2.2 緒言

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、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。

HER2 の活性化変異は、非小細胞肺癌（NSCLC）において重要なドライバー遺伝子変異の一つとされており、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* 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、NSCLC の新たな治療標的として注目されている。*HER2* 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者は予後不良とされているが、*HER2* 活性化変異に対する標的治療は、トラスツズマブ デルクステカン（T-DXd）が二次治療として承認されているのみである。そのため *HER2* 遺伝子変異陽性の NSCLC に対する初回治療は、免疫療法を併用するプラチナベースの化学療法が標準治療とされている。また、二次治療以降の治療薬として T-DXd が承認されているものの、より高い有効性、忍容性が高く、管理可能で良好な安全性プロファイルを有する経口治療薬が求められている。点滴製剤しか選択肢がない未充足な治療領域において、T-DXd や化学療法に特徴的な副作用（骨髄抑制や ILD など）の課題を克服できる、経口投与可能な HER2 阻害薬の治療選択肢が医療現場から強く求められており、アンメット・メディカルニーズを満たす新たな治療薬の開発が喫緊の課題となっている。

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 NSCLC 患者の治療法として臨床開発が開始された。*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。

試験 21607 において、BAY 2927088 は治療ラインを問わず、*HER2* 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者に対し、速やかで十分かつ持続的な抗腫瘍効果を示した。また、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、モニタリング可能かつ管理可能なものであり、良好な安全性プロファイルが確認された。日本人患者数は限られているものの、全体集団と同様の有効性及び安全性プロファイルを示した。

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、以下に示す申請区分、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。

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。