ヒアニュオ錠10mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はバイエル薬品株式会社にあります．当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません．

バイエル薬品株式会社

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯の目次

1.5.1　起原又は発見の経緯 2
1.5.2　開発の経緯 2
1.5.2.1　品質の概要 2
1.5.2.2　非臨床試験の概要 3
1.5.2.3　臨床試験の概要 4
1.5.2.3.1　国際共同試験 4
1.5.2.3.2　国外第I相試験 5
1.5.3　規制当局からの助言 6
1.5.4　医薬品製造販売申請 6
1.5.4.1　その他の効能・効果に関する臨床開発状況 7

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

セバベルチニブ〔sevabertinib（INN）、セバベルチニブ水和物（JAN）、以下 BAY 2927088〕は、以下に示す構造の化合物（図 1.5-1）であり、経口投与可能で可逆的かつ高い選択性を有するヒト上皮成長因子受容体 2（HER2）及び上皮成長因子受容体（EGFR）チロシンキナーゼ（TKI）に対する阻害薬である。BAY 2927088 は、*HER2* 遺伝子エクソン 20 挿入（ex20ins）変異及び *HER2* 遺伝子の点突然変異、更に、*EGFR* 遺伝子 ex20ins 変異及び古典的 *EGFR* 遺伝子変異〔*EGFR* 遺伝子エクソン 19 欠失（ex19del）変異及び *EGFR* L858R 変異〕に対して強い阻害作用を示す。

非臨床試験において、*HER2* 遺伝子変異陽性がん細胞に対する BAY 2927088 の細胞増殖阻害作用及び抗腫瘍効果が確認されたことから *HER2* 遺伝子変異陽性の進行非小細胞肺癌（NSCLC）患者の治療法として臨床開発が開始された。

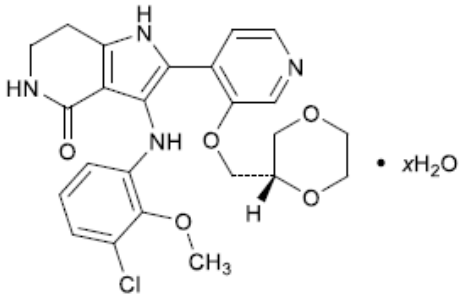


図 1.5-1　セバベルチニブ水和物の構造式

1.5.2 開発の経緯

BAY 2927088 の臨床開発は 2021 年より開始された。BAY 2927088 の開発の経緯を、図 1.5-2 に示す。

1.5.2.1 品質の概要

参考項目：2.3.S、2.3.P

原薬に関して、化学構造の確認及び物理的化学的性質の評価を行い、製造方法、規格及び試験方法、安定性等の検討を行った。製剤に関して、製剤設計、製造工程、規格及び試験方法、安定性等の検討を行った。原薬の安定性について、長期保存試験、加速試験及び苛酷試験を実施した。長期保存試験及び加速試験結果に基づき、室温保存におけるリテスト期間を ■ ヵ月と設定した。なお、現在実施している長期保存試験を ■ ヵ月まで継続する予定である。

市販予定製剤は、一錠中にセバベルチニブとして 10mg を含有する赤褐色円形のフィルムコーティング錠であり、製造には一部連続生産を用いる。製剤の安定性について、長期保存試験、加速試験及び苛酷試験を実施した。6 ヵ月間の加速試験で明確な品質の変化を示さず、18 ヵ月間の長期保存試験においても経時的な変動が認められなかったことから、最終包装品［56 錠（28 錠（ポリ塩化ビニル/ポリ塩化ビニリデンフィルム及びアルミニウム箔からなる PTP シート）×2）］

の室温保存における貯蔵方法及び有効期間を「気密容器、18ヵ月」と設定した。現在実施している長期保存試験を最長で■ヵ月まで継続する予定である。

1.5.2.2 非臨床試験の概要

参考項目：2.4

BAY 2927088 の薬理学的、薬物動態学的及び毒性学的特性を明らかにするために、非臨床試験を実施し、抗悪性腫瘍薬としての臨床開発及び製造販売承認のための情報を得た。

薬理学的特性を、*in vitro* 及び *in vivo* 試験で評価した。一連の効力を裏付ける試験成績から、BAY 2927088 は *HER2* 遺伝子 ex20ins 変異、*HER2* 遺伝子の点突然変異、*EGFR* 遺伝子 ex20ins 変異、古典的 *EGFR* 遺伝子変異及び *EGFR* 獲得耐性遺伝子変異である *EGFR* C797S 変異に対して、標的キナーゼを阻害することで細胞増殖を抑制し、抗腫瘍効果を示すことが示唆された。また、共有結合型 HER2 阻害薬に対する耐性変異である *HER2* C805S 変異が *HER2* 遺伝子 ex20ins 変異又は *HER2* 遺伝子の点変異と共存するがん細胞に対しても、細胞増殖阻害作用が認められた。更に、BAY 2927088 は *EGFR* 遺伝子野生型と比べると *HER2* 遺伝子変異に対して選択性を示し、非選択性 EGFR TKI 阻害薬で一般的に認められるオンターゲット作用に関連した副作用のリスクを低減する可能性が示唆された。

副次的薬理試験に関して、BAY 2927088 のオフターゲット作用、キナーゼに対する特異性及び心筋イオンチャネルに及ぼす影響を評価した。これらの結果から、試験 21607 において BAY 2927088 20mg を 1 日 2 回投与（BID）した患者で確認された最高血漿中濃度において、BAY 2927088 は選択性を示すと考えられた。

安全性薬理試験において、BAY 2927088 をラット又はイヌに単回経口投与後、心血管系機能、呼吸器系機能及び中枢神経系機能に対して生理学的に問題となる急性の影響は認められなかった。ラットの 4 週間反復投与毒性試験では、投与 2 日目まで中枢神経系機能及び呼吸器系機能への影響は認められなかった。ヒトにおける QT 間隔延長リスクを検討した安全性薬理試験において、BAY 2927088 は hERG チャネルを阻害し、イヌを用いた単回経口投与試験では 15mg/kg の投与量で、媒体投与群と比較して有意な QTc 間隔の延長が認められた。QTc 間隔の延長については、BAY 2927088 20mg を患者に 1 日 2 回投与後の血漿中濃度以上で認められる可能性があるため、臨床でのモニタリングが推奨される。

非臨床薬物動態試験では、BAY 2927088 を動物に単回静脈内及び経口投与したときの *in vivo* における薬物動態特性を明らかとし、*in vitro* においては、代謝に寄与するヒトチトクローム P450（CYP）分子種を同定し、未変化体及びヒト血漿中主代謝物 M1（脱水素代謝物）の血漿タンパク結合率及び血球移行率を明らかにした。また、*in vitro* において未変化体及び M1 の薬物トランスポーターに対する基質特性及び阻害作用、並びに CYP 分子種に対する阻害作用及び誘導作用に基づき薬物相互作用の可能性を評価した。

BAY 2927088 のヒト肝細胞における酸化代謝は主に CYP3A4 により触媒され、CYP1A1 の寄与は小さかった。また、わずかにグルクロン酸抱合も寄与した。BAY 2927088 は相互作用を受けやすい CYP1A1 基質薬に対する強い阻害剤、相互作用を受けやすい CYP3A4 基質薬に対する弱い～中程度の阻害剤及び相互作用を受けやすい CYP2C8 基質薬に対しては弱い阻害剤と予測された。更に、BAY 2927088 は、相互作用を受けやすい CYP3A4 基質薬（ミダゾラムなど）に対する中程度～強い誘導剤と予測された。CYP3A4 阻害及び誘導の両方を考慮すると、BAY 2927088 の正味の作用は、相互作用を受けやすい CYP3A4 基質薬に対する弱い阻害であると予測された。また、BAY 2927088 は消化管及び全身の P-糖タンパク（P-gp）及び乳癌耐性タンパク（BCRP）の阻害、並びに多剤排

出トランスポーター（MATE）1 及び MATE2-K の阻害を介する薬物相互作用が引き起こされる可能性が示唆された。

毒性試験について、*in vitro* 及び *in vivo* 試験を実施したところ、変異原性又は染色体異常誘発性は認められなかった。また、*in vitro* 3T3 NRU 光毒性試験を実施した結果、光毒性は認められなかった。BAY 2927088 の毒性評価に適切と考えられる動物種（ラット及びサル）を用いた反復投与試験において認められた毒性プロファイルは、主に下痢及び体重減少に至る消化管毒性を特徴とするものであった。ラットで観察され表皮変性所見を含めた毒性所見は低分子 EGFR TKI の反応に典型的なものであり、臨床でモニタリング及び管理可能と考えられた。BAY 2927088 は、ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において、胎児に奇形を含む重度な毒性所見は誘発しなかったものの、EGF 及び HER2 受容体の発生過程における役割、ノックアウトモデルを用いた複数の文献並びにヒト人工多能性幹細胞（iPSC）を用いた *in vitro* 試験結果を考慮すると、EGF 及び HER2 受容体阻害が及ぼす胚・胎児に対する重大な懸念が否定できない。

以上、一連の非臨床試験によって、BAY 2927088 の特性が広範囲に確認された。これらの試験結果は、BAY 2927088 の作用機序に一致するものであり、臨床使用を妨げるような非臨床安全性上の問題はないと判断した。

1.5.2.3 臨床試験の概要

参考項目：2.5

1.5.2.3.1 国際共同試験

HER2 及び/又は *EGFR* 遺伝子変異陽性の進行 NSCLC 患者を対象とした非無作為化、非盲検、単群、多施設共同、第Ⅰ/Ⅱ相試験（試験 21607）を 2021 年 10 月から開始した。本試験は、日本を含む 14 ヵ国/地域で進行中であり、第Ⅰ相パートに相当する用量漸増、バックフィル、及び用量拡大パート、並びに第Ⅱ相パートに相当する投与拡張パートで構成される。日本は、2022 年 8 月より参加した。

本試験の用量漸増、バックフィル及び用量拡大パートの主要目的は、安全性、忍容性及び BAY 2927088 の PK を評価し、最大耐用量（MTD）又は最大用量（MAD）を決定することであった。投与拡張パートの主要目的は、盲検下独立中央判定（BICR）評価による固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（RECIST） v1.1 に基づく客観的奏効率（ORR）を主要評価項目として、BAY 2927088 の有効性を評価することであった。その他の有効性評価項目として、治験責任医師評価による ORR、病勢コントロール率（DCR）、奏効期間（DOR）、無増悪生存期間（PFS）、全生存期間（OS）、奏効までの期間（TTR）も評価した。

試験 21607 において広い用量範囲［1 日用量 10～80mg を 1 日 1 回（QD）及び 1 日 2 回（BID）］での臨床データを評価した。PK-PD 解析、臨床の有効性及び安全性データ、並びに曝露－反応解析を含む統合的な解析に基づき、20 mg BID を至適用法・用量として選択した。また、BAY 2927088 の PK に及ぼす内因性要因（年齢、性別、人種、体重、腎機能及び肝機能）並びに外因性要因（地域、喫煙状況）の影響を、試験 21607 の母集団薬物動態解析に基づき評価した結果、内因性要因又は外因性要因による用量調節は不要とした。また、BAY 2927088 の PK パラメータは日本人及び外国人の被験者で同様であった。

第Ⅱ相試験に相当する投与拡張パートにおいて、申請効能又は効果に係る BAY 2927088 の有効性を、以下の解析対象集団（グループ D、グループ E 及びグループ F）を用いて評価した。

- グループ D：*HER2* 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者で、全身抗がん療法歴はあるが *HER2* 遺伝子変異に対する標的療法は未治療で、BAY 2927088 を 20mg BID で投与された被験者（81 例）

- グループ E：*HER2* 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者で、抗 HER2 抗体薬物複合体による治療後に病勢進行が確認され、BAY 2927088 を 20mg BID で投与された被験者（55 例）

- グループ F：*HER2* 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者で、局所進行又は転移性がんに対する全身抗がん療法歴がなく、BAY 2927088 を 20mg BID で投与された被験者（73 例）

有効性解析集団に含まれた日本人集団は、グループ D が 9 例、グループ E が 6 例、グループ F が 6 例であった。

グループ D において、主要評価項目である BICR 評価による ORR は 64.2%（95%CI:52.8%～74.6%）で、95% CI の下限が事前に規定した閾値である 30%を超え、有望な治療であると判断された。日本人集団の ORR は 66.7%（95% CI: 29.9%～92.5%）であり、全体集団の結果と同様であった。

グループ E において、主要評価項目である BICR 評価による ORR は 38.2%（95%CI:25.4%～52.3%）で、95% CI の下限が事前に規定した閾値である 20%を超え、有望な治療であると判断された。日本人集団の ORR は 50.0%（95% CI: 11.8%～88.2%）であり、全体集団の結果と同様であった。

グループ F において、主要評価項目である BICR 評価による ORR は 67.1%（95%CI:55.1%～77.7%）で、95% CI の下限が事前に規定した閾値である 40%を超え、有望な治療であると判断された。日本人集団の ORR は 66.7%（95% CI: 22.3%～95.7%）であり、全体集団の結果と同様であった。

BAY 2927088 は、治療ラインを問わず、速やかで十分かつ持続的な抗腫瘍効果を示した。

BAY 2927088 の安全性について、治療中に認められた副作用はほとんどの事象がグレード 1 又は 2 で可逆的であり、モニタリング可能かつ管理可能なものであった。比較的よくみられた TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE は、消化管毒性（下痢、悪心、嘔吐、口内炎）や皮膚毒性（発疹、爪囲炎、乾燥肌、そう痒症）であり、これらは EGFR/HER2 TKI 阻害剤のクラス毒性と一致していた。日本人集団では、消化器毒性、皮膚毒性の発現頻度及び治験薬の投与中断/延期に至った TEAE の発現率が全体集団と比べて高かったが、日本人集団と全体集団の安全性プロファイルに明確な違いは認められず、日本人集団での新たなリスクは特定されなかった。また、濃度－補正 QT 間隔関係を評価し、濃度－QTcF 解析、心臓専門医の評価並びに重要な心電図間隔（PR、QRS、RR 及び QT）の中心傾向分析に基づくと、BAY 2927088 の治療による心血管イベントのリスクは、心電図データから観察される限り低いと考えられた。

以上より、*HER2* 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者において BAY 2927088 の有用性が示された。

1.5.2.3.2 国外第 I 相試験

以下の臨床薬理試験を実施し、マスバランス及び絶対バイオアベイラビリティ、食事の影響及び薬物相互作用を検討した。

- 健康男性被験者を対象にした BAY 2927088 のマスバランス及び絶対的バイオアベイラビリティ試験（試験 22249）

- 健康被験者を対象にした食事の影響試験（試験 22253）
- 健康被験者を対象にした、強い CYP3A4（及び P-gp）の阻害薬であるイトラコナゾール及び強い CYP3A4 誘導薬であるカルバマゼピンとの薬物相互作用試験（試験 22250）
- 健康被験者を対象にした CYP3A4 基質であるミダゾラムとの薬物相互作用試験（試験 22251）
- 健康被験者を対象にした P-gp 基質であるダビガトランエテキシラート及び BCRP 基質であるロスバスタチンとの薬物相互作用試験（試験 22252）

1.5.3 規制当局からの助言

BAY 2927088 は、2024 年 11 月 27 日に、予定される効能・効果を「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」として、希少疾病用医薬品の指定を受けた［指定番号（R6 薬）第 642 号］。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に行った医薬品医療機器総合機構との[redacted]相談（[redacted]）（[redacted]）では、[redacted]について以下の助言を得た。

[redacted]

[redacted]

1.5.4 医薬品製造販売申請

以上より、BAY 2927088 は *HER2* 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者に対する医療上のニーズに応え、新たな治療の選択肢を提供できるものと考えられることから、表 1.5-1 に示す申請区分、販売名、一般名、効能・効果及び用法・用量にて製造販売承認申請を行うこととした。

表 1.5-1　製造販売承認申請の概略

申請区分	医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
販売名	ヒアニュオ錠 10mg
一般名	セバベルチニブ水和物（JAN）
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 20mg を 1 日 2 回食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

なお、試験 21607 に基づき、米国では 2024 年 2 月に Breakthrough Therapy の指定を受け、2025 年 3 月に treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) whose tumors have activating HER2 (ERBB2) mutations, as detected by an FDA-approved test, and who have

received a prior systemic therapy の適応症で BAY 2927088 の承認申請を行った。その後、2025 年 5 月に優先審査の指定を受けている。

また、その他複数の国・地域で BAY 2927088 の承認申請を行った。

1.5.4.1 その他の効能・効果に関する臨床開発状況

HER2 遺伝子変異陽性の進行 NSCLC 患者に対する 1 次治療、並びに [redacted]

BAY 2907088 が適用となる患者選択には、*HER2* 遺伝子変異を検出するためのコンパニオン診断薬が必須になる。現在、ライフテクノロジーズジャパン株式会社と共同で [redacted]コンパニオン診断薬（CDx）を開発中である。本剤の承認申請と合わせて本邦既承認のオンコマイン™ Dx Target Test マルチ CDx システム（ODxTT）が[redacted]開発される予定である。

図 1.5-2　開発の経緯

試験		
項目		実施
品質	物理化学的性質	国外
	規格及び試験方法	
安定性	原　薬	国外
	製　剤	
薬理	効力薬理	国外
	副次的薬理	
	安全性薬理	
薬物動態	吸収	国外
	分布	
	代謝	
	排泄	
	その他	
毒性	反復投与毒性	国外
	遺伝毒性	
	その他	
臨床試験	第Ⅰ相	国外
	第Ⅰ/Ⅱ相	国際共同
	第Ⅱ相	国際共同
	第Ⅲ相	国際共同

[redacted]

1.6　外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国での認可（申請）・使用状況

ヒアニュオ錠 10mg は、全身抗がん療法後に病勢進行が確認された *HER2(ERBB2)*遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌を予定される適応症として、2025 年 3 月の米国及び中国を始めとして複数国で承認申請を行った。米国で 2025 年 11 月 19 日に最初の承認（販売名：HYRNUO）を取得したことを始めとして、英国及びカナダを含む合計 5 ヵ国で承認されている（2026 年 4 月末時点）。

1.6.2 主たる使用国での添付文書

米国添付文書の原文及び和訳の概要、並びに企業中核データシート（CCDS）原文を添付する。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use HYRNUO safely and effectively. See full prescribing information for HYRNUO.

HYRNUO® (sevabertinib) tablets, for oral use
Initial U.S. Approval: 2025

---------- INDICATIONS AND USAGE ----------
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. (1)

This indication is approved under accelerated approval based on objective response rate (ORR) and duration of response (DOR). Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial.

---------- DOSAGE AND ADMINISTRATION ----------
- Select patients for treatment with HYRNUO based on the presence of *HER2* (*ERBB2*) TKD activating mutations. (2.1)
- Recommended Dosage: 20 mg orally twice daily with food until disease progression or unacceptable toxicity. Swallow tablets whole. (2.2)

---------- DOSAGE FORMS AND STRENGTHS ----------
Tablets: 10 mg of sevabertinib. (3)
---------- CONTRAINDICATIONS ----------
None. (4)
---------- WARNINGS AND PRECAUTIONS ----------
- Diarrhea: At the first sign of diarrhea or increased bowel movement frequency, instruct patients to start an antidiarrheal treatment, and to increase their fluid and electrolyte intake. Interrupt, reduce the dose, or permanently discontinue HYRNUO based on severity. (5.1)
- Hepatotoxicity: Monitor liver function tests including ALT, AST, and total bilirubin at baseline prior to administration of HYRNUO, every 2 weeks during the first month, and then monthly thereafter as clinically indicated, with more frequent testing in patients who develop transaminase elevations. Interrupt, reduce the dose, or permanently discontinue HYRNUO based on severity. (5.2)
- Interstitial Lung Disease (ILD)/Pneumonitis: Monitor patients for new or worsening symptoms indicative of ILD/pneumonitis (e.g., dyspnea, cough, fever). Discontinue HYRNUO upon confirmation of ILD/pneumonitis. (5.3)
- Ocular Toxicity: Promptly refer patients presenting with new or worsening eye symptoms to an ophthalmologist. Interrupt, reduce the dose or permanently discontinue HYRNUO based on severity. (5.4)
- Pancreatic Enzyme Elevation: Monitor amylase and lipase regularly during treatment. Interrupt, reduce the dose, or permanently discontinue HYRNUO based on severity. (5.5)
- Embryo-fetal toxicity: Can cause fetal harm. Advise patients of the potential risk to a fetus and to use effective contraception. (5.6, 8.1, 8.3)

---------- ADVERSE REACTIONS ----- ---------- ------
- Most common adverse reactions (≥20%): diarrhea, rash, paronychia, stomatitis, and nausea.
- Most common Grade 3 or 4 laboratory abnormalities (≥2%): decreased potassium, increased lipase, decreased lymphocytes, decreased sodium, increased amylase, increased ALT increased, and increased AST increased. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc. at 1-888-842-2937 or FDA at 1-800- FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

---------- DRUG INTERACTIONS ---------- ------
- Strong CYP3A Inhibitors: Avoid concomitant use with strong CYP3A inhibitors. If concomitant use cannot be avoided, reduce HYRNUO dosage. (2.4, 7.1).
- Moderate CYP3A Inhibitors: Monitor patients for increased HYRNUO-associated adverse reactions (2.3, 7.1)
- Strong and Moderate CYP3A Inducers: Avoid concomitant use with strong or moderate CYP3A inducers. (7.1)
- Certain CYP3A Substrates: Avoid concomitant use with CYP3A substrates where minimal increases in concentration may lead to serious adverse reactions unless otherwise recommended in the Prescribing Information of the CYP3A substrate. (7.2)
- Certain P-gp Substrates: Refer to the Prescribing Information for P-gp substrates where minimal increases in concentration may lead to serious adverse reactions (7.2)

---------- USE IN SPECIFIC POPULATIONS ---------- ------
- Lactation: Advise not to breastfeed. (8.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: [11/2025]

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Patient Selection
2.2 Recommended Dosage
2.3 Dosage Modifications for Adverse Reactions
2.4 Dosage Modifications for Strong CYP3A Inhibitors
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Diarrhea
5.2 Hepatotoxicity
5.3 Interstitial Lung Disease/Pneumonitis
5.4 Ocular Toxicity
5.5 Pancreatic Enzyme Elevation
5.6 Embryo-fetal toxicity
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trial Experience
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Effect of Other Drugs on HYRNUO
7.2 Effects of HYRNUO on Other Drugs
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.3 Females and Males of Reproductive Potential
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
14.1 Locally Advanced or Metastatic Non-squamous NSCLC with HER2 TKD Activating Mutations
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

HYRNUO is indicated for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) whose tumors have *HER2* (*ERBB2*) tyrosine kinase domain (TKD) activating mutations, as detected by an FDA-approved test *[see Dosage and Administration (2.1)]*, and who have received a prior systemic therapy.

This indication is approved under accelerated approval based on objective response rate (ORR) and duration of response (DOR) *[see Clinical Studies (14)]*. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Patient Selection

Select patients for treatment of locally advanced or metastatic non-squamous NSCLC based on the presence of *HER2* (*ERBB2*) TKD activating mutations in tumor specimens *[see Clinical Studies (14)]*.

Information on FDA-approved tests is available at http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics.

2.2 Recommended Dosage

The recommended dosage of HYRNUO is 20 mg orally twice daily with food, until disease progression or unacceptable toxicity *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. Swallow tablets whole. Do not cut, crush, or chew tablets.

Missed Dose

If a dose is missed, take the missed dose as soon as you remember prior to the next scheduled dose. Do not take 2 doses at the same time to make up for the missed dose.

Vomited Dose

If a dose is vomited, do not take an additional dose. Resume dosing at the next scheduled time.

2.3 Dosage Modifications for Adverse Reactions

The recommended dosage reductions for adverse reactions are provided in Table 1.

Table 1: Recommended HYRNUO Dosage Reductions for Adverse Reactions

Dose Reduction	**Dosage Modification**
First	10 mg twice daily
Second	10 mg once daily
Permanently discontinue HYRNUO in patients who are unable to tolerate 10 mg once daily.	

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

Table 2: Recommended HYRNUO Dosage Modifications for Adverse Reactions

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

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

2.4 Dosage Modifications for Strong CYP3A Inhibitors

Avoid concomitant use of strong CYP3A inhibitors. If concomitant use cannot be avoided, reduce HYRNUO dosage as shown in Table 3. After the CYP3A inhibitor has been discontinued for 3 to 5 elimination half-lives, resume the HYRNUO dosage that was used prior to initiating the inhibitor *[see Drug Interactions (7.1)]*.

Table 3: Recommended HYRNUO Dosage Modifications for Concomitant Use with Strong CYP3A Inhibitors

Current Dosage	Recommended Dosage
20 mg twice daily	10 mg twice daily
10 mg twice daily	10 mg once daily
10 mg once daily	Withhold HYRNUO until strong CYP3A inhibitor is discontinued

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Tablets: red brown film-coated, round, biconvex tablets debossed with "SE" on one side and "10" on the other side containing 10 mg of sevabertinib.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Diarrhea

HYRNUO can cause severe diarrhea that can lead to dehydration and electrolyte imbalances. In the pooled safety population *[see Adverse Reactions (6.1)]*, diarrhea was reported in 86% of patients who received HYRNUO including Grade 3 in 15%. The median time to first onset of any grade diarrhea was four days. Dosage interruptions occurred in 15% of patients, and dose reductions occurred in 12% of patients.

At the first sign of diarrhea or increased bowel movement frequency, instruct patients to start an antidiarrheal treatment (e.g., loperamide *[refer to full Prescribing Information]*), and to increase their fluid and electrolyte intake. Interrupt, reduce the dose or permanently discontinue HYRNUO based on severity *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

5.2 Hepatotoxicity

HYRNUO can cause severe hepatotoxicity characterized by elevations of liver function tests. In the pooled safety population *[see Adverse Reactions (6.1)],* based on adverse reaction data, hepatotoxicity occurred in 24% of patients treated with HYRNUO including 3% Grade 3. Based on laboratory data, 35% of patients treated with HYRNUO experienced increased alanine aminotransferase (ALT), including 2.3% Grade 3. Increased aspartate aminotransferase (AST) occurred in 35% of patients treated with HYRNUO, including 2.3% Grade 3. Increased bilirubin occurred in 12% of patients treated with HYRNUO. The median time to first onset of AST or ALT elevation was 1.4 (range 0.2 to 14.5) months. HYRNUO was interrupted for an adverse reaction of hepatotoxicity in 4.1% of patients, the dose was reduced in 4.1% and permanently discontinued in 0.4%.

Monitor liver function tests including ALT, AST, and total bilirubin at baseline prior to the first administration of HYRNUO, every 2 weeks for the first month and then monthly thereafter as clinically indicated, with more frequent testing in patients who develop transaminase elevations. Interrupt, reduce the dose, or permanently discontinue HYRNUO based on the severity of the adverse reaction *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

5.3 Interstitial Lung Disease/Pneumonitis

HYRNUO can cause severe interstitial lung disease (ILD)/pneumonitis. In the pooled safety population [see *Adverse Reactions (6.1)],* ILD/pneumonitis occurred in two patients (0.7%) treated with HYRNUO, including 0.4% Grade 3. One patient required interruption of HYRNUO.

Monitor patients for new or worsening symptoms indicative of ILD/pneumonitis (e.g., dyspnea, cough, fever). Discontinue HYRNUO upon confirmation of ILD/pneumonitis *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

5.4 Ocular Toxicity

HYRNUO can cause ocular toxicity. In the pooled safety population *[see Adverse Reactions (6.1)]*, ocular toxicity occurred in 14% of patients treated with HYRNUO, including 11% Grade 1, 2.6% Grade 2 and 0.4% Grade 3 (one case of corneal epithelial microcysts with temporary unilateral blindness).

Promptly refer patients presenting with new or worsening eye symptoms to an ophthalmologist. Interrupt, reduce the dose or permanently discontinue HYRNUO based on severity *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

5.5 Pancreatic Enzyme Elevation

HYRNUO can cause elevations of amylase and lipase levels. In the pooled safety population *[see Adverse reactions (6.1)]*, based on laboratory data, increased amylase occurred in 32% of patients treated with HYRNUO, including 3.2% Grade 3 or 4. Increased lipase elevation occurred in 40% of patients treated with HYRNUO, including 10% Grade 3 or 4. Two patients (0.7%) required interruption of HYRNUO due to increased lipase and 3 (1.1%) required interruption of HYRNUO due to increased amylase. The median time to onset of increased amylase/lipase was 1.4 months (range 0.2 to 17 months).

Monitor amylase and lipase regularly during treatment with HYRNUO. Interrupt, reduce the dose, or permanently discontinue HYRNUO based on severity *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

5.6 Embryo-fetal toxicity

Based on findings from animal studies and its mechanism of action, HYRNUO can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. In embryo-fetal development studies, oral administration of sevabertinib to pregnant rats during the period of organogenesis resulted in alterations to growth at maternal exposures ≥0.18 times the human exposure based on area under the curve (AUC) at the clinical dose of 20 mg twice daily. Animal studies with disrupted or depleted *HER2/EGFR* and in vitro assays have demonstrated that inhibition of HER2 and/or EGFR results in structural abnormalities, alteration to growth, and embryo-fetal and infant mortality.

Advise pregnant women and females of reproductive potential of the potential risk to a fetus. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with HYRNUO and for 1 week after the last dose. Advise male patients with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with HYRNUO and for 1 week after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.

6 ADVERSE REACTIONS

The following clinically significant adverse reactions are discussed in greater detail in other sections of the labeling:

- Diarrhea *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Hepatotoxicity *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Interstitial Lung Disease (ILD)/Pneumonitis *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- Ocular Toxicity *[see Warnings and Precautions (5.4)]*
- Pancreatic Enzyme Elevation *[see Warnings and Precautions (5.5)]*

6.1 Clinical Trial Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The pooled safety population in the WARNINGS AND PRECAUTIONS reflects exposure to HYRNUO at 20 mg orally twice daily in 268 patients with locally advanced or metastatic NSCLC harboring *HER2* and/or other mutations from the SOHO-01 study *[see Clinical Studies (14)]*. Among 268 patients who received HYRNUO, 35% were exposed for greater than 6 months and 12% were exposed for greater than 1 year. In this pooled safety population, the most common (>20%)

adverse reactions were diarrhea, rash, stomatitis, and paronychia. The most common (≥2%) Grade 3 or 4 laboratory abnormalities were decreased potassium, increased lipase, decreased lymphocyte count, decreased sodium, increased amylase, increased ALT, and increased AST.

The safety of HYRNUO at 20 mg orally twice daily was evaluated in 136 patients with locally advanced or metastatic NSCLC harboring *HER2* activating mutations who had received prior systemic therapy in the SOHO-01 study *[see Clinical Studies (14)]*. Among 136 patients who received HYRNUO, 46% were exposed greater than 6 months and 15% were exposed for greater than 1 year. The median age of patients who received HYRNUO was 62 years (range: 29 to 91); 63% female; 65% Asian, 27% White, 3.7% Black or African American; and 2.2% were of Hispanic or Latino ethnicity.

The most common adverse reactions (>20%) in patients who received HYRNUO were diarrhea, rash, paronychia, stomatitis, and nausea. The most common Grade 3 or 4 laboratory abnormalities (≥ 2%) were potassium decreased, lipase increased, lymphocyte count decreased, sodium decreased, amylase increased, aspartate aminotransferase (AST) increased, and alanine aminotransferase (ALT) increased.

Serious adverse reactions occurred in 31% of patients who received HYRNUO. Serious adverse reactions in ≥ 2% of patients were diarrhea (6%), pneumonia (3.7%), dyspnea (2.2%), and pleural effusion (2.2%).

Permanent discontinuation of HYRNUO due to an adverse reaction occurred in 3.7% of patients. Adverse reactions which resulted in permanent discontinuation were corneal epithelial microcysts, hepatic function abnormal, electrocardiogram QT prolonged, pain in extremity and dyspnea (0.7%, 1 patient each).

Dosage interruptions of HYRNUO due to an adverse reaction occurred in 46% of patients. Adverse reactions which resulted in dosage interruptions in >3% of patients were diarrhea, hypokalemia, nausea, decreased appetite, and pneumonia.

Dose reductions of HYRNUO due to adverse reactions occurred in 28% of patients. Adverse reactions which resulted in dose reductions in >2% of patients were diarrhea, rash, and hypokalemia.

Table 4 summarizes the adverse reactions in SOHO-01 (Groups D and E).

Table 4: Adverse Reactions (≥10%) in Patients with NSCLC with *HER2* Activating Mutations Who Received HYRNUO in SOHO-01 (Groups D and E)

Adverse Reaction*	**HYRNUO N = 136**	
	All Grades (%)	**Grade 3 or 4** (%)**
Gastrointestinal disorders		
Diarrhea[1]	87	18
Stomatitis[2]	29	1.5
Nausea	21	1.5
Vomiting	15	2.2
Abdominal pain[3]	10	0
Skin and subcutaneous tissue disorders		
Rash[4]	66	1.5
Paronychia[5]	33	0
Dry skin[6]	20	0
Pruritus	14	1.5
Metabolism and nutrition disorders		
Decreased appetite	18	2.9
Investigations		
Weight decreased	19	0.7
General disorders and administration site conditions		
Fatigue[7]	13	0.7
Eye disorders		
Ocular toxicity[8]	16	0.7
Respiratory disorders		

Adverse Reaction*	HYRNUO N = 136	
	All Grades (%)	Grade 3 or 4** (%)
Dyspnea[9]	10	1.5

* Graded per NCI CTCAE version 5.
** All were Grade 3, except for dyspnea (0.7%, Grade 4).
[1] Includes diarrhea, enterocolitis.
[2] Includes cheilitis, mouth ulceration, mucosal inflammation, stomatitis.
[3] Includes abdominal pain, abdominal pain upper.
[4] Includes dermatitis acneiform, eczema, eczema asteatotic, palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome, rash, rash erythematous, rash maculopapular, rash pruritic, rash pustular, skin exfoliation.
[5] Includes ingrowing nail, nail disorder, onychoclasis, onycholysis, onychomadesis, paronychia.
[6] Includes dry skin, xeroderma.
[7] Includes asthenia, fatigue.
[8] Includes blindness unilateral, cataract, conjunctivitis, conjunctivitis allergic, corneal epithelial microcysts, dry eye, eye discharge, eye pain, lacrimation increased, ocular hyperemia, ocular hypertension, ocular toxicity, vision blurred, visual acuity reduced, visual impairment, xerophthalmia.
[9]Includes dyspnea, dyspnea exertional.

Clinically relevant adverse reactions in < 10% of patients who received HYRNUO included edema (8%), cardiac arrhythmia (6%; includes arrhythmia, atrioventricular block complete, electrocardiogram QT prolonged, sinus bradycardia, sinus tachycardia, supraventricular extrasystoles, supraventricular tachycardia, tachycardia) and alopecia (3.7%).

Table 5 summarizes the laboratory abnormalities observed in SOHO-01 (Groups D and E).

Table 5: Select Laboratory Abnormalities (≥ 20%) That Worsened from Baseline in Patients with NSCLC with *HER2* Activating Mutations in SOHO-01 (Groups D and E)

Laboratory Abnormality	HYRNUO N=136[1]	
	All Grades (%)[2]	Grade 3 or 4* (%)
Hematology		
Hemoglobin decreased	47	1.5
Lymphocyte count decreased	32	6
White blood cell decreased	21	0.7
Chemistry		
Lipase increased	48	12
Potassium decreased	45	13
Aspartate aminotransferase increased	41	3
Magnesium decreased	40	0
Alanine aminotransferase increased	37	3
Glucose increased[3]	36	0.7
Albumin decreased	32	1.5
Amylase increased	31	3.8
Calcium decreased	28	1.5
Creatinine increased	27	0
Sodium decreased	26	4.4
Alkaline phosphatase increased	24	0
Triglycerides increased	22	0

* All were Grade 3, except for calcium decreased (0.7%, Grade 4) and amylase increased (1.5%; Grade 4)
[1] The denominator used to calculate the rate varied from 103 to 135 based on the number of patients with a baseline value and at least one post-treatment value.
[2] Graded per NCI CTCAE version 5 using only numeric values.
[3] Graded per NCI CTCAE version 4.03 using only numeric values.

Laboratory abnormalities in < 20% of patients who received HYRNUO include blood bilirubin increased (14%; all were Grades 1 and 2).

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Effect of Other Drugs on HYRNUO

Table 6 describes drug interactions where concomitant use of another drug affects HYRNUO.

Table 6: Drug Interactions that Affect HYRNUO

Strong and Moderate CYP3A Inhibitors	
Prevention or management	Strong CYP3A Inhibitors: • Avoid concomitant use of HYRNUO with strong CYP3A inhibitors. • If concomitant use cannot be avoided, reduce HYRNUO dosage *[see Dosage and Administration (2.4)]*.
	Moderate CYP3A Inhibitors: • Monitor patients for increased HYRNUO-associated adverse reactions *[see Dosage and Administration (2.3)]*.
Mechanism and Clinical Effect	• Sevabertinib is a CYP3A substrate. • Concomitant use with a strong or moderate CYP3A inhibitor may increase sevabertinib plasma concentrations *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*, which may increase the risk of HYRNUO-associated adverse reactions.
Strong and Moderate CYP3A Inducers	
Prevention or management	• Avoid concomitant use of HYRNUO with strong or moderate CYP3A inducers.
Mechanism and Clinical Effect	• Sevabertinib is a CYP3A substrate. • Concomitant use with a strong or moderate CYP3A inducer may decrease sevabertinib plasma concentrations *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*, which may decrease the effectiveness of HYRNUO.

7.2 Effects of HYRNUO on Other Drugs

Table 7 describes drug interactions where concomitant use of HYRNUO affects another drug.

Table 7: HYRNUO Drug Interactions that Affect Other Drugs

Certain CYP3A Substrates	
Prevention or management	• Avoid concomitant use of HYRNUO with CYP3A substrates where minimal increases in the concentration may lead to serious adverse reactions unless otherwise recommended in the Prescribing Information of the CYP3A substrate.
Mechanism and Clinical Effect	• Sevabertinib is a weak to moderate CYP3A inhibitor. • Sevabertinib increases exposure of CYP3A substrates *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*, which may increase the risk of adverse reactions related to these substrates.
Certain P-gp Substrates	
Prevention or management	• Refer to the Prescribing Information for P-gp substrates where minimal increases in the concentration may lead to serious adverse reactions.
Mechanism and Clinical Effect	• Sevabertinib is a P-gp inhibitor. • Sevabertinib increases exposure of P-gp substrates *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*, which may increase the risk of adverse reactions related to these substrates.
CYP1A1 Substrates	
Prevention or management	• Refer to the Prescribing Information of CYP1A1 substrates.

Mechanism and Clinical Impact	• Sevabertinib is an inhibitor of CYP1A1 in vitro. • Sevabertinib may increase exposure of CYP1A1 substrates *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*, which may increase the risk of adverse reactions related to these substrates.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on findings from animal studies and its mechanism of action *[see Clinical Pharmacology (12.1)]*, HYRNUO can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no available data on the use of HYRNUO in pregnant women to inform a drug-associated risk. In embryo-fetal development studies, oral administration of sevabertinib to pregnant rats during the period of organogenesis resulted in alterations to growth at maternal exposures ≥0.18 times the human exposure based on area under the curve (AUC) at the clinical dose of 20 mg twice daily. Animal studies with disrupted or depleted *HER2/EGFR* and in vitro assays have demonstrated that inhibition of HER2 and/or EGFR results in structural abnormalities, alteration to growth, and embryo-fetal and infant mortality *(see Data)*. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.

In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Data

Animal Data

In embryo-fetal development studies, sevabertinib was administered orally to pregnant rats during the period of organogenesis from gestation day 6 to 17 at doses ranging from 1.5 to 11 mg/kg/day. Sevabertinib treatment resulted in maternal toxicity (reduced body weight and body weight gain) and a reduction in fetal weights at ≥6 mg/kg/day (≥0.18 times the human exposure based on AUC at the clinical dose).

Additional Nonclinical Data

A literature-based assessment of the effects on reproduction in mouse models with disrupted or depleted *HER2/EGFR* demonstrated that HER2/EGFR is critically important in reproductive and developmental processes including blastocyst implantation, placental development, and embryo-fetal/postnatal survival and development.

In a human-induced pluripotent stem cell-based assay, sevabertinib reduced cardiomyocyte and hepatocyte differentiation markers.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of sevabertinib or its metabolites in human milk or their effects on a breastfed child or on milk production. In rats, sevabertinib or its metabolites are excreted in milk *(see Data)*. Because of the potential for serious adverse reactions in breastfed children from HYRNUO, advise women not to breastfeed during treatment with HYRNUO and for 1 week after the last dose.

Data

Animal Data

Following administration of radiolabeled sevabertinib to lactating rats, sevabertinib or its metabolites were excreted in milk. Sevabertinib-derived radioactivity concentrations were 13- to 26-times higher in milk than in plasma. Approximately 1.3% of the administered dose of sevabertinib-derived radioactivity was excreted into the milk.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

HYRNUO can cause fetal harm when administered to a pregnant woman *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Pregnancy Testing

Verify pregnancy status in females of reproductive potential prior to initiating HYRNUO.

Contraception

Females

Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with HYRNUO and for 1 week after the last dose.

Males

Advise males with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with HYRNUO and for 1 week after the last dose.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of HYRNUO have not been established in pediatric patients.

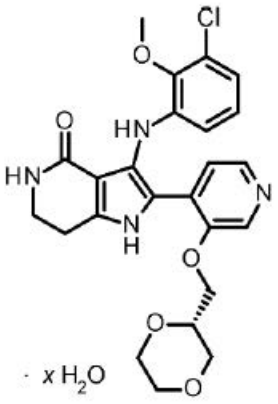
8.5 Geriatric Use

Of the 268 patients with locally advanced or metastatic NSCLC harboring *HER2* activating mutations who received HYRNUO at 20 mg twice daily in the SOHO-01study, 43% were 65 years and over and 13% were 75 years and over. No overall differences in effectiveness were observed between these older and younger patients. Grade 3 diarrhea was observed in 23% of patients age ≥75 years and 14% of patients <75 years old.

11 DESCRIPTION

HYRNUO tablets contain sevabertinib, a kinase inhibitor. The chemical name of the drug substance is 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. The molecular formula is $C_{24}H_{25}ClN_4O_5$ (anhydrate) and the molecular weight is 484.93 g/mol (anhydrate).

The structural formula is shown below:



Sevabertinib is present as a non-stoichiometric hydrate as a white to off-white to yellow to pinkish powder. It is slightly soluble in aqueous solution at pH 2, and practically insoluble in aqueous solutions at pH 4.5 and above.

The strength of HYRNUO is based on the anhydrate form. Each HYRNUO tablet for oral use contains 10 mg of sevabertinib. The inactive ingredients are: cellulose microcrystalline, crospovidone, lactose monohydrate, and magnesium stearate. The tablet film coating contains ferric oxide red, hypromellose 5 cP, and macrogol 3350.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Sevabertinib is a reversible kinase inhibitor of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2). It also exhibits activity against epidermal growth factor receptor (EGFR).

In vitro, sevabertinib inhibited the phosphorylation of HER2 and downstream signaling in cancer cells with HER2 alterations and proliferation of cancer cells overexpressing wild-type HER2 or harboring *HER2* mutations.

In vivo, sevabertinib demonstrated antitumor activity in subcutaneous mouse xenograft models derived from human NSCLC tumors harboring an activating *HER2* exon 20 mutation.

12.2 Pharmacodynamics

Exposure-Response Relationship

Higher sevabertinib exposure, across the dose range of 10 to 80 mg total daily dose (0.25 to 2 times the recommended dosage), was associated with an increased incidence of diarrhea (all grade and Grade ≥ 3) and rash.

Cardiac Electrophysiology

At 2 times the maximum recommended dose, a mean increase in the QTc interval >20 ms was not observed.

12.3 Pharmacokinetics

Sevabertinib pharmacokinetics were observed at steady state in patients with advanced NSCLC harboring activating *HER2* or *EGFR* mutations at the approved recommended dosage and are presented as mean (CV%), unless otherwise specified.

Sevabertinib maximum concentration (C_{max}) is 902 (45%) ng/mL and total systemic exposure (AUC) is 6,640 (50%) ng*h/mL. Sevabertinib C_{max} and AUC increase in a dose-proportional manner across the dose range of 10 mg to 80 mg (0.25 to 2 times the approved recommended total daily dose). Sevabertinib accumulation is approximately 1.7-fold for AUC and 1.3-fold for C_{max} at the approved recommended dosage. Steady state is achieved within 3 days.

Absorption

Sevabertinib median (min, max) time to maximum concentrations (T_{max}) is approximately 2 hours (0.5, 8.2 hours) after a single dose.

Effect of Food

Sevabertinib C_{max} decreases by 56% and AUC decreases by 28% with a high-fat meal (1000 calories, 50% fat) in healthy subjects. No clinically significant differences in sevabertinib pharmacokinetics were observed following administration of a low-fat meal (400 calories, 25% fat).

Distribution

Sevabertinib apparent volume of distribution is 28 L (42%). Sevabertinib plasma protein binding is 95%. The blood-to-plasma concentration ratio is 0.6.

Elimination

Sevabertinib effective half-life is approximately 8 hours (33%) with an apparent clearance of 3.1 L/hour (38%).

Metabolism

Sevabertinib is primarily metabolized by CYP3A (major), CYP1A1 (minor), and glucuronidation (minor).

Excretion

After a single oral dose of radiolabeled sevabertinib 40 mg to healthy subjects, approximately 84% of the dose was recovered in feces (14% unchanged) and approximately 10% in urine (1.3% unchanged).

Specific Populations

No clinically significant effects in the pharmacokinetics of sevabertinib were observed based on age (18 to 91 years), race (27% White, 65% Asian, 2.7% Black/African American), sex, body weight (29 to 155 kg), smoking status, eGFR 30 to < 90 mL/min, or mild hepatic impairment (AST > ULN and total bilirubin ≤ ULN; or total bilirubin > 1 to 1.5x ULN and any AST). The effect of severe renal impairment (eGFR 15 to < 30 mL/min), end-stage renal disease (eGFR < 15 mL/min), moderate hepatic impairment (total bilirubin > 1.5 to 3x ULN and any AST) or severe hepatic impairment (total bilirubin > 3x ULN and any AST) on sevabertinib pharmacokinetics is unknown.

Drug Interaction Studies

Clinical Studies

Strong CYP3A Inhibitors: Sevabertinib AUC increased 2.3-fold and C_{max} 1.6-fold following concomitant use of itraconazole (strong CYP3A inhibitor) 200 mg once daily.

Strong CYP3A Inducers: Sevabertinib AUC decreased by 79% and C_{max} by 57% following concomitant use of carbamazepine (strong CYP3A inducer) 600 mg once daily.

CYP3A Substrates: Midazolam (CYP3A substrate) AUC increased 2-fold and C_{max} 1.8-fold following concomitant use of HYRNUO 20 mg twice daily.

P-gp Substrates: Dabigatran etexilate (P-gp substrate) AUC increased 1.4-fold following concomitant use of HYRNUO 20 mg twice daily.

BCRP Substrates: Rosuvastatin (BCRP substrate) AUC increased 1.3-fold and C_{max} 1.4-fold following concomitant use of HYRNUO 20 mg twice daily.

Other Drugs: No clinically significant differences in sevabertinib pharmacokinetics were observed when used concomitantly with esomeprazole (proton pump inhibitor).

In Vitro studies

CYP450 Enzymes: Sevabertinib inhibits CYP1A1 and CYP2C8 but does not inhibit CYP2A6, CYP2C9, CYP1A2, CYP2B6, CYP2D6, CYP2C19, or CYP2E1. Sevabertinib does not induce CYP1A2, CYP2B6, or CYP2C19.

Transporter Systems: Sevabertinib is a substrate of P-gp, and BCRP. Sevabertinib inhibits MATE1 and MATE2-K but does not inhibit OATP1B1, OATP1B3, MRP2, OAT1, OAT3, OCT1, or OCT2.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis

Carcinogenicity studies have not been conducted with sevabertinib.

Mutagenesis

Sevabertinib was not genotoxic in a bacterial reverse mutation (Ames) and an in vitro micronucleus assay, or an in vivo micronucleus assay in rats.

Impairment of Fertility

Fertility studies have not been conducted with sevabertinib.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Locally Advanced or Metastatic Non-squamous NSCLC with HER2 TKD Activating Mutations

The efficacy of HYRNUO was evaluated in SOHO-01 (NCT05099172), an open-label, single-arm, multicenter, multi-cohort clinical study. Eligible patients (Groups D and E) were required to have previously treated locally advanced or metastatic NSCLC with *HER2 (ERBB2)* activating mutations and have an Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) of 0 or 1. *HER2* (*ERBB2*) activating mutations were determined in tumor tissue or plasma by local laboratories prior to enrollment. Patients with treated, stable and asymptomatic brain metastases were eligible. Patients with symptomatic CNS metastases, clinically significant cardiac disease, and history of steroid dependent interstitial lung disease (ILD)/pneumonitis were excluded.

Patients received HYRNUO 20 mg orally twice daily until disease progression or unacceptable toxicity. The major efficacy outcomes were confirmed objective response rate (ORR) and duration of response (DOR), as assessed by Blinded Independent Central Review (BICR) using RECIST v1.1.

The efficacy population included 70 patients from Group D, and 52 patients from Group E, with advanced non-squamous NSCLC with *HER2 (ERBB2)* tyrosine kinase domain (TKD) activating mutations based on prospective local testing. Of the 122 patients in these combined cohorts, tumor tissue samples from 67.2% (82/122) of patients were retrospectively tested using Oncomine™ Dx Target Test (Life Technologies Corporation). While 92.7% (76/82) of samples were positive for *HER2 (ERBB2)* TKD activating mutations, 7.3% (6/82) were unevaluable, and there were no samples with negative status for *HER2 (ERBB2)* TKD activating mutations.

NSCLC Previously Treated, Naïve to HER2-Targeted Therapy: Group D

Efficacy was evaluated in 70 patients with locally advanced or metastatic non-squamous NSCLC with *HER2 (ERBB2)* TKD activating mutations who had received prior systemic therapy but were naïve to therapy targeting *HER2* mutations. Baseline demographic and disease characteristics of the efficacy population were: median age 59 years (range 29 to 77 years); 67% female; 70% Asian, 23% White, 1.4% Black or African American, 6% race not reported; 2.9% were of Hispanic or Latino ethnicity. Patients had an ECOG performance status of either 0 (39%) or 1 (61%); 69% were never-smokers, 29% were former smokers and 2.9% were current smokers. All patients had adenocarcinoma histology. Ninety-one percent (91%) of patients had stage IV disease and 20% had stable brain metastases. The median number of prior therapies was 1 (range 1 to 8); 94% of patients received prior platinum-based chemotherapy, 71% received prior immunotherapy, and 69% received both in combination. Among the patients, 70% of patients had a Y772_A775dup (YVMA) exon 20 insertion.

Efficacy results for SOHO-01 Group D are presented in Table 8.

Table 8: Efficacy Results for SOHO-01: Group D[a]

Efficacy Parameter	HYRNUO N=70
Objective Response Rate (ORR)[a], (95% CI)	71% (59, 82)
Complete Response	2.9%
Partial Response	69%
Duration of Response (DOR)[c]	**N=50**
Median, months (95% CI)[b]	9.2 (6.3, 15.0)
DOR ≥ 6 months[c]	54%
DOR ≥ 12 months[c]	18%

CI – Confidence Interval
[a] ORR 95% CI calculated using Clopper-Pearson method.
[b] Kaplan-Meier estimate.
[c] Observed proportion of responding patients with duration of response beyond landmark time.

NSCLC Previously Treated, Including Prior HER2 Targeted Antibody Drug Conjugates (ADCs): Group E

Efficacy was evaluated in 52 patients with locally advanced or metastatic non-squamous NSCLC with *HER2 (ERBB2)* TKD activating mutations who had received prior systemic therapy including HER2-targeted ADCs.

Baseline demographic and disease characteristics of this efficacy population were: median age 65 years (range 35 to 91 years); 67% female; 62% Asian, 27% White, 6% Black or African American, 6% race not reported; 1.9% were of Hispanic or Latino ethnicity. Patients had an ECOG performance status of either 0 (29%) or 1 (71%); 65% were never-smokers, and 35% were former smokers. All patients had adenocarcinoma histology. Eighty-five percent (85%) of patients had stage IV disease and 29% had stable brain metastases. The median number of prior therapies was 2 (range 1 to 8), 77% of patients received prior platinum-based chemotherapy, 56% received prior immunotherapy, and 56% received both in combination. Among the patients, 77% of patients had a Y772_A775dup (YVMA) exon 20 insertion.

The ORR was 38% (95% CI 25, 53), with 6% of patients having a complete response and 33% of patients having a partial response. The median DOR was 7 months (95% CI 5.6, NE); ranging from 1+ to 17.2+ months based on the observed DOR. The observed proportion of responding patients with DOR of ≥ 6 months and ≥ 12 months was 60% and 10%, respectively.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

How Supplied

HYRNUO 10 mg tablets are supplied as red brown film-coated, round, biconvex tablets debossed with “SE” on one side and “10” on the other side.

HYRNUO tablets are packaged in a HDPE bottle of 120 tablets closed with a child-resistant screw cap.

NDC 50419-397-01

Storage and Handling

Store at 20°C to 25°C (68°F to 77°F); excursions permitted between 15°C to 30°C (59°F to 86°F) [*see USP Controlled Room Temperature*].

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information).

Diarrhea

Inform patients that HYRNUO can cause severe diarrhea. At the first sign of diarrhea or increased bowel movement frequency, instruct patients to start an antidiarrheal treatment (e.g., loperamide), to increase their fluid and electrolyte intake, and to immediately contact their healthcare provider *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Hepatotoxicity

Inform patients that HYRNUO can cause severe hepatotoxicity characterized by elevations of liver function tests. Inform patients that they will need to undergo lab tests to monitor hepatic function. Advise patients to immediately contact their healthcare provider for signs and symptoms of hepatotoxicity *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Interstitial Lung Disease (ILD)/Pneumonitis

Inform patients that HYRNUO can cause severe ILD/pneumonitis. Advise patients to immediately contact their healthcare provider for new or worsening respiratory symptoms *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Ocular Toxicity

Inform patients that HYRNUO can cause ocular toxicity. Advise patients to immediately contact their healthcare provider for new or worsening ocular symptoms *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

Pancreatic Enzyme Elevation

Inform patients that HYRNUO can cause pancreatic enzyme elevation. Inform patients that they will need to undergo lab tests to monitor pancreatic function. Advise patients to immediately contact their healthcare provider for signs and symptoms associated with pancreatic enzyme elevation *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.

Embryo-Fetal Toxicity

Advise pregnant women and females of reproductive potential of the potential risk to a fetus. Advise females to inform their healthcare provider of a known or suspected pregnancy *[see Warnings and Precautions (5.6) and Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.

Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with HYRNUO and for 1 week after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.3)]*.

Advise male patients with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with HYRNUO and for 1 week after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.3)]*.

Lactation

Advise women not to breastfeed during treatment with HYRNUO and for 1 week after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.2)]*.

Dosage and Administration

- Instruct patients to take HYRNUO twice daily with food. Each tablet should be swallowed whole *[see Dosage and Administration (2.2)]*.
- Instruct patients that if a dose of HYRNUO is missed to take the missed dose as soon as they remember prior to the next scheduled dose. Advise patients not to take two doses together to make up for a missed dose *[see Dosage and Administration (2.2)]*.
- Instruct patients that if a dose of HYRNUO is vomited not to take an additional dose but to take the next dose at the next scheduled time *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

Drug Interactions

Advise patients and caregivers to inform their healthcare provider of all concomitant medications, including prescription medicines, over-the-counter drugs, vitamins, and herbal products. Inform patients to avoid St. John's wort, grapefruit, or grapefruit juice while taking HYRNUO *[see Drug Interactions (7.1, 7.2)]*.

Manufactured for:

Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.
Whippany, NJ 07981

PATIENT INFORMATION
HYRNUO® (Her noo' oh)
(sevabertinib)
tablets, for oral use

What is HYRNUO?

HYRNUO is a prescription medicine that is used to treat adults with a type of lung cancer called non-small cell lung cancer (NSCLC) that:

- has spread within your chest or to other parts of the body, **and**
- has a certain abnormal human epidermal growth factor receptor 2 (*HER2*) gene(s), **and**
- who have received a previous treatment (systemic therapy).

Your healthcare provider will perform a test to make sure HYRNUO is right for you.

It is not known if HYRNUO is safe and effective in children.

Before taking HYRNUO, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- have liver problems.
- have lung or breathing problems other than lung cancer.
- are pregnant or plan to become pregnant. HYRNUO can harm your unborn baby.
  Females who are able to become pregnant:
  - Your healthcare provider will do a pregnancy test before you start treatment with HYRNUO.
  - Use effective birth control (contraception) during treatment and for 1 week after the last dose of HYRNUO.
  - Talk to your healthcare provider about birth control methods that may be right for you.
  - Tell your healthcare provider right away if you become pregnant or think you may be pregnant during your treatment with HYRNUO.

  Males with female partners who are able to become pregnant:
  - Use effective birth control (contraception) during treatment and for 1 week after your last dose of HYRNUO.
  - Talk to your healthcare provider about birth control methods that may be right for you and your partner.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if HYRNUO passes into breast milk. Do not breastfeed during treatment and for 1 week after the last dose of HYRNUO.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements. HYRNUO may affect the way other medicines work, and other medicines may affect how HYRNUO works.

Know the medicines you take. Keep a list of them with you to show to your healthcare provider and pharmacist when you get a new medicine.

How should I take HYRNUO?

- Take HYRNUO exactly as your healthcare provider tells you.
- Do not change your dose or stop taking HYRNUO unless your healthcare provider tells you to.
- Take HYRNUO 2 times a day with food.
- Swallow HYRNUO tablets whole with a glass of water.
- Do not cut, crush or chew HYRNUO tablets.
- If you miss a dose of HYRNUO, take your prescribed dose as soon as you remember before the next scheduled dose. Do not take 2 doses at the same time to make up for a missed dose.
- If you vomit after taking a dose of HYRNUO, do not make up the dose. Take your next dose at your regularly scheduled time.

What should I avoid while taking HYRNUO?

- Avoid eating grapefruit or drinking grapefruit juice during treatment with HYRNUO. Grapefruit may increase the amount of HYRNUO in your blood.

What are the possible side effects of HYRNUO?

HYRNUO may cause serious side effects, including:

- **diarrhea**. Diarrhea is common and can be severe during treatment with HYRNUO and usually occurs in the first week of treatment. Diarrhea can cause the loss of body fluids (dehydration) and salts (electrolyte imbalances). At the first signs of diarrhea (loose stool) or increased bowel movements, tell your healthcare provider right away, drink plenty of fluids and start treatment for diarrhea as soon as possible. You should have an anti-diarrhea medicine available before you start taking HYRNUO.
- **liver problems.** HYRNUO can cause increases in liver blood tests which may be severe. Your healthcare provider will do blood tests to check your liver function before you start taking and during treatment with HYRNUO. Tell your healthcare provider right away if you develop any signs and symptoms of liver problems including:
  - yellowing of the skin or white part of your eyes (jaundice)
  - dark urine
  - pale stools
  - tiredness or weakness
  - nausea or vomiting
  - loss of appetite
  - pain on the upper right side of your stomach

- **lung problems.** HYRNUO may cause severe lung problems. Tell your healthcare provider right away if you develop any new or worsening symptoms of lung problems during treatment with HYRNUO, including:
  - o cough
  - o fever
  - o shortness of breath or trouble breathing
- **eye problems**. HYRNUO can cause eye problems that can lead to temporary loss of vision. Your healthcare provider may send you to see an eye specialist (ophthalmologist) if you develop new or worsening eye problems during treatment with HYRNUO.
- **pancreas problems**. HYRNUO may cause increases in certain pancreatic lab tests (amylase and lipase). Your healthcare provider will do blood tests to check your pancreatic function before and during treatment with HYRNUO. Tell your healthcare provider right away if you develop any signs and symptoms of pancreas problems, including:
  - o upper stomach pain that may spread to your back and get worse with eating
  - o weight loss
  - o nausea or vomiting

Your healthcare provider may change your dose, temporarily stop, or completely stop your treatment with HYRNUO if you have certain side effects.

The most common side effects of HYRNUO include:

- rash
- nail problems including infection and inflammation
- mouth sores
- nausea
- changes in certain blood tests

These are not all of the possible side effects of HYRNUO.
Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store HYRNUO?

- Store HYRNUO at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).
- HYRNUO comes in a child-resistant container.

Keep HYRNUO and all medicines out of the reach of children.

General information about the safe and effective use of HYRNUO.
Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information leaflet. Do not use HYRNUO for a condition for which it was not prescribed. Do not give HYRNUO to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them. You can ask your healthcare provider or pharmacist for information about HYRNUO that is written for health professionals.

What are the ingredients in HYRNUO?
Active ingredient: sevabertinib
Inactive ingredients: cellulose microcrystalline, crospovidone, lactose monohydrate, and magnesium stearate. Tablet film coating: ferric oxide red, hypromellose 5 cP, and macrogol 3350.

Manufactured for: Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc., Whippany, NJ 07981 USA
For more information, call Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc. at Bayer at 1-888-842-2937 or go to www.HYRNUO-us.com
This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Issued: 11/2025

米国添付文書　8項までの和訳を以下に示す。

1.　効能又は効果

本剤は、*HER2（ERBB2）*遺伝子のチロシンキナーゼドメイン（TKD）活性化変異陽性の局所進行又は転移性非扁平上皮非小細胞肺癌（NSCLC）を有し、全身抗がん療法歴がある成人患者の治療に適応となる。適応の判定にあたっては、FDAにより承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いる［参照：用法及び用量（2.1）］。

上記の効能又は効果は、客観的奏効率（ORR）及び奏効持続期間（DOR）に基づく迅速承認制度の下で承認されている［参照：臨床成績（14）］。よって、本効能又は効果の承認の維持は、検証的試験による臨床的ベネフィットの確認及び説明を条件とする。

2.　用法及び用量

2.1　患者の選定

局所進行又は転移性非扁平上皮NSCLCの治療対象患者は、腫瘍検体における*HER2（ERBB2）*遺伝子のTKD活性化変異の有無に基づいて選定する［参照：臨床試験（14）］。

FDAにより承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、http://www.fda.gov/CompanionDiagnosticsから入手可能である。

2.2　推奨用量

本剤の推奨用量は、病勢進行又は許容できない毒性が発現するまで、1回20mgを1日2回食後に経口投与する［参照：臨床薬理（12.3）］。錠剤は割ったり、砕いたり、噛んだりせず、そのまま服用すること。

服用忘れ

服用を忘れ、次の通常の服用時間前に気付いた場合は、その時点で直ちに1回分を服用する。忘れた分を合わせて一度に2回分を服用しないこと。

嘔吐した場合

服用後に嘔吐した場合は、追加の服用は行わず、次の通常の服用時間に服用すること。

2.3　副作用発現時の用量調節

副作用発現時に推奨される減量基準を表1に示す。

表1：副作用発現時に推奨される本剤の減量基準

減量	用量調節後の投与量
1段階	1回10mg 1日2回
2段階	1回10mg 1日1回
1回10mg 1日1回が許容できない場合は、投与を中止する。	

副作用発現時に推奨される用量調節基準を表 2 に示す。

表 2：副作用発現時に推奨される本剤の用量調節基準

副作用	程度[a]	用量調節
下痢 ［参照：警告・使用上の注意（5.1）］	グレード2（許容できない場合）又はグレード3	• 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。 • 再発した場合は、1段階減量して再開する。
	グレード4	• 投与を中止する。
肝毒性 ［参照：警告・使用上の注意（5.2）］	グレード2、3又は4のALT及び/又はASTが総ビリルビン増加を伴わない場合又はグレード3の総ビリルビン	• グレード1以下又はベースライン値に回復するまで休薬する。 • 1段階減量して再開する。
	ALT又はASTが基準値上限の3倍以上で、基準値上限の2倍以上の総ビリルビンを伴う場合又はグレード4の総ビリルビン	• 投与を中止する。
間質性肺疾患（ILD）／肺臓炎 ［参照：警告・使用上の注意（5.3）］	グレードは問わない	• 投与を中止する。
眼毒性 ［参照：警告・使用上の注意（5.4）］	グレード2	• グレード1以下に回復するまで休薬する。 • 1段階減量して再開する。 • 再発した場合は、投与を中止する。
	グレード3又はグレード4	• 投与を中止する。
膵酵素増加 ［参照：警告・使用上の注意（5.5）］	グレード3	• グレード2以下又はベースライン値に回復するまで休薬する。 • 1段階減量して再開する。
	グレード4	• 投与を中止する。
その他の副作用 ［参照：副作用（6.1）］	グレード2（忍容できない又は再発した場合）又はグレード3	• 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。 • 再発した場合は、1段階減量して再開する。
	グレード4	• 投与を中止する。

a グレードは米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準（NCI CTCAE）第5.0版に基づく。

2.4　　強い CYP3A 阻害剤との併用時の用量調節

強い CYP3A 阻害剤との併用は避けること。併用が避けられない場合は、表 3 に従い本剤の用量を減量する。強い CYP3A 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、本剤は、強い CYP3A 阻害剤投与開始前の用量での投与を再開する［参照：薬物相互作用（7.1）］。

表 3：強い CYP3A 阻害剤との併用時に推奨される本剤の用量調節基準

用量調節前の投与量	用量調節後の推奨投与量
1 回 20mg 1 日 2 回	1 回 10mg 1 日 2 回
1 回 10mg 1 日 2 回	1 回 10mg 1 日 1 回
1 回 10mg 1 日 1 回	強い CYP3A 阻害剤の投与が終了するまで本剤の投与を中断する。

3.　　剤形・含量

錠剤：円形、両凸形、赤褐色のフィルムコーティング錠で、片面に「SE」、その裏面に「10」の刻印があり、セバベルチニブ 10mg を含有する。

4.　　禁忌

該当なし。

5.　　警告・使用上の注意

5.1　　下痢

本剤は、脱水及び電解質失調を来すおそれがある重度の下痢を引き起こすことがある。安全性併合解析対象集団では［参照：副作用（6.1）］、本剤の投与を受けた患者の 86%で下痢が報告され、そのうち 15%はグレード 3 であった。下痢（グレードは問わない）の初回発現までの期間の中央値は 4 日であった。患者の 15%が本剤の休薬、12%が減量に至った。

下痢の兆候又は排便回数増加がみられた場合は、止瀉薬（ロペラミド等［参照：医薬品添付文書］）の投与を開始し、水分及び電解質の摂取を増やすよう指導する。重症度に応じて本剤を休薬、減量又は中止すること［参照：用法及び用量（2.3）］。

5.2　　肝毒性

本剤は、肝機能検査値上昇を特徴とする重度の肝毒性を引き起こすことがある。安全性併合解析対象集団では［参照：副作用（6.1）］、副作用データによると、本剤の投与を受けた患者の 24%で肝毒性が発現し、そのうち 3%はグレード 3 であった。臨床検査値データによると、本剤の投与を受けた患者の 35%でアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加が発現し、そのうち 2.3%はグレード 3 であった。本剤の投与を受けた患者の 35%でアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加が発現し、そのうち 2.3%はグレード 3 であった。本剤の投与を受けた患者の 12%でビリルビン増加が発現した。AST 又は ALT 増加の初回発現までの期間の中央値は 1.4 ヵ月（範囲：0.2～14.5 ヵ月）であった。肝毒性の副作用により、患者の 4.1%が本剤の休薬、4.1%が減量、0.4%が中止に至った。

ALT、AST 及び総ビリルビンを含む肝機能検査値について、本剤初回投与前のベースライン時、最初の 1 ヵ月間は 2 週間ごと、その後は臨床上の必要に応じて月 1 回モニタリングし、トランスアミナーゼ増加が認められた患者ではより頻回に検査を実施する。副作用の重症度に応じて本剤を休薬、減量又は中止すること［参照：用法及び用量（2.3）］。

5.3 間質性肺疾患／肺臓炎

本剤は、重度の間質性肺疾患（ILD）／肺臓炎を引き起こすことがある。安全性併合解析対象集団では［参照：副作用（6.1）］、本剤の投与を受けた 2 例（0.7%）で ILD／肺臓炎が発現し、そのうち 0.4%はグレード 3 であった。1 例で本剤の休薬が必要となった。

ILD／肺臓炎を示す症状の発現又は悪化（呼吸困難、咳嗽、発熱等）についてモニタリングする。ILD／肺臓炎が確認された場合は、本剤の投与を中止すること［参照：用法及び用量（2.3）］。

5.4 眼毒性

本剤は、眼毒性を引き起こすことがある。安全性併合解析対象集団では［参照：副作用（6.1）］、本剤の投与を受けた患者の 14%で眼毒性が発現し、そのうち 11%はグレード 1、2.6%はグレード 2、0.4%はグレード 3（一過性の片側失明を伴う角膜上皮小嚢胞 1 例）であった。

眼症状の発現又は悪化がみられる患者は、速やかに眼科医に紹介する。重症度に応じて本剤を休薬、減量又は中止すること［参照：用法及び用量（2.3）］。

5.5 膵酵素増加

本剤は、アミラーゼ及びリパーゼの増加を引き起こすことがある。安全性併合解析対象集団では［参照：副作用（6.1）］、臨床検査値データによると、本剤の投与を受けた患者の 32%でアミラーゼ増加が発現し、そのうち 3.2%はグレード 3 又は 4 であった。本剤の投与を受けた患者の 40%にリパーゼ増加が発現し、そのうち 10%はグレード 3 又は 4 であった。リパーゼ増加により 2 例（0.7%）で本剤の休薬が必要となり、アミラーゼ増加により 3 例（1.1%）で本剤の休薬が必要となった。アミラーゼ／リパーゼ増加の発現までの期間の中央値は 1.4 ヵ月（範囲：0.2～17 ヵ月）であった。

アミラーゼ及びリパーゼについて、本剤の投与中は定期的にモニタリングする。重症度に応じて本剤を休薬、減量又は中止すること［参照：用法及び用量（2.3）］。

5.6 胚・胎児毒性

動物試験から得られた知見及び本剤の作用機序に基づくと、本剤は妊婦に投与すると胎児に有害な影響を及ぼす可能性がある。胚・胎児発生試験において、器官形成期の妊娠ラットにセバベルチニブを経口投与した結果、臨床用量である 20mg 1 日 2 回投与時の血中濃度-時間曲線下面積（AUC）に基づくヒト曝露量の 0.18 倍以上の母動物曝露量で発育遅延が認められた。*HER2/EGFR* を破壊又は欠損させた動物を用いた試験及び *in vitro* アッセイにおいて、*HER2/EGFR* の阻害は、構造異常、発育遅延、並びに胚・胎児及び乳児の死亡をもたらすことが示されている。

妊婦及び生殖能を有する女性には、胎児への潜在的リスクについて説明する。生殖能を有する女性には、本剤の投与中及び最終投与後 1 週間は適切な避妊法を用いるよう指導する。生殖能を有する女性パートナーを持つ男性患者には、本剤の投与中及び最終投与後 1 週間は適切な避妊法を用いるよう指導すること［参照：特定の背景を有する患者に関する注意（8.1、8.3）］。

6. 副作用

以下の重大な副作用については、本添付文書の他の項で詳述されている：

- 下痢［参照：警告・使用上の注意（5.1）］
- 肝毒性［参照：警告・使用上の注意（5.2）］
- 間質性肺疾患（ILD）／肺臓炎［参照：警告・使用上の注意（5.3）］
- 眼毒性［参照：警告・使用上の注意（5.4）］
- 膵酵素増加［参照：警告・使用上の注意（5.5）］

6.1 臨床試験の経験

臨床試験は多種多様な条件の下で実施される。したがって、本剤の臨床試験で認められた副作用の発現率を他剤の臨床試験における発現率と直接比較することはできない。また、実際の医療環境下における発現率とは異なる可能性がある。

「警告・使用上の注意」に記載した安全性併合解析対象集団は、SOHO-01 試験において *HER2* 変異及び／又はその他の変異を有する局所進行又は転移性 NSCLC 患者 268 例に本剤 20mg を 1 日 2 回経口投与した際の曝露を反映している［参照：臨床試験（14）］。本剤の投与を受けた 268 例のうち、35%が 6 ヵ月超、12%が 1 年超の投与を受けた。この安全性併合解析対象集団で発現した主な副作用（20%超）は、下痢、発疹、口内炎及び爪囲炎であった。グレード 3 又は 4 の主な臨床検査値異常（2%以上）は、カリウム減少、リパーゼ増加、リンパ球数減少、ナトリウム減少、アミラーゼ増加、ALT 増加及び AST 増加であった。

SOHO-01 試験において、全身療法の前治療歴があり、*HER2* 活性化変異を有する局所進行又は転移性 NSCLC 患者 136 例を対象に、本剤 20 mg 1 日 2 回経口投与の安全性を評価した［参照：臨床試験（14）］。本剤の投与を受けた 136 例のうち、46%が 6 ヵ月超、15%が 1 年超の投与を受けた。本剤の投与を受けた患者の年齢中央値は 62 歳（範囲：29～91 歳）であり、63%が女性、65%がアジア人、27%が白人、3.7%が黒人又はアフリカ系アメリカ人、2.2%がヒスパニック又はラテン系であった。

本剤の投与を受けた患者における主な副作用（20%超）は、下痢、発疹、爪囲炎、口内炎及び悪心であった。グレード 3 又は 4 の主な臨床検査値異常（2%以上）は、カリウム減少、リパーゼ増加、リンパ球数減少、ナトリウム減少、アミラーゼ増加、AST 増加及び ALT 増加であった。

本剤の投与を受けた患者の 31%で重篤な副作用が発現した。2%以上の患者で発現した重篤な副作用は、下痢（6%）、肺炎（3.7%）、呼吸困難（2.2%）及び胸水（2.2%）であった。

副作用による本剤の投与中止は 3.7%の患者で認められた。投与中止に至った副作用は、角膜上皮微小嚢胞、肝機能異常、心電図 QT 延長、四肢痛及び呼吸困難（0.7%、各 1 例）であった。

副作用による本剤の休薬は 46%の患者で認められた。3%超の患者で休薬に至った副作用は、下痢、低カリウム血症、悪心、食欲減退及び肺炎であった。

副作用による本剤の減量は 28%の患者で認められた。2%超の患者で減量に至った副作用は、下痢、発疹及び低カリウム血症であった。

表 4 に SOHO-01（D 群及び E 群）における副作用を要約する。

表 4：SOHO-01（D 群及び E 群）で本剤の投与を受けた *HER2* 活性化型変異を有する NSCLC 患者における副作用（10%以上）

副作用*	本剤群 N＝136	
	全グレード (%)	グレード3又は4** (%)
胃腸障害		
下痢[1]	87	18
口内炎[2]	29	1.5
悪心	21	1.5
嘔吐	15	2.2
腹痛[3]	10	0
皮膚および皮下組織障害		
発疹[4]	66	1.5
爪囲炎[5]	33	0
皮膚乾燥[6]	20	0
そう痒症	14	1.5
代謝および栄養障害		
食欲減退	18	2.9
臨床検査		
体重減少	19	0.7
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労[7]	13	0.7
眼障害		
眼毒性[8]	16	0.7
呼吸器障害		
呼吸困難[9]	10	1.5

* NCI CTCAE 5版に基づいてグレード評価。

** 呼吸困難（0.7%、グレード4）を除き、すべてグレード3であった。

1 下痢、腸炎を含む。

2 口唇炎、口腔内潰瘍、粘膜の炎症、口内炎を含む。

3 腹痛、上腹部痛を含む。

4 ざ瘡様皮膚炎、湿疹、皮脂欠乏性湿疹、手掌・足底発赤知覚不全症候群、発疹、紅斑性皮疹、斑状丘疹状皮疹、そう痒性皮疹、膿疱性皮疹、皮膚剥脱を含む。

5 陥入爪、爪の障害、爪破損、爪甲剥離症、爪甲脱落症、爪囲炎を含む。

6 皮膚乾燥、乾皮症を含む。

7 無力症、疲労を含む。

8 片側失明、白内障、結膜炎、アレルギー性結膜炎、角膜上皮微小嚢胞、ドライアイ、眼脂、眼痛、流涙増加、眼充血、高眼圧症、眼毒性、霧視、視力低下、視覚障害、眼球乾燥症を含む。

9 呼吸困難、労作性呼吸困難を含む。

本剤の投与を受けた患者の 10%未満に認められた臨床的に重要な副作用は、浮腫（8%）、心不整脈（6%；不整脈、完全房室ブロック、心電図 QT 延長、洞性徐脈、洞性頻脈、上室性期外収縮、上室性頻脈、頻脈を含む）及び脱毛症（3.7%）であった。

表5にSOHO-01試験（D群及びE群）で観察された臨床検査値異常を要約する。

表5：SOHO-01試験（グループD群及びE群）の*HER2*活性化変異を有するNSCLC患者においてベースラインから悪化した特定の臨床検査値異常（20%以上）

臨床検査値異常	本剤群 N＝136 [1]	
	全グレード (%)[2]	グレード3又は4* (%)
血液学的検査		
ヘモグロビン減少	47	1.5
リンパ球数減少	32	6
白血球減少	21	0.7
生化学的検査		
リパーゼ増加	48	12
カリウム減少	45	13
AST増加	41	3
マグネシウム減少	40	0
ALT増加	37	3
ブドウ糖増加[3]	36	0.7
アルブミン減少	32	1.5
アミラーゼ増加	31	3.8
カルシウム減少	28	1.5
クレアチニン増加	27	0
ナトリウム減少	26	4.4
アルカリホスファターゼ増加	24	0
トリグリセリド増加	22	0

* カルシウム減少（0.7%、グレード 4）及びアミラーゼ増加（1.5%、グレード 4）を除き、すべてグレード3であった。

1 発現率の算出に用いた分母は、ベースライン値及び治療後の値が少なくとも1つある患者数に基づき、103～135の範囲で変動した。

2 数値のみを用いてNCI CTCAE 第5版に準拠してグレード判定した。

3 数値のみを用いてNCI CTCAE 第4.03版に準拠してグレード判定した。

本剤の投与を受けた患者の20%未満に認められた臨床検査値異常は、血中ビリルビン増加（14%；すべてグレード1及び2）であった。

7. 薬物相互作用

7.1 他の薬剤が本剤に及ぼす影響

表 6 に他の薬剤の併用が本剤に影響を及ぼす薬物相互作用を示す。

表 6：本剤に影響を及ぼす薬物相互作用

強い及び中程度のCYP3A阻害剤	
予防又は措置方法	強いCYP3A阻害剤： • 本剤と強いCYP3A阻害剤との併用は避けること。 • 併用が避けられない場合は、本剤の用量を減量すること［参照：用法及び用量（2.4）］。
	中程度のCYP3A阻害剤： • 本剤に関連する副作用の増加について患者をモニタリングすること［参照：用法及び用量（2.3）］。
機序及び臨床的影響	• セバベルチニブはCYP3Aの基質である。 • 強い又は中程度のCYP3A阻害剤との併用により、セバベルチニブの血漿中濃度が上昇する可能性があり［参照：臨床薬理（12.3）］、本剤に関連する副作用のリスクが増加するおそれがある。
強い及び中程度のCYP3A誘導剤	
予防又は措置方法	• 本剤と強い又は中程度のCYP3A誘導剤との併用は避けること。
機序及び臨床的影響	• セバベルチニブはCYP3Aの基質である。 • 強い又は中程度のCYP3A誘導剤との併用により、セバベルチニブの血漿中濃度が低下する可能性があり［参照：臨床薬理（12.3）］、本剤の有効性が低下するおそれがある。

7.2　　本剤が他の薬剤に及ぼす影響

表 7 に本剤の併用が他の薬剤に影響を及ぼす薬物相互作用を示す。

表 7：他の薬剤に影響を及ぼす本剤の薬物相互作用

特定のCYP3A基質	
予防又は措置方法	• CYP3A基質の添付文書において別途推奨されている場合を除き、本剤とCYP3A基質との併用は避けること。CYP3A基質の血中濃度のわずかな上昇が重篤な副作用につながるおそれがある。
機序及び臨床的影響	• セバベルチニブは弱い～中程度のCYP3A阻害剤である。 • セバベルチニブはCYP3A基質の曝露量を増加させ［参照：臨床薬理（12.3）］、これらの基質に関連する副作用のリスクを増加させるおそれがある。
特定のP-gp基質	
予防又は措置方法	• 血中濃度のわずかな上昇が重篤な副作用につながるおそれのあるP-gp基質については、その添付文書を参照のこと。
機序及び臨床的影響	• セバベルチニブはP-gp阻害剤である。 • セバベルチニブはP-gp基質の曝露量を増加させ［参照：臨床薬理（12.3）］、これらの基質に関連する副作用のリスクを増加させるおそれがある。
CYP1A1基質	
予防又は措置方法	• CYP1A1基質の添付文書を参照のこと。
機序及び臨床的影響	• セバベルチニブは *in vitro* においてCYP1A1の阻害剤である。 • セバベルチニブはCYP1A1基質の曝露量を増加させ［参照：臨床薬理（12.3）］、これらの基質に関連する副作用のリスクを増加させるおそれがある。

8.　　特定の背景を有する患者に関する注意

8.1　　妊娠

リスクの概要

動物試験から得られた知見及びその作用機序に基づくと［参照：臨床薬理（12.1）］、本剤は妊婦に投与すると胎児に有害な作用を及ぼす可能性がある。妊婦における本剤の使用に関して、薬物に関連するリスクを評価するための利用可能なデータはない。胚・胎児発生試験において、器官形

成期の妊娠ラットにセバベルチニブを経口投与した結果、臨床用量である 20mg の 1 日 2 回投与時の AUC に基づくヒト曝露量の 0.18 倍以上の母動物曝露量で発育遅延が認められた。*HER2/EGFR* を破壊又は欠損させた動物モデルを用いた試験及び *in vitro* アッセイにおいて、*HER2/EGFR* の阻害は、構造異常、発育遅延、並びに胚・胎児及び乳児の死亡をもたらすことが示されている（参照：「データ」の項）。妊婦には、胎児への潜在的リスクについて指導すること。

米国の一般集団において、臨床的に確認された妊娠における重大な先天異常及び流産の推定背景リスクはそれぞれ 2%～4%及び 15%～20%である。

データ

動物データ

胚・胎児発生試験において、器官形成期である妊娠 6 日から 17 日の妊娠ラットに、セバベルチニブを 1.5～11mg/kg/日の用量で経口投与した結果、6mg/kg/日以上（臨床用量での AUC に基づくヒト曝露量の 0.18 倍以上）で、母動物毒性（体重及び体重増加量の減少）並びに胎児体重の減少が認められた。

その他の非臨床データ

HER2/EGFR を破壊又は欠損させたマウスモデルにおける生殖への影響に関する文献に基づく評価により、*HER2/EGFR* は、胚盤胞の着床、胎盤形成、並びに胚・胎児期／出生後の生存及び発育を含む生殖・発生過程において極めて重要であることが示された。

ヒト人工多能性幹細胞を用いたアッセイにおいて、セバベルチニブは心筋細胞及び肝細胞の分化マーカーを減少させた。

8.2 授乳

リスクの概要

セバベルチニブ又はその代謝物のヒト乳汁中への移行、授乳児への影響、又は乳汁産生への影響に関するデータはない。ラットにおいて、セバベルチニブ又はその代謝物は乳汁中に移行するとの報告がある（参照：「データ」の項）。本剤により授乳児に重篤な副作用が発現する可能性があるため、本剤の投与中及び最終投与後 1 週間は授乳を避けさせること。

データ

動物データ

授乳ラットに放射性標識したセバベルチニブを投与した結果、セバベルチニブ又はその代謝物は乳汁中に移行した。乳汁中のセバベルチニブ由来の放射能濃度は、血漿中濃度の 13～26 倍であった。

投与されたセバベルチニブ由来の放射能の約 1.3%が乳汁中に移行した。

8.3 生殖能を有する者

本剤は妊婦に投与すると胎児に有害な影響を及ぼす可能性がある［参照：特定の背景を有する患者に関する注意（8.1）］。

妊娠検査

妊娠可能な女性には、本剤の投与開始前に妊娠していないことを確認すること。

避妊

女性

妊娠可能な女性には、本剤の投与中及び最終投与後 1 週間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。

男性

パートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤の投与中及び最終投与後 1 週間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。

8.4 小児等

小児患者における本剤の安全性及び有効性は確立していない。

8.5 高齢者

SOHO-01 試験において本剤 20mg の 1 日 2 回投与を受けた *HER2* 活性化変異を有する局所進行又は転移性 NSCLC 患者 268 例のうち、43%が 65 歳以上、13%が 75 歳以上であった。これらの高齢患者と若年患者の間で、有効性の全体的な差異は認められなかった。グレード 3 の下痢は 75 歳以上の患者の 23%、75 歳未満の患者の 14%に認められた。

Company Core Data Sheet
HYRNUO*

Sevabertinib

10 mg, film-coated tablet

Version [redacted]

Based on GLC decision dated: [redacted] [redacted]20[redacted]

For information only

<Italic text in brackets is explanatory only>
<Section numbering is optional>
<If a statement is valid for one indication only,
this indication is indicated prior to the respective section header.
If no indication is mentioned, the chapter is relevant for all indications>

* examples for national product trade names (PTN): HYRNUO

2～14頁目は非公表のため省略

RESTRICTED

1.7　同種同効品一覧表

ヒアニュオ錠 10mg の申請効能・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」と同様の効能・効果で承認されている、「ヘルネクシオス錠 60mg」及び「エンハーツ点滴静注用 100mg」を同種同効品として選択する。

また、上皮成長因子受容体（EGFR）チロシンキナーゼを阻害する類似の薬理作用を有する分子標的薬で、*EGFR*遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌の効能・効果で承認されている「ラズクルーズ錠 80mg／同 240mg」、「タグリッソ錠 40mg／同 80mg」、「ジオトリフ錠 20mg／同 30mg／同 40mg」、「タルセバ錠 25mg／同 100mg／同 150mg」及び「イレッサ錠 250」を同種同効品として選択する。

以上の同種同効品一覧を表 1.7- 1 に示し、添付文書を添付する。

表 1.7- 1　同種同効品一覧表

販売名	ヒアニュオ錠 10mg	ヘルネクシオス®錠 60mg	ラズクルーズ®錠 80mg ラズクルーズ®錠 240mg	エンハーツ®点滴静注用 100mg
一般名	セバベルチニブ水和物	ゾンゲルチニブ	ラゼルチニブメシル酸塩水和物	トラスツズマブ　デルクステカン（遺伝子組換え）
会社名	バイエル薬品株式会社	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社	ヤンセンファーマ株式会社	第一三共株式会社
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	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・再発の非小細胞肺癌	*EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	・化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌 ・ホルモン受容体陽性かつ HER2 低発現又は超低発現の手術不能又は再発乳癌 ・化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌 ・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・再発の非小細胞肺癌 ・がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌 ・HER2 陽性の進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）
添付文書改訂日	—	2025 年 11 月	2026 年 3 月	2026 年 3 月
備考	—	—	—	—

表 1.7-1　同種同効品一覧表（続き）

販売名	タグリッソ®錠 40mg タグリッソ®錠 80mg	ジオトリフ®錠 20mg ジオトリフ®錠 30mg ジオトリフ®錠 40mg	タルセバ®錠 25mg タルセバ®錠 100mg タルセバ®錠 150mg	イレッサ®錠 250
一般名	オシメルチニブメシル酸塩	アファチニブマレイン酸塩	エルロチニブ塩酸塩	ゲフィチニブ
会社名	アストラゼネカ株式会社	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社	チェプラファーム株式会社	アストラゼネカ株式会社
効能又は効果	・*EGFR* 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌 ・*EGFR* 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法 ・*EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法	*EGFR* 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌	・切除不能な再発・進行性で、がん化学療法施行後に増悪した非小細胞肺癌 ・*EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な再発・進行性で、がん化学療法未治療の非小細胞肺癌 ・治癒切除不能な膵癌[#] [#]25mg/100mg のみの承認効能効果	*EGFR* 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌
添付文書改訂日	2026 年 1 月	2025 年 7 月	2025 年 4 月	2025 年 10 月
備考	—	—	—	—

＊2025年11月改訂（第2版）
2025年9月作成（第1版）

日本標準商品分類番号
874291

承認番号	30700AMX00225000
販売開始	2025年11月

貯法：室温保存
有効期間：30箇月

抗悪性腫瘍剤／HER2[注1)]阻害剤
ゾンゲルチニブ
劇薬、処方箋医薬品[注2)]

ヘルネクシオス®錠60mg
HERNEXEOS® Tablets 60mg

Boehringer Ingelheim

®＝登録商標

注1）HER2：Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2（ヒト上皮増殖因子受容体2型、別称：c-*erb*B-2）
注2）注意－医師等の処方箋により使用すること

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

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	ヘルネクシオス錠60mg
有効成分	1錠中ゾンゲルチニブ60mg
添加剤	ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、結晶セルロース、D-マンニトール、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、フマル酸ステアリルナトリウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、タルク、酸化チタン、グリセリン脂肪酸エステル、ラウリル硫酸ナトリウム、黄色三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名	ヘルネクシオス錠60mg
色・剤形	黄色のフィルムコート錠
外形	
大きさ	長径約15mm、短径約7mm
厚さ	約5mm
重量	約414mg
識別コード	L6

4．効能又は効果
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・再発の非小細胞肺癌

5．効能又は効果に関連する注意
5.1 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*HER2*（*ERBB2*）遺伝子変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html
5.2 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
5.3 本剤の術前・術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
5.4「17．臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。［17.1.1参照］

6．用法及び用量
通常、成人には、ゾンゲルチニブとして1日1回120mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

7．用法及び用量に関連する注意
7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
7.2 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に本剤を休薬、減量又は中止すること。1日1回60mgに減量しても忍容性が認められない場合は、本剤の投与を中止すること。

本剤の休薬、減量又は中止基準

副作用	重症度[注)]	処置
肝機能障害	Grade 3又は4のALT又はAST増加	Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後は60mgで再開できる。
	Grade 3の総ビリルビン増加	Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後は60mgで再開できる。
	Grade 4の総ビリルビン増加	投与を中止する。
	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。
下痢	Grade 2かつ止瀉薬の投与を行っても症状が2日以上継続する場合	Grade 1以下に回復するまで休薬し、回復後は60mgで再開できる。
	Grade 3又は4	Grade 1以下に回復するまで休薬する。 14日以内に回復した場合は60mgで再開できる。支持療法を行っても14日以内に回復しない場合は、投与を中止する。
発熱性好中球減少症	全Grade	Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後は60mgで再開できる。ただし、必要に応じて投与を中止することも考慮する。

副作用	重症度[注)]	処置
駆出率減少	Grade 2	Grade 1以下に回復するまで休薬し、回復後は120mgで再開できる。ただし、休薬後4週間以内に正常範囲又はベースラインから5ポイント以内に回復しなかった場合、再開後にベースラインから10ポイント以上低下した場合は60mgに減量する。
	Grade 3又は4	Grade 1以下に回復するまで休薬し、回復後は60mgで再開できる。ただし、休薬後4週間以内に正常範囲又はベースラインから5ポイント以内に回復しなかった場合、再開後にベースラインから10ポイント以上低下した場合は投与を中止する。
間質性肺疾患	Grade 2	Grade 1以下に回復するまで休薬する。14日以内に回復した場合は60mgで再開できる。支持療法を行っても14日以内にGrade 1以下に回復しない場合は投与を中止する。
	Grade 3又は4	投与を中止する。
その他の副作用	Grade 3又は4	Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後は60mgで再開できる。ただし、必要に応じて投与を中止することも考慮する。

注)GradeはNCI-CTCAE v5.0に準じる。

8. 重要な基本的注意

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

8.2 血球減少があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.3参照]

8.3 間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状(呼吸困難、咳嗽、発熱等)の確認及び胸部画像検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。また、患者に対して、初期症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう説明すること。[11.1.4参照]

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 左室駆出率(LVEF)が低下している患者

LVEF低下を悪化させるおそれがある。[8.4参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 中等度以上の肝機能障害を有する患者

本剤は主に肝臓で代謝されるため、血中濃度が上昇する可能性がある。なお、中等度以上の肝機能障害のある患者[注)]を対象とした臨床試験は実施していない。

注)NCI-ODWG(National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group)基準による分類

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後10日間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5参照]

9.4.2 生殖可能な女性に投与する場合には、受胎能の低下があらわれる可能性があることを考慮すること。動物実験(ラット)において、子宮の萎縮、並びに子宮頸部及び膣の過形成/過角化が報告されている。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。生殖発生毒性試験(ラット)において、本剤の胎児への移行の可能性が推定され、本剤120mg投与時の4.4倍に相当する曝露量で胚・胎児死亡が報告されている。[9.4.1、9.6参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤が乳汁に移行する可能性があり、乳児が乳汁を介して摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。[9.5参照]

9.7 小児等

小児等を対象とした本剤の有効性及び安全性は確立していない。

10. 相互作用

本剤は、主にCYP3Aによって代謝され、P-gp及びBCRPの阻害作用を示す。

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強いCYP3A誘導剤 カルバマゼピン、リファンピシン、フェニトイン等 [16.7.1参照]	本剤の有効性が減弱するおそれがあるため、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、CYP3A誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤がCYP3Aを誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
治療域の狭いP-gpの基質となる薬剤 シクロスポリン、エベロリムス、シロリムス等 [16.7.1参照]	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤がP-gpを阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
BCRPの基質となる薬剤 ロスバスタチン、メトトレキサート、サラゾスルファピリジン等 [16.7.1参照]		本剤がBCRPを阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 重度の下痢(3.0%)

11.1.2 肝機能障害(35.2%)

[8.1参照]

11.1.3 血球減少

発熱性好中球減少症(頻度不明)、好中球減少症(0.8%)、貧血(17.8%)、血小板減少症(0.8%)等があらわれることがある。[8.2参照]

11.1.4 間質性肺疾患(1.3%)

[8.3参照]

11.2 その他の副作用

	20～30%未満	10～20%未満	10%未満
胃腸障害	悪心	口内炎	
臨床検査			駆出率減少
皮膚および皮下組織障害	発疹	皮膚乾燥、そう痒症、爪の障害	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 湿気を避けるため、乾燥剤を同封したボトル包装品のまま患者に交付すること。

14.1.2 湿気を避けるため、乾燥剤を同封した元の容器にて保存し、使用の都度、密栓するよう患者に指導すること。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 反復投与

HER2(*ERBB2*)遺伝子異常を有する進行固形癌患者24例(日本人患者6例含む)に本剤60、120、又は240mgを空腹時に1日1回15日間反復経口投与[注1)]したときのゾンゲルチニブの血漿中濃度の時間推移及び薬物動態パラメータは以下の図1及び表1のとおりであった[1)]。

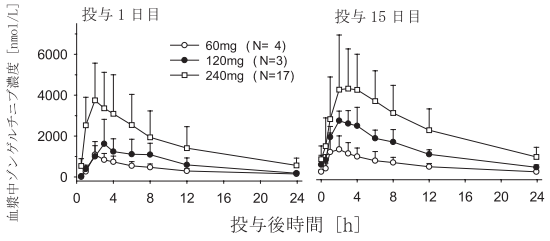


図1 本剤60、120又は240mgを1日1回反復経口投与[注1)]したときの血漿中濃度推移
（算術平均+標準偏差）

表1 本剤60、120又は240mgを1日1回反復経口投与[注1)]したときの薬物動態パラメータ

用量	投与日	例数	C_{max} (nmol/L)	t_{max}[※1] (h)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (nmol·h/L)	$t_{1/2}$ (h)
60mg	1	4	1020 (44.2)	1.99 (1.97-2.05)	8240 (37.0)	9.41 (17.4)
	15	4	1230 (54.3)	2.04 (1.07-2.93)	11600 (48.4)	9.37 (15.2)
120mg	1	3	1610 (75.1)	3.03 (2.03-3.95)	14000 (61.8)	9.51 (9.87)
	15	3	2830 (20.6)	2.05 (1.03-3.97)	28900 (23.2)	8.52 (9.39)
240mg	1	17	3630 (45.1)	2.07 (0.967-5.95)	33900 (48.9)[※2]	9.19 (29.3)[※2]
	15	17	4760 (41.4)	2.95 (1.03-6.00)	52100 (43.2)	9.58 (30.1)

幾何平均値（幾何変動係数%）
※1：t_{max}は中央値（最小値-最大値）
※2：15例

16.2 吸収
16.2.1 バイオアベイラビリティ
健康成人(7例)に本剤60mg[注1)]を単回経口投与したときの絶対バイオアベイラビリティは76%であった[2)]。（外国人データ）
16.2.2 食事の影響
健康成人(16例)に本剤240mg[注1)]を単回経口投与したとき、空腹時投与に対する高脂肪食後投与におけるゾンゲルチニブの$AUC_{0\text{-}t}$及びC_{max}の幾何平均値の比は、それぞれ1.27及び1.26であった[3)]。（外国人データ）
16.3 分布
ゾンゲルチニブのヒト血漿タンパク結合率は99%超であり、主にアルブミンに結合した(*in vitro*)[4)]。ゾンゲルチニブの血液/血漿中濃度比は0.7であった(*in vitro*)[5)]。
16.4 代謝
ゾンゲルチニブは主にCYP3A4/5による酸化、UGT1A4によるグルクロン酸抱合及びグルタチオン抱合によって代謝される。健康成人(8例)に^{14}C標識されたゾンゲルチニブ60mg[注1)]を単回経口投与したとき、血漿中に未変化体及び6種類の代謝物が検出され、血漿中総放射能量($AUC_{0\text{-}168h}$)の75%が未変化体であった[6)]。（外国人データ）
16.5 排泄
健康成人(8例)に^{14}C標識されたゾンゲルチニブ60mg[注1)]を単回経口投与したとき、投与後11日までに投与量の94%が排泄され、糞便中には93%（未変化体として31%）、尿中には1.3%（未変化体として0.2%）が排泄された[7)]。（外国人データ）
16.6 特定の背景を有する患者
16.6.1 腎機能障害患者
母集団薬物動態解析を用いて、腎機能[注2)]が正常(187例)、軽度(120例)及び中等度(23例)の腎機能障害患者にゾンゲルチニブ120mgを1日1回反復経口投与したときの曝露量を推定した結果、①C_{max}及び②$AUC_{0\text{-}24h}$の幾何平均値は、それぞれ①2730、2690及び2600nmol/L、並びに②30800、31700及び31200nmol·h/Lと推定された。
注2）eGFR（mL/min/1.73m^2）が①90以上、②60以上90未満及び③30以上60未満の場合、それぞれ①正常、②軽度及び③中等度とされた[8)]。
16.6.2 肝機能障害患者
母集団薬物動態解析を用いて、肝機能[注3)]が正常(288例)及び軽度(90例)の肝機能障害患者にゾンゲルチニブ120mgを1日1回反復経口投与したときの曝露量を推定した結果、①C_{max}及び②$AUC_{0\text{-}24h}$の幾何平均値は、それぞれ①2700及び2630nmol/L、並びに②31000及び30500nmol·h/Lと推定された[8)]。
注3）NCI-ODWG（National Cancer Institute - Organ Dysfunction Working Group）基準による分類
16.7 薬物相互作用
16.7.1 臨床薬物相互作用試験
健康成人を対象とした臨床薬物相互作用試験から得られた、ゾンゲルチニブの薬物動態に及ぼす併用薬の影響及び併用薬の薬物動態に及ぼすゾンゲルチニブの影響は、以下の表2及び表3のとおりであった[9)～13)]。[10.2参照]

表2 ゾンゲルチニブの薬物動態に及ぼす併用薬の影響

併用薬	用法・用量		例数[※1]	ゾンゲルチニブの単独投与時に対する比[※2]	
	併用薬	ゾンゲルチニブ[注1)]		C_{max}	$AUC_{0\text{-}\infty}$
イトラコナゾール（強いCYP3A阻害剤）	200mg QD	15mg単回	16/16	1.27 (1.07, 1.51)	1.41 (1.26, 1.58)
カルバマゼピン（強いCYP3A誘導剤）	600mg QD[※3]	60mg単回	15/16	0.56 (0.45, 0.71)	0.36 (0.32, 0.42)
ラベプラゾール（プロトンポンプ阻害剤）	40mg QD	30mg単回	11/12	0.87 (0.67, 1.13)	0.97 (0.85, 1.10)

QD：1日1回
※1：併用/非併用時
※2：幾何平均値の比（90%信頼区間）
※3：カルバマゼピンは200mgを4日間QD、400mgを7日間QD、600mgを13日間QDの順に投与

表3 併用薬の薬物動態に及ぼすゾンゲルチニブの影響

併用薬	用法・用量		例数[※1]	併用薬の単独投与時に対する比[※2]	
	併用薬	ゾンゲルチニブ		C_{max}	$AUC_{0\text{-}\infty}$
ミダゾラム（CYP3A基質）	1mg単回	120mg QD	14/16	1.17 (1.08, 1.27)	1.06 (0.95, 1.17)
レパグリニド（CYP2C8基質）	0.5mg単回		14/16	1.44 (1.24, 1.69)	1.30 (1.10, 1.53)
オメプラゾール（CYP2C19基質）	20mg単回		13/15[※3]	0.62 (0.45, 0.86)	0.90 (0.62, 1.30)
ダビガトラン（P-gp基質）	150mg単回	120mg単回	15/16	1.24 (0.96, 1.60)	1.34 (1.06, 1.70)
ロスバスタチン（OATP1B1、OATP1B3、BCRP基質）[※4]	10mg単回	120mg QD	16/16	3.02 (2.47, 3.68)	2.30 (1.96, 2.71)
メトホルミン（MATE1、MATE2-K基質）	10mg単回		16/16	0.76 (0.68, 0.84)	0.83 (0.76, 0.90)
フロセミド（OAT1、OAT3基質）[※5]	1mg単回		16/16	1.50 (1.16, 1.93)	1.38 (1.20, 1.58)

QD：1日1回
※1：併用/非併用時
※2：幾何平均値の比（90%信頼区間）
※3：$AUC_{0\text{-}\infty}$では9/10
※4：ゾンゲルチニブ非併用投与時に対する併用投与時のコプロポルフィリンI（OATP1B1及びOATP1B3の内因性バイオマーカー）のC_{max}及び$AUC_{0\text{-}72h}$の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、それぞれ0.94（0.89, 0.98）及び0.86（0.82, 0.91）であった。
※5：フロセミドはBCRP基質でもあることが報告されている。

16.7.2 その他
ゾンゲルチニブはUGT2B17を阻害する可能性が示唆された[14)]。また、ゾンゲルチニブはP-gp及びBCRPの基質である(*in vitro*)[15)]。
注1）承認された用法及び用量は、ゾンゲルチニブとして1日1回120mgである。

17. 臨床成績
17.1 有効性及び安全性に関する試験
17.1.1 国際共同第Ⅰa／Ⅰb相試験（Beamion LUNG-1試験）[16)]
HER2（*ERBB2*）遺伝子異常を有する切除不能な進行固形癌患者を対象とした国際共同第Ia／Ib相試験の第Ib相パートにおいて、*HER2*（*ERBB2*）遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者322例に本剤120又は240mg[注]を1日1回経口投与した。
白金系抗悪性腫瘍剤を含む1つ以上の化学療法歴のある*HER2*（*ERBB2*）遺伝子（チロシンキナーゼドメイン）に変異を有する患者を対象としたコホートにおいて、主要評価項目であるRECIST ver.1.1に基づく盲検下独立中央審査判定による奏効率[97.5%信頼区間]は、本剤120mg投与群（75例、日本人9例を含む）で66.7%[53.8, 77.5]（50/75例）であった（2024年5月23日データカットオフ）。
白金系抗悪性腫瘍剤を含む1つ以上の化学療法歴のある*HER2*（*ERBB2*）遺伝子（チロシンキナーゼドメイン以外）に変異を有する患者を対象としたコホートにおいて、RECIST ver.1.1に基づく治験担当医師判定による奏効率は、本剤120mg投与群（12例）で41.7%（5/12例）であった（2024年8月29日データカットオフ）。
白金系抗悪性腫瘍剤を含む1つ以上の化学療法歴及びHER2を標的とした抗体薬物複合体による治療歴のある*HER2*（*ERBB2*）遺伝子（チロシンキナーゼドメイン）に変異を有する患者を対象としたコホートにおいて、RECIST ver.1.1に基づく盲検下独立中央審査判定による奏効率[95%信頼区間]は、本剤120mg投与群（31例、日本人1例を含む）で41.9%[26.4, 59.2]（13/31例）であった（2024年8月29日データカットオフ）。
第Ib相パートで本剤120mgが投与された236例（日本人23例を含む）のうち、副作用は210例（89.0%）に認められた。主な副作用は、下痢134例（56.8%）、発疹63例（26.7%）、ALT増加43例（18.2%）、AST増加43例（18.2%）、そう痒症36例（15.3%）であった。

注）承認された用法及び用量は、ゾンゲルチニブとして1日1回120mgである。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

ゾンゲルチニブは、エクソン20挿入変異等を有するHER2のチロシンキナーゼ活性を阻害し、下流のシグナル伝達を阻害することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

18.2 抗腫瘍作用

18.2.1 *In vitro*

ゾンゲルチニブは、*HER2*（*ERBB2*）遺伝子のエクソン20挿入変異を有するヒト非小細胞肺癌（NSCLC）由来NCI-H1781細胞株等の増殖を抑制した[17]。

18.2.2 *In vivo*

ゾンゲルチニブは、*HER2*（*ERBB2*）遺伝子のエクソン20挿入変異を有するNSCLC患者由来ST3107腫瘍組織片を皮下移植したヌードマウス等において、腫瘍増殖抑制作用を示した[18]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

ゾンゲルチニブ（Zongertinib）（JAN）

化学名

N-[1-(8-{3-Methyl-4-[(1-methyl-1*H*-1,3-benzimidazol-5-yl)oxy]anilino}pyrimido[5,4-*d*]pyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl]prop-2-enamide

分子式

$C_{29}H_{29}N_9O_2$

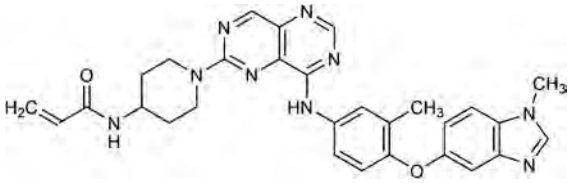
分子量

535.60g/mol

性状

黄色～暗黄色又は橙色の粉末である。

化学構造式



分配係数

log P＝log D（pH7.4）＝4.7

21．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。

22．包装

14錠（ボトル、乾燥剤入り）

23．主要文献

1）社内資料：国際共同第I相試験（Beamion LUNG-1）（2025年9月19日承認、CTD 2.7.2.3）
2）社内資料：ヒトADME試験（2025年9月19日承認、CTD 2.7.2.2）
3）社内資料：食事の影響試験（2025年9月19日承認、CTD 2.7.1.2）
4）社内資料：非臨床薬物動態試験（*in vitro*血漿タンパク結合）（2025年9月19日承認、CTD 2.6.4.4）
5）社内資料：非臨床薬物動態試験（*in vitro*血球移行性）（2025年9月19日承認、CTD 2.6.4.4）
6）社内資料：ヒトADME試験における代謝物同定（2025年9月19日承認、CTD 2.6.4.5）
7）社内資料：ヒトADME試験（2025年9月19日承認、CTD 2.7.2.2、CTD 2.7.2.3）
8）社内資料：母集団薬物動態解析（2025年9月19日承認、CTD 2.7.2.3）
9）社内資料：イトラコナゾールとの薬物相互作用試験（2025年9月19日承認、CTD 2.7.2.2）
10）社内資料：カルバマゼピンとの薬物相互作用試験（2025年9月19日承認、CTD 2.7.2.2）
11）社内資料：ラベプラゾールとの薬物相互作用試験（2025年9月19日承認、CTD 2.7.1.2）
12）社内資料：CYP基質とのカクテル薬物相互作用（2025年9月19日承認、CTD 2.7.2.2）
13）社内資料：トランスポーター基質とのカクテル薬物相互作用（2025年9月19日承認、CTD 2.7.2.2）
14）社内資料：非臨床薬物動態試験（*in vitro*薬物代謝酵素誘導及び阻害）（2025年9月19日承認、CTD 2.6.4.5）
15）社内資料：非臨床薬物動態試験（薬物トランスポーターによる輸送）（2025年9月19日承認、CTD 2.6.4.7）
16）社内資料：国際共同第I相試験（Beamion LUNG-1）
17）社内資料：非臨床薬効薬理試験（*in vitro*、がん細胞株における増殖阻害作用）（2025年9月19日承認、CTD 2.6.2.2）
18）社内資料：非臨床薬効薬理試験（*in vivo*、PDXモデルマウスにおける腫瘍増殖抑制作用）（2025年9月19日承認、CTD 2.6.2.2）

24．文献請求先及び問い合わせ先

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
DIセンター
〒141-6017 東京都品川区大崎2丁目1番1号
ThinkPark Tower
0120-189-779
（受付時間）9：00～18：00
（土・日・祝日・弊社休業日を除く）

＊25．保険給付上の注意

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）に基づき、2026年11月末日までは、投薬は1回14日分を限度とされている。

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
東京都品川区大崎2丁目1番1号

015833-B

DN
＊2026年3月改訂（第2版）
2025年5月作成
貯　　法：室温保存
有効期間：24カ月

日本標準商品分類番号
874291

抗悪性腫瘍剤／チロシンキナーゼ阻害剤

劇薬
処方箋医薬品※

ラゼルチニブメシル酸塩水和物錠

ラズクルーズ®錠80mg
ラズクルーズ®錠240mg

LAZCLUZE® Tablets
※注意－医師等の処方箋により使用すること

	80mg	240mg
承認番号	30700AMX00070000	30700AMX00071000
販売開始	2025年5月	

1．警告

1.1 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。

1.2 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例が報告されているので、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び定期的な胸部画像検査の実施等、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合は本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。また、特に治療初期は入院又はそれに準ずる管理の下で、間質性肺疾患等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。［8.1、9.1.1、11.1.1参照］

1.3 本剤投与開始前に、胸部CT検査及び問診を実施し、間質性肺疾患の合併又は既往歴の有無を確認した上で、投与の可否を慎重に判断すること。［9.1.1参照］

1.4 アミバンタマブ（遺伝子組換え）との併用投与により、深部静脈血栓症及び肺塞栓症を含む静脈血栓塞栓症があらわれ、死亡に至った症例が報告されているので、静脈血栓塞栓症の既往歴の有無等を確認した上で、投与の可否を慎重に判断すること。また、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、下肢の疼痛・浮腫、突然の呼吸困難、息切れ、胸痛等の静脈血栓塞栓症が疑われる徴候や症状の発現に注意すること。［7.1、8.2、9.1.2、11.1.2参照］

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3．組成・性状

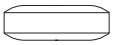
3.1 組成

販売名	ラズクルーズ錠80mg	ラズクルーズ錠240mg
有効成分	（1錠中） ラゼルチニブメシル酸塩水和物96.48mg （ラゼルチニブとして80mg）	（1錠中） ラゼルチニブメシル酸塩水和物289.44mg （ラゼルチニブとして240mg）
添加剤	疎水性コロイド状シリカ、結晶セルロース、D-マンニトール、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー、タルク、酸化チタン、グリセリン脂肪酸エステル、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、黄色三二酸化鉄注1)、三二酸化鉄注2)、黒酸化鉄注2)	

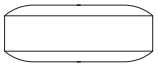
注1）：ラズクルーズ錠80mgのみに添加
注2）：ラズクルーズ錠240mgのみに添加

3.2 製剤の性状

ラズクルーズ錠80mg

色・剤形	黄色の楕円形のフィルムコーティング錠			
外形	表面		裏面	側面
				
大きさ	長径（mm）	短径（mm）	厚さ（mm）	重量（g）
	13.9	7.0	4.6	0.3914
識別コード	LZ80			

ラズクルーズ錠240mg

色・剤形	赤紫色の楕円形のフィルムコーティング錠			
外形	表面		裏面	側面
				
大きさ	長径（mm）	短径（mm）	厚さ（mm）	重量（g）
	19.6	9.6	7.5	1.1742
識別コード	LZ240			

4．効能又は効果

***EGFR*遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌**

5．効能又は効果に関連する注意

5.1 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、*EGFR*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注)を用いること。

注）承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html

5.2 本剤の術前・術後補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。

6．用法及び用量

アミバンタマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはラゼルチニブとして240mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

7．用法及び用量に関連する注意

＊7.1 アミバンタマブ（遺伝子組換え）との併用投与による静脈血栓塞栓症の発症を抑制するため、当該併用投与開始後4カ月間は、アピキサバン1回2.5mgを1日2回経口投与すること。アピキサバンの電子添文を参照して、出血リスクに十分注意すること。ただし、腎不全（クレアチニンクリアランス（CLcr）15mL/min未満）の患者では、アピキサバンは投与できないことから、アミバンタマブ（遺伝子組換え）とラゼルチニブとの併用投与以外の治療選択肢を考慮すること。［1.4、8.2、9.1.2、9.2.1、11.1.2参照］

7.2 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の表を参考に本剤を減量、休薬又は中止すること。

副作用発現時に本剤を減量する場合の投与量

減量段階	1段階減量	2段階減量	3段階減量
投与量	160mg/日	80mg/日	中止

副作用発現時の処置

間質性肺疾患

診断	処置
疑い	休薬する。
確定	投与を中止する。

静脈血栓塞栓症（アミバンタマブ（遺伝子組換え）との併用時）

状況	処置
臨床的に不安定な事象が発現した場合（例：呼吸不全、心機能障害）	発現した事象が臨床的に安定するまで休薬する。
抗凝固薬による治療中に静脈血栓塞栓症が再発した場合	投与を中止する。 ただし、医師の判断により、同じ用量で投与を継続することもできる。

皮膚障害又は爪障害

重症度[注1)]	処置
Grade 2	・減量[注2)]を検討する。 ・2週間後に観察を行う。
Grade 3	・休薬し、週1回の観察を行う。 ・2週間以内にGrade 2以下に回復した場合は減量[注2)]を検討した上で投与を再開し、2週間以内にGrade 2以下に回復しない場合は投与を中止する。
Grade 4	・休薬し、週1回の観察を行う。 ・2週間以内にGrade 2以下に回復した場合は減量を検討した上で投与を再開し、2週間以内にGrade 2以下に回復しない場合は投与を中止する。
重度の水疱性又は剥脱性の皮膚障害	投与を中止する。

その他の副作用

重症度[注1)]	処置
Grade 2	・休薬又は減量を検討する。 ・28日以内に改善した場合は同一の用量又は減量して投与を再開することを検討し、28日より後に改善した場合は減量して投与を再開することを検討する。
Grade 3	・Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 ・4週間以内に回復した場合は減量して投与を再開[注3)]することを検討し、4週間以内に回復しない場合は投与の中止を検討する。
Grade 4	・原則として投与を中止する。 ・投与を中止しない場合、Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。4週間以内に回復した場合は減量して投与を再開[注3)]し、4週間以内に回復しない場合は投与を中止する。

注1）GradeはNCI-CTCAE v5.0に準じる、注2）本剤との因果関係が強く疑われない場合、アミバンタマブ（遺伝子組換え）を先に減量する、注3）本剤との因果関係が強く疑われない場合、本剤を再開した後にアミバンタマブ（遺伝子組換え）を減量して投与を再開する

8. 重要な基本的注意

8.1 間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び定期的な胸部画像検査の実施等、観察を十分に行うこと。必要に応じて、動脈血酸素分圧（PaO_2）、動脈血酸素飽和度（SpO_2）、肺胞気動脈血酸素分圧較差（$A\text{-}aDO_2$）、肺拡散能力（DLco）等の検査を行うこと。また、患者に対して、初期症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう指導すること。［1.2、9.1.1、11.1.1参照］

8.2 アミバンタマブ（遺伝子組換え）との併用により静脈血栓塞栓症の発現頻度が増加する傾向が認められているので、初期症状（下肢の疼痛・浮腫、突然の呼吸困難、息切れ、胸痛等）の確認及び定期的な凝固能検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、患者に対して、初期症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう指導すること。［1.4、7.1、9.1.2、11.1.2参照］

8.3 重度の皮膚障害があらわれることがあるので、必要に応じて皮膚科を受診するよう患者に指導すること。［11.1.6参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者

間質性肺疾患が悪化又は再発するおそれがある。［1.2、1.3、8.1、11.1.1参照］

9.1.2 静脈血栓塞栓症のある患者又はその既往歴のある患者

静脈血栓塞栓症が悪化又は再発するおそれがある。［1.4、7.1、8.2、11.1.2参照］

9.1.3 心不全症状のある患者又はその既往歴のある患者

症状が悪化するおそれがある。［11.1.7参照］

＊9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎不全（CLcr 15mL/min未満）の患者

アピキサバンは投与できないことから、他の治療選択肢を考慮すること。［7.1参照］

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類C）のある患者

本剤は主に肝臓で代謝されるため、血中濃度が上昇する可能性がある。なお、重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。［16.6.1参照］

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後3週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。［9.5参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラットでは、着床後胚損失率の増加、生存胎児数の減少及び胎児体重の減少が認められている。[1)、2)]［9.4、9.6参照］

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。乳汁移行に関するデータはないが、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。［9.5参照］

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

アミバンタマブ（遺伝子組換え）との併用投与については、投与の可否を慎重に判断すること。本剤とアミバンタマブ（遺伝子組換え）を併用した臨床試験において、65歳未満の患者と比較して65歳以上の患者で死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合が高い傾向が認められている。

10. 相互作用

本剤は、チトクロームP450 3A4（CYP3A4）による代謝を受ける。また、本剤はCYP3A及びBreast Cancer Resistance Protein（BCRP）の阻害作用を示す。［16.4参照］

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強いCYP3A阻害剤 イトラコナゾール、クラリスロマイシン、リトナビル等 ［16.7.1参照］	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分に注意すること。	これらの薬剤のCYP3A阻害作用により、本剤の血中濃度が増加する可能性がある。
グレープフルーツ含有食品	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、摂取しないよう注意すること。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強い又は中程度のCYP3Aの誘導剤 リファンピシン、フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール等 [16.7.2、16.7.3参照]	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、CYP3A誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤のCYP3A誘導作用により、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
セイヨウオトギリソウ(St.John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、摂取しないよう注意すること。	
CYP3Aの基質となる薬剤 タクロリムス、シンバスタチン、ミダゾラム等 [16.7.4参照]	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	本剤のCYP3A阻害作用により、これらの薬剤の血中濃度が増加する可能性がある。
BCRPの基質となる薬剤 メトトレキサート、シンバスタチン、ロスバスタチン等 [16.7.5参照]	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	本剤のBCRP阻害作用により、これらの薬剤の血中濃度が増加する可能性がある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 間質性肺疾患

肺臓炎(1.4%)、間質性肺疾患(1.2%)があらわれることがある。異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[1.2、8.1、9.1.1参照]

11.1.2 静脈血栓塞栓症

肺塞栓症(6.2%、1.4%)[注1)]、深部静脈血栓症(4.5%、1.4%)[注1)]等の静脈血栓塞栓症があらわれることがある。[1.4、7.1、8.2、9.1.2参照]

11.1.3 動脈血栓塞栓症

本剤とアミバンタマブ(遺伝子組換え)との併用投与において、心筋梗塞(0.5%)等の動脈血栓塞栓症があらわれることがある。

11.1.4 肝機能障害(31.8%)

ALT、AST、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。

11.1.5 重度の下痢(1.9%)[注2)]

11.1.6 重度の皮膚障害

発疹(17.1%)[注2)]、ざ瘡様皮膚炎(8.3%)[注2)]等の重度の皮膚障害があらわれることがある。[8.3参照]

11.1.7 心不全(1.0%)

[9.1.3参照]

注1)発現頻度は、NSC3003試験におけるアミバンタマブ(遺伝子組換え)との併用投与時、本剤単独投与時の順に記載した。なお、本剤の承認された用法・用量は、下記のとおりである。
アミバンタマブ(遺伝子組換え)との併用において、通常、成人にはラゼルチニブとして240mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

注2)NCI-CTCAEのGrade 3以上の副作用頻度

11.2 その他の副作用

	10%以上	10%未満 1%以上	1%未満
感染症及び寄生虫症	爪囲炎(65.1%)		
代謝及び栄養障害	食欲減退		
神経系障害	錯感覚(27.3%)		
眼障害		角膜炎	
胃腸障害	口内炎(39.4%)、下痢(22.6%)、悪心、便秘	嘔吐	
皮膚及び皮下組織障害	発疹(68.4%)、ざ瘡様皮膚炎(31.4%)、皮膚乾燥(22.8%)、そう痒症(20.4%)	爪毒性、手掌・足底発赤知覚不全症候群、湿疹	乾皮症、蕁麻疹
筋骨格系及び結合組織障害	筋痙縮		
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労、無力症	発熱	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

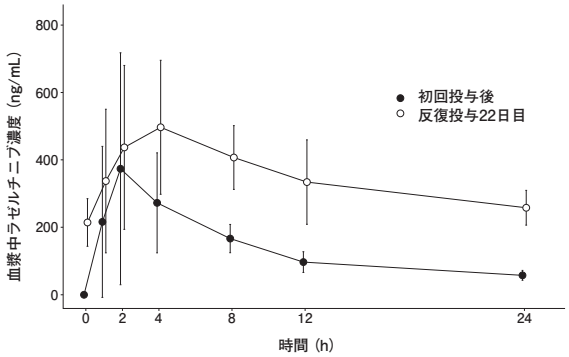
PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回及び反復投与

日本人の化学療法歴のある*EGFR*遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者(5例)にラゼルチニブ240mgを1日1回反復経口投与したときの、初回投与後及び反復投与22日目の血漿中ラゼルチニブ濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。投与22日目におけるラゼルチニブのAUCに基づく累積率は3.05であった。[3)]



血漿中ラゼルチニブ濃度推移
平均値±標準偏差、n=5

表　ラゼルチニブの薬物動態パラメータ

測定日(日)	例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{24h} (ng・h/mL)
1	5	451±260	2.07(1.98、7.98)	3,360±1,314
22	5	568±200	3.88(1.97、8.05)	9,293±950*

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値(最小値、最大値)、*：4例

また、*EGFR*遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者にラゼルチニブ20～320mg[注)]を1日1回反復経口投与したとき、ラゼルチニブのC_{max}及びAUCは概ね用量に比例して増加し、ラゼルチニブ投与後15日目までに定常状態に到達した。[4)](外国人データ)

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人(24例)にラゼルチニブ240mgを単回経口投与[注)]したとき、空腹時投与に対する高脂肪食投与後におけるラゼルチニブのC_{max}及びAUC_{last}の幾何平均値の比は、それぞれ0.934及び1.14であった。[5)](外国人データ)

16.3 分布

*EGFR*遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者(4例)にラゼルチニブ240mgを単回経口投与[注)]したときのラゼルチニブのみかけの分布容積は4,264Lであった。(外国人データ)ヒトにおけるラゼルチニブの血漿蛋白結合率は99.2%であった(*ex vivo*)。[6)]

16.4 代謝

ラゼルチニブは主にグルタチオンS-トランスフェラーゼM1（GSTM1）を介したグルタチオン抱合により代謝され、CYP3A4を介しても代謝される（*in vitro*）。［10.参照］

健康成人（8例）に^{14}C標識したラゼルチニブ240mgを単回経口投与[注]したとき、投与24時間後までの血漿中には主に未変化体及び薬理活性を示さないグルタチオン抱合体の異化代謝物（M12）が検出された（血漿中総放射能に対する割合は、①GSTM1非欠損型及び②GSTM1欠損型の患者でそれぞれ①41.0及び23.6%並びに②49.3及び19.6%）。[7]（外国人データ）

16.5 排泄

健康成人（8例）に^{14}C標識したラゼルチニブ240mgを単回経口投与[注]したとき、投与696時間後までの糞中及び尿中に、投与量のそれぞれ86.2%（未変化体として5%以下）及び3.54%（未変化体として0.2%未満）が排泄された。[8]（外国人データ）

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害

ラゼルチニブ160mgを単回経口投与[注]したとき、健康成人（8例）に対する中等度肝機能障害（Child-Pugh分類B）患者（8例）におけるC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比は、それぞれ0.796及び1.03であった。[9]（外国人データ）［9.3.1参照］

16.7 薬物相互作用

16.7.1 イトラコナゾール

健康成人（15例）にイトラコナゾール（強いCYP3A阻害剤）200mgを1日1回反復経口投与し、ラゼルチニブ160mgを単回経口投与[注]したとき、ラゼルチニブ単独投与時に対するイトラコナゾール併用投与時のラゼルチニブのC_{max}及びAUC_{last}の幾何平均値の比はそれぞれ1.19及び1.46であった。[10]（外国人データ）［10.2参照］

16.7.2 リファンピシン

健康成人（16例）にリファンピシン（強いCYP3A誘導剤）600mgを1日1回反復経口投与し、ラゼルチニブ240mgを単回経口投与[注]したとき、ラゼルチニブ単独投与時に対するリファンピシン併用投与時のラゼルチニブのC_{max}及びAUC_{last}の幾何平均値の比はそれぞれ0.282及び0.162であった。[10]（外国人データ）［10.2参照］

16.7.3 エファビレンツ

生理学的薬物動態モデルに基づいたシミュレーションにおいて、ラゼルチニブ（240mgを1日1回反復経口投与）単独投与時[注]に対するエファビレンツ（中程度のCYP3A誘導剤）（600mgを1日1回反復経口投与）併用投与時のラゼルチニブのC_{max}及びAUC_{tau}の幾何平均値の比は、①GSTM1非欠損型及び②GSTM1欠損型の患者でそれぞれ①0.68及び0.56並びに②0.56及び0.41と推定された。[11]［10.2参照］

16.7.4 ミダゾラム

健康成人（19例）にラゼルチニブ160mgを1日1回反復経口投与[注]し、ミダゾラム（CYP3A基質）2mgを単回経口投与したとき、ミダゾラム単独投与時に対するラゼルチニブ併用投与時のミダゾラムのC_{max}及びAUC_{last}の幾何平均値の比はそれぞれ1.39及び1.47であった。[12]（外国人データ）［10.2参照］

16.7.5 ロスバスタチン

健康成人（19例）にラゼルチニブ160mgを1日1回反復経口投与[注]し、ロスバスタチン（BCRP基質）10mgを単回経口投与したとき、ロスバスタチン単独投与時に対するラゼルチニブ併用投与時のロスバスタチンのC_{max}及びAUC_{last}の幾何平均値の比はそれぞれ2.24及び2.02であった。[12]（外国人データ）［10.2参照］

16.7.6 その他

(1)メトホルミン

健康成人（19例）にラゼルチニブ160mgを1日1回反復経口投与[注]し、メトホルミン（OCT1基質）500mgを単回経口投与したとき、メトホルミン単独投与時に対するラゼルチニブ併用投与時のメトホルミンのC_{max}及びAUC_{last}の幾何平均値の比はそれぞれ0.809及び0.943であった。[12]（外国人データ）

(2)その他

ラゼルチニブはP-gpの基質である。また、ラゼルチニブはUGT1A1を阻害し、CYP1A2を誘導した（*in vitro*）。[13]

注）本剤の承認された用法・用量は、「ラゼルチニブとして240mgを1日1回経口投与」である。

17．臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（NSC3003試験）

化学療法歴のない*EGFR*遺伝子変異陽性[注1)]の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者1,074例（日本人78例含む）を対象に、本剤[注2)]とアミバンタマブ（遺伝子組換え）[注3)]との併用投与（Ami/Laz）と、オシメルチニブ（Osi）[注4)]投与を比較する無作為化比較試験を実施した。

主要評価項目である盲検下独立中央判定による無増悪生存期間［中央値（95%信頼区間）］は、Ami/Laz群で23.72カ月（19.12～27.66カ月）及びOsi群で16.59カ月（14.78～18.46カ月）であった［ハザード比：0.70、95%信頼区間：0.58～0.85、p＝0.0002（層別ログランク検定）、2023年8月11日カットオフ］。[14]

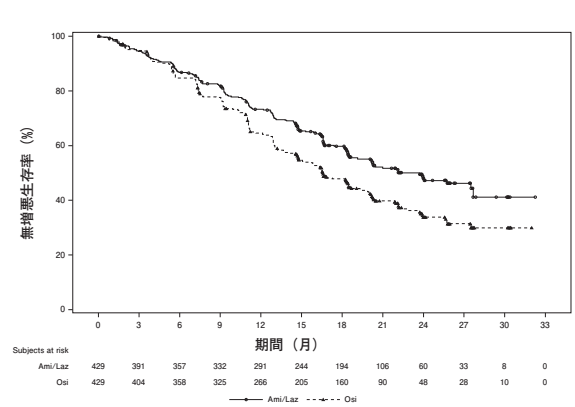


図　無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線［NSC3003試験］

注1）*EGFR*遺伝子活性型変異であるエクソン19の欠失（Ex19del）変異又はエクソン21の変異（L858R）が腫瘍組織検体で確認された患者が組み入れられた。

注2）240mgを1日1回経口投与した。

注3）4週間を1サイクルとし、体重別に以下の用法及び用量で点滴静注した。

体重80kg未満の場合：1サイクル目の1日目に350mg、2日目に700mg、8日目、15日目、22日目、2サイクル目以降の1日目、15日目に1,050mg

体重80kg以上の場合：1サイクル目の1日目に350mg、2日目に1,050mg、8日目、15日目、22日目、2サイクル目以降の1日目、15日目に1,400mg

注4）80mgを1日1回経口投与した。

Ami/Laz群421例（日本人29例含む）中408例（96.9%）に副作用が認められた。主な副作用は、発疹288例（68.4%）、爪囲炎274例（65.1%）、口内炎166例（39.4%）、ざ瘡様皮膚炎132例（31.4%）、ALT増加120例（28.5%）であった。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、活性型変異（Ex19del及びL858R）を有するEGFRチロシンキナーゼ並びに活性型変異及びT790M変異を有するEGFRチロシンキナーゼに対して阻害作用を示すことにより、*EGFR*遺伝子変異を有する腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。[15]

18.2 抗腫瘍作用

18.2.1 *in vitro*試験

本剤は、EGFR活性型変異（Ex19del）を有する非小細胞肺癌（NSCLC）由来PC9細胞株、並びにEGFR活性型変異（L858R）及びT790M変異を有するNSCLC由来H1975細胞株の増殖を抑制した。[16]

18.2.2 *in vivo*試験

本剤は、PC9細胞株又はH1975細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した。[17、18]本剤は、H1975細胞株を脳内に移植したヌードマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した。[19] H1975細胞株又は肝細胞増殖因子（HGF）を過剰発現させたH1975細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて、本剤とアミバンタマブの併用投与はそれぞれの単独投与よりも高い腫瘍増殖抑制作用を示した。[20]

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ラゼルチニブメシル酸塩水和物（Lazertinib Mesilate Hydrate）

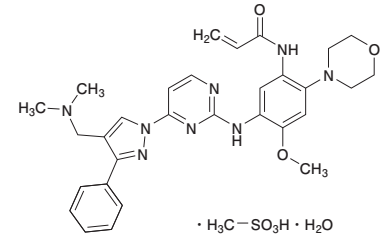
化学名：*N*-｛5-［（4-｛4-［（Dimethylamino）methyl］-3-phenyl-1*H*-pyrazol-1-yl｝pyrimidin-2-yl）amino］-4-methoxy-2-（morpholin-4-yl）phenyl｝prop-2-enamide monomethanesulfonate monohydrate

分子式：$C_{30}H_{34}N_8O_3 \cdot CH_4O_3S \cdot H_2O$

分子量：668.76

性　状：白色～淡黄褐色の粉末

化学構造式：



融　点：約218℃

分配係数：Log P：>4.00（1-オクタノール／水性緩衝液pH 10.0）

溶解性：水　4.5g/100mL

エタノール　0.70g/100mL

21．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。

22．包装

〈ラズクルーズ錠80mg〉
14錠［7錠（PTP）×2］

〈ラズクルーズ錠240mg〉
14錠［7錠（PTP）×2］

23．主要文献

1）社内資料：ラゼルチニブのラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験成績（2025年3月27日承認、CTD2.6.6.6.1.1）
2）社内資料：ラゼルチニブのラット胚・胎児発生に関する試験成績（2025年3月27日承認、CTD2.6.6.6.2.1）
3）社内資料：73841937NSC1001試験（2025年3月27日承認、CTD2.7.2.2.1.3(2)1)）
4）社内資料：YH25448-201（73841937NSC2001）試験（2025年3月27日承認、CTD2.7.2.2.1.2(1)）
5）社内資料：YH25448-101試験（2025年3月27日承認、CTD2.7.1.2.4.1）
6）社内資料：分布（2025年3月27日承認、CTD2.7.2.3.1.2(2)）
7）社内資料：代謝（2025年3月27日承認、CTD2.7.2.3.1.2(3)）
8）社内資料：排泄（2025年3月27日承認、CTD2.7.2.3.1.2(4)）
9）社内資料：73841937NSC1007試験（2025年3月27日承認、CTD2.7.2.2.2.1(1)）
10）社内資料：併用薬がラゼルチニブの薬物動態に及ぼす影響（2025年3月27日承認、CTD2.7.2.3.5.1）
11）社内資料：生理学的薬物速度論モデルシミュレーション（2025年3月27日承認、CTD2.7.2.2.5）
12）社内資料：ラゼルチニブが併用薬の薬物動態に及ぼす影響（2025年3月27日承認、CTD2.7.2.3.5.2）
13）社内資料：ヒト生体試料を用いて実施した試験（2025年3月27日承認、CTD2.7.2.1.1）
14）社内資料：アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用療法の非小細胞肺癌患者に対する臨床成績（73841937NSC3003試験）（2025年3月27日承認、CTD2.7.6.10）
15）社内資料：ラゼルチニブの効力を裏付ける試験に関する非臨床試験成績（2025年3月27日承認、CTD2.6.2.2.1）
16）社内資料：ラゼルチニブの効力を裏付ける試験に関する非臨床試験成績（2025年3月27日承認、CTD2.6.2.2.1.4）
17）社内資料：ラゼルチニブの効力を裏付ける試験に関する非臨床試験成績（2025年3月27日承認、CTD2.6.2.2.2.1）
18）社内資料：ラゼルチニブの効力を裏付ける試験に関する非臨床試験成績（2025年3月27日承認、CTD2.6.2.2.2.3）
19）社内資料：ラゼルチニブの効力を裏付ける試験に関する非臨床試験成績（2025年3月27日承認、CTD2.6.2.2.2.5）
20）社内資料：ラゼルチニブの効力を裏付ける試験に関する非臨床試験成績（2025年3月27日承認、CTD2.6.2.2.2.6）

24．文献請求先及び問い合わせ先

ヤンセンファーマ株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2
フリーダイヤル 0120-183-275
https://www.janssenpro.jp

25．保険給付上の注意

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）に基づき、2026年5月末日までは、投薬は1回14日分を限度とされている。

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元（輸入）

ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065　東京都千代田区西神田3-5-2

＊＊2026年 3 月改訂（第13版、効能変更、用法及び用量変更）
＊2025年 8 月改訂（第12版、効能変更）

日本標準商品分類番号
874291

貯法：2～8℃で保存
有効期間：48箇月

承認番号	販売開始
30200AMX00425	2020年 5 月

抗悪性腫瘍剤－抗HER2[注1)]抗体
トポイソメラーゼⅠ阻害剤複合体
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品[注2)]
トラスツズマブ　デルクステカン（遺伝子組換え）注

エンハーツ®点滴静注用100mg

ENHERTU® FOR INTRAVENOUS DRIP INFUSION

注1）HER2：Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2（ヒト上皮増殖因子受容体2型、別称：c-*erb*B-2）
注2）注意―医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

1.1 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（特に、間質性肺疾患の初期症状、投与中の注意事項、死亡に至った症例があること等に関する情報）を十分説明し、同意を得てから投与すること。

1.2 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例が報告されているので、呼吸器疾患に精通した医師と連携して使用すること。投与中は、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認、定期的な動脈血酸素飽和度（SpO_2）検査、胸部X線検査及び胸部CT検査の実施等、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[7.2、8.1、9.1.1、11.1.1 参照]

1.3 本剤投与開始前に、胸部CT検査及び問診を実施し、間質性肺疾患の合併又は既往歴がないことを確認した上で、投与の可否を慎重に判断すること。[9.1.1 参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	有効成分	添加剤
	1バイアル中[注1)]	
エンハーツ点滴静注用100mg	トラスツズマブ　デルクステカン（遺伝子組換え）[注2)]107mg	精製白糖482mg、L-ヒスチジン4.76mg、L-ヒスチジン塩酸塩水和物21.6mg、ポリソルベート80 1.61mg

注1）1バイアルあたりの配合量は過量充填量を含む。
注2）本剤を構成する抗体部分は、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	性状	pH[注3)]	浸透圧比[注3)]（生理食塩液対比）
エンハーツ点滴静注用100mg	白色～黄白色の塊又は粉末	5.1～5.9	1.2

注3）本剤1バイアルを日本薬局方注射用水5mLに溶解したとき。

＊＊4. 効能又は効果

○ 化学療法歴のあるHER2陽性の手術不能又は再発乳癌
○ ホルモン受容体陽性かつHER2低発現又は超低発現の手術不能又は再発乳癌
○ 化学療法歴のあるHER2低発現の手術不能又は再発乳癌
○ 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・再発の非小細胞肺癌
○ がん化学療法後に増悪したHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌
○ HER2陽性の進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）

5. 効能又は効果に関連する注意

〈化学療法歴のあるHER2陽性の手術不能又は再発乳癌〉

5.1 トラスツズマブ（遺伝子組換え）及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。

5.2 本剤の術前・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。

〈ホルモン受容体陽性かつHER2低発現又は超低発現の手術不能又は再発乳癌〉

＊5.3 臨床試験に組み入れられた患者における前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.4 参照]

＊5.4 本剤の術前・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。

＊5.5 HER2低発現及び超低発現の定義について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、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低発現又は超低発現が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html
[17.1.4 参照]

〈化学療法歴のあるHER2低発現の手術不能又は再発乳癌〉

5.6 臨床試験に組み入れられた患者における前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.5 参照]

5.7 本剤の術前・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。

5.8 HER2低発現の定義について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、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低発現が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html
[17.1.5 参照]

〈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・再発の非小細胞肺癌〉

5.9 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.6 参照]

5.10 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。

5.11 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。

®登録商標

5.12 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*HER2*(*ERBB2*)遺伝子変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html

〈がん化学療法後に増悪したHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

5.13 トラスツズマブ(遺伝子組換え)を含む化学療法による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。

**5.14 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。

5.15 本剤の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。

〈HER2陽性の進行・再発の固形癌(標準的な治療が困難な場合に限る)〉

**5.16 臨床試験に組み入れられた患者のがん種等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.9-17.1.12 参照]

**5.17 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

**5.18 HER2陽性の定義について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、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陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html
[17.1.9-17.1.12 参照]

**6. 用法及び用量

〈化学療法歴のあるHER2陽性の手術不能又は再発乳癌、ホルモン受容体陽性かつHER2低発現又は超低発現の手術不能又は再発乳癌、化学療法歴のあるHER2低発現の手術不能又は再発乳癌、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・再発の非小細胞肺癌〉

通常、成人にはトラスツズマブ　デルクステカン(遺伝子組換え)として1回5.4mg/kg(体重)を90分かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。

〈がん化学療法後に増悪したHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

通常、成人にはトラスツズマブ　デルクステカン(遺伝子組換え)として1回6.4mg/kg(体重)を90分かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。

〈HER2陽性の進行・再発の固形癌(標準的な治療が困難な場合に限る)〉

胃癌の場合：

通常、成人にはトラスツズマブ　デルクステカン(遺伝子組換え)として1回6.4mg/kg(体重)を90分かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。

胃癌以外の場合：

通常、成人にはトラスツズマブ　デルクステカン(遺伝子組換え)として1回5.4mg/kg(体重)を90分かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。

7. 用法及び用量に関連する注意

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

7.2 本剤投与により副作用が発現した場合には、次の基準を考慮して、休薬・減量・中止すること。[1.2、8.1-8.3、9.1.1-9.1.3、11.1.1-11.1.3 参照]

減量・中止する場合の投与量

効能又は効果	胃癌以外	以下の胃癌患者 ○がん化学療法後に増悪したHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌 ○HER2陽性の進行・再発の固形癌(標準的な治療が困難な場合に限る)
通常投与量	5.4mg/kg	6.4mg/kg
一次減量	4.4mg/kg	5.4mg/kg
二次減量	3.2mg/kg	4.4mg/kg
中止	3.2mg/kgで忍容性が得られない場合、投与を中止する。	4.4mg/kgで忍容性が得られない場合、投与を中止する。

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

副作用	程度[注)]		処置
間質性肺疾患	Grade 1の場合		投与を中止し、原則として再開しない。ただし、すべての所見が消失し、かつ治療上の有益性が危険性を大きく上回ると判断された場合のみ、1用量レベル減量して投与再開することもできる。再発した場合は、投与を中止する。
	Grade 2~4の場合		投与を中止する。
左室駆出率(LVEF)低下	40%≦LVEF≦45%	ベースラインからの絶対値の低下＜10%	休薬を考慮する。3週間以内に再測定を行い、LVEFを確認する。
		ベースラインからの絶対値の低下≧10%かつ≦20%	休薬し、3週間以内に再測定を行い、LVEFのベースラインからの絶対値の低下＜10%に回復しない場合は、投与を中止する。
	LVEF＜40%又はベースラインからの絶対値の低下＞20%		休薬し、3週間以内に再測定を行い、再度LVEF＜40%又はベースラインからの絶対値の低下＞20%が認められた場合は、投与を中止する。
症候性うっ血性心不全			投与を中止する。
QT間隔延長	Grade 3の場合		Grade 1以下に回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。
	Grade 4の場合		投与を中止する。
Infusion reaction	Grade 1の場合		投与速度を50%減速する。 他の症状が出現しない場合は、次回以降は元の速度で投与する。
	Grade 2の場合		Grade 1以下に回復するまで投与を中断する。再開する場合は投与速度を50%減速する。次回以降も減速した速度で投与する。
	Grade 3又は4の場合		投与を中止する。
好中球数減少	Grade 3の場合		Grade 2以下に回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量又は同一用量で投与再開する。
	Grade 4の場合		Grade 2以下に回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。

副作用	程度[注)]	処置
発熱性好中球減少症		回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。
貧血	Grade 3の場合	Grade 2以下に回復するまで休薬し、回復後、同一用量で投与再開する。
	Grade 4の場合	Grade 2以下に回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。
血小板数減少	Grade 3の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬する。 7日以内に回復した場合は、同一用量で投与再開する。 7日を過ぎてから回復した場合は、1用量レベル減量して投与再開する。
	Grade 4の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。
総ビリルビン増加	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬する。 7日以内に回復した場合は、同一用量で投与再開する。 7日を過ぎてから回復した場合は、1用量レベル減量して投与再開する。
	Grade 3の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬する。 7日以内に回復した場合は、1用量レベル減量して投与再開する。 7日を過ぎてから回復した場合は、投与を中止する。
	Grade 4の場合	投与を中止する。
下痢又は大腸炎	Grade 3の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬する。 3日以内に回復した場合は、同一用量で投与再開する。 3日を過ぎてから回復した場合は、1用量レベル減量して投与再開する。
	Grade 4の場合	投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade 3の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬する。 7日以内に回復した場合は、同一用量で投与再開する。 7日を過ぎてから回復した場合は、1用量レベル減量して投与再開する。
	Grade 4の場合	投与を中止する。

注)GradeはNCI-CTCAE ver.5.0に準じる。

8. 重要な基本的注意

8.1 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は、臨床症状(呼吸状態、咳及び発熱等の有無)を十分に観察し、定期的に動脈血酸素飽和度(SpO_2)検査、胸部X線検査及び胸部CT検査を行うこと。また、必要に応じて、血清マーカー(KL-6等)、動脈血酸素分圧(PaO_2)、肺胞気動脈血酸素分圧較差(A-aDO_2)、肺拡散能力(DLco)等の検査を行うこと。なお、胸部CT検査等の読影については、呼吸器疾患の診断に精通した医師の助言を得ること。また、患者に対して、初期症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう指導すること。[1.2、7.2、9.1.1、11.1.1 参照]

8.2 左室駆出率(LVEF)が低下することがあるので、本剤投与開始前に患者の心機能を確認すること。また、本剤投与中は心症状の発現状況・重篤度等に応じて適宜心機能検査(心エコー等)を行い、患者の状態(LVEFの変動を含む)を十分に観察し、休薬、投与再開又は中止を判断すること。[7.2、9.1.2、9.1.3 参照]

8.3 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[7.2、11.1.2 参照]

8.4 本剤の使用にあたっては、本剤と一般名が類似しているトラスツズマブ及びトラスツズマブ　エムタンシンとの取り違えに注意すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者

間質性肺疾患が発現又は増悪し、死亡に至る可能性がある。[1.2、1.3、7.2、8.1、11.1.1 参照]

9.1.2 左室駆出率(LVEF)が低下している患者

LVEF低下を悪化させるおそれがある。[7.2、8.2 参照]

9.1.3 次のような心機能の低下するおそれのある患者

心不全等の心障害があらわれるおそれがある。[7.2、8.2 参照]

- アントラサイクリン系薬剤の投与歴のある患者
- 胸部への放射線治療中の患者又はその治療歴のある患者
- うっ血性心不全若しくは治療を要する重篤な不整脈のある患者又はその既往歴のある患者
- 冠動脈疾患(心筋梗塞、狭心症等)の患者又はその既往歴のある患者
- 高血圧症の患者又はその既往歴のある患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者

本剤を構成するカンプトテシン誘導体の主要消失経路は肝臓を介した胆汁排泄であるため、肝機能障害はカンプトテシン誘導体の血中濃度を上昇させる可能性がある。なお、重度の肝機能障害患者[注)]を対象とした臨床試験は実施していない。[16.4、16.5 参照]

注)NCI-ODWG(National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group)基準による分類

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後7ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5、15.2.2 参照]

9.4.2 男性には、本剤投与中及び最終投与後4ヵ月間においてバリア法(コンドーム)を用いて避妊する必要性について説明すること。[15.2.2 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。抗HER2抗体であるトラスツズマブを投与した妊婦に羊水過少が起きたとの報告がある。また、羊水過少を発現した症例で、胎児・新生児の腎不全、胎児発育遅延、新生児呼吸窮迫症候群、胎児の肺形成不全等が認められ、死亡に至った例も報告されている。本剤を構成するカンプトテシン誘導体の類薬であるイリノテカンを用いた動物実験(ラット、ウサギ)において、催奇形性が報告されている。[9.4.1 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒトでの乳汁移行に関するデータはないが、抗HER2抗体であるトラスツズマブを用いた動物実験(カニクイザル)において、乳汁への移行が報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

11. 副作用

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

**11.1 重大な副作用

11.1.1 間質性肺疾患(11.6%)

重篤な間質性肺疾患があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。異常が認められた場合は、本剤の投与を中止し、呼吸器疾患に精通した医師と連携の上、必要に応じて胸部CT検査、血清マーカー等の検査を実施するとともに、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[1.2、7.2、8.1、9.1.1 参照]

11.1.2 骨髄抑制(56.7%)

好中球数減少(38.5%)、貧血(29.6%)、白血球数減少(24.1%)、血小板数減少(22.2%)、リンパ球数減少(10.0%)、発熱性好中球減少症(1.2%)、汎血球減少症(0.2%)があらわれることがある。[7.2、8.3 参照]

11.1.3 Infusion reaction(1.2%)

重度のInfusion reactionがあらわれた場合には本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[7.2 参照]

11.2 その他の副作用

	30%以上	10～30%未満	10%未満
**皮膚	脱毛症(34.8%)		発疹、そう痒症、皮膚色素過剰
精神神経系			頭痛、浮動性めまい、嗜眠
**消化器	悪心(65.2%)、嘔吐(30.5%)	下痢、便秘、口内炎	腹痛、味覚障害、消化不良、腹部膨満、鼓腸、胃炎
肝臓		AST増加、ALT増加	血中ビリルビン増加、血中ALP増加、γ-GTP増加、肝機能異常、トランスアミナーゼ上昇、肝機能検査異常
呼吸器			呼吸困難、咳嗽、上気道感染、肺炎
循環器			駆出率減少、心電図QT延長、心不全
**その他	疲労(47.9%)	食欲減退	体重減少、低カリウム血症、筋骨格痛、鼻出血、発熱、ドライアイ、末梢性浮腫、霧視、脱水、血中クレアチニン増加

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 日本薬局方注射用水5mLを抜き取り、本剤を溶解してトラスツズマブ　デルクステカン(遺伝子組換え)20mg/mLの濃度とした後、必要量を注射筒で抜き取り、直ちに日本薬局方5%ブドウ糖注射液100mLに希釈すること。

*14.1.2 溶解時は静かにバイアルを回転させ、完全に溶解すること。溶解後やむを得ず保存する場合は、2～8℃で24時間以内とすること。

*14.1.3 希釈後は速やかに使用すること。なお、希釈後やむを得ず保存する場合は、光の影響を受けやすいため遮光し、2～8℃で24時間以内とすること。

*14.1.4 室温での溶解、希釈及び投与は合わせて4時間以内に行うこと。残液は適切に廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 0.2μmのインラインフィルター(ポリエーテルスルホン、ポリスルホン又は正電荷ナイロン製)を通して投与すること。

14.2.2 他剤との混注をしないこと。

14.2.3 本剤と日本薬局方生理食塩液との混合を避け、日本薬局方生理食塩液と同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないこと。

14.2.4 点滴バッグを遮光すること。

14.2.5 点滴静注に際し、薬液が血管外に漏れると、投与部位における紅斑、圧痛、皮膚刺激、疼痛、腫脹等の事象を起こすことがあるので薬液が血管外に漏れないように投与すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 本剤の動物試験(ラット及びカニクイザル)でそれぞれ臨床曝露量の約3倍及び6倍の曝露に相当する用量で精巣毒性(ラットで精子細胞滞留、カニクイザルで円形精子細胞減少)が認められた[1)]。なお、ラットでは臨床曝露量の約16倍の曝露に相当する用量で回復性を伴わない精細管変性・萎縮も認められている[1)]。

15.2.2 カンプトテシン誘導体の哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験で染色体の構造異常、ラットの骨髄を用いた小核試験で小核誘発性が認められた[2)]。[9.4.1、9.4.2 参照]

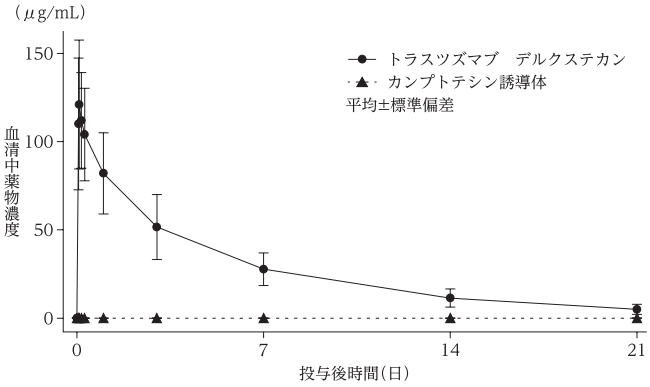
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

(1) HER2陽性の手術不能又は再発乳癌患者48例(日本人を含む)に本剤5.4mg/kgを90分間点滴静注したときのトラスツズマブ　デルクステカン及びカンプトテシン誘導体の濃度推移図と薬物動態パラメータは次のとおりであった[3)]。

単回投与時のトラスツズマブ　デルクステカン及びカンプトテシン誘導体の濃度推移図



単回投与時のトラスツズマブ　デルクステカン及びカンプトテシン誘導体の薬物動態パラメータ

	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	AUClast (μg・日/mL)	$t_{1/2}$ (日)	CL (mL/日/kg)	Vss (mL/kg)
トラスツズマブ デルクステカン (N=48)	126 (37.7)	2.00 (1.50～6.85)	559 (178)	5.52 (1.23)	10.2 (3.95)	68.3 (15.5)
	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUClast (ng・日/mL)	$t_{1/2}$ (日)	CL (mL/日/kg)	Vss (mL/kg)
カンプトテシン誘導体 (N=48)	8.22 (6.21)	5.78 (1.93～75.75)	35.1 (24.3)	5.58[a)] (1.29)	–	–

平均値(標準偏差)、Tmax：中央値(最小値～最大値)
a)N=43
－：該当せず

(2) HER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者125例(日本人を含む)に本剤6.4mg/kgを90分間点滴静注したときのトラスツズマブ　デルクステカン及びカンプトテシン誘導体の薬物動態パラメータは次のとおりであった[4)]。

単回投与時のトラスツズマブ　デルクステカン及びカンプトテシン誘導体の薬物動態パラメータ

	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	AUClast (μg・日/mL)	$t_{1/2}$ (日)	CL (mL/日/kg)	Vss (mL/kg)
トラスツズマブ デルクステカン (N=125)	127 (28.4)	3.93 (0.00～7.15)	611 (150)	5.77[a] (1.37)	10.4[a] (2.91)	70.6[a] (16.5)
	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUClast (ng・日/mL)	$t_{1/2}$ (日)	CL (mL/日/kg)	Vss (mL/kg)
カンプトテシン誘導体 (N=125)	12.1 (4.79)	6.85 (3.75～7.25)	46.7 (16.3)	5.50[b] (1.11)	－	－

平均値(標準偏差)、Tmax：中央値(最小値～最大値)
a)N=124
b)N=98
－：該当せず

16.1.2 反復投与

(1) 日本人のHER2陽性の手術不能又は再発乳癌患者51例に本剤6.4mg/kg[注]を3週間間隔で点滴静注(3回投与)したときのトラスツズマブ　デルクステカン及びカンプトテシン誘導体のAUCの累積係数は1.35及び1.09であった[5]。

(2) HER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者125例(日本人を含む)に本剤6.4mg/kgを3週間間隔で点滴静注(3回投与)したときのトラスツズマブ　デルクステカン及びカンプトテシン誘導体のAUCの累積係数は1.39及び1.00であった[4]。

16.3 分布

カンプトテシン誘導体をヒト血漿に10～100ng/mLの濃度で添加したときのヒト血漿蛋白結合率は超遠心法で96.8%～98.0%であった[6](*in vitro*)。また、カンプトテシン誘導体の血液/血漿中放射能濃度比は0.59～0.62であった[7](*in vitro*)。

16.4 代謝

トラスツズマブ　デルクステカンは主として細胞内のリソゾームにより異化を受けると推測される。カンプトテシン誘導体の消失には代謝の寄与は少ないと推測されるが、主としてCYP3Aによることが示された[8](*in vitro*)。[9.3.1 参照]

16.5 排泄

カンプトテシン誘導体を^{14}Cで標識したトラスツズマブ　デルクステカンをカニクイザルに単回静脈内投与したとき、放射能は67%が糞中に排泄され、19%が尿中に排泄された[9]。いずれにおいても検出された唯一の異化代謝物はカンプトテシン誘導体であった[10]。

^{14}Cで標識したカンプトテシン誘導体を、胆管カニューレを施したラットに単回静脈内投与したとき、放射能は72%が胆汁に排泄され、22%が尿中に、3%が糞中に排泄された[9]。いずれにおいても検出された主な放射性成分はカンプトテシン誘導体であった[10]。[9.3.1 参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 その他

HER2陽性の進行固形癌患者26例(日本人を含む)に、本剤5.4mg/kgを①イトラコナゾール(CYP3A阻害剤)200mg(1日1回)又は②リトナビル(CYP3A及びOATP1B阻害剤)200mg(1日2回)と併用投与したときのトラスツズマブ デルクステカンのCmax及びAUC_{17day}の幾何平均値の比(併用投与時/単独投与時)[90%信頼区間]は、それぞれ①1.03[0.96, 1.09]及び1.11[1.07, 1.15]、②1.05[0.98, 1.13]及び1.19[1.14, 1.25]であった。同様に、カンプトテシン誘導体のCmax及びAUC_{17day}の幾何平均値の比は、それぞれ①1.04[0.92, 1.18]及び1.18[1.11, 1.25]、②0.99[0.85, 1.14]及び1.22[1.08, 1.37]であった。

カンプトテシン誘導体はMATE2-K、P-gp、BCRP及びMRP1の基質であることが示された[11)、12)](*in vitro*)。

注)化学療法歴のあるHER2陽性の手術不能又は再発乳癌において承認された用法及び用量は5.4mg/kg(体重)を3週間間隔投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈化学療法歴のあるHER2陽性の手術不能又は再発乳癌〉

17.1.1 国際共同第Ⅱ相試験(DESTINY-Breast01)

トラスツズマブ　エムタンシンによる治療歴のあるHER2陽性[注1)]の手術不能又は再発乳癌患者を対象として、非盲検非対照試験を実施した[13)]。被験者184例[注2)](日本人30例を含む)に、本剤5.4mg/kgを3週間間隔で点滴静注した。独立効果判定機関により標的病変が特定された被験者167例(日本人26例を含む)において、主要評価項目である独立効果判定機関での評価に基づく奏効率[95%信頼区間]は64.1[56.3～71.3]%であった。

本剤が投与された184例(日本人30例を含む)において、副作用が98.9%(182/184例)に認められた。主な副作用は、悪心76.1%(140/184例)、脱毛症46.2%(85/184例)、疲労44.0%(81/184例)、嘔吐42.4%(78/184例)、好中球数減少29.9%(55/184例)、食欲減退28.3%(52/184例)、貧血及び下痢各21.7%(40/184例)等であった。また、日本人集団において、間質性肺疾患は23.3%(7/30例)に認められた。

注1)IHC法3+、又はIHC法2+かつISH法陽性の患者が組み入れられた。
注2)全例がトラスツズマブによる治療歴のある患者であった。

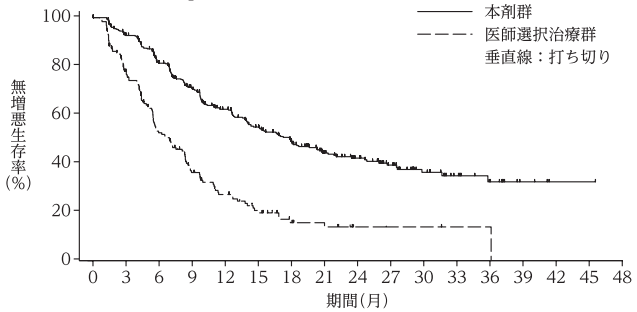
17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験(DESTINY-Breast02)

トラスツズマブ　エムタンシンによる治療歴のあるHER2陽性[注3)]の手術不能又は再発乳癌患者を対象として、本剤と治験担当医師が選択した治療薬(トラスツズマブとカペシタビン又はラパチニブとカペシタビン)を比較する非盲検無作為化試験を実施した[14)]。本剤群では本剤5.4mg/kgを3週間間隔で点滴静注した。被験者608例(日本人70例を含む。本剤群406例、医師選択治療群202例)において、主要評価項目である独立効果判定機関での評価に基づく無増悪生存期間の中央値[95%信頼区間]は本剤群で17.8[14.3～20.8]ヵ月、医師選択治療群で6.9[5.5～8.4]ヵ月であり、本剤群で統計学的に有意な延長を示した(ハザード比[95%信頼区間]：0.36[0.28～0.45]、層別ログランク検定：$P<0.000001$、有意水準[両側]=0.05)。また、主要評価項目に続き、階層的な検定手順により仮説検定が実施された副次評価項目の一つである全生存期間でも、本剤は治験担当医師が選択した治療に対し、統計学的に有意な延長を示した(中央値[95%信頼区間]：本剤群39.2[32.7～推定不能]ヵ月、医師選択治療群26.5[21.0～推定不能]ヵ月、ハザード比[95%信頼区間]：0.66[0.50～0.86]、層別ログランク検定：$P=0.0021$、有意水準[両側]=0.0040)。

本剤群404例(日本人45例を含む)において、副作用が97.5%(394/404例)に認められた。主な副作用は、悪心68.6%(277/404例)、疲労51.7%(209/404例)、脱毛症35.1%(142/404例)、好中球数減少33.2%(134/404例)、嘔吐32.4%(131/404例)等であった。また、日本人集団において、間質性肺疾患は13.3%(6/45例)に認められた。

注3)IHC法3+、又はIHC法2+かつISH法陽性の患者が組み入れられた。

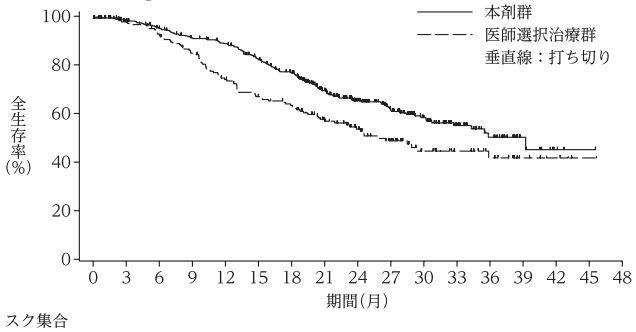
無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線



リスク集合

本剤群	406	359	296	239	194	161	132	88	65	47	31	19	12	4	1	1	0
医師選択治療群	202	126	78	48	32	20	11	8	3	2	2	1	1	0	0	0	0

全生存期間のKaplan-Meier曲線



リスク集合

本剤群	406	390	374	352	339	306	277	215	160	122	82	51	29	10	3	1	0
医師選択治療群	202	182	167	151	130	114	106	79	61	46	29	22	15	7	4	1	0

17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験(DESTINY-Breast03)

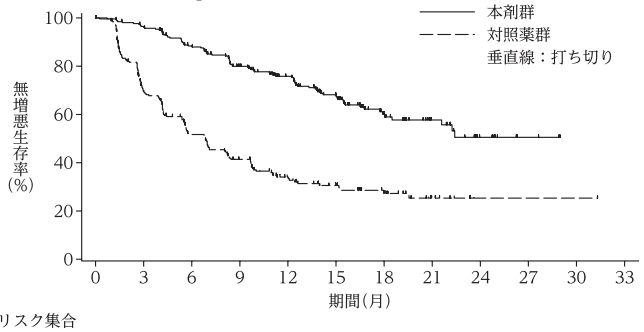
トラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のある[注4]HER2陽性[注5]の手術不能又は再発乳癌患者を対象として、本剤とトラスツズマブ　エムタンシンを比較する非盲検無作為化試験を実施した[15]。本剤群では本剤5.4mg/kgを、対照薬群ではトラスツズマブ　エムタンシン3.6mg/kgを3週間間隔で点滴静注した。被験者524例(日本人68例を含む。本剤群261例、対照薬群263例)において、主要評価項目である独立効果判定機関での評価に基づく無増悪生存期間の中央値[95%信頼区間]は本剤群で推定不能[18.5～推定不能]ヵ月、対照薬群で6.8[5.6～8.2]ヵ月であり、本剤群で統計学的に有意な延長を示した(ハザード比[95%信頼区間]：0.28[0.22～0.37]、層別ログランク検定：P<0.000001、有意水準[両側]=0.000204)。

本剤群257例(日本人36例を含む)において、副作用が98.1%(252/257例)に認められた。主な副作用は、悪心72.8%(187/257例)、疲労44.7%(115/257例)、嘔吐44.0%(113/257例)、好中球数減少42.8%(110/257例)、脱毛症36.2%(93/257例)、貧血30.4%(78/257例)、白血球数減少30.0%(77/257例)等であった。また、日本人集団において、間質性肺疾患は22.2%(8/36例)に認められた。

注4)次のいずれかの患者を対象とした。
・手術不能又は再発乳癌に対するトラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療後に増悪が認められた患者。
・トラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む術前又は術後薬物療法終了から6ヵ月以内に疾患進行が認められた患者。

注5)IHC法3+、又はIHC法2+かつISH法陽性の患者が組み入れられた。

無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線



リスク集合

本剤群	261	244	214	183	150	105	53	29	10	3	0	0
対照薬群	263	163	108	78	51	34	21	8	1	1	1	0

〈ホルモン受容体陽性かつHER2低発現又は超低発現の手術不能又は再発乳癌〉

＊17.1.4 国際共同第Ⅲ相試験(DESTINY-Breast06)

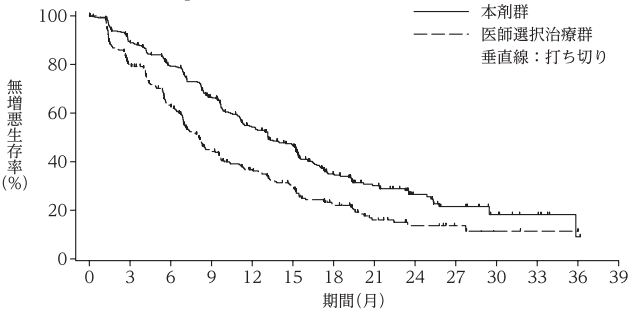
内分泌療法歴があり化学療法歴のない[注6]ホルモン受容体陽性かつHER2低発現[注7]又は超低発現[注8]の手術不能又は再発乳癌患者を対象として、治験担当医師が選択した治療薬(カペシタビン、パクリタキセル又はパクリタキセル[アルブミン懸濁型])を対照薬とした非盲検無作為化試験を実施した[16]。本剤群では本剤5.4mg/kgを3週間間隔で点滴静注した。主要評価項目であるHER2低発現集団713例(本剤群359例、医師選択治療群354例)における独立効果判定機関での評価に基づく無増悪生存期間の中央値[95%信頼区間]は本剤群で13.2[11.4～15.2]ヵ月、医師選択治療群で8.1[7.0～9.0]ヵ月であり、本剤群で統計学的に有意な延長を示した(ハザード比[95%信頼区間]：0.62[0.52～0.75]、層別ログランク検定：P<0.0001、有意水準[両側]=0.05)。また、HER2超低発現集団152例(本剤群76例、医師選択治療群76例)における無増悪生存期間の中央値[95%信頼区間]は、本剤群で13.2[9.8～17.3]ヵ月、医師選択治療群で8.3[5.8～15.2]ヵ月であり、医師選択治療群に対する本剤群のハザード比[95%信頼区間]は0.78[0.50～1.21]であった。本剤群434例(日本人35例を含む)において、副作用が96.1%(417/434例)に認められた。主な副作用は、悪心65.9%(286/434例)、疲労46.8%(203/434例)、脱毛症45.4%(197/434例)、好中球数減少37.6%(163/434例)、トランスアミナーゼ上昇29.5%(128/434例)、貧血28.1%(122/434例)、嘔吐27.2%(118/434例)等であった。また、日本人集団において、間質性肺疾患は20.0%(7/35例)に認められた。[5.3、5.5 参照]

注6)以下のいずれかに該当する患者が対象とされた。
・手術不能又は再発乳癌に対して2つ以上の内分泌療法が施行された後に疾患進行が認められた患者(術後内分泌療法開始後24ヵ月以内に疾患進行が認められた場合は、当該術後内分泌療法を内分泌療法歴の1つとみなすこととされた)
・手術不能又は再発乳癌に対して内分泌療法とCDK4/6阻害剤との併用療法による治療開始後6ヵ月以内に疾患進行が認められ、かつ細胞傷害性抗悪性腫瘍剤による治療が適切と判断された患者

注7)IHC法1+、又はIHC法2+かつISH法陰性の患者が組み入れられた。

注8)IHC法0のうち、腫瘍細胞の10%以下にかすかな又はかろうじて認識できる不完全な膜染色が認められる患者が組み入れられた。

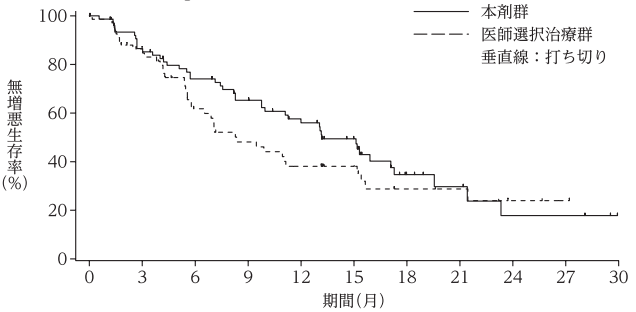
無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線(HER2低発現集団)



リスク集合

本剤群	359	310	265	213	163	131	72	49	28	17	10	6	1	0
医師選択治療群	354	254	192	118	85	65	37	19	10	6	2	1	1	0

無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線(HER2超低発現集団)



リスク集合

本剤群	76	64	53	44	35	24	9	6	3	3	0
医師選択治療群	76	52	32	24	18	14	7	6	3	1	0

〈化学療法歴のあるHER2低発現の手術不能又は再発乳癌〉

17.1.5 国際共同第Ⅲ相試験(DESTINY-Breast04)

化学療法歴のある[注9]HER2低発現[注10]の手術不能又は再発乳癌患者を対象として、治験担当医師が選択した治療薬(カペシタビン、エリブリン、ゲムシタビン、パクリタキセル又はパクリタキセル[アルブミン懸濁型])を対照薬とした非盲検無作為化試験を実施した[17]。本剤群では本剤5.4mg/kgを3週間間隔で点滴静注した。被験者557例(日本人85例を含む。本剤群373例、医師選択治療群184例)のうち、ホルモン受容体陽性集団494例(本剤群331例、医師選択治療群163例)において、主要評価項目である独立効果判定機関での評価に基づく無増悪生存期間の中央値[95%信頼区間]は本剤群で10.1[9.5～11.5]ヵ月、医師選択治療群で5.4[4.4～7.1]ヵ月であり、本剤群で統計学的に有意な延長を示した(ハザード比[95%信頼区間]：0.51[0.40～0.64]、層別ログランク検定：P<0.0001、有意水準[両側]=0.05)。また、主要評価項目に続き、階層的な検定手順により仮説検定が実施された副次評価項目である全体集団(ホルモン受容体陰性63例を含む)での無増悪生存期間でも、本剤は治験担当医師が選択した治療に対し、統計学的に有意な延長を示した(中央値[95%信頼区間]：本剤群9.9[9.0～11.3]ヵ月、医師選択治療群5.1[4.2～6.8]ヵ月、ハザード比[95%

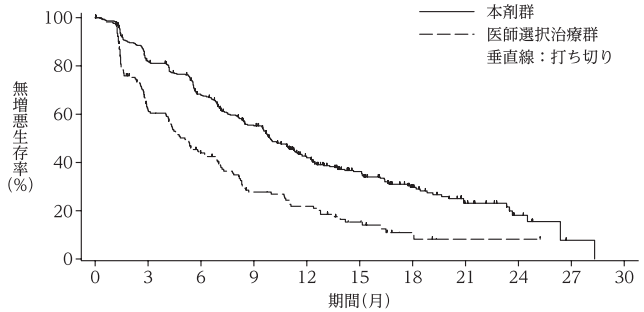
信頼区間]：0.50[0.40～0.63]、層別ログランク検定：P<0.0001、有意水準[両側]=0.05)。同様に、ホルモン受容体陽性集団及び全体集団での全生存期間でも、本剤は治験担当医師が選択した治療に対し、統計学的に有意な延長を示した(ホルモン受容体陽性集団：ハザード比[95%信頼区間]：0.64[0.48～0.86]、層別ログランク検定：P=0.0028、有意水準[両側]=0.00748、全体集団：ハザード比[95%信頼区間]：0.64[0.49～0.84]、層別ログランク検定：P=0.0010、有意水準[両側]=0.00748)。

本剤群371例(日本人56例を含む)において、副作用が96.2%(357/371例)に認められた。主な副作用は、悪心73.0%(271/371例)、疲労47.7%(177/371例)、脱毛症37.7%(140/371例)、嘔吐34.0%(126/371例)、貧血及び好中球数減少各33.2%(123/371例)等であった。また、日本人集団において、間質性肺疾患は26.8%(15/56例)に認められた。[5.6、5.8 参照]

注9)手術不能又は再発乳癌に対して、1又は2つの化学療法歴のある患者が対象とされた(術前又は術後薬物療法終了から6ヵ月以内に疾患進行が認められた場合は、当該周術期治療を化学療法歴の1つとみなす)。また、ホルモン受容体陽性患者では上記の基準に加えて、1つ以上の内分泌療法後に疾患進行が認められ、治験担当医師により更なる内分泌療法の有用性が得られないと判断された患者が対象とされた。

注10)IHC法1+、又はIHC法2+かつISH法陰性の患者が組み入れられた。

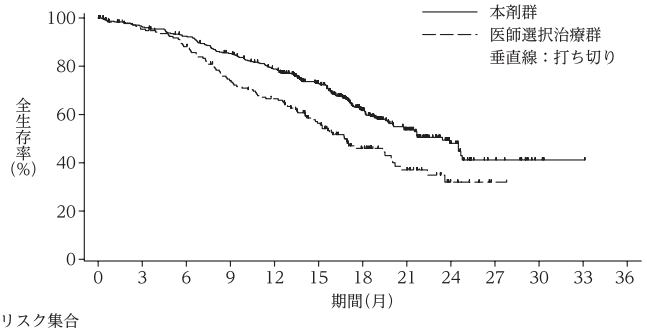
無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線(全体集団)



リスク集合

本剤群	373	295	238	183	118	81	42	21	8	1	0
医師選択治療群	184	93	60	34	26	13	4	1	1	0	0

全生存期間のKaplan-Meier曲線(全体集団)



リスク集合

本剤群	373	357	338	309	276	214	129	78	32	12	3	1	0
医師選択治療群	184	161	146	120	105	77	42	25	7	1	0	0	0

〈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・再発の非小細胞肺癌〉

17.1.6 国際共同第Ⅱ相試験(DESTINY-Lung02)

白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある*HER2*(*ERBB2*)遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象として、無作為化試験を実施した[18]。被験者151例(日本人52例を含む)に、本剤5.4mg/kg又は6.4mg/kg[注11]を3週間間隔で点滴静注した。中間解析の結果、本剤5.4mg/kgが投与された52例(日本人23例を含む)[注12]において、主要評価項目である盲検下独立効果判定機関での評価に基づく奏効率[95%信頼区間]は53.8[39.5～67.8]%であった。

本剤5.4mg/kgが投与された101例(日本人37例を含む)において、副作用が92.1%(93/101例)に認められた。主な副作用は、悪心59.4%(60/101例)、好中球数減少33.7%(34/101例)、貧血及び食欲減退各28.7%(29/101例)、疲労25.7%(26/101例)、便秘24.8%(25/101例)、白血球数減少23.8%(24/101例)、嘔吐22.8%(23/101例)等であった。また、本剤5.4mg/kgが投与された日本人集団において、間質性肺疾患は2.7%(1/37例)に認められた。[5.9 参照]

注11)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・再発の非小細胞肺癌において承認された用法及び用量は5.4mg/kg(体重)を3週間間隔投与である。

注12)本剤5.4mg/kg群に無作為に割り付けられた患者のうち、データカットオフ日時点で割付から4.5ヵ月以上経過した患者。

〈がん化学療法後に増悪したHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

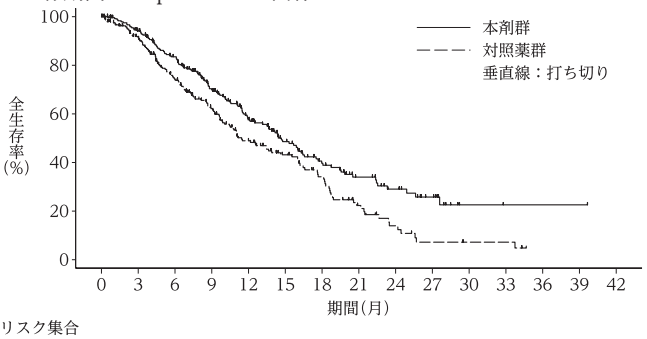
**17.1.7 国際共同第Ⅲ相試験(DESTINY-Gastric04)

トラスツズマブを含む化学療法で増悪が認められたHER2陽性[注13]の治癒切除不能な進行・再発の胃腺癌又は胃食道接合部腺癌患者を対象として、ラムシルマブとパクリタキセルとの併用を対照薬とした非盲検無作為化試験を実施した[19)、20)]。本剤群では本剤6.4mg/kgを3週間間隔で点滴静注した。被験者494例(日本人50例を含む。本剤群246例、対照薬群248例)において、主要評価項目である全生存期間の中央値[95%信頼区間]は本剤群で14.7[12.1～16.6]ヵ月、対照薬群で11.4[9.9～15.5]ヵ月であり、本剤群で統計学的に有意な延長を示した(ハザード比[95%信頼区間]：0.702[0.550～0.896]、層別ログランク検定：P=0.0044、有意水準[両側]=0.0228)。

本剤群244例(日本人26例を含む)において、副作用が93.0%(227/244例)に認められた。主な副作用は、疲労及び好中球数減少各48.0%(117/244例)、悪心44.3%(108/244例)、貧血31.1%(76/244例)、食欲減退29.1%(71/244例)、白血球数減少及び血小板数減少各26.6%(65/244例)、下痢25.8%(63/244例)、脱毛症24.2%(59/244例)、トランスアミナーゼ上昇21.7%(53/244例)、嘔吐20.1%(49/244例)等であった。また、日本人集団において、間質性肺疾患は30.8%(8/26例)に認められた。

注13)トラスツズマブを含む一次治療中又は治療後に増悪が確認された後に、IHC法3+、又はIHC法2+かつISH法陽性が認められた患者が組み入れられた。

全生存期間のKaplan-Meier曲線



リスク集合

本剤群	246	219	185	134	94	65	45	30	21	12	2	1	1	1	0
対照薬群	248	204	150	109	76	52	36	18	9	4	3	3	0		

17.1.8 国際共同第Ⅱ相試験(DESTINY-Gastric01)

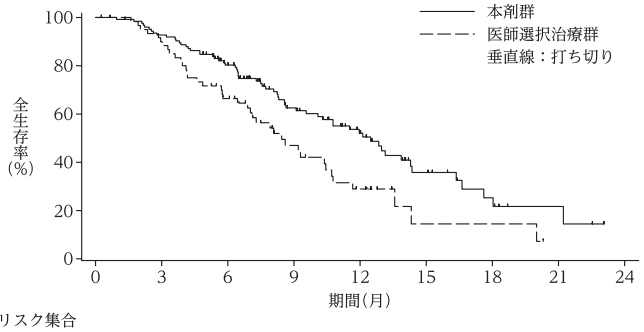
トラスツズマブ、白金系抗悪性腫瘍剤、及びフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む2レジメン以上の治療で増悪が認められたHER2陽性[注14]の治癒切除不能な進行・再発の胃腺癌又は胃食道接合部腺癌患者を対象として、本剤と治験担当医師が選択した治療(イリノテカン塩酸塩水和物又はパクリタキセル)を比較する非盲検無作為化試験を実施した[4)、21)]。本剤群では本剤6.4mg/kgを3週間間隔で点滴静注した。被験者187例(日本人149例を含む。本剤群125例、医師選択治療群62例)のうち、独立効果判定機関により標的病変が特定された被験者175例(日本人140例を含む。本剤群119例、医師選択治療群56例)において、主要評価項目である独立効果判定機関での評価に基づく奏効率[95%信頼区間]は、本剤群で51.3[41.9～60.5]%、医師選択治療群で14.3[6.4～26.2]%であり、本剤群で統計学的に有意に高い奏効率を示した(P<0.0001、Cochran-Mantel-Haenszel検定)。また、奏効率に続き、階層的な検定手順により仮説検定が実施された副次評価項目の一つである全生存期間の中間解析でも、本剤は治験担当医師が選択した治療に対し、統計学的に有意な延長を示した(中央値：本剤群12.5ヵ月、医師選択治療群8.4ヵ月、ハザード比[95%信頼区間]：0.59[0.39～0.88]、層別ログランク検定：P=0.0097、有意水準[両側]=0.0202)。

本剤群125例(日本人99例を含む)において、副作用が97.6%(122/125例)に認められた。主な副作用は、好中球数減少62.4%(78/125例)、悪心57.6%(72/125例)、食欲

減退52.8%(66/125例)、貧血40.8%(51/125例)、血小板数減少38.4%(48/125例)、白血球数減少37.6%(47/125例)、倦怠感34.4%(43/125例)、下痢24.8%(31/125例)、脱毛症22.4%(28/125例)、リンパ球数減少21.6%(27/125例)、嘔吐20.8%(26/125例)等であった。また、日本人集団において、間質性肺疾患は11.1%(11/99例)に認められた。

注14)IHC法3+、又はIHC法2+かつISH法陽性の患者が組み入れられた。

全生存期間のKaplan-Meier曲線



リスク集合

本剤群	125	115	88	54	33	14	7	3	0
医師選択治療群	62	54	37	19	10	2	2	0	0

〈HER2陽性の進行・再発の固形癌(標準的な治療が困難な場合に限る)〉

**17.1.9 国内第Ⅱ相医師主導治験(HERALD)

HER2陽性(血液検体の*HER2*(*ERBB2*)コピー数異常(遺伝子増幅)を有する)の標準的治療に不応・不耐又は標準的治療が存在しない治癒切除不能な進行・再発の固形癌患者を対象として、本剤の有効性及び安全性を評価する非盲検単群医師主導治験[22]を実施した。被験者62例に、本剤5.4mg/kgを3週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である治験担当医師の評価に基づく奏効率[95%信頼区間]は56.5[43.3～69.0]%であった。

本剤が投与された62例において、副作用が95.2%(59/62例)に認められた。主な副作用は、悪心58.1%(36/62例)、食欲減退53.2%(33/62例)、疲労46.8%(29/62例)、貧血38.7%(24/62例)、好中球数減少及び白血球数減少各32.3%(20/62例)、血小板数減少24.2%(15/62例)及び口内炎22.6%(14/62例)等であった。また、間質性肺疾患[注15]は25.8%(16/62例)に認められた。[5.16、5.18 参照]

注15)間質性肺疾患独立判定委員会による判定は実施しておらず、医師報告による間質性肺疾患が疑われる事象。

がん種別の有効性成績

がん種	例数	奏効(奏効率(%))
合計	62	35(56.5)
食道癌	12	6(50.0)
結腸・直腸癌	10	5(50.0)
唾液腺癌	7	7(100.0)
子宮体癌	6	5(83.3)
子宮頸癌	5	2(40.0)
膵癌	4	0(0.0)
胆道癌	4	1(25.0)
胃癌[注16]	2	1(50.0)
小腸癌	2	2(100.0)
尿路上皮癌	2	1(50.0)
非小細胞肺癌	2	0(0.0)
卵巣癌	2	2(100.0)
悪性黒色腫	1	1(100.0)
原発不明癌	1	0(0.0)
前立腺癌	1	1(100.0)
乳房外パジェット病	1	1(100.0)

注16)HER2陽性の進行・再発の固形癌(標準的な治療が困難な場合に限る)のうち胃癌において承認された用法及び用量は6.4mg/kg(体重)を3週間間隔投与である。

**17.1.10 海外第Ⅱ相試験(DESTINY-PanTumor02)

HER2発現[注17]を有する切除不能な進行・再発の固形癌患者を対象として、本剤の有効性及び安全性を評価する非盲検単群試験を実施した[23]。被験者267例に本剤5.4mg/kgを3週間間隔で点滴静注した。中央検査機関での判定結果に基づきHER2陽性(IHC法3+)であった被験者75例において、主要評価項目である治験担当医師の評価に基づく奏効率[95%信頼区間]は61.3[49.4～72.4]%であった。

本剤が投与されたHER2陽性(IHC法3+)であった被験者75例において、副作用が86.7%(65/75例)に認められた。主な副作用は、疲労50.7%(38/75例)、悪心46.7%(35/75例)、好中球数減少45.3%(34/75例)、下痢33.3%(25/75例)、貧血28.0%(21/75例)、食欲減退21.3%(16/75例)等であった。また、間質性肺疾患は21.3%(16/75例)に認められた(外国人データ)。[5.16、5.18 参照]

注17)施設判定を含むIHC法3+、2+、又は1+の患者が組み入れられた。

がん種別の有効性成績(HER2陽性(IHC法3+)集団)

がん種	例数	奏効(奏効率(%))
合計	75	46(61.3)
胆道癌	16	9(56.3)
尿路上皮癌	16	9(56.3)
子宮体癌	13	11(84.6)
卵巣癌	11	7(63.6)
子宮頸癌	8	6(75.0)
唾液腺癌	6	3(50.0)
膵癌	2	0(0.0)
外陰部癌	1	0(0.0)
小腸癌	1	0(0.0)
中咽頭癌	1	1(100.0)

**17.1.11 国際共同第Ⅱ相試験(DESTINY-Lung01)

HER2過剰発現[注18]を有する又は*HER2*(*ERBB2*)遺伝子変異陽性の切除不能又は遠隔転移を有する非小細胞肺癌患者を対象として、本剤の有効性及び安全性を評価する非盲検試験を実施した[24]。HER2過剰発現コホートに登録された被験者90例に本剤5.4mg/kg又は6.4mg/kg[注19]を3週間間隔で点滴静注した。中央検査機関での判定結果に基づきHER2陽性(IHC法3+)で、本剤5.4mg/kgが投与された被験者17例(日本人2例を含む)において、主要評価項目である独立効果判定機関での評価に基づく奏効率[95%信頼区間]は52.9[27.8～77.0]%であった。

本剤5.4mg/kgが投与されたHER2陽性(IHC法3+)であった被験者17例(日本人2例を含む)において、副作用が100%(17/17例)に認められた。主な副作用は、悪心82.4%(14/17例)、疲労52.9%(9/17例)、食欲減退35.3%(6/17例)、嘔吐、下痢及び貧血各23.5%(4/17例)等であった。また、日本人2例では間質性肺疾患は認められなかった。[5.16、5.18 参照]

注18)IHC法3+又は2+の患者が組み入れられた。

注19)HER2陽性の進行・再発の固形癌(標準的な治療が困難な場合に限る)において承認された用法及び用量(胃癌以外)は5.4mg/kg(体重)を3週間間隔投与である。

**17.1.12 国際共同第Ⅱ相試験(DESTINY-CRC02)

HER2過剰発現[注20]を有する切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象として、本剤の有効性及び安全性を評価する無作為化試験を実施した[25]。被験者122例に本剤5.4mg/kg又は6.4mg/kg[注21]を3週間間隔で点滴静注した。中央検査機関での判定結果に基づきHER2陽性(IHC法3+)で、本剤5.4mg/kg投与群に割り付けられた被験者64例(日本人20例を含む)において、主要評価項目である盲検下独立効果判定機関での評価に基づく奏効率[95%信頼区間]は46.9[34.3～59.8]%であった。

本剤5.4mg/kgが投与されたHER2陽性(IHC法3+)であった被験者65例(日本人21例を含む)において、副作用が93.8%(61/65例)に認められた。主な副作用は、悪心56.9%(37/65例)、疲労43.1%(28/65例)、好中球数減少30.8%(20/65例)、下痢、食欲減退及び脱毛症各23.1%(15/65例)、嘔吐20.0%(13/65例)等であった。また、日本人集団において、間質性肺疾患は19.0%(4/21例)に認められた。[5.16、5.18 参照]

注20)IHC法3+、又はIHC法2+かつISH法陽性の患者が組み入れられた。

注21)HER2陽性の進行・再発の固形癌(標準的な治療が困難な場合に限る)において承認された用法及び用量(胃癌以外)は5.4mg/kg(体重)を3週間間隔投与である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

トラスツズマブ　デルクステカンは、HER2に対するヒト化モノクローナル抗体とトポイソメラーゼⅠ阻害作用を有するカンプトテシン誘導体を、リンカーを介して結合させた抗体

薬物複合体である。トラスツズマブ　デルクステカンは、腫瘍細胞の細胞膜上に発現するHER2に結合し、細胞内に取り込まれた後にリンカーが加水分解され、遊離したカンプトテシン誘導体がDNA傷害作用及びアポトーシス誘導作用を示すこと等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている[26]。

18.2 抗腫瘍効果

トラスツズマブ　デルクステカンは、*in vitro*において、HER2陽性のヒト乳癌由来KPL-4及びSK-BR-3細胞株、並びにヒト胃癌由来NCI-N87細胞株に対して増殖抑制作用を示した[27]。また、*in vivo*において、HER2陽性のKPL-4細胞株、乳癌患者由来CTG-0708腫瘍組織片、NCI-N87細胞株、胃癌患者由来NIBIO G016腫瘍組織片、HER2低発現の乳癌患者由来CTG-2308腫瘍組織片、*HER2*(*ERBB2*)遺伝子のエクソン20挿入変異を有するヒト非小細胞肺癌由来NCI-H1781細胞株、*HER2*(*ERBB2*)遺伝子変異(点突然変異又はエクソン20挿入変異)を導入したヒト非小細胞肺癌由来NCI-H322細胞株等をそれぞれ皮下移植したヌードマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した[28)、29)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

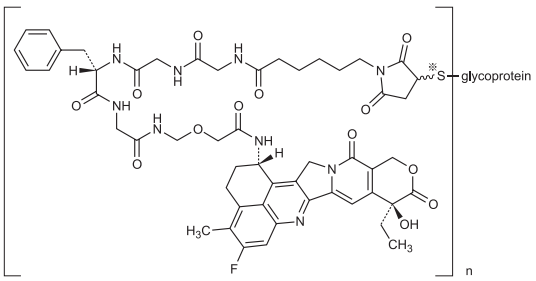
一般名：トラスツズマブ　デルクステカン(遺伝子組換え)
(Trastuzumab Deruxtecan(Genetical Recombination))

分子式：デルクステカン
$C_{52}H_{57}FN_9O_{13}$
抗体部分
$C_{6460}H_{9972}N_{1724}O_{2014}S_{44}$(タンパク質部分、4本鎖)
H鎖 $C_{2198}H_{3391}N_{585}O_{672}S_{16}$
L鎖 $C_{1032}H_{1599}N_{277}O_{335}S_6$

分子量：デルクステカン
1,035.06
抗体部分
約148,000
トラスツズマブ　デルクステカン
約157,000

本　質：トラスツズマブ　デルクステカンは、抗体薬物複合体であり、遺伝子組換えモノクローナル抗体の平均8個のCys残基に、カンプトテシン誘導体とリンカーからなるデルクステカン((3*RS*)-1-[(10*S*)-10-ベンジル-1-{[(1*S*,9*S*)-9-エチル-5-フルオロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-10,13-ジオキソ-2,3,9,10,13,15-ヘキサヒドロ-1*H*,12*H*-ベンゾ[*de*]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-*b*]キノリン-1-イル]アミノ}-1,6,9,12,15,18-ヘキサオキソ-3-オキサ-5,8,11,14,17-ペンタアザトリコサン-23-イル]-2,5-ジオキソピロリジン-3-イル基)が結合している。
抗体部分は、ヒト化モノクローナル抗体で、マウス抗ヒト上皮成長因子受容体2型(HER2)モノクローナル抗体の相補性決定部、ヒトフレームワーク部及びヒトIgG1の定常部からなり、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。タンパク質部分は、450個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ1鎖)2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖(κ鎖)2本で構成される糖タンパク質である。

デルクステカン部位の構造式：



n=約8
※抗体部分のCys残基の硫黄原子

21. 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。

22. 包装

1バイアル

23. 主要文献

1) 社内資料：反復投与毒性試験(2020年3月25日承認、CTD2.6.6.3)
2) 社内資料：遺伝毒性試験(2020年3月25日承認、CTD2.6.6.4)
3) 社内資料：国際共同第Ⅰ相試験(DS8201-A-J101試験)(2020年3月25日承認、CTD2.7.2.2)
4) 社内資料：国際共同第Ⅱ相試験(DS8201-A-J202試験、DESTINY-Gastric01)
5) 社内資料：国内第Ⅰ相試験(DS8201-A-J102試験)(2020年3月25日承認、CTD2.7.2.2)
6) 社内資料：ヒト血漿蛋白結合試験(2020年3月25日承認、CTD2.7.2.2)
7) 社内資料：ヒト血球移行性試験(2020年3月25日承認、CTD2.7.2.2)
8) 社内資料：CYP分子種同定試験(2020年3月25日承認、CTD2.7.2.2)
9) 社内資料：排泄試験(2020年3月25日承認、CTD2.6.4.6)
10) 社内資料：*In vivo*代謝プロファイル(2020年3月25日承認、CTD2.6.4.5)
11) 社内資料：トランスポーターを介した輸送試験(2020年3月25日承認、CTD2.7.2.2)
12) 社内資料：MRPを介した輸送試験(2020年3月25日承認、CTD2.7.2.2)
13) 社内資料：国際共同第Ⅱ相試験(DS8201-A-U201試験、DESTINY-Breast01)(2020年3月25日承認、CTD2.7.6.5)
14) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験(DS8201-A-U301試験、DESTINY-Breast02)
15) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験(DS8201-A-U302試験、DESTINY-Breast03)
＊16) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験(D9670C00001試験、DESTINY-Breast06)
17) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験(DS8201-A-U303試験、DESTINY-Breast04)
18) 社内資料：国際共同第Ⅱ相試験(DS8201-A-U206試験、DESTINY-Lung02)(2023年8月23日承認、CTD2.7.6.1)
＊＊19) Shitara K, et al.：N Engl J Med. 2025；393(4)：336-348
＊＊20) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験(DS8201-A-U306試験、DESTINY-Gastric04)
21) Shitara K, et al.：N Engl J Med. 2020；382(25)：2419-2430
＊＊22) 社内資料：国内第Ⅱ相医師主導治験(EPOC1806試験、HERALD)(2026年3月23日承認、CTD2.7.6.1)
＊＊23) 社内資料：海外第Ⅱ相試験(D967VC00001試験、DESTINY-PanTumor02)(2026年3月23日承認、CTD2.7.6.2)
＊＊24) 社内資料：国際共同第Ⅱ相試験(DS8201-A-U204試験、DESTINY-Lung01)(2026年3月23日承認、CTD2.7.6.3)
＊＊25) 社内資料：国際共同第Ⅱ相試験(DS8201-A-U207試験、DESTINY-CRC02)(2026年3月23日承認、CTD2.7.6.4)
26) 社内資料：トポイソメラーゼⅠ阻害活性(2020年3月25日承認、CTD2.6.2.2)
27) 社内資料：HER2陽性ヒト癌細胞に対する細胞増殖抑制作用(2020年3月25日承認、CTD2.6.2.2)
28) 社内資料：癌細胞移植マウスモデルでの抗腫瘍効果(2020年3月25日承認、CTD2.6.2.2)
29) 社内資料：変異型*HER2*遺伝子発現非小細胞肺癌移植マウスモデルでの抗腫瘍効果(2023年8月23日承認、CTD2.6.2.2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

第一三共株式会社　製品情報センター
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1
TEL：0120-065-132(がん・医療用麻薬専用)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

第一三共株式会社
Daiichi-Sankyo
東京都中央区日本橋本町3−5−1

TAG-13.0
2026年1月改訂（第8版、再審査結果）
*2025年5月改訂（第7版、効能変更）

日本標準商品分類番号
874291

抗悪性腫瘍剤／チロシンキナーゼ阻害剤
オシメルチニブメシル酸塩錠

タグリッソ®錠40mg
タグリッソ®錠80mg
TAGRISSO® Tablets 40mg・80mg

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

劇薬、処方箋医薬品注）

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

	タグリッソ錠40mg	タグリッソ錠80mg
承認番号	22800AMX00385	22800AMX00386
販売開始	2016年5月	

1. 警告

1.1 本剤は、緊急時に十分に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、電子添文を参照して、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（特に、間質性肺疾患の初期症状、服用中の注意事項、死亡に至った症例があること等に関する情報）、非小細胞肺癌の治療法等を十分説明し、同意を得てから投与すること。

1.2 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例が報告されているので、投与期間中にわたり、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び定期的な胸部画像検査の実施等、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、特に治療初期は入院又はそれに準ずる管理の下で、間質性肺疾患等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。[8.1、9.1.1、11.1.1参照]

1.3 本剤投与開始前に、胸部CT検査及び問診を実施し、間質性肺疾患の合併又は既往歴がないことを確認した上で、投与の可否を慎重に判断すること。[9.1.1参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

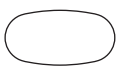
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	タグリッソ錠40mg	タグリッソ錠80mg
有効成分	1錠中 オシメルチニブ 40mg （オシメルチニブメシル酸塩として 47.7mg）	1錠中 オシメルチニブ 80mg （オシメルチニブメシル酸塩として 95.4mg）
添加剤	D-マンニトール、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、フマル酸ステアリルナトリウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、黒酸化鉄	

3.2 製剤の性状

販売名		タグリッソ錠40mg	タグリッソ錠80mg
剤形		明るい灰みの黄赤の円形のフィルムコーティング錠	明るい灰みの黄赤の楕円形のフィルムコーティング錠
外形	表面		
	裏面		
	側面		
大きさ	直径	約9mm	約14.5mm x 約7.3mm
	厚さ	約4.0mm	約5.3mm
重量		約0.26g	約0.52g
識別コード		AZ40	AZ80

*4. 効能又は効果

○*EGFR* 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌
○*EGFR* 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法
○*EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

5.1 *EGFR* 遺伝子変異検査を実施すること。*EGFR* 遺伝子変異検査の実施には、十分な経験を有する病理医又は検査施設において、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用い、*EGFR* 遺伝子変異が確認された患者に投与すること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html

5.2 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1-17.1.5参照]

*5.3 本剤の術前補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈*EGFR* 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌〉

5.4 他のEGFRチロシンキナーゼ阻害剤による治療歴を有し、病勢進行が確認されている患者では、EGFR T790M変異が確認された患者に投与すること。

〈*EGFR* 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法〉

5.5 白金系抗悪性腫瘍剤を含む術後補助療法の適応となる場合には、当該治療を終了した患者を対象とすること。

5.6 病理病期IB期（AJCC/UICC 第7版）の患者に対する有効性及び安全性は確立していない。

〈*EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法〉

*5.7 根治的化学放射線療法後に病勢進行が認められていない患者を対象とすること。

6. 用法及び用量

通常、成人にはオシメルチニブとして80mgを1日1回経口投与する。ただし、術後補助療法の場合は、投与期間は36カ月間までとする。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

*7.1 副作用がみられた場合は、症状、重症度等に応じて、以下の基準を考慮して、本剤を休薬、減量又は中止すること。本剤を減量する場合には、40mgを1日1回投与すること。

本剤の休薬、減量及び中止基準の目安

副作用	程度	処置
間質性肺疾患/肺臓炎	－	本剤の投与を中止する。

	副作用	程度	処置
*	放射線肺臓炎	Grade1	患者の状態に応じて、本剤の投与を継続又は休薬する。
		Grade2	Grade1以下に回復するまで本剤を休薬する。4週間以内にGrade1以下に回復した場合、必要に応じて本剤の減量を考慮し、投与を再開する。4週間以内にGrade1以下に回復しない場合及び再開後に再発した場合は、本剤の投与を中止する。
		Grade3以上	本剤の投与を中止する。
	QT間隔延長	500msecを超えるQTc値が認められる	481msec未満又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。481msec未満又はベースラインに回復した後、本剤を減量し、投与を再開する。3週間以内に回復しない場合は本剤の投与を中止すること。
		重篤な不整脈の症状/兆候を伴うQT間隔延長	本剤の投与を中止する。
	その他の副作用	Grade3以上	Grade2以下に改善するまで本剤を休薬する。Grade2以下に回復した後、必要に応じて本剤の減量を考慮し、投与を再開する。3週間以内にGrade2以下に回復しない場合は本剤の投与を中止すること。

GradeはCTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events)ver.4.0に基づく。

〈*EGFR* 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌〉

7.2 本剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17.臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。[17.1.4参照]

〈*EGFR* 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法、*EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法〉

***7.3** 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。

8. 重要な基本的注意

***8.1** 間質性肺疾患、放射線肺臓炎があらわれることがあるので、初期症状(呼吸困難、咳嗽、発熱等)の確認及び定期的な胸部画像検査の実施等、観察を十分に行うこと。必要に応じて、動脈血酸素分圧(PaO_2)、動脈血酸素飽和度(SpO_2)、肺胞気動脈血酸素分圧較差($A\text{-}aDO_2$)、肺拡散能力(DLco)等の検査を行うこと。また、患者に対して、初期症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう指導すること。[1.2、9.1.1、9.1.2、11.1.1参照]

8.2 QT間隔延長があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に心電図検査及び電解質検査(カリウム、マグネシウム、カルシウム等)を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて電解質補正を行うこと。[9.1.3、11.1.2参照]

8.3 血小板減少、好中球減少、白血球減少、貧血があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査(血球数算定、白血球分画等)を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.3参照]

8.4 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.4参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者

間質性肺疾患が増悪し、死亡に至る可能性がある。[1.2、1.3、8.1、11.1.1参照]

***9.1.2 放射線肺臓炎のある患者**

臨床試験では、化学放射線療法後の症候性放射線肺臓炎は除外されていた。[8.1、11.1.1、17.1.5参照]

9.1.3 QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者

QT間隔延長が起こるおそれがある。[8.2、11.1.2参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害(Child-Pugh分類C)のある患者

血漿中濃度が上昇するおそれがある。[16.6.1参照]

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後6週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5参照]

9.4.2 男性には、本剤投与中及び最終投与後4カ月間においてバリア法(コンドーム)を用いて避妊する必要性について説明すること。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。ラットにおいてAUC比較で臨床曝露量に相当する用量から胚死亡、胎児重量の減少、胎児及び出生児の生存率低下、並びに成長抑制が認められている。また、ラットにおいてAUC比較で臨床曝露量未満に相当する用量から卵巣の黄体変性、子宮及び膣の上皮菲薄化、炎症又は変性、並びに雌受胎能への影響が認められている。[2.2、9.4.1参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤又は本剤の代謝物がヒトの母乳中に移行するかどうかは不明であるが、動物実験(ラット)で授乳中の母動物へ本剤を投与した際、本剤及び本剤の代謝物が授乳された児に検出され、成長及び生存への悪影響が認められている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

副作用があらわれやすいので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に高齢者では生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

本剤は主にCYP3Aにより代謝される。また、本剤はBreast Cancer Resistance Protein(BCRP)及びP糖蛋白質(P-gp)を阻害することが示されている。[16.4、16.7.2、16.7.3参照]

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A誘導剤 フェニトイン、リファンピシン、カルバマゼピン、セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort)等 [16.7.1参照]	本剤の効果が減弱するおそれがあるので、CYP3A誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。	左記薬剤のCYP3A誘導作用により、本剤の代謝が亢進し、血中濃度が低下する可能性がある。
P-gpの基質となる薬剤 フェキソフェナジン、ジゴキシン、ダビガトランエテキシラート、アリスキレン等 [16.7.2参照]	副作用の発現が増強されるおそれがあるので、患者の状態をよく観察して、副作用の発現に十分注意すること。	本剤のP-gp阻害作用により、左記薬剤の血中濃度が増加する可能性がある。
BCRPの基質となる薬剤 ロスバスタチン、サラゾスルファピリジン等 [16.7.3参照]	副作用の発現が増強されるおそれがあるので、患者の状態をよく観察して、副作用の発現に十分注意すること。	本剤のBCRP阻害作用により、左記薬剤の血中濃度が増加する可能性がある。
QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤 キニジン、プロカインアミド、オンダンセトロン、クラリスロマイシン等	QT間隔延長を増強するおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤はいずれもQT間隔を延長させるおそれがあるため、併用により作用が増強するおそれがある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

***11.1.1 間質性肺疾患**（3.3%、6.3%）[注)]、**放射線肺臓炎**（頻度不明、3.5%）[注)]

異常が認められた場合には投与中止、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。[1.2、8.1、9.1.1、9.1.2参照]

11.1.2 QT間隔延長（7.4%）[8.2、9.1.3参照]

11.1.3 血小板減少（9.2%）、**好中球減少**（8.1%）、**白血球減少**（10.0%）、**貧血**（4.6%）[8.3参照]

11.1.4 肝機能障害（8.5%）

ALT、AST、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。[8.4参照]

11.1.5 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明）、**皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）**（頻度不明）、**多形紅斑**（0.3%）

11.1.6 うっ血性心不全（頻度不明）、**左室駆出率低下**（頻度不明）

注）発現頻度は、以下の順に記載した。

- 臨床試験（AURA3試験、FLAURA試験、ADAURA試験、FLAURA2試験）における本剤単独投与時の併合解析
- 根治的化学放射線療法後に本剤を投与した臨床試験（LAURA試験）

11.2 その他の副作用

	10%以上	10%未満 1%以上	1%未満	頻度不明
皮膚	発疹・ざ瘡等（40.8%）、皮膚乾燥・湿疹等（26.2%）、爪の障害（爪囲炎を含む）（30.6%）、そう痒症（13.6%）	脱毛、手掌・足底発赤知覚不全症候群、皮膚剥脱、じん麻疹	皮膚潰瘍、多毛症、爪痛、皮膚疼痛、皮膚変色、皮膚感染、皮脂欠乏性湿疹、過角化、光線過敏性反応、毛細血管拡張症、蜂巣炎、皮膚反応、黄色板腫	毛髪障害、毛質異常、皮膚嚢腫、斑、裂傷、皮膚擦過傷、メラノサイト性母斑、皮膚血管炎
消化器	下痢（38.7%）、口内炎（23.6%）	嘔吐、食欲減退、便秘、口内乾燥、腹痛、消化不良	口唇炎、舌痛、腹部膨満、腹部不快感、胃食道逆流性疾患、嚥下障害、口腔咽頭痛、鼓腸、心窩部不快感、胃腸炎	口唇びらん、口腔知覚不全、食道痛、呼気臭、便意切迫、肛門周囲痛、痔出血
血液			リンパ球減少症	活性化部分トロンボプラスチン時間延長、内出血発生の増加傾向、播種性血管内凝固、血球減少症、脾臓梗塞
神経		味覚異常、頭痛	末梢性ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー、脳梗塞、めまい、回転性めまい、異常感覚、感覚鈍麻	振戦、体位性めまい、記憶障害、構語障害、知覚過敏
眼		眼乾燥、結膜炎、霧視	眼瞼炎、角膜炎、白内障、流涙増加、眼刺激、羞明、視力低下、視力障害、眼そう痒症、眼精疲労、眼感染	黄斑浮腫、網膜出血、夜盲、眼の異物感
呼吸器		鼻乾燥、鼻出血、咳嗽	呼吸困難、気管支炎、肺感染、ウイルス性上気道感染、肺塞栓症、インフルエンザ、鼻漏、鼻の炎症、咽頭炎、気胸、湿性咳嗽、発声障害、鼻炎、咽喉乾燥、喉頭痛、しゃっくり、労作性呼吸困難	細菌性肺炎、鼻粘膜障害、咽頭出血、咽頭潰瘍、気縦隔症、胸膜炎
循環器		駆出率減少	非心臓性胸痛、動悸	房室ブロック
腎臓		クレアチニン増加	頻尿、尿路感染、腎機能障害、血尿、排尿困難、膀胱炎	腎結石症
全身		疲労、無力症、末梢性浮腫	発熱、四肢膿瘍、顔面浮腫、倦怠感	悪寒、ほてり
筋骨格系		筋痙縮、筋肉痛、四肢痛、関節痛	背部痛、筋骨格硬直、頚部痛	筋骨格痛、足変形、骨盤痛
感染症			耳感染	外耳炎、乳頭炎
代謝及び栄養障害		低カリウム血症	高カリウム血症、脱水、高血糖、低リン酸血症、高コレステロール血症	
精神障害				うつ病、錯乱状態、幻覚、易刺激性
血管障害			深部静脈血栓症、高血圧	静脈炎
泌尿器・生殖器				外陰腟痛
その他		体重減少、ALP増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加	低アルブミン血症、低カルシウム血症、低ナトリウム血症、アミラーゼ増加	高リパーゼ血症、血中コレステロール増加

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

国内で実施したEGFRチロシンキナーゼ阻害剤に抵抗性のEGFR T790M変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌患者を対象とした使用成績調査（全例調査）における多変量解析（主要解析）の結果、間質性肺疾患の病歴、ニボルマブ前治療歴は間質性肺疾患の発現因子となることが示唆されている。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において、AUC比較で臨床曝露量未満に相当する用量から消化管（舌を含む）及び皮膚の上皮の萎縮、炎症又は変性、並びに角膜の上皮萎縮、半透明化及び白濁が認められ、角膜の白濁については回復性が確認されていない。

15.2.2 ラット及びイヌを用いた長期の反復投与毒性試験において、AUC比較で臨床曝露量に相当する又は未満に相当する用量から瞼板腺の潰瘍形成、リンパ球浸潤及び導管拡張が認められた。

15.2.3 ラットを用いた104週間がん原性試験において、AUC比較で臨床曝露量の0.2倍に相当する用量で水晶体線維の変性が認められた。また、AUC比較で臨床曝露量に相当する用量で腸間膜リンパ節の血管腫が認められ、雌では血管腫様過形成の発生頻度の上昇が認められた。

15.2.4 ラット及びイヌにおいてAUC比較で臨床曝露量未満に相当する用量で雄性生殖器の変化（精巣の精細管変性、精巣上体の精子

減少等）が認められている。また、ラットにおいてAUC比較で臨床曝露量未満に相当する用量で雄受胎能への影響が認められている。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

国際共同第I/II相試験（AURA試験）の第I相部分において、外国人進行非小細胞肺癌患者（11例）に本剤80mgを単回経口投与したとき、オシメルチニブの吸収は緩徐であり、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）は中央値で約6時間（範囲：2～24時間）であり、終末相における消失半減期は平均で48.6時間（標準偏差：6.5時間）であった。なお、本剤投与時のオシメルチニブの最高血漿中濃度（C_{max}）及び投与後0時間から72時間までの血漿中濃度時間曲線下面積（$AUC_{(0\text{-}72)}$）は20～240mg[注)]の用量範囲で用量に比例して増加した。外国人進行非小細胞肺癌患者に本剤80mgを単回経口投与したときのオシメルチニブの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下の通りである[1)]。

注）本剤の承認用法・用量は80mgの1日1回投与である。

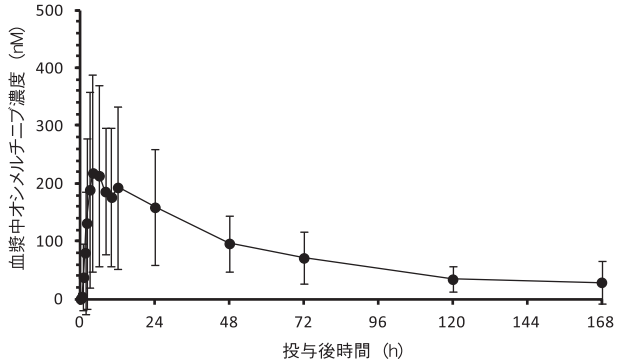


図1　外国人進行非小細胞肺癌患者に本剤80mgを単回経口投与したときの血漿中オシメルチニブ濃度推移（算術平均±標準偏差、n=11）

表1　外国人進行非小細胞肺癌患者に本剤80mgを単回経口投与したときのオシメルチニブの薬物動態パラメータ（算術平均±標準偏差、n=11）

C_{max}（nM）	t_{max}（h）[a]	AUC（nM・h）[b]	$t_{1/2}$（h）[b]
247.2±173.6	6（2.07～23.83）	12170±7340	48.6±6.5

C_{max}　最高血漿中濃度
t_{max}　最高血漿中濃度到達時間
AUC　投与後0時間から無限大時間までの血漿中濃度時間曲線下面積
$t_{1/2}$　終末相における消失半減期
a　中央値（範囲）
b　n=9

16.1.2 反復投与

国際共同第I/II相試験（AURA試験）の第II相部分において、日本人進行非小細胞肺癌患者（32例）に本剤80mgを1日1回反復経口投与したとき、オシメルチニブの吸収は緩徐であり、最高血漿中濃度到達時間（$t_{ss,max}$）は中央値で約6時間（範囲：2～11時間）であった。日本人進行非小細胞肺癌患者に本剤80mgを反復経口投与したときのオシメルチニブの血漿中濃度推移並びにオシメルチニブ及びその活性代謝物（AZ5104及びAZ7550）の薬物動態パラメータは以下の通りである[1)]。

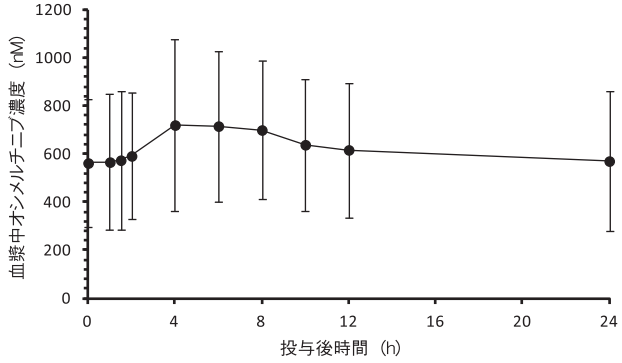


図2　日本人進行非小細胞肺癌患者に本剤80mgを1日1回反復経口投与したときの投与22日目における血漿中オシメルチニブ濃度推移（算術平均±標準偏差、n=32）

表2　日本人進行非小細胞肺癌患者に本剤80mgを1日1回反復経口投与したときの投与22日目におけるオシメルチニブ、AZ5104及びAZ7550の薬物動態パラメータ（算術平均±標準偏差、n=32）

	$C_{ss,max}$（nM）	$t_{ss,max}$（h）[a]	AUC_{ss}（nM・h）
オシメルチニブ	782.4±333	6（2～11.05）	14980±6809
AZ5104	80.43±46.83	6.04（0～23.93）	1619±972.3
AZ7550	60.75±17.09	8（0～11.95）	1260±378.5

$C_{ss,max}$　定常状態における最高血漿中濃度
$t_{ss,max}$　定常状態における最高血漿中濃度到達時間
AUC_{ss}　定常状態における投与間隔での血漿中濃度時間曲線下面積
a　中央値（範囲）

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

健康被験者（10例）に本剤80mgを単回経口投与及び^{14}Cで標識した本剤100μgを単回静脈内投与したとき、オシメルチニブの絶対バイオアベイラビリティは約70%であった[2)]（外国人データ）。

16.2.2 食事の影響

進行非小細胞肺癌患者（34例）に本剤80mgを高脂肪食摂取後に単回経口投与したとき、オシメルチニブのAUC及びC_{max}に食事による影響は認められなかった[3)]（外国人データ）。

16.3 分布

国際共同第I/II相試験（AURA試験）の第I相部分において、外国人進行非小細胞肺癌患者（11例）に本剤80mgを単回経口投与したときのオシメルチニブの定常状態におけるみかけの分布容積は約1200Lであり、全身の組織に広く分布することが示唆された[1)]。*In vitro* 試験において、オシメルチニブの血漿蛋白結合率は約95%であった[4)]。

16.4 代謝

In vitro 試験において、オシメルチニブの代謝には主にCYP3A4及びCYP3A5が関与することが示唆された[5)]。

血漿中に2種の活性代謝物（AZ5104及びAZ7550：ともにN-脱メチル体。ただし、代謝部位が異なる）が認められたが、これら代謝物の曝露量はオシメルチニブの約10%であった[1)]。ヒトの尿及び糞便には12種以上の成分が検出されたが、そのうちの5種の成分が投与量の1%以上の割合で存在しており、オシメルチニブ（1.9%）、AZ5104（6.6%）及びAZ7550（2.7%）が含まれていた[6)]（外国人データ）。[10.参照]

16.5 排泄

健康被験者に^{14}Cで標識した本剤20mgを単回経口投与したとき、84日間までに放射能（投与量の67.8%）は主に糞便中に未変化体又は代謝物として排泄され、尿中排泄率は約14.2%であった。尿中に排泄された未変化体は投与量の2%未満であった[5)]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害者

肝機能が正常な進行固形癌患者（10例）、軽度（Child-Pugh分類A）及び中等度（Child-Pugh分類B）の肝機能障害を有する進行固形癌患者（それぞれ7例及び5例）に本剤80mgを単回経口投与したとき、オシメルチニブのC_{max}及びAUCは軽度肝機能障害者で肝機能正常者のそれぞれ51%（90%信頼区間：37%～72%）及び63%（90%信頼区間：47%～85%）、中等度肝機能障害者で肝機能正常者のそれぞれ61%（90%信頼区間：42%～89%）及び68%（90%信頼区間：50%～94%）であり、肝機能正常者に比べ軽度及び中等度肝機能障害者においてオシメルチニブの曝露量が高値を示すことはなかった[7)]（外国人データ）。[9.3.1参照]

16.6.2 腎機能障害者

腎機能が正常（クレアチニンクリアランスが90mL/min以上）な進行固形癌患者（8例）及び重度（クレアチニンクリアランスが30mL/min未満）の腎機能障害を有する進行固形癌患者（7例：透析患者は含まれていない）に本剤80mgを単回経口投与したとき、オシメルチニブのC_{max}及びAUCは腎機能正常者に比べ重度腎機能障害者においてそれぞれ19%（90%信頼区間：-31%～107%）及び85%（90%信頼区間：-6%～264%）高値を示した[8)]（外国人データ）。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 リファンピシン

進行非小細胞肺癌患者（41例）に本剤80mg/日を強力なCYP3A誘

導剤であるリファンピシン(600mg/日を21日間投与)と併用投与したとき、オシメルチニブのAUC$_{ss}$は78%(90%信頼区間:76%～81%)、C$_{ss,max}$は73%(90%信頼区間:70%～76%)低下した[9](外国人データ)。[10.2参照]

16.7.2 フェキソフェナジン

進行非小細胞肺癌患者(24例)を対象に本剤80mgをP-gpの基質であるフェキソフェナジン(120mg)と併用して単回投与したとき、フェキソフェナジンのAUC及びC$_{max}$はそれぞれ56%(90%信頼区間:35%～79%)及び76%(90%信頼区間:49%～108%)増加した。また、本剤80mg/日を反復投与した後、フェキソフェナジン(120mg)を併用投与したとき、フェキソフェナジンのAUC及びC$_{max}$はそれぞれ27%(90%信頼区間:11%～46%)及び25%(90%信頼区間:6%～48%)増加した[10](外国人データ)。[10.、10.2参照]

16.7.3 ロスバスタチン

進行非小細胞肺癌患者(44例)を対象に本剤80mg/日を反復投与した後、BCRPの基質であるロスバスタチン(20mg)を併用投与したとき、ロスバスタチンのAUC及びC$_{max}$はそれぞれ35%(90%信頼区間:15%～57%)及び72%(90%信頼区間:46%～103%)増加した[11](外国人データ)。[10.、10.2参照]

16.7.4 その他の薬剤

(1) 健康被験者(57例)にオメプラゾールを5日間投与し、胃内pHを上昇させた条件にて、5日目に本剤80mgを併用投与したとき、オシメルチニブのAUC及びC$_{max}$に臨床上問題となる影響は認められなかった[3](外国人データ)。

(2) 進行非小細胞肺癌患者(36例)に本剤80mgを強力なCYP3A阻害剤であるイトラコナゾール(200mgを1日2回)と併用投与したとき、オシメルチニブの曝露量に臨床上問題となる影響は認められなかった(C$_{max}$は20%[90%信頼区間:13%～27%]低下、AUCは24%[90%信頼区間:15%～35%]増加)[9](外国人データ)。

(3) 進行非小細胞肺癌患者(49例)に本剤80mg/日を反復投与した後、CYP3Aの基質であるシンバスタチン(40mg)を併用投与したとき、シンバスタチンの曝露量に臨床上問題となる影響は認められなかった(AUC及びC$_{max}$はそれぞれ9%[90%信頼区間:-8%～23%]及び23%[90%信頼区間:6%～37%]低下)[11](外国人データ)。

(4) *In vitro* 試験成績から、オシメルチニブはCYP1A2及びCYP3A4を誘導すること、並びにオシメルチニブがP-gp及びBCRPの基質であることが示された[12),13)]。

16.8 その他

16.8.1 薬物動態とQT間隔との関連性

国際共同第II相試験(AURA2試験)において、本剤を80mgの用量で1日1回反復投与された210例の進行非小細胞肺癌患者において本剤がQT間隔に及ぼす影響を評価した。単回投与時及び反復投与後の定常状態時にデジタルECGを頻回測定し、血漿中未変化体濃度とQT間隔との関連性を評価した。血漿中未変化体濃度とQTc間隔との関係を解析したところ、本剤の投与に起因するQTc間隔の延長は平均で14ms、その90%信頼区間の上限は16msと予測された[14]。

17. 臨床成績

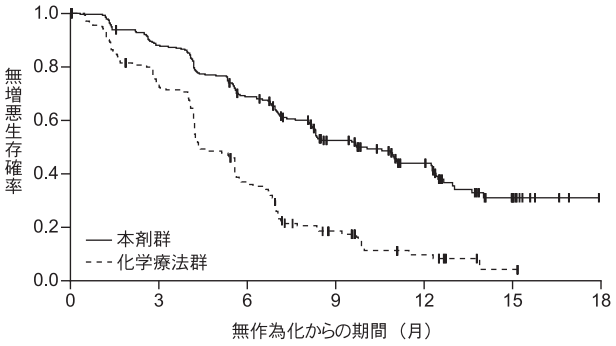
17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第III相試験(AURA3試験)[15]

EGFRチロシンキナーゼ阻害剤による治療後に病勢進行したEGFR T790M変異[注1)]陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者[注2)]419例(本剤群279例、化学療法群140例)(日本人63例[本剤群41例、化学療法群22例])を対象として、本剤80mgと化学療法(ペメトレキセドナトリウム水和物及び白金系抗悪性腫瘍剤の併用投与)の有効性及び安全性を比較する国際共同第III相非盲検無作為化試験が実施された。主要評価項目である主治医判定による無増悪生存期間(中央値[95%信頼区間])の結果は、本剤群で10.1[8.3～12.3]カ月、化学療法群で4.4[4.2～5.6]カ月であった(ハザード比[95%信頼区間]:0.30[0.23～0.41]、p<0.001)(2016年4月15日カットオフデータに基づく集計)。

注1)*EGFR* 遺伝子の活性型変異が腫瘍組織検体で確認され、かつ、EGFRチロシンキナーゼ阻害剤による一次治療後に病勢進行が確認された後に、エクソン20の変異(T790M)が認められた患者が組み入れられた。

注2)非小細胞肺癌のうち、扁平上皮癌が除外基準とされた。



Number at risk

本剤群	279	240	162	88	50	13	0
化学療法群	140	93	44	17	7	1	0

図1　AURA3試験における無増悪生存期間(主治医判定)のKaplan-Meier曲線

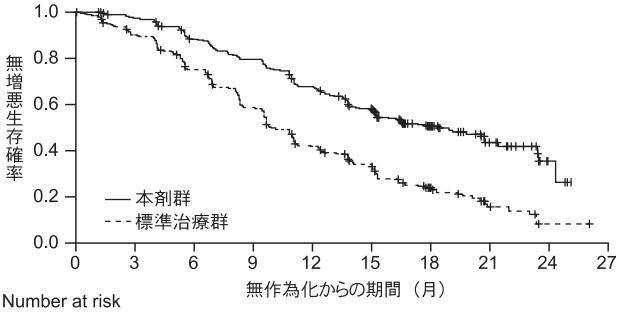
安全性評価対象症例279例(日本人41例を含む)中236例(84.6%)に副作用が認められ、主な副作用は、発疹・ざ瘡等87例(31.2%)、下痢86例(30.8%)、爪の障害(爪囲炎を含む)63例(22.6%)、皮膚乾燥・湿疹等53例(19.0%)等であった。また、日本人集団では41例中39例(95.1%)に副作用が認められ、主な副作用は、爪の障害(爪囲炎を含む)20例(48.8%)、下痢14例(34.1%)、発疹・ざ瘡等14例(34.1%)、間質性肺疾患3例(7.3%)等であった。(2016年9月までの集計)[5.2参照]

17.1.2 国際共同第III相試験(FLAURA試験)[16]

化学療法歴のない*EGFR* 遺伝子の活性型変異[注3)]陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者[注4)]556例(本剤群279例、標準的な治療群277例)(日本人120例[本剤群65例、標準的な治療群55例])を対象として、本剤80mgと標準的な治療(ゲフィチニブ又はエルロチニブ塩酸塩)の有効性及び安全性を比較する国際共同第III相二重盲検無作為化試験が実施された。主要評価項目である主治医判定による無増悪生存期間(中央値[95%信頼区間])の結果は、本剤群で18.9[15.2～21.4]カ月、標準的な治療群で10.2[9.6～11.1]カ月であった(ハザード比[95%信頼区間]:0.46[0.37～0.57]、p<0.0001)(2017年6月12日カットオフデータに基づく集計)。

注3)*EGFR* 遺伝子の活性型変異であるエクソン19の欠失(Ex19del)又はエクソン21の変異(L858R)が腫瘍組織検体で確認された患者が組み入れられた。

注4)非小細胞肺癌のうち、腺癌又は腺癌が優勢の混合性の組織型の癌が確認された患者が組み入れられた。



Number at risk

本剤群	279	262	233	210	178	139	71	26	4	0
標準治療群	277	239	197	152	107	78	37	10	2	0

図2　FLAURA試験における無増悪生存期間(主治医判定)のKaplan-Meier曲線

安全性評価対象症例279例(日本人65例を含む)中253例(90.7%)に副作用が認められ、主な副作用は、発疹・ざ瘡等152例(54.5%)、下痢138例(49.5%)、皮膚乾燥・湿疹等93例(33.3%)、爪の障害(爪囲炎を含む)91例(32.6%)等であった。また、日本人集団では65例中64例(98.5%)に副作用が認められ、主な副作用は、発疹・ざ瘡等45例(69.2%)、下痢37例(56.9%)、爪の障害(爪囲炎を含む)35例(53.8%)、間質性肺疾患8例(12.3%)等であった。(効能・効果の一部変更承認時)[5.2参照]

17.1.3 国際共同第III相試験(ADAURA試験)[17]

病理病期IB～IIIA期[注5)](本邦では病理病期II～IIIA期の患者のみが組み入れられた)の*EGFR* 遺伝子変異[注3)]陽性の非小細胞肺癌の術後患者[注6)]682例を対象として、本剤80mgとプラセボの有効性及び安全性を比較する国際共同第III相二重盲検無作為化試験が実施された。事前に治験実施計画書に規定されていない時点の解析[注7)]であるが、主要評価項目であるII～IIIA期[注8)]の患者における主治医判定による無病生存期間の結果は、下表のとお

りであった。

注5）切除検体の病理診断においてAJCC/UICC病期分類（第7版）に基づくStage IB、Stage II、又はStage IIIAに該当する患者が対象とされた。

注6）白金系抗悪性腫瘍剤を含む術後化学療法歴の有無にかかわらず、非小細胞肺癌のうち、非扁平上皮癌の患者が組み入れられた。

注7）2020年1月17日及び2021年2月1日をデータカットオフとして2回の解析が実施された。

注8）AJCC/UICC病期分類（第7版）に基づくStage II、又はStage IIIAに該当する患者が対象とされた。

表1　II/IIIA期集団における無病生存期間の解析結果

	2020年1月17日データカットオフの解析		2021年2月1日データカットオフの解析	
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
症例数（日本人症例数）	233（46）	237（53）	233（46）	237（53）
イベント数	26	130	48	154
無病生存期間（月）（中央値[95%信頼区間]）	到達せず［38.8、算定不能］	19.6［16.6、24.5］	49.9［49.5、算定不能］	21.9［16.6、27.5］
ハザード比[a]［95%信頼区間］	0.17[0.12、0.23]		0.18[0.14、0.25]	

a　人種（アジア人、アジア人以外）、変異型（Ex19del、L858R）及び病理病期（II期、IIIA期）で層別化した

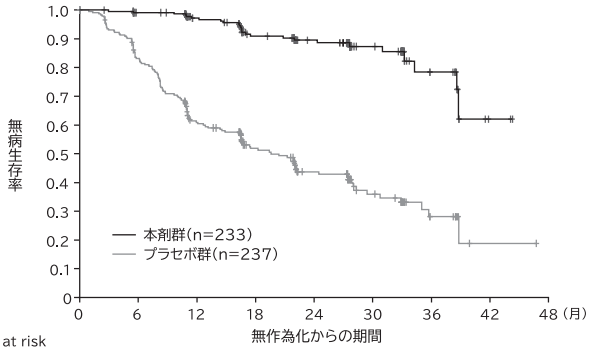


図3　ADAURA試験のII～IIIA期の患者における無病生存期間（主治医判定）のKaplan-Meier曲線（2020年1月17日データカットオフ）

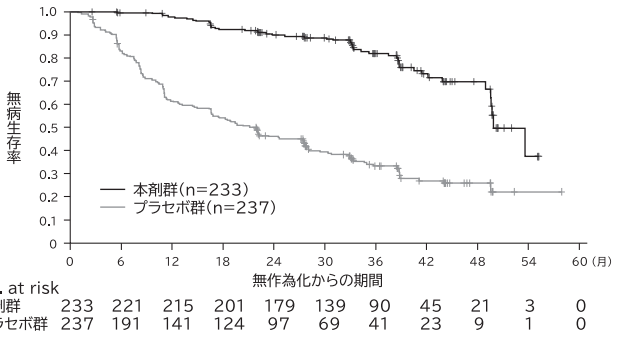


図4　ADAURA試験のII～IIIA期の患者における無病生存期間（主治医判定）のKaplan-Meier曲線（2021年2月1日データカットオフ）

安全性評価対象症例337例（日本人46例を含む）中308例（91.4%）に副作用が認められ、主な副作用は、下痢135例（40.1%）、爪囲炎83例（24.6%）、皮膚乾燥71例（21.1%）、そう痒症60例（17.8%）、口内炎53例（15.7%）、ざ瘡様皮膚炎35例（10.4%）等であった。また、日本人集団では46例中45例（97.8%）に副作用が認められ、主な副作用は、下痢21例（45.7%）、爪囲炎21例（45.7%）、皮膚乾燥19例（41.3%）、口内炎13例（28.3%）、ざ瘡様皮膚炎12例（26.1%）、間質性肺疾患6例（13.0%）等であった。（2021年2月1日カットオフデータに基づく集計）[5.2参照]

17.1.4 国際共同第III相試験（FLAURA2試験）[18)]

化学療法歴のない*EGFR*遺伝子の活性型変異[注3)]陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者[注4)]557例（本剤併用群279例、本剤単独群278例）（日本人94例[本剤併用群47例、本剤単独群47例]）を対象として、本剤80mg及び化学療法（ペメトレキセドナトリウム水和物及び白金系抗悪性腫瘍剤）[注9)]の併用治療と本剤80mgによる単独治療の有効性及び安全性を比較する国際共同第III相非盲検無作為化試験が実施された。主要評価項目である主治医判定による無増悪生存期間（中央値[95%信頼区間]）の結果は、本剤併用群で25.5[24.7～算出不能]カ月、本剤単独群で16.7[14.1～21.3]カ月であった（ハザード比[95%信頼区間]：0.62[0.49～0.79]、p<0.0001）（2023年4月3日カットオフデータに基づく集計）。

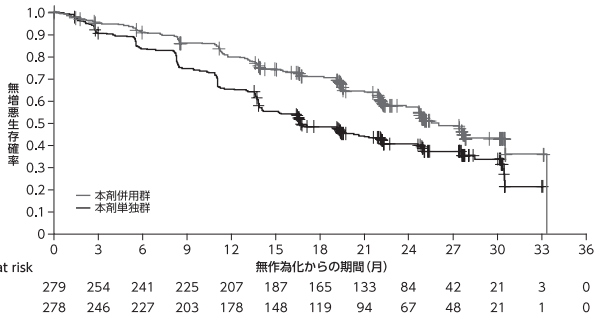


図5　FLAURA2試験における無増悪生存期間（主治医判定）のKaplan-Meier曲線（2023年4月3日データカットオフ）

安全性評価対象症例のうち、本剤併用群の276例（日本人47例を含む）中241例（87.3%）に副作用が認められ、主な副作用は、下痢85例（30.8%）、発疹・爪囲炎 各62例（22.5%）、口内炎56例（20.3%）等であった。また、日本人集団では47例中46例（97.9%）に副作用が認められ、主な副作用は、下痢29例（61.7%）、爪囲炎28例（59.6%）、口内炎27例（57.4%）、間質性肺疾患5例（10.6%）等であった。本剤単独群の275例（日本人46例を含む）中241例（87.6%）に副作用が認められ、主な副作用は、下痢94例（34.2%）、爪囲炎71例（25.8%）、皮膚乾燥59例（21.5%）等であった。また、日本人集団では46例中全例に副作用が認められ、主な副作用は、下痢31例（67.4%）、爪囲炎28例（60.9%）、口内炎23例（50.0%）、間質性肺疾患2例（4.3%）等であった（2023年4月3日カットオフデータに基づく集計）。[5.2、7.2参照]

注9）ペメトレキセド500mg/m²及びシスプラチン75mg/m²又はカルボプラチンAUC5mg・min/mL相当量を3週間間隔で4回投与後、ペメトレキセド500mg/m²を3週間間隔で投与した。

∗17.1.5 国際共同第III相試験（LAURA試験）[19)]

根治的化学放射線療法[注10)]後に病勢進行が認められなかった切除不能な局所進行の*EGFR*遺伝子変異[注3)]陽性の非小細胞肺癌患者216例（本剤群143例、プラセボ群73例）（日本人30例[本剤群23例、プラセボ群7例]）を対象として、化学放射線療法終了後42日以内に本剤80mg又はプラセボを投与した場合の有効性及び安全性を比較する国際共同第III相二重盲検無作為化試験が実施された。主要評価項目である盲検下独立中央判定による無増悪生存期間（中央値[95%信頼区間]）の結果は、本剤群で39.13[31.51～算出不能]カ月、プラセボ群で5.55[3.71～7.43]カ月であった（ハザード比[95%信頼区間]：0.16[0.10～0.24]、p<0.001、有意水準[両側]0.05）（2024年1月5日カットオフデータに基づく集計）。

注10）化学放射線療法における化学療法は、白金系抗悪性腫瘍剤と他の抗悪性腫瘍剤（エトポシド、ビンブラスチン、ビノレルビン、パクリタキセル、ドセタキセル、ペメトレキセド又はゲムシタビン[逐次化学放射線療法の場合のみ許容]のうち1剤）との併用投与とし、放射線療法は総線量54～66Gyの照射とした。同時化学放射線療法の場合は、2サイクル以上の化学療法と放射線療法を同時に受け、かつ無作為化割付け前42日以内に完了することとし、逐次化学放射線療法の場合は、放射線療法前に化学療法を2サイクル以上受け、かつ無作為化割付け前42日以内に完了することとした。

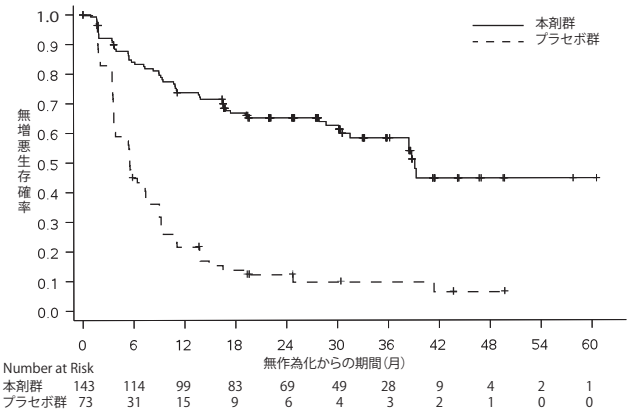


図6　LAURA試験における無増悪生存期間（盲検下独立中央判定）のKaplan-Meier曲線

安全性評価対象症例143例（日本人23例を含む）中115例（80.4%）に副作用が認められ、主な副作用は、下痢30例（21.0%）、発疹29例（20.3%）、爪囲炎21例（14.7%）、皮膚乾燥・そう痒症・白血球数減少各15例（10.5%）、等であった。また、日本人集団では23例中21例（91.3%）に副作用が認められ、主な副作用は、発疹8例（34.8%）、下痢・爪囲炎各7例（30.4%）等であった。（2024年1月5日カットオフデータに基づく集計）[5.2参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、活性型変異（L858R等）を有するEGFRチロシンキナーゼ並びに活性型変異及びT790M変異を有するEGFRチロシンキナーゼに対して阻害作用を示すことにより、*EGFR* 遺伝子変異を有する腫瘍の増殖を抑制すると考えられている[20]。

18.2 抗腫瘍効果

18.2.1 *in vitro* 試験

本剤は、EGFR活性型変異を有する非小細胞肺癌（NSCLC）由来PC9細胞株（Ex19del）、EGFR活性型変異及びT790M変異を有するNSCLC由来H1975（L858R/T790M）及びPC9VanR（Ex19del/T790M）細胞株の増殖を抑制した[21]。

18.2.2 *in vivo* 試験

本剤は、EGFR活性型変異を有するNSCLC由来H3255（L858R）及びPC9細胞株、並びにH1975及びPC9VanR細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した[22]。また、EGFR活性型変異及びT790M変異を肺で発現させたトランスジェニックマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した[23]。さらに、本剤は、PC9細胞株を脳内[24]及び軟膜腔[25]に移植したヌードマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

オシメルチニブメシル酸塩（Osimertinib Mesilate）（JAN）

化学名

N-(2-{[2-(Dimethylamino)ethyl](methyl)amino}-4-methoxy-5-{[4-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)prop-2-enamide monomethanesulfonate

分子式

$C_{28}H_{33}N_7O_2 \cdot CH_4O_3S$

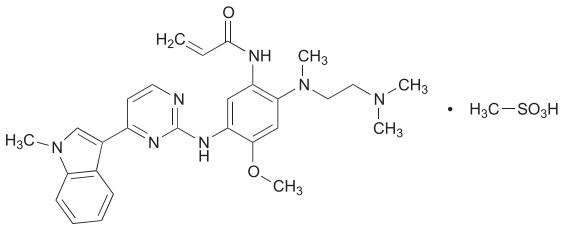
分子量

595.71

性状

本品は白色～褐色の粉末である。

化学構造式



22. 包装

〈タグリッソ錠40mg〉

28錠［14錠（PTP）×2］

〈タグリッソ錠80mg〉

14錠［14錠（PTP）×1］

*23. 主要文献

1）社内資料：非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第I/II相試験（AURA試験）及び国際共同第II相試験（AURA2試験）で認められた体内動態，2015
2）Vishwanathan K, et al. Clin Pharmacol Drug Dev. 2019;8(2):198-207
3）Vishwanathan K, et al. J Clin Pharmacol. 2018;58(4) 474-484
4）社内資料：オシメルチニブのヒト血漿蛋白結合率，2016
5）Dickinson PA, et al. Drug Metab Dispos 2016;44(8):1201-1212
6）社内資料：ヒトに［^{14}C］-オシメルチニブを投与したマスバランス試験，2015（2016年3月28日承認、CTD2.7.2.2.2.1.3）
7）Grande E, et al. J Pharmacol Exp Ther 2019;369(2):291-299
8）Vishwanathan K, et al. Pharmacol Res Perspect. 2020;8(4):e00613. DOI: 10.1002/prp2.613
9）Vishwanathan K, et al. Br J Clin Pharmacol. 2018;84(6):1156-1169
10）Calvo E, et al. J Clin Pharmacol. 2019;59(8):1099-1109
11）Harvey RD, et al. Br J Clin Pharmacol. 2018;84(12):2877-2888
12）社内資料：CYPに対する誘導作用［*in vitro* 試験］，2014（2016年3月28日承認、CTD2.6.4.7.5）
13）社内資料：P-gp及びBCRPの関与［*in vitro* 試験］，2013（2016年3月28日承認、CTD2.6.4.7.6.1）
14）社内資料：血漿中濃度とQT間隔との関連性，2015（2016年3月28日承認、CTD 2.7.2.3.5.2.3）
15）Mok TS, et al. N Engl J Med. 2017;376(7):629-640
16）Soria JC, et al. N Engl J Med. 2018;378(2):113-125
17）Wu YL, et al. N Engl J Med. 2020;383(18):1711-1723
18）Planchard D, et al. N Engl J Med. 2023;389(21):1935-1948
19）Lu S, et al. N Engl J Med. 2024;391(7):585-597
20）Cross DA, et al. Cancer Discov. 2014;4(9):1046-1061
21）社内資料：*In vitro* における細胞増殖抑制作用，2014（2016年3月28日承認、CTD2.6.2.2.1.6）
22）社内資料：EGFR依存性腫瘍異種移植モデルにおける抗腫瘍作用，2013～2014（2016年3月28日承認、CTD2.6.2.2.2.1）
23）社内資料：EGFRm/T790M変異を有するトランスジェニックモデルにおける抗腫瘍作用，2012（2016年3月28日承認、CTD2.6.2.2.2.5）
24）社内資料：脳転移異種移植モデルにおける抗腫瘍作用，2014（2016年3月28日承認、CTD2.6.2.2.2.6）
25）Nanjo S, et al. Oncotarget. 2016;7(4):3847-3856

24. 文献請求先及び問い合わせ先

アストラゼネカ株式会社　メディカルインフォメーションセンター
〒530-0011　大阪市北区大深町3番1号
TEL 0120-189-115
https://www.astrazeneca.co.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大深町3番1号

Ⓡ：アストラゼネカグループの登録商標です。
Ⓒ AstraZeneca 2016

AstraZeneca

＊＊2025年7月改訂（第4版）
＊2024年9月改訂（第3版）

日本標準商品分類番号
874291

	錠20mg	錠30mg	錠40mg
承認番号	22600AMX00017000	22600AMX00018000	22600AMX00019000
販売開始	2014年5月		

貯法：室温保存
有効期間：3年

抗悪性腫瘍剤／チロシンキナーゼ阻害剤
アファチニブマレイン酸塩製剤
劇薬、処方箋医薬品[注)]

ジオトリフ®錠20mg
ジオトリフ®錠30mg
ジオトリフ®錠40mg
Giotrif®Tablets 20mg・30mg・40mg

Boehringer Ingelheim

®＝登録商標

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1．警告

1.1 本剤は、緊急時に十分に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、電子添文を参照して、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（特に、間質性肺疾患の初期症状、服用中の注意事項、死亡に至った症例があること等に関する情報）を十分に説明し、同意を得てから投与すること。

1.2 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例が報告されているので、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び定期的な胸部画像検査の実施等、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、治療初期は入院又はそれに準ずる管理の下で、間質性肺疾患等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。［8.1、9.1.1、11.1.1参照］

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者［11.1.9参照］

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	ジオトリフ錠20mg	ジオトリフ錠30mg	ジオトリフ錠40mg
有効成分	アファチニブマレイン酸塩29.56mg（アファチニブとして20mg）	アファチニブマレイン酸塩44.34mg（アファチニブとして30mg）	アファチニブマレイン酸塩59.12mg（アファチニブとして40mg）
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール400、酸化チタン、タルク、ポリソルベート80	乳糖水和物、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール400、酸化チタン、タルク、青色2号アルミニウムレーキ、ポリソルベート80	

3.2 製剤の性状

販売名	ジオトリフ錠20mg	ジオトリフ錠30mg	ジオトリフ錠40mg
剤形	白色～わずかに帯黄白色のフィルムコート錠	濃青色のフィルムコート錠	淡青色のフィルムコート錠
外形			
直径	約8.1mm	約9.1mm	約10.1mm
厚さ	約3.6mm	約4.1mm	約4.5mm
重さ	約185mg	約277mg	約368mg
識別コード	T20	T30	T40

4．効能又は効果

***EGFR*遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌**

5．効能又は効果に関連する注意

5.1 *EGFR*遺伝子変異検査を実施すること。*EGFR*遺伝子変異不明例の扱い等を含めて、本剤を投与する際は、日本肺癌学会の「肺癌診療ガイドライン」等の最新の情報を参考に行うこと。

5.2 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.3 がん化学療法歴等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。

6．用法及び用量

通常、成人にはアファチニブとして1日1回40mgを空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日1回50mgまで増量できる。

7．用法及び用量に関連する注意

7.1 副作用が発現した場合は、症状、重症度等に応じて、以下の基準を考慮し、休薬、減量又は中止すること。［11.1.1-11.1.8参照］

副作用のグレード[注1)]	休薬及び減量基準
グレード1又は2	同一投与量を継続
グレード2（症状が持続的[注2)]又は忍容できない場合）若しくはグレード3以上	症状がグレード1以下に回復するまで休薬する。回復後は休薬前の投与量から10mg減量して再開する[注3)、4)]。

注1）グレードはNCI-CTCAE 3.0版による。
注2）48時間を超える下痢又は7日間を超える皮膚障害
注3）1日1回20mg投与で忍容性が認められない場合は、投与中止を考慮すること。
注4）一旦減量した後は、増量を行わないこと。

7.2 1日1回40mgで3週間以上投与し、下痢、皮膚障害、口内炎及びその他のグレード2以上の副作用が認められない場合は1日1回50mgに増量してもよい。

7.3 食後に本剤を投与した場合、C_{max}及びAUCが低下するとの報告がある。食事の影響を避けるため食事の1時間前から食後3時間までの間の服用は避けること。［16.2.1参照］

7.4 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。

8．重要な基本的注意

8.1 間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び定期的な胸部画像検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて動脈血酸素分圧（PaO_2）、動脈血酸素飽和度（SpO_2）、肺胞気動脈血酸素分圧較差（$A\text{-}aDO_2$）、肺拡散能力（DL_{CO}）等の検査を行うこと。［1.2、9.1.1、11.1.1参照］

8.2 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［9.3.1、11.1.4参照］

8.3 重篤な心障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前には患者の心機能を確認すること。また、本剤投与中は心症状の発現状況・重篤度等に応じて適宜心機能検査(心エコー等)を行い、患者の状態(左室駆出率の変動を含む)を十分に観察すること。[9.1.2、9.1.3、11.1.5参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者
間質性肺疾患が増悪し、死亡に至る可能性がある。[1.2、8.1、11.1.1参照]

9.1.2 心不全症状のある患者又はその既往歴のある患者
症状が悪化するおそれがある。[8.3、11.1.5参照]

9.1.3 左室駆出率が低下している患者
症状が悪化するおそれがある。[8.3、11.1.5参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害のある患者
本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。[16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害(Child-Pugh分類C)のある患者
これらの患者を対象とした臨床試験は実施していない。[8.2、11.1.4、16.6.2参照]

＊9.4 生殖能を有する者
妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後2週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験で黄体数、着床数及び生存胎児数の減少並びに着床後胚損失の増加(ラット)、胎児体重の減少、矮小児、四肢の弯曲、大動脈弓及び右又は左頚動脈における過剰血管並びに矮小精巣等の変異(ウサギ)が認められている。[9.4参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験で乳汁中へ移行することが認められている(ラット)。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

本剤はP-糖蛋白(P-gp)の基質である。また、*in vitro*試験において、本剤は乳癌耐性蛋白(BCRP)の基質であること、及び本剤の代謝への肝薬物代謝酵素P-450の関与は低いことが示唆された。[16.4、16.5.2参照]

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
P-gp阻害剤 リトナビル、イトラコナゾール、ベラパミル等 [16.7.1参照]	本剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現頻度及び重症度が高まるおそれがあることから、P-gp阻害剤と併用する場合は、本剤投与と同時又は本剤投与後に投与すること。	本剤はP-gpの基質であり、本剤服用前にP-gp阻害剤を投与すると、併用により本剤の血中濃度が上昇することがある。
P-gp誘導剤 リファンピシン、カルバマゼピン、セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort)等 [16.7.2参照]	本剤の血中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱するおそれがある。	本剤はP-gpの基質であり、併用により本剤の血中濃度が低下することがある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 間質性肺疾患(1.3%)
間質性肺疾患(間質性肺炎、肺浸潤、肺臓炎、急性呼吸窮迫症候群、アレルギー性胞隔炎等)があらわれることがあり、死亡に至った症例も報告されている。異常が認められた場合には投与を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。[1.2、7.1、8.1、9.1.1参照]

11.1.2 重度の下痢(14.4%)
重度の下痢に伴って脱水症状をきたし、急性腎不全に至った症例も報告されている。止瀉薬(ロペラミド等)の投与、補液等の適切な処置を行うこと。[7.1参照]

11.1.3 重度の皮膚障害(16.6%)
重度の発疹、ざ瘡等があらわれることがある。必要に応じて皮膚科を受診するよう患者に指導すること。[7.1参照]

11.1.4 肝不全(頻度不明)、**肝機能障害**(2.2%)
ALT、AST、ビリルビンの上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあり、肝不全により死亡に至った症例も報告されている。[7.1、8.2、9.3.1参照]

11.1.5 心障害(0.4%)
左室駆出率低下があらわれ、心不全等の重篤な心障害があらわれることがある。[7.1、8.3、9.1.2、9.1.3参照]

11.1.6 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)(頻度不明)、**皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)**(頻度不明)、**多形紅斑**(頻度不明)
中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑等の重篤な水疱性・剥脱性の皮膚障害があらわれることがある。[7.1参照]

11.1.7 消化管潰瘍(0.4%)、**消化管出血**(頻度不明)
異常が認められた場合には、内視鏡、腹部X線、CT等の必要な検査を行うこと。[7.1参照]

11.1.8 急性膵炎(頻度不明)
腹痛、血清アミラーゼ値の上昇等の異常が認められた場合には投与を中止すること。[7.1参照]

＊＊11.1.9 アナフィラキシー(頻度不明)
[2.1参照]

11.2 その他の副作用

	10%以上	1%以上10%未満	1%未満	頻度不明
皮膚及び皮下組織障害[注1)]	全身性発疹・斑状丘疹性及び紅斑性皮疹(55.5%)、爪囲炎(56.8%)、皮膚乾燥(29.3%)、ざ瘡(20.5%)、そう痒症(19.2%)、ざ瘡様皮膚炎(13.1%)、脱毛症(10.0%)	爪の障害、手掌・足底発赤知覚不全症候群、皮膚剥脱、皮膚亀裂、皮膚色素過剰、皮膚潰瘍、多毛症、紅斑	過角化、ひび・あかぎれ、膿痂疹、嵌入爪、色素沈着障害	脂漏性皮膚炎、後天性魚鱗癬
筋骨格系及び結合組織障害		筋痙縮、背部痛、筋肉痛	筋力低下、シェーグレン症候群、開口障害	肋骨痛、肩痛
神経系障害		味覚異常、頭痛、感覚鈍麻	末梢性感覚ニューロパチー、振戦	
眼障害[注2)]		結膜炎、眼乾燥、角膜炎、眼瞼炎、霧視、眼脂、白内障	眼瞼障害、睫毛乱生、硝子体剥離、結膜出血、角膜びらん、後天性涙腺炎、虹彩毛様体炎、網膜変性	眼痛
耳及び迷路障害			耳鳴	
精神障害		不眠症	激越	不安
胃腸障害	下痢(80.8%)、口内炎(38.4%)、悪心(17.9%)、嘔吐(17.0%)、口唇炎(12.2%)	口内乾燥、消化不良、腹痛、便秘、胃炎、腹部膨満、上腹部痛、肛門周囲痛、腹部不快感	歯肉炎、口唇乾燥、肛門の炎症、痔核、心窩部不快感、舌炎、口唇症	口唇腫脹、食道炎、腸炎、小腸炎、大腸炎、肛門周囲炎

	10%以上	1%以上 10%未満	1%未満	頻度不明
生殖系及び乳房障害				萎縮性外陰腟炎
代謝及び栄養障害	食欲減退(20.5%)	低カリウム血症、脱水	低ナトリウム血症、高尿酸血症	
心臓障害				上室性期外収縮
血管障害		高血圧	ほてり	低血圧、血栓症
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	鼻出血(13.1%)	鼻の炎症、鼻漏、鼻乾燥、口腔咽頭痛	発声障害、鼻閉、湿性咳嗽、しゃっくり	口腔咽頭不快感
腎及び尿路障害		蛋白尿	血尿、尿中血陽性	腎機能障害、排尿困難
感染症及び寄生虫症		感染症(皮膚、尿路、鼻、咽頭、気管支、耳、爪)、毛包炎、膀胱炎、蜂巣炎、真菌感染症(皮膚、足部)、帯状疱疹	ウイルス感染、鼓膜炎、敗血症	
血液及びリンパ系障害		貧血、白血球減少症、好中球減少症	リンパ球減少症、鉄欠乏性貧血	好酸球増加症
一般・全身障害及び投与部位の状態	粘膜の炎症(28.8%)、疲労(13.5%)	発熱、末梢性浮腫、浮腫	炎症、顔面浮腫、胸部不快感、倦怠感、粘膜乾燥、粘膜障害	悪寒
臨床検査	肝機能検査値異常(AST、ALT上昇等)(14.0%)、体重減少(10.5%)	血中アルカリホスファターゼ増加	血中クレアチニン増加、アミラーゼ増加、CK上昇、血中ビリルビン増加、トロポニンT増加、総蛋白減少、血中アルブミン減少、心電図T波逆転	尿中白血球陽性、血中尿素増加、血中乳酸脱水素酵素増加、CK-MB上昇
傷害、中毒及び処置合併			挫傷	創し開

注1)必要に応じて皮膚科を受診するよう患者に指導すること。
注2)直ちに眼科的検査を行うなど適切な処置を行うこと。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

14.1.2 服用直前にPTPシートから取り出すよう指導すること。[20.参照]

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

細菌を用いた復帰突然変異試験において、陽性が認められているが、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、Mutaマウスを用いた遺伝子突然変異試験並びにラットを用いた小核試験及びコメットアッセイでは陰性であった。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

日本人非小細胞肺癌患者12例に本剤20、40、50mgを空腹時(服薬前2時間及び服薬後1時間は絶食)単回経口投与若しくは1日1回28日間反復経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ及び血漿中未変化体濃度推移を以下に示す。$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}は、本剤20～50mgの範囲で用量比をわずかに上回って増加する。投与開始後8日目には定常状態に到達していると考えられ[1]、本剤の累積係数は$AUC_{0-\infty}$では2.8、C_{max}では2.1であった。

表　本剤経口投与後のアファチニブの薬物動態パラメータ

単回投与				反復投与			
幾何平均値(% gCV)[a]	20mg N=3	40mg N=3	50mg N=6	幾何平均値(% gCV)[a]	20mg N=3	40mg N=3	50mg N=5
AUC_{0-24} [ng・h/mL]	147 (84.5)	299[c] (6.01)	539 (59.0)	$AUC_{\tau,ss}$[d] [ng・h/mL]	409 (16.5)	1240 (9.73)	1010 (71.5)
C_{max} [ng/mL]	12.4 (101)	18.9 (45.8)	44.4 (60.6)	$C_{max,ss}$ [ng/mL]	26.9 (24.9)	83.3 (30.1)	66.8 (71.6)
t_{max}[b] [h]	3.87 (3.00-4.98)	4.05 (2.00-8.95)	3.00 (2.02-4.95)	$t_{max,ss}$[b] [h]	3.97 (2.92-4.95)	2.97 (1.98-4.02)	3.00 (0.983-5.03)
$t_{1/2}$ [h]	21.3 (63.1)	37.9[c] (24.9)	14.8 (20.0)	$t_{1/2,ss}$ [h]	38.5 (14.4)	40.4 (11.9)	33.5 (22.2)

a)gCVは幾何変動係数を表す
b)中央値(最小値－最大値)
c)N=2
d)τは24時間、ssは定常状態のパラメータを表す

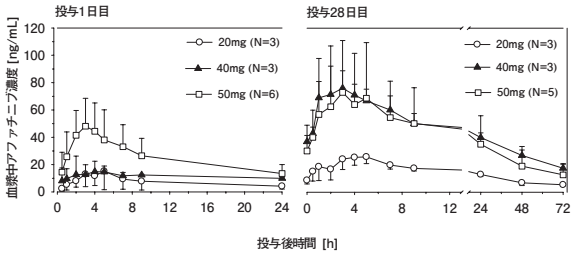


図　本剤経口投与後の血漿中アファチニブ濃度推移(算術平均±SD)

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

固形癌患者に本剤40mgを高脂肪食摂取後に単回経口投与したとき、空腹時投与に比べて$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}はそれぞれ39及び50%低下した[2](外国人データ)。[7.3参照]

16.3 分布

ヒトにおける*in vitro*血漿蛋白結合率は95%であった[3]。本剤はヒト血清アルブミン及びα1-酸性糖蛋白(AAG)と結合し、AAGとの結合は蛋白質濃度に依存していた[4]。また、ヒト*in vitro*における^{14}C標識アファチニブの血球移行(C_c/C_p)は、1.02～2.21であった[3]。

16.4 代謝

アファチニブは*in vivo*において酵素を介する酸化的代謝はほとんど受けず、血漿中の主要な代謝物は蛋白質との共有結合付加体であった[5]。[10.参照]

16.5 排泄

16.5.1 ^{14}C標識アファチニブ15mg[注]溶液を健康成人に経口投与したとき、投与放射能の85.4%が糞便中に、4.3%が尿中に排泄された[6]。回収された放射能の約88%(糞便中：85.6%、尿中：2.5%)が未変化体であった[5]。(外国人データ)

16.5.2 *In vitro*において本剤はP-糖蛋白(P-gp)及び乳癌耐性蛋白(BCRP)の基質であることが示唆されている[7)～9)]。[10.参照]

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害者

中等度並びに重度腎機能障害被験者(各8例)に本剤40mgを単回投与した場合、腎機能正常被験者(各比較対象群に対してそれぞれ8例)に比べて中等度腎機能障害(eGFR：30～59mL/min/1.73m^2)を有する群ではAUC_{0-last}は22.2%(90% CI：95.7、156.0)、C_{max}は1.2%(90% CI：72.9、140.3)の上昇が認められ、重度腎機能障害(eGFR：15～29mL/min/1.73m^2)を有する群では、AUC_{0-last}は50.0%(90% CI：105.3、213.7)、C_{max}は21.7%(90% CI：90.8、163.2)の上昇が認められた(外国人データ)。[9.2.1参照]

また、本剤単独投与を受けた癌患者927例(血漿中アファチニブ濃度4460時点)を対象に母集団薬物動態解析を実施し、内因性要因及び外因性要因が本剤の薬物動態に及ぼす影響を評価した[10),11)]。癌患者927例のうち、軽度の腎機能障害患者(クレアチニンクリアランス50mL/min以上80mL/min以下)は528例(2051時点)、中等度の腎機能障害患者(30mL/min以上50mL/min未満)は161例(554時点)、重度の腎障害患者(30mL/min未満)は10例(21時点)であった。クレアチニンクリアランスが79mL/min(中央値)の患者と比較して、60mL/min及び30mL/minの患者では$AUC_{\tau,ss}$はそれぞれ13%及び42%の上昇、90mL/min及び120mL/minの患者ではそれぞれ6%及び20%の低下が示された。

16.6.2 肝機能障害者

軽度(Child-Pugh分類A)又は中等度(Child-Pugh分類B)の肝機能障害者に本剤50mgを単回経口投与したとき、健康被験者と比較して曝露量に有意な変化はみられなかった[10),12)]。重度(Child-Pugh分類C)の肝機能障害のある患者における薬物動態は検討されていない。(外国人データ)[9.3.1参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 リトナビル

本剤20mgの投与1時間前にP-糖蛋白(P-gp)の阻害剤であるリトナビルを投与したときの本剤の$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}は48%及び39%上昇した[13)]。一方、本剤40mgとリトナビルを同時併用したとき、$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}の上昇はそれぞれ19%及び4%、本剤投与6時間後にリトナビルを併用投与したときにはそれぞれ11%及び5%であった[14)]。[10.2参照]

16.7.2 リファンピシン

本剤40mg服用前にP-gpの誘導剤であるリファンピシンを投与したとき、本剤の$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}は、それぞれ34%及び22%低下した[15)]。[10.2参照]

注)承認された用法・用量は、「通常、成人にはアファチニブとして1日1回40mgを空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日1回50mgまで増量できる。」である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相臨床試験成績(LUX-Lung 3)

化学療法未治療の*EGFR*遺伝子変異(Exon19の欠失変異(Del19)、Exon21のL858R変異等)陽性の非小細胞肺癌(腺癌)患者を対象に、本剤40mgを1日1回空腹時(食事の1時間以上前又は食後3時間以降)投与した際の有効性及び安全性について、ペメトレキセド+シスプラチン(PEM+CDDP)の併用療法を対照として評価した。有効性評価対象例は345例(本剤群230例、PEM+CDDP群115例)であり、このうち83例(本剤群54例、PEM+CDDP群29例)が日本人であった[16)]。

主要評価項目である独立判定委員会判定による無増悪生存期間(PFS)の中央値は、本剤群で11.1カ月、PEM+CDDP群で6.9カ月であり、本剤群のPFSはPEM+CDDP群と比較して有意に延長した(ハザード比0.58、95%信頼区間:0.43-0.78、p値=0.0004、両側層別ログランク検定)。また、*EGFR*遺伝子変異の種類(Del19、L858R、その他)別による部分集団解析の結果は、下表のとおりであった。

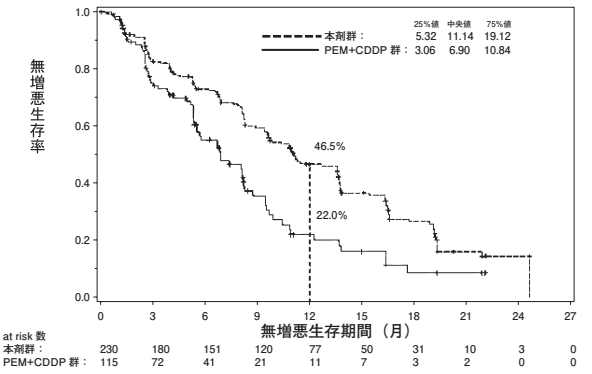


図　無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

表　*EGFR*遺伝子変異の種類別によるPFS(中央値)の結果

*EGFR*遺伝子変異	本剤群	PEM+CDDP群	ハザード比	95%信頼区間
Del19	13.7カ月(n=113)	5.6カ月(n=57)	0.28	0.18-0.44
L858R	10.8カ月(n=91)	8.1カ月(n=47)	0.73	0.46-1.17
その他	2.8カ月(n=26)	9.9カ月(n=11)	1.89	0.84-4.28

副次評価項目である全生存期間(OS)(2013年11月14日データカットオフ)の中央値は、本剤群で28.2カ月、PEM+CDDP群で28.2カ月であった(ハザード比0.88、95%信頼区間:0.66-1.17)。

安全性評価対象229例(日本人54例を含む)中228例(99.6%)に副作用が認められ、主な副作用は、下痢218例(95.2%)、発疹141例(61.6%)、爪囲炎130例(56.8%)等であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、野生型及び遺伝子変異を有するEGFR(ErbB1)だけではなく、HER2(ErbB2)及びHER4(ErbB4)のチロシンキナーゼ活性を不可逆的に阻害し、ErbB受容体ファミリー(EGFR、HER2、HER3(ErbB3)並びにHER4が形成するホモ及びヘテロダイマーの活性を阻害することにより、受容体からの異常シグナル伝達を遮断し、腫瘍細胞の増殖を抑制する[17)~20)]。

18.2 抗腫瘍効果

本剤は、*in vitro*試験において、非小細胞肺癌由来の*EGFR*遺伝子野生型を有するH1666細胞株、*EGFR*遺伝子のL858R変異を有するNCI-H3255細胞株及びL858R変異とT790M変異を有するNCI-H1975細胞株の増殖を抑制した[21),22)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

アファチニブマレイン酸塩(Afatinib Maleate)(JAN)

化学名

(2*E*)-*N*-[4-(3-Chloro-4-fluoroanilino)-7-{[(3*S*)-oxolan-3-yl]oxy}quinazolin-6-yl]-4-(dimethylamino)but-2-enamide dimaleate

分子式

$C_{24}H_{25}ClFN_5O_3 \cdot 2C_4H_4O_4$

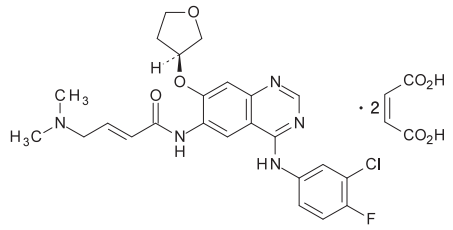
分子量

718.08

性状

白色～黄褐色の粉末である。本品は水又はジメチルスルホキシドに溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(95)に溶けにくい。

化学構造式



分配係数

log P=4.7(pH9以上)、log D=3.8(pH7.4)

20. 取扱い上の注意

本剤は湿気と光に不安定なため、未使用の場合はアルミピロー包装のまま保存し、開封後は湿気と光を避けて保存すること。[14.1.2参照]

22. 包装

<ジオトリフ錠20mg>

14錠[7錠(PTP)×2(乾燥剤入り)]

<ジオトリフ錠30mg>

14錠[7錠(PTP)×2(乾燥剤入り)]

<ジオトリフ錠40mg>

14錠[7錠(PTP)×2(乾燥剤入り)]

23. 主要文献

1)社内資料:国内第Ⅰ/Ⅱ相試験(LUX-Lung 4)薬物動態の検討(第Ⅰ相)(2014年1月17日承認、CTD 2.7.2.2)

2)社内資料:海外第Ⅰ相試験　食事の影響(2014年1月17日承認、CTD 2.7.1.3)

3)社内資料:非臨床薬物動態試験(血漿蛋白結合及び血球移行)(2014年1月17日承認、CTD 2.6.4.4)

4)社内資料:非臨床薬物動態試験(血漿蛋白結合)(2014年1月17日承認、CTD 2.6.4.4)

5)社内資料:*in vitro*における代謝の検討(2014年1月17日承認、CTD 2.6.4.5)

6)社内資料:臨床薬物動態試験(2014年1月17日承認、CTD 2.7.2.2)

7)社内資料:非臨床薬物動態試験(トランスポーター)(2014年1月17日承認、CTD 2.6.4.5)

8)社内資料:非臨床薬物動態試験(トランスポーター)(2014年1月17日承認、CTD 2.6.4.5)

9)社内資料:非臨床薬物動態試験(トランスポーター)(2014年1月17日承認、CTD 2.6.4.5)

10)社内資料:母集団薬物動態解析(2014年1月17日承認、CTD 2.7.2.2)

11)社内資料:母集団薬物動態解析(2014年1月17日承認、CTD 2.7.2.2)

12)社内資料:肝機能障害者における薬物動態の検討(2014年1月17日承認、CTD 2.7.2.2)

13)社内資料:リトナビルとの相互作用(2014年1月17日承認、CTD 2.7.2.3)

14)社内資料:リトナビルとの相互作用(2014年1月17日承認、CTD 2.7.2.3)

15)社内資料:リファンピシンとの相互作用(2014年1月17日承認、CTD 2.7.2.3)

16)社内資料:国際共同第Ⅲ相試験(LUX-Lung 3)(2014年1月17日承認、CTD 2.7.3.2、2.7.3.3)

17)社内資料:薬効薬理の検討(受容体結合実験)(2014年1月17日承認、CTD 2.6.2.2)

18)社内資料:薬効薬理の検討(EGFR、HER2キナーゼ等に対する作用)(2014年1月17日承認、CTD 2.6.2.2)

19)社内資料:薬効薬理の検討(種々の蛋白質キナーゼに関する選択性)(2014年1月17日承認、CTD 2.6.2.2)

20)社内資料:薬効薬理の検討(HER4キナーゼアッセイ)(2014年1月17日承認、CTD 2.6.2.2)

21)社内資料:薬効薬理の検討(*EGFR*変異株に対する阻害作用)(2014年1月17日承認、CTD 2.6.2.2)

22)Li D. et al.:Oncogene. 2008;27(34):4702-4711

24．文献請求先及び問い合わせ先

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
DIセンター
〒141-6017　東京都品川区大崎2丁目1番1号
ThinkPark Tower
0120-189-779
（受付時間）9：00～18：00
（土・日・祝日・弊社休業日を除く）

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
東京都品川区大崎2丁目1番1号

＊＊2025年4月改訂（第6版）
＊2024年11月改訂

貯　　法：室温保存
有効期間：5年

抗悪性腫瘍剤／
上皮増殖因子受容体（EGFR）チロシンキナーゼ阻害剤

エルロチニブ塩酸塩錠

劇薬、処方箋医薬品注）

タルセバ®錠25mg
タルセバ®錠100mg
TARCEVA® Tablets

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号
874291

	錠25mg	錠100mg
承認番号	21900AMX01758	21900AMX01759
販売開始	2007年12月	2007年12月

CHEPLA PHARM

1. 警告

＊ 1.1 本剤は、緊急時に十分に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、電子添文を参照して、適切と判断される症例についてのみ投与すること。適応患者の選択にあたっては、本剤及び併用薬剤の電子添文を参照して十分に注意すること。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（特に、間質性肺疾患の初期症状、服用中の注意事項、死亡に至った症例があること等に関する情報）、非小細胞肺癌、膵癌の治療法等について十分に説明し、同意を得てから投与すること。[8.1参照]

1.2 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、国内臨床試験において、間質性肺疾患により死亡に至った症例があることから、治療初期は入院又はそれに準ずる管理の下で、間質性肺疾患等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。[8.3、9.1.2、9.1.3、11.1.1、15.1.1参照]

1.3 膵癌を対象とした本剤とゲムシタビンとの併用療法の国内臨床試験における間質性肺疾患の発現率（8.5%）、特定使用成績調査における間質性肺疾患の発現率（6.2%）は、海外第Ⅲ相試験（3.5%）や、非小細胞肺癌を対象とした本剤単独療法の国内臨床試験（5.3%）及び二次治療以降の特定使用成績調査（全例調査）（4.3%）と比べて高いこと等から、膵癌に使用する場合には、「17.臨床成績」の項の国内臨床試験における対象患者を参照して、本剤の有効性及び危険性を十分に理解した上で、投与の可否を慎重に判断するとともに、以下の点も注意すること。[8.3、9.1.2、9.1.3、11.1.1、15.1.1参照]

1.3.1 本剤投与開始前に、胸部CT検査及び問診を実施し、間質性肺疾患の合併又は既往歴がないことを確認した上で、投与の可否を慎重に判断すること。

1.3.2 本剤投与開始後は、胸部CT検査及び胸部X線検査をそれぞれ定期的に実施し、肺の異常所見の有無を十分に観察すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	タルセバ錠25mg	タルセバ錠100mg
有効成分	1錠中 エルロチニブ塩酸塩 27.32mg （エルロチニブとして25mg）	1錠中 エルロチニブ塩酸塩 109.29mg （エルロチニブとして100mg）
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、マクロゴール400、酸化チタン	

3.2 製剤の性状

販売名	タルセバ錠25mg	タルセバ錠100mg
剤形	フィルムコーティング錠	フィルムコーティング錠
色調	白色～黄白色	白色～黄白色

外形	表面		
	裏面		
	側面		
直径		約6.5mm	約8.9mm
厚さ		約3.3mm	約4.9mm
質量		103.00mg	309.00mg
識別コード		T25	T100

4. 効能又は効果

○切除不能な再発・進行性で、がん化学療法施行後に増悪した非小細胞肺癌
○*EGFR*遺伝子変異陽性の切除不能な再発・進行性で、がん化学療法未治療の非小細胞肺癌
○治癒切除不能な膵癌

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

5.1 非小細胞肺癌及び膵癌に対する術後補助化学療法として本剤を使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。

〈非小細胞肺癌〉

5.2 *EGFR*遺伝子変異陽性の切除不能な再発・進行性で、がん化学療法未治療の非小細胞肺癌の場合には、臨床試験に組み入れられた患者の遺伝子変異の種類等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

〈治癒切除不能な膵癌〉

5.3「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、国内臨床試験に組み入れられた患者背景や本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を慎重に行うこと。

6. 用法及び用量

〈非小細胞肺癌〉

通常、成人にはエルロチニブとして150mgを食事の1時間以上前又は食後2時間以降に1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈治癒切除不能な膵癌〉

ゲムシタビンとの併用において、通常、成人にはエルロチニブとして100mgを食事の1時間以上前又は食後2時間以降に1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 副作用の発現により用量を変更する場合には、50mgずつ減量すること。

7.2 高脂肪、高カロリーの食後に本剤を投与した場合、AUCが増加するとの報告がある。食事の影響を避けるため食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けること。[16.2.2参照]

〈非小細胞肺癌〉

7.3 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、「17. 臨床成績」及び「15.1 臨床使用に基づく情報」の項の内容を熟知し、選択すること。[15.1.2、17.1.3参照]

〈治癒切除不能な膵癌〉

7.4 本剤をゲムシタビン以外の抗悪性腫瘍剤との併用で使用した場合や本剤を化学放射線療法として使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。

7.5「17.臨床成績」の項の内容を十分に理解した上で本剤を使用すること。

7.6 国内第Ⅱ相臨床試験（JO20302/JO21097試験）の基準を目安として、休薬、減量又は中止を考慮すること。

治癒切除不能な膵癌を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験における休薬減量基準（一部改変）

副作用	Grade[注1)]	休薬基準[注2)]	投与再開時の用量[注3)注4)]
間質性肺疾患	Gradeは問わない	疑われる症状が発現した場合には、直ちに休薬、その後CT検査を含めた適切な検査を実施し、医学的に間質性肺疾患と判断した場合には投与中止	医学的に間質性肺疾患と判断されなかった場合には、同一用量で投与再開
角膜炎	2	2週間以上継続する場合はGrade 1以下になるまで休薬	同一用量で再開。ただし、主治医判断で50mgに減量して再開可能。
	3	Grade 1以下になるまで休薬	50mgで再開
下痢	2	その症状が忍容できない場合はGrade 1以下に回復するまで休薬	同一用量で再開。ただし、主治医判断で50mgに減量して再開可能。
	3	Grade 1以下になるまで休薬	50mgで再開
発疹（ざ瘡/ざ瘡様）	2	その症状が忍容できない場合はGrade 1以下に回復するまで休薬	同一用量で再開。ただし、主治医判断で50mgに減量して再開可能。
	3	Grade 1以下になるまで休薬。ただし、主治医が継続投与可能と判断した場合は同一用量で投与可能。	50mgで再開
AST又はALT	3	Grade 2以下になるまで休薬	50mgで再開
上記以外の非血液毒性	2	4週間以上継続した場合はGrade 1以下になるまで休薬。ただし、主治医が継続投与可能と判断した場合は同一用量で投与可能。	50mgで再開
	3	Grade 1以下になるまで休薬。ただし、主治医が継続投与可能と判断した場合は同一用量で投与可能。	50mgで再開
全ての非血液毒性[注5)]	4	投与の中止	－
血液毒性	4	Grade 2以下になるまで休薬	同一用量で再開

注1）GradeはCTCAE v3.0により評価。

注2）いずれの場合も3週間以上の連続した休薬で回復しない場合には、投与を中止する。

注3）本剤減量後の増量は行わない。

注4）50mgで再開した後に規定された副作用が再び発現した場合には、投与を中止する。

注5）重篤又は致死的となる可能性がないと主治医が判断した場合を除く。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤を投与するにあたっては、本剤の副作用について患者に十分に説明すること。[1.1参照]

8.2 本剤の投与により、間質性肺疾患、発疹、下痢、角膜穿孔、角膜潰瘍等の副作用があらわれることがある。これらの発現又は症状の増悪が疑われた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。

8.3 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等の有無）を十分に観察し、胸部X線検査を行うこと。また、必要に応じて胸部CT検査、動脈血酸素分圧（PaO_2）、動脈血酸素飽和度（SpO_2）、肺胞気動脈血酸素分圧較差（$A\text{-}aDO_2$）、肺拡散能力（DL_{CO}）等の検査を行うこと。[1.2、1.3、9.1.2、9.1.3、11.1.1、15.1.1参照]

8.4 本剤の投与により重篤な肝機能障害があらわれることがあるので、患者の状態に応じて本剤投与中は定期的に肝機能検査を実施することが望ましい。[9.3、11.1.2参照]

8.5 重度の皮膚障害があらわれることがあるので、必要に応じて皮膚科を受診するよう患者に指導すること。[11.1.5参照]

〈治癒切除不能な膵癌〉

8.6 ゲムシタビンとの併用により、骨髄抑制等の副作用が高頻度に発現するため、投与中は定期的に臨床検査を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 消化管潰瘍、腸管憩室のある患者又はその既往歴のある患者

消化管穿孔があらわれることがある。[11.1.7、15.1.3参照]

9.1.2 肺感染症等のある患者又はその既往歴のある患者

間質性肺疾患等が増悪し、死亡に至る可能性がある。[1.2、1.3、8.3、11.1.1、15.1.1参照]

9.1.3 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者

非小細胞肺癌患者で、間質性肺疾患等が増悪し、死亡に至る可能性がある。[1.2、1.3、8.3、11.1.1、15.1.1参照]

9.3 肝機能障害患者

肝機能障害が増悪することがある。[8.4、11.1.2参照]

エルロチニブの血中濃度が上昇する可能性がある。

＊9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後2週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。やむを得ず投与する場合は、本剤投与による胎児へのリスク、妊娠中断の危険性について患者に十分説明すること。妊婦における使用経験はない。また、動物実験では、流産（ウサギ）、胚致死及び生存胎児数減少（ウサギ、ラット）が報告されている。また、胎児中（ラット）に移行することが報告されている。[9.4参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒトでの乳汁移行に関するデータはないが、動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

エルロチニブは、肝チトクロームP450（主にCYP3A4、CYP1A2）によって代謝される。また、*in vitro*試験においてUDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ（UGT）1A1の阻害が認められたため、消失過程で主にUGT1A1によるグルクロン酸抱合を受ける薬物との相互作用の可能性がある。[15.2.1、16.4参照]

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4阻害剤 ケトコナゾール イトラコナゾール クラリスロマイシン テリスロマイシン インジナビル ネルフィナビル リトナビル サキナビル 等 グレープフルーツジュース	ケトコナゾールと本剤を併用すると、エルロチニブのAUC（中央値）が86%、C_{max}（中央値）が69%上昇した。	CYP3A4阻害剤との併用により、エルロチニブの代謝が阻害され血漿中濃度が増加する可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4誘導剤 リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン フェノバルビタール セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 等	リファンピシンと本剤を併用すると、エルロチニブのAUC（中央値）が69%低下した。	CYP3A4誘導剤等との併用により、エルロチニブの代謝が亢進し血漿中濃度が低下する可能性がある。
塩酸シプロフロキサシン	塩酸シプロフロキサシンと本剤を併用すると、エルロチニブのAUC（幾何平均値）が39%、C_{max}（幾何平均値）が17%上昇した。	CYP1A2及びCYP3A4を阻害する薬剤との併用により、エルロチニブの代謝が阻害され血漿中濃度が増加する可能性がある。
プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール 等	オメプラゾールと本剤を併用すると、エルロチニブのAUC（幾何平均値）が46%低下した。	持続的な胃内pHの上昇により、本剤の溶解度が低下し吸収が低下する可能性がある。
H_2受容体拮抗剤 ラニチジン 等	ラニチジンと本剤を併用すると、エルロチニブのAUC（幾何平均値）が33%低下した。	胃内pHの上昇により、本剤の溶解度が低下し吸収が低下する可能性がある。
抗凝血薬 ワルファリン 等	INR増加や胃腸出血等があらわれたとの報告がある。本剤とワルファリンを併用中の患者では、定期的に血液凝固能検査（プロトロンビン時間又はINR等）を行うこと。	機序不明
タバコ（喫煙）	喫煙によりエルロチニブのAUC（平均値）が64%低下した。	喫煙によるCYP1A2の誘導により、エルロチニブの代謝が亢進し血漿中濃度が低下する可能性がある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用[注1)注2)]

11.1.1 間質性肺疾患（4.4%、6.4%）

間質性肺疾患（間質性肺炎、肺臓炎、放射線性肺臓炎、器質化肺炎、肺線維症、急性呼吸窮迫症候群、肺浸潤、胞隔炎等）があらわれることがあり、死亡に至った症例も報告されている。異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。[1.2、1.3、8.3、9.1.2、9.1.3、15.1.1参照]

11.1.2 肝炎（0.1%未満、頻度不明）、**肝不全**（0.1%未満、頻度不明）、**肝機能障害**（1.6%、4.6%）

ALT、AST、ビリルビンの上昇等を伴う重篤な肝機能障害があらわれることがあり、肝炎、肝不全により死亡に至った症例も報告されている。[8.4、9.3参照]

11.1.3 重度の下痢（1.1%、0.7%）

重度の下痢、悪心、嘔吐、食欲不振により脱水症状をきたし、腎不全に至った症例が報告されている。必要に応じて電解質や腎機能検査を行い、患者状態により止瀉薬（ロペラミド等）の投与、補液等の適切な処置を行うとともに、本剤の減量又は休薬を考慮すること。

11.1.4 急性腎障害（0.1%未満、0.2%）

急性腎障害等の重篤な腎機能障害があらわれることがある。

11.1.5 重度の皮膚障害

ざ瘡様皮疹等の発疹（6.3%、4.1%）、爪囲炎等の爪の障害（0.8%、0.9%）、皮膚乾燥・皮膚亀裂（0.3%、0.2%）、皮膚潰瘍（0.2%、頻度不明）、そう痒症（0.1%、0.1%）等があらわれることがある。また、重度の皮膚障害発現後に、蜂巣炎、敗血症等の感染症を合併した症例も報告されている。[8.5参照]

11.1.6 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（0.1%未満、頻度不明）、**中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）**（頻度不明、頻度不明）、**多形紅斑**（0.1%未満、0.2%）

皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症、多形紅斑等の重篤な水疱性・剥脱性の皮膚障害があらわれることがある。

11.1.7 消化管穿孔（0.1%未満、0.2%）、**消化管潰瘍**（0.4%、0.7%）、**消化管出血**（0.3%、1.4%）

異常が認められた場合には、内視鏡、腹部X線、CT等の必要な検査を行い、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。[9.1.1、15.1.3参照]

11.1.8 角膜穿孔（0.1%未満、頻度不明）、**角膜潰瘍**（0.1%未満、0.1%）

眼痛等の異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。[15.2.2参照]

11.2 その他の副作用[注1)]

〈非小細胞肺癌〉

	5%以上	1%以上5%未満	1%未満	頻度不明
皮膚[注3)]	ざ瘡様皮疹等の発疹（61.6%）、皮膚乾燥・皮膚亀裂（9.3%）、爪囲炎等の爪の障害（8.8%）	そう痒症、紅斑	皮膚剥脱、脱毛、皮膚潰瘍、皮下出血、皮膚色素沈着、皮膚血管炎（IgA血管炎等）、光線過敏症	男性型多毛症
眼[注4)]		結膜炎	眼乾燥、角膜炎、眼瞼炎、睫毛/眉毛の異常、眼そう痒症、角膜びらん、眼脂、霧視、流涙増加、ぶどう膜炎	
肝臓		ビリルビン上昇、ALT上昇、AST上昇	Al-P上昇、LDH上昇、γ-GTP上昇	
腎臓			クレアチニン上昇、BUN上昇、血尿、尿沈渣異常	
血液		貧血	血小板減少、白血球増加、白血球減少、好中球減少、リンパ球減少、好中球増加、INR上昇	
消化器	下痢（22.8%）、口内炎（9.6%）、食欲不振（7.0%）	悪心、嘔吐、口唇炎、腹痛、便秘	胃炎、口内乾燥、消化不良、腸炎、アミラーゼ増加、食道炎	
呼吸器			鼻出血、呼吸困難、咳嗽、喀血、口腔咽頭痛	
精神神経系		味覚異常	不眠症、頭痛、浮動性めまい、末梢性ニューロパチー、意識障害	
その他		感染症（皮膚感染、肺感染、上気道感染等）、倦怠感、発熱、疲労	電解質異常、体重減少、血中アルブミン減少、CRP上昇、浮腫、血圧上昇、筋肉痛、筋痙縮・筋痙攣、血糖値上昇、総蛋白減少、脱水、血栓・塞栓	

〈治癒切除不能な膵癌（ゲムシタビンとの併用療法）〉

	5%以上	1%以上5%未満	1%未満	頻度不明
皮膚[注3]	ざ瘡様皮疹等の発疹（65.3%）、爪囲炎等の爪の障害（11.6%）、皮膚乾燥・皮膚亀裂（10.8%）、そう痒症（8.5%）、脱毛（5.9%）	手足症候群、皮膚色素沈着、皮膚剥脱	紅斑	男性型多毛症、光線過敏症、皮膚血管炎（IgA血管炎等）
眼[注4]			角膜炎、結膜炎、眼乾燥、眼脂、霧視、眼瞼炎、睫毛/眉毛の異常	ぶどう膜炎
肝臓	ALT上昇（9.3%）、AST上昇（8.4%）	γ-GTP上昇、Al-P上昇、ビリルビン上昇、LDH上昇		
腎臓		血尿、尿中蛋白陽性、クレアチニン上昇、BUN上昇		
血液	血小板減少（17.8%）、白血球減少（17.2%）、貧血（17.0%）、好中球減少（16.2%）	リンパ球減少、血小板増加、単球減少、好酸球減少	白血球増加	
消化器	食欲不振（20.9%）、下痢（20.9%）、口内炎（14.1%）、悪心（13.5%）、便秘（6.6%）、嘔吐（5.8%）	血中アミラーゼ増加、口唇炎、腹痛	腹部膨満、口内乾燥、食道炎、腸炎、胃炎、消化不良	
呼吸器		鼻出血、咳嗽	呼吸困難	
精神神経系	味覚異常（8.2%）	不眠症	浮動性めまい、末梢性ニューロパチー、うつ病、頭痛	
その他	疲労（11.7%）、発熱（8.1%）、血中アルブミン減少（5.6%）、倦怠感（5.5%）、体重減少（5.4%）、感染症（皮膚感染、肺感染、上気道感染等）（5.1%）	電解質異常、CRP上昇、総蛋白減少、血糖値上昇、浮腫、血圧上昇	KL-6増加、血中コレステロール減少、悪寒	

注1）非小細胞肺癌における頻度は*EGFR*遺伝子変異陽性例の国内第Ⅱ相臨床試験（一次化学療法）、国内第Ⅰ相臨床試験、国内第Ⅰ相継続試験及び国内第Ⅱ相臨床試験（二次治療以降）、特定使用成績調査（全例調査）（二次治療以降）に基づき記載した。治癒切除不能な膵癌における頻度は、国内第Ⅱ相臨床試験、特定使用成績調査に基づき記載した。

注2）「重大な副作用」の発現頻度は、非小細胞肺癌、治癒切除不能な膵癌の順に記載した。

注3）必要に応じて、皮膚科を受診するよう患者を指導すること。

注4）眼の異常があらわれた場合には、直ちに眼科的検査を行い、適切な処置を行うこと。

14．適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15．その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 国内で実施した非小細胞肺癌を対象とした特定使用成績調査（全例調査）における多変量解析の結果、喫煙歴有、全身状態不良（ECOG Performance Status：2-4）、間質性肺疾患の合併又は既往、肺感染症の合併又は既往、肺気腫又は慢性閉塞性肺疾患の合併又は既往が間質性肺疾患発現・増悪の危険因子として検出された（2013年2月集計時）。また、間質性肺疾患が発現した患者集団を対象とした多変量解析の結果、全身状態不良（ECOG Performance Status：2-4）、正常肺占有率の低値、蜂巣肺の併存が間質性肺疾患の予後不良因子（転帰死亡）として検出された（2015年9月集計時）。国内で実施した膵癌を対象とした特定使用成績調査（全例調査）における多変量解析の結果、肺疾患の合併又は既往、原疾患の転移臓器数が間質性肺疾患発現・増悪の危険因子として検出された（2014年8月集計時）。[1.2、1.3、8.3、9.1.2、9.1.3、11.1.1参照]

15.1.2 海外において、*EGFR*遺伝子変異の有無を問わず実施した化学療法未治療の進行性非小細胞肺癌患者を対象とした2つの第Ⅲ相臨床試験が実施され、プラチナ製剤を含む化学療法（ゲムシタビン/シスプラチン、及びパクリタキセル/カルボプラチン）と本剤の同時併用にて臨床的な有用性は示されなかったとの報告がある（外国人データ）。[7.3参照]

15.1.3 海外において、NSAIDsとの併用時に胃腸出血が発現したとの報告がある（外国人データ）。[9.1.1、11.1.7参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ヒト肝ミクロソーム及びヒト遺伝子組換え型のUGT1A1を用いた試験においてビリルビンのグルクロン酸抱合の阻害が認められていることから、Gilbert症候群等のグルクロン酸抱合異常又はUGT1A1発現量が低下している患者では、血清ビリルビン濃度が上昇するおそれがある。また、消失過程で主にUGT1A1によるグルクロン酸抱合を受けるイリノテカン塩酸塩水和物等の薬物との相互作用の可能性がある。[10.参照]

15.2.2 イヌを用いた反復経口投与毒性試験において、高用量の50mg/kg/日群で角膜の異常（浮腫、混濁、潰瘍、穿孔）が認められている。[11.1.8参照]

15.2.3 ラット又はイヌを用いた反復経口投与毒性試験において皮膚（毛包の変性及び炎症：ラット、発赤及び脱毛：イヌ）、肝臓（肝細胞壊死：ラット）、消化管（下痢：イヌ）、腎臓（腎乳頭壊死及び尿細管拡張：ラット及びイヌ）及び卵巣（萎縮：ラット）への影響が報告されている。

16．薬物動態

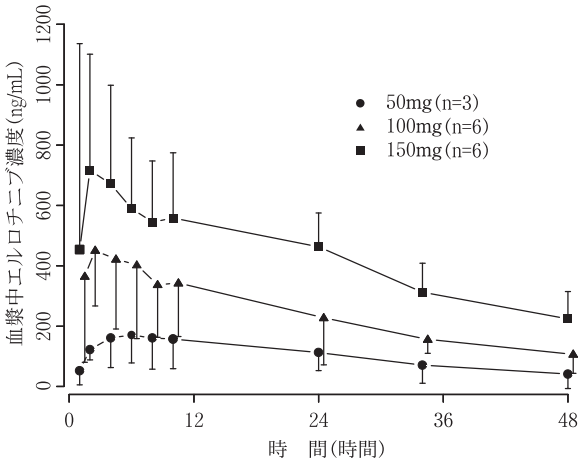
16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与及び反復投与

固形癌患者15例にエルロチニブとして50、100又は150mg[注1)]を単回経口投与したときの、血漿中エルロチニブ濃度の推移を以下の図に示した。単回投与に引き続き3日目から23日目まで50、100又は150mg[注1)]を1日1回の用量で反復経口投与を実施した時の薬物動態パラメータ

を単回投与の結果と併せて表に示した。単回投与時の薬物動態パラメータから、エルロチニブの体内動態には線形性が認められた[1]。

単回投与後の血漿中エルロチニブ濃度推移（平均値±標準偏差）



単回又は反復投与時のエルロチニブの薬物動態パラメータ

		$AUC_{0\text{-}24h}$ (hr・ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
50mg/日[注1]	1日目[注2]	3266（54）	194（44）	5.0（72）	14.8（71）
	23日目[注2]	15844（50）	820（42）	4.3（114）	23.6（67）
100mg/日	1日目[注3]	7705（46）	571（47）	6.0（150）	18.0（62）
	23日目[注4]	14623（48）	1023（31）	3.0（67）	15.6（56）
150mg/日	1日目[注3]	12845（29）	958（48）	6.0（149）	25.9（36）
	23日目[注3]	42679（48）	2384（39）	1.8（22）	27.2（33）

平均値（CV%）

注2）n=3
注3）n=6
注4）n=5

16.1.2 母集団薬物動態解析の成績

海外において591例の固形癌患者に本剤を投与したときの母集団薬物動態解析の結果では、クリアランスについて人種、体重、性別は影響を及ぼす因子ではなかった[2]（外国人データ）。

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

健康成人18例に本剤を経口投与後のバイオアベイラビリティは約59%と推定された[3]（外国人データ）。

16.2.2 食事の影響

健康成人20例にエルロチニブとして150mgを食後（高脂肪、高カロリー食）単回経口投与した時、空腹時投与に比べ、エルロチニブのAUC_{inf}はほぼ2倍に増加した[4]（外国人データ）。[7.2参照]

16.3 分布

エルロチニブは血漿中のアルブミン及びα1-酸性糖蛋白と結合する。ヒトにおける血漿蛋白結合率は、3.8μg/mLの濃度において約95%であった。また、ワルファリン及びプロプラノロールの共存によっても結合率の変化は認められなかった[5]（*in vitro*）。

エルロチニブの血球移行率の計算値は、ヘマトクリットが0.48の時34.2%であった[5]（*in vitro*）。

白色系ラットにおける、^{14}C-エルロチニブ経口投与後の放射能は、各組織に比較的速やかに分布したが、脳への移行は少なかった。最高濃度到達後の組織中の放射能は速やかに消失し、投与後72時間ではほとんどの組織において定量限界以下となった。有色系ラットにおける^{14}C-エルロチニブ経口投与後の放射能分布は白色系ラットに類似したが、メラニン色素を含む組織（ブドウ膜系、有色皮膚）において放射能が高かった[6]。

16.4 代謝

エルロチニブの代謝には主として肝臓中のCYP3A4が寄与することが示唆され、CYP1A2の関与も認められた[7]（*in vitro*）。エルロチニブの代謝経路は主に3経路であり、キナゾリン環側鎖のO-脱メチル化とそれに続くカルボン酸への酸化、アセチレン側鎖の酸化とそれに続くアリルカルボン酸への加水分解、及びフェニルアセチレン部分の芳香族水酸化等が推定された[8]（外国人データ）。主代謝経路のO-脱メチル化による代謝物の体内動態はエルロチニブと類似し、その血漿中濃度はエルロチニブの10%以下で推移した[9]（外国人データ）。[10.参照]

16.5 排泄

健康成人4人に^{14}C-エルロチニブ100mg[注1]を単回経口投与後264時間（11日間）で、投与放射能のうち約91%が回収され、尿中に8%、糞中に83%の放射能が排泄された。また、尿及び糞中に排泄されたエルロチニブは投与量の2%未満であった[8]（外国人データ）。

注1）承認された用法・用量は、非小細胞肺癌ではエルロチニブとして150mgを1日1回、膵癌では100mgを1日1回である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈がん化学療法未治療の非小細胞肺癌〉

17.1.1 国内第Ⅱ相試験

化学療法未治療の*EGFR*遺伝子変異（Exon 19の欠失変異又はExon 21のL858R変異）を有する進行又は再発の非小細胞肺癌を対象とした本剤単独療法の国内第Ⅱ相臨床試験（JO22903）における有効性評価対象例102例の成績を以下に示す[10]。

非小細胞肺癌を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験（JO22903）成績

項目[注1]	JO22903（102例）
無増悪生存期間中央値 （95%信頼区間）	11.8カ月 （9.7カ月－推定不能）
奏効率[注2]	78.4%（80/102例）
病勢コントロール率[注3]	95.1%（97/102例）
奏効期間中央値 （95%信頼区間）	11.1カ月 （9.4カ月－推定不能）

注1）カットオフ日：2011年9月1日
注2）RECIST（Ver.1.0）ガイドラインによる判定（CR＋PR）
注3）RECIST（Ver.1.0）ガイドラインによる判定（CR＋PR＋SD）

安全性評価対象例103例中103例（100%）に副作用が認められた。主な副作用は、発疹85例（82.5%）、下痢82例（79.6%）、皮膚乾燥79例（76.7%）、爪囲炎68例（66.0%）、そう痒症66例（64.1%）、口内炎64例（62.1%）等であった。

17.1.2 海外第Ⅲ相試験

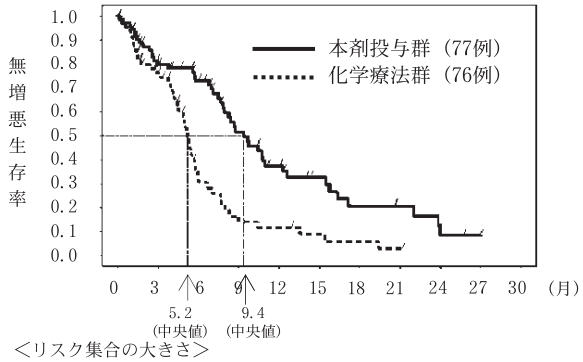
化学療法未治療の*EGFR*遺伝子変異（Exon 19の欠失変異又はExon 21のL858R変異）を有する進行又は再発の非小細胞肺癌を対象に本剤投与群と化学療法[注4]群を比較した第Ⅲ相臨床試験（ML20650）における有効性評価対象例153例の成績を以下に示す[11]（外国人データ）。

非小細胞肺癌を対象とした無作為化第Ⅲ相臨床試験（ML20650）成績

項目[注5]	本剤 投与群	化学 療法群	HR（ハザード比）[注6] ［95%信頼区間］	p値
無増悪生存期間 （中央値）	9.4カ月 （77例）	5.2カ月 （76例）	0.42 ［0.27-0.64］	＜0.0001[注7]
奏効率[注2]	54.5% （42/77例）	10.5% （8/76例）	－	＜0.0001[注8]

注4）化学療法：シスプラチン＋ドセタキセル又はシスプラチン＋ゲムシタビン（シスプラチンをカルボプラチンへ変更しても良い。）
注5）カットオフ日：2010年8月2日
注6）層化調整しないCox回帰モデルにおけるハザード比
注7）非層別Log-rank検定
注8）カイ2乗検定

無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線



＜リスク集合の大きさ＞

化学療法群	76	40	14	7	5	3	2	1	0	0	0
本剤投与群	77	53	42	26	17	11	7	5	2	0	0

本剤投与群の安全性評価対象例75例中69例（92.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、下痢43例（57.3%）、発疹37例（49.3%）等であった。

17.1.3 国際共同第Ib/Ⅲ相試験（RELAY試験）

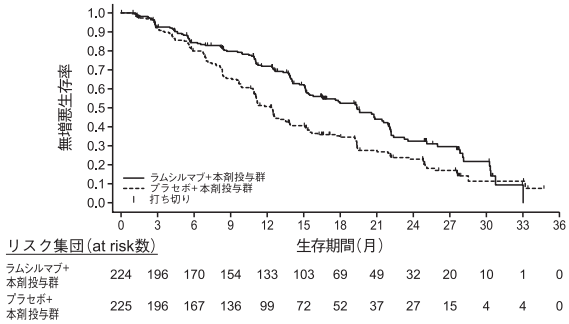
化学療法歴のない*EGFR*遺伝子変異（Exon19の欠失変異又はExon21のL858R変異）陽性の進行・再発の非小細胞肺癌患者449例（日本人症例211例を含む）を対象に、ラムシルマブ＋本剤とプラセボ＋本剤とを比較する無作為化二重盲検プラセボ対照試験（第Ⅲ相パート）

を実施した。ラムシルマブ10mg/kg又はプラセボ（2週間に1回）と本剤150mg（1日1回）を病態の悪化等が認められるまで投与を継続した。主要評価項目である無増悪生存期間において有意な延長を認めた。1年無増悪生存率はラムシルマブ＋本剤投与群で71.9%（95%信頼区間65.1～77.6）、プラセボ＋本剤投与群で50.7%（95%信頼区間43.7～57.3）であった[12]。

国際共同第Ib/Ⅲ相試験（RELAY試験）成績

	ラムシルマブ＋本剤投与群	プラセボ＋本剤投与群
症例数	224	225
イベント発現例数	122	158
無増悪生存期間中央値（月）（95%信頼区間）	19.35（15.38-21.55）	12.39（10.97-13.50）
ハザード比（95%信頼区間）	0.591（0.461-0.760）P<0.0001	

無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線（RELAY試験）



リスク集団（at risk数）

ラムシルマブ+本剤投与群	224	196	170	154	133	103	69	49	32	20	10	1	0
プラセボ+本剤投与群	225	196	167	136	99	72	52	37	27	15	4	4	0

本剤とラムシルマブが併用投与された221例（日本人症例105例を含む）において発現した主な有害事象は、感染症（80.5%）、下痢（70.1%）、高血圧（45.2%）、口内炎（41.6%）、蛋白尿（34.4%）等であった。[7.3参照]

〈がん化学療法施行後に増悪した非小細胞肺癌〉

17.1.4 国内第Ⅱ相試験

少なくとも前化学療法1レジメンが無効であった非小細胞肺癌を対象とした本剤単独療法の国内第Ⅱ相臨床試験（JO16565）における有効性評価対象例60例の成績を以下に示す[13]。

非小細胞肺癌を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験（JO16565）成績

項目	JO16565（60例）
奏効率[注2]	28.3%（17/60例）
病勢コントロール率[注3]	50.0%（30/60例）
奏効期間中央値（95%信頼区間）	278日（203日－422日）
無増悪期間中央値（95%信頼区間）	77日（55日－166日）

安全性評価対象例62例中62例（100.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、発疹61例（98.4%）、皮膚乾燥50例（80.6%）、下痢46例（74.2%）、そう痒症45例（72.6%）等であった。

17.1.5 国内第Ⅱ相試験

少なくとも前化学療法1レジメンが無効であった非小細胞肺癌を対象とした本剤単独療法の国内第Ⅱ相臨床試験（JO18396）における有効性評価対象例46例の成績を以下に示す[14]。

非小細胞肺癌を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験（JO18396）成績

項目	JO18396（46例）
奏効率[注2]	28.3%（13/46例）
病勢コントロール率[注3]	47.8%（22/46例）
奏効期間中央値（95%信頼区間）	推定不能
無増悪期間中央値（95%信頼区間）	75日（56日－推定不能）

安全性評価対象例46例中46例（100.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、発疹45例（97.8%）、下痢31例（67.4%）、そう痒症30例（65.2%）、皮膚乾燥27例（58.7%）等であった。

17.1.6 海外第Ⅲ相試験

少なくとも前化学療法1レジメンが無効であった非小細胞肺癌731例を対象に本剤投与群とプラセボ投与群を比較した無作為化二重盲検第Ⅲ相臨床試験（BR.21）の成績を以下に示す[15]（外国人データ）。

非小細胞肺癌を対象とした無作為化二重盲検第Ⅲ相臨床試験（BR.21）成績

項目	本剤投与群	プラセボ投与群	HR（ハザード比）[注9] [95%信頼区間]	p値[注10]
全生存期間（中央値）	6.67カ月（488例）	4.70カ月（243例）	0.73 [0.60-0.87]	0.001
1年生存率	31.2%（488例）	21.5%（243例）	－	－
無増悪生存期間（中央値）	9.71週（488例）	8.00週（243例）	0.61 [0.51-0.73]	<0.001
奏効率[注2]	8.9%（38/427例）	0.9%（2/211例）	－	－
奏効期間（中央値）	34.3週（38例）	15.9週（2例）	－	－

注9）層別Cox回帰モデルにおけるハザード比（層別因子：ECOG PS、前化学療法レジメン数、前化学療法におけるプラチナ製剤使用の有無、前治療の最良効果、EGFR蛋白発現状況）

注10）層別Log-rank検定（層別因子：ECOG PS、前化学療法レジメン数、前化学療法におけるプラチナ製剤使用の有無、前治療の最良効果、EGFR蛋白発現状況）

EGFR蛋白発現状況に関する全生存期間の部分集団解析の結果は、EGFR蛋白発現陽性（本剤群117例、プラセボ群68例）HR=0.68（95%信頼区間；0.49-0.94）、EGFR蛋白発現陰性（本剤群93例、プラセボ群48例）HR=0.93（95%信頼区間；0.63-1.36）、EGFR蛋白発現不明（本剤群278例、プラセボ群127例）HR=0.77（95%信頼区間；0.61-0.98）であった。

本剤投与群の安全性評価対象例485例中481例（99%）に有害事象が認められた。主な有害事象は、ざ瘡様皮疹等の発疹366例（75%）、下痢261例（54%）、食欲不振、疲労各250例（52%）等であった。

〈治癒切除不能な膵癌〉

17.1.7 国内第Ⅱ相試験

切除不能膵癌を対象とした、本剤とゲムシタビンとの併用療法の国内第Ⅱ相臨床試験（JO20302/JO21097）における有効性評価対象例106例の成績を以下に示す[16]。なお、本試験ではECOG Performance Status（PS）：0-2の患者（実際に投与された患者のPSは0、1であった）、間質性肺疾患の合併又は既往歴のない患者を対象とした。

膵癌を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験（JO20302/JO21097）成績

項目	JO20302/JO21097[注11]
全生存期間中央値（95%信頼区間）	9.23カ月（8.31カ月－10.78カ月）
無増悪生存期間中央値（95%信頼区間）	3.48カ月（2.63カ月－3.78カ月）
奏効率[注2]	20.3%（13/64例）

注11）JO21097試験はJO20302試験の継続試験

安全性評価対象例106例中、105例（99.1%）に副作用が認められた。主な副作用は、ざ瘡様皮疹等の発疹99例（93.4%）、貧血86例（81.1%）、白血球減少85例（80.2%）、血小板減少、食欲不振各77例（72.6%）、好中球減少74例（69.8%）等であった。

17.1.8 海外第Ⅲ相試験

切除不能な局所進行又は転移性膵癌569例（登録患者数）を対象に本剤（100mg投与群261例、150mg投与群24例）又はプラセボ（284例）をゲムシタビン（GEM）と併用した無作為化二重盲検第Ⅲ相臨床試験（PA.3）の成績を以下に示す[17]（外国人データ）。なお、本試験におけるGEMの第一サイクルの投与スケジュールは国内で承認されている用法・用量及び国内第Ⅱ相臨床試験（JO20302/JO21097）の用法・用量とは異なり、最初の8週間は7週投与、1週休薬であった。

膵癌を対象とした無作為化二重盲検第Ⅲ相臨床試験（PA.3）成績[注12]

項目	本剤＋GEM群	プラセボ＋GEM群	HR（ハザード比）[注13] [95%信頼区間]	p値[注14]
全生存期間中央値	6.37カ月（285例）	5.91カ月（284例）	0.79 [0.66-0.95]	0.011
無増悪生存期間中央値	3.75カ月（285例）	3.55カ月（284例）	0.77 [0.64-0.92]	0.004
奏効率[注2]	8.6%（23/268例）	8.0%（21/262例）	－	0.875

注12）国内外で承認された用法・用量は、膵癌では100mgを1日1回である。

注13）層別Cox回帰モデルにおけるハザード比（層別因子：ECOG PS、疾患の進行度）

注14）全生存期間と無増悪生存期間の比較は層別Log-rank検定（層別因子：ECOG PS、疾患の進行度）

本剤100mg投与群の安全性評価対象例259例中256例（99%）に有害事象が認められた。主な有害事象は、疲労188例（73%）、発疹180例（69%）、悪心155例（60%）、食欲不振134例（52%）等であった。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

エルロチニブは上皮増殖因子受容体チロシンキナーゼ（EGFR-TK）を選択的に阻害した。IC_{50}は精製全長型EGFR-TKに対し2nMであり、組換え型EGFR細胞内ドメインのチロシンキナーゼに対し1nMであった。一方、他のチロシンキナーゼ、*c-src*及び*v-abl*に対する阻害活性は全長型EGFR-TKの1/1000以下であり、ヒトインスリン受容体及びⅠ型インスリン様増殖因子受容体の細胞内ドメインのキナーゼに対する阻害活性は細胞内EGFR-TKの1/10000以下であった。また、エルロチニブによる細胞周期のG_1期停止及びアポトーシス誘導作用が確認された[18)]。

エルロチニブはEGFRチロシンリン酸化の阻害を介し、細胞増殖の抑制及びアポトーシスの誘導に基づき腫瘍増殖を抑制すると推察される。

18.2 抗腫瘍効果

*In vitro*系において、エルロチニブはヒト由来大腸癌細胞株DiFi及び頭頸部癌細胞株HN5の増殖を阻害した［DiFi細胞株でのIC_{50}：100nM、HN5での100%阻害：250nM］[18)]。

ヒト由来頭頸部癌細胞株HN5、外陰部癌細胞株A431、膵癌細胞株HPAC及び非小細胞肺癌細胞株（H460a、A549）を用いたヒト悪性腫瘍移植ヌードマウス系において、エルロチニブは腫瘍増殖抑制作用を示した[19)-21)]。また、膵癌細胞株HPACを用いたヒト悪性腫瘍移植ヌードマウス系ではエルロチニブにゲムシタビンを併用することにより、腫瘍増殖抑制作用の増強が認められた[21)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：エルロチニブ塩酸塩
（Erlotinib Hydrochloride）（JAN）

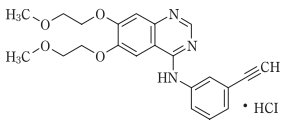
化学名：*N*-(3-Ethynylphenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)quinazoline-4-amine monohydrochloride

分子式：$C_{22}H_{23}N_3O_4$・HCl

分子量：429.90

性　状：白色～微黄色の粉末又は塊のある粉末である。水及びエタノール（99.5）に極めて溶けにくく、メタノールに溶けにくく、アセトニトリル及びシクロヘキサンにほとんど溶けない。

構造式：



融　点：約231～232℃

22．包装

〈タルセバ錠25mg〉 14錠（PTP14錠×1）
〈タルセバ錠100mg〉 14錠（PTP14錠×1）

23．主要文献

1）社内資料：固形癌患者に対する第Ⅰ相臨床試験（JO16564）
2）患者の母集団薬物動態解析（2007年10月19日承認、CTD 2.7.2.2.3.7.2）
3）健康成人を対象としたバイオアベイラビリティ及び生物学的同等性試験（2007年10月19日承認、CTD 2.7.1.2.1）
4）健康成人を対象とした薬物動態に及ぼす食事の影響（2007年10月19日承認、CTD 2.7.1.2.2）
5）蛋白結合の*in vitro*評価（2007年10月19日承認、CTD 2.7.2.2.1.2）
6）ラットにおける組織内分布試験（2007年10月19日承認、CTD 2.6.4.4.1）
7）ヒト生体試料を使ったエルロチニブの代謝解明（2007年10月19日承認、CTD 2.7.2.2.1.1）
8）健康成人を対象とした代謝及び排泄を検討する試験（2007年10月19日承認、CTD 2.7.2.2.2.1）
9）健康成人男性を対象とした単回経口投与時の安全性、忍容性及び薬物動態を検討する試験（2007年10月19日承認、CTD 2.7.2.2.2.2）
10）社内資料：*EGFR*遺伝子変異陽性非小細胞肺癌に対する一次治療としての国内第Ⅱ相臨床試験（JO22903）
11）社内資料：*EGFR*遺伝子変異陽性非小細胞肺癌に対する一次治療としての海外第Ⅲ相臨床試験（ML20650：EURTAC）
12）Nakagawa K, et al. Lancet Oncol. 2019;20（12）: 1655-69.
13）Kubota K, et al. J Thorac Oncol. 2008;3（12）:1439-45.
14）進行性/転移性/再発性非小細胞肺癌に対する国内第Ⅱ相臨床試験（JO18396）（2007年10月19日承認、CTD 2.5.4.3）
15）標準療法無効の進行性/転移性非小細胞肺癌に対する海外第Ⅲ相臨床試験（BR.21）（2007年10月19日承認、CTD 2.7.3.2.1.1）
16）Okusaka T, et al. Cancer Sci. 2011;102（2）:425-31.
17）切除不能な局所進行又は転移性膵癌に対するゲムシタビン併用の海外第Ⅲ相臨床試験（PA.3）（2011年7月1日承認、CTD 2.5.4.1）
18）Moyer JD, et al. Cancer Res. 1997;57（21）:4838-48.
19）Pollack VA, et al. J Pharmacol Exp Ther. 1999;291（2）:739-48.
20）Higgins B, et al. Anticancer Drugs. 2004;15（5）:503-12.
21）Furugaki K, et al. Oncol Lett. 2010;1（2）:231-5.

＊＊24．文献請求先及び問い合わせ先

チェプラファーム株式会社　メディカルインフォメーションセンター
〒101-0021　東京都千代田区外神田4丁目14-1
TEL：0120-772-073
https://www.cheplapharm.jp/

＊＊26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

チェプラファーム株式会社
東京都千代田区外神田４丁目１４-１

Ⓡ 登録商標

＊＊2025年4月改訂（第6版）
＊2024年11月改訂

貯　　法：室温保存
有効期間：5年

抗悪性腫瘍剤／
上皮増殖因子受容体（EGFR）チロシンキナーゼ阻害剤
エルロチニブ塩酸塩錠

劇薬、処方箋医薬品注）

タルセバ®錠150mg
TARCEVA® Tablets

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号
874291

	錠150mg
承認番号	21900AMX01760
販売開始	2007年12月

CHEPLA PHARM

1．警告

＊ **1.1 本剤は、緊急時に十分に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、電子添文を参照して、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（特に、間質性肺疾患の初期症状、服用中の注意事項、死亡に至った症例があること等に関する情報）、非小細胞肺癌の治療法等について十分に説明し、同意を得てから投与すること。［8.1参照］**

1.2 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、国内臨床試験において、間質性肺疾患により死亡に至った症例があることから、治療初期は入院又はそれに準ずる管理の下で、間質性肺疾患等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。［8.3、9.1.1、11.1.1、15.1.1参照］

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	タルセバ錠150mg
有効成分	1錠中 エルロチニブ塩酸塩　163.93mg （エルロチニブとして150mg）
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、マクロゴール400、酸化チタン

3.2 製剤の性状

販売名		タルセバ錠150mg
剤形		フィルムコーティング錠
色調		白色～黄白色
外形	表面	
	裏面	
	側面	
直径		約10.5mm
厚さ		約5.4mm
質量		463.50mg
識別コード		T150

4．効能又は効果

○切除不能な再発・進行性で、がん化学療法施行後に増悪した非小細胞肺癌

○*EGFR*遺伝子変異陽性の切除不能な再発・進行性で、がん化学療法未治療の非小細胞肺癌

5．効能又は効果に関連する注意

5.1 術後補助化学療法として本剤を使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。

5.2 *EGFR*遺伝子変異陽性の切除不能な再発・進行性で、がん化学療法未治療の非小細胞肺癌の場合には、臨床試験に組み入れられた患者の遺伝子変異の種類等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

6．用法及び用量

通常、成人にはエルロチニブとして150mgを食事の1時間以上前又は食後2時間以降に1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

7．用法及び用量に関連する注意

7.1 副作用の発現により用量を変更する場合には、50mgずつ減量すること。

7.2 高脂肪、高カロリーの食後に本剤を投与した場合、AUCが増加するとの報告がある。食事の影響を避けるため食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けること。［16.2.2参照］

7.3 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、「17．臨床成績」及び「15.1 臨床使用に基づく情報」の項の内容を熟知し、選択すること。［15.1.2、17.1.3参照］

8．重要な基本的注意

8.1 本剤を投与するにあたっては、本剤の副作用について患者に十分に説明すること。［1.1参照］

8.2 本剤の投与により、間質性肺疾患、発疹、下痢、角膜穿孔、角膜潰瘍等の副作用があらわれることがある。これらの発現又は症状の増悪が疑われた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。

8.3 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等の有無）を十分に観察し、胸部X線検査を行うこと。また、必要に応じて胸部CT検査、動脈血酸素分圧（PaO_2）、動脈血酸素飽和度（SpO_2）、肺胞気動脈血酸素分圧較差（$A\text{-}aDO_2$）、肺拡散能力（DL_{CO}）等の検査を行うこと。［1.2、9.1.1、11.1.1、15.1.1参照］

8.4 本剤の投与により重篤な肝機能障害があらわれることがあるので、患者の状態に応じて本剤投与中は定期的に肝機能検査を実施することが望ましい。［9.3、11.1.2参照］

8.5 重度の皮膚障害があらわれることがあるので、必要に応じて皮膚科を受診するよう患者に指導すること。［11.1.5参照］

9．特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 間質性肺疾患、肺感染症等のある患者又はその既往歴のある患者

間質性肺疾患等が増悪し、死亡に至る可能性がある。［1.2、8.3、11.1.1、15.1.1参照］

9.1.2 消化管潰瘍、腸管憩室のある患者又はその既往歴のある患者

消化管穿孔があらわれることがある。［11.1.7、15.1.3参照］

9.3 肝機能障害患者

肝機能障害が増悪することがある。［8.4、11.1.2参照］
エルロチニブの血中濃度が上昇する可能性がある。

＊9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後2週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。やむを得ず投与する場合は、本剤投与による胎児へのリスク、妊娠中断の危険性について患者に十分説明すること。妊婦における使用経験はない。また、動物実験では、流産（ウサギ）、胚致死及び生存胎児数減少（ウサギ、ラット）が報告されている。また、胎児中（ラット）に移行することが報告されている。[9.4参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒトでの乳汁移行に関するデータはないが、動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

エルロチニブは、肝チトクロームP450（主にCYP3A4、CYP1A2）によって代謝される。また、*in vitro*試験においてUDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ（UGT）1A1の阻害が認められたため、消失過程で主にUGT1A1によるグルクロン酸抱合を受ける薬物との相互作用の可能性がある。[15.2.1、16.4参照]

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4阻害剤 ケトコナゾール イトラコナゾール クラリスロマイシン テリスロマイシン インジナビル ネルフィナビル リトナビル サキナビル 等 グレープフルーツジュース	ケトコナゾールと本剤を併用すると、エルロチニブのAUC（中央値）が86%、C_{max}（中央値）が69%上昇した。	CYP3A4阻害剤との併用により、エルロチニブの代謝が阻害され血漿中濃度が増加する可能性がある。
CYP3A4誘導剤 リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン フェノバルビタール セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 等	リファンピシンと本剤を併用すると、エルロチニブのAUC（中央値）が69%低下した。	CYP3A4誘導剤等との併用により、エルロチニブの代謝が亢進し血漿中濃度が低下する可能性がある。
塩酸シプロフロキサシン	塩酸シプロフロキサシンと本剤を併用すると、エルロチニブのAUC（幾何平均値）が39%、C_{max}（幾何平均値）が17%上昇した。	CYP1A2及びCYP3A4を阻害する薬剤との併用により、エルロチニブの代謝が阻害され血漿中濃度が増加する可能性がある。
プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール 等	オメプラゾールと本剤を併用すると、エルロチニブのAUC（幾何平均値）が46%低下した。	持続的な胃内pHの上昇により、本剤の溶解度が低下し吸収が低下する可能性がある。
H_2受容体拮抗剤 ラニチジン 等	ラニチジンと本剤を併用すると、エルロチニブのAUC（幾何平均値）が33%低下した。	胃内pHの上昇により、本剤の溶解度が低下し吸収が低下する可能性がある。
抗凝血薬 ワルファリン 等	INR増加や胃腸出血等があらわれたとの報告がある。本剤とワルファリンを併用中の患者では、定期的に血液凝固能検査（プロトロンビン時間又はINR等）を行うこと。	機序不明
タバコ（喫煙）	喫煙によりエルロチニブのAUC（平均値）が64%低下した。	喫煙によるCYP1A2の誘導により、エルロチニブの代謝が亢進し血漿中濃度が低下する可能性がある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用[注1)]

11.1.1 間質性肺疾患（4.4%）

間質性肺疾患（間質性肺炎、肺臓炎、放射線性肺臓炎、器質化肺炎、肺線維症、急性呼吸窮迫症候群、肺浸潤、胞隔炎等）があらわれることがあり、死亡に至った症例も報告されている。異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。[1.2、8.3、9.1.1、15.1.1参照]

11.1.2 肝炎（0.1%未満）、**肝不全**（0.1%未満）、**肝機能障害**（1.6%）

ALT、AST、ビリルビンの上昇等を伴う重篤な肝機能障害があらわれることがあり、肝炎、肝不全により死亡に至った症例も報告されている。[8.4、9.3参照]

11.1.3 重度の下痢（1.1%）

重度の下痢、悪心、嘔吐、食欲不振により脱水症状をきたし、腎不全に至った症例が報告されている。必要に応じて電解質や腎機能検査を行い、患者状態により止瀉薬（ロペラミド等）の投与、補液等の適切な処置を行うとともに、本剤の減量又は休薬を考慮すること。

11.1.4 急性腎障害（0.1%未満）

急性腎障害等の重篤な腎機能障害があらわれることがある。

11.1.5 重度の皮膚障害

ざ瘡様皮疹等の発疹（6.3%）、爪囲炎等の爪の障害（0.8%）、皮膚乾燥・皮膚亀裂（0.3%）、皮膚潰瘍（0.2%）、そう痒症（0.1%）等があらわれることがある。また、重度の皮膚障害発現後に、蜂巣炎、敗血症等の感染症を合併した症例も報告されている。[8.5参照]

11.1.6 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（0.1%未満）、**中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）**（頻度不明）、**多形紅斑**（0.1%未満）

皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症、多形紅斑等の重篤な水疱性・剥脱性の皮膚障害があらわれることがある。

11.1.7 消化管穿孔（0.1%未満）、**消化管潰瘍**（0.4%）、**消化管出血**（0.3%）

異常が認められた場合には、内視鏡、腹部X線、CT等の必要な検査を行い、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。[9.1.2、15.1.3参照]

11.1.8 角膜穿孔（0.1%未満）、**角膜潰瘍**（0.1%未満）

眼痛等の異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。[15.2.2参照]

11.2 その他の副作用[注1)]

	5%以上	1%以上5%未満	1%未満	頻度不明
皮膚[注2)]	ざ瘡様皮疹等の発疹（61.6%）、皮膚乾燥・皮膚亀裂（9.3%）、爪囲炎等の爪の障害（8.8%）	そう痒症、紅斑	皮膚剥脱、脱毛、皮膚潰瘍、皮下出血、皮膚色素沈着、皮膚血管炎（IgA血管炎等）、光線過敏症	男性型多毛症

	5%以上	1%以上 5%未満	1%未満	頻度不明
眼[注3)]		結膜炎	眼乾燥、角膜炎、眼瞼炎、睫毛/眉毛の異常、眼そう痒症、角膜びらん、眼脂、霧視、流涙増加、ぶどう膜炎	
肝臓		ビリルビン上昇、ALT上昇、AST上昇	Al-P上昇、LDH上昇、γ-GTP上昇	
腎臓			クレアチニン上昇、BUN上昇、血尿、尿沈渣異常	
血液		貧血	血小板減少、白血球増加、白血球減少、好中球減少、リンパ球減少、好中球増加、INR上昇	
消化器	下痢(22.8%)、口内炎(9.6%)、食欲不振(7.0%)	悪心、嘔吐、口唇炎、腹痛、便秘	胃炎、口内乾燥、消化不良、腸炎、アミラーゼ増加、食道炎	
呼吸器			鼻出血、呼吸困難、咳嗽、喀血、口腔咽頭痛	
精神神経系		味覚異常	不眠症、頭痛、浮動性めまい、末梢性ニューロパチー、意識障害	
その他		感染症(皮膚感染、肺感染、上気道感染等)、倦怠感、発熱、疲労	電解質異常、体重減少、血中アルブミン減少、CRP上昇、浮腫、血圧上昇、筋肉痛、筋痙縮・筋痙攣、血糖値上昇、総蛋白減少、脱水、血栓・塞栓	

注1) 頻度は*EGFR*遺伝子変異陽性例の国内第Ⅱ相臨床試験(一次化学療法)、国内第Ⅰ相臨床試験、国内第Ⅰ相継続試験及び国内第Ⅱ相臨床試験(二次治療以降)、特定使用成績調査(全例調査)(二次治療以降)に基づき記載した。

注2) 必要に応じて、皮膚科を受診するよう患者を指導すること。

注3) 眼の異常があらわれた場合には、直ちに眼科的検査を行い、適切な処置を行うこと。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 国内で実施した特定使用成績調査(全例調査)における多変量解析の結果、喫煙歴有、全身状態不良(ECOG Performance Status:2-4)、間質性肺疾患の合併又は既往、肺感染症の合併又は既往、肺気腫又は慢性閉塞性肺疾患の合併又は既往が間質性肺疾患発現・増悪の危険因子として検出された(2013年2月集計時)。また、間質性肺疾患が発現した患者集団を対象とした多変量解析の結果、全身状態不良(ECOG Performance Status:2-4)、正常肺占有率の低値、蜂巣肺の併存が間質性肺疾患の予後不良因子(転帰死亡)として検出された(2015年9月集計時)。[1.2、8.3、9.1.1、11.1.1参照]

15.1.2 海外において、*EGFR*遺伝子変異の有無を問わず実施した化学療法未治療の進行性非小細胞肺癌患者を対象とした2つの第Ⅲ相臨床試験が実施され、プラチナ製剤を含む化学療法(ゲムシタビン/シスプラチン、及びパクリタキセル/カルボプラチン)と本剤の同時併用にて臨床的な有用性は示されなかったとの報告がある(外国人データ)。[7.3参照]

15.1.3 海外において、NSAIDsとの併用時に胃腸出血が発現したとの報告がある(外国人データ)。[9.1.2、11.1.7参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ヒト肝ミクロソーム及びヒト遺伝子組換え型のUGT1A1を用いた試験においてビリルビンのグルクロン酸抱合の阻害が認められていることから、Gilbert症候群等のグルクロン酸抱合異常又はUGT1A1発現量が低下している患者では、血清ビリルビン濃度が上昇するおそれがある。また、消失過程で主にUGT1A1によるグルクロン酸抱合を受けるイリノテカン塩酸塩水和物等の薬物との相互作用の可能性がある。[10.参照]

15.2.2 イヌを用いた反復経口投与毒性試験において、高用量の50mg/kg/日群で角膜の異常(浮腫、混濁、潰瘍、穿孔)が認められている。[11.1.8参照]

15.2.3 ラット又はイヌを用いた反復経口投与毒性試験において皮膚(毛包の変性及び炎症:ラット、発赤及び脱毛:イヌ)、肝臓(肝細胞壊死:ラット)、消化管(下痢:イヌ)、腎臓(腎乳頭壊死及び尿細管拡張:ラット及びイヌ)及び卵巣(萎縮:ラット)への影響が報告されている。

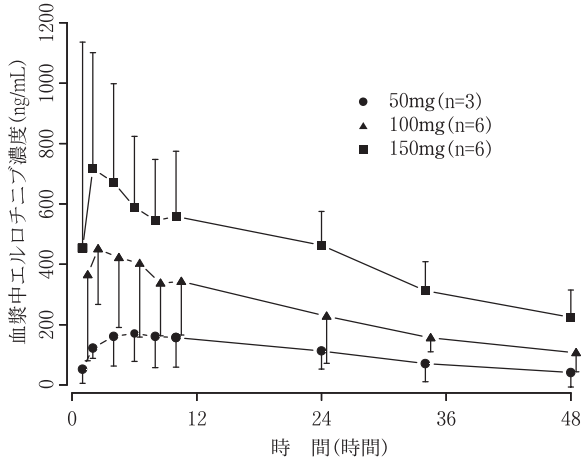
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与及び反復投与

固形癌患者15例にエルロチニブとして50、100又は150mg[注1)]を単回経口投与したときの、血漿中エルロチニブ濃度の推移を以下の図に示した。単回投与に引き続き3日目から23日目まで50、100又は150mg[注1)]を1日1回の用量で反復経口投与を実施した時の薬物動態パラメータを単回投与の結果と併せて表に示した。単回投与時の薬物動態パラメータから、エルロチニブの体内動態には線形性が認められた[1)]。

単回投与後の血漿中エルロチニブ濃度推移(平均値±標準偏差)



単回又は反復投与時のエルロチニブの薬物動態パラメータ

		$AUC_{0\text{-}24h}$ (hr・ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
50mg/日[注1]	1日目[注2]	3266（54）	194（44）	5.0（72）	14.8（71）
	23日目[注2]	15844（50）	820（42）	4.3（114）	23.6（67）
100mg/日[注1]	1日目[注3]	7705（46）	571（47）	6.0（150）	18.0（62）
	23日目[注4]	14623（48）	1023（31）	3.0（67）	15.6（56）
150mg/日	1日目[注3]	12845（29）	958（48）	6.0（149）	25.9（36）
	23日目[注3]	42679（48）	2384（39）	1.8（22）	27.2（33）

平均値（CV%）

注2）n=3
注3）n=6
注4）n=5

16.1.2 母集団薬物動態解析の成績

海外において591例の固形癌患者に本剤を投与したときの母集団薬物動態解析の結果では、クリアランスについて人種、体重、性別は影響を及ぼす因子ではなかった[2]（外国人データ）。

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

健康成人18例に本剤を経口投与後のバイオアベイラビリティは約59%と推定された[3]（外国人データ）。

16.2.2 食事の影響

健康成人20例にエルロチニブとして150mgを食後（高脂肪、高カロリー食）単回経口投与した時、空腹時投与に比べ、エルロチニブのAUC_{inf}はほぼ2倍に増加した[4]（外国人データ）。[7.2参照]

16.3 分布

エルロチニブは血漿中のアルブミン及びα1-酸性糖蛋白と結合する。ヒトにおける血漿蛋白結合率は、3.8μg/mLの濃度において約95%であった。また、ワルファリン及びプロプラノロールの共存によっても結合率の変化は認められなかった[5]（*in vitro*）。

エルロチニブの血球移行率の計算値は、ヘマトクリットが0.48の時34.2%であった[5]（*in vitro*）。

白色系ラットにおける、^{14}C-エルロチニブ経口投与後の放射能は、各組織に比較的速やかに分布したが、脳への移行は少なかった。最高濃度到達後の組織中の放射能は速やかに消失し、投与後72時間ではほとんどの組織において定量限界以下となった。有色系ラットにおける^{14}C-エルロチニブ経口投与後の放射能分布は白色系ラットに類似したが、メラニン色素を含む組織（ブドウ膜系、有色皮膚）において放射能が高かった[6]。

16.4 代謝

エルロチニブの代謝には主として肝臓中のCYP3A4が寄与することが示唆され、CYP1A2の関与も認められた[7]（*in vitro*）。エルロチニブの代謝経路は主に3経路であり、キナゾリン環側鎖のO-脱メチル化とそれに続くカルボン酸への酸化、アセチレン側鎖の酸化とそれに続くアリルカルボン酸への加水分解、及びフェニルアセチレン部分の芳香族水酸化等が推定された[8]（外国人データ）。主代謝経路のO-脱メチル化による代謝物の体内動態はエルロチニブと類似し、その血漿中濃度はエルロチニブの10%以下で推移した[9]（外国人データ）。[10.参照]

16.5 排泄

健康成人4人に^{14}C-エルロチニブ100mg[注1]を単回経口投与後264時間（11日間）で、投与放射能のうち約91%が回収され、尿中に8%、糞中に83%の放射能が排泄された。また、尿及び糞中に排泄されたエルロチニブは投与量の2%未満であった[8]（外国人データ）。

注1）承認された用法・用量は、エルロチニブとして150mgを1日1回である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈がん化学療法未治療の非小細胞肺癌〉

17.1.1 国内第Ⅱ相試験

化学療法未治療の*EGFR*遺伝子変異（Exon19の欠失変異又はExon21のL858R変異）を有する進行又は再発の非小細胞肺癌を対象とした本剤単独療法の国内第Ⅱ相臨床試験（JO22903）における有効性評価対象例102例の成績を以下に示す[10]。

国内第Ⅱ相臨床試験（JO22903）成績

項目[注1]	JO22903（102例）
無増悪生存期間中央値 （95%信頼区間）	11.8カ月 （9.7カ月－推定不能）
奏効率[注2]	78.4%（80/102例）
病勢コントロール率[注3]	95.1%（97/102例）
奏効期間中央値 （95%信頼区間）	11.1カ月 （9.4カ月－推定不能）

注1）カットオフ日：2011年9月1日
注2）RECIST（Ver.1.0）ガイドラインによる判定（CR＋PR）
注3）RECIST（Ver.1.0）ガイドラインによる判定（CR＋PR＋SD）

安全性評価対象例103例中103例（100%）に副作用が認められた。主な副作用は、発疹85例（82.5%）、下痢82例（79.6%）、皮膚乾燥79例（76.7%）、爪囲炎68例（66.0%）、そう痒症66例（64.1%）、口内炎64例（62.1%）等であった。

17.1.2 海外第Ⅲ相試験

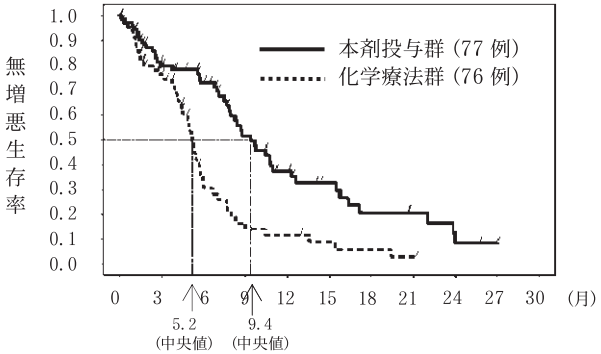
化学療法未治療の*EGFR*遺伝子変異（Exon 19の欠失変異又はExon 21のL858R変異）を有する進行又は再発の非小細胞肺癌を対象に本剤投与群と化学療法[注4]群を比較した第Ⅲ相臨床試験（ML20650）における有効性評価対象例153例の成績を以下に示す[11]（外国人データ）。

無作為化第Ⅲ相臨床試験（ML20650）成績

項目[注5]	本剤投与群	化学療法群	HR（ハザード比）[注6]［95%信頼区間］	p値
無増悪生存期間（中央値）	9.4カ月（77例）	5.2カ月（76例）	0.42［0.27-0.64］	＜0.0001[注7]
奏効率[注2]	54.5%（42/77例）	10.5%（8/76例）	－	＜0.0001[注8]

注4）化学療法：シスプラチン＋ドセタキセル又はシスプラチン＋ゲムシタビン（シスプラチンをカルボプラチンへ変更しても良い。）
注5）カットオフ日：2010年8月2日
注6）層化調整しないCox回帰モデルにおけるハザード比
注7）非層別Log-rank検定
注8）カイ2乗検定

無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線



＜リスク集合の大きさ＞

化学療法群	76	40	14	7	5	3	2	1	0	0	0
本剤投与群	77	53	42	26	17	11	7	5	2	0	0

本剤投与群の安全性評価対象例75例中69例（92.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、下痢43例（57.3%）、発疹37例（49.3%）等であった。

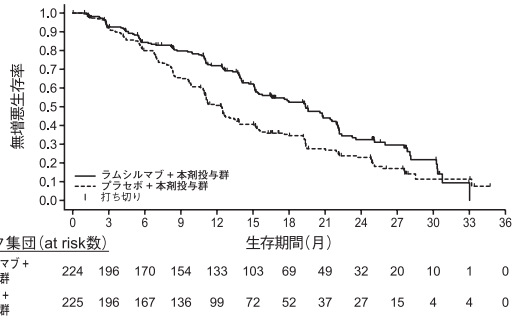
17.1.3 国際共同第Ib/Ⅲ相試験（RELAY試験）

化学療法歴のない*EGFR*遺伝子変異（Exon 19の欠失変異又はExon 21のL858R変異）陽性の進行・再発の非小細胞肺癌患者449例（日本人症例211例を含む）を対象に、ラムシルマブ＋本剤とプラセボ＋本剤とを比較する無作為化二重盲検プラセボ対照試験（第Ⅲ相パート）を実施した。ラムシルマブ10mg/kg又はプラセボ（2週間に1回）と本剤150mg（1日1回）を病態の悪化等が認められるまで投与を継続した。主要評価項目である無増悪生存期間において有意な延長を認めた。1年無増悪生存率はラムシルマブ＋本剤投与群で71.9%（95%信頼区間65.1～77.6）、プラセボ＋本剤投与群で50.7%（95%信頼区間43.7～57.3）であった[12]。

国際共同第Ib/Ⅲ相試験（RELAY試験）成績

	ラムシルマブ＋本剤投与群	プラセボ＋本剤投与群
症例数	224	225
イベント発現例数	122	158
無増悪生存期間中央値（月）（95%信頼区間）	19.35（15.38-21.55）	12.39（10.97-13.50）
ハザード比（95%信頼区間）	0.591（0.461-0.760）P<0.0001	

無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線（RELAY試験）



本剤とラムシルマブが併用投与された221例（日本人症例105例を含む）において発現した主な有害事象は、感染症（80.5%）、下痢（70.1%）、高血圧（45.2%）、口内炎（41.6%）、蛋白尿（34.4%）等であった。［7.3参照］

〈がん化学療法施行後に増悪した非小細胞肺癌〉

17.1.4 国内第Ⅱ相試験

少なくとも前化学療法1レジメンが無効であった非小細胞肺癌を対象とした本剤単独療法の国内第Ⅱ相臨床試験（JO16565）における有効性評価対象例60例の成績を以下に示す[13]。

国内第Ⅱ相臨床試験（JO16565）成績

項目	JO16565（60例）
奏効率[注2)]	28.3%（17/60例）
病勢コントロール率[注3)]	50.0%（30/60例）
奏効期間中央値（95%信頼区間）	278日（203日－422日）
無増悪期間中央値（95%信頼区間）	77日（55日－166日）

安全性評価対象例62例中62例（100.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、発疹61例（98.4%）、皮膚乾燥50例（80.6%）、下痢46例（74.2%）、そう痒症45例（72.6%）等であった。

17.1.5 国内第Ⅱ相試験

少なくとも前化学療法1レジメンが無効であった非小細胞肺癌を対象とした本剤単独療法の国内第Ⅱ相臨床試験（JO18396）における有効性評価対象例46例の成績を以下に示す[14]。

国内第Ⅱ相臨床試験（JO18396）成績

項目	JO18396（46例）
奏効率[注2)]	28.3%（13/46例）
病勢コントロール率[注3)]	47.8%（22/46例）
奏効期間中央値（95%信頼区間）	推定不能
無増悪期間中央値（95%信頼区間）	75日（56日－推定不能）

安全性評価対象例46例中46例（100.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、発疹45例（97.8%）、下痢31例（67.4%）、そう痒症30例（65.2%）、皮膚乾燥27例（58.7%）等であった。

17.1.6 海外第Ⅲ相試験

少なくとも前化学療法1レジメンが無効であった非小細胞肺癌731例を対象に本剤投与群とプラセボ投与群を比較した無作為化二重盲検第Ⅲ相臨床試験（BR.21）の成績を以下に示す[15]（外国人データ）。

無作為化二重盲検第Ⅲ相臨床試験（BR.21）成績

項目	本剤投与群	プラセボ投与群	HR（ハザード比）[注9)] ［95%信頼区間］	p値[注10)]
全生存期間（中央値）	6.67カ月（488例）	4.70カ月（243例）	0.73［0.60-0.87］	0.001
1年生存率	31.2%（488例）	21.5%（243例）	－	－
無増悪生存期間（中央値）	9.71週（488例）	8.00週（243例）	0.61［0.51-0.73］	＜0.001
奏効率[注2)]	8.9%（38/427例）	0.9%（2/211例）	－	－
奏効期間（中央値）	34.3週（38例）	15.9週（2例）	－	－

注9） 層別Cox回帰モデルにおけるハザード比（層別因子：ECOG PS、前化学療法レジメン数、前化学療法におけるプラチナ製剤使用の有無、前治療の最良効果、EGFR蛋白発現状況）

注10） 層別Log-rank検定（層別因子：ECOG PS、前化学療法レジメン数、前化学療法におけるプラチナ製剤使用の有無、前治療の最良効果、EGFR蛋白発現状況）

EGFR蛋白発現状況に関する全生存期間の部分集団解析の結果は、EGFR蛋白発現陽性（本剤群117例、プラセボ群68例）HR=0.68（95%信頼区間；0.49-0.94）、EGFR蛋白発現陰性（本剤群93例、プラセボ群48例）HR=0.93（95%信頼区間；0.63-1.36）、EGFR蛋白発現不明（本剤群278例、プラセボ群127例）HR=0.77（95%信頼区間；0.61-0.98）であった。

本剤投与群の安全性評価対象例485例中481例（99%）に有害事象が認められた。主な有害事象は、ざ瘡様皮疹等の発疹366例（75%）、下痢261例（54%）、食欲不振、疲労各250例（52%）等であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

エルロチニブは上皮増殖因子受容体チロシンキナーゼ（EGFR-TK）を選択的に阻害した。IC_{50}は精製全長型EGFR-TKに対し2nMであり、組換え型EGFR細胞内ドメインのチロシンキナーゼに対し1nMであった。一方、他のチロシンキナーゼ、*c-src*及び*v-abl*に対する阻害活性は全長型EGFR-TKの1/1000以下であり、ヒトインスリン受容体及びⅠ型インスリン様増殖因子受容体の細胞内ドメインのキナーゼに対する阻害活性は細胞内EGFR-TKの1/10000以下であった。また、エルロチニブによる細胞周期のG_1期停止及びアポトーシス誘導作用が確認された[16]。エルロチニブはEGFRチロシンリン酸化の阻害を介し、細胞増殖の抑制及びアポトーシスの誘導に基づき腫瘍増殖を抑制すると推察される。

18.2 抗腫瘍効果

*In vitro*系において、エルロチニブはヒト由来大腸癌細胞株DiFi及び頭頸部癌細胞株HN5の増殖を阻害した［DiFi細胞株でのIC_{50}：100nM、HN5での100％阻害：250nM］[16]。

ヒト由来頭頸部癌細胞株HN5、外陰部癌細胞株A431及び非小細胞肺癌細胞株（H460a、A549）を用いたヒト悪性腫瘍移植ヌードマウス系において、エルロチニブは腫瘍増殖抑制作用を示した[17),18)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：エルロチニブ塩酸塩
（Erlotinib Hydrochloride）（JAN）

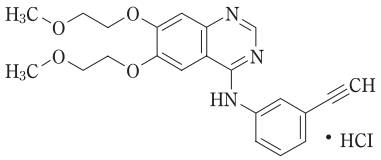
化学名：*N*-(3-Ethynylphenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)
quinazoline-4-amine monohydrochloride

分子式：$C_{22}H_{23}N_3O_4$・HCl

分子量：429.90

性　状：白色～微黄色の粉末又は塊のある粉末である。水及びエタノール（99.5）に極めて溶けにくく、メタノールに溶けにくく、アセトニトリル及びシクロヘキサンにほとんど溶けない。

構造式：



融　点：約231～232℃

22．包装

14錠（PTP14錠×1）

23．主要文献

1）社内資料：固形癌患者に対する第Ⅰ相臨床試験（JO16564）
2）患者の母集団薬物動態解析（2007年10月19日承認、CTD 2.7.2.2.3.7.2）
3）健康成人を対象としたバイオアベイラビリティ及び生物学的同等性試験（2007年10月19日承認、CTD 2.7.1.2.1）
4）健康成人を対象とした薬物動態に及ぼす食事の影響（2007年10月19日承認、CTD 2.7.1.2.2）
5）蛋白結合の*in vitro*評価（2007年10月19日承認、CTD 2.7.2.2.1.2）
6）ラットにおける組織内分布試験（2007年10月19日承認、CTD 2.6.4.4.1）
7）ヒト生体試料を使ったエルロチニブの代謝解明（2007年10月19日承認、CTD 2.7.2.2.1.1）
8）健康成人を対象とした代謝及び排泄を検討する試験（2007年10月19日承認、CTD 2.7.2.2.2.1）
9）健康成人男性を対象とした単回経口投与時の安全性、忍容性及び薬物動態を検討する試験（2007年10月19日承認、CTD 2.7.2.2.2.2）
10）社内資料：*EGFR*遺伝子変異陽性非小細胞肺癌に対する一次治療としての国内第Ⅱ相臨床試験（JO22903）
11）社内資料：*EGFR*遺伝子変異陽性非小細胞肺癌に対する一次治療としての海外第Ⅲ相臨床試験（ML20650：EURTAC）
12）Nakagawa K, et al. Lancet Oncol. 2019;20（12）：1655-69.
13）Kubota K, et al. J Thorac Oncol. 2008;3（12）:1439-45.
14）進行性/転移性/再発性非小細胞肺癌に対する国内第Ⅱ相臨床試験（JO18396）（2007年10月19日承認、CTD 2.5.4.3）
15）標準療法無効の進行性/転移性非小細胞肺癌に対する海外第Ⅲ相臨床試験（BR.21）（2007年10月19日承認、CTD 2.7.3.2.1.1）
16）Moyer JD, et al. Cancer Res. 1997;57（21）：4838-48.
17）Pollack VA, et al. J Pharmacol Exp Ther. 1999;291（2）：739-48.
18）Higgins B, et al. Anticancer Drugs. 2004;15（5）：503-12.

＊＊24．文献請求先及び問い合わせ先

チェプラファーム株式会社　メディカルインフォメーションセンター
〒101-0021　東京都千代田区外神田4丁目14-1
TEL：0120-772-073
https://www.cheplapharm.jp/

＊＊26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

チェプラファーム株式会社
東京都千代田区外神田４丁目１４-１

Ⓡ 登録商標

IRE-29.0
**2025年10月改訂（第4版）
*2022年4月改訂（第3版）

日本標準商品分類番号
874291

抗悪性腫瘍剤／上皮成長因子受容体（EGFR）チロシンキナーゼ阻害剤
**日本薬局方　ゲフィチニブ錠

イレッサ®錠250

IRESSA® Tablets 250

貯　　法：室温保存
*有効期間：4年

劇薬、処方箋医薬品注）

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	21400AMY00188
販売開始	2002年7月

1. 警告

1.1 本剤による治療を開始するにあたり、患者に本剤の有効性・安全性、息切れ等の副作用の初期症状、非小細胞肺癌の治療法、致命的となる症例があること等について十分に説明し、同意を得た上で投与すること。[8.2参照]

1.2 本剤の投与により急性肺障害、間質性肺炎があらわれることがあるので、胸部X線検査等を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、急性肺障害や間質性肺炎が本剤の投与初期に発生し、致死的な転帰をたどる例が多いため、少なくとも投与開始後4週間は入院またはそれに準ずる管理の下で、間質性肺炎等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。[8.1、9.1.1、11.1.1参照]

1.3 特発性肺線維症、間質性肺炎、じん肺症、放射線肺炎、薬剤性肺炎の合併は、本剤投与中に発現した急性肺障害、間質性肺炎発症後の転帰において、死亡につながる重要な危険因子である。このため、本剤による治療を開始するにあたり、特発性肺線維症、間質性肺炎、じん肺症、放射線肺炎、薬剤性肺炎の合併の有無を確認し、これらの合併症を有する患者に使用する場合には特に注意すること。[9.1.1、17.2参照]

1.4 急性肺障害、間質性肺炎による致死的な転帰をたどる例は全身状態の良悪にかかわらず報告されているが、特に全身状態の悪い患者ほど、その発現率及び死亡率が上昇する傾向がある。本剤の投与に際しては患者の状態を慎重に観察するなど、十分に注意すること。[9.1.2、17.2参照]

1.5 本剤は、肺癌化学療法に十分な経験をもつ医師が使用するとともに、投与に際しては緊急時に十分に措置できる医療機関で行うこと。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	イレッサ錠250
有効成分	1錠中 ゲフィチニブ 250mg
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール300、酸化チタン、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名		イレッサ錠250
剤形		褐色のフィルムコーティング錠
外形	表面	
	裏面	
	側面	
大きさ	直径	約11mm
	厚さ	約5.4mm
重量		約0.5g
識別コード		IRESSA 250

4. 効能又は効果

***EGFR* 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌**

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 *EGFR* 遺伝子変異検査を実施すること。*EGFR* 遺伝子変異不明例の扱い等を含めて、本剤を投与する際は、日本肺癌学会の「肺癌診療ガイドライン」等の最新の情報を参考に行うこと。

5.2 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.3 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。

6. 用法及び用量

通常、成人にはゲフィチニブとして250mgを1日1回、経口投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 日本人高齢者において無酸症が多いことが報告されているので、食後投与が望ましい。[9.1.3参照]

8. 重要な基本的注意

8.1 急性肺障害、間質性肺炎等の重篤な副作用が起こることがあり、致命的な経過をたどることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状（呼吸状態、咳及び発熱等の有無）を十分に観察し、定期的に胸部X線検査を行うこと。また、必要に応じて胸部CT検査、動脈血酸素分圧（PaO_2）、肺胞気動脈血酸素分圧較差（$A\text{-}aDO_2$）、肺拡散能力（DLco）などの検査を行うこと。[1.2、9.1.1、11.1.1参照]

8.2 本剤を投与するにあたっては、本剤の副作用について患者に十分に説明するとともに、臨床症状（息切れ、呼吸困難、咳及び発熱等の有無）を十分に観察し、これらが発現した場合には、速やかに医療機関を受診するように患者を指導すること。[1.1参照]

8.3 AST、ALT等の肝機能検査値の上昇があらわれることがあるので、本剤投与中は1～2ヵ月に1回、あるいは患者の状態に応じて肝機能検査を実施することが望ましい。[9.3.1、11.1.5参照]

8.4 皮膚の副作用があらわれた場合には、患者の状態に応じて休薬あるいは対症療法を施すなど適切な処置を行うこと。

8.5 臨床試験において無力症が報告されているので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意するよう指導すること。

8.6 非臨床試験において本剤によるQT延長の可能性が示唆されていることから、必要に応じて心電図検査を実施すること。[15.2.1参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 急性肺障害、特発性肺線維症、間質性肺炎、じん肺症、放射線肺炎、薬剤性肺炎またはこれらの疾患の既往歴のある患者

間質性肺炎が増悪し、致死的となる症例が報告されている。[1.3、17.2参照]

9.1.2 全身状態の悪い患者

全身状態の悪化とともに急性肺障害、間質性肺炎の発現率及び死亡率が上昇する傾向がある。[1.4、17.2参照]

9.1.3 無酸症など著しい低胃酸状態が持続している患者

無酸症など著しい低胃酸状態が持続する状態では、本剤の血中濃度が低下し作用が減弱するおそれがある。[7.1、10.2、16.7.3、19.参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 肝機能障害のある患者

本剤投与中に肝機能検査値の上昇がみられている。また、本剤の血

中濃度の上昇がみられるとの報告がある。[8.3、11.1.5、16.6.1参照]

9.4 生殖能を有する者

本剤投与中の女性には妊娠を避けるよう指導すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。やむを得ず投与する場合は、本剤投与によるリスクについて患者に十分説明すること。

動物実験で胎児重量の減少(ウサギ)、生存出生児数の減少(ラット)及び出生児の早期死亡(ラット)が認められている。[9.4参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが認められている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に高齢者では生理機能が低下していることが多い。

なお、本剤の臨床試験成績から、65歳以上と65歳未満で血漿中濃度及び副作用発現率並びにその程度に差はみられていない。

10. 相互作用

in vitro 試験において、本薬は薬物代謝酵素チトクロームP450(CYP3A4)で代謝されることが示唆されているので、本酵素の活性に影響を及ぼす薬剤と併用する場合には、注意して投与すること。CYP3A4活性を阻害する薬剤との併用により、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。また、CYP3A4誘導剤との併用により、本剤の代謝が促進され血中濃度が低下する可能性がある。[10.2、16.4、16.7.1、16.7.2参照]

一方、本薬は*in vitro* 試験においてCYP2D6を阻害することが示唆されているので、CYP2D6により代謝される他の薬剤の血中濃度を増加させる可能性がある(本剤とメトプロロールの併用では、メトプロロールのAUCは平均で35%増加した)。

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4誘導剤 フェニトイン、 カルバマゼピン、 リファンピシン、 バルビツール酸系薬物、 セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品等 [16.7.1参照]	本剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。	本剤の代謝には主にCYP3A4が関与しているため、左記薬剤のようなCYP3A4誘導剤との併用で、本剤の代謝が亢進し血中濃度が低下する可能性がある。
CYP3A4阻害剤 アゾール系抗真菌剤(イトラコナゾール等)、 マクロライド系抗生物質(エリスロマイシン等)、 リトナビル、ジルチアゼム塩酸塩、ベラパミル塩酸塩等 グレープフルーツジュース [16.7.2参照]	本剤の血中濃度が増加し、副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがある。	本剤の代謝には主にCYP3A4が関与しているため、左記のようなCYP3A4阻害剤等との併用で、本剤の代謝が阻害され血中濃度が増加する可能性がある。
プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール等 H_2-受容体拮抗剤 ラニチジン塩酸塩等 [9.1.3、16.7.3参照]	著しい低胃酸状態が持続することにより、本剤の血中濃度が低下するおそれがある。	本剤の溶解性がpHに依存することから、胃内pHが持続的に上昇した条件下において、本剤の吸収が低下し、作用が減弱するおそれがある。
ワルファリン	INR上昇や出血があらわれたとの報告がある。本剤とワルファリンを併用する場合には、定期的にプロトロンビン時間又はINRのモニターを行うこと。	機序は不明。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 急性肺障害、間質性肺炎(1～10%未満)

急性肺障害、間質性肺炎等が疑われた場合には、直ちに本剤による治療を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。[1.2、8.1、9.1.1参照]

11.1.2 重度の下痢(1%未満)

下痢があらわれた場合には、患者の状態に応じて休薬あるいは対症療法を施すなど、速やかに適切な処置を行うこと。

11.1.3 脱水(1%未満)

下痢、嘔気、嘔吐又は食欲不振に伴う脱水があらわれることがある。なお、脱水により腎不全に至った症例も報告されていることから、必要に応じて電解質や腎機能検査を行うこと。

11.1.4 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)(頻度不明)、**皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)**(頻度不明)、**多形紅斑**(1%未満)

11.1.5 肝炎(頻度不明)、**肝機能障害**(10%以上)、**黄疸**(頻度不明)、**肝不全**(頻度不明)

肝炎、AST、ALT、LDH、γ-GTP、Al-P、ビリルビンの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあり、肝不全に至った症例も報告されている。重度の肝機能検査値変動が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[8.3、9.3.1参照]

11.1.6 血尿(1%未満)、**出血性膀胱炎**(1%未満)

11.1.7 急性膵炎(頻度不明)

腹痛、血清アミラーゼ値の上昇等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.8 消化管穿孔(頻度不明)、**消化管潰瘍**(1%未満)、**消化管出血**(1%未満)

異常が認められた場合には、内視鏡、腹部X線、CT等の必要な検査を行い、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
全身			無力症、倦怠感	疲労
皮膚	発疹、そう痒症、皮膚乾燥、皮膚亀裂、ざ瘡等の皮膚症状	爪の障害	脱毛、皮下出血	皮膚血管炎、手掌・足底発赤知覚不全症候群
眼[注1)]			結膜炎、眼瞼炎、角膜炎、角膜びらん[注2)]、眼乾燥[注3)]	
消化器	下痢	嘔気、嘔吐、食欲不振、口内炎	口内乾燥[注3)]	
血液			白血球減少、血小板減少	
肝臓	肝機能障害(AST上昇、ALT上昇等)			
過敏症			じん麻疹	血管浮腫
その他			鼻出血、クレアチニン上昇、蛋白尿、発熱	INR上昇[注4)]、出血[注4)]

注1)眼に異常があらわれた場合には、直ちに眼科的検査を行うなど適切な処置を行うこと。

注2)症状は可逆的である。異所性睫毛に伴い起こる場合もある。

注3)他の乾燥症状(主に皮膚症状)に関連して起こる場合もある。

注4)ワルファリンとの併用時にこれらの症状があらわれたとの報告がある。[10.2参照]

発現頻度は特別調査「イレッサ錠250プロスペクティブ調査」[1]から算出した。なお、本調査で認められなかった副作用については頻度不明に記載した。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外で実施された化学療法歴のない進行非小細胞肺癌患者を対象とした2つの臨床試験において、本剤とビノレルビンとの併用により、重症の好中球減少や発熱性好中球減少がみられ、臨床試験が中止された。また、日本においても、本剤とビノレルビンとの併用で重篤な好中球減少、白血球減少、血小板減少が報告されている。

15.1.2 国内で実施した「非小細胞肺癌患者におけるゲフィチニブ投与及び非投与での急性肺障害・間質性肺炎の相対リスク及び危険因子を検討するためのコホート内ケースコントロールスタディ」(V-15-33)[2]において、本剤の急性肺障害・間質性肺炎発症の化学療法に対する相対リスクは、治療法間の患者背景の偏りを調整したオッズ比(調整オッズ比)で3.23(95%信頼区間：1.94-5.40)であった。

15.1.3 国内で実施した1又は2レジメンの化学療法治療歴を有する、進行/転移性(IIIB期/IV期)又は術後再発の非小細胞肺癌患者490例を対象に本剤(250mg/日投与)とドセタキセル(60mg/m^{2}投与)の生存期間を比較する第III相製造販売後臨床試験(V-15-32)[3]において、全生存期間の中央値は、イレッサ群で11.5ヵ月、ドセタキセル群で14.0ヵ月であり(ハザード比：1.12、95.24%信頼区間：0.89-1.40)、全生存期間における本剤のドセタキセルに対する非劣性は示されなかった。

本剤投与群で安全性評価対象症例244例中233例(95.5%)に副作用が認められ、主な副作用は、発疹158例(64.8%)、下痢113例(46.3%)、皮膚乾燥84例(34.4%)等であった。なお、急性肺障害・間質性肺炎は13例(5.3%)で、そのうち死亡例は3例であった。

15.1.4 海外で実施された1～2レジメンの化学療法歴のある再発又は進行非小細胞肺癌患者を対象とした無作為化プラセボ対照二重盲検第III相比較臨床試験(ISEL)[4]において、腫瘍縮小効果では統計学的に有意差が認められたが、対象患者全体(HR=0.89, p=0.09, 中央値5.6ヵ月vs 5.1ヵ月)、腺癌患者群(HR=0.84, p=0.09, 中央値6.3ヵ月 vs 5.4ヵ月)で生存期間の延長に統計学的な有意差は認められなかった。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 非臨床の一般薬理試験において、本薬が心電図検査でQT間隔の延長を示す可能性のあることが以下のように示唆されている。イヌプルキンエ線維を用いた刺激伝達試験(*in vitro* 系)において、本薬は濃度依存的に再分極時間を延長させた。またhERG(ヒト電位依存性カリウムチャンネルのαサブユニットをコードする遺伝子)を発現させたヒト胚腎細胞を用いた*in vitro* 試験において、本薬は遅延整流性カリウム電流を濃度依存的に阻害し、心筋の再分極阻害を示唆する結果が得られた。さらにイヌのテレメトリー試験では心電図には統計学的に有意な変化は認められなかったが、個体別にQTc間隔の投与前値と投与後2時間の値を検討した結果、5mg/kg投与群の6例中1例、50mg/kg投与群の6例中2例に10%を超えるQTc間隔の延長が認められた。[8.6参照]

15.2.2 イヌを用いた反復投与毒性試験の心電図検査では、回復性のあるPR間隔の延長及びII度の房室ブロックが単発的かつ少数例に認められた。

15.2.3 ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験では、投与量及び投与期間に依存すると考えられる角膜における異常(半透明化、混濁及び角膜上皮の萎縮等)がみられた。これらのうち、角膜混濁はイヌにおいてのみ認められたものの、回復試験終了時においても正常には回復しなかった。また、ラット角膜創傷モデルにおいて、創傷治癒を遅延させるものの、創傷治癒を完全には妨げないという以下の報告もある[5]。(溶媒対照群では創傷誘発後84時間までに完全治癒したのに対し、本薬投与群(40及び80mg/kg/日)では、創傷誘発後108または136時間後に治癒したが、創傷誘発後84時間以降は、溶媒対照群及び本薬投与群において、角膜上皮の損傷面積に統計学的な有意差は認められなかった。)

15.2.4 ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験では、皮膚(痂皮形成等)、腎臓(腎乳頭壊死等)及び卵巣(黄体数減少等)における所見が認められた。これらの所見は、本薬のEGFRチロシンキナーゼ阻害作用に起因した所見と考えられる。

15.2.5 2年間がん原性試験において、ラットの高用量(10mg/kg/日)投与群で有意な肝細胞腺腫(雌雄)と腸間膜リンパ節血管肉腫(雌)の発生増加が認められた。また、マウスの高用量(90mg/kg/日、125mg/kg/日を22週目から減量)投与群(雌)で有意な肝細胞腺腫の発生増加が認められた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回及び反復経口投与時の血中濃度

日本人固形癌患者(n=6)に本剤225mg[注)]を単回経口投与したとき、本薬の吸収は緩徐で、最高血漿中濃度到達時間は概ね4時間であり、患者間で変動(3～12時間)がみられた。終末相における消失半減期は約30時間であった。

本剤225mg[注)]を単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度推移及び単回及び反復投与時の薬物動態パラメータは以下の通りである[6]。

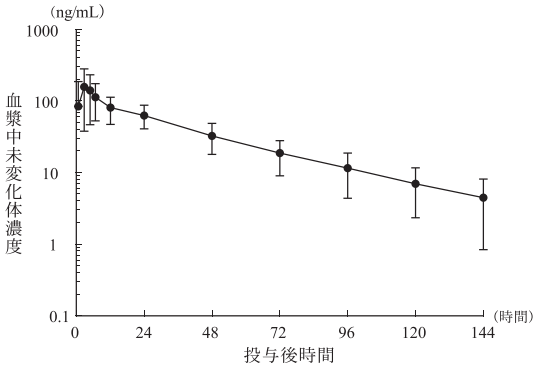


図1　血漿中未変化体濃度推移(平均値±標準偏差、n=6、片対数表示)

表1　薬物動態パラメータ(平均値±標準偏差、n=6)

	C_{max} (ng/mL)	T_{max}[a)] (hr)	$AUC_{0\rightarrow\infty}$ (ng・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
単回	188±120	4.0(3.0～12.0)	4968±2125	30.1±4.6
反復	384±194	5.0(3.0～7.0)	16660±10630	41.3±9.9

a)中央値(範囲)

16.1.2 反復経口投与におけるトラフ濃度

日本人固形癌患者(n=6)に本剤225mg[注)]を1日1回14日間反復経口投与したとき、投与後7～10日目で定常状態に達した。投与第3、7、10及び14日目の投与前の血漿中未変化体濃度(トラフ濃度)を以下に示す。反復投与により$AUC_{0\rightarrow\infty}$は約2～5倍増加した[6]。

また、日本人及び欧米人非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同臨床試験において日本人及び欧米人非小細胞肺癌患者に本剤250mgを投与したときの定常状態時のトラフ血漿中未変化体濃度は264±5.8(平均値±標準誤差)ng/mLであった[7]。

表2　トラフ血漿中未変化体濃度(ng/mL)の推移(平均値±標準偏差、n=6)

3日目	7日目	10日目	14日目
102±29.1	165±73.2	185±72.6	201±93.9

16.1.3 日本人及び欧米人患者の薬物動態

第I相臨床試験において日本人[6]及び欧米人[8]固形癌患者に本剤を50～700mg[注)]の用量範囲で単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度推移及び薬物動態パラメータは類似していた。

また、日本人及び欧米人非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第II相臨床試験におけるポピュレーションファーマコキネティクス解析の結果、有意な人種差は認められなかった[7]。

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

欧米人固形癌患者(n=17)における絶対バイオアベイラビリティは59%であった[9]。

16.2.2 食事の影響

欧米人健康志願者(n=25)において、本剤を食後投与したときAUC及びC_{max}がそれぞれ37%及び32%増加したが、臨床上特に問題となる変化ではなかった[10]。

16.3 分布

欧米人固形癌患者(n=19)に本薬を静脈内持続投与したときの定常状態における分布容積は1400Lであった[9]。

ヒトにおける血漿蛋白結合率は約90%であった。また、血清アルブミン及びα_1-酸性糖蛋白へ結合する[11](*in vitro*)。

16.4 代謝

ヒト血漿中には、ゲフィチニブの*O*-脱メチル体、*O*,*N*-脱アルキル体、酸化脱フッ素体及びその他5種の代謝物が認められた。血漿中の主代謝物は*O*-脱メチル体であり、その濃度には大きな個体間変動がみられたが、未変化体と同程度の血漿中濃度を示した。*O*,*N*-脱アルキル体及び酸化脱フッ素体の血漿中濃度は未変化体の約3%以下であった。その他の代謝物はほとんど定量できなかった。

未変化体から*O*-脱メチル体への代謝にはCYP2D6が関与し、遺伝学的にCYP2D6活性が欠損した健康被験者(Poor metabolizer, n=15)では血漿中に*O*-脱メチル体は検出されなかった。また、その他の代謝経路では主にCYP3A4が関与し、ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験において*O*-脱メチル体の生成量は僅かであり、CYP3A4阻害剤の共存下で*O*-脱メチル体を除く代謝物の生成量は明らかに減少した。

以上のことから、肝臓が本薬の代謝クリアランスにおいて重要な役割を果たしているものと推察される。

16.5 排泄

欧米人固形癌患者(n=19)に本薬を静脈内持続投与したときの血漿クリアランスは約500mL/分であった[9]。

欧米人健康志願者(n=6)において未変化体及び代謝物の大部分は糞中に排泄され、尿中排泄は投与量の4%未満であった[12]。

胆管カニューレを施したラットの試験から^{14}C標識ゲフィチニブを経口投与したとき、吸収量の約80%に相当する放射能が胆汁中に排泄されることが示された[13]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

Child-Pugh分類による軽度、中等度及び重度の肝硬変による肝機能障害患者(非担癌患者)に、本剤250mgを単回経口投与したとき、中等度及び重度の肝機能障害患者では未変化体のAUCの平均は健康被験者の3.1倍を示した[14](外国人データ)。[9.3.1参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 リファンピシン

本剤500mg注)を強力なCYP3A4の誘導剤であるリファンピシン600mg/日と併用投与したとき、本剤のAUCが17%に減少した(外国人データ)。[10.2参照]

16.7.2 イトラコナゾール

本剤250mgを強力なCYP3A4の阻害剤であるイトラコナゾール200mg/日と併用投与したとき、本剤のAUCが78%増加した(外国人データ)。[10.2参照]

16.7.3 ラニチジン

ラニチジン450mgの2回投与及び炭酸水素ナトリウムの追加投与により胃内pHを5以上に約6～7時間維持した条件下で、本剤250mgを単回経口投与したところ、本剤のAUCが47%減少した[10](外国人データ)。[9.1.3、10.2、19.参照]

注)本剤の承認用量は250mg/日である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第I相臨床試験

各種固形癌患者を対象に本剤50～700mg/日注)の用量で多施設共同非無作為化非盲検国内第I相臨床試験[6]が行われ、適格例31例(非小細胞肺癌は23例)のうち5例にPR(非小細胞肺癌)、7例にNC(非小細胞肺癌、結腸・直腸癌、頭頸部癌、乳癌)が認められた。5例のPRはいずれも225mg/日注)よりも上の用量で認められた。

17.1.2 国際共同第II相臨床試験(IDEAL-1)

本剤単独投与による日本人及び外国人の進行非小細胞肺癌患者(化学療法による既治療例)を対象とし、本剤250及び500mg/日注)の有効性及び安全性を検討した無作為化二重盲検並行群間第II相国際共同臨床試験[15]が実施されている。2001年5月時点までの集計(本剤250mg/日投与群)において、奏効率は18.4%(19/103)であり、そのうち、日本人における奏効率は27.5%(14/51)、外国人における奏効率は9.6%(5/52)であった。治療期間[a]は日本人で平均105.7日、外国人で平均64.9日であった。

表1　第II相国際共同臨床試験における非小細胞肺癌患者に対する効果

	日本人	外国人	合計
奏効率[b]	27.5% (14/51)	9.6% (5/52)	18.4% (19/103)
病勢コントロール率[c]	70.6% (36/51)	38.5% (20/52)	54.4% (56/103)
症状改善率[d]	48.5% (16/33)	32.4% (11/34)	40.3% (27/67)
病勢進行までの期間；中央値 (95%信頼区間；下限～上限)	114日 (86日～128日)	57日 (55日～66日)	83日 (61日～86日)

a)治験期間－未服薬日数
b)修正UICC/WHO基準による判定(CR+PR)
c)修正UICC/WHO基準による判定(CR+PR+SD)
d)肺癌サブスケール(LCS)のベストレスポンス
[LCS≧+2：改善、≦－2：悪化、それ以外：不変]

本剤250mg/日が投与された103例中88例(85.4%)において副作用が認められた。主な副作用は、発疹48例(46.6%)、下痢41例(39.8%)、そう痒症31例(30.1%)、皮膚乾燥28例(27.2%)、嘔気、ALT増加、ざ瘡各13例(12.6%)等であった。

17.1.3 外国第II相臨床試験(IDEAL-2)

米国における本剤単独投与による進行非小細胞肺癌患者(2回以上の化学療法による既治療例)を対象とし、本剤250及び500mg/日注)の有効性及び安全性を検討した無作為化二重盲検並行群間第II相臨床試験[16]の結果、2001年8月時点までの集計において、本剤250mg/日群の奏効率は11.8%(12/102)であった。治療期間[a]は平均72.6日であった。

表2　外国第II相臨床試験における非小細胞肺癌患者に対する効果

奏効率[b]	11.8%(12/102)
病勢コントロール率[c]	42.2%(43/102)
症状改善率[d]	43.1%(44/102)
病勢進行までの期間；中央値 (95%信頼区間；下限～上限)	59日(56日～86日)

a)投与開始日～最終投与日までの期間－無治療期間
b)修正UICC/WHO基準による判定(CR+PR)
c)修正UICC/WHO基準による判定(CR+PR+SD)
d)肺癌サブスケール(LCS)のベストレスポンス
[LCS≧+2：改善、≦－2：悪化、それ以外：不変]

本剤250mg/日が投与された102例中74例(72.5%)において副作用が認められた。主な副作用は、下痢49例(48.0%)、発疹44例(43.1%)、ざ瘡25例(24.5%)、皮膚乾燥、嘔気各13例(12.7%)等であった。

17.1.4 アジア国際共同第III相臨床試験(IPASS)

日本を含むアジアで実施した無作為化非盲検並行群間比較試験[17]では、軽度の喫煙歴を有する又は非喫煙であり、かつ組織型が腺癌である、化学療法未治療の進行・再発非小細胞肺癌患者1217例(うち日本人233例)を対象に、本剤(250mg/日)と、カルボプラチンとパクリタキセルの併用化学療法が比較された。

主要評価項目である無増悪生存期間及び副次評価項目である全生存期間の結果は下表及び下図の通りである。

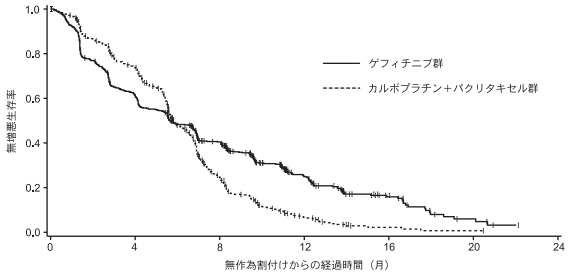
なお、本試験は無増悪生存期間における非劣性検証を主要目的として実施された。

表3　全集団における主要評価項目(無増悪生存期間)及び副次評価項目(全生存期間)(ITT)

全集団	ゲフィチニブ群 (例数)	カルボプラチン＋ パクリタキセル群 (例数)	ハザード比[a]	95% 信頼区間
無増悪生存期間	5.7ヵ月(中央値) (n=609)	5.8ヵ月(中央値) (n=608)	0.741	0.651-0.845[b]
全生存期間	18.8ヵ月(中央値) (n=609)	17.4ヵ月(中央値) (n=608)	0.901	0.793-1.023

a)ハザード比はCox比例ハザードモデルにより算出した。ハザード比が1を下回っている場合、ゲフィチニブ投与時の増悪あるいは死亡のリスクがカルボプラチンとパクリタキセル併用化学療法時と比較して低いことを意味している。
b)非劣性はハザード比の信頼区間の上限が1.2未満であれば結論付けること

ができるものとした。



at risk数

（月）	0	4	8	12	16	20	24
ゲフィチニブ群	609	363	212	76	24	5	0
カルボプラチン＋パクリタキセル群	608	412	118	22	3	1	0

図2　全集団における主要評価項目（無増悪生存期間）のKaplan-Meier曲線

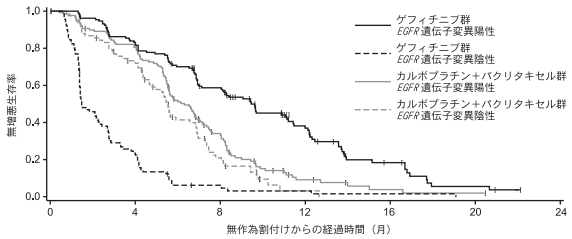
本剤投与群で安全性評価対象症例607例中538例（88.6%）に副作用が認められ、主な副作用は、発疹・ざ瘡394例（64.9%）、下痢254例（41.8%）、皮膚乾燥143例（23.6%）等であった。なお、急性肺障害・間質性肺炎は8例（1.3%）で、そのうち死亡例は3例であった。（効能・効果の一部変更承認時）

また、*EGFR* 遺伝子変異（Exon18～21の変異が検討された）の有無による部分集団解析の結果は、下表及び下図の通りである。

表4　*EGFR* 遺伝子変異別の無増悪生存期間及び全生存期間（ITT）

評価項目（*EGFR* 遺伝子変異）	ゲフィチニブ群（例数）	カルボプラチン＋パクリタキセル群（例数）	ハザード比[a)]	95%信頼区間
無増悪生存期間（陽性）	9.5ヵ月（中央値）（n=132）	6.3ヵ月（中央値）（n=129）	0.482	0.362-0.642
無増悪生存期間（陰性）	1.5ヵ月（中央値）（n=91）	5.5ヵ月（中央値）（n=85）	2.853	2.048-3.975
全生存期間（陽性）	21.6ヵ月（中央値）（n=132）	21.9ヵ月（中央値）（n=129）	1.002	0.756-1.328
全生存期間（陰性）	11.2ヵ月（中央値）（n=91）	12.7ヵ月（中央値）（n=85）	1.181	0.857-1.628

a）ハザード比はCox比例ハザードモデルにより算出した。ハザード比が1を下回っている場合、ゲフィチニブ投与時の増悪あるいは死亡のリスクがカルボプラチンとパクリタキセル併用化学療法時と比較して低いことを意味している。



at risk数

（投与群・*EGFR* 遺伝子変異）　（月）	0	4	8	12	16	20	24
ゲフィチニブ群　陽性	132	108	71	31	11	3	0
ゲフィチニブ群　陰性	91	21	4	2	1	0	0
カルボプラチン＋パクリタキセル群　陽性	129	103	37	7	2	1	0
カルボプラチン＋パクリタキセル群　陰性	85	58	14	1	0	0	0

図3　EGFR遺伝子変異別の無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

17.2 製造販売後調査等

国内で実施した特別調査「イレッサ錠250プロスペクティブ調査」[1)]における多変量解析の結果、喫煙歴有、全身状態の悪い患者、本剤投与時の間質性肺炎の合併、化学療法歴有が急性肺障害、間質性肺炎の発現因子として報告されている。また、全身状態の悪い患者、男性が予後不良因子（転帰死亡）として報告されている。

安全性評価対象症例3,322例中1,867例（56.2%）に副作用が認められ、主な副作用は、発疹568例（17.1%）、肝機能異常369例（11.1%）、下痢367例（11.1%）、急性肺障害・間質性肺炎は193例（5.8%）等であった。急性肺障害・間質性肺炎193例のうち、75例が死亡し、安全性評価対象症例数3,322例中の死亡率は2.3%、急性肺障害・間質性肺炎発現症例数193例中の死亡率は38.9%であった。（2004年8月報告時）[1.3、1.4、9.1.1、9.1.2参照]

注）本剤の承認用量は250mg/日である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本薬はEGFRチロシンキナーゼを選択的に阻害し、腫瘍細胞の増殖能を低下させる[18)]。また、DNA断片化[19)]及び組織形態学的観察[20),21)]に基づき、ゲフィチニブがアポトーシスを誘導するとの報告がある。さらに、血管内皮増殖因子（VEGF）の産生抑制を介して腫瘍内の血管新生を阻害することも報告されている[22)]。さらにゲフィチニブは野生型EGFRよりも変異型EGFRに対してより低濃度で阻害作用を示し[23)]、アポトーシスを誘導することにより[24)]、悪性腫瘍の増殖抑制あるいは退縮を引き起こすことが報告されている。

18.2 抗腫瘍効果

18.2.1 *in vitro* 試験

本薬は口腔扁平上皮癌株KBのEGF刺激による増殖を阻害した（IC_{50}：0.054μmol/L）[18)]。本薬はEGFRチロシンキナーゼを選択的に阻害し（EGFRチロシンキナーゼに対するIC_{50}は0.027μmol/Lであり、ErbB2、KDR、Flt-1、Raf、MEK-1及びERK-2に対する阻害作用はその100分の1以下）、腫瘍細胞の増殖能を低下させる[18)]。また、DNA断片化[19)]及び組織形態学的観察[20),21)]に基づき、ゲフィチニブがアポトーシスを誘導するとの報告がある。さらに、血管内皮増殖因子（VEGF）の産生抑制を介して腫瘍内の血管新生を阻害することも報告されている[22)]。さらに本薬は野生型EGFRよりも変異型EGFRに対してより低濃度で阻害作用を示し[23)]、アポトーシスを誘導することにより[24)]、悪性腫瘍の増殖抑制あるいは退縮を引き起こすことが報告されている。

18.2.2 *in vivo* 試験

ヒト腫瘍ヌードマウス移植系において、本薬は12.5～200mg/kg/日の用量で非小細胞肺癌株A549、ヒト前立腺癌株Du145、ヒト外陰部腫瘍株A431、大腸癌株CR10、HCT15、HT29、LoVo、口腔扁平上皮癌株KB、卵巣癌株HX62に対して腫瘍増殖抑制作用を示した[18)]。

18.3 代謝物

ヒトの主代謝物*O*-脱メチル体のEGF刺激下での細胞増殖に対する阻害作用は本薬の約14分の1であり、本代謝物の臨床効果への寄与は小さいと思われる[25)]。

*19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

ゲフィチニブ（Gefitinib）（JAN）（日局）

化学名

N-(3-Chloro-4-fluorophenyl)-7-methoxy-6-[3-(morpholin-4-yl)propoxy]quinazolin-4-amine

分子式

$C_{22}H_{24}ClFN_4O_3$

分子量

446.90

*性状

本品は白色の粉末である。

本品はエタノール（99.5）に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

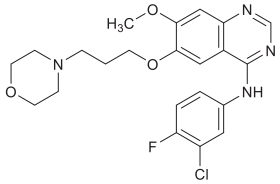
ゲフィチニブの溶解度はpHに依存する。低pH域ではやや溶けにくく、pH4～6の間で溶解度は大きく低下し、pH6以上においてはほとんど溶けない。

製剤（イレッサ錠250）の各pHにおける溶出率は上記のゲフィチニブの溶解度に関する知見と一致しており、pH5.0以下では15分以内に85%以上の溶出がみられたが、pHが増加するにつれて溶出率が次第に低下した。[9.1.3参照]

表　イレッサ錠250の溶出率（%）

試験液	15分	30分	45分
pH1.2	101	102	−
pH3.0	90	96	−
pH4.0	89	94	96
pH5.0	87	96	96
pH6.8	<10	<10	<10
水	<10	<10	<10

化学構造式



融点

約195℃

分配係数

14000(1-オクタノール/pH9緩衝液)

22. 包装

14錠[14錠(PTP)×1]

23. 主要文献

1)吉田茂：医薬ジャーナル. 2005, 41(2), 772-789
2)Kudoh S. et al. Am J Respir Crit Care Med. 2008 Jun 15;177(12):1348-1357
3)社内資料：平成20年度第2回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会　資料3, 2008
4)Thatcher N. et al. Lancet. 2005 Oct 29-Nov 4;366 (9496):1527-1537
5)Nakamura Y. et al. Exp Eye Res. 2001 May;72(5): 511-517
6)Nakagawa K. et al. Ann Oncol. 2003 Jun;14(6):922-930
7)社内資料：日本人及び欧米人非小細胞肺癌患者に1日1回継続経口投与したときのポピュレーションファーマコキネティクス, 2002(承認年月日：2002年7月5日、申請資料概要 へ3.2.3.)
8)Ranson M. et al. J Clin Oncol. 2002 May 1;20(9): 2240-2250
9)社内資料：250mg単回経口投与時の薬物動態・バイオアベイラビリティ, 2002(承認年月日：2002年7月5日、申請資料概要 へ3.4.)
10)社内資料：体内動態に及ぼす食事及び胃内pHの影響, 2002(承認年月日：2002年7月5日、申請資料概要 へ3.5.)
11)社内資料：血漿蛋白結合率及び結合蛋白の同定, 2002(承認年月日：2002年7月5日、申請資料概要 へ2.2.3.1.)
12)社内資料：欧米人健康志願者に^{14}C-ゲフィチニブを投与したときの体内動態, 2002(承認年月日：2002年7月5日、申請資料概要 へ3.6.)
13)社内資料：ラットにおける胆汁中排泄率, 2002(承認年月日：2002年7月5日、申請資料概要 へ2.4.2.)
14)社内資料：非担癌、肝硬変による肝障害患者におけるイレッサ250mg単回投与の薬物動態データ, 2006
15)Fukuoka M. et al. J Clin Oncol. 2003 Jun 15;21(12): 2237-2246
16)Kris MG. et al. JAMA. 2003 Oct 22;290(16):2149-2158
17)Mok TS. et al. N Engl J Med. 2009 Sep 3;361(10): 947-957
18)Wakeling AE. et al. Cancer Res. 2002 Oct 15;62(20): 5749-5754
19)Ciardiello F. et al. Clin Cancer Res. 2000 May;6(5): 2053-2063
20)Chan KC. et al. Cancer Res. 2002 Jan 1;62(1):122-128
21)Albanell J. et al. J Clin Oncol. 2002 Jan 1;20(1):110-124
22)Ciardiello F. et al. Clin Cancer Res. 2001 May;7(5): 1459-1465
23)Lynch TJ. et al. N Engl J Med. 2004 May 20;350(21): 2129-2139
24)Sordella R. et al. Science. 2004 Aug 20;305(5687): 1163-1167
25)社内資料：代謝物の薬理作用, 2002(承認年月日：2002年7月5日、申請資料概要 ホ1.3)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

アストラゼネカ株式会社　メディカルインフォメーションセンター
〒530-0011 大阪市北区大深町3番1号
TEL 0120-189-115
https://www.astrazeneca.co.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大深町3番1号

Ⓡ：アストラゼネカグループの登録商標です。
© AstraZeneca 2002

AstraZeneca

最新の添付文書を参照する。

20XX 年 XX 月作成（第 1 版）

日本標準商品分類番号
874291

抗悪性腫瘍剤/HER2[注1)] チロシンキナーゼ阻害剤

承認番号	販売開始
	－

貯法：室温保存
有効期間：18 ヵ月

セバベルチニブ錠
劇薬、処方箋医薬品[注2)]

ヒアニュオ錠 10mg

HYRNUO tablets 10mg

(案)

注 1）HER2：Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2（ヒト上皮増殖因子受容体 2 型、別称：*c-erbB*-2）
注 2）注意－医師等の処方箋により使用すること

DX

1. 警告

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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

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

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 臨床試験に組み入れられた患者の遺伝子変異の種類等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。［17.1.1 参照］

5.2 本剤の術前・術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.3 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*HER2*（*ERBB2*）遺伝子変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

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

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

・減量する場合の投与量

減量レベル	投与量
1 段階減量	1 回 10mg1 日 2 回
2 段階減量	1 回 10mg1 日 1 回
中止	1 回 10mg1 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	投与を中止する。

副作用	程度※	処置
	ルビンが基準値上限の2倍以上	
間質性肺疾患	全グレード	投与を中止する。
上記以外の副作用	グレード2（許容できない又は再発した場合）	・グレード1以下に回復するまで休薬する。 ・同じ用量又は1段階減量して再開できる。
	グレード3	・グレード1以下に回復するまで休薬する。 ・初発の場合は、同じ用量又は1段階減量して再開できる。 ・再発の場合は、1段階減量して再開できる。
	グレード4	投与を中止する。

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

7.3 強いCYP3A阻害作用を有する薬剤との併用が避けられない場合には、以下の用量調節基準に従い、本剤を減量、又は減量した用量で開始すること。用量調節前の投与量が1回10mg1日1回の場合は、併用しないこと。［10.2、16.7.1参照］

・強いCYP3A阻害剤との併用時の用量調節基準

用量調節前の投与量	用量調節後の投与量
1回20mg1日2回	1回10mg1日2回
1回10mg1日2回	1回10mg1日1回
1回10mg1日1回	併用しないこと。

8. 重要な基本的注意

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

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

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 左室駆出率（LVEF）が低下している患者

LVEF低下を悪化させるおそれがある。［8.3参照］

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）を有する患者

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

9.4 生殖能を有する者

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

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

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

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

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強いCYP3A阻害剤 イトラコナゾール、クラリスロマイシン、コビシスタット含有製剤、リトナビル含有製剤等 グレープフルーツ含有食品 ［7.3、16.7.1参照］	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。やむを得ず併用する場合には、本剤を減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤がCYP3Aを阻害することにより、本剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。
中程度のCYP3A阻害剤 エリスロマイシン、ベラパミル、アプレピタント等	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、併用する場合は患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤がCYP3Aを阻害することにより、本剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。
強い又は中程度のCYP3A誘導剤 カルバマゼピン、フェニトイン、リファンピシン、ボセンタン等 セイヨウオトギリ	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、CYP3A誘導作用のない又は弱い薬剤への	これらの薬剤がCYP3Aを誘導することにより、本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品［16.7.2 参照］	代替を考慮すること。	
CYP3A の基質となる薬剤 シクロスポリン、キニジン、タクロリムス等［16.7.3 参照］	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、併用する場合は患者の状態を慎重に観察すること。	本剤が CYP3A を阻害することにより、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。
CYP1A1 の基質となる薬剤 リオシグアト、グラニセトロン等［16.7.5 参照］	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、併用する場合は患者の状態を慎重に観察すること。	本剤が CYP1A1 を阻害することにより、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。
CYP2C8 の基質となる薬剤 レパグリニド、ピオグリタゾン、モンテルカスト等［16.7.5 参照］	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、併用する場合は患者の状態を慎重に観察すること。	本剤が CYP2C8 を阻害することにより、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。
治療域の狭い P-gp の基質となる薬剤 ジゴキシン等［16.7.4 参照］	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、併用する場合は患者の状態を慎重に観察すること。	本剤が P-gp を阻害することにより、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。
MATE1 及び MATE2-K の基質となる薬剤 メトホルミン、シスプラチン等［16.7.5 参照］	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、併用する場合は患者の状態を慎重に観察すること。	本剤が MATE1 及び MATE2-K を阻害することにより、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 重度の下痢（13.9%）

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

11.1.2 肝機能障害（25.4%）

［7.2、8.1 参照］

11.1.3 間質性肺疾患（頻度不明）

［7.2、8.2 参照］

11.2 その他の副作用

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

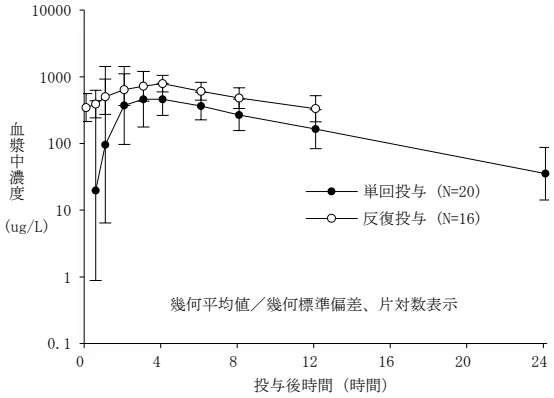
PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回及び反復投与

日本人の進行非小細胞肺癌患者に本剤 20mg を食後に単回及び 1 日 2 回反復経口投与したときのセバベルチニブの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。また、本剤 20mg を食後に 1 日 2 回反復経口投与した際の蓄積率は 1.65 であった（日本人及び外国人データ）。



パラメータ	n	単回投与	n	反復投与 (1日2回投与15日目)
AUC (0-12) (μg・h/L)	20	3980 (45.7)	14	6520 (32.8)
Cmax (μg/L)	20	693 (48.3)	14	875 (30.4)
$t_{1/2}$ (h)	19	5.61 (21.4)	-	-
Tmax※ (h)	20	2.87 (0.55-7.90)	14	3.00 (0.83-4.00)

幾何平均値（幾何変動係数%）、-：算出せず
※：中央値（範囲）

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人21例に本剤20mgを単回経口投与したとき、空腹時投与に対する高脂肪食摂取後投与におけるセバベルチニブのAUC及びCmaxの幾何平均値の比は、それぞれ0.72及び0.44であり、空腹時投与に対する低脂肪食摂取後投与におけるセバベルチニブのAUC及びCmaxの幾何平均値の比は、それぞれ0.84及び0.72であった。

16.3 分布

セバベルチニブのヒト血漿タンパク結合率は95.3%であり、M1（脱水素体）のヒト血漿タンパク結合率は98.1%であった（*in vitro*）。

16.4 代謝

セバベルチニブは主にCYP3A4によって酸化的に代謝され、主にM1が産生された（*in vitro*）。CYP1A1による酸化的代謝及びUGTによるグルクロン酸抱合もわずかに認められた（*in vitro*）。［10.参照］

健康成人8例に［^{14}C］セバベルチニブ40mg[注)]を単回経口投与したとき、血漿中セバベルチニブ及びM1のAUCは、血漿中総放射能のAUCのそれぞれ59及び39%であった（外国人データ）。

16.5 排泄

健康成人8例に［^{14}C］セバベルチニブ40mg[注)]を単回経口投与したとき、投与放射能の84%が糞中に排泄され、10%が尿中に排泄された。また、投与放射能の1%が未変化体として尿中に排泄された（外国人データ）。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 イトラコナゾール

健康成人14例に、イトラコナゾール（強いCYP3A阻害剤）200mgを1日1回3日間反復経口投与した後、本剤10mg[注)]を食後に単回経口投与で併用したとき、本剤単独投与時に対するイトラコナゾール併用投与時のセバベルチニブのAUC及びCmaxの幾何平均値の比は、それぞれ2.3及び1.6であった（外国人データ）。［7.3、10.2参照］

16.7.2 カルバマゼピン

健康成人15例に、カルバマゼピン（強いCYP3A誘導剤）100～300mgを1日2回11日間反復経口投与した後、本剤40mg[注)]を食後に単回経口投与で併用したとき、本剤単独投与時に対するカルバマゼピン併用投与時のセバベルチニブのAUC及びCmaxの幾何平均値の比は、それぞれ0.21及び0.43であった（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.3 ミダゾラム

健康成人11例に、本剤20mgを食後に1日2回9日間反復経口投与した後、ミダゾラム（CYP3Aの基質）1mgを食後に単回経口投与で併用したとき、ミダゾラム単独投与時に対する本剤併用投与時のミダゾラムのAUC及びCmaxの幾何平均値の比は、それぞれ1.95及び1.79であった（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.4 ダビガトランエテキシラート

健康成人15例に、本剤20mgを食後に1日2回3日間反復経口投与した後、ダビガトランエテキシラート（P-gpの基質）75mgを食後に単回経口投与で併用したとき、ダビガトランエテキシラート単独投与時に対する本剤併用投与時のダビガトランエテキシラートのAUC及びCmaxの幾何平均値の比は、それぞれ1.39及び0.98であった（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.5 その他

健康成人21例に、エソメプラゾール（プロトンポンプ阻害剤）40mgを空腹時に1日1回3日間反復経口投与した後、本剤20mgを食後に単回経口投与で併用したとき、本剤単独投与時に対するエソメプラゾール併用投与時のセバベルチニブのAUC及びCmaxの幾何平均値の比は、それぞれ0.90及び0.71であった（外国人データ）。

健康成人14例に、本剤20mgを食後に1日2回6日間反復経口投与した後、ロスバスタチン［乳癌耐性タンパク（BCRP）の基質］10mgを食後に単回経口投与で併用したとき、ロスバスタチン単独投与時に対する本剤併用投与時のロスバスタチンのAUC及びCmaxの幾何平均値の比は、それぞれ1.25及び1.37であった（外国人データ）。

セバベルチニブはCYP1A1、CYP2C8、MATE1及びMATE2-Kを阻害し、M1はCYP1A1、MATE1及びMATE2-Kを阻害した（*in vitro*）。また、セバベルチニブはP-gp及びBCRPの基質である（*in vitro*）。［10.2参照］

注）本剤の承認用法・用量は「セバベルチニブとして1回20mgを1日2回、食後に経口投与」である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験（SOHO-01）（jRCT2031220233）

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患者を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験で本剤を1回20mg1日2回経口投与された①化学療法歴のない患者を対象としたコホート（73例、日本人6例を含む）、②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を対象としたコホート（81例、日本人9例を含む）及び③HER2を標的とした抗体薬物複合体による治療歴のある患者を対象としたコホート（55例、日本人6例を含む）におけるRECIST ver.1.1に基づく盲検下独立中央審査判定による奏効率［95%信頼区間］は、それぞ

れ①67.1%［55.1，77.7］（49/73 例）、②64.2%［52.8，74.6］（52/81 例）及び③38.2%［25.4，52.3］（21/55 例）であった（2025 年 3 月 28 日データカットオフ）。
また、*HER2*（*ERBB2*）遺伝子変異の種類別の奏効率の結果は、下表のとおりであった（2025 年 8 月 7 日データカットオフ）。

HER2（*ERBB2*）遺伝子変異の種類別の奏効率

HER2（*ERBB2*）遺伝子変異		奏効例数/評価例数	奏効率［95%信頼区間※］(%)
①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］
②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］
③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］

※：Clopper-Pearson 法により算出

副作用は、①71/73 例（97.3%）、②78/81 例（96.3%）、③55/55 例（100%）に認められた。主な副作用は、①下痢 61 例（83.6%）、発疹 35 例（47.9%）、口内炎 19 例（26.0%）、爪囲炎及び貧血各 15 例（20.5%）、②下痢 70 例（86.4%）、発疹 41 例（50.6%）、爪囲炎 22 例（27.2%）、そう痒症 16 例（19.8%）、悪心及び口内炎各 15 例（18.5%）、③下痢 50 例（90.9%）、発疹 26 例（47.3%）、低カリウム血症及び爪囲炎各 16 例（29.1%）、悪心 12 例（21.8%）であった。［5.1 参照］

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

セバベルチニブは、エクソン 20 挿入変異等を有する HER2 のチロシンキナーゼ活性を阻害し、下流のシグナル伝達を阻害することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

18.2 抗腫瘍効果

セバベルチニブは、*HER2*（*ERBB2*）遺伝子のエクソン 20 挿入変異を有する非小細胞肺癌患者由来 CTG-2543 腫瘍組織片を皮下移植したヌードマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した。

19. 有効成分に関する理化学的知見

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

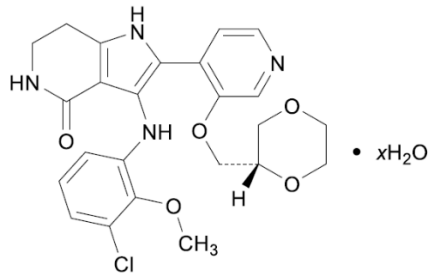
化学名：3-(3-Chloro-2-methoxyanilino)-2-{3-[(2*S*)-1,4-dioxan-2-ylmethoxy]pyridin-4-yl}-1,5,6,7-tetrahydro-4*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridin-4-one hydrate

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

分子量：484.93（無水物）

性　状：本品は白色～黄色又は帯赤白色の粉末である。

化学構造式：



22. 包装

56 錠［28 錠（PTP）×2］

24. 文献請求先及び問い合わせ先

文献請求先
バイエル薬品株式会社・メディカルインフォメーション
〒530-0001 大阪市北区梅田二丁目 4 番 9 号
バイエル医療用医薬品のお問い合わせ先
電話 0120-106-398

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

バイエル薬品株式会社
大阪市北区梅田二丁目 4 番 9 号

1.8.1 添付文書（案）の設定根拠の目次

1.8.1.1　「効能又は効果」及びその設定根拠 2
1.8.1.1.1　効能又は効果 2
1.8.1.1.2　設定根拠 2
1.8.1.1.3　効能又は効果に関連する注意 3
1.8.1.2　「用法及び用量」及びその設定根拠 3
1.8.1.2.1　用法及び用量 3
1.8.1.2.2　設定根拠 4
1.8.1.2.3　用法及び用量に関連する注意 4
1.8.1.3　使用上の注意（案）及びその設定根拠 7
1.8.1.3.1　警告 7
1.8.1.3.2　禁忌（次の患者には投与しないこと） 7
1.8.1.3.3　重要な基本的注意 7
1.8.1.3.4　特定の背景を有する患者に関する注意 8
1.8.1.3.5　相互作用 9
1.8.1.3.6　副作用 11
1.8.1.3.7　適用上の注意 13

1.8.1.1　「効能又は効果」及びその設定根拠

1.8.1.1.1　効能又は効果

4.効能又は効果（案）	*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

1.8.1.1.2　設定根拠

ヒト上皮増殖因子受容体2型（HER2）は、受容体チロシンキナーゼのERBBファミリーに属し、非小細胞肺癌（NSCLC）の治療において新たな治療標的として注目されている。*HER2* の活性化変異は、他のドライバー遺伝子変異とは相互排他的であり、欧米及びアジアにおいて、NSCLC 患者の 2～4%に報告されている。*HER2* 遺伝子変異陽性の NSCLC は希少疾病であり、予後不良とされている。

現時点で *HER2* 遺伝子変異陽性 NSCLC の一次治療として承認されている標的療法はなく、二次治療として HER2 を標的とするトラスツズマブ デルクステカン（T-DXd）が承認されているものの、有効性、安全性及び利便性の観点からニーズが満たされているとはいえず、より有用性の高い治療薬が求められている。更に、T-DXd 治療後の患者に対し十分な有効性を示す治療は確立されておらず、治療選択肢は限定的である。

セバベルチニブ〔sevabertinib（INN）、セバベルチニブ水和物（JAN）、以下 BAY 2927088〕は、HER2及び上皮成長因子受容体(EGFR)遺伝子活性化変異に対して、強力かつ選択的に阻害する、経口投与可能な可逆的チロシンキナーゼ阻害薬（TKI）であり、*HER2* 遺伝子変異陽性の NSCLC の治療薬として開発されている。

*HER2*及び/又は *EGFR*遺伝子変異陽性の進行NSCLC患者を対象とした、BAY 2927088の非無作為化、非盲検、単群、多施設共同、第Ⅰ/Ⅱ相試験（試験21607）が進行中である。本試験において、*HER2*遺伝子変異陽性のNSCLCで、全身抗がん療法歴のない患者（グループF）、全身抗がん療法歴はあるが *HER2* 遺伝子変異に対する標的療法歴がない患者（グループ D）、及び抗HER2抗体薬物複合体による治療後に病勢進行が確認された患者（グループ E）に対して、いずれも速やかで十分かつ持続的な抗腫瘍効果が示された。また、試験21607においてBAY 297088 20mg BIDで認められた副作用は、全般的にグレード1又は2の低グレードの事象で可逆的であり、支持療法の使用や治験薬の投与中断又は減量により管理可能であった。

これらのプロファイルに基づき、BAY 2927088は*HER2*遺伝子変異陽性のNSCLC患者に対し、治療ラインを問わず、期待されるベネフィットがリスクを上回ると考えた。アンメットニーズの高い *HER2* 遺伝子変異陽性の NSCLC に対し、新たな治療選択肢となることが期待されることから、試験21607の成績をもって承認申請を行うことは妥当であると判断した。

以上より、効能又は効果（案）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。

1.8.1.1.3　効能又は効果に関連する注意

＜申請時＞

5.効能又は効果に関連する注意（案）	設定根拠
5.1「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。［17.1.1参照］	本剤の有効性及び安全性を確認した試験21607の対象患者等を記載した「17.臨床成績」の項を参照し、得られた臨床エビデンスに基づいて適応患者を適切に選択できるようにするため、本注意喚起を設定した。
5.2本剤の術前・術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。	術前・術後補助療法としての有効性及び安全性に関する臨床試験成績は得られていないことから、本注意喚起を設定した。
5.3十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*HER2*（*ERBB2*）遺伝子変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である： https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html	適切な分子生物学的分析法にて、*HER2*（*ERBB2*）遺伝子の発現が確認された癌患者に使用されることが望ましいと考えることから、本注意喚起を設定した。

＜審査過程での変更＞

5.効能又は効果に関連する注意（案）	設定根拠
5.1臨床試験に組み入れられた患者の遺伝子変異の種類等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。［17.1.1参照］	PMDAによる審査の過程等を踏まえ、一部の遺伝子変異では有効性及び安全性に関する情報が限定的であること等から、投与に際しては臨床試験に組み入れられた患者の遺伝子変異の種類を確認することも重要と考え、これに関する注意喚起を追記した。

1.8.1.2　「用法及び用量」及びその設定根拠

1.8.1.2.1　用法及び用量

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

1.8.1.2.2　設定根拠

BAY 2927088の適切な用法及び用量を検討するため、PK-PD解析、臨床の有効性及び安全性データ、並びに曝露－反応解析を含む統合的な解析を行った。試験 21607 では、1 日 1 回投与（QD）及び1 日 2 回投与（BID）を評価した。BAY 2927088 の MTD は、MTD 解析対象集団における用量制限毒性（DLT）の発現割合に基づいて、1 日用量 60mg と決定された。QD 又は BID で投与したときのリン酸化上皮成長因子受容体（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。

また、ORR 及び腫瘍サイズの最大変化を用いて曝露－反応関係を評価したところ、20 mg BID を超える用量では、用量増加により有効性の顕著な上昇を認めない一方、グレード 3 以上の下痢及び用量調節に至った TEAE の発現割合が急激に増加した。また、20mg BID 未満の用量では、TEAE の発現割合は低下するが、有効性に関する曝露－反応関係が線形を示す範囲であった。

更に、試験 21607 において BAY 2927088 を 1 回 20mg BID で投与したところ、1.8.1.1.2 項に記載のように、治療ラインに関わらず *HER2* 遺伝子陽性の NSCLC に対する有効性及び安全性が示された。

以上より、BAY 2927088 を 1 回 20mg、食後に BID で投与する用法及び用量が適切であることが示されたことから、用法及び用量（案）を「通常、成人にはセバベルチニブとして 1 回 20mg を 1 日 2 回食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定した。

1.8.1.2.3　用法及び用量に関連する注意

＜申請時＞

<table>
<tr><th>7.用法及び用量に関連する注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。</td><td>臨床試験で用いた併用薬・併用治療の基準を踏まえ設定した。</td></tr>
<tr><td>7.2 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、休薬・減量・中止すること。
・用量調節基準
<table>
<tr><th>減量レベル</th><th>投与量※</th></tr>
<tr><td>1 段階減量</td><td>1 回 10mg 1 日 2 回</td></tr>
<tr><td>2 段階減量</td><td>1 回 10mg 1 日 1 回</td></tr>
</table>
※：2 段階を超える減量が必要な場合は、投与を中止すること。
・副作用発現時の用量調節基準
<table>
<tr><th>程度※</th><th>処置</th></tr>
<tr><td>グレード 2（許容できない又は再発した場合）</td><td>・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。</td></tr>
<tr><td>グレード3</td><td>・グレード1以下に回復するまで休薬する</td></tr>
</table>
</td><td>臨床試験で用いた用量調節及び毒性管理基準を踏まえ、臨床試験成績に基づき設定した。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>7.用法及び用量に関連する注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>
<table>
<tr><td></td><td>・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。</td></tr>
<tr><td>グレード4</td><td>投与を中止する。</td></tr>
</table>
※：グレードはCommon Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）に準じる。
</td><td></td></tr>
<tr><td>
7.3 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10mg 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 20mg 1日 2回まで再増量する。［10.2、16.7.1参照］
<table>
<tr><td colspan="2">・強いCYP3A4阻害剤との併用時の用量調節基準</td></tr>
<tr><td>用量調節前の投与量</td><td>用量調節後の投与量</td></tr>
<tr><td>1回20mg 1日2回</td><td>1回10mg 1日2回</td></tr>
<tr><td>1回10mg 1日2回</td><td>1回10mg 1日1回</td></tr>
<tr><td>1回10mg 1日1回</td><td>投与を中断する※。</td></tr>
</table>
</td><td>薬物相互作用を評価した試験結果に基づき設定した。</td></tr>
</table>

＜審査過程での変更＞

<table>
<tr><th>7.用法及び用量に関連する注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>
7.2 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止すること。
<table>
<tr><td colspan="2">・減量する場合の投与量</td></tr>
<tr><td>減量レベル</td><td>投与量</td></tr>
<tr><td>1段階減量</td><td>1回10mg1日2回</td></tr>
<tr><td>2段階減量</td><td>1回10mg1日1回</td></tr>
<tr><td>中止</td><td>1回10mg1日1回で忍容不能な場合、投与を中止する</td></tr>
</table>
<table>
<tr><td colspan="3">・本剤の休薬、減量又は中止基準の目安</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>程度※</td><td>処置</td></tr>
<tr><td>肝機能障害</td><td>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</td><td>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。</td></tr>
</table>
</td><td>PMDAによる審査等を踏まえ、記載を明確化するとともに、本剤の休薬、減量又は中止基準の目安について、注意を要する有害事象である肝機能障害及び間質性肺疾患に対して通常とは別の基準を設ける必要があると判断されたことから、試験21607の規定を基に本基準を設定した。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>7.用法及び用量に関連する注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>
<table>
<tr><td></td><td>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</td><td>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。</td></tr>
<tr><td></td><td>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</td><td>投与を中止する。</td></tr>
<tr><td>間質性肺疾患</td><td>全グレード</td><td>投与を中止する。</td></tr>
<tr><td>上記以外の副作用</td><td>グレード2（許容できない又は再発した場合）</td><td>・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。</td></tr>
<tr><td></td><td>グレード3</td><td>・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。</td></tr>
<tr><td></td><td>グレード4</td><td>投与を中止する。</td></tr>
</table>
※：グレードはCommon Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）v5.0に準じる。
</td><td></td></tr>
<tr><td>
7.3 強いCYP3A阻害作用を有する薬剤との併用が避けられない場合には、以下の用量調節基準に従い、本剤を減量、又は減量した用量で開始すること。用量調節前の投与量が1回10mg1日1回の場合は、併用しないこと。［10.2、16.7.1参照］

・強いCYP3A4阻害剤との併用時の用量調節基準
<table>
<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20mg1日2回</td><td>1回10mg1日2回</td></tr>
<tr><td>1回10mg1日2回</td><td>1回10mg1日1回</td></tr>
<tr><td>1回10mg1日1回</td><td>併用しないこと。</td></tr>
</table>
</td><td>PMDAによる審査等を踏まえ、強いCYP3A阻害剤併用時の用量調節基準について、併用終了後の再増量に関する記載を削除し、用量調節前の投与量が10mgQDの記載を変更した。</td></tr>
</table>

1.8.1.3　使用上の注意（案）及びその設定根拠

1.8.1.3.1　警告

1.警告（案）	設定根拠
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。	本剤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必要があることから設定した。 また、治療に際しては、本剤の有効性及び危険性を患者又はその家族に対し適切な情報を提供することが重要であるため、設定した。

1.8.1.3.2　禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.禁忌（次の患者には投与しないこと）（案）	設定根拠
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	安全性に関する一般的な注意事項として設定した。

1.8.1.3.3　重要な基本的注意

8.重要な基本的注意（案）	設定根拠
8.1 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［7.2、11.1.2 参照］	国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験（試験 21607）のグループ D、E 及び F において、肝機能検査値の増加を含む肝機能障害に関連する事象が報告され、本剤との因果関係が否定できない重篤な肝機能異常が複数例認められていることから、本項を設定し注意喚起することとした。
8.2 間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部画像検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。また、患者に対して、初期症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう説明すること。［7.2、11.1.3 参照］	国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験（試験 21607）のグループ D、E 及び F において、本剤との因果関係が否定できない間質性肺疾患（ILD）に関連する事象の発現は認められなかったものの、グループ A（EGFR 変異のある非小細胞肺癌患者）において 1 例の重篤な ILD（グレード 3、本剤との因果関係を否定できない）が報告されている。ILD は HER2 に対する阻害作用を有する既承認のチロシンキナーゼ阻害薬に報告されている既知のリスクであること等を考慮し、本項を設定し注意喚起することとした。

8.重要な基本的注意（案）	設定根拠
8.3 左室駆出率（LVEF）低下があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は適宜心機能検査（心エコー等）を行い、患者の状態（LVEF の変動を含む）を十分に観察すること。［9.1.1 参照］	国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験（試験 21607）のグループ D、E 及び F において、本剤との因果関係が否定できない心機能障害に関連する事象が認められており、またグループ G（活動性脳転移のある非小細胞肺癌患者）において 1 例の重篤な左室機能不全（グレード 3、本剤との因果関係を否定できない）が報告されている。心機能障害は HER2 に対する阻害作用を有する既承認のチロシンキナーゼ阻害薬に報告されている既知のリスクであること等を考慮し、本項を設定し注意喚起することとした。

1.8.1.3.4　特定の背景を有する患者に関する注意

9.特定の背景を有する患者に関する注意（案）	設定根拠
9.1 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1 左室駆出率（LVEF）が低下している患者 LVEF 低下を悪化させるおそれがある。［8.3 参照］	心機能障害は HER2 に対する阻害作用を有する既承認のチロシンキナーゼ阻害薬に報告されている既知のリスクであること等を考慮し、LVEF 低下の合併症又は既往歴を有する患者に対し、本項を設定し注意喚起することとした。
9.3 肝機能障害患者 9.3.1 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）を有する患者 本剤は主に肝臓で代謝されるため、血漿中濃度が上昇する可能性がある。なお、重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。	本剤は主に肝臓で代謝されるため、血漿中濃度が上昇する可能性があること、また重度の肝機能障害患者での使用経験はなく、安全性は確立していないことから設定した。
9.4 生殖能を有する者 9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 1 週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。［9.5 参照］ 9.4.2 男性には、本剤投与中及び最終投与後 1 週間においてバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性について説明すること。［9.5 参照］	令和 5 年 2 月に発出された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及び関連 Q&A 等に基づき、男性患者及び女性患者に本剤を投与する場合の避妊の必要性について、注意事項を設定した。 また、抗悪性腫瘍薬の生殖発生毒性試験及びラベリングに関する米国ガイダンスを参考に、本剤投与後の血漿中濃度の半減期に基づき、推奨される投与終了後の避妊期間を設定した。
9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される	本剤の作用機序及び動物実験の結果から、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に本剤が投与された場合、胎児に有害な影響

9.特定の背景を有する患者に関する注意（案）	設定根拠
場合にのみ投与すること。動物において、HER2又はEGFRのシグナル伝達の欠損は、胚・胎児発育障害、胚致死及び出生後死亡に至ることが示されている。胚・胎児発生試験（妊娠ラット）において、臨床曝露量未満に相当する用量で、胎児体重の減少及び子宮重量の減少が認められている。［9.4.1、9.4.2参照］	を及ぼす可能性があるため、妊婦に対する注意事項を設定した。
9.6 授乳婦 授乳しないことが望ましい。ヒトでの乳汁移行に関するデータはないが、動物実験（ラット）で本剤又はその代謝物が乳汁中に移行するとの報告がある。乳児が乳汁を介して摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。	動物実験でセバベルチニブ又はその代謝物が乳汁中に移行するとの報告があり、哺乳中の児へ有害作用を及ぼすリスクは否定できないことから、授乳は推奨できないため設定した。
9.7 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。	小児等に対する使用経験はないため設定した。

1.8.1.3.5　相互作用

10.相互作用（案）	設定根拠
10.相互作用 本剤は、主にCYP3A4によって代謝される。また、本剤はCYP1A1、CYP2C8、CYP3A、P-糖タンパク（P-gp）、MATE1及びMATE2-Kの阻害作用を示す。［16.4参照］ 10.2 併用注意（併用に注意すること）	臨床薬理試験成績に基づき設定した。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強いCYP3A阻害剤 イトラコナゾール、クラリスロマイシン、コビシスタット含有製剤、リトナビル含有製剤等 グレープフルーツ含有食品 ［7.3、16.7.1参照］	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。やむを得ず併用する場合には、本剤を減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副	これらの薬剤がCYP3Aを阻害することにより、本剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。

10.相互作用（案）			設定根拠
	作用の発現に十分注意すること。		
中程度のCYP3A阻害剤 エリスロマイシン、ベラパミル、アプレピタント等	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、併用する場合は患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤がCYP3Aを阻害することにより、本剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。	
強い又は中程度のCYP3A誘導剤 カルバマゼピン、フェニトイン、リファンピシン、ボセンタン等 セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 ［16.7.2参照］	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、CYP3A誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤がCYP3Aを誘導することにより、本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。	
CYP3Aの基質となる薬剤 シクロスポリン、キニジン、タクロリムス等 ［16.7.3参照］	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、併用する場合は患者の状態を慎重に観察すること。	本剤がCYP3Aを阻害することにより、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。	
CYP1A1の基質となる薬剤 リオシグアト、グラニセトロン等 ［16.7.5参照］	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、併用する場合は患者の状態を慎重に観察すること。	本剤がCYP1A1を阻害することにより、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。	
CYP2C8の基質となる薬剤 レパグリニド、ピオグリタゾン、モンテルカスト等 ［16.7.5 参照］	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、併用する場合は患者の状態を慎重に観察すること。	本剤がCYP2C8を阻害することにより、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。	

10.相互作用（案）			設定根拠
治療域の狭いP-gpの基質となる薬剤 ジゴキシン等 ［16.7.4参照］	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、併用する場合は患者の状態を慎重に観察すること。	本剤がP-gpを阻害することにより、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。	
MATE1及びMATE2-Kの基質となる薬剤 メトホルミン、シスプラチン等 ［16.7.5参照］	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、併用する場合は患者の状態を慎重に観察すること。	本剤がMATE1及びMATE2-Kを阻害することにより、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。	

1.8.1.3.6　副作用

11.副作用（案）	設定根拠
11.副作用 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 11.1重大な副作用 11.1.1重度の下痢（13.9%） 脱水及び電解質失調を来すおそれがある。下痢の兆候又は排便回数の増加がみられた場合は、止瀉薬（ロペラミド等）の投与、補液等の適切な処置を行うとともに、本剤の休薬、減量又は中止を考慮すること。 11.1.2肝機能障害（25.4%） ［7.2、8.1参照］ 11.1.3間質性肺疾患（頻度不明） ［7.2、8.2 参照］	国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験（試験21607）のグループD、E及びFにおいて、特に注意を要する事象を記載した。 発現頻度は、試験21607のグループD、E及びFを統合した209例（D：81例、E：55例、F：73例）のうち、Drug-related TEAE（副作用）として報告された例数を基に算出した。 「重度の下痢」の発現頻度は、CTCAEグレードの3及び4として報告された例数を用いて算出した〔13.9%（29/209例）〕。 なお、11.2項の「下痢」の発現頻度については、CTCAEグレードの1及び2として報告された例数を用いて算出した〔72.7%（152/209例）〕。 「肝機能障害」の発現頻度は、肝機能障害に関連する以下の事象の統合頻度を用いて算出した〔25.4%（53/209例）〕。 アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、抱合ビリルビン増加、血中ビリルビン増加、血中非抱合ビリルビン増加、γ－グルタミルトランスフェラー

<table>
<tr><th>11.副作用（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td></td><td>ゼ増加、肝細胞融解、肝不全、肝機能異常
「間質性肺疾患」は、MedDRA SMQ の「間質性肺疾患（狭域）」に含まれる関連事象のうち、Drug-related TEAE（副作用）は認められなかったため、頻度不明とした。</td></tr>
<tr><td>11.2 その他の副作用
<table><tr><th></th><th>20%以上</th><th>10～20%未満</th><th>10%未満</th></tr><tr><td>胃腸障害</td><td>下痢(72.7%)、口内炎(34.0%)</td><td>悪心、嘔吐</td><td>腹痛</td></tr><tr><td>皮膚および皮下組織障害</td><td>発疹(67.0%)、爪囲炎(30.6%)</td><td>皮膚乾燥、そう痒症</td><td>脱毛症、手掌・足底発赤知覚不全症候群</td></tr><tr><td>代謝および栄養障害</td><td>低カリウム血症(20.6%)</td><td>食欲減退</td><td>低マグネシウム血症、高トリグリセリド血症、低リン血症、低アルブミン血症、低カルシウム血症、高血糖、低ナトリウム血症</td></tr><tr><td>臨床検査</td><td></td><td>リパーゼ増加、アミラーゼ増加、体重減少</td><td>血中クレアチニン増加、ALP 増加、血中尿素増加、糸球体濾過率減少</td></tr><tr><td>血液およびリンパ系障害</td><td></td><td>貧血</td><td>リンパ球減少、白血球減少、血小板減少、好中球減少</td></tr><tr><td>一般・全身障害および投与部位の状態</td><td></td><td></td><td>疲労</td></tr><tr><td>心臓障害</td><td></td><td></td><td>心電図 QT 延長、頻</td></tr></table></td><td>国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験（試験 21607）のグループ D、E 及び F において報告された副作用のうち、本剤の CCDS に記載されている事象について、その発現頻度に基づき記載した（「下痢」の発現頻度については、11.1 項参照）。
なお、CCDS では「不整脈」及び「眼毒性」が複数の関連事象を包括する用語として記載されているが、11.2 項では、それらに該当する事象のうち 3 例（1.4%）以上報告された事象を、「心臓障害」欄及び「眼障害」欄にそれぞれ具体的に記載した。
また、腎機能障害に関連する事象については、MedDRA SMQ「急性腎不全（広域）」に含まれる事象のうち、3 例（1.4%）以上報告された事象を、「臨床検査」欄（血中クレアチニン増加、血中尿素増加、糸球体濾過率減少）及び「腎および尿路障害」欄（蛋白尿）に記載した。なお、これらのうち CCDS に記載されている事象は「血中クレアチニン増加」のみであり、その他の事象は CCDS には記載されていない。
以下の副作用については同類事象も統合した発現頻度を用いた。
・口内炎：口内炎、口唇炎、口腔内潰瘍形成、粘膜の炎症
・腹痛：腹痛、上腹部痛
・発疹：発疹、ざ瘡、痘瘡状ざ瘡、ざ瘡様皮膚炎、湿疹、紅斑、毛包炎、紅斑性皮疹、斑状丘疹状皮疹、そう痒性皮疹、皮膚剥脱
・爪囲炎：爪囲炎、爪の障害、爪甲剥離症
・皮膚乾燥：皮膚乾燥、乾皮症
・リンパ球減少：リンパ球数減少、リンパ球減少症
・白血球減少：白血球数減少、白血球減少症</td></tr>
</table>

11.副作用（案）	設定根拠
<table><tr><td></td><td></td><td></td><td>脈、上室性期外収縮</td></tr><tr><td>眼障害</td><td></td><td></td><td>ドライアイ、結膜炎、眼球乾燥症</td></tr><tr><td>腎および尿路障害</td><td></td><td></td><td>蛋白尿</td></tr></table>	・血中ビリルビン増加：血中ビリルビン増加、抱合ビリルビン増加、血中非抱合ビリルビン増加 ・疲労：疲労、無力症・頻脈：頻脈、洞性頻脈 ・蛋白尿：蛋白尿、アルブミン尿、尿中蛋白陽性

1.8.1.3.7　適用上の注意

14.適用上の注意（案）	設定根拠
14.1 薬剤交付時の注意 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。	一般の PTP 包装製剤と同様の注意事項を記載した。

表 1.8.1- 1 国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験（試験 21607）のグループ D、E 及び F において報告された副作用（2025 年 3 月 28 日データカットオフ）

System organ class (SOC)/ Preferred term (PT) / MedDRA Version 27.1	System organ class (SOC)/ Preferred term (PT) / MedDRA Version 27.1	D - 20mg BID N=81 (100%)	E - 20mg BID N=55 (100%)	F - 20mg BID N=73 (100%)	Total: D - 20mg BID, E - 20mg BID, F - 20mg BID N=209 (100%)
Number of subjects (%) with at least one drug related adverse event		78 (96.3%)	55 (100.0%)	71 (97.3%)	204 (97.6%)
Blood and lymphatic system disorders		17 (21.0%)	10 (18.2%)	17 (23.3%)	44 (21.1%)
Anaemia	貧血	13 (16.0%)	7 (12.7%)	15 (20.5%)	35 (16.7%)
Leukocytosis	白血球増加症	2 (2.5%)	0	0	2 (1.0%)
Leukopenia	白血球減少症	1 (1.2%)	1 (1.8%)	1 (1.4%)	3 (1.4%)
Lymphopenia	リンパ球減少症	0	2 (3.6%)	1 (1.4%)	3 (1.4%)
Myelosuppression	骨髄抑制	1 (1.2%)	0	0	1 (0.5%)
Neutropenia	好中球減少症	0	1 (1.8%)	0	1 (0.5%)
Retroperitoneal lymphadenopathy	後腹膜リンパ節腫脹	1 (1.2%)	0	0	1 (0.5%)
Thrombocytopenia	血小板減少症	1 (1.2%)	1 (1.8%)	0	2 (1.0%)
Cardiac disorders		5 (6.2%)	2 (3.6%)	4 (5.5%)	11 (5.3%)
Aortic valve calcification	大動脈弁石灰化	1 (1.2%)	0	0	1 (0.5%)
Arrhythmia	不整脈	1 (1.2%)	0	0	1 (0.5%)
Atrial tachycardia	心房頻脈	0	0	1 (1.4%)	1 (0.5%)
Atrioventricular block complete	完全房室ブロック	1 (1.2%)	0	0	1 (0.5%)
Bradycardia	徐脈	1 (1.2%)	0	0	1 (0.5%)
Cardiac septal hypertrophy	心中隔肥大	1 (1.2%)	0	0	1 (0.5%)
Cardio-respiratory arrest	心肺停止	0	0	1 (1.4%)	1 (0.5%)
Pericardial effusion	心嚢液貯留	1 (1.2%)	0	0	1 (0.5%)
Sinus arrhythmia	洞性不整脈	0	1 (1.8%)	0	1 (0.5%)
Sinus tachycardia	洞性頻脈	1 (1.2%)	1 (1.8%)	0	2 (1.0%)
Supraventricular extrasystoles	上室性期外収縮	2 (2.5%)	0	1 (1.4%)	3 (1.4%)
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	1 (1.2%)	0	1 (1.4%)	2 (1.0%)
Tachycardia	頻脈	1 (1.2%)	0	1 (1.4%)	2 (1.0%)
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	0	0	1 (1.4%)	1 (0.5%)
Endocrine disorders		1 (1.2%)	0	0	1 (0.5%)
Adrenal insufficiency	副腎機能不全	1 (1.2%)	0	0	1 (0.5%)
Eye disorders		9 (11.1%)	6 (10.9%)	4 (5.5%)	19 (9.1%)
Corneal epithelial microcysts	角膜上皮小嚢胞	1 (1.2%)	0	0	1 (0.5%)
Dry eye	ドライアイ	3 (3.7%)	4 (7.3%)	3 (4.1%)	10 (4.8%)
Eye discharge	眼脂	1 (1.2%)	0	0	1 (0.5%)
Eye disorder	眼の障害	1 (1.2%)	0	0	1 (0.5%)
Eye pain	眼痛	1 (1.2%)	0	0	1 (0.5%)
Lacrimation increased	流涙増加	0	1 (1.8%)	0	1 (0.5%)
Meibomian gland dysfunction	マイボーム腺機能不全	1 (1.2%)	0	0	1 (0.5%)
Myopia	近視	1 (1.2%)	0	0	1 (0.5%)
Ocular hyperaemia	眼充血	0	0	1 (1.4%)	1 (0.5%)
Ocular toxicity	眼毒性	1 (1.2%)	0	0	1 (0.5%)
Vision blurred	霧視	0	0	1 (1.4%)	1 (0.5%)
Visual acuity reduced	視力低下	1 (1.2%)	0	0	1 (0.5%)

System organ class (SOC)/ Preferred term (PT) / MedDRA Version 27.1	System organ class (SOC)/ Preferred term (PT) / MedDRA Version 27.1	D - 20mg BID N=81 (100%)	E - 20mg BID N=55 (100%)	F - 20mg BID N=73 (100%)	Total: D - 20mg BID, E - 20mg BID, F - 20mg BID N=209 (100%)
Xerophthalmia	眼球乾燥症	2 (2.5%)	1 (1.8%)	1 (1.4%)	4 (1.9%)
Gastrointestinal disorders		74 (91.4%)	51 (92.7%)	65 (89.0%)	190 (90.9%)
Abdominal discomfort	腹部不快感	0	1 (1.8%)	2 (2.7%)	3 (1.4%)
Abdominal distension	腹部膨満	2 (2.5%)	1 (1.8%)	3 (4.1%)	6 (2.9%)
Abdominal pain	腹痛	4 (4.9%)	1 (1.8%)	1 (1.4%)	6 (2.9%)
Abdominal pain upper	上腹部痛	3 (3.7%)	3 (5.5%)	3 (4.1%)	9 (4.3%)
Angular cheilitis	口角口唇炎	0	1 (1.8%)	1 (1.4%)	2 (1.0%)
Aphthous ulcer	アフタ性潰瘍	0	0	1 (1.4%)	1 (0.5%)
Cheilitis	口唇炎	3 (3.7%)	0	0	3 (1.4%)
Chronic gastritis	慢性胃炎	0	0	1 (1.4%)	1 (0.5%)
Constipation	便秘	1 (1.2%)	0	0	1 (0.5%)
Diarrhoea	下痢	70 (86.4%)	50 (90.9%)	61 (83.6%)	181 (86.6%)
Dry mouth	口内乾燥	4 (4.9%)	2 (3.6%)	2 (2.7%)	8 (3.8%)
Duodenitis	十二指腸炎	1 (1.2%)	0	0	1 (0.5%)
Dyspepsia	消化不良	2 (2.5%)	1 (1.8%)	0	3 (1.4%)
Dysphagia	嚥下障害	0	0	1 (1.4%)	1 (0.5%)
Epigastric discomfort	心窩部不快感	1 (1.2%)	0	0	1 (0.5%)
Gastritis	胃炎	2 (2.5%)	0	0	2 (1.0%)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	0	2 (3.6%)	2 (2.7%)	4 (1.9%)
Ileus	イレウス	0	0	1 (1.4%)	1 (0.5%)
Lip dry	口唇乾燥	0	0	1 (1.4%)	1 (0.5%)
Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成	5 (6.2%)	3 (5.5%)	12 (16.4%)	20 (9.6%)
Nausea	悪心	15 (18.5%)	12 (21.8%)	8 (11.0%)	35 (16.7%)
Oral pain	口腔内痛	1 (1.2%)	0	0	1 (0.5%)
Rectal haemorrhage	直腸出血	0	1 (1.8%)	0	1 (0.5%)
Stomatitis	口内炎	15 (18.5%)	6 (10.9%)	19 (26.0%)	40 (19.1%)
Vomiting	嘔吐	13 (16.0%)	5 (9.1%)	13 (17.8%)	31 (14.8%)
General disorders and administration site conditions		17 (21.0%)	9 (16.4%)	11 (15.1%)	37 (17.7%)
Asthenia	無力症	2 (2.5%)	1 (1.8%)	4 (5.5%)	7 (3.3%)
Chest pain	胸痛	0	0	1 (1.4%)	1 (0.5%)
Fatigue	疲労	4 (4.9%)	4 (7.3%)	2 (2.7%)	10 (4.8%)
Malaise	倦怠感	2 (2.5%)	0	0	2 (1.0%)
Mucosal inflammation	粘膜の炎症	4 (4.9%)	3 (5.5%)	2 (2.7%)	9 (4.3%)
Oedema	浮腫	1 (1.2%)	0	0	1 (0.5%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	4 (4.9%)	1 (1.8%)	2 (2.7%)	7 (3.3%)
Performance status decreased	活動状態低下	1 (1.2%)	0	0	1 (0.5%)
Pyrexia	発熱	2 (2.5%)	0	1 (1.4%)	3 (1.4%)
Xerosis	乾燥症	1 (1.2%)	2 (3.6%)	0	3 (1.4%)
Hepatobiliary disorders		3 (3.7%)	0	2 (2.7%)	5 (2.4%)
Hepatic cytolysis	肝細胞融解	1 (1.2%)	0	0	1 (0.5%)
Hepatic failure	肝不全	0	0	1 (1.4%)	1 (0.5%)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	2 (2.5%)	0	1 (1.4%)	3 (1.4%)
Infections and infestations		29 (35.8%)	19 (34.5%)	29 (39.7%)	77 (36.8%)
Bronchitis	気管支炎	1 (1.2%)	0	0	1 (0.5%)
Cellulitis	蜂巣炎	1 (1.2%)	0	0	1 (0.5%)
Conjunctivitis	結膜炎	0	2 (3.6%)	4 (5.5%)	6 (2.9%)
Conjunctivitis viral	ウイルス性結膜炎	1 (1.2%)	0	0	1 (0.5%)
Folliculitis	毛包炎	4 (4.9%)	0	2 (2.7%)	6 (2.9%)

System organ class (SOC)/ Preferred term (PT) / MedDRA Version 27.1	System organ class (SOC)/ Preferred term (PT) / MedDRA Version 27.1	D - 20mg BID N=81 (100%)	E - 20mg BID N=55 (100%)	F - 20mg BID N=73 (100%)	Total: D - 20mg BID, E - 20mg BID, F - 20mg BID N=209 (100%)
Genital infection	性器感染	1 (1.2%)	0	0	1 (0.5%)
Nasal vestibulitis	鼻前庭炎	0	0	1 (1.4%)	1 (0.5%)
Onychomycosis	爪真菌症	0	0	1 (1.4%)	1 (0.5%)
Paronychia	爪囲炎	22 (27.2%)	16 (29.1%)	15 (20.5%)	53 (25.4%)
Pneumonia	肺炎	1 (1.2%)	1 (1.8%)	2 (2.7%)	4 (1.9%)
Rash pustular	膿疱性皮疹	1 (1.2%)	1 (1.8%)	0	2 (1.0%)
Skin infection	皮膚感染	2 (2.5%)	1 (1.8%)	0	3 (1.4%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0	0	2 (2.7%)	2 (1.0%)
Urethritis	尿道炎	0	0	1 (1.4%)	1 (0.5%)
Urinary tract infection	尿路感染	3 (3.7%)	1 (1.8%)	3 (4.1%)	7 (3.3%)
Injury, poisoning and procedural complications		1 (1.2%)	0	0	1 (0.5%)
Foreign body in throat	咽頭異物	1 (1.2%)	0	0	1 (0.5%)
Investigations		41 (50.6%)	27 (49.1%)	36 (49.3%)	104 (49.8%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	13 (16.0%)	6 (10.9%)	11 (15.1%)	30 (14.4%)
Amylase increased	アミラーゼ増加	12 (14.8%)	11 (20.0%)	8 (11.0%)	31 (14.8%)
Angiogram cerebral abnormal	脳血管造影異常	0	1 (1.8%)	0	1 (0.5%)
Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	1 (1.2%)	0	0	1 (0.5%)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	14 (17.3%)	6 (10.9%)	10 (13.7%)	30 (14.4%)
Bilirubin conjugated increased	抱合ビリルビン増加	1 (1.2%)	2 (3.6%)	0	3 (1.4%)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	2 (2.5%)	1 (1.8%)	4 (5.5%)	7 (3.3%)
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	3 (3.7%)	4 (7.3%)	6 (8.2%)	13 (6.2%)
Blood bilirubin unconjugated increased	血中非抱合ビリルビン増加	0	0	1 (1.4%)	1 (0.5%)
Blood cholesterol increased	血中コレステロール増加	0	0	1 (1.4%)	1 (0.5%)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (2.5%)	1 (1.8%)	2 (2.7%)	5 (2.4%)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	9 (11.1%)	2 (3.6%)	8 (11.0%)	19 (9.1%)
Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	2 (2.5%)	2 (3.6%)	3 (4.1%)	7 (3.3%)
Blood magnesium decreased	血中マグネシウム減少	0	1 (1.8%)	0	1 (0.5%)
Blood thyroid stimulating hormone increased	血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (1.2%)	0	0	1 (0.5%)
Blood urea increased	血中尿素増加	0	0	3 (4.1%)	3 (1.4%)
Blood urine	尿中血	1 (1.2%)	0	0	1 (0.5%)
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	0	0	1 (1.4%)	1 (0.5%)

System organ class (SOC)/ Preferred term (PT) / MedDRA Version 27.1	System organ class (SOC)/ Preferred term (PT) / MedDRA Version 27.1	D - 20mg BID N=81 (100%)	E - 20mg BID N=55 (100%)	F - 20mg BID N=73 (100%)	Total: D - 20mg BID, E - 20mg BID, F - 20mg BID N=209 (100%)
Electrocardiogram QT prolonged	心電図ＱＴ延長	2 (2.5%)	2 (3.6%)	2 (2.7%)	6 (2.9%)
Electrocardiogram T wave abnormal	心電図異常Ｔ波	0	0	1 (1.4%)	1 (0.5%)
Electrocardiogram T wave inversion	心電図Ｔ波逆転	1 (1.2%)	0	1 (1.4%)	2 (1.0%)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.2%)	3 (5.5%)	0	4 (1.9%)
Glomerular filtration rate decreased	糸球体濾過率減少	0	0	3 (4.1%)	3 (1.4%)
Lipase increased	リパーゼ増加	10 (12.3%)	11 (20.0%)	12 (16.4%)	33 (15.8%)
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	2 (2.5%)	2 (3.6%)	0	4 (1.9%)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	2 (2.5%)	1 (1.8%)	1 (1.4%)	4 (1.9%)
Occult blood	便潜血	0	0	1 (1.4%)	1 (0.5%)
Platelet count decreased	血小板数減少	0	3 (5.5%)	2 (2.7%)	5 (2.4%)
Platelet count increased	血小板数増加	0	0	1 (1.4%)	1 (0.5%)
Protein urine present	尿中蛋白陽性	0	1 (1.8%)	0	1 (0.5%)
Urinary occult blood positive	尿潜血陽性	1 (1.2%)	0	0	1 (0.5%)
Urine ketone body present	尿中ケトン体陽性	0	0	2 (2.7%)	2 (1.0%)
Weight decreased	体重減少	14 (17.3%)	6 (10.9%)	7 (9.6%)	27 (12.9%)
Weight increased	体重増加	1 (1.2%)	0	1 (1.4%)	2 (1.0%)
White blood cell count decreased	白血球数減少	1 (1.2%)	3 (5.5%)	0	4 (1.9%)
White blood cells urine	尿中白血球	1 (1.2%)	1 (1.8%)	0	2 (1.0%)
White blood cells urine positive	尿中白血球陽性	0	1 (1.8%)	0	1 (0.5%)
Metabolism and nutrition disorders		30 (37.0%)	26 (47.3%)	30 (41.1%)	86 (41.1%)
Decreased appetite	食欲減退	12 (14.8%)	11 (20.0%)	8 (11.0%)	31 (14.8%)
Dehydration	脱水	0	1 (1.8%)	0	1 (0.5%)
Electrolyte imbalance	電解質失調	0	0	1 (1.4%)	1 (0.5%)
Hypercalcaemia	高カルシウム血症	1 (1.2%)	0	0	1 (0.5%)
Hyperchloraemia	高クロール血症	1 (1.2%)	0	0	1 (0.5%)
Hypercholesterolaemia	高コレステロール血症	1 (1.2%)	0	5 (6.8%)	6 (2.9%)
Hyperglycaemia	高血糖	3 (3.7%)	0	4 (5.5%)	7 (3.3%)
Hyperlipidaemia	高脂血症	1 (1.2%)	0	0	1 (0.5%)
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	4 (4.9%)	1 (1.8%)	7 (9.6%)	12 (5.7%)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	1 (1.2%)	0	3 (4.1%)	4 (1.9%)
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	1 (1.2%)	2 (3.6%)	5 (6.8%)	8 (3.8%)
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	1 (1.2%)	1 (1.8%)	5 (6.8%)	7 (3.3%)
Hypokalaemia	低カリウム血症	14 (17.3%)	16 (29.1%)	13 (17.8%)	43 (20.6%)
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	4 (4.9%)	5 (9.1%)	4 (5.5%)	13 (6.2%)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	2 (2.5%)	1 (1.8%)	2 (2.7%)	5 (2.4%)
Hypophosphataemia	低リン血症	2 (2.5%)	2 (3.6%)	5 (6.8%)	9 (4.3%)
Zinc deficiency	亜鉛欠乏	1 (1.2%)	0	0	1 (0.5%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders		6 (7.4%)	5 (9.1%)	2 (2.7%)	13 (6.2%)

System organ class (SOC)/ Preferred term (PT) / MedDRA Version 27.1	System organ class (SOC)/ Preferred term (PT) / MedDRA Version 27.1	D - 20mg BID N=81 (100%)	E - 20mg BID N=55 (100%)	F - 20mg BID N=73 (100%)	Total: D - 20mg BID, E - 20mg BID, F - 20mg BID N=209 (100%)
Arthralgia	関節痛	1 (1.2%)	0	0	1 (0.5%)
Back pain	背部痛	1 (1.2%)	0	0	1 (0.5%)
Gouty arthritis	痛風性関節炎	1 (1.2%)	0	0	1 (0.5%)
Joint swelling	関節腫脹	0	1 (1.8%)	0	1 (0.5%)
Muscle spasms	筋痙縮	5 (6.2%)	3 (5.5%)	2 (2.7%)	10 (4.8%)
Muscular weakness	筋力低下	0	1 (1.8%)	0	1 (0.5%)
Pain in extremity	四肢痛	0	1 (1.8%)	0	1 (0.5%)
Nervous system disorders		7 (8.6%)	8 (14.5%)	6 (8.2%)	21 (10.0%)
Dizziness	浮動性めまい	1 (1.2%)	0	1 (1.4%)	2 (1.0%)
Dysgeusia	味覚不全	3 (3.7%)	5 (9.1%)	5 (6.8%)	13 (6.2%)
Extrapyramidal disorder	錐体外路障害	1 (1.2%)	0	0	1 (0.5%)
Headache	頭痛	0	1 (1.8%)	0	1 (0.5%)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0	1 (1.8%)	0	1 (0.5%)
Neurotoxicity	神経毒性	1 (1.2%)	0	0	1 (0.5%)
Paraesthesia	錯感覚	1 (1.2%)	1 (1.8%)	0	2 (1.0%)
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	1 (1.2%)	0	0	1 (0.5%)
Taste disorder	味覚障害	1 (1.2%)	0	0	1 (0.5%)
Psychiatric disorders		0	0	2 (2.7%)	2 (1.0%)
Insomnia	不眠症	0	0	2 (2.7%)	2 (1.0%)
Renal and urinary disorders		8 (9.9%)	5 (9.1%)	8 (11.0%)	21 (10.0%)
Albuminuria	アルブミン尿	0	0	1 (1.4%)	1 (0.5%)
Azotaemia	高窒素血症	0	0	1 (1.4%)	1 (0.5%)
Haematuria	血尿	3 (3.7%)	3 (5.5%)	3 (4.1%)	9 (4.3%)
Leukocyturia	白血球尿	4 (4.9%)	2 (3.6%)	1 (1.4%)	7 (3.3%)
Nephropathy toxic	中毒性腎症	0	0	1 (1.4%)	1 (0.5%)
Proteinuria	蛋白尿	2 (2.5%)	1 (1.8%)	1 (1.4%)	4 (1.9%)
Renal failure	腎不全	1 (1.2%)	0	1 (1.4%)	2 (1.0%)
Reproductive system and breast disorders		0	0	2 (2.7%)	2 (1.0%)
Benign prostatic hyperplasia	良性前立腺肥大症	0	0	1 (1.4%)	1 (0.5%)
Vulvovaginal pruritus	外陰腟そう痒症	0	0	1 (1.4%)	1 (0.5%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		9 (11.1%)	9 (16.4%)	4 (5.5%)	22 (10.5%)
Cough	咳嗽	0	0	1 (1.4%)	1 (0.5%)
Dysphonia	発声障害	0	1 (1.8%)	0	1 (0.5%)
Dyspnoea	呼吸困難	1 (1.2%)	1 (1.8%)	0	2 (1.0%)
Epistaxis	鼻出血	2 (2.5%)	1 (1.8%)	2 (2.7%)	5 (2.4%)
Hiccups	しゃっくり	1 (1.2%)	0	0	1 (0.5%)
Laryngeal inflammation	喉頭の炎症	0	1 (1.8%)	0	1 (0.5%)
Nasal dryness	鼻乾燥	3 (3.7%)	5 (9.1%)	1 (1.4%)	9 (4.3%)
Nasal inflammation	鼻の炎症	1 (1.2%)	1 (1.8%)	0	2 (1.0%)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1 (1.2%)	0	0	1 (0.5%)
Rhinorrhoea	鼻漏	3 (3.7%)	0	0	3 (1.4%)
Skin and subcutaneous tissue disorders		67 (82.7%)	43 (78.2%)	54 (74.0%)	164 (78.5%)
Acne	ざ瘡	2 (2.5%)	1 (1.8%)	1 (1.4%)	4 (1.9%)
Acne varioliformis	痘瘡状ざ瘡	1 (1.2%)	0	0	1 (0.5%)
Alopecia	脱毛症	4 (4.9%)	0	6 (8.2%)	10 (4.8%)
Dermatitis	皮膚炎	0	1 (1.8%)	1 (1.4%)	2 (1.0%)
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	11 (13.6%)	6 (10.9%)	3 (4.1%)	20 (9.6%)

System organ class (SOC)/ Preferred term (PT) / MedDRA Version 27.1	System organ class (SOC)/ Preferred term (PT) / MedDRA Version 27.1	D - 20mg BID N=81 (100%)	E - 20mg BID N=55 (100%)	F - 20mg BID N=73 (100%)	Total: D - 20mg BID, E - 20mg BID, F - 20mg BID N=209 (100%)
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	0	0	1 (1.4%)	1 (0.5%)
Drug eruption	薬疹	0	0	1 (1.4%)	1 (0.5%)
Dry skin	皮膚乾燥	14 (17.3%)	8 (14.5%)	7 (9.6%)	29 (13.9%)
Eczema	湿疹	3 (3.7%)	2 (3.6%)	1 (1.4%)	6 (2.9%)
Erythema	紅斑	0	1 (1.8%)	2 (2.7%)	3 (1.4%)
Hand dermatitis	手皮膚炎	0	1 (1.8%)	0	1 (0.5%)
Hirsutism	男性型多毛症	0	1 (1.8%)	0	1 (0.5%)
Hyperkeratosis	過角化	0	1 (1.8%)	0	1 (0.5%)
Nail disorder	爪の障害	4 (4.9%)	4 (7.3%)	1 (1.4%)	9 (4.3%)
Onychoclasis	爪破損	1 (1.2%)	1 (1.8%)	1 (1.4%)	3 (1.4%)
Onycholysis	爪甲剥離症	2 (2.5%)	0	0	2 (1.0%)
Onychomadesis	爪甲脱落症	0	1 (1.8%)	0	1 (0.5%)
Pain of skin	皮膚疼痛	1 (1.2%)	0	0	1 (0.5%)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	5 (6.2%)	1 (1.8%)	2 (2.7%)	8 (3.8%)
Pruritus	そう痒症	16 (19.8%)	5 (9.1%)	9 (12.3%)	30 (14.4%)
Rash	発疹	41 (50.6%)	26 (47.3%)	35 (47.9%)	102 (48.8%)
Rash erythematous	紅斑性皮疹	1 (1.2%)	0	0	1 (0.5%)
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	3 (3.7%)	2 (3.6%)	4 (5.5%)	9 (4.3%)
Rash papular	丘疹性皮疹	0	0	1 (1.4%)	1 (0.5%)
Rash pruritic	そう痒性皮疹	0	1 (1.8%)	0	1 (0.5%)
Skin atrophy	皮膚萎縮	1 (1.2%)	0	0	1 (0.5%)
Skin exfoliation	皮膚剥脱	2 (2.5%)	0	2 (2.7%)	4 (1.9%)
Skin fissures	皮膚亀裂	1 (1.2%)	1 (1.8%)	1 (1.4%)	3 (1.4%)
Skin ulcer	皮膚潰瘍	0	0	1 (1.4%)	1 (0.5%)
Xeroderma	乾皮症	2 (2.5%)	0	1 (1.4%)	3 (1.4%)
Vascular disorders		1 (1.2%)	2 (3.6%)	4 (5.5%)	7 (3.3%)
Aortic dilatation	大動脈拡張	1 (1.2%)	0	0	1 (0.5%)
Hot flush	ほてり	0	1 (1.8%)	0	1 (0.5%)
Hypertension	高血圧	0	1 (1.8%)	3 (4.1%)	4 (1.9%)
Thrombosis	血栓症	0	0	1 (1.4%)	1 (0.5%)

1.9　一般的名称に係る文書

(1) 一般的名称（JAN）

2024 年 11 月開催の医薬品名称専門協議において表 1.9- 1 のとおりに決定され、2025 年 4 月 28 日付医薬薬審発 0428 第 1 号により通知された。

表 1.9- 1　JAN 及び化学名

JAN	［日本名］セバベルチニブ水和物 ［英　名］Sevabertinib Hydrate
化学名	［日本名］ 3-(3-クロロ-2-メトキシアニリノ)-2-{3-[(2*S*)-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-4*H*-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-[(2*S*)-1,4-dioxan-2-ylmethoxy]pyridin-4-yl}-1,5,6,7-tetrahydro-4*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridin-4-one hydrate

(2) 国際一般名称（INN）

INN を表 1.9- 2 に示した。
〔Recommended INN: List 93, WHO Drug Information 2025:39(1)〕

表 1.9- 2　INN 及び化学名

INN	sevabertinib
化学名	(7^{2}*S*)-1^{3}-chloro-1^{2}-methoxy-3^{1},3^{5},3^{6},3^{7}-tetrahydro-3^{4}*H*-5-oxa-2-aza-3(3,2)-pyrrolo[3,2-c]pyridina-4(4,3)-pyridina-7(2)-[1,4]dioxana-1(1)-benzenaheptaphan-3^{4}-one

添付資料

1)　医薬品の一般的名称について、医薬薬審発 0428 第 1 号（令和 7 年 4 月 28 日）
2)　Recommended INN: List 93, WHO Drug Information 2025:39(1)

医薬薬審発 0428 第１号
令 和 ７ 年 ４ 月 28 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長
（　　公　　印　　省　　略　　）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年３月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところです。今般、我が国における医薬品の一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願います。

（参照）
「日本医薬品一般的名称データベース」https://jpdb.nihs.go.jp/jan/
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

別添

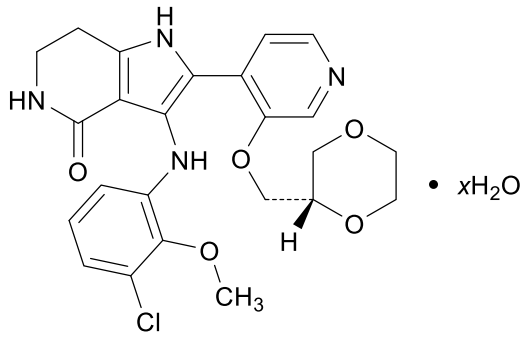
（別表１）INN との整合性が図られる可能性のあるもの

（平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表１）

登録番号 306-2-A2

JAN（日本名）：セバベルチニブ水和物

JAN（英　名）：Sevabertinib Hydrate



$C_{24}H_{25}ClN_4O_5 \cdot xH_2O$

3-(3-クロロ-2-メトキシアニリノ)-2-{3-[(2*S*)-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-4*H*-ピロロ[3,2-*c*]ピリジン-4-オン　水和物

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

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 93

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9); Resolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.
Lists of Proposed (1–117) and Recommended (1–78) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 17, 2017* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 93

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9); résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.
On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–117) et recommandées (1–78) dans la *Liste récapitulative No. 17, 2017* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 93

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9); Résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1) EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.
Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–117) y Recomendadas (1–78) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 17, 2017* (disponible sólo en CD-ROM).

Latin, English, French, Spanish: *Recommended INN*	*Chemical name or description; Molecular formula; Graphic formula*
DCI Recommandée	*Nom chimique ou description; Formule brute; Formule développée*
DCI Recomendada	*Nombre químico o descripción; Fórmula molecular; Fórmula desarrollada*

abipapogenum suvaplasmidum #

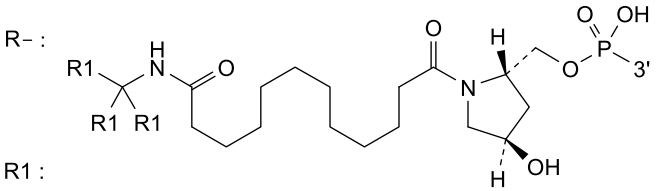
abipapogene suvaplasmid	DNA plasmid encoding a mutation-inactivated human papillomavirus type 16 E6 / E7 fusion protein linked to the human cytokine CCL3L1 (chemokine (C-C motif) ligand 3-like 1) via a dimerization module consisting of upper and lower hinge regions and constant heavy chain domain from human immunoglobulin G3 (IgG3). Expression of the transgene is under control of a cytomegalovirus (CMV) promoter/enhancer and terminated by a rabbit β-globin polyadenylation signal. The plasmid also contains a kanamycin resistance gene, an immunostimulatory (CpG-rich) sequence and a pUC origin of replication
abipapogène suvaplasmide	plasmide d'ADN codant une protéine de fusion E6 / E7 du papillomavirus humain de type 16, inactivée par mutation et liée à la cytokine humaine CCL3L1 (chimiokine(motif C-C) ligand 3-like 1) par l'intermédiaire d'un module de dimérisation constitué des régions charnières supérieure et inférieure, et d'un domaine de chaîne lourde invariante de l'immunoglobuline G3 (IgG3) humaine. L'expression du transgène est contrôlée par un promoteur/amplificateur du cytomégalovirus (CMV), et se termine par un signal de polyadénylation de la β-globine de lapin. Le plasmide contient également un gène de résistance à la kanamycine, une séquence immunostimulante (riche en CpG) et une origine de réplication pUC
abipapogén suvaplásmido	plásmido de ADN que codifica para una proteína de fusión E6/E7 del virus del papiloma humano tipo 16 inactivada por mutación y ligada a la citoquina humana CCL3L1 (ligando de quimioquina (motivo C-C) 1 similar a 3) a través de un módulo de dimerización que consiste en regiones bisagra superiores e inferiores y un dominio de la cadena pesada constante de la inmunoglobulina humana G3 (IgG3). La expresión del transgén está bajo el control de un promotor/potenciador del citomegalovirus (CMV) y terminada por una secuencia señal de poliadenilación de la β-globina de conejo. El plásmido también contiene un gen de resistencia a kanamicina, una secuencia inmunoestimuladora (rica en CpG) y un origen de replicación pUC

$C_{533}H_{728}F_4N_{177}O_{322}P_{43}S_6$

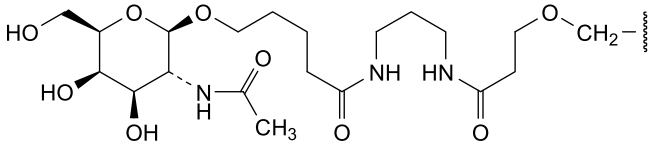
(3'-5')*G*=*C*=*A*-*G*-*G*-*A*-*A*-*G*-<u>*C*</u>-<u>*A*</u>-<u>*C*</u>-*U*-*G*-*A*-*G*-*A*-*U*-*U*-*C*-*G*-*U*-R
(5'-3')*C*=*A*=*C*-*G*-*U*-*C*-*C*-*U*-*U*-<u>*C*</u>-*G*-<u>**T**</u>-*G*-*A*-*C*-*U*-<u>**C**</u>-*U*-<u>**A**</u>-*A*-*G*=<u>**C**</u>=*A*

N : A,C,G,T,U
N : 2'-*O*-methyl-N / 2'-*O*-méthyl-N / 2'-*O*-metil-N
<u>**N**</u> : 2'-deoxy-N / 2'-désoxy-N / 2'-desoxi-N
<u>N</u> : 2'-deoxy-2'-fluoro-N / 2'-désoxy-2'-fluoro-N / 2'-desoxi-2'-fluoro-N
- : -PO(OH)- = : -PO(SH)-

R- :



R1 :



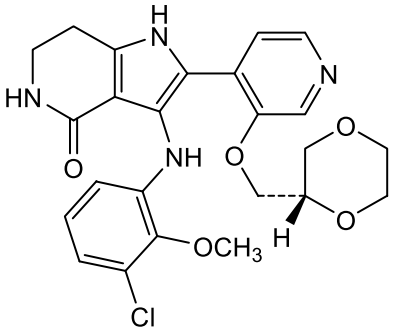
sevabertinibum

sevabertinib — (7^2*S*)-1^3-chloro-1^2-methoxy-3^1,3^5,3^6,3^7-tetrahydro-3^4*H*-5-oxa-2-aza-3(3,2)-pyrrolo[3,2-*c*]pyridina-4(4,3)-pyridina-7(2)-[1,4]dioxana-1(1)-benzenaheptaphan-3^4-one

sévabertinib — (7^2*S*)-1^3-chloro-1^2-méthoxy-3^1,3^5,3^6,3^7-tétrahydro-3^4*H*-5-oxa-2-aza-3(3,2)-pyrrolo[3,2-*c*]pyridina-4(4,3)-pyridina-7(2)-[1,4]dioxana-1(1)-benzénaheptaphan-3^4-one

sevabertinib — (7^2*S*)-1^3-cloro-1^2-metoxi-3^1,3^5,3^6,3^7-tetrahidro-3^4*H*-5-oxa-2-aza-3(3,2)-pirrolo[3,2-*c*]piridina-4(4,3)-piridina-7(2)-[1,4]dioxana-1(1)-bencenaheptafan-3^4-ona

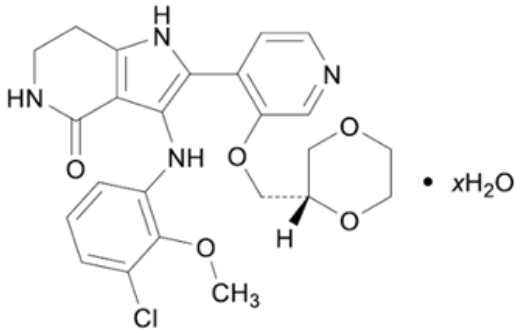
$C_{24}H_{25}ClN_4O_5$



solabafuspum alfa #

solabafusp alfa — humanized immunoglobulin G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* CD274 (programmed cell death 1 ligand 1, PDL1, PD-L1, B7 homolog 1, B7H1, B7-H1, PDCD1LG1)] fused at the C-terminus of each heavy chain via a $(G_4S)_3$ linker to human lipocalin-2 (neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL, oncogene 24p3, siderocalin) engineered (23 exchanged residues) to bind CD137 (tumor necrosis factor receptor superfamily member 9, TNFRSF9, 4-1BB);

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	3-(3-クロロ-2-メトキシアニリノ)-2-{3-[(2*S*)-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-4*H*-ピロロ[3,2-c]ピリジン-4-オン(別名セバベルチニブ)及びその製剤
構造式	
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20mgを1日2回食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原体：セバベルチニブ水和物 製剤：ヒアニュオ錠10mg [1錠中セバベルチニブ水和物（無水物として）10mg含有]
毒性	急性

		概略の致死量(mg/kg) 経口
ラット	♀	45より大
サル	♂♀	20より大

毒性（続き）

亜急性

動物種	投与期間（週）	投与経路	投与量（mg/kg/日）	無毒性量（mg/kg/日）	主な所見
ラット	4［投与回数］29-31 日間 7 回／週	強制経口	0, 5, 10, 15	♂♀：< 5	♀15：運動性亢進、全身状態の不良（しゃがみ込み姿勢、運動性の低下等）、7 日目に切迫殺（忍容性なし）・剖検時るいそう、肝臓グリコーゲン枯渇、食道粘膜萎縮、前胃びらん・潰瘍・粘膜萎縮・炎症、腺胃粘膜萎縮、十二指腸粘膜萎縮、空腸粘膜萎縮・パネート細胞肥大、回腸粘膜萎縮・リンパ管拡張、結腸炎症細胞浸潤・粘膜変性／萎縮、直腸粘膜変性／萎縮、膵臓外分泌腺萎縮、唾液腺萎縮、眼窩外涙腺萎縮、甲状腺萎縮、胸腺可染性小体マクロファージ、皮膚脂肪組織萎縮・びらん・潰瘍、子宮未成熟。♀10 以上：立毛・高足歩行等の一般症状、軟便、血清蛋白・アルブミン減少、盲腸炎症細胞浸潤。♀5 以上：体重増加量減少、白血球数・好中球数・単球数増加。♂15：立毛、体重増加抑制、血清蛋白・アルブミン減少、肝組織中 GST 活性減少、甲状腺肥大。♂10 以上：軟便、好中球数・単球数増加、盲腸炎症細胞浸潤。♂5：皮膚上皮萎縮。2 週間休薬後毒性所見は回復又は回復傾向。
サル	4［投与回数］28 日間 7 回／週	強制経口	0, 3, 6, 10	♂♀：6	♂10：液状便・体重減少により 11 日目に 8mg/kg に減量。13 又は 16 日目に 4 例中 2 例切迫殺。18 日目に早期計画殺、胃の単核球浸潤・陰窩膿瘍、回腸粘膜萎縮、胸腺の軽微なびまん性萎縮。♀10：体重減少。♂♀3～10/8：用量依存的液状便。4 週計画殺・2 週間休薬殺動物：組織所見なし。
ラット	13［投与回数］7 回／週	強制経口	0, 2.5, 5, 10	♂♀:2.5	♀5 以上：投与期間中体重増加量減少。♂5 以上：皮膚創傷・痂皮形成、背部皮膚表皮萎縮。♂2.5 以上：血清蛋白・アルブミン減少。♂♀2.5 以上: 好中球数・単球数増加。4 週間休薬後血液学的検査値・表皮萎縮は回復。♂10：4 週間休薬後皮膚の化膿性肉芽腫性炎／潰瘍 6 例中 1 例。
サル	13［投与回数］7 回／週	強制経口	0, 2.5, 5	♂♀:< 2.5	♂♀5：液状便・重度体重減少により 11 又は 85 日目に切迫殺（♂♀各4例中1例）。♂♀2.5以上：便の柔らかさの変化（下痢）。♀2.5 以上：軽度体重減少。

副作用

*HER2*遺伝子変異陽性の進行非小細胞肺癌患者[*1)]を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験（試験21607）において、本剤20mgを1日2回経口投与した①化学療法歴のない患者73例（うち日本人6例）、②化学療法歴はあるがHER2標的療法歴はない患者81例（うち日本人9例）及び③HER2標的抗体薬物複合体治療後に増悪した患者55例（うち日本人6例）に認められた副作用（臨床検査値異常を含む）の発現頻度及び主な副作用を示す。

①化学療法歴のない患者

副作用発現割合　71/73＝97.3%

副作用の種類	例数	（発現割合）
下痢	61	(83.6%)
発疹	35	(47.9%)
口内炎	19	(26.0%)
爪囲炎	15	(20.5%)
貧血	15	(20.5%)
		等

(MedDRA Version 27.1の基本語)

②化学療法歴はあるがHER2標的療法歴はない患者

副作用発現割合　78/81＝96.3%

副作用の種類	例数	（発現割合）
下痢	70	(86.4%)
発疹	41	(50.6%)
爪囲炎	22	(27.2%)
そう痒症	16	(19.8%)
悪心	15	(18.5%)
口内炎	15	(18.5%)
		等

(MedDRA Version 27.1の基本語)

③HER2標的抗体薬物複合体治療後に増悪した患者

副作用発現割合　55/55＝100.0%

副作用の種類	例数	（発現割合）
下痢	50	(90.9%)
発疹	26	(47.3%)
低カリウム血症	16	(29.1%)
爪囲炎	16	(29.1%)
悪心	12	(21.8%)
		等

(MedDRA Version 27.1の基本語)

*1) 既治療の無症候性脳転移を有する患者は許容されたが、症候性の中枢神経系転移を有する患者、臨床的に重要な心疾患を有する患者、ステロイド治療を要した間質性肺疾患/肺臓炎の既往歴がある患者は除外した。

会社　バイエル薬品株式会社　製剤：輸入

添付資料番号	初回提出時からの変更	タイトル	略称	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料
3.2.S.1.1.1	変更なし	General Information - Nomenclature / BAY 2927088 hydrate [redacted] drug substance	S.1.1.01_022990979_02	―	―	海外	評価資料
3.2.S.1.2.1	変更なし	General Information - Structure / BAY 2927088 hydrate [redacted] drug substance	S.1.2.01_022990101_01	―	―	海外	評価資料
3.2.S.1.3.1	変更なし	General Information - General Properties / BAY 2927088 hydrate [redacted] drug substance	S.1.3.01_022990216_02	20[redacted]-[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.2.1.1	変更なし	Manufacturer(s) / BAY 2927088 hydrate [redacted] drug substance	S.2.1.01_022989989_01	―	―	海外	評価資料
3.2.S.2.2.1	変更なし	Manufacturing Process - Flow Diagram / BAY 2927088 hydrate [redacted] drug substance	S.2.2.01_022988933_01	―	―	海外	評価資料
3.2.S.2.2.2	変更なし	Manufacturing Process - Description / [redacted] intermediate	S.2.2.02_022991393_02	―	―	海外	評価資料
3.2.S.2.2.3	改訂	Manufacturing Process - Description / [redacted] intermediate	S.2.2.02_IQMS-261256_2.0	―	―	海外	評価資料
3.2.S.2.2.4	改訂	Manufacturing Process - Description / [redacted]	S.2.2.02_IQMS-261255_2.0	―	―	海外	評価資料
3.2.S.2.2.5	変更なし	Manufacturing Process - [redacted] / BAY 2927088 hydrate [redacted] drug substance	S.2.2.04_022988543_01	―	―	海外	評価資料
3.2.S.2.2.6	変更なし	Packaging Materials / BAY 2927088 hydrate [redacted] drug substance	S.6.01_022988938_01	―	―	海外	評価資料
3.2.S.2.2.7	新規追加	Description of the Primary Packaging Material / Foil bag [redacted] μm PE [redacted] ([redacted]) packaging	T.11.04#000138370_09	―	―	海外	評価資料
3.2.S.2.3.1	変更なし	Raw Materials / BAY 2927088 hydrate [redacted] drug substance	S.2.3.01_022988934_01	―	―	海外	評価資料
3.2.S.2.3.2	変更なし	Raw Material - Specification / [redacted] chemical ([redacted])	S.2.3.02_022988371_01	―	―	海外	評価資料
3.2.S.2.3.3	変更なし	Quality Reference / [redacted] chemical	T.03.91_000224923_03	―	―	海外	評価資料
3.2.S.2.3.4	変更なし	Raw Material Specification / [redacted] chemical	T.03.94_001884143_02	―	―	海外	評価資料
3.2.S.2.3.5	変更なし	Raw Material - Specification / [redacted] chemical ([redacted])	S.2.3.02_022989170_03	―	―	海外	評価資料
3.2.S.2.3.6	変更なし	Raw Material - Specification / [redacted] chemical [redacted] ([redacted])	S.2.3.02_022989165_03	―	―	海外	評価資料
3.2.S.2.3.7	変更なし	Raw Material - Specification / [redacted] chemical	S.2.3.02_022989169_01	―	―	海外	評価資料
3.2.S.2.3.8	変更なし	Raw Material - Specification / [redacted] ([redacted])	S.2.3.02_022989166_03	―	―	海外	評価資料
3.2.S.2.3.9	変更なし	Raw Material - Specification / [redacted] chemical	S.2.3.02_022989164_01	―	―	海外	評価資料
3.2.S.2.3.10	変更なし	Raw Material - Specification / [redacted] chemical	S.2.3.02_022989168_01	―	―	海外	評価資料

添付資料番号	初回提出時からの変更	タイトル	略称	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料
3.2.S.2.3.11	変更なし	Raw Material - Specification / [redacted] chemical ([redacted])	S.2.3.02_022989167_03	―	―	海外	評価資料
3.2.S.2.3.12	変更なし	Raw Material - Specification / [redacted] chemical ([redacted])	S.2.3.02_022988389_01	―	―	海外	評価資料
3.2.S.2.3.13	変更なし	Justification of the Starting Materials / BAY 2927088 hydrate [redacted] drug substance	S.2.3.03_022991403_03	―	―	海外	評価資料
3.2.S.2.3.14	変更なし	Flow Chart of the Starting Material / [redacted] chemical	S.2.3.04_022988935_01	―	―	海外	評価資料
3.2.S.2.3.15	変更なし	Flow Chart of the Starting Material / [redacted] chemical	S.2.3.04_022988936_01	―	―	海外	評価資料
3.2.S.2.3.16	変更なし	Control of Materials - Starting Materials - Specification / [redacted] chemical	S.2.3.08_022990224_02	―	―	海外	評価資料
3.2.S.2.3.17	変更なし	Control of Materials - Starting Materials - Specification / [redacted] chemical	S.2.3.08_022990976_01	―	―	海外	評価資料
3.2.S.2.4.1	改訂	Discussion and Control of Critical Steps / BAY 2927088 hydrate [redacted] drug substance	S.2.4.01_IQMS-445411_3.0	―	―	海外	評価資料
3.2.S.2.4.2	変更なし	List of Intermediates / BAY 2927088 hydrate [redacted] drug substance	S.2.4.02_022988937_01	―	―	海外	評価資料
3.2.S.2.4.3	変更なし	Control of Intermediates / [redacted] intermediate	S.2.4.03_022990102_01	―	―	海外	評価資料
3.2.S.2.4.4	変更なし	Control of Intermediates / [redacted] intermediate	S.2.4.03_022990104_01	―	―	海外	評価資料
3.2.S.2.4.5	改訂	Control of Intermediates / [redacted]	S.2.4.03_IQMS-446687_3.0	―	―	海外	評価資料
3.2.S.2.4.6	変更なし	Batch Analyses for Intermediates / [redacted] intermediate	S.2.4.05_022990107_01	―	―	海外	評価資料
3.2.S.2.4.7	変更なし	Batch Analyses for Intermediates / [redacted] intermediate	S.2.4.05_022990106_01	―	―	海外	評価資料
3.2.S.2.4.8	変更なし	Batch Analyses for Intermediates / [redacted]	S.2.4.05_022990108_01	―	―	海外	評価資料
3.2.S.2.6.1	変更なし	Manufacturing Process Development / BAY 2927088 hydrate [redacted] drug substance	S.2.6.01_022990983_01	―	―	海外	評価資料
3.2.S.2.6.2	改訂	Manufacturing Process Development - Additional Information / BAY 2927088 hydrate [redacted] drug substance ([redacted])	S.2.6.11_IQMS-260923_2.0	―	―	海外	評価資料
3.2.S.3.1.1	改訂	Structure Elucidation and other Characteristics / BAY 2927088 hydrate [redacted] drug substance	S.3.1.01_IQMS-459056_3.0	20[redacted]-[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.3.1.2	新規追加	Structure Elucidation and other Characteristics / BAY 2927088 hydrate [redacted] drug substance (Additional Information on [redacted])	S.3.1.01_IQMS-430979_2.0	20[redacted]-[redacted]	Bayer社	海外	評価資料

添付資料番号	初回提出時からの変更	タイトル	略称	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料
3.2.S.3.2.1	変更なし	Impurities / BAY 2927088 hydrate [redacted] drug substance	S.3.2.01_022991031_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.3.2.2	変更なし	Impurities - Residual Solvents / BAY 2927088 hydrate [redacted] drug substance	S.3.2.03_022991113_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.4.1.1	改訂	Specification / BAY 2927088 hydrate [redacted] drug substance	S.4.1.01_IQMS-263650_3.0	―	―	海外	評価資料
3.2.S.4.2.1	改訂	Test Procedure / BAY 2927088 hydrate [redacted] drug substance	S.4.2.01_IQMS-430940_4.0	―	―	海外	評価資料
3.2.S.4.2.2	変更なし	Specification and Testing of Reference Standards - Impurities / BAY 2927088 hydrate [redacted] drug substance	S.5.07_022991117_02	―	―	海外	評価資料
3.2.S.4.3.1	変更なし	Validation of Test for Assay and Impurities / BAY 2927088 hydrate [redacted] drug substance	S.4.3.01_022991431_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.4.3.2	変更なし	Validation of Test Methods - Residual Solvents / BAY 2927088 hydrate [redacted] drug substance	S.4.3.03_022991032_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.4.3.3	変更なし	Validation of Test for [redacted] / BAY 2927088 hydrate [redacted] drug substance	S.4.3.02_022989173_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.4.3.4	変更なし	Validation of Test for Assay and Impurities / BAY 2927088 hydrate [redacted] drug substance ([redacted])	S.4.3.01_022989172_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.4.3.5	変更なし	Method Development / BAY 2927088 hydrate [redacted] drug substance	S.4.3.20_022990109_01	―	―	海外	評価資料
3.2.S.4.4.1	変更なし	Batch Analyses / BAY 2927088 hydrate [redacted] drug substance (Development)	S.4.4.01_022991286_03	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.4.4.2	変更なし	Batch Analyses / BAY 2927088 hydrate [redacted] drug substance	S.4.4.01_022991115_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.4.5.1	変更なし	Justification of Specification and [redacted] / BAY 2927088 hydrate [redacted] drug substance	S.4.5.01_022991076_02	―	―	海外	評価資料
3.2.S.5.1	変更なし	Reference Standard / BAY 2927088 hydrate [redacted] drug substance	S.5.01_022991080_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.5.2	変更なし	Specification and Testing of Reference Standard / BAY 2927088 hydrate [redacted] drug substance	S.5.06_022991083_02	―	―	海外	評価資料
3.2.S.6.1	変更なし	Packaging Materials / BAY 2927088 hydrate [redacted] drug substance	S.6.01_022988938_01	―	―	海外	評価資料
3.2.S.6.2	新規追加	Description of the Primary Packaging Material / Foil bag [redacted] μm PE [redacted] ([redacted]) packaging	T.11.04#000138370_09	―	―	海外	評価資料

添付資料番号	初回提出時からの変更	タイトル	略称	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料
3.2.S.7.1.1	変更なし	Stability Summary and Conclusion / BAY 2927088 hydrate [redacted] drug substance	S.7.1.01_022991118_01	―	―	海外	評価資料
3.2.S.7.1.2	変更なし	Retest Period / BAY 2927088 hydrate [redacted] drug substance	S.7.1.02_022991119_01	―	―	海外	評価資料
3.2.S.7.2.1	変更なし	Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment / BAY 2927088 hydrate [redacted] drug substance	S.7.2.01_022991109_01	―	―	海外	評価資料
3.2.S.7.3.1	変更なし	Stability Data / BAY 2927088 hydrate [redacted] drug substance	S.7.3.01_022991120_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.7.3.2	変更なし	Stability Data - Stress Tests / BAY 2927088 hydrate [redacted] drug substance	S.7.3.04_022991084_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.7.3.3	変更なし	Stability Data - Photostability / BAY 2927088 hydrate [redacted] drug substance	S.7.3.05_022991086_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.1.1	変更なし	Description and Composition of the Drug Product / BAY 2927088 coated tablet 10 mg in blister	P.1.01_022989793_02	―	―	海外	評価資料
3.2.P.2.1.1.1	変更なし	Pharmaceutical Development - Components / BAY 2927088 coated tablet 10 mg	P.2.1.01_022990369_01	―	―	海外	評価資料
3.2.P.2.1.2.1	変更なし	Pharmaceutical Development - Components / BAY 2927088 coated tablet 10 mg	P.2.1.01_022990369_01	―	―	海外	評価資料
3.2.P.2.2.1.1	変更なし	Pharmaceutical Development - Drug Product / BAY 2927088 coated tablet 10 mg	P.2.2.01_022990286_01	―	―	海外	評価資料
3.2.P.2.2.2.1	変更なし	Pharmaceutical Development - Drug Product / BAY 2927088 coated tablet 10 mg	P.2.2.01_022990286_01	―	―	海外	評価資料
3.2.P.2.2.3.1	改訂	Pharmaceutical Development - Dissolution Profiles / BAY 2927088 coated tablet 10 mg	P.2.2.02_IQMS-383196_3.0	―	―	海外	評価資料
3.2.P.2.2.3.2	変更なし	Pharmaceutical Development - Additional Information / BAY 2927088 coated tablet 10 mg	P.2.2.10_022992016_01	―	―	海外	評価資料
3.2.P.2.2.3.3	改訂	Stability Data / BAY 2927088 coated tablet 10 mg	P.8.3.01_IQMS-264684_4.0	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.2.2.3.4	変更なし	Stability Data / BAY 2927088 coated tablet 10 mg ([redacted] Batches)	P.8.3.01_022992078_03	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.2.2.3.5	新規追加	Pharmaceutical Development - Dissolution Profiles / BAY 2927088 coated tablet 10 mg	P.2.2.02_IQMS-452088_1.0	―	―	海外	評価資料
3.2.P.2.3.1	改訂	Pharmaceutical Development - Manufacturing Process / BAY 2927088 coated tablet 10 mg	P.2.3.01_IQMS-432501_4.0	―	―	海外	評価資料
3.2.P.2.4.1	変更なし	Pharmaceutical Development - Container Closure System / BAY 2927088 coated tablet 10 mg	P.2.4.01_022990243_01	―	―	海外	評価資料
3.2.P.2.5.1	変更なし	Pharmaceutical Development - [redacted] / BAY 2927088 coated tablet 10 mg	P.2.5.01_022988616_01	―	―	海外	評価資料
3.2.P.3.1.1	変更なし	Manufacturing Sites / BAY 2927088 coated tablet 10 mg	P.3.1.01_022990380_01	―	―	海外	評価資料
3.2.P.3.2.1	変更なし	Batch Formula / BAY 2927088 coated tablet 10 mg	P.3.2.01_022988617_02	―	―	海外	評価資料

添付資料番号	初回提出時からの変更	タイトル	略称	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料
3.2.P.3.3.1	改訂	Manufacturing Process and Process Controls / BAY 2927088 coated tablet 10 mg	P.3.3.01_IQMS-260292_2.0	―	―	海外	評価資料
3.2.P.3.3.2	改訂	Packaging Process / BAY 2927088 coated tablet in blister	P.3.3.04_IQMS-264145_2.0	―	―	海外	評価資料
3.2.P.3.4.1	変更なし	Control of Critical Steps / BAY 2927088 coated tablet 10 mg	P.3.4.01_022991918_01	―	―	海外	評価資料
3.2.P.3.5.1	改訂	Process Validation and/or Evaluation / BAY 2927088 coated tablet 10 mg (Process validation)	P.3.5.01_IQMS-385271_2.0	―	―	海外	評価資料
3.2.P.4.1.1	変更なし	Quality Reference / Cellulose microcrystalline excipient	T.03.91_007052553_04	―	―	海外	評価資料
3.2.P.4.1.2	変更なし	Quality Reference / Crospovidone excipient	T.03.91_006453276_04	―	―	海外	評価資料
3.2.P.4.1.3	変更なし	Quality Reference / Lactose monohydrate excipient	T.03.91_000223014_04	―	―	海外	評価資料
3.2.P.4.1.4	変更なし	Quality Reference / Magnesium stearate excipient	T.03.91_000223017_04	―	―	海外	評価資料
3.2.P.4.1.5	変更なし	Quality Reference / [redacted] excipient	P.4.1.01_022989875_01	―	―	海外	評価資料
3.2.P.4.1.6	変更なし	Excipients - Specification / [redacted] excipient	P.4.1.02_022990919_01	―	―	海外	評価資料
3.2.P.4.2.1	変更なし	Excipients - Test Procedure / [redacted] excipient	P.4.2.01_022990920_01	―	―	海外	評価資料
3.2.P.4.4.1	変更なし	Excipients-Justification of Specification / [redacted] excipient	P.4.4.01_022990921_01	―	―	海外	評価資料
3.2.P.4.5.1	変更なし	Excipients of Human or Animal Origin / BAY 2927088 coated tablet 10 mg	P.4.5.01_022991284_01	―	―	海外	評価資料
3.2.P.5.1.1	改訂	[redacted] Specification / BAY 2927088 coated tablet 10 mg	P.5.1.02_IQMS-408296_3.0	―	―	海外	評価資料
3.2.P.5.2.1	変更なし	Test Procedure / BAY 2927088 coated tablet 10 mg	P.5.2.01_022988835_02	―	―	海外	評価資料
3.2.P.5.2.2	改訂	Test Procedure - Dissolution / BAY 2927088 coated tablet 10 mg	P.5.2.02_IQMS-396279_1.0	―	―	海外	評価資料
3.2.P.5.3.1	変更なし	Validation of Test for Identity / BAY 2927088 coated tablet 10 mg	P.5.3.04_022989036_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.5.3.2	変更なし	Validation of Test for Assay and Impurities / BAY 2927088 coated tablet 10 mg	P.5.3.01_022989198_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.5.3.3	改訂	Validation of Test for Dissolution / BAY 2927088 coated tablet	P.5.3.02_IQMS-397552_1.0	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.5.3.4	変更なし	Validation of Test for [redacted] / BAY 2927088 coated tablet 10 mg	P.5.3.06_022989037_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.5.3.5	変更なし	Method Development / BAY 2927088 coated tablet 10 mg	P.5.3.20_022989203_02	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料

添付資料番号	初回提出時からの変更	タイトル	略称	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料
3.2.P.5.3.6	改訂	Method Development - Dissolution / BAY 2927088 coated tablet 10 mg	P.5.3.21_IQMS-383198_4.0	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.5.4.1	変更なし	Batch Analyses / BAY 2927088 coated tablet 10 mg ([redacted] Batches)	P.5.4.01_022989728_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.5.4.2	新規追加	Batch Analyses / BAY 2927088 coated tablet 10 mg (Site [redacted])	P.5.4.01_IQMS-263273_2.0	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.5.5.1	変更なし	Impurities in the Drug Product / BAY 2927088 coated tablet 10 mg	P.5.5.01_022989624_02	―	―	海外	評価資料
3.2.P.5.5.2	変更なし	Impurities - Residual Solvents / BAY 2927088 coated tablet 10 mg	P.5.5.02_022989625_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.5.5.3	変更なし	Risk Assessment of Elemental Impurities / BAY 2927088 coated tablet 10 mg	P.5.5.05_022989626_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.5.5.4	変更なし	Risk Assessment on Nitrosamines / BAY 2927088 coated tablet 10 mg	P.5.5.07_022991424_01	―	―	海外	評価資料
3.2.P.5.6.1	改訂	Justification of Specification / BAY 2927088 coated tablet 10 mg	P.5.6.01_IQMS-426337_2.0	―	―	海外	評価資料
3.2.P.6.1	変更なし	Reference Standard / BAY 2927088 coated tablet 10 mg	P.6.01_022991285_01	―	―	海外	評価資料
3.2.P.7.1	変更なし	Packaging Materials / BAY 2927088 coated tablet 10 mg in blister	P.7.01_022989211_01	―	―	海外	評価資料
3.2.P.7.2	変更なし	Specification / Foil [redacted] µm PVC with [redacted] g/m² PVDC [redacted] ([redacted]) packaging	T.11.01#000134977_13	―	―	海外	評価資料
3.2.P.7.3	変更なし	Specification / Foil [redacted] µm Al [redacted] PVC/PVDC ([redacted]) packaging	T.11.01#000135267_14	―	―	海外	評価資料
3.2.P.7.4	変更なし	Test Procedure / Foil [redacted] µm PVC with [redacted] g/m² PVDC [redacted] ([redacted]) packaging	T.11.03#000196881_12	―	―	海外	評価資料
3.2.P.7.5	変更なし	Test Procedure / Foil [redacted] µm Al [redacted] PVC/PVDC ([redacted]) packaging	T.11.03#000136387_11	―	―	海外	評価資料
3.2.P.7.6	変更なし	Description of the Primary Packaging Material / Foil [redacted] µm PVC with [redacted] g/m² PVDC [redacted] ([redacted]) packaging	T.11.04#000138057_13	―	―	海外	評価資料
3.2.P.7.7	変更なし	Description of the Primary Packaging Material / Foil [redacted] µm Al [redacted] PVC/PVDC ([redacted]) packaging	T.11.04#000137290_11	―	―	海外	評価資料
3.2.P.8.1.1	改訂	Stability Summary and Conclusion / BAY 2927088 coated tablet 10 mg	P.8.1.01_IQMS-264584_3.0	―	―	海外	評価資料
3.2.P.8.1.2	改訂	Shelf Life / BAY 2927088 coated tablet 10 mg (PVC/PVDC blister)	P.8.1.02_IQMS-459834_2.0	―	―	海外	評価資料
3.2.P.8.2.1	変更なし	Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment / BAY 2927088 coated tablet 10 mg	P.8.2.01_022992042_01	―	―	海外	評価資料

添付資料番号	初回提出時からの変更	タイトル	略称	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料
3.2.P.8.3.1	改訂	Stability Data / BAY 2927088 coated tablet 10 mg	P.8.3.01_IQMS-264684_4.0	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.8.3.2	変更なし	Stability Data - Photostability / BAY 2927088 coated tablet 10 mg	P.8.3.05_022992047_01	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.8.3.3	変更なし	Stability Data - Stress Tests / BAY 2927088 coated tablet 10 mg	P.8.3.04_022992043_02	20[redacted]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.A.2.1	変更なし	TSE Assessment / BAY 2927088 coated tablet	A.2.01_022991283_01	ー	ー	海外	評価資料

添付資料番号	初回提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.1.1.1	変更なし	BAY 2927088 Inhibition of EGFR kinase activity and inhouse kinase selectivity profiling	PH-42059	－	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	－	参考資料
4.2.1.1.2	変更なし	Anti-proliferative activity of BAY 2927088 in a HER2-mutant Ba/F3 cell line panel	B003066	－	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany [redacted], Germany	海外	－	評価資料
4.2.1.1.3	変更なし	Anti-proliferative activity of BAY 2927088 in a EGFR-mutant Ba/F3 cell line panel	PH-42058	－	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	－	参考資料
4.2.1.1.4	変更なし	BAY 2927088 Inhibition of proliferation in human EGFR-mutant tumor cell lines	PH-42056	－	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	－	参考資料
4.2.1.1.5	変更なし	BAY 2927088 activity in cellular mechanistic studies: Inhibition of EGFR phosphorylation	PH-42057	－	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	－	参考資料
4.2.1.1.6	変更なし	Anti-proliferative activity of BAY 3306572(M1 metabolite of BAY 2927088) in a HER2- and EGFR-mutant Ba/F3 cell line panel	B003067	－	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany [redacted], Germany	海外	－	参考資料
4.2.1.1.7	変更なし	*In vivo* evaluation of Bayer agents in low passage [redacted] models of human NSCLC in immunocompromised mice	R-13868	－	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] [redacted], USA	海外	－	参考資料
4.2.1.1.8	変更なし	In vivo efficacy study of Bayer's test compounds in the treatment of the subcutaneous [redacted] NSCLC xenograft model LU0387 in female BALB/c nude mice	R-13870	－	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted], China	海外	－	参考資料
4.2.1.1.9	変更なし	In vivo efficacy of BAY984, BAY299, and BAY088 in monotherapy in the EGFR mutated xenograft models LXFE 2478 and HNXF 700	R-13869	－	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted]	海外	－	参考資料
4.2.1.1.10	変更なし	*In vivo* efficacy and PK/PD relationship of BAY 2927088 in the SCCNC4 (EGFR ex20insSVD) human HNSCC xenograft model on mice	PH-42101	－	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	－	参考資料
4.2.1.1.11	変更なし	*In vivo* efficacy of BAY 2927088 in the PC-9 (EGFR ex19del) human NSCLC xenograft model on mice	PH-42104	－	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	－	評価資料
4.2.1.1.12	変更なし	*In vivo* efficacy of BAY 2927088 in the Ba/F3-EGFR ex19del/C797S model of acquired resistance	PH-42103	－	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	－	参考資料
4.2.1.1.13	変更なし	*In vivo* efficacy of BAY 2927088 in the A431 (EGFRwt) human NSCLC xenograft model on mice.	PH-42102	－	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	－	参考資料
4.2.1.1.14	変更なし	Anti-proliferative activity of BAY2927088 in Ba/F3 cells carrying the C805S acquired resistance mutation	B004402	－	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany Broad Institute of MIT and Harvard, US	海外	－	参考資料
4.2.1.1.15	新規追加	Sevabertinib, a Reversible HER2 Inhibitor with Activity in Lung Cancer	Siegel F et al., Cancer Discov 2026:16:81-94	Siegel F et al.	－	Bayer AG, Germany	海外	Cancer Discov 2026:16:81-94	参考資料
4.2.1.2.1	変更なし	[redacted] data report for pharmacology services (Bayer SafteyScreen) on compound CHH154-20[redacted]	R-13832	－	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted]	海外	－	参考資料
4.2.1.2.2	変更なし	[redacted] data report for pharmacology services (individual functional, enzyme and radioligand binding assays) on compound CHH154-20[redacted]	R-13833	－	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted]	海外	－	参考資料
4.2.1.2.3	変更なし	In vitro pharmacology: Gq cellular functional assays study of CHH154-20[redacted]	R-13933	－	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted], France	海外	－	参考資料
4.2.1.2.4	変更なし	Profiling services project report, FR095-0013279	R-13813	－	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted], France	海外	－	参考資料

添付資料番号	初回提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.1.2.5	変更なし	Effects of BAY 2927088 on human cardiac ion channels in recombinant cell lines	PH-42086	－	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	－	参考資料
4.2.1.2.6	変更なし	Investigation of potential effects of BAY 2927088 on cardiac function parameters in rabbit Langendorff heart	PH-42110	－	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	－	参考資料
4.2.1.2.7	変更なし	[redacted] data report for pharmacology services (Bayer SafteyScreen) on compound CHH107-20[redacted]	R-14379	－	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted]	海外	－	参考資料
4.2.1.2.8	変更なし	[redacted] data report for pharmacology services (functional and enzyme assays) on compound CHH107-20[redacted]	B002421	－	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted]	海外	－	参考資料
4.2.1.2.9	変更なし	Effects of BAY 3306572 on human cardiac ion channels in recombinant cell lines	B002455	－	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	－	参考資料
4.2.1.3.1	変更なし	Effect of BAY 2927088 on hERG currents recorded from stably transfected CHO cells	R-13892	－	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted], UK	海外	－	評価資料
4.2.1.3.2	変更なし	Validation of an ultra high performance liquid chromatographic method for the determination of BAY 2927088 in hERG dose formulations	R-13864	－	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted], UK	海外	－	評価資料
4.2.1.3.3	変更なし	Validation of an ultra high performance liquid chromatographic method for the determination of BAY 2927088 in dose formulations	R-13898	－	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted], UK	海外	－	評価資料
4.2.1.3.4	変更なし	Effect of BAY 2927088 by oral (gavage) administration on cardiovascular parameters in conscious telemetered Beagle dogs	R-14051	－	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted], UK	海外	－	評価資料
4.2.1.3.5	変更なし	Effect of single oral administration of BAY 2927088 on lung function in female rats and evaluation of test item concentration	PH-42756	－	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	－	評価資料
4.2.1.3.6	変更なし	Effect of a single oral administration of BAY 2927088 on CNS function (behavior, locomoter activity, body temperature) of rats	PH-42619	－	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	－	評価資料
4.2.2.1.1	変更なし	BAY 2927088: Labeling synthesis of [13C2,2H3,15N]BAY 2927088	PH-41779	－	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	－	参考資料
4.2.2.1.2	変更なし	BAY 2927088: Radiosynthesis of [14C]BAY 2927088	PH-41859	－	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	－	参考資料
4.2.2.1.3	変更なし	BAY 2927088: Labeling Synthesis of [13C2,2H3,15N]BAY 3306572, the Metabolite M-1	PH-42563	－	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	－	参考資料
4.2.2.1.4	変更なし	BAY 2927088: Labeling Synthesis of [13C2,2H3,15N]BAY 2927088 and [13C2,2H3,15N]BAY 3306572, the Metabolite M1	B002406	－	20[redacted]	[redacted], Germany	海外	－	参考資料
4.2.2.1.5	変更なし	Qualification of an LC-MS/MS method for the determination of BAY 2927088 in rat brain homogenate	R-14222	－	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted], Germany	海外	－	参考資料
4.2.2.1.6	変更なし	Validation of an LC-MS/MS method for the determination of BAY 2927088 in Wistar rat K2-EDTA plasma	R-13693	－	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted], Germany	海外	－	参考資料
4.2.2.1.7	変更なし	Validation of an LC-MS/MS method for the determination of BAY 2927088 and its metabolite BAY 3306572 (M1) in rat K-EDTA plasma	B002811	－	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted], Germany	海外	－	参考資料
4.2.2.1.8	変更なし	Validation of an LC-MS/MS method for the determination of BAY 2927088 and its metabolite BAY 3306572 (M1) in rabbit K-EDTA plasma	B002843	－	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted], Germany	海外	－	参考資料

添付資料番号	初回提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.2.1.9	変更なし	Validation of an LC-MS/MS method for the determination of BAY 2927088 in Beagle dog K2-EDTA plasma	R-13772	－	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted], Germany	海外	－	参考資料
4.2.2.1.10	変更なし	Qualification of an LC-MS/MS method for the determination of BAY 2927088 in Cynomolgus K2-EDTA plasma	R-13540	－	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted], Germany	海外	－	参考資料
4.2.2.1.11	変更なし	Validation of an LC-MS/MS method for the determination of BAY 2927088 in Cynomolgus monkey K2-EDTA plasma	R-13759	－	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted], Germany	海外	－	参考資料
4.2.2.1.12	変更なし	Qualification of an LC-MS/MS method for the determination of BAY 3306572, the M1 metabolite of BAY 2927088, in Cynomolgus monkey K-EDTA plasma	R-14077	－	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted], Germany	海外	－	参考資料
4.2.2.1.13	変更なし	Validation of an LC-MS/MS method for the determination of BAY 2927088 and its metabolite BAY 3306572 (M1) in Cynomolgus monkey K-EDTA plasma	B002777	－	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted], Germany	海外	－	参考資料
4.2.2.2.1	変更なし	Plasma Pharmacokinetics of BAY 2927088 in Male CD1 Mice After Single Intravenous Administration of BAY 2927088.	PH-41995	－	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	－	評価資料
4.2.2.2.2	変更なし	Pharmacokinetics of BAY 2927088 in Male Wistar Rats After Single Intravenous and Oral Administration of BAY 2927088	PH-41999	－	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	－	評価資料
4.2.2.2.3	変更なし	Evaluation of Pharmacokinetic Parameters of BAY 2927088 after Single Intravenous and Oral Administration to Dogs	R-13842	－	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted], Germany	海外	－	評価資料
4.2.2.3.1	変更なし	BAY 2927088: In Vitro Investigations on Binding to Plasma Proteins in Different Species, to Purified Human Plasma Proteins, to Human Liver Microsomes, and on Determination of Blood/Plasma Partitioning	PH-41905	－	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	－	評価資料
4.2.2.3.2	変更なし	In Vitro Protein Binding of BAY 3306572 in Plasma from Various Species, Assay Medium, Protein Solutions, and Human Liver Microsomes, as well as In Vitro Distribution in Whole Blood from Human and Mouse	B002466	－	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted], Germany	海外	－	評価資料
4.2.2.3.3	変更なし	Quantitative and Qualitative Whole-Body Autoradiography after Oral and Intravenous Administration of [14C] BAY 2927088 to Male and Female Rats	R-14142	－	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted], Germany	海外	－	評価資料
4.2.2.3.4	変更なし	BAY 2927088: Qualitative and Quantitative Whole-Body Autoradiography in Timed Pregnant Female Albino Wistar Rats After Single Oral Administration of [14C]BAY 2927088	B003616	－	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted], USA	海外	－	評価資料
4.2.2.4.1	変更なし	BAY 2927088: Metabolite Profiling, Structure Elucidation and Species Comparison In Vitro and In Vivo	PH-42600	－	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	－	評価資料
4.2.2.4.2	変更なし	BAY 2927088: Absorption, Biotransformation and Excretion in Rat after Single Administration of [14C]BAY 2927088	PH-42767	－	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	－	評価資料
4.2.2.4.3	変更なし	BAY 2927088: Exploratory Quantification of BAY 2927088 and Metabolites in Human Plasma after Single Oral Administration of 40 mg (Tablet) and Multiple Administration of 40 mg (LSF) QD to Patients with NSCLC (Day 1 and Day 14)	B002765	－	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	－	評価資料

添付資料番号	初回提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.2.4.4	変更なし	BAY 2927088: Biotransformation in Man	B003788	－	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	－	評価資料
4.2.2.5.1	変更なし	BAY 2927088: Determination of Lacteal Excretion and Plasma Pharmacokinetics in Postpartum Female Albino Wistar Rats Following a Single Oral Administration of [14C]BAY 2927088	B003512	－	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted], USA	海外	－	評価資料
4.2.2.6.1	変更なし	BAY 2927088 Enzymes Involved in the Biotransformation of BAY 2927088 In Vitro	PH-42662	－	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	－	評価資料
4.2.2.6.2	変更なし	BAY 2927088: Investigation on Cell Permeability of BAY 2927088 in Caco-2 Cells	B002815	－	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	－	評価資料
4.2.2.6.3	変更なし	BAY 2927088: In Vitro Studies in L-MDR1 Cells to Evaluate the Substrate Characteristics and the Inhibitory Potential of BAY 2927088 towards P-gp	PH-41974	－	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	－	評価資料
4.2.2.6.4	変更なし	BAY 2927088: In Vitro Studies in MDCKII-BCRP Cells to Evaluate the Substrate Characteristics and the Inhibitory Potential towards BCRP	PH-41973	－	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	－	評価資料
4.2.2.6.5	変更なし	BAY 2927088: In Vitro Studies in HEK-OATP1B1 and HEK-OATP1B3 Cells to Evaluate the Substrate Characteristics and the Inhibitory Potential of BAY 2927088	B002465	－	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	－	評価資料
4.2.2.6.6	変更なし	BAY 2927088: Determination of the Inhibitory Potency of BAY 2927088 Towards Human CYP Isoforms In Vitro	PH-42077	－	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	－	評価資料
4.2.2.6.7	変更なし	BAY 2927088: Determination of the Inhibitory Potency of BAY 3306572 (Metabolite M1) Towards Human CYP Isoforms In Vitro	B002749	－	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	－	評価資料
4.2.2.6.8	変更なし	BAY 2927088: In Vitro Studies in Human BCRP Vesicles to Evaluate the Inhibitory Potential of metabolite BAY 3307562 (M1) towards BCRP	B003613	－	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	－	評価資料
4.2.2.6.9	変更なし	BAY 2927088: In Vitro Studies in Human BSEP Vesicles to Evaluate the Inhibitory Potential towards BSEP	B002818	－	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	－	評価資料
4.2.2.6.10	変更なし	BAY 2927088: In Vitro Studies in Human BSEP Vesicles to Evaluate the Inhibitory Potential of BAY 3306572 (Metabolite of BAY 2927088) towards BSEP	B002824	－	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	－	評価資料
4.2.2.6.11	変更なし	BAY 2927088: In Vitro Studies using Membrane Vesicles to Evaluate the Inhibitory Potential towards P-gp of BAY 2927088 and its Metabolite BAY 3306572 (M1)	B002788	－	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	－	評価資料
4.2.2.6.12	変更なし	BAY 2927088: Investigation on the inhibitory potential of BAY 2927088 and BAY 3306572 toward drug transporters	B003497	－	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted], USA	海外	－	評価資料
4.2.2.6.13	変更なし	BAY 2927088: In Vitro Evaluation of BAY 2927088 and BAY 3306572 (M1) as Inducers of Cytochrome P450 Expression	B003179	－	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	－	評価資料
4.2.3.2.1	変更なし	Non GLP Report Version 1 Repeated Dose Systemic Toxicity Study in Female Wistar Rats (2-Weeks Daily Administration by Gavage)	PH-41998	－	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	－	参考資料
4.2.3.2.2	変更なし	Non GLP Report Version 1 Repeated Dose Systemic Toxicity Study in Female Wistar Rats (2-Weeks Daily Administration by Gavage)	PH-42004	－	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	－	参考資料

添付資料番号	初回提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.3.2.3	変更なし	Final Report 4-Week Repeat Dose Systemic Toxicity Study in Rats with Once Daily Oral Administration followed by a 2-Week Recovery Period	PH-42111	－	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	－	評価資料
4.2.3.2.4	変更なし	Final Report 13-Week Repeat Dose Systemic Toxicity Study in Rats with Once Daily Oral Administration followed by a 4-Week Recovery Period	B002293	－	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	－	評価資料
4.2.3.2.5	変更なし	Non-GLP Report Version 2 2-Week Repeat-Dose Systemic Toxicity Study in Dogs with once daily oral Administration	PH-42007	－	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	－	参考資料
4.2.3.2.6	変更なし	Non GLP Report Version 1 2-Week Dose Range Finding Toxicity Study of BAY 2927088 by the Oral (Gavage) Route in the Cynomolgus Monkey	R-13694	－	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted]	海外	－	参考資料
4.2.3.2.7	変更なし	Non GLP Report Version 1 Maximum Tolerated Dose Study of BAY2927088 by the Oral (Gavage) Route in the Cynomolgus Monkey	R-13920	－	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted]	海外	－	参考資料
4.2.3.2.8	変更なし	Final Report 4-Week Toxicity Study of BAY 2927088 by the Oral (Gavage) Route in the Cynomolgus Monkey Followed by a 2-Week Recovery Period	R-13937	－	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted]	海外	－	評価資料
4.2.3.2.9	変更なし	Final Report 13-Week Repeat Dose Systemic Toxicity Study in Monkeys with Once Daily Oral Administration by Gavage	B002504	－	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	－	評価資料
4.2.3.3.1.1	変更なし	Final Report Salmonella/Microsome Test Preincubation Method	PH-42093	－	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	－	評価資料
4.2.3.3.1.2	変更なし	Final Report In Vitro Micronucleus Test With Chinese Hamster V79 Cells, Flow Cytometric Method	PH-42091	－	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	－	評価資料
4.2.3.3.2.1	変更なし	Final Report 4-Week Repeat Dose Systemic Toxicity Study in Rats with Once Daily Oral Administration followed by a 2-Week Recovery Period	PH-42111	－	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	－	評価資料
4.2.3.5.2.1	変更なし	Final Report BAY 2927088: Oral (Gavage) Enhanced Range-Finding Study of Embryo-Fetal Development in the Rat	B003097	－	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] (UK)	海外	－	評価資料
4.2.3.5.2.2	変更なし	Final Report BAY 2927088: Oral (Gavage) Toxicity and Toxicokinetic Study of Embryo-Fetal Development in the Rat	B003632	－	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] (UK)	海外	－	評価資料
4.2.3.5.2.3	変更なし	Non GLP Report Version 1 BAY 2927088: Oral (Gavage) Dose Range Finding Study in the Non-Pregnant Rabbit	B003161	－	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] (UK)	海外	－	参考資料
4.2.3.5.2.4	変更なし	Non GLP Report Version 1 An Escalating Single Dose Administration and Toxicokinetic Study for the Determination of Tolerability and Exposure of BAY 2927088 in the Non-Pregnant Rabbit	B003614	－	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] (US)	海外	－	参考資料

添付資料番号	初回提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.3.5.2.5	変更なし	Non GLP Report Version 1 Determination of the Maximum Tolerated Dose of BAY2927088 by the Oral (Gavage) (Phase 1) and Intravenous (Bolus) (Phase 2) Route in the Non-Pregnant New Zealand White Rabbit	B003840	－	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted]	海外	－	参考資料
4.2.3.5.2.6	変更なし	Non GLP Report Version 1 ReproTracker report	B003477	－	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] (Netherlands)	海外	－	参考資料
4.2.3.7.7.1	変更なし	Final Report In vitro 3T3 NRU (Neutral Red Uptake) phototoxicity test	PH-41909	－	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	－	評価資料
4.3.1	変更なし	Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), EMA/78409/2021, Assessment Report, Tukysa - International non-proprietary name: tucatinib	EMA 78409 2021:CHMP:1-148	－	－	－	－	－	－
4.3.2	変更なし	Strain-Dependent Epithelial Defects in Mice Lacking the EGF Receptor	Sibilia M and Wagner EF, Science 1995:269:234-238	Sibilia M and Wagner EF	－	－	－	Science 1995:269:234-238	－
4.3.3	変更なし	Targeted Disruption of Mouse EGF Receptor: Effect of Genetic Background on Mutant Phenotype	Threadgill DW et al., Science 1995:269:230-234	Threadgill DW et al.	－	－	－	Science 1995:269:230-234	－
4.3.4	変更なし	The epidermal growth factor receptor/Erb-B/HER family in normal and malignant breast biology	Eccles SA, Int J Dev Biol 2011:5:685-696	Eccles SA	－	－	－	Int J Dev Biol 2011:5:685-696	－
4.3.5	変更なし	Epithelial immaturity and multiorgan failure in mice lacking epidermal growth factor receptor	Miettinen PJ et al., Nature 1995:376:337-341	Miettinen PJ et al.	－	－	－	Nature 1995:376:337-341	－
4.3.6	変更なし	Review Transgenic and knock-out mice for deciphering the roles of EGFR ligands	Wong RW, Cell Mol Life Sci 2003:60:113-118	Wong RW	－	－	－	Cell Mol Life Sci 2003:60:113-118	－
4.3.7	変更なし	Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Signaling Regulates Epiphyseal Cartilage Development through β-Catenin-dependent and -independent Pathways	Zhang X et al., J Biol Chem 2013:288:32229-32240	Zhang X et al.	－	－	－	J Biol Chem 2013:288:32229-32240	－
4.3.8	変更なし	The Epidermal Growth Factor Receptor Critically Regulates Endometrial Function during Early Pregnancy	Large MJ et al., PLOS Genet 2014:10(6):e1004451	Large MJ et al.	－	－	－	PLOS Genet 2014:10(6):e1004451	－
4.3.9	変更なし	Requirement for neuregulin receptor erbB2 in neural and cardiac development	Lee KF et al., Nature 1995:378:394-398	Lee KF et al.	－	－	－	Nature 1995:378:394-398	－
4.3.10	変更なし	Rescue of the Cardiac Defect in ErbB2 Mutant Mice Reveals Essential Roles of ErbB2 in Peripheral Nervous System Development	Morris JK et al., Neuron 1999:23:273-283	Morris JK et al.	－	－	－	Neuron 1999:23:273-283	－
4.3.11	変更なし	Review A Comprehensive Review of HER2 in Cancer Biology and Therapeutics	Cheng X, Genes 2024:15:903	Cheng X	－	－	－	Genes 2024:15:903	－
4.3.12	変更なし	Targetinf *EGFR* exon 20 insertion mutations in non-small cell lung cancer	Vyse S et al., Signal Transduct Target Ther 2019:4:5	Vyse S et al.	－	－	－	Signal Transduct Target Ther 2019:4:5	－
4.3.13	変更なし	*EGFR* exon 20 insertion mutations in lung adenocarcinomas: prevalence, molecular heterogeneity, and clinicopathologic characteristics	Arcila ME et al., Mol Cancer Ther 2013:12:220-229	Arcila ME et al.	－	－	－	Mol Cancer Ther 2013:12:220-229	－

添付資料番号	初回提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.3.14	変更なし	Molecular characteristics and clinical outcome of *EGFR* exon 19 indel subtypes to EGFR TKIs in NSCLC patients	Su J et al., Oncotarget 2017:8:111246-111257	Su J et al.	—	—	—	Oncotarget 2017:8:111246-111257	—
4.3.15	変更なし	Resistance mechanisms to osimertinib in *EGFR*-mutated non-small cell lung cancer	Leonetti A et al., Br J Cancer 2019:121:725-737	Leonetti A et al.	—	—	—	Br J Cancer 2019:121:725-737	—
4.3.16	変更なし	Overcoming therapy resistance in *EGFR*-mutant lung cancer	Passaro A et al., Nat Cancer 2021:2:377-391	Passaro A et al.	—	—	—	Nat Cancer 2021:2:377-391	—
4.3.17	変更なし	FDA. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Veterinary Medicine (CVM). Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation. 2018.	FDA CDER:Bioanalytical Method Validation Guidance for Industry 2018:1-44	—	—	—	—	—	—
4.3.18	変更なし	European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on bioanalytical method validation. 2012.	EMA:2011:EMEA CHMP EWP 192217 2009:Guideline on bioanalytical method validation	—	—	—	—	—	—
4.3.19	変更なし	EMA. ICH guideline M10 on bioanalytical method validation and study sample analysis. 2023.	EMA:2023:ICH 172948 2019 Guideline M10 on bioanalytical method validation Step 5	—	—	—	—	—	—
4.3.20	変更なし	ICH. International Council for Harmonization of Technichal Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. BIOANALYTICAL METHOD VALIDATION AND STUDY SAMPLE ANALYSIS M10. 2022.	ICH Guidelines M10 2022:1-59	—	—	—	—	—	—
4.3.21	変更なし	Neuronal survival depends on EGFR signaling in cortical but not midbrain astrocytes	Wagner B et al., EMBO J 2006:25:752-762	Wagner B et al.	—	—	—	EMBO J 2006:25:752-762	—
4.3.22	変更なし	Neuregulin, a factor with many functions in the life of a schwann cell	Garratt AN et al., J Cell Biol 2000:148:1035-1046	Garratt AN et al.	—	—	—	J Cell Biol 2000:148:1035-1046	—
4.3.23	変更なし	Irreversible inhibition of EGFR: Modeling the combined pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of osimertinib and its active metabolite AZ5104	Yates JWT et al., Mol Cancer Ther 2016:15:2378-2387	Yates JWT et al.	—	—	—	Mol Cancer Ther 2016:15:2378-2387	—
4.3.24	変更なし	Discovery of potent and selective HER2 inhibitors with efficacy against HER2 exon 20 insertion-driven tumors, which preserve wild-type EGFR signaling	Wilding B et al., Nat Cancer 2022:3:821-836	Wilding B et al.	—	—	—	Nat Cancer 2022:3:821-836	—

添付資料番号	初回提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.1.1.1	変更なし	A two-part, single center, open-label study to investigate the pharmacokinetics, metabolic disposition, mass balance and absolute bioavailability of BAY 2927088 in healthy male participants	B003319	－	2024.01 - 2024.05	国外	－	参考資料	提出なし
5.3.1.1.2	変更なし	A two-part, single center, open-label study to investigate the pharmacokinetics, metabolic disposition, mass balance and absolute bioavailability of BAY 2927088 in healthy male participants -addendum-	B004011	－	2024.01 - 2024.05	国外	－	参考資料	提出なし
5.3.1.2.1	変更なし	A Phase 1, open label, randomized, crossover study to investigate the effect of food and effect of an acid reducing agent on the pharmacokinetics of BAY 2927088 in healthy participants	B003323	－	2024.03 - 2024.06	国外	－	参考資料	提出あり
5.3.1.4.1	変更なし	Validation and cross validation of an LC-MS/MS method for the determination of BAY 2927088 in human K2-EDTA plasma	R-14153	－	20[redacted] (version 1) 20[redacted] (version 2)	国外	－	参考資料	提出なし
5.3.1.4.2	変更なし	Validation of an LC-MS/MS method for the quantitative determination of BAY 2927088 in human plasma	B002623	－	20[redacted] (version 1) 20[redacted] (version 2) 20[redacted] (version 3)	国外	－	参考資料	提出なし
5.3.1.4.3	変更なし	Development and full validation of an LC-MS/MS method for the determination of BAY 2927088 and BAY 3306572 (M1) in human K-EDTA plasma	B002973	－	20[redacted]	国外	－	参考資料	提出なし
5.3.3.4.1	変更なし	A phase 1 open label, two-arm, fixed sequence, crossover study to investigate the effects of itraconazole and carbamazepine on the pharmacokinetics of BAY 2927088 in healthy participants	B003320	－	2024.04 - 2024.06	国外	－	参考資料	提出あり
5.3.3.4.2	変更なし	A Phase 1, open label, fixed sequence, crossover study to investigate the effect of BAY 2927088 on the pharmacokinetics of midazolam in healthy participants	B003321	－	2024.04 - 2024.06	国外	－	参考資料	提出あり
5.3.3.4.3	変更なし	A Phase 1, open label, fixed sequence, crossover study to investigate the effect of BAY 2927088 on the pharmacokinetics of dabigatran etexilate or rosuvastatin in healthy participants	B003322	－	2024.03 - 2024.05	国外	－	参考資料	提出あり

添付資料番号	初回提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.3.5.1	変更なし	BAY2927088, Population pharmacokinetics and covariate analysis for 2L HER2exon20ins	B003829	-	-	-	-	参考資料	提出あり
5.3.3.5.2	変更なし	Exposure-Response analysis for efficacy and safety of BAY2927088 in Study 21607	B003834	-	-	-	-	参考資料	提出あり
5.3.3.5.3	変更なし	Cardiac safety risk assessment and concentration-QTc analysis of BAY 2927088 based on Study 21607	B003828	-	-	-	-	参考資料	提出あり
5.3.5.2.1	改訂	An open label, first-in-human study of BAY 2927088 in participants with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring an EGFR and/or HER2 mutation	B003047	-	2021.10 - 20[redacted]	国内外	-	評価資料	提出あり
5.3.5.2.2	変更なし	Post-Hoc解析結果	21607-Post-Hoc_20[redacted]	-	-	-	-	評価資料	提出なし
5.3.5.2.3	変更なし	日本人部分集団解析結果	21607-JP_20[redacted]	-	-	-	-	評価資料	提出なし
5.3.5.2.4	変更なし	フォーマット通知用解析結果	J-CTD_20[redacted]	-	-	-	-	評価資料	提出なし
5.3.5.2.5	改訂	An open label, first-in-human study of BAY 2927088 in participants with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring an EGFR and/or HER2 mutation -addendum-	B004255	-	2021.10 - 2025.03	国内外	-	評価資料	提出あり
5.3.5.2.6	変更なし	日本人部分集団解析結果	21607-JP_2025-03	-	-	-	-	評価資料	提出なし
5.3.5.2.7	変更なし	フォーマット通知用解析結果	J-CTD_2025-03	-	-	-	-	評価資料	提出なし
5.3.5.2.8	改訂	Post-Hoc解析結果	21607-Post-Hoc_2025-03	-	-	-	-	評価資料	提出なし
5.3.5.2.8	新規追加	Post-Hoc解析結果	21607-Post-Hoc_2025-03-ad	-	-	-	-	評価資料	提出なし
5.3.5.4.1	変更なし	Clinical Study Protocol Amendment [redacted]	22615-CSP	-	-	-	-	参考資料	提出なし
5.3.5.4.2	変更なし	Clinical Study Protocol Amendment [redacted]	22752-CSP	-	-	-	-	参考資料	提出なし
5.4.1	変更なし	Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries	Sung H et al., CA Cancer J Clin 2021:71:209-249	Sung H	-	海外	CA Cancer J Clin 2021:71:209-249	参考資料	-

添付資料番号	初回提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
5.4.2	変更なし	令和2年 全国がん登録 罹患数・率報告	国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」（全国がん登録）	国立がん研究センターがん情報サービス	－	国内	「がん統計」（全国がん登録）<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001231386.pdf>	参考資料	－
5.4.3	変更なし	最新がん統計	国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」（厚生労働省人口動態統計）	国立がん研究センターがん情報サービス	－	国内	「がん統計」（厚生労働省人口動態統計）<https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html>	参考資料	－
5.4.4	変更なし	18 肺がん	日本臨床腫瘍学会、新臨床腫瘍学 改訂第6版2021:373-390	日本臨床腫瘍学会	－	国内	新臨床腫瘍学 改訂第6版 2021:373-390	参考資料	－
5.4.5	変更なし	Non-small cell lung cancer, version 2.2013	Ettinger DS et al., J Natl Compr Canc Netw 2013:11:645-53;quiz 653	Ettinger DS	－	海外	J Natl Compr Canc Netw 2013:11:645-53; quiz 653	参考資料	－
5.4.6	変更なし	Long-term survival rates of patients with stage IIIB and IV non-small cell lung cancer treated with cisplatin plus vinorelbine or gemcitabine	Ozkaya S et al., Exp Ther Med 2012:4:1035-1038	Ozkaya S	－	海外	Exp Ther Med 2012:4:1035-1038	参考資料	－
5.4.7	変更なし	Factors associated with the prognosis and long-term survival of patients with metastatic lung adenocarcinoma: a retrospective analysis	Huang CY et al., J Thorac Dis 2018:10:2070-2078	Huang CY	－	海外	J Thorac Dis 2018:10:2070-2078	参考資料	－
5.4.8	変更なし	Long-term survivors of more than 5 years in advanced non-small cell lung cancer	Kaira K et al., Lung Cancer 2010:67:120-123	Kaira K	－	国内	Lung Cancer 2010:67:120-123	参考資料	－
5.4.9	変更なし	院内がん登録全国集計	国立がん研究センターがん情報サービス「院内がん登録全国集計」	国立がん研究センターがん情報サービス	－	国内	「院内がん登録全国集計」<https://ganjoho.jp/public/qa_links/report/hosp_c/hosp_c_registry.html>	参考資料	－
5.4.10	変更なし	Efficacy of immunotherapy in first-line treatment for non-small cell lung cancer with HER2 mutation: Results from LC-SCRUM-Asia.	Kato Y et al., J Clin Oncol 2024:42:suppl 16:abstr 8629	Kato Y	－	国内外	J Clin Oncol 2024:42:suppl 16:abstr 8629	参考資料	－
5.4.11	変更なし	Targeted Therapies for Lung Cancer Patients With Oncogenic Driver Molecular Alterations	Tan AC et al., J Clin Oncol 2022:40:611-625	Tan AC	－	海外	J Clin Oncol 2022:40:611-625	参考資料	－

添付資料番号	初回提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
5.4.12	変更なし	Clinical and Genomic Features of HER2 Exon 20 Insertion Mutations and Characterization of HER2 Expression by Immunohistochemistry in East Asian Non-Small-Cell Lung Cancer	Tan AC et al., JCO Precis Oncol 2022:6:e2200278	Tan AC	－	海外	JCO Precis Oncol 2022:6:e2200278	参考資料	－
5.4.13	変更なし	EGFR exon 20 insertions in advanced non-small cell lung cancer: A new history begins	Remon J et al., Cancer Treat Rev 2020:90:102105	Remon J	－	海外	Cancer Treat Rev 2020:90:102105	参考資料	－
5.4.14	変更なし	肺癌診療ガイドライン―悪性胸膜中皮腫・胸腺腫瘍含む 2024年版 ver.1.1	日本肺癌学会、肺癌診療ガイドライン：2024年版	日本肺癌学会	－	国内	肺癌診療ガイドライン：2024年版<https://www.haigan.gr.jp/publication/guideline/examination/2024/index.html>	参考資料	－
5.4.15	変更なし	Pan-Cancer Landscape and Analysis of ERBB2 Mutations Identifies Poziotinib as a Clinically Active Inhibitor and Enhancer of T-DM1 Activity	Robichaux JP et al., Cancer Cell 2019:36:444-457	Robichaux JP	－	海外	Cancer Cell 2019:36:444-457	参考資料	－
5.4.16	変更なし	HER2YVMA drives rapid development of adenosquamous lung tumors in mice that are sensitive to BIBW2992 and rapamycin combination therapy	Perera SA et al., Proc Natl Acad Sci USA 2009:106:474-479	Perera SA	－	海外	Proc Natl Acad Sci USA 2009:106:474-479	参考資料	－
5.4.17	変更なし	Functional analysis of receptor tyrosine kinase mutations in lung cancer identifies oncogenic extracellular domain mutations of ERBB2	Greulich H et al., Proc Natl Acad Sci USA 2012:109:14476-14481	Greulich H	－	海外	Proc Natl Acad Sci USA 2012:109:14476-14481	参考資料	－
5.4.18	変更なし	Structure and dynamics of the EGFR/HER2 heterodimer	Bai X et al., Cell Discov 2023:9:18	Bai X	－	海外	Cell Discov 2023:9:18	参考資料	－
5.4.19	変更なし	Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs	Kris MG et al., JAMA 2014:311:1998-2006	Kris MG	－	海外	JAMA 2014:311:1998-2006	参考資料	－
5.4.20	変更なし	Lung cancer that harbors an HER2 mutation: epidemiologic characteristics and therapeutic perspectives	Mazières J et al., J Clin Oncol 2013:31:1997-2003	Mazières J	－	海外	J Clin Oncol 2013:31:1997-2003	参考資料	－
5.4.21	変更なし	Non-Small Cell Lung Cancer	NCCN guideline version 11.2024	National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	－	海外	NCCN guideline version 11.2024	参考資料	－
5.4.22	変更なし	Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC	Ramalingam SS et al., N Engl J Med 2020:382:41-50	Ramalingam SS	－	海外	N Engl J Med 2020:382:41-50	参考資料	－

添付資料番号	初回提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
5.4.23	変更なし	Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer	Gandhi L et al., N Engl J Med 2018:378:2078-2092	Gandhi L	－	海外	N Engl J Med 2018:378:2078-2092	参考資料	－
5.4.24	変更なし	Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Mutant Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: Primary Results From the Randomized, Phase II DESTINY-Lung02 Trial	Goto K et al., J Clin Oncol 2023:41:4852-4863	Goto K	－	国内外	J Clin Oncol 2023:41:4852-4863	参考資料	－
5.4.25	変更なし	Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer	Soria JC et al., N Engl J Med 2018:378:113-125	Soria JC	－	海外	N Engl J Med 2018:378:113-125	参考資料	－
5.4.26	変更なし	Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer	Mok TS et al., N Engl J Med 2017:376:629-640	Mok TS	－	海外	N Engl J Med 2017:376:629-640	参考資料	－
5.4.27	変更なし	Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial	Hida T et al., Lancet 2017:390:29-39	Hida T	－	国内	Lancet 2017:390:29-39	参考資料	－
5.4.28	変更なし	Phase II Study of Crizotinib in East Asian Patients With ROS1-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer	Wu YL et al., J Clin Oncol 2018:36:1405-1411	Wu YL	－	国内外	J Clin Oncol 2018:36:1405-1411	参考資料	－
5.4.29	変更なし	Phase 2 Study of Dabrafenib Plus Trametinib in Patients With BRAF V600E-Mutant Metastatic NSCLC: Updated 5-Year Survival Rates and Genomic Analysis	Planchard D et al., J Thorac Oncol 2022:17:103-115	Planchard D	－	海外	J Thorac Oncol 2022:17:103-115	参考資料	－
5.4.30	変更なし	Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer	Drilon A et al., N Engl J Med 2020:383:813-824	Drilon A	－	海外	N Engl J Med 2020:383:813-824	参考資料	－
5.4.31	変更なし	Efficacy and Safety of Larotrectinib in Patients With Tropomyosin Receptor Kinase Fusion-Positive Lung Cancers	Drilon A et al., JCO Precis Oncol 2022:6:e2100418	Drilon A	－	海外	JCO Precis Oncol 2022:6:e2100418	参考資料	－
5.4.32	変更なし	Pooled analysis of drug-related interstitial lung disease and/or pneumonitis in nine trastuzumab deruxtecan monotherapy studies	Powell CA et al., ESMO Open 2022:7:100554	Powell CA	－	海外	ESMO Open 2022:7:100554	参考資料	－
5.4.33	変更なし	Clinical and imaging features of interstitial lung disease in cancer patients treated with trastuzumab deruxtecan	Baba T et al., Int J Clin Oncol 2023:28:1585-1596	Baba T	－	国内	Int J Clin Oncol 2023:28:1585-1596	参考資料	－
5.4.34	変更なし	Japanese experience with second-line chemotherapy with low-dose (60 mg/M2) docetaxel in patients with advanced non-small-cell lung cancer	Mukohara T et al., Cancer Chemother Pharmacol 2001:48:356-360	Mukohara T	－	国内	Cancer Chemother Pharmacol 2001:48:356-360	参考資料	－

添付資料番号	初回提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
5.4.35	変更なし	非小細胞肺癌に対するRP56976 (Docetaxel) の後期第Ⅱ相臨床試験	工藤 翔二 他、癌と化学療法 1994:21:2617-2623	工藤 翔二	－	国内	癌と化学療法 1994:21:2617-2623	参考資料	－
5.4.36	変更なし	RP56976 (Docetaxel) の非小細胞肺癌に対する後期第Ⅱ相臨床試験	大熨 泰亮 他、癌と化学療法 1995:22:59-65	大熨 泰亮	－	国内	癌と化学療法 1995:22:59-65	参考資料	－
5.4.37	変更なし	A randomized, double-blind, phase II study of ramucirumab plus docetaxel vs placebo plus docetaxel in Japanese patients with stage IV non-small cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy	Yoh K et al., Lung Cancer 2016:99:186-193	Yoh K	－	国内	Lung Cancer 2016:99:186-193	参考資料	－
5.4.38	変更なし	Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy	Hanna N et al., J Clin Oncol 2004:22:1589-1597	Hanna N	－	海外	J Clin Oncol 2004:22:1589-1597	参考資料	－
5.4.39	変更なし	Randomized controlled trial of S-1 versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy (East Asia S-1 Trial in Lung Cancer)	Nokihara H et al., Ann Oncol 2017:28:2698-2706	Nokihara H	－	国内外	Ann Oncol 2017:28:2698-2706	参考資料	－
5.4.40	変更なし	Phase 3 Trial Comparing Nanoparticle Albumin-Bound Paclitaxel With Docetaxel for Previously Treated Advanced NSCLC	Yoneshima Y et al., J Thorac Oncol 2021:16:1523-1532	Yoneshima Y	－	国内	J Thorac Oncol 2021:16:1523-1532	参考資料	－
5.4.41	変更なし	エンハーツ初回承認時審査報告書	エンハーツ初回承認時審査報告書	第一三共株式会社	－	国内外	エンハーツ初回承認時審査報告書	参考資料	－
5.4.42	変更なし	Mechanisms of resistance to trastuzumab emtansine (T-DM1) in HER2-positive breast cancer	Hunter FW et al., Br J Cancer 2020:122:603-612	Hunter FW	－	海外	Br J Cancer 2020:122:603-612	参考資料	－
5.4.43	変更なし	Trastuzumab deruxtecan in metastatic breast cancer with variable HER2 expression: the phase 2 DAISY trial	Mosele F et al., Nat Med 2023:29:2110-2120	Mosele F	－	海外	Nat Med 2023:29:2110-2120	参考資料	－
5.4.44	変更なし	Truncated HER2: implications for HER2-targeted therapeutics	Zagozdzon R et al., Drug Discov Today 2011:16:810-816	Zagozdzon R	－	海外	Drug Discov Today 2011:16:810-816	参考資料	－
5.4.45	変更なし	p95HER2 truncated form in resected non-small cell lung cancer	Cappuzzo F et al., J Thorac Oncol 2012:7:520-527	Cappuzzo F	－	海外	J Thorac Oncol 2012:7:520-527	参考資料	－
5.4.46	変更なし	EGFR-directed antibodies promote HER2 ADC internalization and efficacy	Gupta A et al., Cell Rep Med 2024:5:101792	Gupta A	－	海外	Cell Rep Med 2024:5:101792	参考資料	－

添付資料番号	初回提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
5.4.47	変更なし	Abstract 5857: Trastuzumab deruxtecan resistance can be mediated by payload resistance or secondary extracellular ERBB2 mutations but sensitivity to HER2 tyrosine kinase inhibitors is maintained	Nilsson MB et al., Cancer Res 2024:84:5857	Nilsson MB	－	海外	Cancer Res 2024:84:5857	参考資料	－
5.4.48	変更なし	Targeting HER2 alterations in non-small cell lung cancer: Therapeutic breakthrough and challenges	Yu Y et al., Cancer Treat Rev 2023:114:102520	Yu Y	－	海外	Cancer Treat Rev 2023:114:102520	参考資料	－
5.4.49	変更なし	Aberrant intracellular metabolism of T-DM1 confers T-DM1 resistance in human epidermal growth factor receptor 2-positive gastric cancer cells	Wang H et al., Cancer Sci 2017:108:1458-1468	Wang H	－	海外	Cancer Sci 2017:108:1458-1468	参考資料	－
5.4.50	変更なし	Resistance to the Antibody-Drug Conjugate T-DM1 Is Based in a Reduction in Lysosomal Proteolytic Activity	Rios-Luci C et al., Cancer Res 2017:77:4639-4651	Rios-Luci C	－	海外	Cancer Res 2017:77:4639-4651	参考資料	－
5.4.51	変更なし	Evolution of Resistance to Irinotecan in Cancer Cells Involves Generation of Topoisomerase-Guided Mutations in Non-Coding Genome That Reduce the Chances of DNA Breaks	Kumar S et al., Int J Mol Sci 2023:24:8717	Kumar S	－	海外	Int J Mol Sci 2023:24:8717	参考資料	－
5.4.52	変更なし	Zongertinib (BI 1810631), an Irreversible HER2 TKI, Spares EGFR Signaling and Improves Therapeutic Response in Preclinical Models and Patients with HER2-Driven Cancers	Wilding B et al., Cancer Discov 2025:15:119-138	Wilding B	－	海外	Cancer Discov 2025:15:119-138	参考資料	－
5.4.53	変更なし	1320MO Early evidence of efficacy in patients (pts) with non-small cell lung cancer (NSCLC) with HER2 exon20 insertion (ex20ins) mutations treated in a phase I study with BAY 2927088	Loong HHF et al., Annal Oncol 2023:34:S761-S762	Loong HHF	－	海外	Annal Oncol 2023:34:S761-S762	参考資料	－
5.4.54	変更なし	Overall Response Rate, Progression-Free Survival, and Overall Survival With Targeted and Standard Therapies in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: US Food and Drug Administration Trial-Level and Patient-Level Analyses	Blumenthal GM et al., J Clin Oncol 2015:33:1008-1014	Blumenthal GM	－	海外	J Clin Oncol 2015:33:1008-1014	参考資料	－
5.4.55	変更なし	New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1)	Eisenhauer EA et al., Eur J Cancer 2009:45:228-247	Eisenhauer EA	－	海外	Eur J Cancer 2009:45:228-247	参考資料	－
5.4.56	変更なし	Molecular landscape of ERBB2 alterations in 3000 advanced NSCLC patients	Hong L et al., NPJ Precis Oncol 2024:8(1):217	Hong L	－	海外	NPJ Precis Oncol 2024:8(1):217	参考資料	－

添付資料番号	初回提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
5.4.57	変更なし	Real-World Prevalence, Treatment Patterns, and Outcomes for Patients With HER2 (ERBB2)-Mutant Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer, From a US-Based Clinico-Genomic Database	Waliany S et al., Cancer Med 2024:13(24):e70272	Waliany S	－	海外	Cancer Med 2024:13(24):e70272	参考資料	－
5.4.58	変更なし	Safety and Tolerability of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Tyrosine Kinase Inhibitors in Oncology	Shah RR et al., Drug Saf 2019:42:181-198	Shah RR	－	海外	Drug Saf 2019:42:181-198	参考資料	－
5.4.59	変更なし	Cardiotoxicity of HER2-targeted therapies	Copeland-Halperin RS et al., Curr Opin Cardiol 2019:34:451-458	Copeland-Halperin RS	－	海外	Curr Opin Cardiol 2019:34:451-458	参考資料	－
5.4.60	変更なし	Management of Diarrhea in Patients with HER2-Positive Breast Cancer Treated with Neratinib: A Case Series and Summary of the Literature	Kruse ML et al., Oncol Ther 2022:10:279-289	Kruse ML	－	海外	Oncol Ther 2022:10:279-289	参考資料	－
5.4.61	変更なし	Mechanism and treatment of diarrhea associated with tyrosine kinase inhibitors	Liu J et al., Heliyon 2024:10:e27531	Liu J	－	海外	Heliyon 2024:10:e27531	参考資料	－
5.4.62	変更なし	The epidermal growth factor receptor family: Biology driving targeted therapeutics	Wieduwilt MJ et al., Cell Mol Life Sci 2008:65:1566-1584	Wieduwilt MJ	－	海外	Cell Mol Life Sci 2008:65:1566-1584	参考資料	－
5.4.63	変更なし	Using Multiplexed Assays of Oncogenic Drivers in Lung Cancers to Select Targeted Drugs	Kris MG et al., JAMA 2014:311:1998-2006	Kris MG	－	海外	JAMA 2014:311:1998-2006	参考資料	－
5.4.64	変更なし	Pembrolizumab Plus Pemetrexed and Platinum in Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes From the Phase 3 KEYNOTE-189 Study	Garassino MC et al., J Clin Oncol 2023:41:1992-1998	Garassino MC	－	国内外	J Clin Oncol 2023:41:1992-1998	参考資料	－