合は、①初回は Grade 2 以下になるまで休薬し、治験責任医師の判断により、同じ用量又は 1 段階減量して再開、②再発の場合は Grade 2 以下になるまで休薬し、治験責任医師の判断により、1 段階減量して再開又は投与を中止することとされた。 - Grade 4 の血液毒性が発現した場合は、①初回は Grade 2 以下になるまで休薬し、1 段階減量して再開、②再発の場合は投与を中止することとされた。 21607 試験で本薬 20 mg を BID 投与された患者において、本薬との因果関係が否定できない休薬に至った血球減少は貧血 2 例、白血球減少症 1 例及び好中球減少症 1 例に認められ（いずれも Grade 3）、同じ用量で本薬が再開された。 休薬・減量・中止基準では、Grade 3 の血球減少が発現した場合には Grade 1 以下に回復するまで休薬する旨を設定していることから、適切に本薬の用量調節がなされるものとする。
その他の非血液毒性	21607 試験では、以下の規定が設定されていた。 - 持続性かつ許容できない Grade 2 の非血液毒性が発現した場合は、Grade 1 以下になるまで休薬し、治験責任医師の判断により、同じ用量又は 1 段階減量して再開することとされた。 - Grade 3 の非血液毒性が発現した場合は、①初回は Grade 2 以下になるまで休薬し、治験責任医師の判断により、同じ用量又は 1 段階減量して再開、②再発の場合は Grade 2 以下になるまで休薬し、治験責任医師の判断により、1 段階減量して再開又は投与を中止することとされた。 - Grade 4 の場合は投与を中止することとされた。 休薬・減量・中止基準では、製造販売後にはより多くの患者に使用されることを考慮して、Grade 2 及び Grade 3 の事象が発現した場合は、Grade 1 以下に回復するまで休薬する旨を設定していることから、適切に本薬の用量調節がなされるものとする。

表 65 本薬の休薬・減量・中止基準

程度	処置
Grade 2（許容できない又は再発した場合）	- グレード 1 以下に回復するまで休薬する。 - 同じ用量又は 1 段階減量して再開する。
Grade 3	- グレード 1 以下に回復するまで休薬する。 - 初発の場合は、同じ用量又は 1 段階減量して再開する。 - 再発の場合は、1 段階減量して再開する。
Grade 4	投与を中止する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

肝機能障害及び ILD に係る本薬の休薬・減量・中止の目安について、それぞれ下記のように判断した。

肝機能障害：

本薬投与時に注意を要する有害事象であり（7.R.3.5 参照）、21607 試験において、ベースライン値が正常範囲内の場合で Grade 2 の AST 増加、ALT 増加若しくは総ビリルビン増加、又はベースライン値を問わず、Grade 3 の AST 増加、ALT 増加若しくは総ビリルビン増加が発現した場合、本薬を再開時には 1 段階減量する旨が規定されていたことから、当該内容を添付文書等において注意喚起することが適切と判断した。

また、21607 試験において、上記の肝機能検査値異常の再発が認められた場合には本薬を中止する旨が規定されていたものの、発現割合及び重症度等を考慮して、休薬・減量・中止基準において上記の規定を設定しない旨の申請者の説明は理解可能と考える。

ILD：

本薬投与時に注意を要する有害事象であり（7.R.3.8 参照）、21607 試験において、重篤な ILD 等が認められていること、21607 試験では ILD 発現時には Grade にかかわらず本薬を中止することが規定されていたこと、本薬を休薬後、再開した際の安全性は検討されていないこと等を考慮すると、ILD が認められた場合には、Grade にかかわらず本薬を中止する旨を添付文書等において注意喚起することが適切と判断した。

また、上記以外の有害事象に係る内容については、上記以外の副作用に係る用量調節の目安に含めることが適切と判断した。

以上より、用法・用量に関連する注意の項における本薬の休薬・減量・中止の目安について、下記のように整備した上で、設定することが適切と判断した。

- 副作用が発現した場合は、以下の基準を参考に、本薬を休薬、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	10 mg 1 日 2 回
2 段階減量	10 mg 1 日 1 回
中止	10 mg 1 日 1 回で忍容不能な場合、投与を中止する。

本薬の休薬、減量又は中止基準の目安

副作用	程度 ^{注)}	処置
肝機能障害	Grade 2	初回の場合は Grade 1 以下になるまで休薬し、1 段階減量して再開できる。
	Grade 3	初回の場合は Grade 1 以下になるまで休薬し、1 段階減量して再開できる。
	Grade 4 又は ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍以上かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上	投与を中止する。
ILD	全ての Grade	投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade 2 (許容できない又は再発の場合)	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。同じ用量又は 1 段階減量して再開できる。
	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。初発の場合は、同じ用量又は 1 段階減量して再開できる。再発の場合は、1 段階減量して再開できる。
	Grade 4	投与を中止する。

注) Grade は NCI-CTCAE ver.5.0 に準じる。

7.R.6 RMP (案) について

本薬は、「医薬品リスク管理計画指針について」（平成 24 年 4 月 11 日付け薬食安発 0411 第 1 号及び薬食審査発 0411 第 2 号）及び「医薬品リスク管理計画の策定及び公表について」（令和 4 年 3 月 18 日付け薬生薬審発 0318 第 2 号及び薬生安発 0318 第 1 号）に基づき、RMP が策定される。

機構は、「5.5 生殖発生毒性試験」、「6.R.3 CYP3A 阻害剤及び CYP3A 誘導剤との薬物動態学的相互作用について」、「7.R.2 有効性について」、「7.R.3 安全性について」及び「7.R.4 臨床的位置付

け及び効能・効果について」の項における検討等を踏まえ、本申請に係る本薬の RMP（案）において、表 66 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定することが適切と判断した。

表 66 RMP（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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 - 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	なし
有効性に関する検討事項		
- 化学療法歴のない <i>HER2</i> (<i>ERBB2</i>) 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 <i>HER2</i> (<i>ERBB2</i>) 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		

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の検討事項について、以下のように説明している。

① 追加の医薬品安全性監視活動について

本薬の安全性情報等に基づき、現時点では製造販売後に明らかにすべき安全性上の懸念事項はないと考えることから、市販直後調査及び通常的安全性監視活動を行うことで情報を収集し、新たな懸念事項が認められた場合には、追加の医薬品安全性監視活動の実施要否を検討する。

② 有効性に関する調査・試験について

HER2 (*ERBB2*) 遺伝子のエクソン 20 挿入変異又は TKD 点変異を有する患者における本薬の有効性について、実施中の、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 患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を白金系抗悪性腫瘍剤及びペムブロリズマブの併用投与と比較することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験（22615 試験）の結果が得られた際には、追加の情報が得られると考える。

また、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 患者における本薬の有効性について、21607 試験のグループ F に組み入れられた患者は 2 例であり、当該患者における有効性の情報が十分にあるとは言えないことから、[]と共同で計画中の製造販売後データベース調査を RMP の「有効性に関する調査・試験」に設定する。本調査の実施計画の骨子案は表 67 のとおりである。

表 67 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	<i>HER2</i> (<i>ERBB2</i>) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象として、本薬の使用実態下における有効性及び <i>HER2</i> (<i>ERBB2</i>) 遺伝子変異に関する情報収集を行い、探索的かつ記述的に評価・検討する。
調査方法	[]を用いたデータベース調査
対象患者	[]
実施予定期間	[]
データ期間	[]
予定症例数	[]
主な調査項目	[]

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

① 追加の医薬品安全性監視活動について

本薬投与時に特に注意を要する有害事象（7.R.3 参照）のうち、膵炎については、本薬の臨床試験において本薬との因果関係が否定できない重篤な膵炎（膵酵素増加を含む）を発現した患者は1例であり、現時点で本薬投与との関連について明確に結論付けることは困難であるものの、21607 試験のグループ D、E 及び F において、膵酵素増加が一定の発現割合で認められていることから、膵炎の発現リスクを検討することを目的とした製造販売後調査を実施することが適切と判断した。

また、腎機能障害については、本薬の臨床試験において本薬との因果関係が否定できない重篤な腎機能障害を発現した患者が複数例認められたものの、下痢又は嘔吐による脱水の影響も考えられたことから、通常の医薬品安全性監視活動において下痢や嘔吐による脱水との関連も含めて情報収集をすることが適切と判断した。

さらに、下痢、肝機能障害、ILD、心機能障害（左室機能不全等）については、HER2 に対する阻害作用を有する既承認の TKI 等における既知のリスクであり、通常の医薬品安全性監視活動において情報収集をすることで差支えないと判断した。

② 有効性に関する調査・試験について

「7.R.2 有効性について」及び「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討を踏まえ、承認審査時までに得られている化学療法歴のない HER2 (ERBB2) 遺伝子の TKD 以外に変異を有する患者における本薬の有効性に関する情報は極めて限定的であること等から、RMP において有効性に関する検討事項を設定し、「有効性に関する調査・試験」を実施する必要があると判断した。

申請者が計画中の製造販売後データベース調査は、未治療の HER2 (ERBB2) 遺伝子の TKD 以外に変異を有する患者における有効性を検討することを目的に計画されていないことから、当該患者における有効性の判断基準を設定した使用成績調査等を計画する必要があると判断した。

また、実施中の国際共同第Ⅲ相試験（22615 試験）について、RMP における「有効性に関する調査・試験」に設定し、当該臨床試験から得られた情報を医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.3 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」及び「7.2 参考資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

7.3.1 国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験（21607 試験）

7.3.1.1 用量漸増/バックフィルパート

7.3.1.1.1 BID 群

有害事象は、①20 mg 群、②30 mg 群及び③40 mg 群で全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、①23/24 例（95.8%）、②9/10 例（90.0%）、③全例に認められた。

いずれかの群で発現割合が 40%以上に認められた有害事象は、表 68 のとおりであった。

表 68 いずれかの群で発現割合が 40%以上に認められた有害事象

SOC PT (MedDRA ver.28.0)	例数 (%)					
	20 mg 群 24 例		30 mg 群 10 例		40 mg 群 5 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	24 (100)	14 (58.3)	10 (100)	6 (60.0)	5 (100)	3 (60.0)
血液及びリンパ系障害						
貧血	2 (8.3)	0	4 (40.0)	1 (10.0)	1 (20.0)	0
胃腸障害						
下痢	21 (87.5)	4 (16.7)	10 (100)	5 (50.0)	5 (100)	1 (20.0)
悪心	7 (29.2)	0	4 (40.0)	0	0	0
口内炎	6 (25.0)	0	3 (30.0)	0	2 (40.0)	1 (20.0)
便秘	1 (4.2)	0	4 (40.0)	0	0	0
臨床検査						
体重減少	3 (12.5)	0	2 (20.0)	0	2 (40.0)	0
代謝及び栄養障害						
食欲減退	5 (20.8)	0	4 (40.0)	0	1 (20.0)	0
低カリウム血症	7 (29.2)	2 (8.3)	4 (40.0)	2 (20.0)	4 (80.0)	2 (40.0)
低マグネシウム血症	2 (8.3)	0	5 (50.0)	0	3 (60.0)	0
低ナトリウム血症	4 (16.7)	0	1 (10.0)	1 (10.0)	3 (60.0)	1 (20.0)
皮膚および皮下組織障害						
皮膚乾燥	8 (33.3)	0	5 (50.0)	0	0	0
掻痒皮膚炎	8 (33.3)	0	4 (40.0)	0	1 (20.0)	0
発疹	4 (16.7)	0	4 (40.0)	0	2 (40.0)	0

重篤な有害事象は、①9/24 例 (37.5%)、②6/10 例 (60.0%)、③2/5 例 (40%) に認められた。1 例以上に認められた重篤な有害事象は、①胸水、嘔吐、疾患進行、痙攣発作、関節痛及び呼吸不全各 1 例 (4.2%)、②肺炎及び嘔吐各 1 例 (10.0%) 並びに痙攣発作 2 例 (20.0%)、③呼吸困難、嘔吐、呼吸不全、肺臓炎各 1 例 (20.0%) であり、うち③40 mg 群で認められた嘔吐は本薬との因果関係が否定されなかった。

いずれの群においても本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.1.1.2 QD 群

有害事象は、①10 mg 群、②20 mg 群、③40 mg (LSF) 群、④40 mg (TAB) 群及び⑤60 mg 群で全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、①3/4 例 (75.0%)、②5/6 例 (83.3%)、③8/9 例 (88.9%)、④12/14 (85.7%)、⑤4/5 例 (80.0%) に認められた。

いずれかの群で 40%以上に認められた有害事象は、表 69 のとおりであった。

表 69 いずれかの群で発現割合が 40%以上に認められた有害事象

SOC PT (MedDRA ver.28.0)	例数 (%)									
	10 mg 群 4 例		20 mg 群 6 例		40 mg 群 9 例		40 mg 群 14 例		60 mg 群 5 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	4 (100)	1 (25.0)	6 (100)	5 (83.3)	9 (100)	8 (88.9)	14 (100)	5 (35.7)	5 (100)	4 (80.0)
胃腸障害										
下痢	0	0	2 (33.3)	0	8 (88.9)	2 (22.2)	11 (78.6)	1 (7.1)	4 (80.0)	2 (40.0)
悪心	1 (25.0)	0	2 (33.3)	0	4 (44.4)	0	3 (21.4)	0	0	0
嘔吐	2 (50.0)	0	0	0	2 (22.2)	1 (11.1)	3 (21.4)	0	2 (40.0)	0
口内炎	0	0	0	0	1 (11.1)	0	2 (14.3)	0	2 (40.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態										
疲労	0	0	0	0	3 (33.3)	0	2 (14.3)	0	3 (60.0)	0
感染症および寄生虫症										
爪囲炎	0	0	1 (16.7)	0	5 (55.6)	0	6 (42.9)	0	1 (20.0)	0
代謝および栄養障害										
食欲減退	2 (50.0)	0	1 (16.7)	0	4 (44.4)	0	2 (14.3)	0	2 (40.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害										
胸水	0	0	1 (16.7)	0	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	2 (40.0)	1 (20.0)
皮膚および皮下組織障害										
皮膚乾燥	0	0	1 (16.7)	0	3 (33.3)	0	3 (21.4)	0	3 (60.0)	0
ざ瘡様皮膚炎	0	0	0	0	2 (22.2)	0	2 (14.3)	0	2 (40.0)	0
そう痒症	0	0	1 (16.7)	0	5 (55.6)	0	2 (14.3)	0	0	0

重篤な有害事象は、①1/4 例 (25.0%)、②5/6 例 (83.3%)、③7/9 例 (77.8%)、④4/14 例 (28.6%)、⑤4/5 例 (80.0%) に認められた。20%以上かつ 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、②肺炎及び疾患進行各 2 例 (33.3%)、③肺炎及び呼吸困難各 2 例 (22.2%)、⑤胸水 2 例 (80.0%) であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象は④40 mg (TAB) 群で 1/14 例 (7.1%) に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は肺臓炎 1 例 (7.1%) であり、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.1.2 用量拡大パート及び投与拡張パート (グループ D、E 及び F)

有害事象は、①グループ D、②グループ E、③グループ F で全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は②グループ E で全例、①グループ D で 78/81 例 (96.3%)、③グループ F で 71/73 例 (97.3%) に認められた (一定以上の発現が認められた有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は「7.R.3.1 安全性プロファイル等について」参照)。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の *HER2 (ERBB2)* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。本薬は *HER2 (ERBB2)* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考え。また機構は、本薬の臨床的位置付け及び効能・効果、並びに製造販売後の検討事項については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 8 年 7 月 16 日

申請品目

[販 売 名] ヒアニューオ錠 10 mg
[一 般 名] セバベルチニブ水和物
[申 請 者] バイエル薬品株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 8 月 15 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、以下の点等を考慮すると、*HER2 (ERBB2)* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした 21607 試験のコホート D、E 及び F の結果に基づき、*HER2 (ERBB2)* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

- 21607 試験のグループ F において、BICR 判定による奏効率の 95%CI の下限値は、閾値奏効率を上回ったこと
- 21607 試験のグループ D 及び E について、用量漸増/バックフィルパート又は用量拡大パートの結果が判明した後に試験の成功基準が規定されたものの、下記の点も考慮すると、化学療法歴のある *HER2 (ERBB2)* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する本薬の有効性も期待できると考えること
 - 治験実施計画書第 ■ 版の改訂前後に組み入れられた患者集団における奏効率の結果を踏まえると、当該試験計画の変更がグループ D 及び E の有効性評価に及ぼす影響はなかったと考えること
 - グループ D の対象患者と同様の、化学療法歴のある *HER2 (ERBB2)* 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、T-DXd の有効性及び安全性を検討することを目的とした国際共同第 II 相試験における T-DXd 5.4 mg/kg 投与の奏効率 [95%CI] (%) は 49.0 [39.0, 59.1] と報告されており (J Clin Oncol 2023; 41: 4852-63)、グループ D で認められた奏効率の点推定値の下限は T-DXd の奏効率の点推定値より高かったこと

専門協議において、以上の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- 化学療法歴のない **HER2 (ERBB2)** 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する本薬の有効性について、非対照試験として実施された 21607 試験のグループ F の奏効率の結果に基づき評価することには限界があり、現時点において、化学療法歴のない患者に対して本薬の有効性が示されたと判断することは困難と考える。化学療法歴のない患者を本薬の投与対象に含めることが可能と判断する場合には、実施中の、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 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (22615 試験)⁶⁹⁾ において有効性が検証される必要がある。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

HER2 (ERBB2) 遺伝子のエクソン 20 挿入変異は、NSCLC 細胞の増殖の本体 (oncogenic driver) であること、エクソン 20 挿入変異以外の **HER2 (ERBB2)** 遺伝子変異については、**HER2 (ERBB2)** 遺伝子のエクソン 20 挿入変異と比較して NSCLC 細胞の増殖に対する寄与の差異に不明な点があるものの、**HER2** シグナル伝達経路を恒常的に活性化すると考えられており、非臨床試験において当該変異を有する細胞株に対して本薬の増殖抑制作用が認められたことを考慮すると、21607 試験のグループ F で得られた奏効率の結果等から、本薬の一定の有効性は示されたと判断した。また、製造販売後には、実施中の国際共同第Ⅲ相試験 (22615 試験) において本薬の有効性を確認する必要があると判断した。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、22615 試験の結果が判明した場合には、得られた結果に基づく対応の必要性を検討し、対応が必要な際に遅滞なく対応するとともに、医療現場へ適切に情報提供するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、**HER2 (ERBB2)** 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、重度の下痢、肝機能障害、腎機能障害、肺炎、ILD 及び心機能障害であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項について、それぞれ以下のように設定することが適切と判断した。

<効能・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

⁶⁹⁾ 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 患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を白金系抗悪性腫瘍剤及びペムブロリズマブの併用投与と比較することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験 (JRCT2031240248)

＜効能・効果に関連する注意＞

- 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、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応疾患の患者の選択を行うこと。
- 本薬の術前・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。
- 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。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について、それぞれ以下のように設定することが適切と判断した。

＜用法・用量＞

通常、成人にはセバベルチニブとして1回20 mg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。

＜用法・用量に関連する注意＞

- 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。
- 副作用が発現した場合は、以下の基準を参考に、本薬を休薬、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	10 mg 1日2回
2段階減量	10 mg 1日1回
中止	10 mg 1日1回で忍容不能な場合、投与を中止する。

本薬の休薬、減量又は中止基準の目安

副作用	程度 ^{注)}	処置
肝機能障害	ベースライン値が正常範囲内の場合で Grade 2 の AST 増加、ALT 増加又は総ビリルビン増加	初回の場合は Grade 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、Grade 3 の AST 増加、ALT 増加又は総ビリルビン増加	初回の場合は Grade 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、Grade 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。
ILD	全ての Grade	投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade 2（許容できない又は再発の場合）	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。同じ用量又は 1 段階減量して再開できる。
	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。初発の場合は、同じ用量又は 1 段階減量して再開できる。再発の場合は、1 段階減量して再開できる。
	Grade 4	投与を中止する。

注) Grade は NCI-CTCAE ver.5.0 に準じる。

- 強い CYP3A 阻害作用を有する薬剤と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、本薬を減量、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 10 mg 1 日 1 回の場合は、併用しないこと。

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 20 mg 1 日 2 回	10 mg 1 日 2 回
1 回 10 mg 1 日 2 回	10 mg 1 日 1 回
1 回 10 mg 1 日 1 回	併用しないこと

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.5 RMP（案）及び製造販売後の検討事項について

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 RMP（案）について」の項における検討の結果、本申請に係る本薬の RMP（案）において、表 70 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定することが適切と判断した。

表 70 RMP（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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 - 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	なし
有効性に関する検討事項		
- 化学療法歴のない <i>HER2</i> (<i>ERBB2</i>) 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 <i>HER2</i> (<i>ERBB2</i>) 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		

また、機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項に示す検討において、本薬投与による膵炎の発現リスクを検討することを目的とした製造販売後調査を実施することが適切と判断したところ、申請者より、以下の理由から、膵炎の発現リスクを検討することを目的とした製造販売後調査を承認取得後直ちには実施せず、まずは実施中の 22615 試験に基づき膵炎の発現リスクを検討する旨が説明された。

- 22615 試験は無作為化比較試験であること
- 22615 試験の主要解析は 20 年 第 四半期を予定しており、使用成績調査を実施するよりも早期に結果が得られる見込みであること

機構は、実施中の 22615 試験の結果が得られた時点で膵炎と本薬投与との関連を改めて検討することとし、当該検討においてもなお本薬投与による膵炎の発現リスクについて結論付けられない場合には、製造販売後調査等の実施を検討することを前提に、申請者の説明を了承した。

さらに、機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項に示す検討において、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を検討することを目的とした使用成績調査等を計画する必要があると判断したところ、申請者より、本申請で提出された国際共同第 I / II 相試験（21607 試験）に新たなコホートを追加して、当該患者における本薬の有効性及び安全性を検討する旨が説明された。

機構は、申請者の説明を了承した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員に支持された。

機構は、上記の議論を踏まえ、本申請に係る本薬の RMP（案）において、表 71 及び表 72 に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 71 RMP（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験
及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
- 市販直後調査 - 化学療法歴のない <i>HER2 (ERBB2)</i> 遺伝子の TKD 変異を有する切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（22615 試験）	<i>HER2 (ERBB2)</i> 遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験（21607 試験）の TKD 以外の <i>HER2 (ERBB2)</i> 遺伝子変異を有する患者を対象とした追加コホート - 化学療法歴のない <i>HER2 (ERBB2)</i> 遺伝子の TKD 変異を有する切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（22615 試験）	- 市販直後調査による情報提供 - 医療従事者向け資材の作成及び提供 - 患者向け資材の作成及び提供

表 72 臨床試験（21607 試験の追加コホート）の骨子（案）

目 的	<i>HER2 (ERBB2)</i> 遺伝子の TKD 以外に変異を有する切除不能な進行又は再発の NSCLC 患者における本薬の有効性及び安全性を評価する。
対象患者	<i>HER2 (ERBB2)</i> 遺伝子の TKD 以外に変異を有する切除不能な進行又は再発の NSCLC 患者
主要評価項目	奏効率
解析方法	
主要評価項目の達成基準	
登録予定症例数	化学療法歴のない患者を少なくとも 15 例

2. 審査報告（1）の修正事項

審査報告（2）作成時に、審査報告（1）を以下のとおり修正したが、本修正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

項	行	修正前		修正後	
57	表 47 (22615 試験、80 歳女性)	MedDRA PT (MedDRA ver28.1) : <u>膝炎</u> Grade : <u>2</u> 発現時期 (日) : <u>不明</u> 本薬の処置 : <u>休薬</u>		MedDRA PT (MedDRA ver28.1) : <u>アミラーゼ増加</u> Grade : <u>3</u> 発現時期 (日) : <u>20</u> 本薬の処置 : <u>減量</u>	
67 - 68	表 63 (エクソン 20 挿入変異)	本薬の投与対象として推奨される <i>HER2 (ERBB2)</i> 遺伝子変異	「オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム」にて検出可能な <i>HER2 (ERBB2)</i> 遺伝子変異	本薬の投与対象として推奨される <i>HER2 (ERBB2)</i> 遺伝子変異	「オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム」にて検出可能な <i>HER2 (ERBB2)</i> 遺伝子変異
		E770_A771insGIRD	E770_A771insGIRD	E770_A771insGIRD	E770_A771insGIRD
		E770_A771insAYVM	E770_A771insAYVM	— (削除)	— (削除)
		A771_Y772insYMMA	A771_Y772insYMMA	A771_Y772insYMMA (<u>Y772_V773insMMAY</u>)	A771_Y772insYMMA (<u>Y772_V773insMMAY</u>)
		Y772_A775dup (A771_Y772insYVMA)	Y772_A775du (A771_Y772insYVMA)	Y772_A775dup (A771_Y772insYVMA, <u>E770_A771insAYVM</u>)	Y772_A775dup (A771_Y772insYVMA, <u>E770_A771insAYVM</u>)
		Y772_V773insMMAY	—	— (削除)	— (削除)
		Y772_V773insVMAA	Y772_V773insVMAA	Y772_V773insVMAA (<u>A775_G776insAVMA</u>)	Y772_V773insVMAA (<u>A775_G776insAVMA</u>)
		Y772_V773insVMAT	Y772_V773insVMAT	Y772_V773insVMAT (<u>A775_G776insTVMA</u>)	Y772_V773insVMAT (<u>A775_G776insTVMA</u>)
		Y772_V773insVMAV	Y772_V773insVMAV	Y772_V773insVMAV (<u>A775_G776insVVMA</u>)	Y772_V773insVMAV (<u>A775_G776insVVMA</u>)
		M774dup	—	— (削除)	— (削除)
		V773_M774insM	V773_M774insM		
		V773_M774insMAYL	V773_M774insMAYL		
		V773_M774insWTYV	—		
		M774_A775insAV	M774_A775insAV		
		A775_G776insC	A775_G776insC		
		A775_G776insAVMA	—		
		A775_G776insSVMA	A775_G776insSVMA		
		A775_G776insTVMA	—		

		A775_G776insV	A775_G776insV	V773_M774insM (<u>M774dup</u>)	V773_M774insM (<u>M774dup</u>)
		A775_G776insVAG	A775_G776insVAG	V773_M774insMAYL	V773_M774insMAYL
		A775_G776insVVMA	—	V773_M774insWTYV	—
		A775_G776insYVMS	A775_G776insYVMS	M774_A775insAV	M774_A775insAV
		G776delinsAVGC	G776delinsAVGC	A775_G776insC	A775_G776insC
		G776delinsLC	G776delinsLC	— (削除)	— (削除)
		G776delinsVC	G776delinsVC	A775_G776insSVMA (<u>Y772 V773insVMAS</u>)	A775_G776insSVMA
		G776delinsSV	—	— (削除)	— (削除)
		G776delinsVV	G776delinsVV	A775_G776insV	A775_G776insV
		G776delinsLC	G776delinsLC	A775_G776insVAG	A775_G776insVAG
		G776_V777delinsAVCV	—	— (削除)	— (削除)
		G776_V777delinsAVGC	—	A775_G776insYVMS	A775_G776insYVMS
		G776_V777insL	G776_V777insL	G776delinsAVGC	G776delinsAVGC
		G776_V777delinsSVA	G776_V777delinsSVA	G776delinsLC	G776delinsLC
		G776_V777delinsVCD	—	G776delinsVC	G776delinsVC
		G776_V777insVGC	G776_V777insVGC	G776delinsSV	—
		G776_V777insVGS	G776_V777insVGS	G776delinsVV	G776delinsVV
		V777_G778insC	V777_G778insC	G776delinsLC	G776delinsLC
		V777_G778insG	V777_G778insG	G776delinsVC	G776delinsVC
		V777_G778insCG	V777_G778insCG	G776delinsSV	—
		V777_G778insE	—	G776delinsVV	G776delinsVV
		V777_G778insGLP	V777_G778insGLP	G776delinsLC	G776delinsLC
		G778_P780dup (V777_G778insGSP)	G778_P780dup (V777_G778insGSP)	G776_V777delinsAVCV	—
		V777_G778insV	—	G776_V777delinsAVGC	—
		G778_S779insCPG (V777_G778insGCP)	G778_S779insCPG (V777_G778insGCP)	G776_V777insL	G776_V777insL
		G778_S779insLPS	G778_S779insLPS	G776_V777delinsSVA	G776_V777delinsSVA
				G776_V777delinsVCD	—
				G776_V777insVGC	G776_V777insVGC
				G776_V777insVGS	G776_V777insVGS
				V777_G778insC	V777_G778insC
				V777_G778insG (<u>G778_S779insG</u>)	V777_G778insG (<u>G778_S779insG</u>)
				V777_G778insCG	V777_G778insCG
				V777_G778insE	—
				V777_G778insGLP	V777_G778insGLP
				G778_P780dup (V777_G778insGSP)	G778_P780dup (V777_G778insGSP)
				V777_G778insV (<u>G776_V777insV</u>)	V777_G778insV (<u>G776_V777insV</u>)
				G778_S779insCPG (V777_G778insGCP)	G778_S779insCPG (V777_G778insGCP)
				— (削除)	— (削除)
				G778_S779insLPS	G778_S779insLPS

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、以下の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。また、本品目は希少疾病用医薬品に指定されていることから再審査期間は 10 年と判断する。

[効能・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

[用法・用量]

通常、成人にはセバベルチニブとして1回20 mg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。

[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。

[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。

[禁忌]

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する注意]

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、「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、適応疾患の患者の選択を行うこと。
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。
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。

[用法・用量に関連する注意]

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。
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10 mg 1日2回
2段階減量	1回10 mg 1日1回
中止	1回10 mg 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。

副作用	程度※	処置
上記以外の副作用	グレード2（許容できない又は再発した場合）	グレード1以下に回復するまで休薬する。同じ用量又は1段階減量して再開できる。
	グレード3	グレード1以下に回復するまで休薬する。初発の場合は、同じ用量又は1段階減量して再開できる。再発の場合は、1段階減量して再開できる。
	グレード4	投与を中止する。

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

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 10 mg 1日1回の場合は、併用しないこと。

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 20 mg 1日2回	1回 10 mg 1日2回
1回 10 mg 1日2回	1回 10 mg 1日1回
1回 10 mg 1日1回	併用しないこと

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADC	antibody-drug conjugate	抗体薬物複合体
AKT	protein kinase B	プロテインキナーゼ B
ALP	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC	area under concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-7h}	AUC from time 0 to 7hours	投与 0 時間後から 7 時間後までの AUC
AUC _{0-12h}	AUC from time 0 to 12hours	投与 0 時間後から 12 時間後までの AUC
AUC _{0-24h}	AUC from time 0 to 24hours	投与 0 時間後から 24 時間後までの AUC
AUC _{0-inf}	AUC from time 0 to infinity	投与 0 時間後から無限大時間までの AUC
AUC _{ss}	AUC at steady state	定常状態における AUC
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BICR	blind independent central review	盲検下独立中央審査
BID	bis in die	1 日 2 回
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
CHO 細胞株	chinese hamster ovary cell line	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株
CI	confidence interval	信頼区間
CL	clearance	クリアランス
C _{max}	maximum (plasma) concentration	最高（血漿中）濃度
COX	cyclooxygenase	シクロオキシゲナーゼ
CPP	critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	critical quality attribute	重要品質特性
CR	complete response	完全奏効
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
¹⁴ C 標識体		¹⁴ C 標識したセバベルチニブ
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DMSO	dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
ECD	extracellular domain	細胞外ドメイン
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor	上皮成長因子受容体
ERK	Extracellular signal-regulated kinase	細胞外シグナル調節キナーゼ
ESMO	European Society for Medical Oncology	
ESMO ガイド ライン	Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up	
ERBB2	erb-b2 receptor tyrosine kinase 2	
F	absolute bioavailability	絶対的バイオアベイラビリティ
γ-GTP	γ-glutamyl transpeptidase	γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2	ヒト上皮増殖因子受容体 2 型
hERG	human ether-a-go-go-related gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
HLT	high level term	高位語

HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
5-HT	5-hydroxytryptamine	5-ヒドロキシトリプタミン
IC ₅₀	concentration that results in 50% inhibition	50%阻害濃度
ICD	intracellular domain	細胞内ドメイン
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICH Q1E ガイドライン		「安定性データの評価に関するガイドラインについて」(平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号)
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IR	infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
JMD	juxtamembrane domain	膜近傍ドメイン
K _i	inhibition constant	阻害定数
LC-MS/MS	liquid chromatography/tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LOX	lipoxygenase	リポキシゲナーゼ
LSF	liquid service formulation	経口液剤
MATE	multidrug and toxin extrusion	多剤排出輸送体
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MEK	mitogen-activated protein kinase kinase	分裂促進因子活性化タンパクキナーゼ
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MRP	multidrug resistance-associated protein	多剤耐性関連タンパク
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
MS	mass spectrum	質量スペクトル
NA	no assessment	評価非該当
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Small Cell Lung Cancer	
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	
NCI-PDQ	National Cancer Institute Physician Data Query	
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NE	not evaluable	評価不能
NGS	next-generation sequencing	次世代シーケンシング
NMR	nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオントランスポーター
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OS	overall survival	全生存期間
P _{app A→B}	apical-to-basolateral permeability coefficient	頂端膜側から基底膜側への見かけの透過係数
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PD	progressive disease	進行

PD-1	programmed cell death-1	プログラム細胞死-1
PD-L1	programmed cell death-ligand-1	プログラム細胞死-リガンド 1
PEG	polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
pEGFR	phosphorylated epidermal growth factor receptor	リン酸化上皮成長因子受容体
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PT	preferred term	基本語
PTP	press through packaging	
QD	quaque die	1 日 1 回
QOL	quality of life	生活の質
QT	QT interval	QT 間隔
QTc	QT interval corrected	補正した QT 間隔
QTcF	Fridericia-corrected QT interval	Fridericia 法により補正した QT 間隔
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
RMP	risk management plan	医薬品リスク管理計画
SD	stable disease	安定
SMQ	standardised MedDRA Query	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
TAB	tablet	錠剤
T-DXd	trastuzumab deruxtecan (genetical recombination)	トラスツズマブ デルクステカン (遺伝子組換え)
TKD	tyrosine kinase domain	チロシンキナーゼドメイン
TKI	tyrosine kinase inhibitor	チロシンキナーゼ阻害薬
t_{max}	time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
TMD	transmembrane domain	膜貫通ドメイン
TR-FRET	time-resolved fluorescence-resonance energy transfer	時間分解蛍光共鳴エネルギー移動
UV-A	ultraviolet A	紫外線 A 波
UV-VIS	ultraviolet-visible spectrum	紫外可視吸収スペクトル
アムロジピン		アムロジピンベシル酸塩
承認申請		製造販売承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン		肺癌診療ガイドライン 日本肺癌学会編
ツカチニブ		ツカチニブ エタノール付加物
ペムブロリズマブ		ペムブロリズマブ (遺伝子組換え)
本薬		セバベルチニブ