2.5 臨床に関する概括評価の目次

略語一覧 4
用語の定義一覧 8
2.5.1 製品開発の根拠 9
2.5.1.1 HER2 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌について 9
2.5.1.1.1 疾患の特徴 9
2.5.1.1.2 現行の治療選択肢 10
2.5.1.2 BAY 2927088 15
2.5.1.2.1 T-DXd に対する耐性メカニズム 15
2.5.1.2.2 T-DXd 治療抵抗性変異に対する BAY 2927088 の有効性 17
2.5.1.2.3 ゾンゲルチニブ治療により想定される獲得耐性（C805S）に対する BAY 2927088 の阻害活性 17
2.5.1.3 臨床開発計画 17
2.5.1.3.1 試験 21607（ピボタル試験）の概要 20
2.5.1.3.2 臨床試験計画及び本申請の妥当性 21
2.5.1.4 規制当局との協議の概要 22
2.5.1.4.1 海外規制当局との協議の概要 22
2.5.1.4.2 医薬品医療機器総合機構との協議の概要 24
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 25
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 26
2.5.3.1 薬物動態 26
2.5.3.1.1 吸収、分布、代謝及び排泄 26
2.5.3.1.2 用量依存性及び時間依存性 26
2.5.3.1.3 対象集団における薬物動態 27
2.5.3.1.4 特別な集団（内因性及び外因性要因） 27
2.5.3.1.5 薬物動態学的相互作用 27
2.5.3.2 曝露－反応関係 30
2.5.3.2.1 有効性の曝露－反応関係 30
2.5.3.2.2 安全性の曝露－反応関係 30
2.5.3.2.3 濃度－補正 QT 間隔関係 31
2.5.3.3 用法及び用量の設定根拠 31
2.5.4 有効性の概括評価 32
2.5.4.1 申請予定の適応症における有効性の評価に重要な試験 32
2.5.4.2 有効性の評価 33
2.5.4.2.1 有効性の主要評価項目の根拠 33
2.5.4.2.2 腫瘍の評価 33

2.5.4.2.3 統計学的考慮事項 33
2.5.4.3 有効性の解析対象集団 34
2.5.4.3.1 被験者の内訳及び治験薬の投与期間 34
2.5.4.3.2 人口統計学的及びベースライン特性 35
2.5.4.3.3 抗がん療法の前治療 36
2.5.4.4 有効性の結果 37
2.5.4.4.1 ORR 41
2.5.4.4.2 副次評価項目：DOR 51
2.5.4.4.3 その他の有効性の結果 53
2.5.4.4.4 試験 21607 の日本人における有効性 53
2.5.5 安全性の概括評価 55
2.5.5.1 安全性解析対象集団及び安全性評価 55
2.5.5.1.1 人口統計学的特性及びベースライン特性 56
2.5.5.1.2 曝露状況 57
2.5.5.2 TEAE 57
2.5.5.2.1 比較的よく見られる有害事象 59
2.5.5.2.2 死亡及び重篤な有害事象 64
2.5.5.2.3 その他の重要な有害事象 66
2.5.5.2.4 TEAE の部分集団解析 67
2.5.5.3 薬理学的分類で特異的な有害事象の解析 68
2.5.5.3.1 消化器毒性 68
2.5.5.3.2 皮膚関連毒性 70
2.5.5.4 その他の注目すべき有害事象 71
2.5.5.5 臨床検査値の評価 72
2.5.5.5.1 臨床検査値異常 72
2.5.5.5.2 肝機能検査値 73
2.5.5.6 有害事象と用量、用法、投与期間との関連 75
2.5.5.7 長期安全性 75
2.5.5.8 有害事象の予防、緩和及び管理方法 75
2.5.5.9 試験 21607 の日本人集団における安全性 76
2.5.5.10 特別な状況下の安全性 82
2.5.5.10.1 内因性要因・外因性要因 82
2.5.5.10.2 生殖能力、妊娠及び授乳時の使用 84
2.5.5.10.3 妊娠可能な女性 85
2.5.5.10.4 過量投与、薬物依存、離脱症状及び薬物乱用 85
2.5.5.10.5 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 85
2.5.5.11 市販後データ 85

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 86
2.5.6.1 治療の背景 86
2.5.6.1.1 疾患又は症状 86
2.5.6.1.2 現行の治療 86
2.5.6.2 ベネフィット 86
2.5.6.3 リスク 88
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 90
2.5.7 参考文献 91

略語一覧

略語	英語名称	日本語名称
ADC	antibody-drug conjugate	抗体薬物複合体
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC(0-24)	AUC from 0 to 24 hours after dosing	投与 0 時間から 24 時間までの AUC
BCRP	breast cancer resistance protein	ヒト乳癌耐性タンパク
BCS	biopharmaceutical classification system	生物薬剤学的分類システム
BICR	blinded independent central review	盲検下独立中央判定
BID	twice daily (bis in die)	1 日 2 回
BMI	body mass index	体格指数
BOR	best overall response	最良総合効果
BTR	best tumor response	最良腫瘍縮小効果
Caco-2	human colorectal adenocarcinoma (cell)	ヒト結腸癌由来（細胞）
CI	confidence interval	信頼区間
CL/F	total body clearance of drug calculated after extravascular administration	見かけの全身クリアランス
C_{max}	maximum drug concentration in plasma	最高血漿中濃度
CR	complete response	完全奏効
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影法
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DCR	disease control rate	病勢コントロール率
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用
DE/BF	dose Escalation/Backfill	用量漸増/バックフィル
ΔQTcF	Change from baseline in QTcF	QTcF の変化量
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性

略語	英語名称	日本語名称
DNA	deoxyribonucleic Acid	デオキシリボ核酸
DOR	duration of response	奏効期間
ECG	electrocardiogram	心電図
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東部腫瘍臨床試験グループ
EFS	efficacy analysis set	有効性解析対象集団
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮成長因子受容体
EGFR ex20ins	EGFR exon20 insertion	EGFR エクソン 20 挿入
E_{max}	maximal effect	最大薬理効果
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FiH	first-in-human	ー
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
HER2	human epidermal growth factor receptor 2	ヒト上皮成長因子受容体 2 型
HER2 ex20ins	HER2 exon20 insertion	HER2 エクソン 20 挿入
HLT	high-level term	高位語
IC_{50}	half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICI	Immune checkpoint inhibitor	免疫チェックポイント阻害薬
ICH	International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
irAE	Immune-related adverse events	免疫関連有害事象
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
LSF	liquid service formulation	溶液 1mL 当たり BAY 2927088 5mg を含有する経口液剤
LVEF	left ventricular ejection fraction	左室駆出率
MAD	maximum administered dose	最大用量
MATE	multidrug and toxin extrusion protein	多剤排出トランスポーター
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集

略語	英語名称	日本語名称
MLG	MedDRA labeling grouping	MedDRA ラベリング分類
mDOR	median duration of response	奏効期間中央値
mOS	median overall survival	全生存期間中央値
mPFS	median progression-free survival	無増悪生存期間中央値
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像法
MTD	maximum tolerated dose	最大耐用量
NOS	not otherwise specified	-
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
ORR	objective response rate	客観的奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PD	progression disease, pharmacodynamics	病勢進行、薬力学
PD-(L)1	Programmed Death (Ligand) 1	プログラム細胞死（リガンド）1
pEGFR	phosphorylate epidermal growth factor receptor	リン酸化上皮成長因子受容体
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
P-gp	p-glycoprotein	P-糖タンパク
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PS	performance status	パフォーマンスステータス
QD	once daily (quaque die)	1 日 1 回
QTc	corrected QT interval	補正 QT 間隔
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
RP2D	recommended phase 2 dose	第Ⅱ相試験の推奨用量
SAF	safety analysis set	安全性解析対象集団
SAP	statistical analysis plan	統計解析計画書
SMQ	standardized MedDRA query	MedDRA 標準検索式
$t_{1/2}$	half-life associated with the terminal slope	終末相における消失半減期
T-DXd	trastuzumab deruxtecan	トラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）

略語	英語名称	日本語名称
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与下で発現した有害事象
TKD	tyrosine kinase domain	チロシンキナーゼドメイン
TKI	tyrosine kinase inhibitor	チロシンキナーゼ阻害薬
t_{max}	time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
Top1	Topoisomerase I	トポイソメラーゼ I
T-DM1	Trastuzumab emtansine	トラスツズマブ エムタンシン（遺伝子組換え）
TTR	time to response	奏効までの期間
ULN	upper limit of normal	基準値上限
V_z/F	apparent volume of distribution during terminal phase	終末相における見かけの分布容積
V-ATPase	Vacuolar H+-ATPase	液胞 H^+-ATPase

用語の定義一覧

用語	定義
SOHO-01 試験	試験 21607
SOHO-02 試験	試験 22615
用量レベル	用量漸増/バックフィルパートで投与した BAY 2927088 の用量。用量拡大パートでは、異なるグループでこれらの用量をさらに評価した
コホート	用量漸増/バックフィルパートで、同じ用量レベルに割り付けられた被験者集団
グループ	用量拡大及び投与拡張パートで癌の特性や前治療に関する事前に規定した基準を満たした被験者集団
グループ D（有効性及び安全性）	*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（有効性及び安全性）	*HER2* 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者で、抗 HER2 抗体薬物複合体（ADC）による治療後に病勢進行（PD）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（有効性及び安全性	*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）
20mg BID 安全性解析対象集団（Whole Study 20mg BID）	用量漸増/バックフィル、用量拡大、及び投与拡張パートで、BAY 2927088 を 20mg BID で少なくとも 1 回投与された被験者（287 例）
全安全性解析対象集団（Whole Study SAF）	試験 21607 において、BAY 2927088 を少なくとも 1 回投与された全被験者（376 例）

2.5　臨床に関する概括評価

2.5.1　製品開発の根拠

本2.5項では、ヒト上皮成長因子受容体2型（*HER2*）遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌（NSCLC）の治療に、*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）であるセバベルチニブ〔一般名：sevabertinib（INN）、セバベルチニブ水和物（JAN）、以下 BAY 2927088〕を使用する根拠として、臨床試験で得られた有効性、安全性及び臨床薬理を要約する。本項に要約した臨床成績は、主に進行中の試験 21607 から得られたものであり、原則として有効性及び安全性の評価は2025年3月28日、臨床薬理に関する評価は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データベースカットオフ時点のものを使用する。試験 21607 は、*EGFR* 又は *HER2* 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者を対象にした試験であったが、本項で要約した有効性の成績は、*HER2* 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者に対するデータを中心に記載することとする。安全性評価は試験 21607 において BAY 2927088 を少なくとも1回服用した被験者全てを対象にしているが、本項では主に、申請用法及び用量で投与された被験者を中心に記載することとする。

本申請の効能又は効果は、「*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」であり、用法及び用量は「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。」とした。

2.5.1.1　HER2 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌について

2.5.1.1.1　疾患の特徴

肺癌は、世界で2番目に罹患数が多く、死亡数が最も多い癌種である。2020年における全世界の新規肺癌診断数は推定220万人であり、肺癌による死亡者数は180万人と報告されている[1]。本邦においても、2020年に12万人が新たに肺癌と診断され、2022年に7.7万人が肺癌により死亡しており、診断数は全癌の中で2番目に多く、死亡数は最も多い癌種となっている[2,3]。

肺癌はNSCLCと小細胞肺癌に大別され、NSCLCは肺癌患者の約90%を占める[4]。NSCLCは病期や組織型（腺癌、扁平上皮癌、大細胞癌）、治療標的となる遺伝子異常の有無により、更に分類される。肺癌の臨床病期に応じて、手術、放射線治療、化学療法、免疫療法、分子標的療法が治療に用いられる。NSCLC患者の5年生存率は約15.9%で[5]、進行NSCLC患者では2.8～8%と更に低くなる[6,7,8]。本邦における病期ステージIVで薬物療法が適応となるNSCLC患者の5年生存率（ネット・サバイバル）は9.0%であり、依然として高いアンメットニーズが存在している[9]。

HER2は、受容体チロシンキナーゼのERBBファミリーに属し、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。欧米及びアジアにおいて、*HER2*の活性化変異は、NSCLC患者の2～4%に報告されており[10,11,12,13]、他のドライバー遺伝子変異とは相互排他的でNSCLCにおいて重要なドライバー遺伝子変異の一つである[14]。NSCLCにおける*HER2*遺伝子変異は、主に細胞内ドメイン内のキナーゼ領域を構成するエクソン20における挿入変異に起因するもので、Y772dupYVMAがNSCLCにおける*HER2*変異の中で最も一般的な変異体である[12,14,15]。エクソン20の挿入変異（$HER2^{YVMA}$）を導入したマウス肺上皮において、浸潤性腺扁平上皮癌の発生が確認され、$HER2^{YVMA}$の持続的な発現が腫瘍の維持に不可欠であったことから、*HER2*変異が肺腺扁平上皮癌の形成において重要な役割を果たすことが示唆されている[16]。更に細胞外ドメインに生じるS310F、G309E、S310Y変異においても、$HER2^{YVMA}$と同様に、強力ながん原性を有することが*in vitro*で確認されている[17]。HER2はリガンド非依存的にその他のHER familyメンバーと二量体を形成できると考えられているが[18]、これらのHER2細胞外ドメイン変異体の場合には、C末端のリン酸化が上昇した

り、分子間ジスルフィド結合の形成を介した共有結合によって活性化され[17]、細胞増殖やアポトーシス抑制に関する下流シグナルを誘発する。このように *HER2* 遺伝子変異は肺癌への癌化に寄与しているだけでなく、*HER2* 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者では予後不良とされており[19,20]、他のドライバー遺伝子同様に NSCLC の治療標的として考えられている。

2.5.1.1.2　現行の治療選択肢

国内外の肺癌診療ガイドラインにおいて、効果的な治療選択のために、組織型の分類に加え、ドライバー遺伝子の変異/転座の有無、プログラム細胞死リガンド 1（PD-L1）の発現を検査することが推奨されている[14,21]。ドライバー遺伝子変異を有する NSCLC（例：*EGFR* 遺伝子変異陽性、*ALK* 融合遺伝子陽性、*ROS1* 融合遺伝子陽性、*RET* 融合遺伝子陽性、*NTRK* 融合遺伝子陽性）患者に対しては分子標的薬が標準治療として位置付けられている。一方で、*HER2* 遺伝子変異陽性 NSCLC の治療オプションは非常に限られており、既に複数の分子標的薬が治療オプションとなっている *EGFR* 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者に比べて[22]、*HER2* 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者の全生存期間中央値（mOS）は 1.6～1.9 年と予後不良である[19,20]。

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、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[14,21]。LC-SCRUM-Japan からの報告によると、*HER2* エクソン 20 挿入（*HER2* ex20ins）変異及び点変異を含む *HER2* 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者に対して、一次治療としてプラチナ製剤併用化学療法と免疫チェックポイント阻害薬（ICI）を併用投与した際の客観的奏効率（ORR）は 34.7%で、二次治療の標的療法であるトラスツズマブ デルクステカン（T-DXd）の ORR（49.0%）にも届いておらず、無増悪生存期間中央値（mPFS）は 8.5 ヵ月、mOS は 31.1 ヵ月と ICI を化学療法に上乗せすることで mPFS 及び mOS の改善傾向はみられたものの、依然として予後不良である[10]。また、KEYNOTE-189 で報告された、よく見られたグレード 3 以上の治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）は、貧血（ICI 併用化学療法群：16.3%、化学療法単独群：15.3%）、好中球減少（各 15.8%、11.9%）、血小板減少（各 7.9%、6.9%）で、いずれの血液毒性も ICI 併用化学療法群と化学療法単独群で差がなかったものの、ICI 併用化学療法群では発熱性好中球減少症がより多く発現した。更に免疫関連有害事象（irAE）の発現率も ICI 併用化学療法群で高く、3 例が irAE により死亡（肺炎）されたと報告されている[23]。これらの結果から、ICI 併用化学療法で延命効果が示されたとはいえ、*HER2* 遺伝子変異陽性 NSCLC の一次治療としては最適な治療オプションとは言い難く、依然としてアンメット・メディカルニーズは高い。

一方、*HER2* 遺伝子変異陽性の NSCLC の二次治療として、本邦では 2023 年 8 月に「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」の適応で T-DXd が 1 回 5.4mg/kg、3 週間間隔の用法用量で承認された。その根拠試験とされた DESTINY-Lung02 では、観察期間中央値が 11.5 ヵ月（範囲：1.1～20.6 ヵ月）で ORR が 49.0%〔95%信頼区間（CI）：39.0～59.1%〕、奏効期間中央値（mDOR）が 16.8 ヵ月（95%CI：6.4 ヵ月～推定不能）と報告されている[24]。しかし、他のドライバー遺伝子変異陽性の NSCLC では、経口の分子標的薬が使用され、63.9%～92%の患者で奏効が得られていることを鑑みると[25,26,27,28,29,30,31]、*HER2* 遺伝子変異陽性の NSCLC に対するメディカルニーズが十分に満たされているとはいい難い。また、T-DXd と関連のあるグレード 3 以上の TEAE 発現頻度は 38.6%であり、間質性肺疾患（ILD）（発現頻度：12.9%）のリスクも懸念され、当該事象により死亡に至った症例が 1 例いたことが報告されている[24]。T-DXd の臨床試験の統合安全性解析結果や[32]、市販後全例調査においても間質性肺疾患のリスクが報告されており[33]、化学療法に特徴的な骨髄抑制も認められていることから、より良好な安全性プロファイルを有する治療選択肢が求められている。

T-DXd 治療に対して治療効果が得られる患者がいる一方で、治療後に再増悪した患者も含め治療効果が得られなかった患者に対する治療選択肢は限定的である。T-DXd 治療後の三次治療以降の選択肢として本邦で利用可能な薬剤としては[14]、ドセタキセル単剤療法[34,35,36]、ドセタキセル

＋ラムシルマブ併用療法[37]、ペメトレキセド単剤療法[38]、S-1 単剤療法[39]、ナブパクリタキセル単剤療法[40]等の化学療法があるが、これらの ORR は 8.3～29.9%と十分な治療成績は得られておらず、化学療法に特有の副作用も治療の大きな障害となっている。

以上より、*HER2* 遺伝子変異陽性 NSCLC の一次治療における標的療法は存在せず、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。

表 2.5.1-1 *HER2*遺伝子変異陽性NSCLCの治療選択肢として本邦で利用可能な医薬品

薬剤	対象患者	用法・用量	有効性	添付文書の警告もしくは重大な副作用の項に記載された副作用
プラチナ製剤併用化学療法＋ICI	*HER2*遺伝子変異陽性NSCLC（一次治療）	シスプラチン75mg/m^2、若しくはカルボプラチンAUC 5＋ペメトレキセド500mg/m^2＋ペムブロリズマブ200mgを3週間間隔で点滴静注	LC-SCRUM[10] プラチナ製剤併用化学療法＋ICI • ORR：34.7% • mPFS：8.5ヵ月 • mOS：31.1ヵ月	シスプラチン：急性腎障害、骨髄抑制、ショック、アナフィラキシー、聴力低下・難聴、耳鳴、うっ血乳頭、球後視神経炎、皮質盲、脳梗塞、一過性脳虚血発作、溶血性尿毒症症候群、心筋梗塞、狭心症、うっ血性心不全、不整脈、溶血性貧血、間質性肺炎、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群、劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、消化管出血、消化性潰瘍、消化管穿孔、急性膵炎、高血糖、糖尿病の悪化、横紋筋融解症、白質脳症（可逆性後白質脳症症候群を含む）、静脈血栓塞栓症 カルボプラチン：骨髄抑制、ショック、アナフィラキシー、間質性肺炎、急性腎障害、ファンコニー症候群、肝不全、肝機能障害、黄疸、消化管壊死、消化管穿孔、消化管出血、消化管潰瘍、出血性腸炎、偽膜性大腸炎、麻痺性イレウス、脳梗塞、肺梗塞、血栓・塞栓症、心筋梗塞、うっ血性心不全、溶血性尿毒症症候群、急性呼吸窮迫症候群、播種性血管内凝固症候群（DIC）、急性膵炎、難聴、白質脳症（可逆性後白質脳症症候群を含む）、腫瘍崩壊症候群、うっ血性乳頭、球後視神経炎、皮質盲、溶血性貧血 ペメトレキセド：間質性肺炎、骨髄抑制、感染症、ショック、アナフィラキシー、重度の下痢、脱水、腎不全、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群） ペムブロリズマブ:間質性肺疾患、大腸炎、小腸炎、重度の下痢、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、多形紅斑、類天疱瘡、神経障害、劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎、甲状腺機能障害、下垂体機能障害、副腎機能障害、1型糖尿病、腎障害、膵炎、膵外分泌機能不全、筋炎、横紋筋融解症、重症筋無力症、心筋炎、脳炎、髄膜炎、脊髄炎、重篤な血液障害、重度の胃炎、ぶどう膜炎、血球貪食症候群、結核、Infusion reaction
T-DXd単剤療法	がん化学療法後に増悪した*HER2 (ERBB2)*遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC	1回5.4mg/kgを3週間間隔で点滴静注	DESTINY-Lung02（国際共同第Ⅱ相）[24] N=102 • ORR：49.0% • mDOR：16.8ヵ月 • mPFS：9.9ヵ月 • mOS：19.5ヵ月	間質性肺疾患、骨髄抑制、Infusion reaction

薬剤	対象患者	用法・用量	有効性	添付文書の警告もしくは重大な副作用の項に記載された副作用
ドセタキセル単剤療法	1 レジメン以上の化学療法後に増悪した進行 NSCLC(Stage IIIA－IV)	1 回 60mg/m^2 を 3～4 週間間隔で点滴静注	国内第Ⅱ相 [34] N=22 • ORR：18.2% • mDOR：6.4 ヵ月 国内後期第Ⅱ相 [35] N=75 • ORR：24.0% • mDOR：3.6 ヵ月 国内後期第Ⅱ相 [36] N=75 • ORR：19.7% • mDOR：2 ヵ月	好中球減少、骨髄抑制、ショック症状・アナフィラキシー、黄疸、肝不全、肝機能障害、急性腎障害、間質性肺炎、肺線維症、心不全、播種性血管内凝固症候群、腸管穿孔、胃腸出血、虚血性大腸炎、大腸炎、イレウス、急性呼吸促拍症候群、急性膵炎、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis）、多形紅斑、心タンポナーデ、肺水腫、浮腫・体液貯留、心筋梗塞、静脈血栓塞栓症、感染症、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群、重篤な口内炎等の粘膜炎、血管炎、末梢神経障害、四肢の脱力感等の末梢性運動障害、Radiation Recall 現象
ドセタキセル+ラムシルマブ併用療法	プラチナ製剤を含む化学療法後に増悪した進行・再発 NSCLC	ドセタキセルは上記のとおりで 3 週間間隔+ラムシルマブは 1 回 10mg/kg を 3 週間間隔で点滴静注	JVCG（国内第Ⅱ相）[37] N=76 • ORR：28.9% • mPFS：5.2 ヵ月 • mOS:15.2 ヵ月	ドセタキセル:上記のとおり ラムシルマブ:心筋梗塞、脳血管障害、消化管出血、消化管穿孔、動脈血栓塞栓症、静脈血栓塞栓症、Infusion reaction、出血、好中球減少症、白血球減少症、発熱性好中球減少症、うっ血性心不全、創傷治癒障害、瘻孔、可逆性後白質脳症症候群、ネフローゼ症候群、蛋白尿、間質性肺疾患、肝不全、肝障害、感染症、血栓性微小血管症、動脈解離
ペメトレキセド単剤療法	1 レジメンの化学療法後に増悪した進行 NSCLC	1 回 500mg/m^2 を 3 週間間隔で点滴静注	海外第Ⅲ相 [38] N=283 • ORR：9.1% • mPFS：2.9 ヵ月 • mOS：8.3 ヵ月 国内第Ⅱ相 N=108 • ORR：18.5%	上記のとおり
S-1 単剤療法	プラチナ製剤を含む 1 レジメン以上の化学療法後に増悪した進行 NSCLC	体表面積にあわせて 1 回 40～60mg を 1 日 2 回 4 週間連日経口投与後、2 週間休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。	East Asia S-1 Trial in Lung Cancer（国際共同第Ⅲ相）[39] N=577 • ORR：8.3% • mPFS：2.9 ヵ月 • mOS：12.8 ヵ月	骨髄抑制、溶血性貧血、播種性血管内凝固症候群、劇症肝炎等の重篤な肝障害、脱水症状、重篤な腸炎、間質性肺炎、心筋梗塞、狭心症、不整脈、心不全、重篤な口内炎、消化管潰瘍、消化管出血、消化管穿孔、急性腎障害、ネフローゼ症候群、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、白質脳症等を含む精神神経障害、急性膵炎、横紋筋融解症、嗅覚脱失、涙道閉塞、肝硬変（プロトロンビン時間延長、アルブミン 低下、コリンエステラーゼ低下等）

薬剤	対象患者	用法・用量	有効性	添付文書の警告もしくは重大な副作用の項に記載された副作用
ナブパクリタキセル単剤療法	1若しくは2レジメンの化学療法後に増悪した進行NSCLC	1回100mg/m^{2}を1週間間隔で点滴静注	J-AXEL（国内第Ⅲ相）[40] N=245 • ORR：29.9% • mPFS：4.2ヵ月 • mOS：16.2ヵ月	好中球減少、白血球減少等の骨髄抑制、感染症、末梢神経障害、麻痺、脳神経麻痺、ショック、アナフィラキシー、間質性肺疾患、急性呼吸窮迫症候群、心筋梗塞、うっ血性心不全、心伝導障害、脳卒中、肺塞栓、肺水腫、血栓性静脈炎、難聴、耳鳴、消化管壊死、消化管穿孔、消化管出血、消化管潰瘍、重篤な腸炎、腸管閉塞、腸管麻痺、肝機能障害、黄疸、急性腎障害、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、播種性血管内凝固症候群

2.5.1.2 BAY 2927088

BAY 2927088 は、*HER2* ex20ins 及び点変異を含む *HER2* 遺伝子変異を標的とした経口投与可能な可逆的 TKI である。

細胞増殖阻害アッセイにおいて、BAY 2927088 は *HER2* ex20ins 変異や *HER2* 遺伝子の点変異〔細胞外領域（G309E、S310F、S310Y 及び S335C）や膜貫通型ドメイン（S653C、V659E 及び G660D）の変異〕に対して細胞増殖阻害作用を示し、*EGFR* 遺伝子野生型と比べて *HER2* 遺伝子の活性化変異に対して選択的に細胞増殖阻害作用を示した。その一方で、BAY 2927088 は *HER2* 遺伝子変異と *HER2* 遺伝子野生型の間では選択性を示さなかった。更に、*in vivo* 試験において、*HER2* ex20ins 変異陽性の患者由来組織片移植モデルマウスに BAY 2927088 を投与すると抗腫瘍効果を認めた。これらの結果から、BAY 2927088 は *HER2* ex20ins 変異陽性がん細胞に対して細胞増殖阻害作用を示し、抗腫瘍効果を有することが確認された。

以上の非臨床試験の結果に基づき、*HER2* 遺伝子変異陽性の進行 NSCLC 患者の治療法として BAY 2927088 が有効であることが示唆された。

BAY 2927088 の非臨床試験に関する詳細は、2.6.2 及び 2.6.3 を参照のこと。

なお、一般的に標的治療薬が耐性獲得変異により治療効果が得られなくなることが問題となることから、BAY 2927088 の有効性を評価するために、*HER2* 遺伝子変異陽性のがん細胞に対する治療抵抗性のメカニズムを理解することが重要であると考えた。特に、*HER2* 標的療法として承認されている T-DXd の治療耐性メカニズムや、*HER2* 標的 TKI として開発中のゾンゲルチニブの治療耐性メカニズムを考察し、BAY 2927088 がこれらの治療耐性にどのように寄与し得るのかを以下に述べる。

2.5.1.2.1 T-DXd に対する耐性メカニズム

T-DXd は、抗体薬物複合体（ADC）であり、遺伝子組換えモノクローナル抗体であるトラスツズマブ 1 分子に平均 8 個含まれるシステイン残基に、エキサテカン誘導体及びペプチドリンカーからなるデルクステカンが結合している。トラスツズマブは、ヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒト 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 の定常部により構成される[41]。

T-DXd は、がん細胞の細胞膜上に発現する HER2 に結合し、エンドソームとして細胞内に取り込まれ、リソソームに運ばれる。その後、リンカー部分がリソソーム内の酵素により加水分解され、細胞質に移行したエキサテカン誘導体がトポイソメラーゼ I（Top1）阻害作用を介して DNA 傷害作用及びアポトーシス誘導作用を示す。その結果、がん細胞の細胞死を誘導する。

現時点では、T-DXd の臨床における治療抵抗性に関する明らかな情報は得られていないものの、トラスツズマブ及びトラスツズマブにリンカーを介してメイタンシン誘導体を結合させたトラスツズマブ エムタンシン（T-DM1）に対する抵抗性の文献情報などから、T-DXd に対する抵抗性についても考察が可能である[42]。更に、T-DXd 販売元の第一三共社とフランスの病院ネットワーク（Unicancer）との共同研究において、T-DXd の耐性機序が、HER2 発現の低下や Top1 阻害に対する感受性の変化など複数の要因に関連していることが報告されている[43]。これらの知見に基づくと、T-DXd に対する治療抵抗性は、その作用機序から、1)トラスツズマブの HER2 への結合過程、2)T-DXd-HER2 複合体の内在化及びエキサテカン誘導体の放出過程、及び 3)エキサテカン誘導体による薬理作用の発揮過程において生じる可能性が考えられる。以下にそれぞれの過程において生じる抵抗性に関する考察を示す。

1）トラスツズマブの HER2 への結合過程

T-DXd の有効性は、抗体部分のトラスツズマブが HER2 の細胞外ドメイン IV に結合することが起点となる。

p95HER2 は細胞内のチロシンキナーゼドメイン（TKD）を保持する一方で、トラスツズマブが結合する HER2 細胞外ドメインを欠失するため、HER2 陽性乳がんにおけるトラスツズマブ耐性の主要な機序の 1 つとされている[42]。p95HER2 の生成メカニズムは明らかとなっていないが、細胞外ドメインの酵素による切断、mRNA 転写産物の内部 AUG コドンからの代替翻訳開始、及び mRNA 転写産物の選択的スプライシングにより生じると考えられる。トラスツズマブによる治療を受けた 46 例の転移性乳がん患者の腫瘍試料を用いた後向き研究において、p95HER2 を発現していた 9 例中 1 例（11.1%）のみがトラスツズマブに対して部分奏効（PR）を示した[44]。この結果は、p95HER2 の発現がトラスツマブ治療抵抗性と強く関連することを支持する。更に、NSCLC 患者でも 431 例中 33 例（7.6%）で p95HER2 の発現が認められたことから、NSCLC 患者でも同様のメカニズムで T-DXd に対する耐性を獲得する可能性が示唆される[45]。

また、T-DXd の抗体部分のトラスツズマブは、HER2 にのみ結合し、ほかの ERBB ファミリーである EGFR、HER3 及び HER4 とは結合しない[41]。したがって、ほかの ERBB ファミリーの分子種の発現が増加すると、相対的に HER2 ホモダイマーの割合が減少し、HER2 ヘテロダイマーの割合が増加した結果[42]、T-DXd の結合が阻害されるために耐性が生じる可能性がある。*In vitro* 試験において、HER2 陽性の大腸がん細胞株に EGFR を過剰発現させると T-DXd の内在化が低下した一方で、抗 EGFR 抗体と共培養すると、T-DXd の内在化が T-DXd 単独添加群と比較して約 2～3 倍に増加した。また、HER2 陽性の胃がん患者を対象に T-DXd を投与した臨床試験において、EGFR 増幅が認められた患者集団では ORR が低かった[46]。よって、NSCLC 患者においても HER2 以外の ERBB ファミリーの発現量が相対的に増加することで T-DXd に対する耐性を獲得する可能性が示唆される。

更に、T-DXd 耐性 HER2 陽性細胞株の遺伝子配列解析を実施した結果、HER2 の細胞外ドメイン IV に点変異（*HER2* D582N 変異、*HER2* F595C/S 変異、*HER2* E580K 変異及び *HER2* C623Y 変異）が集積し、これらの変異を遺伝子導入した Ba/F3 細胞株ではトラスツズマブの結合が阻害されることが明らかになった。更に、*HER2* ex20ins 変異とこれらの変異が存在する細胞株では TKI によって細胞増殖阻害作用を示すことが明らかになった[47]。

2）T-DXd-HER2 複合体の内在化及びエキサテカン誘導体の放出過程

T-DXd が HER2 の細胞外ドメインに結合後、HER2 と T-DXd との複合体が形成され、この複合体はエンドサイトーシスによって細胞内に取り込まれる。その後、複合体はエンドソームを経てリソソームに送達され、そこでリンカー部分が分解されることで薬剤（エキサテカン誘導体）が放出され、抗腫瘍効果を示す[48]。しかし、HER2 を含むエンドソームのリサイクリングが促進されると、複合体のリソソームへの送達が阻害され、その結果、エキサテカン誘導体の抗腫瘍活性が低下する可能性がある。T-DXd と同様にトラスツズマブを抗体部分とする T-DM1 に対して耐性を示す乳がん細胞株 JIMT-1 を用いた *in vitro* 試験において、HER2 と T-DM1 との複合体のリサイクリングが亢進していることが観察され、これが細胞内への DM1 の放出量の減少と関連していた[42]。

また、リソソームは、液胞 H^+-ATPase（V-ATPase）プロトンポンプにより、内在する酵素群の至適 pH である酸性環境を維持している[49]。リソソームに送達された T-DXd は酵素によりリンカー部分が加水分解を受ける必要がある。T-DXd と同様に抗体部分の加水分解を必要とする T-DM1 において、T-DM1 耐性乳がん細胞株 BT-474 クローンでは、親株の BT-474 と比べてリソソーム内の pH が上昇し、分解酵素であるカテプシン B の活性が低下していた。さらに、T-DM1 が分解を受けずにリソソーム内に蓄積していることも確認された。また、V-ATPase 阻害薬を用いて親株の BT-474 のリソソーム pH を上昇させると、T-DM1 に対する感受性が低下した。加えて、HER2 陽性乳が

ん患者由来組織片を用いて作成した T-DM1 耐性細胞株でもリソソーム内の pH 上昇及び T-DM1 蓄積が認められた[50]。

3) エキサテカン誘導体による薬理作用の発揮過程

T-DXd の薬理作用の主体であるエキサテカン誘導体は、Top1 阻害作用を介して殺腫瘍細胞作用を示す。T-DXd における治療抵抗性は、トポイソメラーゼに対する抵抗性に起因する可能性が考えられる。広く使用されている Top1 阻害薬であるイリノテカンに対する耐性は、イリノテカンの曝露によって誘導される非コード領域の Top1 切断部位への反復的な変異蓄積によって、DNA 切断の頻度が減少することに起因する。がん細胞には正常細胞と比較して Top1 の切断部位が多く存在し、これがイリノテカンに対する高感受性に寄与している。イリノテカンの曝露により DNA 二本鎖切断が生じると、相同組換え修復により、切断感受性の「がん型配列」が切断耐性の「正常型配列」へと置き換わる。この結果、その後のイリノテカン曝露時に DNA 切断が起こりにくくなり、段階的に薬剤耐性が強まると考えられる[51]。実際に、*HER2* ex20ins 変異を遺伝子導入した Ba/F3 細胞株と T-DXd を共培養して作成した T-DXd 耐性 Ba/F3 細胞株では HER2 の発現が認められる一方で、T-DXd、デルクステカン及びその他のトポイソメラーゼ阻害薬に対して抵抗性を示した。この細胞株を TKI と共培養すると細胞増殖阻害作用が認められた[47]。

以上より、T-DXd は、トラスツズマブの HER2 への結合過程（p95HER2 の発現、HER2 ヘテロダイマー発現割合の増加及び HER2 細胞外ドメインの点変異）、T-DXd-HER2 複合体の内在化及びエキサテカン誘導体の放出過程（HER2 リサイクリングの亢進及びリソソーム内の酸性環境の変化）及びエキサテカン誘導体による薬理作用の発揮過程（エキサテカン誘導体に対する耐性）において耐性を生じる可能性が示唆される。

2.5.1.2.2　T-DXd 治療抵抗性変異に対する BAY 2927088 の有効性

上記のように、T-DXd に対する治療抵抗性は、1)トラスツズマブの HER2 への結合過程、2)T-DXd-HER2 複合体の内在化及びエキサテカン誘導体の放出過程、及び 3)エキサテカン誘導体による薬理作用の発揮過程において生じると考えられる。これらのメカニズムは、BAY 2927088 の薬効標的である HER2 の TK ドメイン及びその下流シグナル伝達経路（PI3K 及び MAPK 経路）に影響を及ぼさないと推測される。NCI-N87 の担がんマウスを T-DXd に曝露し、再増殖した腫瘍を *in vitro* で培養して樹立した T-DXd に対する耐性細胞に対して、TKI であるゾンゲルチニブは HER2 リン酸化を阻害し、細胞増殖阻害作用を示した[52]。したがって、T-DXd の治療抵抗性を示す NSCLC に対して、TKI である BAY 2927088 も有効性を示すことが期待される。

2.5.1.2.3　ゾンゲルチニブ治療により想定される獲得耐性（C805S）に対する BAY 2927088 の阻害活性

HER2 標的 TKI であるゾンゲルチニブの予測される耐性変異 *HER2* C805S を[52]、*HER2* ex20ins 変異又は *HER2* の点変異とともに導入したマウス前駆 B リンパ球 Ba/F3 細胞株に対し、BAY 2927088 は細胞増殖阻害作用を示した（2.6.2.2.1.2.2）。

2.5.1.3　臨床開発計画

BAY 2927088 は *HER2* 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者の治療薬として開発中の薬剤である。BAY 2927088 の臨床試験は、試験 21607 のデータベースカットオフ（有効性及び安全性：2025 年 3 月 28 日、臨床薬理：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で、本試験に加え NSCLC 患者を対象とした臨床第Ⅲ相試験（試験 22615）及び固形がん患者を対象とした臨床第Ⅱ相試験（試験 22752）が進行中で（表　2.5.1-2）、健康被験者を対象とした臨床薬理試験 5 試験が完了している（表 2.5.1-3）。本申請に用いる臨床データパッケージには、試験 21607 と健康被験者を対象とした 5

つの臨床薬理試験（試験 22249、試験 22250、試験 22251、試験 22252、試験 22253）の試験成績を含める。そのうち、*HER2* 遺伝子変異陽性の進行 NSCLC 患者における安全性及び忍容性、薬物動態（PK）並びに有効性を評価した試験 21607 の試験成績を評価資料とする。

- 試験 21607（SOHO-01）は、*HER2* 及び/又は *EGFR* 遺伝子変異陽性の進行 NSCLC 患者を対象に、BAY 2927088 の最大耐用量（MTD）又は最大用量（MAD）、第Ⅱ相試験の推奨用量（RP2D）を決定し、PK、安全性、忍容性及び有効性を評価する非無作為化、非盲検、単群、多施設共同第Ⅰ/Ⅱ相 First-in Human（FiH）試験である。試験 21607 の概要は 2.5.1.3.1 を参照のこと。

- 試験 22615（SOHO-02）は、*HER2* 遺伝子変異陽性の進行 NSCLC 患者に対する 1 次治療として、BAY 2927088 の有効性及び安全性を評価するために、BAY 2927088 と標準治療であるペメトレキセド＋プラチナ製剤＋ペンブロリズマブ併用療法を比較する検証的第Ⅲ相試験である。有効性の主要評価項目は無増悪生存期間（PFS）である。2024 年 8 月に組入れを開始し、試験は進行中で組入れ段階にあるため、本申請にはこの試験の結果を含めない。

- 試験 22752（panSOHO）は、*HER2* 遺伝子変異陽性の転移性又は切除不能固形がん患者を対象に、BAY 2927088 の有効性及び安全性を評価する腫瘍横断的第Ⅱ相試験である。有効性の主要評価項目は ORR である。2025 年 2 月に組入れを開始し、試験は進行中で組入れ段階にあるため、本申請にはこの試験の結果を含めない。

- 健康被験者を対象とした 5 つの臨床薬理試験（試験 22249、試験 22250、試験 22251、試験 22252、試験 22253）では、潜在的な薬物相互作用（DDI）、マスバランス及び食事が BAY 2927088 の PK に及ぼす影響を評価した。すべての試験は完了しており、すべての結果を本申請に含めた。

この他に、中等度/重度の肝機能障害又は重度の腎機能障害を有する患者を対象とした臨床試験を計画している。

すべての臨床試験は、医薬品規制調和国際会議（ICH）医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）、ヘルシンキ宣言の原則及び試験実施時に有効なすべての適用すべき国内規制に従って実施した。

資料一覧（第 5 部添付資料へのリンク）

表 2.5.1-2　BAY 2927088 の進行中の臨床試験の概要

試験番号、資料区分、参照項目、報告書番号	試験デザイン	主要目的	試験対象集団	治験薬の用法、用量	治験薬の投与を受けた被験者数
21607 評価 5.3.5.2.1 B003047 2.7.6.6 5.3.5.2.5 B004255 2.7.6.7	非無作為化、非盲検、多施設国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験	第Ⅰ相パート：安全性、忍容性、MTD/MAD、薬物動態 第Ⅱ相パート：有効性及び安全性	*EGFR* 及び/又は *HER2* 遺伝子変異陽性の局所進行性又は転移性 NSCLC 患者	BAY 2927088 錠を経口投与 **用量漸増/バックフィルパート（第Ⅰ相）**： 開始用量：10mg QD MTD/MAD まで増量 **用量拡大パート（第Ⅰ相）**： 用量漸増/バックフィルパートに基づく RDE（20mg BID） **投与拡張パート（第Ⅱ相）**： 用量拡大パートの B/R プロファイルに基づく RP2D（20mg BID）	357 例 （20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ日時点） 376 例 （2025 年 3 月 28 日のデータカットオフ日時点）
22615 参考	無作為化、非盲検、実薬対照、多	標準治療と比較したときの有効性及び安全性	全身抗がん療法歴のない *HER2* 遺伝子変異	BAY 2927088 錠：20mg BID で経口投与	試験進行中 計画時：278 例

試験番号、資料区分、参照項目、報告書番号	試験デザイン	主要目的	試験対象集団	治験薬の用法、用量	治験薬の投与を受けた被験者数
5.3.5.4.1 試験計画書	施設国際共同第Ⅲ相試験		陽性の局所進行性又は転移性 NSCLC 患者	標準治療の対照薬：プラチナ製剤（シスプラチン又はカルボプラチン）＋ペメトレキセド＋ペムブロリズマブ併用療法	（各投与群に 139 例）
22752 参考 5.3.5.4.2 試験計画書	非無作為化、非盲検、多施設国際共同第Ⅱ相試験	有効性及び安全性	全身抗がん療法歴のある又は選択的代替治療法のない *HER2* 遺伝子変異陽性の転移性又は切除不能局所進行性固形がん患者	BAY 2927088 錠：20mg BID で経口投与	試験進行中 計画時：111 例

BID：1 日 2 回、B/R：ベネフィット/リスク、EGFR：上皮成長因子受容体、HER2：ヒト上皮成長因子受容体 2 型、MAD：最大用量、MTD：最大耐用量、NSCLC：非小細胞肺癌、QD：1 日 1 回、RDE：推奨用量、RP2D：第Ⅱ相試験の推奨用量

表 2.5.1-3 BAY 2927088 の完了した第Ⅰ相臨床薬理試験

試験番号、資料区分、参照項目、報告書番号	試験デザイン	主要目的	試験対象集団	治験薬の用法、用量	治験薬の投与を受けた被験者数
マスバランス試験					
22249 参考 5.3.1.1.1 B003319 5.3.1.1.2 B004011 2.7.6.1	2 パート、単施設、非盲検	絶対的バイオアベイラビリティ、マスバランス、代謝、薬物動態、安全性及び忍容性	健康成人男性被験者	パート 1：BAY 2927088 錠 40mg を単回経口投与し、2 時間後までに[^{14}C]-BAY 2927088 液剤 15μg を単回静脈内投与 パート 2：[^{14}C]-BAY 2927088 液剤 40mg を単回経口投与	8 例
食事及び制酸薬の影響を評価した試験					
22253 参考 5.3.1.2.1 B003323 2.7.6.2	単施設、非盲検、無作為化、クロスオーバー	薬物動態、安全性及び忍容性	健康成人被験者	第 1 期～第 3 期：第 1 日、第 4 日、第 7 日（各期の 1 日目）に BAY 2927088 錠 20mg を単回経口投与 第 4 期：第 9 日※～第 13 日にエソメプラゾール 40mg を絶食下で反復経口投与し、第 12 日はエソメプラゾール 40mg を絶食下で経口投与後に、BAY 2927088 錠 20mg を低脂肪朝食摂食下で単回経口投与 ※エソメプラゾールの初回投与日は第 3 期の第 9 日	21 例
薬物相互作用試験					
22250 参考 5.3.3.4.1 B003320 2.7.6.3	単施設、2 群、非盲検、固定順序、クロスオーバー	イトラコナゾール及びカルバマゼピンが BAY 2927088 の薬物動態に及ぼす影響、安全性及び忍容性	健康成人被験者	第 1 群：第 1 日及び第 8 日に BAY 2927088 錠 10mg を単回経口投与、第 5 日～第 11 日にイトラコナゾール 200mg を 1 日 1 回反復経口投与 第 2 群: 第 1 日及び第 14 日に BAY 2927088 錠 40mg を単回経口投与、第 3 日～第 15 日にカルバマゼピン 100～300mg（用量漸増）を反復経口投与	30 例（各群 15 例）
22251 参考 5.3.3.4.2 B003321 2.7.6.4	単施設、非盲検、固定順序、クロスオーバー	BAY 2927088 がミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響、安全性及び忍容性	健康成人被験者	第 1 日、第 3 日及び第 14 日にミダゾラム 1mg を単回経口投与 第 3 日に BAY 2927088 錠 20mg を単回経口投与し、第 5 日～第 14 日に BAY 2927088 錠 20mg を 1 日 2 回反復経口投与	15 例
22252 参考 5.3.3.4.3 B003322 2.7.6.5	単施設、非盲検、固定順序、クロスオーバー	BAY 2927088 がダビガトランエテキシラート又はロスバスタチンの薬物動態に及ぼす影響、安全性及び忍容性	健康成人被験者	第 1 日及び第 9 日にダビガトランエテキシラート 75mg を単回経口投与 第 3 日及び第 12 日にロスバスタチン 10mg を単回経口投与 第 6 日～第 15 日に BAY 2927088 錠 20mg を 1 日 2 回反復経口投与	15 例

2.5.1.3.1　試験 21607（ピボタル試験）の概要

申請予定の適応症に対する有効性及び安全性の評価は、*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相試験である進行中の試験 21607 のデータに基づいて実施された。また、BAY 2927088 の PK/PD データに加え、母集団ベースのモデリングアプローチを用いて、内因性及び外因性要因が PK に及ぼす影響を評価した。更に、関連する有効性及び安全性パラメータの曝露-反応解析から、申請予定の用法・用量である 20mg 1 日 2 回（BID）（RP2D：第Ⅱ相試験の推奨用量）の根拠を示した。

試験 21607 は、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ている（図 2.5.1-1）。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、MTD 又は 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 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）、PFS、全生存期間（OS）、奏効までの期間（TTR）も評価した。

BAY 2927088 は*HER2*遺伝子及び*EGFR*遺伝子変異に対する強力な阻害薬であるため、*HER2*及び/又は*EGFR*遺伝子変異陽性の進行 NSCLC 患者が組み入れられた。試験は日本を含む 15 ヵ国/地域で進行中である。

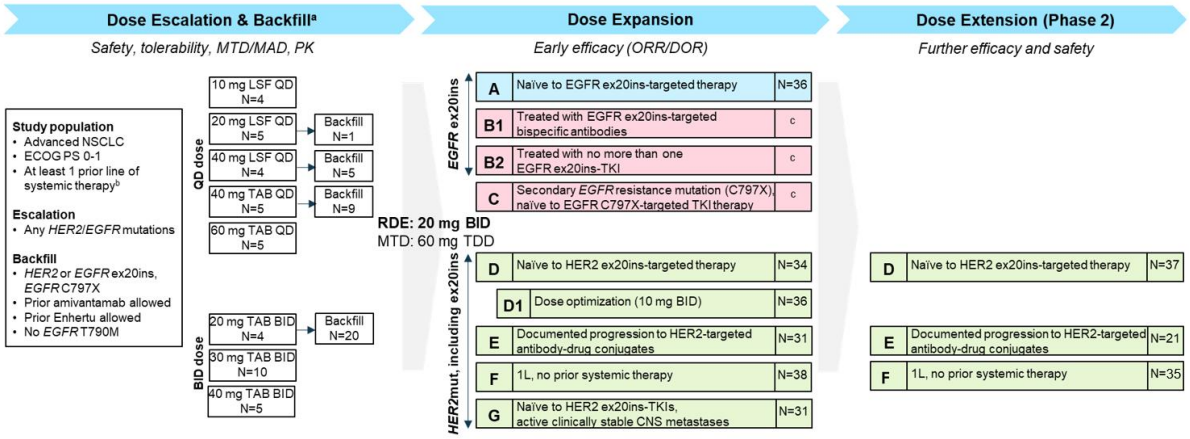
データベースカットオフ（2025 年 3 月 28 日）は、主要有効性解析対象集団であるグループ D、グループ E、及びグループ F（各グループの詳しい定義は 2.5.4.1 を参照のこと）に登録されたすべての患者において、奏効例の確定を含む抗腫瘍効果の結果が利用可能となる日として設定された。実際には、最後の患者の投与開始日から約 3 ヵ月後、すなわち 2 回目の腫瘍評価が終了する時点で設定されており、この時点で奏効の確定が可能になると考えられた。データベースカットオフ時点で、用量漸増/バックフィル（DE/BF）パート、用量拡大パート（グループ A、D、E、F、G）及び投与拡張パート（グループ D、E、F）で、計 376 例が BAY 2927088 を少なくとも 1 回投与されていた。被験者は、RECIST v1.1 に基づく病勢進行（PD）、許容できない毒性、又はその他の投与中止基準を満たすまで治験治療を継続した。データベースカットオフ時点で、DE/BF パート、用量拡大パート、及び投与拡張パートの組入れが完了していた。

治験依頼者は、用量拡大パートを開始するにあたり段階的アプローチを採用し、DE/BF パートから得られたデータに基づいて、グループ A、D、E 及び F を優先的に開始した。用量拡大パートにおける *HER2* 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者グループでの追加の結果から有望な抗腫瘍効果が確認されたため、これらの被験者、特にグループ D、E、F 及び G に焦点を当てたさらなる開発を決定した[53)]。

本申請に関連する主要な有効性解析対象集団は、*HER2* 遺伝子変異陽性の進行 NSCLC 患者であり、グループ D では全身抗がん療法歴はあるが *HER2* ex20ins 標的療法歴がない被験者を、グループ E では HER2 を標的とした ADC 治療後に PD が確認された被験者を、グループ F では全身療法未治療の被験者を含め、BAY 2927088 を 20mg BID で投与した。有効性及び安全性解析集団に関する詳細は、それぞれ 2.5.4.1 及び 2.5.5.1 を参照のこと。

試験デザインの詳細は、5.3.5.2.1 B003047/Section 3.1 を参照のこと。

図 2.5.1-1　試験 21607 のデザインとデータベースカットオフ時点での進行状況



1L=first line; BID=Twice daily; CNS=Central nervous system; DLT=Dose-limiting toxicity; DOR=Duration of response; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR=Epidermal growth factor receptor; ex20ins=Exon 20 insertion; HER2=Human epidermal growth factor receptor 2; LSF=Liquid service formulation; MAD=Maximum administered dose; MTD=Maximum tolerated dose; NSCLC=Non-small cell lung cancer; ORR=Objective response rate; QD=Once daily; PK=Pharmacokinetics, PS=Performance status; RDE=Recommended dose(s) for Expansion; Tab=Tablets; TDD=Total daily dose; TKI=Tyrosine kinase inhibitor
'N' represents the number of participants actually treated as of the database cut-off date.
a: Dose escalation: Starting dose 10 mg with minimum. 3 DLT evaluable participants/dose level; Backfill: max. 24 participants/cohort.
b: Except for Group F.
c: Development of Groups B1, B2 and C was deprioritized.
Source for 'N': B004255/Table 8.1.3/1

2.5.1.3.2　　臨床試験計画及び本申請の妥当性

抗悪性腫瘍薬開発ガイドラインにおいて、希少なサブタイプに該当する疾患に対する薬剤の評価は、腫瘍縮小（奏効割合）を主要エンドポイントとすることが原則とされ、独立した第三者組織による評価が求められている。*HER2* 遺伝子変異陽性患者の割合は、NSCLC 患者の 2%～4%と報告されており、*HER2* 遺伝子変異陽性の進行 NSCLC 患者は希少なサブタイプに該当することから、ORR を主要評価項目とすることは妥当と考えた。また、当該患者において、腫瘍縮小が長期間持続することは重要なメリットとなるため、ORR だけでなく、腫瘍縮小の程度、完全奏効（OR）割合、DOR 及び PFS を評価することも重要である。試験 21607 の第Ⅱ相に相当する投与拡張パートにおいては、主要評価項目を BICR 評価による ORR とし、抗腫瘍効果の持続性を評価するために副次評価項目として DOR や PFS を設定することで、BAY 2927088 の臨床的有用性を説明することが可能と考えた。

2.5.1.1.2 項に述べたように、*HER2* 遺伝子変異陽性 NSCLC の一次治療において標的療法は存在せず、標準治療として使用されているプラチナ製剤併用療法＋ICI の ORR は 34.7%と、二次治療の標的療法である T-DXd の ORR（49.0%）にも届かない。このため、一次治療から使用できる有効な標的療法が求められている。また、二次治療として T-DXd が承認されているが、より高い有効性、忍容性を有し、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おり、アンメット・メディカルニーズを満たす新たな標的療法の開発が求められている。また、T-DXd 治療後に不応となった患者や治療後に PD となった患者に対しては、有効な標的治療が存在せず、化学療法しか利用できない状況である。これらを踏まえると、2.5.4 及び 2.5.5 項に示すように、BAY 2927088 は、治療ラインを問わず、既存治療を上回る一貫した有効性、さらに忍容可能な安全性プロファイルを有することを示しており、「*HER2*（*ERBB2*）遺伝子変異陽性の切除不

能な進行・再発の非小細胞肺癌」を効能又は効果（案）とする製造販売承認申請を行うことは妥当と考えた。

2.5.1.4　規制当局との協議の概要

2.5.1.4.1　海外規制当局との協議の概要

米国食品医薬品局（FDA）との主要な協議について、表 2.5.1-4 に示す。

表 2.5.1-4　臨床開発計画に関する規制当局との協議

Date	Milestone
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] 合意を得た。
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] [redacted]に対するフィードバックを受けた [redacted]。
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] [redacted]に関するフィードバックを受けた[redacted] [redacted]。
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] [redacted]を実施した。[redacted] [redacted]を勧められた。
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] [redacted]ついて議論した[redacted] [redacted]。 [redacted]に 合意を得た。[redacted] [redacted]が勧告された。
2024 年 2 月 22 日	申請予定の適応症である“the treatment of adult patients with unresectable or metastatic NSCLC whose tumors have activating HER2 (ERBB2) mutations, as detected by an FDA-approved test, and who have received a prior systemic therapy”に対する BTD を得た。
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] 合意を得た。
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]を 実施した[redacted]。 [redacted] [redacted]が合意された。[redacted] [redacted] [redacted]フィードバックを受けた。
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] [redacted]を提出した。
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] [redacted]を提出した。
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] [redacted]合意を得た。
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] [redacted]に対する助言を得た[redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted]についても助言を得た。

BTD：画期的新薬指定、[redacted]CMC：Chemistry, Manufacturing, and Controls、FDA：米国食品医薬品局、[redacted]HER2：ヒト上皮成長因子受容体 2 型、[redacted]
NSCLC：非小細胞肺癌、[redacted]

米国では 2025 年 3 月に承認申請を行い、5 月に優先審査の指定を受けた。

2.5.1.4.2　医薬品医療機器総合機構との協議の概要

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]

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［指定番号：（R6 薬）第 642 号］を受けた。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

参照項目：2.7.1.1.2
2.7.1.2.2
2.7.1.3.2

市販用製剤は、BAY 2927088 を 10mg 含有する直径 6mm、円形、赤褐色、即放性のフィルムコーティング錠である。申請用量は 20mg BID であり、1 日用量 40mg に相当する。

開発初期の試験 21607 では 20mg 錠を用いていたが、10mg 錠を試験 21607 で追加し、その後の臨床試験では 10mg 錠のみ用いた。また、試験 21607 の DE/BF パートでは、溶液 1mL 当たり BAY 2927088 を 5mg 含有する経口液剤も用いた。試験 21607 の探索的評価項目として、20mg 液剤に対する同量の錠剤の相対的バイオアベイラビリティを評価した結果、C_{max}及び AUC(0-24)の比の幾何平均値はそれぞれ 2.27 及び 1.55 であった。また、10mg 及び 20mg 錠の相対バイオアベイラビリティ評価では、それぞれの C_{max} 及び AUC(0-24)は同程度であり、同用量を両錠剤でそれぞれ投与したときの曝露量が同等であることが支持された。

試験 21607 では、軽食摂取下で 20mg 錠を単回経口投与後の t_{max} は約 2 時間であった。健康被験者を対象に食事の影響を評価した試験 22253（市販用製剤と同一の 10mg 錠を使用）では、低脂肪・低カロリー食又は高脂肪・高カロリー食の摂取によって、BAY 2927088 20mg の C_{max} は、空腹時での投与と比較してそれぞれ 27.8%又は 55.7%低下し、t_{max} は空腹時の約 1 時間からそれぞれ約 2 時間及び約 4 時間に遅延した。また、全身曝露量（AUC）はそれぞれ 16.1%及び 27.6%低下した（試験 22253、2.7.1.2.2）。胃腸障害の有害事象のリスクを低下させるために、BAY 2927088 の食後投与が推奨され、臨床試験では BAY 2927088 を食後に投与することとした。低脂肪・低カロリー食と高脂肪・高カロリー食の影響の差は小さく、食事の種類は重要ではないと考えられた。

親油性塩基性化合物である BAY 2927088 は強い pH 依存性溶解を示す。BAY 2927088 は酸性条件下ではプロトン化陽イオンとしてわずかに溶解するが、遊離塩基は中性 pH では不溶である。水性溶媒での溶解性及びヒト結腸癌由来細胞（Caco-2 細胞）の透過性に関する BAY 2927088 の特性から、本化合物は生物薬剤学的分類システム（BCS）クラスⅡに分類された。BAY 2927088 の溶解性は pH 依存性ではあるものの、プロトンポンプ阻害薬であるエソメプラゾールの併用投与は BAY 2927088 20mg（10mg 錠×2）の曝露量に臨床的に重要な影響を及ぼさなかった（試験 22253、2.7.1.2.2）。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 薬物動態

2.5.3.1.1 吸収、分布、代謝及び排泄

参照項目：2.7.2.3.1.1
2.7.2.3.1.2
2.7.2.3.1.3
2.7.2.3.1.4

BAY 2927088 20mg 錠を軽食摂取下で単回経口投与したときの t_{max} は、約 2 時間（範囲：0.5～8.2 時間）であった。母集団薬物動態解析から予測された t_{max} は、1.5 時間（CV：33.7%）であった。*In vitro* 試験から、BAY 2927088 は P-糖タンパク（P-gp）及びヒト乳癌耐性タンパク（BCRP）の基質であるが、透過性が高く、未変化体の排泄が少ないことから、BAY 2927088 の吸収に対する臨床的重要性はないことが示唆された。終末相における見かけの分布容積（V_z/F）の幾何平均値は 28.1L（CV：42.2%）であった。母集団薬物動態解析から予測された V_c/F は 30L（CV：31%）であった。BAY 2927088 のヒト血漿タンパク結合率は 95.3%であった。試験 22249 の AUC の幾何平均値に基づく総放射能の血液/血漿中濃度比は 0.61 であり、BAY 2927088 及びその代謝物は主に血漿中に分布することが示された。

BAY 2927088 は主にチトクローム P450（CYP）3A4 を介する肝代謝によって血漿中から消失する。BAY 2927088 及びその主要な代謝物である M1 は主な血漿中の循環成分であり、それぞれ総放射能の 59.3%及び 38.5%であった。BAY 2927088 及び M1 は血漿タンパク質に高い割合で結合し（95.3%及び 98.1%）、評価した *EGFR/HER2* 遺伝子変異体の多くでは、M1 の阻害活性は未変化体と比較して概して低かった。全身曝露量、阻害活性及び PK 特性に基づくと、M1 が BAY 2927088 の臨床活性に大きく寄与する可能性は低かった。

BAY 2927088 の経口投与後の CL/F は 3.6L/h（CV：55.2%）であった。母集団薬物動態解析による CL/F の推定値は 3.1L/h（CV：38%）であった。半減期は約 5～6 時間であった。食後の [^{14}C]-BAY 2927088 単回経口投与から 14 日以内での尿中及び糞中の総放射能の平均回収率は約 94.1%であった（糞中回収率：83.6%、尿中回収率：10.4%）。糞中では、投与量の 14.0%のみが未変化体、約 70%が代謝物として回収された。また、尿中では、投与量の 1.34%が未変化体、約 9%が代謝物として回収された。

2.5.3.1.2 用量依存性及び時間依存性

参照項目：2.7.2.3.1.5

経口液剤として 10、20 及び 40mg、又は錠剤として 20、40、60 及び 80mg を投与したとき、BAY 2927088 の曝露量は用量に依存して増加した。母集団薬物動態解析により、BAY 2927088 の PK は評価した 1 日用量 10～80mg の範囲で線形であることが確認された。

BID 投与後、約 3 日以内に曝露量は定常状態に達し、$t_{1/2}$ 及び投与間隔から予想されたとおり、反復投与後の AUC に基づく蓄積比は低かった（1.65 倍）。

試験 21607 の母集団薬物動態解析に基づくと、BAY 2927088 の PK の時間依存性は否定できないが、PK の時間依存性による曝露量の低下は生物学的同等性評価基準の範囲内であり、臨床的に重要ではないと考えられた。

2.5.3.1.3 対象集団における薬物動態

参照項目：2.7.2.3.1.7

EGFR/HER2 遺伝子変異陽性の進行 NSCLC 患者における BAY 2927088 の曝露量は、健康被験者における曝露量の約 2 倍であった。

2.5.3.1.4 特別な集団（内因性及び外因性要因）

参照項目：2.7.2.3.1.8

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（CPMX50245、2.7.2.2.3.1）。

母集団薬物動態解析の結果、BAY 2927088 の曝露量〔$AUC(0\text{-}24)_{ss}$〕は、年齢、性別、人種、地域、喫煙状況、軽度～中等度の腎機能障害、又は軽度の肝機能障害の影響を受けないことが示された。そのため、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。

体重が CL/F 及び V_c/F に及ぼす影響は大きかったものの、体重分布の 5 及び 95 パーセンタイルと中央値を比較した曝露量比は 0.80 から 1.25 の生物学的同等性評価基準の範囲内にあり、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。

特別な集団における安全性の詳細は、2.5.5.10 に記載した。

2.5.3.1.5 薬物動態学的相互作用

2.5.3.1.5.1 BAY 2927088 がその他の薬物に及ぼす影響

参照項目：2.7.2.3.1.9.2.2

CYP3A4 阻害：BAY 2927088 20mg 単回投与と CYP3A4 基質であるミダゾラム 1mg を併用投与したとき、ミダゾラム単独投与時と比較して、ミダゾラムの AUC 及び C_{max} の平均比は 1.1 であった（試験 22251、2.7.2.2.1.2.2.1）。BAY 2927088（20mg BID）の反復投与下でミダゾラム 1mg を単回投与したとき、ミダゾラムの単独投与と比較して、ミダゾラムの平均 AUC 比は 1.95（95%増加）及び平均 C_{max} 比は 1.8（80%増加）であった。この結果から、BAY 2927088 は弱い CYP3A4 阻害薬であり、BAY 2927088 との併用により CYP3A4 基質の血漿中濃度が上昇する可能性を示している。したがって、治療域が狭い CYP3A4 基質（アルフェンタニル、シクロスポリン、ジヒドロエルゴタミン、エルゴタミン、フェンタニル、ピモジド、キニジン、シロリムス及びタクロリムスを含むが、これらに限定されない）を併用投与する場合、それらの製品情報の推奨事項に従うべきである。

P-gp 阻害：BAY 2927088（20mg BID）の反復投与下でダビガトランエテキシラート（P-gp 基質）75 mgを単回投与したとき、ダビガトランエテキシラートの単独投与と比較して、ダビガトランの平均 AUC 比は 1.4（40%増加）であったが、C_{max} に変化は認められなかった（試験 22252、2.7.2.2.1.2.2.2）。この結果は、BAY 2927088 が P-gp 阻害薬であり、BAY 2927088 の併用により P-gp 基質の血漿中濃度が上昇する可能性を示している。したがって、BAY 2927088 及び治療域が狭い P-gp 基質（ジゴキシン等を含むが、これに限定されない）を併用投与する場合、それらの製品情報の推奨事項に従うべきである。

BCRP 阻害：BAY 2927088（20mg BID）の反復投与下でロスバスタチン（BCRP 基質）10 mgを単回投与したとき、ロスバスタチンの単独投与と比較して、ロバスタチンの平均 AUC 比は 1.25（25%増加）及び平均 C_{max} 比は 1.4（40%増加）であった（試験 22252、2.7.2.2.1.2.2.2）。この結果は、BAY 2927088 が BCRP 阻害薬であり、BAY 2927088 の併用により BCRP 基質の血漿中濃度が上昇する可能性を示している。したがって、BAY 2927088 と治療域が狭い BCRP 基質（メトトレキサート、アトルバスタチンを含むが、これらに限定されない）を併用投与する場合、それらの製品情報の推奨事項に従うべきである。

CYP1A1 阻害：BAY 2927088 が CYP1A1 基質に及ぼす影響に関する臨床データは得られていない。しかし、*in vitro* 試験では、BAY 2927088 は臨床用量での血漿中濃度で CYP1A1 を強く阻害することが示されている（2.6.4.7.3.1 及び 2.6.4.9）。この結果は、BAY 2927088 の併用投与により CYP1A1 基質（リオシグアト、グラニセトロン等）の血漿中濃度が上昇する可能性を示している（2.7.2.3.1.9）。したがって、BAY 2927088 と CYP1A1 基質を併用投与する場合、それらの製品情報の推奨事項に従うべきである。

CYP2C8 阻害：BAY 2927088 が CYP2C8 基質に及ぼす影響に関する臨床データは得られていない。しかし、*in vitro* 試験では、BAY 2927088 は臨床用量での血漿中濃度で CYP2C8 を弱く阻害することが示されている（2.6.4.7.3.1 及び 2.6.4.9）。BAY 2927088 と CYP2C8 基質の併用による臨床的な関連性は不明である。

多剤排出トランスポーター（MATE）1 及び MATE2-K 阻害：BAY 2927088 が MATE1 又は MATE2-K 基質に及ぼす影響に関する臨床データは得られていない。しかし、*in vitro* 試験では、BAY 2927088 は臨床用量での血漿中濃度で MATE1 及び MATE2-K を阻害することが示されている（2.6.4.7.4.1 及び 2.6.4.9）。この結果は、BAY 2927088 の併用投与がこれらのトランスポーターの基質の腎クリアランスに影響を及ぼす可能性を示している（2.7.2.3.1.9.2.2）。したがって、BAY 2927088 と MATE1 又は MATE2-K 基質（メトホルミン、シスプラチン等）を併用投与する場合、それらの製品情報の推奨事項に従うべきである。

2.5.3.1.5.2　その他の薬物が BAY 2927088 に及ぼす影響

参照項目：2.7.2.3.1.9.2.1

CYP3A4 阻害薬

強い CYP3A4 阻害薬：イトラコナゾール（200mg）の反復投与下で BAY 2927088（10mg）を単回投与したとき、イトラコナゾール非併用時と比較した BAY 2927088 の平均 AUC 比は、2.3（130%増加）、平均 C_{max} 比は 1.6（60%増加）であった（試験 22250 Arm 1、2.7.2.2.1.2.1.1）。BAY 2927088 の投与中に、強い CYP3A4 阻害薬（クラリスロマイシン、イトラコナゾール、ケトコナゾール、コビシスタット、ロピナビル/リトナビル、サキナビル/リトナビル、グレープフルーツ又はグレープフルーツジュースを含むが、これらに限定されない）の併用は推奨されない。併用が避けられない場合、表 2.5.3-1 に示すように、BAY 2927088 の 1 日用量を 50%減量すべきである。1 日用量が 10mg〔10mg 錠 1 日 1 回（QD）〕の患者では、強い CPY3A4 阻害薬の投与が終了するまで BAY 2927088 を一時的に中止するべきである。CYP3A4 阻害薬の投与中止から、消失半減期の 3～5 倍の時間が経過した後に、CYP3A4 阻害薬の投与開始前の用量で BAY 2927088 の投与を再開するべきである。

表 2.5.3-1 強い CYP3A4 阻害剤と併用投与するときの BAY 2927088 の推奨用量

Current sevabertinib dosage	Adjusted sevabertinib dosage
Two 10 mg tablets BID (TDD of 40 mg)	One 10 mg tablet BID (TDD of 20 mg)
One 10 mg tablet BID (TDD of 20 mg)	One 10 mg tablet QD (TDD of 10 mg)
One 10 mg tablet QD (TDD of 10 mg)	Withhold sevabertinib

BID=Twice daily; QD=Once daily; TDD=Total daily dose.

中程度の CYP3A4 阻害薬：中程度の CYP3A4 阻害薬の投与が BAY 2927088 の血漿中濃度に及ぼす影響を評価するには、利用可能なデータが限られている。中程度の CYP3A4 阻害薬の併用により BAY 2927088 の曝露量が増加する可能性があるため、患者の副作用を注意深くモニタリングすることを推奨する。

弱い CYP3A4 阻害薬：母集団薬物動態解析の結果、弱い CYP3A4（及び P-gp）阻害薬の併用による影響は認められなかった。この結果は、BAY 2927088 を弱い CYP3A4 阻害薬と併用しても臨床的に意味のある DDI がないことを示している。

CYP3A4 誘導薬

強い CYP3A4 及び P-gp 誘導薬であるカルバマゼピン（600mg）の反復投与下（300mg BID の用量まで漸増投与）で BAY 2927088（40mg）を併用投与したときの BAY 2927088 の AUC 及び C_{max} の幾何平均値は、BAY 2927088 単独投与と比較して、それぞれ 79%及び 57%低かった（試験 22250、Arm 2、2.7.2.2.1.2.1.1）。母集団薬物動態解析の結果、中程度の CYP3A4 誘導薬の併用は BAY 2927088 の曝露量に影響を及ぼさないことが示された。BAY 2927088 の投与中に強い CYP3A4 誘導薬(カルバマゼピン、フェニトイン、リファブチン、リファンピシン及びセントジョーンズワートを含むが、これらに限定されない)を併用することは、BAY 2927088 の血漿中濃度の低下により有効性が低下することが予想されるため推奨されない。CYP3A4 誘導作用がない又は弱い別の併用薬の使用を検討すべきである。

P-gp 及び BCRP 阻害薬

BAY 2927088 は *in vitro* 試験で P-gp 及び BCRP の基質とされた。BAY 2927088 は透過性が高く、未変化体での排泄が少ないため、P-gp 及び BCRP との臨床的に意味のある相互作用はないと考えられた。

制酸薬

プロトンポンプ阻害薬であるエソメプラゾールの反復投与下（40mg）で BAY 2927088 20mg を単回投与したとき、BAY 2927088 の曝露量に臨床的に意味のある影響は認められなかった（平均 AUC が 10%減少）（試験 22253、2.7.1.2.2）。このことは、BAY 2927088 と制酸薬（例えば、プロトンポンプ阻害薬、H2 受容体拮抗薬及び局所性制酸薬）の併用投与が可能であることを示している。

2.5.3.2 曝露－反応関係

2.5.3.2.1 有効性の曝露－反応関係

参照項目：2.7.2.2.3.2

BAY 2927088 の曝露量と主要評価項目（ORR）及び探索的評価項目〔最良腫瘍縮小効果（BTR）、すなわち、ベースラインからの腫瘍サイズの最大減少〕との関連性を、事前に規定した共変量による多変量曝露－反応解析を用いて評価した（CPMX50257、2.7.2.2.3.2）。

本解析では、すべてのデータにおける治験責任（分担）医師による評価及び BICR 評価に基づく ORR に、遺伝子変異の種類が統計学的に有意な多くの影響を及ぼすことが示された。*HER2* ex20ins 変異陽性の被験者（217 例）は、古典的な *EGFR* 変異や *EGFR* エクソン 20 挿入（*EGFR* ex20ins）等の他の遺伝子変異陽性の被験者（109 例）と比較して、ORR が約 3～4 倍高かった。グループ D 及び D1 の *HER2* ex20ins 変異陽性の被験者（115 例）では、ORR と統計学的に有意な関連を有するベースライン共変量（年齢、性別、体重、人種、地域、喫煙状況及び様々な臨床的因子を含む）は示されなかった。また、曝露量と ORR との間に統計学的に有意な関連は認められなかった。

BTR の曝露－反応解析では、グループ D（20mg BID）及びグループ D1（10mg BID、推奨用量の 0.5 倍）のデータを使用した。最大薬理効果（E_{max}）型の関係により曝露量及び BTR との間に統計学的に有意な関連が認められ、曝露量の増加に伴い腫瘍サイズの縮小が大きくなることが示された。曝露量範囲の上限に近づくにつれて、BTR は約-60%の E_{max} に達する傾向があった。しかし、ほとんどの曝露量は曝露－反応関係の線形相の範囲内にあった。また、グループ D の曝露量は 50%阻害濃度（IC_{50}）を明らかに上回っていたが、グループ D1 の曝露量は IC_{50} 以下であった。事前に規定したベースライン共変量は、いずれもベースラインからの BTR に対して統計学的に有意な影響を示さなかった。

2.5.3.2.2 安全性の曝露－反応関係

参照項目：2.7.2.2.3.2

試験 21607 で曝露量が推定された 335 例で得られたデータに基づき、BAY 2927088 の曝露量と全グレードの下痢、グレード 3 以上の下痢、全グレードの発疹〔ICH 国際医薬用語集（MedDRA）ラベリング分類〕及び用量調節に至った TEAE（治験薬の休薬、減量又は投与中止）との関連性を多変量曝露－反応関係を用いて評価した（CPMX50257、2.7.2.2.3.2）。

日本で組み入れられた被験者は、日本以外の被験者と比較して、全グレードの下痢のリスクが有意に高かった。また、ベースライン共変量の影響を考慮した上で、全グレードの下痢の発現割合は曝露量の増加に伴い、統計学的に有意に上昇した。

グレード 3 以上の下痢のリスクは、高齢被験者と比較して若年被験者で低かった。同様に、米国東部腫瘍臨床試験グループ（ECOG）パフォーマンスステータス（PS）スコアが 1 の被験者では、ECOG PS スコアが 0 の被験者と比較して、グレード 3 以上の下痢のリスクが低かった。ベースライン共変量の影響を考慮した上で、BAY 2927088 の曝露量とグレード 3 以上の下痢の発現割合に統計学的に有意な関連が見られた。

日本で組み入れられた被験者は、日本以外の被験者と比較して、全グレードの発疹のリスクが有意に低かった。ベースラインで総ビリルビン濃度が高い被験者は、総ビリルビン濃度が中央値である被験者と比較して、全グレードの発疹のリスクが高かった。ベースライン共変量の影響を

考慮した上で、BAY 2927088 の曝露量と全グレードの発疹の発現割合に統計学的に有意な関連が見られた。

白人被験者での用量調節に至った TEAE の発現割合は、白人以外の被験者と比較して有意に高かった。また、便秘薬を使用した被験者及び体重が 54kg 以下の被験者では、用量調節に至った TEAE の発現割合は高かった。ベースライン共変量の影響を考慮した上で、用量調節に至った TEAE の発現割合は曝露量の増加に伴い有意に上昇した。

2.5.3.2.3 濃度－補正 QT 間隔関係

参照項目：2.7.2.2.3.3

濃度と補正 QT 間隔（QTc）解析の結果は、Cardiac safety risk assessment including concentration-QTc analysis（5.3.3.5.3 B003828）を参照のこと。

時間を一致させた BAY 2927088 の血漿中濃度と心電図（ECG）データに基づくベースラインからの QTcF の変化量（ΔQTcF）との関係を解析した結果、BAY 2927088 の血漿中濃度の上昇に伴ってΔQTcF は統計学的に有意に増加した。推奨 1 日用量の 2 倍までの用量で、ΔQTcF の平均値は 10ms を大きく下回り、予測されたΔQTcF の 90%CI の上限は閾値である 20ms を大きく下回っていた。

濃度－QTcF 解析、心臓専門医の評価並びに PR、QRS、RR 及び QT の中心傾向分析に基づくと、ECG データから観察される限り、BAY 2927088 の治療による心血管イベントのリスクは低いと考えられた。

2.5.3.3 用法及び用量の設定根拠

参照項目：2.7.2.3.4

統合モデルに基づく解析より、食後に BAY 2927088 を 20mg BID 投与が最適な投与方法であることが示された。

試験 21607 において広い用量範囲（1 日用量 10～80mg を QD 及び BID）での臨床データを評価した。BAY 2927088 に関する入手可能な非臨床及び臨床データを用いて、PK-PD 解析及び曝露－反応解析を実施した（2.7.2.3.4.2 及び 2.7.2.3.4.3）。BAY 2927088 の MTD は、MTD 解析対象集団に適格な被験者から収集された用量制限毒性（DLT）の発現割合に基づいて、1 日用量 60mg と決定された（5.3.5.2.1 B003047/Section 5.2.2.1）。

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。20 mg BID を超える用量での曝露量は、ORR 及び腫瘍サイズの最大変化に関する曝露－反応関係の緩やかな上昇部分又は定常状態にあり、また、より多くの患者で、リン酸化上皮成長因子受容体（pEGFR）レベルが 24 時間を通して 80%以上低下することが予想され、20 mg BID を超える用量では患者がさらにベネフィットを得る可能性があった。一方、20mg BID を超える用量での曝露では、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するため、臨床での高用量の投与が制限される可能性がある。20mg BID 未満の用量では、安全性に関する曝露－反応関係が線形を示す範囲であり、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もあり、20mg BID と比較して有効性（ORR 及び腫瘍サイズの最大変化)が低下することが示唆された。曝露－反応解析の要約は 2.5.3.2.1 及び 2.5.3.2.2 を参照のこと。

患者の PK 変動の推定に基づいて、1 日用量 10～80mg を QD 又は BID で投与したときの pEGFR 低下の変動をシミュレーションした結果、BID 投与によって pEGFR 低下が同用量の QD 投与よりも長く継続した（2.7.2.3.3.1 及び 2.7.2.3.4.2）。

進行中の試験 21607 で得られた忍容性データに基づき、20mg BID が患者にとって許容可能な安全性プロファイルを維持しながら最大のベネフィットを得られる最適な投与方法であるとされた。

BAY 2927088 の飲み忘れに関して、添付文書案では以下を推奨している。BAY 2927088 服用を忘れた場合は、次の通常の服用時間前に気付いた時点で 1 回分を服用し、一度に 2 回分を服用しないよう指導すること。また、BAY 2927088 服用後に嘔吐した場合は、追加の服用を行わず、次の通常の服用時間に服用するよう指導すること。

試験 21607 試験では、投与間隔（BID 投与及び QD 投与）の影響を評価するため、BAY 2927088 を 12 時間又は 24 時間間隔で投与した。しかし、偶発的な飲み忘れが生じた場合には、曝露量パラメータである C_{max} と AUC の相関性が高いことから、より柔軟な BID 投与を選択できる。曝露－反応解析の結果は 1 日用量に基づいており、より柔軟な投与方法が支持された。

2.5.4　有効性の概括評価

2.5.4.1　申請予定の適応症における有効性の評価に重要な試験

参照項目：2.7.3.1.2.1

申請予定の適応症を支持する BAY 2927088 の有効性の評価は、試験 21607 の結果に基づいている（図 2.5.1-1）。

試験 21607 の有効性を支持する集団

BAY 2927088 の有効性は、*HER2* 遺伝子変異陽性の進行 NSCLC 被験者集団である以下の解析対象集団を用いて示す。

- 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 ADC による治療後に PD 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）

グループ D 及びグループ E には、DE/BF、用量拡大及び投与拡張パートで BAY 2927088 を 20mg BID で投与され、グループ D 及びグループ E の適格基準を満たしたすべての被験者を含め、グループ F には用量拡大及び投与拡張パートで BAY 2927088 を 20mg BID で投与され、グループ F の適格基準を満たしたすべての被験者を含めた（B003047/Table 3-2）。本項では、グループ D、グループ E 及びグループ F の結果を中心に記載した。

また、投与拡張パートと比較して、DE/BF/用量拡大パートでは長期の観察期間でより成熟したデータが得られたことから、BICR 評価による奏効の評価では、以下の試験パートごとの結果も示す。

- DE/BF/用量拡大パート（グループ D：44 例、グループ E：34 例、グループ F：38 例）
- 投与拡張パート（グループ D：37 例、グループ E：21 例、グループ F：35 例）

2.5.4.2 有効性の評価

2.5.4.2.1 有効性の主要評価項目の根拠

試験 21607 が単群試験であることを考慮し、抗腫瘍活性の主要評価項目は確定された ORR とし、事前に規定した副次評価項目である DOR、PFS、DCR 及び OS によって主要評価項目の結果を裏付けた（2.5.4.2.3）。主要評価項目の ORR は BICR によって盲検下で独立して評価され、副次評価項目の ORR は治験責任（分担）医師によって評価された。

抗悪性腫瘍薬開発ガイドラインにおいて、希少なサブタイプに該当する疾患に対する薬剤の評価は、腫瘍縮小（奏効割合）を主要評価項目とすることが原則とされ、独立した第三者組織による評価が求められている（2.5.1.3.2）。この評価項目から、がんドライバー遺伝子変異陽性の NSCLC 患者に対する他の複数の標的療法が迅速に承認され、患者に新たな治療選択肢が速やかに提供されている[54]。

2.5.4.2.2 腫瘍の評価

参照項目：2.7.3.1.2.2

有効性の評価は、最初の 36 週間は 6 週間ごと（±7 日）、その後は 9 週間ごと（±7 日）に実施した。試験 21607 では、奏効及び PD の評価に RECIST v1.1 を用いた[55]。奏効及び PD は、標準的な画像診断〔コンピュータ断層撮影法（CT）又は磁気共鳴画像法（MRI）スキャン〕に基づき、BICR 及び治験責任（分担）医師の両者によって評価された〔治験実施計画書改訂 ■ 第 ■.■ 版 Section 8.1（B003047/Section 10.1.1）〕。

2.5.4.2.3 統計学的考慮事項

参照項目：2.7.3.1.2.2
2.7.3.1.2.3
2.7.3.3.3

統計解析の詳細は、試験 21607 の統計解析計画書（SAP）第■.■版（B004255/Section 10.1.9）を参照のこと。

<u>グループ D、グループ E 及びグループ F の解析対象集団</u>

有効性の解析には、BAY 2927088 を 20mg BID で 1 回以上投与されたすべての被験者を含む最大の解析対象集団（FAS）を用いた。

また、ORR の感度分析には、BAY 2927088 を 20mg BID で 1 回以上投与され、ベースライン時に測定可能な病変を有し、ベースライン後に有効性評価を 1 回以上受けた、又はベースライン後の初回有効性評価の前に臨床的病勢進行が認められた被験者（無効例）を含む有効性解析対象集団（EFS）を用いた。

なお、集団の特性及び投与期間は安全性解析対象集団（SAF）を用いて示したが、SAF は FAS と同一であった（2.5.4.3）。

<u>主要評価項目</u>

有効性の主要解析対象集団（グループ D、グループ E 及びグループ F）の主要評価項目は、BICR 評価による RECIST v1.1 に基づく確定された ORR であった。ORR は最良総合効果（BOR）として OR

又はPRを達成した被験者の割合と定義した。CR及びPRの確定には、4週間以上の間隔を置いた評価が必要であった。

副次評価項目

すべての副次評価項目の解析は、グループD、グループE及びグループFに対して実施した。奏効及びPDの評価にはRECIST v1.1を用いた。

- 治験責任（分担）医師評価によるORR
- BICR評価及び治験責任（分担）医師評価によるDCR、DOR及びPFS
- OS

その他の有効性評価項目

BICR評価及び治験責任（分担）医師評価によるTTRもグループD、グループE及びグループFで解析した。

部分集団解析

以下の人口統計学的特性、ベースラインの癌の特性及び前治療の部分集団別にORR及びDORの部分集団解析を実施した。

- 人口統計学的特性（年齢、性別及び人種）
- ベースラインのECOG PS
- 地域
- 喫煙状況
- 組織型（腺癌の有無並びに非扁平上皮癌又は扁平上皮癌）
- 手術歴（肺摘除術）
- 全身抗がん療法の前治療ライン数
- ベースラインでの脳転移の有無
- プラチナ製剤の治療歴
- 抗PD-(L)1療法の治療歴
- ベースラインでの *HER2* TKD変異状態

2.5.4.3 有効性の解析対象集団

試験21607の主な適格基準は、表 2.7.3.3-1に示す。

グループD、グループE及びグループFの集団特性を2.5.4.3.1、2.5.4.3.2及び2.5.4.3.3に要約した。全体として、被験者の大多数は女性及びアジア人であった。ベースラインの癌の特性は *HER2* 遺伝子変異陽性の進行NSCLC患者を代表していた。

2.5.4.3.1 被験者の内訳及び治験薬の投与期間

参照項目：2.7.3.3.1.2
2.7.3.3.1.7

グループDには81例を含め、その内訳は用量拡大パートから34例、投与拡張パートから37例、DE/BFパートから10例であった（B004255/Table 8.1.3/1）。データベースカットオフ時点

で、30 例（30.7%）が BAY 2927088 の投与を継続していた。治験薬の投与中止の主な理由は PD（画像診断による評価）（50.6%）であった（B004255/Table 8.1.1/4）。

データベースカットオフ時点で、グループ D の治験薬の投与期間の中央値（ウォッシュアウト期間は除き、用量中断/延期を含む）は 9.8 ヵ月〔範囲：0（0.8 週）～30 ヵ月〕であった（表 2.5.5-2、B004255/Table 8.1.8/1）。

グループ E には 55 例を含め、その内訳は用量拡大パートから 31 例、投与拡張パートから 21 例、DE/BF パートから 3 例であった。データベースカットオフ時点で、15 例（27.3%）が BAY 2927088 の投与を継続していた。治験薬の投与中止の主な理由は PD（画像診断による評価）（49.1%）であった。

データベースカットオフ時点で、グループ E の治験薬の投与期間の中央値（ウォッシュアウト期間は除き、用量中断/延期を含む）は 5.6 ヵ月〔範囲：0（1.8 週）～19 ヵ月〕であった。

グループ F には 73 例を含め、その内訳は用量拡大パートから 38 例、投与拡張パートから 35 例であった。データベースカットオフ時点で、53 例（72.6%）が BAY 2927088 の投与を継続していた。治験薬の投与中止の主な理由は PD（画像診断による評価）（20.5%）であった。

データベースカットオフ時点で、グループ F の治験薬の投与期間の中央値（ウォッシュアウト期間は除き、用量中断/延期を含む）は 6.5 ヵ月〔範囲：0（0.4 週）～12 ヵ月〕であった。

2.5.4.3.2 人口統計学的及びベースライン特性

参照項目：2.7.3.3.1.3
2.7.3.3.1.4

グループ D（81 例）の被験者の年齢の中央値は 60.0 歳（範囲：29～82 歳）であり、67.9%が 65 歳未満であった。被験者は主に女性（61.7%）及びアジア人（70.4%）であり、白人が 22.2%、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 1.2%（1 例）であり、6.2%は報告されなかった（表 2.7.3.3-2）。

グループ D のベースラインの癌の特性は、大多数が以下に該当した（表 2.7.3.3-3）。

- 喫煙歴なし（61.7%）
- ECOG PS が 1（61.7%）
- 脳転移の既往なし（77.8%）
- NSCLC 腺癌 not otherwise specified（NOS）と診断されている（88.9%）
- ステージ IV（IV B：64.2%、IV A：27.2%）

グループ E（55 例）の被験者の年齢の中央値は 65.0 歳（範囲：35～91 歳）であり、49.1%が 65 歳未満であった。被験者は主に女性（65.5%）及びアジア人（58.2%）であり、白人が 27.3%、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 7.3%であり、7.3%は報告されなかった。

グループ E のベースラインの癌の特性は、大多数が以下に該当した。

- 喫煙歴なし（63.6%）
- ECOG PS が 1（72.7%）
- 脳転移の既往なし（72.7%）
- NSCLC 腺癌 NOS と診断されている（90.9%）

- ステージ IV（IV B：56.4%、IV A：29.1%）

グループ F（73 例）の被験者の年齢の中央値は 65.0 歳（範囲：31～82 歳）であり、47.9%が 65 歳未満であった。被験者は主に女性（63.0%）及びアジア人（69.9%）であり、白人が 26.0%、4.1%は報告されなかった。

グループ F のベースラインの癌の特性は、大多数が以下に該当した。

- 喫煙歴なし（78.1%）
- ECOG PS が 1（74.0%）
- 脳転移の既往なし（87.7%）
- NSCLC 腺癌 NOS と診断されている（93.2%）
- ステージ IV（IV B：39.7%、IV A：43.8%）

2.5.4.3.3　抗がん療法の前治療

参照項目：2.7.3.3.1.6

グループ D のすべての被験者には、治験実施計画書に従って全身抗がん療法歴があった。グループ D の 81 例のうち、全身抗がん療法の前治療ライン数は 1～5 又は 8 であり、半数以上（56.8%）が全身抗がん療法を 1 ライン受けていた。23.5%が 3 ライン以上の全身抗がん療法を受けていた（表 2.7.3.3-4、B004255/Table 8.1.4/1 及び Table 8.1.6/4）。

グループ D で化学療法による治療歴がある被験者は 97.5%であった。ほとんどの被験者（93.8%）がプラチナ製剤の投与を受けており、プラチナ製剤と PD-(L)1 療法を併用した被験者が 69.1%、併用しなかった被験者が 24.7%であった（表 2.7.3.3-5）。

グループ D で *HER2* ex20ins 標的療法による治療歴がある被験者は 2 例であり、全身抗がん療法に加え、T-DXd の投与を受けていた。しかし、いずれの被験者も T-DXd の投与期間は 2 ヵ月未満であり、PD 以外の理由で投与を中止したため、グループ D の適格基準を満たした（B004255/Section 4.5.1）。

グループ E のすべての被験者には、治験実施計画書に従って抗 HER2 ADC による治療歴があった。このうち、T-DXd による治療歴がある被験者は 74.5%であり、T-DXd 以外の ADC による治療歴がある被験者は 25.5%であった。

グループ E で化学療法による治療歴がある被験者は 83.6%であった。被験者の大部分（78.2%）がプラチナ製剤の投与を受けており、プラチナ製剤と PD-(L)1 療法を併用した被験者が 56.4%、併用しなかった被験者が 21.8%であった。

グループ F で全身抗がん療法歴があった被験者は 6 例であった。いずれもステージⅠからⅢに対するアジュバント又はネオアジュバント療法を受けていたが、6 例中 5 例は BAY 2927088 の初回投与から 12 ヵ月以上前に治療を完了していたため、グループ F の適格基準を満たした。残りの 1 例は BAY 2927088 の初回投与から 12 ヵ月前よりも後に治療を完了しており、治験実施計画書の逸脱として報告された。これらの被験者の全身抗がん療法の前治療ライン数は1、2 又は 4 であった。全身抗がん療法を 3 ライン以上受けていた被験者は 1 例（1.4%）であった。

グループ F で化学療法による治療歴がある被験者は 8.2%（6 例）であった。この全例がプラチナ製剤の投与を受けており、プラチナ製剤と PD-(L)1 療法を併用した被験者が 4.1%、併用しなかった被験者が 4.1%であった。

2.5.4.4　有効性の結果

参照項目：2.7.3.3.2

データベースカットオフ時点（2025 年 3 月 28 日）でのグループ D（81 例、FAS）、グループ E（55 例、FAS）及びグループ F（73 例、FAS）における有効性の結果をそれぞれ表 2.5.4-1、表 2.5.4-2 及び表 2.5.4-3 に示す。

治験薬の投与開始からデータベースカットオフ時点までの追跡期間の中央値は、以下のとおりであった（B004255/Table 8.1.1/5、Table 8.1.1/6 及び Table 8.1.1/7）。

- 試験全体：グループ D（81 例）で 12.2 ヵ月（範囲：1～30 ヵ月）、グループ E（55 例）で 10.7 ヵ月（範囲：2～20 ヵ月）、グループ F（73 例）で 7.6 ヵ月（範囲：0～13 ヵ月）
- DE/BF/用量拡大パート：グループ D（44 例）で 21.0 ヵ月（範囲：1～30 ヵ月）、グループ E（34 例）で 12.6 ヵ月（範囲：2～20 ヵ月）、グループ F（38 例）で 10.9 ヵ月（範囲：0～13 ヵ月）
- 投与拡張パート：グループ D（37 例）で 11.9 ヵ月（範囲：5～13 ヵ月）、グループ E（21 例）で 9.1 ヵ月（範囲：4～11 ヵ月）、グループ F（35 例）で 4.8 ヵ月（範囲：0～8 ヵ月）

DE/BF/用量拡大パートでは、投与拡張パートと比較して長期の観察期間でより成熟したデータが得られたことから、BICR 評価による奏効の結果は試験期間ごとに示す（表 2.5.4-1、表 2.5.4-2 及び表 2.5.4-3）。

全体として、*HER2* 遺伝子変異陽性の進行 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（グループ D）、抗 HER2 ADC による治療後に PD が確認され、BAY 2927088 を 20mg BID で投与された被験者（グループ E）及び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（グループ F）において、速やかで十分かつ持続的な奏効が認められた。治療効果の持続性は、観察期間がより長かった DE/BF/用量拡大パートの被験者における DOR の中央値が長かったことから裏付けられた（2.5.4.4.1、2.5.4.4.2 及び 2.5.4.4.3）。

表 2.5.4-1 試験 21607 の有効性の結果の概要（グループ D、FAS）

	Blinded Independent Central Review						Investigator	
	DE/BF/Expansion N=44		Extension N=37		Total N=81		Total N=81	
Response endpoints	**n (%)**	**[95% CI]**	**n (%)**	**[95% CI]**	**n (%)**	**[95% CI]**	**n (%)**	**[95% CI]**
ORR [a]	25 (56.8%)	[41.0, 71.7]	27 (73.0%)	[55.9, 86.2]	**52 (64.2%)**	[52.8, 74.6]	51 (63.0%)	[51.5, 73.4]
DCR [b]	34 (77.3%)	[62.2, 88.5]	32 (86.5%)	[71.2, 95.5]	66 (81.5%)	[71.3, 89.2]	68 (84.0%)	[74.1, 91.2]
CR	1 (2.3%)		1 (2.7%)		2 (2.5%)		1 (1.2%)	
PR	24 (54.5%)		26 (70.3%)		50 (61.7%)		50 (61.7%)	
SD	12 (27.3%)		8 (21.6%)		20 (24.7%)		19 (23.5%)	
Time-to-event endpoints	**Months**	**[95% CI]**	**Months**	**[95% CI]**	**Months**	**[95% CI]**	**Months**	**[95% CI]**
Median **DOR** (range) [c]	9.2 (2.6–25.7*)	[5.2, 15.9]	8.8 (1.3*–11.0*)	[5.7, A]	9.2 (1.3*–25.7*)	[6.3, 15.0]	8.2 (1.4*–25.7*)	[5.5, 12.2]
Median **PFS** (range)	8.1 (0.0*–26.9*)	[6.5, 16.5]	8.3 (2.5–12.2)	[5.7, A]	8.3 (0.0*–26.9*)	[6.9, 14.7]	8.8 (0.0*–29.0)	[6.7, 10.3]
Median **TTR** (range) [c]	NA		NA		1.4 (1.1–5.6)	[1.3, 1.4]	1.4 (1.1–10.2)	[1.3, 1.4]
Median **OS** (range)	NA		NA		27.3 (0.9*–29.8*)	[19.9, A]	27.3 (0.9*–29.8*)	[19.9, A]

A=Value cannot be estimated due to censored data; CI=Confidence interval; CR=Complete response; CT=Computed tomography; DCR=Disease control rate; DE/BF=Dose Escalation/Backfill; DOR=Duration of response; FAS=Full analysis set; MRI=Magnetic resonance imaging; N=Total number of participants; n=Number of participants with an event; NA=Not available; ORR=Objective response rate; OS=Overall survival; PFS=Progression-free survival; PR=Partial response; RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SD=Stable disease; TTR=Time to response.
*: Censored observation
a: Participants with confirmed CR or PR.
b: Participants with confirmed CR or confirmed PR or SD for at least 12 weeks.
c: Calculated for the subset of participants with confirmed CR or PR.
Notes:
CT/MRI scans for confirmation of PR or CR were performed no sooner than 4 weeks after the initial scan demonstrating PR or CR.
Response endpoints: Number (percentages) and 95% CI for percentages of participants. 95% CI by exact binomial calculation.
Time-to-event-endpoints: Median and 95% CIs were calculated using Kaplan-Meier estimates. The 95% CIs for the median were calculated using a log-log transformation.
RECIST version 1.1.
Source: B004255/ Table 8.2.1/3, Table 8.2.1/4, Table 8.2.1/5, Table 8.2.1/6, Table 8.2.2/1, Table 8.2.2/2, Table 8.2.2/3, Table 8.2.2/4, Table 8.2.2/10, Table 8.2.2/11, Table 8.2.2/12, Table 8.2.2/13, Table 8.2.2/14, Table 8.2.2/15, and Table 8.2.2/16

表 2.5.4-2 試験 21607 の有効性の結果の概要（グループ E、FAS）

	Blinded Independent Central Review						Investigator	
	DE/BF/Expansion N=34		Extension N=21		Total N=55		Total N=55	
Response endpoints	**n (%)**	**[95% CI]**	**n (%)**	**[95% CI]**	**n (%)**	**[95% CI]**	**n (%)**	**[95% CI]**
ORR [a]	12 (35.3%)	[19.7, 53.5]	9 (42.9%)	[21.8, 66.0]	**21 (38.2%)**	[25.4, 52.3]	21 (38.2%)	[25.4, 52.3]
DCR [b]	21 (61.8%)	[43.6, 77.8]	18 (85.7%)	[63.7, 97.0]	39 (70.9%)	[57.1, 82.4]	36 (65.5%)	[51.4, 77.8]
CR	3 (8.8%)		0		3 (5.5%)		0	
PR	9 (26.5%)		9 (42.9%)		18 (32.7%)		21 (38.2%)	
SD	13 (38.2%)		10 (47.6%)		23 (41.8%)		22 (40.0%)	
Time-to-event endpoints	**Months**	**[95% CI]**	**Months**	**[95% CI]**	**Months**	**[95% CI]**	**Months**	**[95% CI]**
Median **DOR** (range) [c]	16.4 (1.0*–17.2*)	[4.1, A]	6.7 (2.7–9.1*)	[2.7, A]	7.0 (1.0*–17.2*)	[5.6, A]	7.1 (2.8–17.2*)	[5.4, 16.4]
Median **PFS** (range)	5.3 (0.0*–18.4*)	[3.9, 8.3]	6.9 (1.1–10.3*)	[4.3, A]	5.5 (0.0*–18.4*)	[4.3, 8.3]	6.9 (0.0*–18.4*)	[4.3, 8.5]
Median **TTR** (range) [c]	NA		NA		1.3 (1.1–5.3)	[1.2, 1.5]	1.3 (1.1–5.5)	[1.3, 1.4]
Median **OS** (range)	NA		NA		13.8 (1.9–20.3*)	[11.2, A]	13.8 (1.9–20.3*)	[11.2, A]

A=Value cannot be estimated due to censored data; CI=Confidence interval; CR=Complete response; CT=Computed tomography; DCR=Disease control rate; DE/BF=Dose Escalation/Backfill; DOR=Duration of response; FAS=Full analysis set; MRI=Magnetic resonance imaging; N=Total number of participants; n=Number of participants with an event; NA=Not available; ORR=Objective response rate; OS=Overall survival; PFS=Progression-free survival; PR=Partial response; RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SD=Stable disease; TTR=Time to response.
*: Censored observation
a: Participants with confirmed CR or PR.
b: Participants with confirmed CR or confirmed PR or SD for at least 12 weeks.
c: Calculated for the subset of participants with confirmed CR or PR.
Notes:
CT/MRI scans for confirmation of PR or CR were performed no sooner than 4 weeks after the initial scan demonstrating PR or CR.
Response endpoints: Number (percentages) and 95% CI for percentages of participants. 95% CI by exact binomial calculation.
Time-to-event-endpoints: Median and 95% CIs were calculated using Kaplan-Meier estimates. The 95% CIs for the median were calculated using a log-log transformation.
RECIST version 1.1.
Source: B004255/ Table 8.2.1/3, Table 8.2.1/4, Table 8.2.1/5, Table 8.2.1/6, Table 8.2.2/1, Table 8.2.2/2, Table 8.2.2/3, Table 8.2.2/4, Table 8.2.2/10, Table 8.2.2/11, Table 8.2.2/12, Table 8.2.2/13, Table 8.2.2/14, Table 8.2.2/15, and Table 8.2.2/16

表 2.5.4-3 試験 21607 の有効性の結果の概要（グループ F、FAS）

	Blinded Independent Central Review						Investigator	
	Expansion N=38		Extension N=35		Total N=73		Total N=73	
Response endpoints	**n (%)**	**[95% CI]**	**n (%)**	**[95% CI]**	**n (%)**	**[95% CI]**	**n (%)**	**[95% CI]**
ORR [a]	31 (81.6%)	[65.7, 92.3]	18 (51.4%)	[34.0, 68.6]	**49 (67.1%)**	[55.1, 77.7]	45 (61.6%)	[49.5, 72.8]
DCR [b]	35 (91.2%)	[78.6, 98.3]	27 (77.1%)	[59.9, 89.6]	62 (84.9%)	[74.6, 92.2]	61 (83.6%)	[73.0, 91.2]
CR	1 (2.6%)		1 (2.9%)		2 (2.7%)		0	
PR	30 (78.9%)		17 (48.6%)		47 (64.4%)		45 (61.6%)	
SD	5 (13.2%)		13 (37.1%)		18 (24.7%)		18 (24.7%)	
Time-to-event endpoints	**Months**	**[95% CI]**	**Months**	**[95% CI]**	**Months**	**[95% CI]**	**Months**	**[95% CI]**
Median **DOR** (range) [c]	A (1.5*–9.3*)	[7.1, A]	A (1.3*–5.6*)	[2.9, A]	A (1.3*–9.3*)	[7.1, A]	A (1.3*–9.2*)	[8.9, A]
Median **PFS** (range)	A (0.4–10.6*)	[8.4, A]	A (0.2–7.0*)	[5.4, A]	A (0.2–10.6*)	[8.4, A]	A (0.2–10.7*)	[10.2, A]
Median **TTR** (range) [c]	NA		NA		1.4 (1.1–4.3)	[1.3, 1.4]	1.3 (1.1–4.1)	[1.3, 1.4]
Median **OS** (range)	NA		NA		A (0.2–12.9*)	[A, A]	A (0.2–12.9*)	[A, A]

A=Value cannot be estimated due to censored data; CI=Confidence interval; CR=Complete response; CT=Computed tomography; DCR=Disease control rate; DOR=Duration of response; FAS=Full analysis set; MRI=Magnetic resonance imaging; N=Total number of participants; n=Number of participants with an event; NA=Not available; ORR=Objective response rate; OS=Overall survival; PFS=Progression-free survival; PR=Partial response; RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SD=Stable disease; TTR=Time to response.
*: Censored observation
a: Participants with confirmed CR or PR.
b: Participants with confirmed CR or confirmed PR or SD for at least 12 weeks.
c: Calculated for the subset of participants with confirmed CR or PR.
Notes:
CT/MRI scans for confirmation of PR or CR were performed no sooner than 4 weeks after the initial scan demonstrating PR or CR.
Response endpoints: Number (percentages) and 95% CI for percentages of participants. 95% CI by exact binomial calculation.
Time-to-event-endpoints: Median and 95% CIs were calculated using Kaplan-Meier estimates. The 95% CIs for the median were calculated using a log-log transformation.
RECIST version 1.1.
Source: B004255/ Table 8.2.1/3, Table 8.2.1/4, Table 8.2.1/5, Table 8.2.1/6, Table 8.2.2/1, Table 8.2.2/2, Table 8.2.2/3, Table 8.2.2/4, Table 8.2.2/10, Table 8.2.2/11, Table 8.2.2/12, Table 8.2.2/13, Table 8.2.2/14, Table 8.2.2/15, and Table 8.2.2/16

2.5.4.4.1 ORR

参照項目：2.7.3.3.2.1
2.7.3.3.2.2.1
2.7.3.3.2.2.4
2.7.3.3.3.1
2.7.3.3.3.3

グループ D の FAS（81 例）での BICR 評価による確定された ORR（主要評価項目）は 64.2%（95%CI:52.8～74.6%）であった（表 2.5.4-1）。95%CI の下限は事前に規定した 30%の閾値を超えていた〔SAP 第[redacted]版（B004255/Section 10.1.9）〕。奏効例は 52 例であり、BOR として CR が 2 例（2.5%）、PR が 50 例（61.7%）であった。

グループ D における DE/BF/用量拡大パート及び投与拡張パート別の BICR 評価による ORR は以下のとおりであった。

- DE/BF/用量拡大パート（44 例）：56.8%（95%CI：41.0～71.7%）
- 投与拡張パート（37 例）：73.0%（95%CI：55.9～86.2%）

グループ D では、副次評価項目である FAS での治験責任（分担）医師評価による確定された ORR は 63.0%（95%CI:51.5～73.4%）であった。奏効例の内訳は CR が 1 例（1.2%）、PR が 50 例（61.7%）であった。BICR 評価と治験責任（分担）医師評価による ORR の一致率から一貫性が確認された。

グループ E の FAS（55 例）での BICR 評価による ORR は 38.2%（95%CI:25.4～52.3%）であった（表 2.5.4-2）。奏効例は 21 例であり、CR が 3 例（5.5%）、PR が 18 例（32.7%）であった。

グループ E における DE/BF/用量拡大パート及び投与拡張パート別の BICR 評価による ORR は以下のとおりであった。

- DE/BF/用量拡大パート（34 例）：35.3%（95%CI：19.7～53.5%）
- 投与拡張パート（21 例）：42.9%（95%CI：21.8～66.0%）

グループ E の FAS での治験責任（分担）医師評価による ORR は 38.2%（95%CI:25.4～52.3%）であった。奏効例の内訳は 21 例全例が PR であった。BICR 評価と治験責任（分担）医師評価による ORR の一致率から、グループ E でも一貫性が確認された。

グループ F の FAS（73 例）での BICR 評価による ORR は 67.1%（95%CI:55.1～77.7%）であった（表 2.5.4-3）。奏効例は 49 例であり、CR が 2 例（2.7%）、PR が 47 例（64.4%）であった。

グループ F における用量拡大パート及び投与拡張パート別の BICR 評価による ORR は以下のとおりであった。

- 用量拡大パート（38 例）：81.6%（95%CI：65.7～92.3%）
- 投与拡張パート（35 例）：51.4%（95%CI：34.0～68.6%）

グループ F の FAS での治験責任（分担）医師評価による ORR は 61.6%（95%CI:49.5～72.8%）であった。奏効例の内訳は 45 例全例が PR であった。BICR 評価と治験責任（分担）医師評価による ORR の一致率から、グループ F でも一貫性が確認された。

ORR の感度分析

グループ D、グループ E 及びグループ F の EFS の評価可能な被験者（それぞれ 80 例、54 例及び 73 例）における ORR の感度分析の結果、BICR 評価及び治験責任（分担）医師評価による ORR はグループ D でそれぞれ 65.0%及び 63.8%、グループ E で 38.9%及び 38.9%、グループ F で 67.1%及び 61.6%であり、FAS と一貫していた（B004255/Table 8.2.1/1、Table 8.2.1/2）。

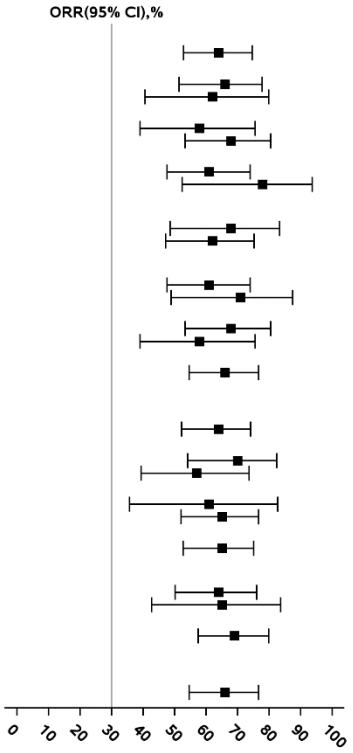
ORR の部分集団解析

ORR の部分集団解析では、以下の人口統計学的特性、疾患特性及び前治療の因子について解析した（図 2.5.4-1）。いずれのグループでも、部分集団間で一貫した結果が認められた。

図 2.5.4-1　BICR 評価による ORR の部分集団解析（試験 21607、FAS）

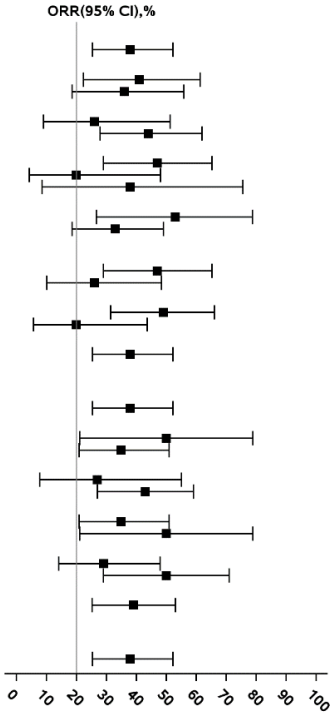
グループ D – 20mg BID

	#Participants (%)	#CR,PR	ORR(95% CI), %
All participants			
Overall	81 (100%)	52	64.2 (52.8, 74.6)
Age group			
<65	55 (67.9%)	36	65.5 (51.4 , 77.8)
>=65	26 (32.1%)	16	61.5 (40.6 , 79.8)
Sex			
Male	31 (38.3%)	18	58.1 (39.1 , 75.5)
Female	50 (61.7%)	34	68.0 (53.3 , 80.5)
Race			
Asian	57 (70.4%)	35	61.4 (47.6 , 74.0)
White	18 (22.2%)	14	77.8 (52.4 , 93.6)
Other	6 (7.4%)	3	NC
ECOG PS at baseline			
0 - FULLY ACTIVE	31 (38.3%)	21	67.7 (48.6 , 83.3)
1 - RESTRICTED ACTIVE	50 (61.7%)	31	62.0 (47.2 , 75.3)
2 - AMBULATORY AND CAPABLE OF ALL SELF-CARE	0 (0%)	0	NC
Geographical region			
Asia	57 (70.4%)	35	61.4 (47.6 , 74.0)
Non-Asia	24 (29.6%)	17	70.8 (48.9 , 87.4)
Smoking status			
Never	50 (61.7%)	34	68.0 (53.3 , 80.5)
Former/Current	31 (38.3%)	18	58.1 (39.1 , 75.5)
Histology adenocarcinoma			
Yes	77 (95.1%)	51	66.2 (54.6 , 76.6)
No	4 (4.9%)	1	NC
Prior surgery pneumonectomy			
Yes	1 (1.2%)	1	NC
No	80 (98.8%)	51	63.8 (52.2 , 74.2)
Number of prior systemic anti-cancer therapy regimens			
<2	46 (56.8%)	32	69.6 (54.2 , 82.3)
>=2	35 (43.2%)	20	57.1 (39.4 , 73.7)
Brain metastases at baseline			
Yes	18 (22.2%)	11	61.1 (35.7 , 82.7)
No	63 (77.8%)	41	65.1 (52.0 , 76.7)
Prior platinum			
Yes	76 (93.8%)	49	64.5 (52.7 , 75.1)
No	5 (6.2%)	3	NC
Prior anti-PD(L)1 treatment			
Yes	58 (71.6%)	37	63.8 (50.1 , 76.0)
No	23 (28.4%)	15	65.2 (42.7 , 83.6)
HER2 TKD mutations status at baseline			
Yes	72 (88.9%)	50	69.4 (57.5 , 79.8)
No	8 (9.9%)	2	NC
Histology			
Squamous	4 (4.9%)	1	NC
Non-squamous	77 (95.1%)	51	66.2 (54.6 , 76.6)



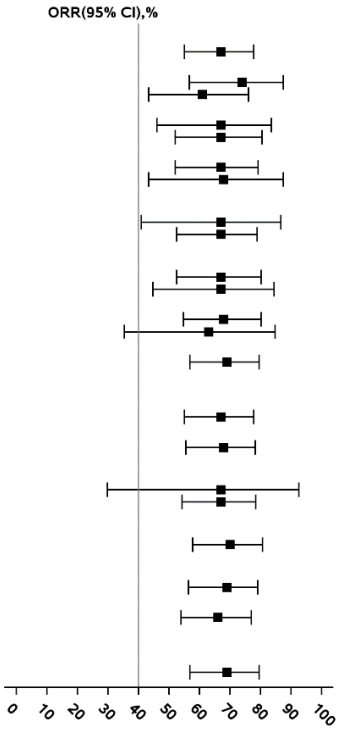
グループE – 20mg BID

	#Participants (%)	#CR,PR	ORR(95% CI), %
All participants			
Overall	55 (100%)	21	38.2 (25.4, 52.3)
Age group			
<65	27 (49.1%)	11	40.7 (22.4 , 61.2)
>=65	28 (50.9%)	10	35.7 (18.6 , 55.9)
Sex			
Male	19 (34.5%)	5	26.3 (9.1 , 51.2)
Female	36 (65.5%)	16	44.4 (27.9 , 61.9)
Race			
Asian	32 (58.2%)	15	46.9 (29.1 , 65.3)
White	15 (27.3%)	3	20.0 (4.3 , 48.1)
Other	8 (14.5%)	3	37.5 (8.5 , 75.5)
ECOG PS at baseline			
0 - FULLY ACTIVE	15 (27.3%)	8	53.3 (26.6 , 78.7)
1 - RESTRICTED ACTIVE	40 (72.7%)	13	32.5 (18.6 , 49.1)
2 - AMBULATORY AND CAPABLE OF ALL SELF-CARE	0 (0%)	0	NC
Geographical region			
Asia	32 (58.2%)	15	46.9 (29.1 , 65.3)
Non-Asia	23 (41.8%)	6	26.1 (10.2 , 48.4)
Smoking status			
Never	35 (63.6%)	17	48.6 (31.4 , 66.0)
Former/Current	20 (36.4%)	4	20.0 (5.7 , 43.7)
Histology adenocarcinoma			
Yes	55 (100%)	21	38.2 (25.4 , 52.3)
No	0 (0%)	0	NC
Prior surgery pneumonectomy			
Yes	0 (0%)	0	NC
No	55 (100%)	21	38.2 (25.4 , 52.3)
Number of prior systemic anti-cancer therapy regimens			
<2	12 (21.8%)	6	50.0 (21.1 , 78.9)
>=2	43 (78.2%)	15	34.9 (21.0 , 50.9)
Brain metastases at baseline			
Yes	15 (27.3%)	4	26.7 (7.8 , 55.1)
No	40 (72.7%)	17	42.5 (27.0 , 59.1)
Prior platinum			
Yes	43 (78.2%)	15	34.9 (21.0 , 50.9)
No	12 (21.8%)	6	50.0 (21.1 , 78.9)
Prior anti-PD(L)1 treatment			
Yes	31 (56.4%)	9	29.0 (14.2 , 48.0)
No	24 (43.6%)	12	50.0 (29.1 , 70.9)
HER2 TKD mutations status at baseline			
Yes	52 (94.5%)	20	38.5 (25.3 , 53.0)
No	3 (5.5%)	1	NC
Histology			
Squamous	0 (0%)	0	NC
Non-squamous	55 (100%)	21	38.2 (25.4 , 52.3)



グループF – 20mg BID

	#Participants (%)	#CR,PR	ORR(95% CI), %
All participants			
Overall	73 (100%)	49	67.1 (55.1, 77.7)
Age group			
<65	35 (47.9%)	26	74.3 (56.7 , 87.5)
>=65	38 (52.1%)	23	60.5 (43.4 , 76.0)
Sex			
Male	27 (37%)	18	66.7 (46.0 , 83.5)
Female	46 (63%)	31	67.4 (52.0 , 80.5)
Race			
Asian	51 (69.9%)	34	66.7 (52.1 , 79.2)
White	19 (26%)	13	68.4 (43.4 , 87.4)
Other	3 (4.1%)	2	NC
ECOG PS at baseline			
0 - FULLY ACTIVE	18 (24.7%)	12	66.7 (41.0 , 86.7)
1 - RESTRICTED ACTIVE	54 (74%)	36	66.7 (52.5 , 78.9)
2 - AMBULATORY AND CAPABLE OF ALL SELF-CARE	1 (1.4%)	1	NC
Geographical region			
Asia	49 (67.1%)	33	67.3 (52.5 , 80.1)
Non-Asia	24 (32.9%)	16	66.7 (44.7 , 84.4)
Smoking status			
Never	57 (78.1%)	39	68.4 (54.8 , 80.1)
Former/Current	16 (21.9%)	10	62.5 (35.4 , 84.8)
Histology adenocarcinoma			
Yes	71 (97.3%)	49	69.0 (56.9 , 79.5)
No	2 (2.7%)	0	NC
Prior surgery pneumonectomy			
Yes	0 (0%)	0	NC
No	73 (100%)	49	67.1 (55.1 , 77.7)
Number of prior systemic anti-cancer therapy regimens			
<2	71 (97.3%)	48	67.6 (55.5 , 78.2)
>=2	2 (2.7%)	1	NC
Brain metastases at baseline			
Yes	9 (12.3%)	6	66.7 (29.9 , 92.5)
No	64 (87.7%)	43	67.2 (54.3 , 78.4)
Prior platinum			
Yes	6 (8.2%)	2	NC
No	67 (91.8%)	47	70.1 (57.7 , 80.7)
Prior anti-PD(L)1 treatment			
Yes	3 (4.1%)	1	NC
No	70 (95.9%)	48	68.6 (56.4 , 79.1)
HER2 TKD mutations status at baseline			
Yes	71 (97.3%)	47	66.2 (54.0 , 77.0)
No	2 (2.7%)	2	NC
Histology			
Squamous	2 (2.7%)	0	NC
Non-squamous	71 (97.3%)	49	69.0 (56.9 , 79.5)



BICR=Blinded independent central review; CI=Confidence interval; CR=Complete response; ECOG PS=Eastern Cooperative Oncology Group performance status; FAS=Full analysis set; HER2=Human epidermal growth factor receptor 2; ORR=Objective response rate; PD(L)1=Programmed Death Ligand 1; PR=Partial response, RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; TKD=Tyrosine kinase domain
95% CI by exact binomial calculation.
NC: Not calculable due to number of participants in subgroup <10% of total number of participants in respective group.
RECIST version 1.1
Source: B004255/Figure 8.2.1.1/1

標的病変の最大縮小率

BICR 評価による標的病変のベースラインから最大縮小率の Waterfall plot を図 2.5.4-2 に、Spider plot を図 2.5.4-3 に、治療継続期間の Swimmer plot を図 2.5.4-4 に示す。

最大縮小率が評価可能であった被験者において、標的病変のベースラインからの縮小は、グループ D で 77 例（95.1%）、グループ E で 46 例（83.6%）、グループ F で 66 例（90.4%）に認められ、これは前治療歴及び組織型によらず認められた（B004255/Table 8.2.1/8）。ベースライン以降の評価を完了しなかったグループ D の 2 例、グループ E の 1 例及びグループ F の 4 例はウォーターフォールプロットには示していない。

HER2 ex20ins 変異及びその他の *HER2* 変異の有効性

HER2 ex20ins 変異及びその他の *HER2* 変異の標的病変における腫瘍サイズのベースラインからの変化率を評価時点全体（ウォーターフォールプロット、図 2.7.3.3-11）及び評価時点ごと（スパイダープロット、図 2.7.3.3-12）に示す。また、各評価時点における治療効果判定と治療期間をスイマープロット（図 2.7.3.3-13）に示す。これらの図の結果から、*HER2* ex20ins 変異及びその他の *HER2* 変異のいずれにおいても有効性が認められた。また、スパイダープロットからは標的病変に対する縮小効果が評価時点を通じて維持されていることが示唆された。

HER2 TKD 変異別の ORR

HER2 TKD 変異陽性の被験者における ORR は、グループ D（72 例）で 69.4%（95%CI：57.5～79.8%）、グループ E（52 例）で 38.5%（95%CI：25.3～53.0%）、グループ F（71 例）で 66.2%（95%CI：54.0～77.0%）であった（図 2.5.4-1）。

HER2 遺伝子変異別の ORR

HER2 遺伝子変異別の BICR 評価による ORR は表 2.7.3.3-23 に示す。

グループ D に組み入れられた被験者（81 例）のうち、挿入変異を有する被験者が 67 例（うち *HER2* ex20ins 変異が 67 例）、点変異を有する被験者が 13 例（うちチロシンキナーゼ領域の点変異を有する被験者が 5 例）であった。なお、1 例の被験者で 2 つの *HER2* 変異バリアントが報告された（S310Y 及び D769Y）。また、1 例の被験者は、*HER2* 変異バリアントを特定できないポリメラーゼ連鎖反応（PCR）の検査結果に基づき組み入れられたため、部分集団解析において「Not applicable」として取り扱った。

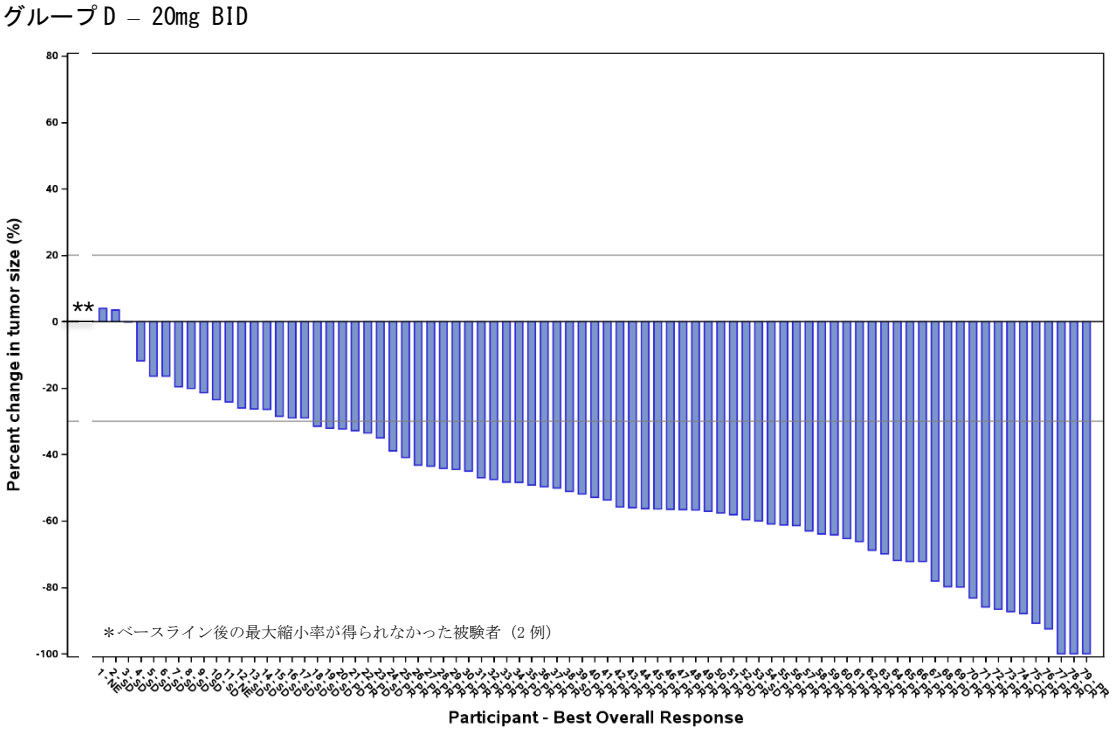
グループ E に組み入れられた被験者（55 例）のうち、挿入変異を有する被験者が 50 例（うち *HER2* ex20ins 変異が 49 例）、点変異を有する被験者が 5 例（うちチロシンキナーゼ領域の点変異を有する被験者が 3 例）であった。グループ E の組入れ基準ではローカル検査で *HER2* 遺伝子変異を確認するタイミングは指定しておらず、7 例（12.7%）は HER2 を標的とする ADC 治療後の検査結果に基づき組み入れられた（21607-Post-Hoc_2025-03/Listing 1.1/1）。

グループ F に組み入れられた被験者（73 例）のうち、挿入変異を有する被験者が 71 例（うち *HER2* ex20ins 変異が 69 例）、点変異を有する被験者が 1 例（うちチロシンキナーゼ領域の点変異を有する被験者が 1 例）であった。

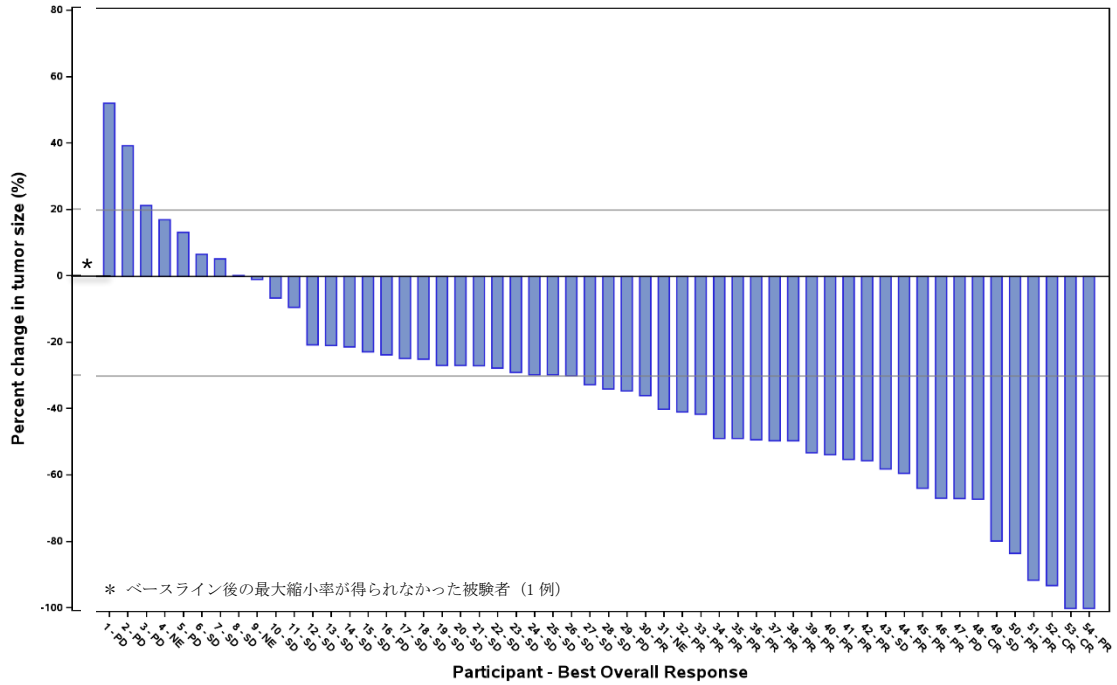
本試験に組み入れられた被験者の *HER2* 遺伝子変異は、既存の報告と一致しており、対象とする患者集団を適切に反映していた[56, 57]。試験 21607 において *HER2* ex20ins 変異を有する被験者が多くを占めており、当該被験者集団において奏効が示された。また、複数の HER2 タンパク質

ドメイン（チロシンキナーゼ領域又はそれ以外、図　2.7.3.3-10）及び変異タイプ（*HER2* ex20ins 及び点変異を含む）にわたり、BAY 2927088 の有効性が確認された（表 2.7.3.3-23）。

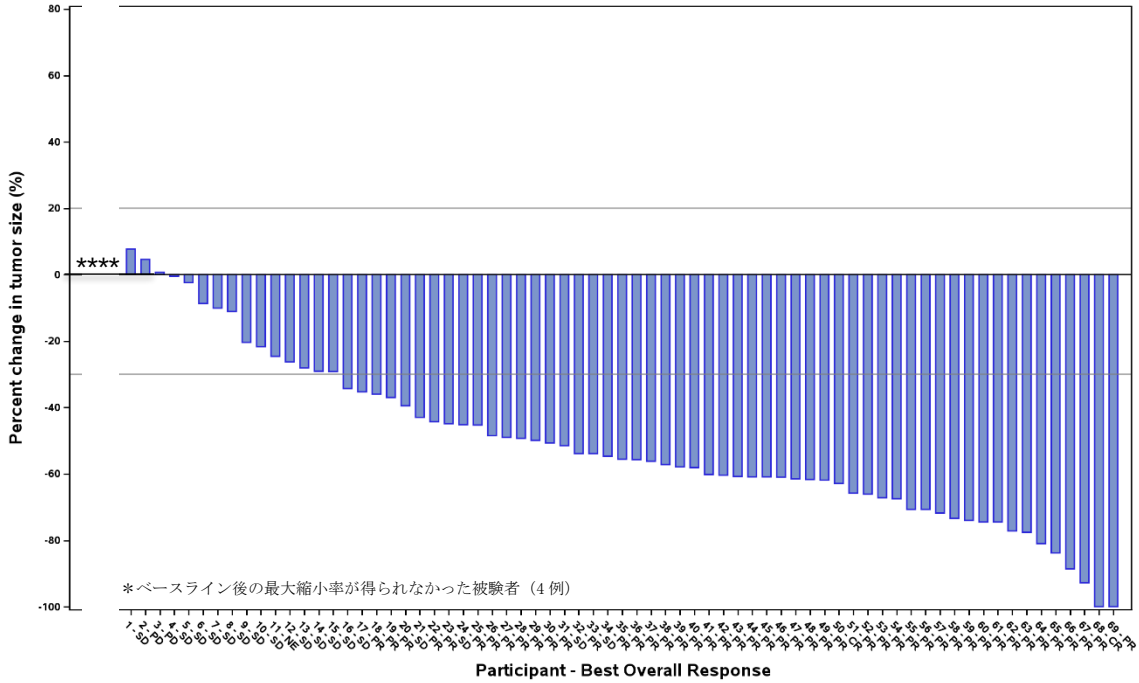
図 2.5.4-2　BICR 評価による標的病変のベースラインから最大縮小率の Waterfall plot（試験 21607、FAS）



グループ E – 20mg BID



グループ F – 20mg BID



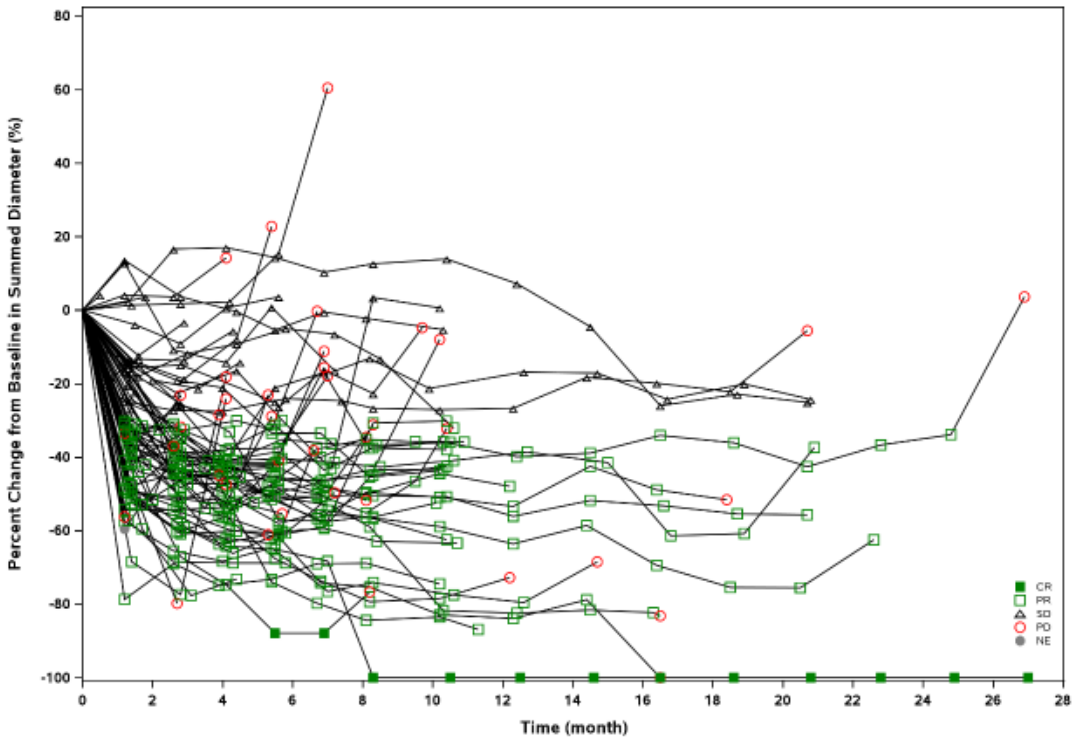
BICR=Blinded independent central review; CR=Complete response, FAS= Full analysis set; NE=Not evaluable; PD=Progressive disease, PR=Partial response, RECIST 1.1=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1, SD=Stable disease
Notes:
The best percent change from baseline in size of target lesions that occurred after initiation of new anti-cancer therapy is excluded in this figure.
Participants without target lesion measurement of "Percent Change from Baseline" are not displayed in this figure.
Not evaluable: requirement of CR/PR/SD/PD not met.
RECIST version 1.1
＊：以下の 7 例については、ベースライン後の最大縮小率の結果が得られなかった。

- [redacted]（グループ E）：当該被験者は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に治験薬の投与を開始し、「被験者が治療継続を拒否した」ため、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に試験を中止した。そのため、ベースライン後の腫瘍評価は実施していない。
- [redacted]（グループ D）：当該被験者は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に治験薬の投与を開始し、「被験者の判断」により 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に試験を中止した。ベースライン後の腫瘍評価は実施していない。
- [redacted]（グループ F）：当該被験者は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に治療を開始し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に死亡した。ベースライン後の腫瘍評価は実施していない。
- [redacted]（グループ F）：当該被験者は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に治療を開始し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に死亡した。ベースライン後の腫瘍評価は実施していない。
- [redacted]（グループ D）：ベースライン後の 1 回目の腫瘍評価において、新規病変を特定したため、当該被験者は腫瘍の更なる評価を行わずに PD と評価された。そのため、BICR データとしてベースラインからのパーセント変化は記録されなかった。
- [redacted]（グループ F）：BICR 評価に基づき、当該被験者に標的病変がないため、BICR データとしてベースラインからのパーセント変化は記録されなかった。
- [redacted]（グループ F）：当該被験者は、2025 年 3 月のデータカットオフまでに得られた画像では標的病変は同定されなかったが、2025 年 3 月データカットオフ以降に追加データが提供され、再読影の結果、標的病変が 1 つ同定された。20[redacted]年[redacted]月のデータカットオフでは、再読影で同定された標的病変を基準として最大縮小率が算出されている。

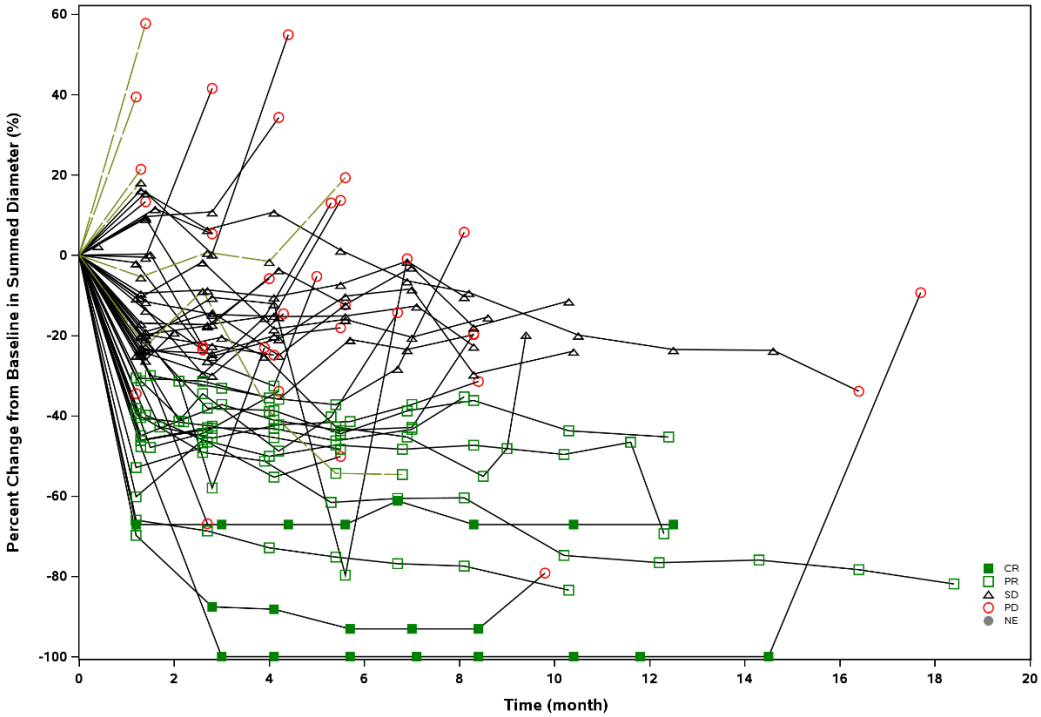
Source: B004255/Figure 8.2.1/2

図 2.5.4-3 BICR 評価による標的病変のベースラインから最大縮小率の Spider plot（試験 21607、FAS）

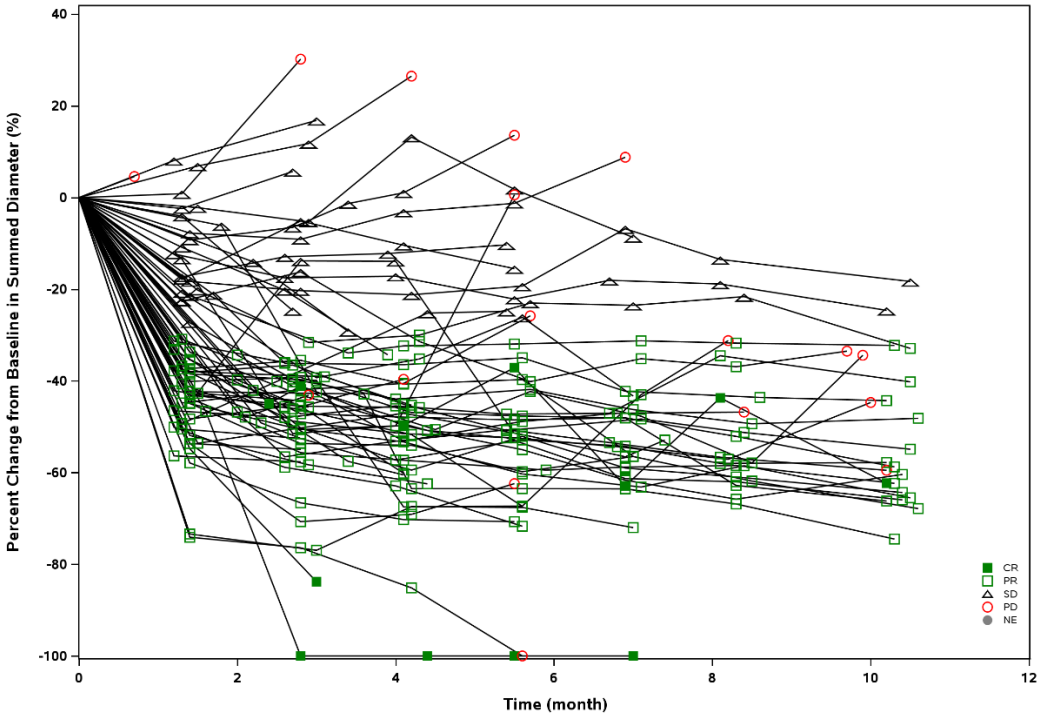
グループ D – 20mg BID



グループE – 20mg BID



グループF – 20mg BID



BICR=Blinded independent central review; CR=Complete response, FAS= Full analysis set; NE=Not evaluable; PD=Progressive disease, PR=Partial response, RECIST 1.1=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1, SD=Stable disease
Notes:
The best percent change from baseline in size of target lesions that occurred after initiation of new anti-cancer therapy is excluded in this figure.
Participants without target lesion measurement of “Percent Change from Baseline” are not displayed in this figure.
Not evaluable: requirement of CR/PR/SD/PD not met.

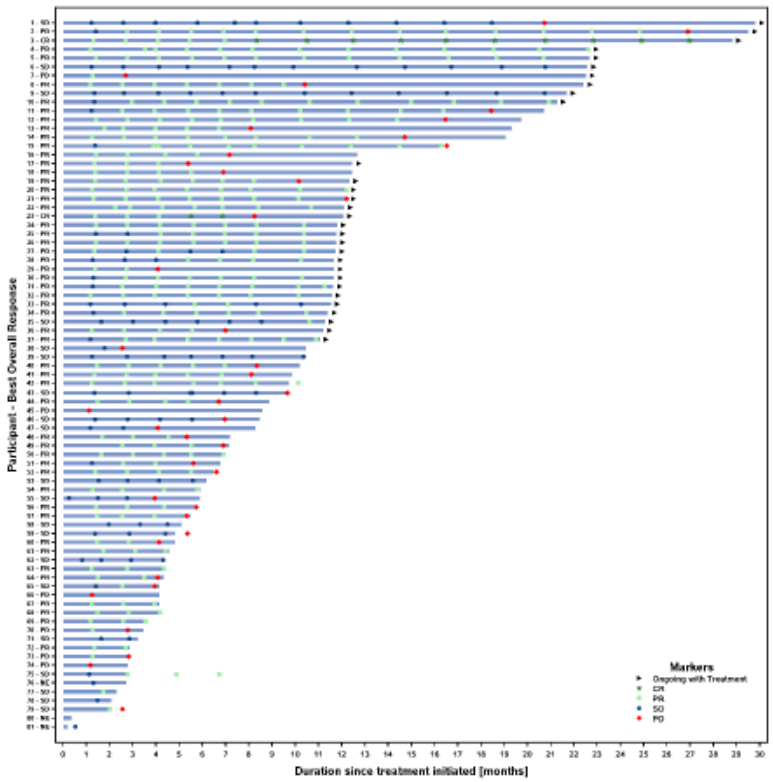
RECIST version 1.1
注：以下の 7 例については、ベースライン後の最大縮小率の結果が得られなかった。

- [redacted]（グループ E）：当該被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に治験薬の投与を開始し、「被験者が治療継続を拒否した」ため、20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted] 日に試験を中止した。そのため、ベースライン後の腫瘍評価は実施していない。
- [redacted]（グループ D）：当該被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に治験薬の投与を開始し、「被験者の判断」により 20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted] 日に試験を中止した。ベースライン後の腫瘍評価は実施していない。
- [redacted]（グループ F）：当該被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に治療を開始し、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に死亡した。ベースライン後の腫瘍評価は実施していない。
- [redacted]（グループ F）：当該被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に治療を開始し、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に死亡した。ベースライン後の腫瘍評価は実施していない。
- [redacted]（グループ D）：ベースライン後の 1 回目の腫瘍評価において、新規病変を特定したため、当該被験者は腫瘍の更なる評価を行わずに PD と評価された。そのため、BICR データとしてベースラインからのパーセント変化は記録されなかった。
- [redacted]（グループ F）：BICR 評価に基づき、当該被験者に標的病変がないため、BICR データとしてベースラインからのパーセント変化は記録されなかった。
- [redacted]（グループ F）：当該被験者は、2025 年 3 月のデータカットオフまでに得られた画像では標的病変は同定されなかったが、2025 年 3 月データカットオフ以降に追加データが提供され、再読影の結果、標的病変が 1 つ同定された。20[redacted] 年 [redacted] 月のデータカットオフでは、再読影で同定された標的病変を基準として最大縮小率が算出されている。

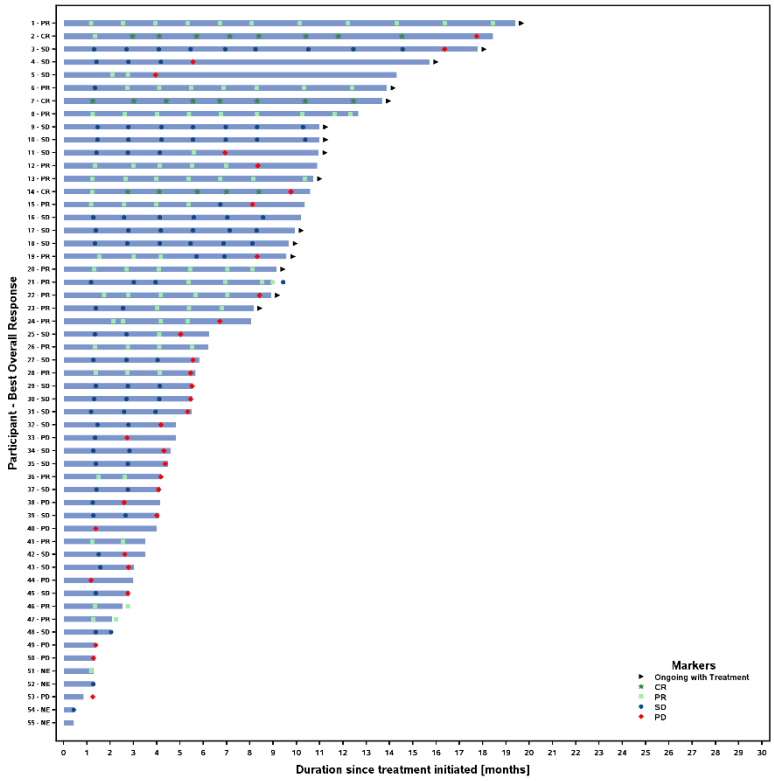
Source: 21607-Post-Hoc_2025-03-ad/Figure 1.1/2

図 2.5.4-4　BICR 評価による治療継続期間の Swimmer plot（試験 21607、FAS）

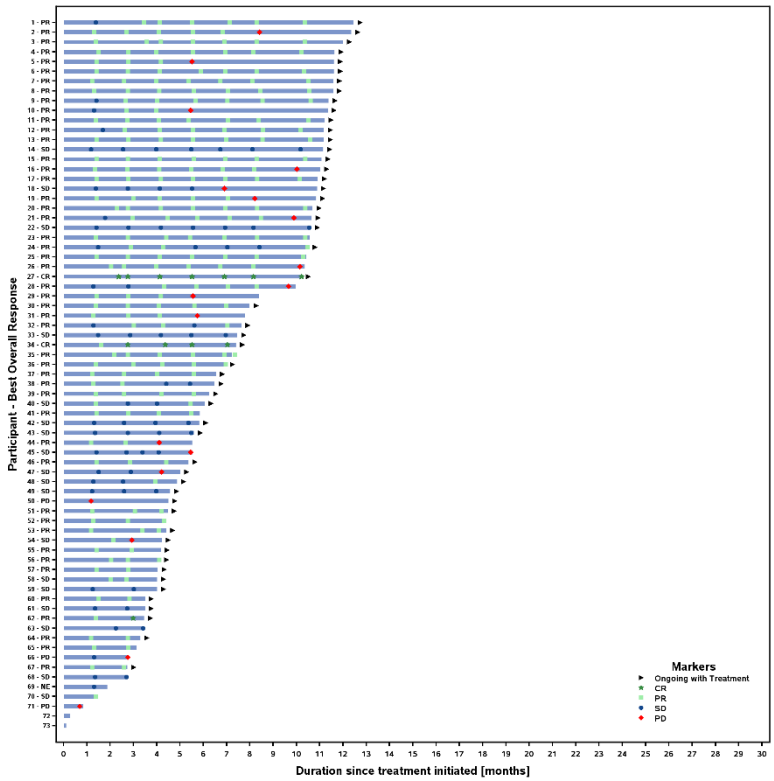
グループ D – 20mg BID



グループE – 20mg BID



グループF – 20mg BID



BICR=Blinded independent central review; CR=Complete response, FAS= Full analysis set; NE=Not evaluable; PD=Progressive disease, PR=Partial response, RECIST 1.1=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1, SD=Stable disease

Notes:
The best percent change from baseline in size of target lesions that occurred after initiation of new anti-cancer therapy is excluded in this figure.
Participants without target lesion measurement of “Percent Change from Baseline” are not displayed in this figure.
Not evaluable: requirement of CR/PR/SD/PD not met.
RECIST version 1.1
Source: B004255/Figure 8.2.1/4

2.5.4.4.2 副次評価項目：DOR

参照項目：2.7.3.3.2.2.3

BICR 評価による DOR の Kaplan-Meier 曲線及びスイマープロットは、図 2.7.3.3-2～図 2.7.3.3-4 及び図 2.7.3.3-5～図 2.7.3.3-7 にそれぞれ示す。スイマープロットでは DOR の範囲を示す。

グループ D の FAS では、奏効例 52 例における BICR 評価による Kaplan-Meier 法を用いて推定した DOR の中央値は 9.2 ヵ月（95%CI:6.3～15.0 ヵ月）であり、打ち切り値を含む範囲は 1.3～25.7 ヵ月であった。DOR の追跡調査期間の中央値は、画像診断に基づく初回の奏効から 6.5 ヵ月（範囲：1～26 ヵ月）であった（表 2.5.4-1 及び B004255/Table 8.2.2/5）。

奏効例 52 例のうち、被験者 28 例（53.8%）で 6 ヵ月以上の奏効、13 例（25.0%）で 9 ヵ月以上の奏効、9 例（17.3%）で 12 ヵ月以上の奏効が観察された（B004255/Table 8.2.2/8）。

Kaplan-Meier 法を用いて推定した DOR が 9 ヵ月以上持続している被験者は 52.8%、12 ヵ月以上持続している被験者は 44.0%であった（表 2.7.3.3-15）。

奏効例のうち、24 例（46.2%）が打ち切りとなり、このうちの 79.2%の打ち切り時点は「最終腫瘍評価時点で画像診断による PD が認められず、死亡していない」であった（B004255/Table 8.2.2/9）。よって DOR の中央値は、データベースカットオフ時点（2025 年 3 月 28 日）で画像診断による PD 又は死亡が認められなかった奏効例をより長期間観察することで、変化する可能性があった。

グループ D における DE/BF/用量拡大パート及び投与拡張パート別の BICR 評価による DOR は以下のとおりであった。

- DE/BF/用量拡大パート（44 例）：奏効例 25 例における BICR 評価による Kaplan-Meier 法を用いて推定した DOR の中央値は 9.2 ヵ月（打ち切り値を含む範囲：2.6～25.7 ヵ月）であり、DOR の追跡調査期間の中央値は画像診断による初回の奏効から 6.3 ヵ月（範囲：3～26 ヵ月）であった（B004255/Table 8.2.2/6）。
- 投与拡張パート（37 例）：奏効例 27 例における BICR 評価による Kaplan-Meier 法を用いて推定した DOR の中央値は 8.8 ヵ月（打ち切り値を含む範囲：1.3～11.0 ヵ月）であり、DOR の追跡調査期間の中央値は画像診断による初回の奏効から 6.9 ヵ月（範囲：1～11 ヵ月）であった（B004255/Table 8.2.2/7）。

グループ E の FAS では、奏効例 21 例における BICR 評価による Kaplan-Meier 法を用いて推定した DOR の中央値は 7.0 ヵ月（95%CI:5.6 ヵ月～推定不能）であり、打ち切り値を含む範囲は 1.0～17.2 ヵ月であった（表 2.5.4-2）。DOR の追跡調査期間の中央値は、画像診断による初回の奏効から 6.8 ヵ月（範囲：1～17 ヵ月）であった。

奏効例 21 例のうち、被験者 12 例（57.1%）で 6 ヵ月以上の奏効、6 例（28.6%）で 9 ヵ月以上の奏効、2 例（9.5%）で 12 ヵ月以上の奏効が観察された。

Kaplan-Meier 法を用いて推定した DOR が 6 ヵ月以上持続している被験者は 75.9%、9 ヵ月以上持続している被験者は 42.2%、12 ヵ月以上持続している被験者は 42.2%であった。

奏効例のうち、11 例（52.4%）が打ち切りとなり、このうちの 72.7%の打ち切り時点は「最終腫瘍評価時点で画像診断による PD が認められず、死亡していない」であった。よって DOR の中央値は、データベースカットオフ時点で画像診断による PD 又は死亡が認められなかった奏効例をより長期間観察することで、変化する可能性があった。

グループ E における DE/BF/用量拡大パート及び投与拡張パート別の BICR 評価による DOR は以下のとおりであった。

- DE/BF/用量拡大パート（34 例）：奏効例 12 例における BICR 評価による Kaplan-Meier 法を用いて推定した DOR の中央値は 16.4 ヵ月（打ち切り値を含む範囲：1.0～17.2 ヵ月）であり、DOR の追跡調査期間の中央値は画像診断による初回の奏効から 7.8 ヵ月（範囲：1～17 ヵ月）であった。
- 投与拡張パート（21 例）：奏効例 9 例における BICR 評価による Kaplan-Meier 法を用いて推定した DOR の中央値は 6.7 ヵ月（打ち切り値を含む範囲：2.7～9.1 ヵ月）であり、DOR の追跡調査期間の中央値は画像診断による初回の奏効から 5.6 ヵ月（範囲：3～9 ヵ月）であった。

グループ F の FAS では、奏効例 49 例における BICR 評価による Kaplan-Meier 法を用いて推定した DOR の中央値は未到達（95%CI：7.1 ヵ月～推定不能）であったものの、DOR の 25 パーセンタイルは 6.9 ヵ月（95%CI：4.1～8.7 ヵ月）であった。打ち切り値を含む範囲は 1.3～9.3 ヵ月であった（B004255/Table 8.2.2/2 及び表 2.5.4-3）。DOR の追跡調査期間の中央値は、画像診断による初回の奏効から 5.5 ヵ月（範囲：1～9 ヵ月）であった。

奏効例 49 例のうち、被験者 22 例（44.9%）で 6 ヵ月以上の奏効、5 例（10.2%）で 9 ヵ月以上の奏効が観察された。

Kaplan-Meier 法を用いて推定した DOR が 9 ヵ月以上持続している被験者は 57.9%、12 ヵ月以上持続している被験者は推定不能であった。

奏効例のうち、37 例（75.5%）が打ち切りとなった。打ち切り時点では 37 例全例が「最終腫瘍評価時点で画像診断による PD が認められず、死亡していない」であった。よって DOR の中央値は、データベースカットオフ時点で画像診断による PD 又は死亡が認められなかった奏効例をより長期間観察することで、変化する可能性があった。

グループ F における用量拡大パート及び投与拡張パート別の BICR 評価による DOR は以下のとおりであった。

- 用量拡大パート（38 例）：奏効例 31 例における BICR 評価による Kaplan-Meier 法を用いて推定した DOR の中央値は未到達（打ち切り値を含む範囲：1.5～9.3 ヵ月）であり、DOR の追跡調査期間の中央値は画像診断による初回の奏効から 7.9 ヵ月（範囲：1～9 ヵ月）であった。
- 投与拡張パート（35 例）：奏効例 18 例における BICR 評価による Kaplan-Meier 法を用いて推定した DOR の中央値は未到達（打ち切り値を含む範囲：1.3～5.6 ヵ月）であり、DOR の追跡調査期間の中央値は画像診断による初回の奏効から 3.0 ヵ月（範囲：1～6 ヵ月）であった。

治験責任（分担）医師評価による DOR の中央値は、グループ D で 8.2 ヵ月（95%CI:5.5～12.2 ヵ月）、グループ E で 7.1 ヵ月（95%CI:5.4～16.4 ヵ月）、グループ F で未到達（95% CI:8.9 ヵ月～推定不能）であり、BICR 評価の結果と一貫していた。

2.5.4.4.3 その他の有効性の結果

参照項目：2.7.3.3.2.2.2
2.7.3.3.2.2.5
2.7.3.3.2.2.6
2.7.3.3.2.3.1

その他の副次評価項目の結果として、FAS における DCR、PFS の結果を以下に示す。いずれも主要解析の結果と一貫しており、主要解析の結果を裏付けた（表 2.5.4-1、表 2.5.4-2 及び表 2.5.4-3）。

- グループ D の DCR は BICR 評価で 81.5%（95%CI：71.3～89.2%）、治験責任（分担）医師評価：84.0%（95%CI：74.1～91.2%）であった。グループ E の DCR は BICR 評価で 70.9%（95%CI:57.1～82.4%）、治験責任（分担）医師評価で 65.5%（95%CI:51.4～77.8%）であった。グループ F の DCR は BICR 評価で 84.9%（95%CI:74.6～92.2%）、治験責任（分担）医師評価で 83.6%（95%CI:73.0～91.2%）であった。
- グループ D の PFS の中央値は、BICR 評価で 8.3 ヵ月（95%CI:6.9～14.7 ヵ月）、治験責任（分担）医師評価で 8.8 ヵ月（95%CI:6.7～10.3 ヵ月）であった。グループ E の PFS の中央値は、BICR 評価で 5.5 ヵ月（95%CI:4.3～8.3 ヵ月）、治験責任（分担）医師評価で 6.9 ヵ月（95%CI:4.3～8.5 ヵ月）であった。グループ F の PFS の中央値は、BICR 評価で未到達（95%CI:8.4 ヵ月～推定不能）であったものの、25 パーセンタイルは 5.7 ヵ月（95%CI：4.2～9.6 ヵ月）であった（B004255/Table 8.2.2/13）。治験責任（分担）医師評価でも未到達（95%CI:10.2 ヵ月～推定不能）であった。PFS イベントのほとんどは PD であった。
- データベースカットオフ時点での OS の結果は、いずれのグループでも被験者の追跡が限定的であり、結論付けるには至らなかった。

TTR の探索的解析から、奏効が比較的短期間で達成されたことが示された。

- グループ D では、奏効例 52 例における TTR の中央値は BICR 評価で 1.4 ヵ月（95%CI:1.3～1.4 ヵ月）、治験責任（分担）医師評価で 1.4 ヵ月（95%CI：1.3～1.4 ヵ月）であった。グループ E では、奏効例 21 例における TTR の中央値は BICR 評価で 1.3 ヵ月（95%CI:1.2～1.5 ヵ月）、治験責任（分担）医師評価で 1.3 ヵ月（95%CI:1.3～1.4 ヵ月）であった。グループ F では、奏効例 49 例における TTR の中央値は BICR 評価で 1.4 ヵ月（95%CI:1.3～1.4 ヵ月）、治験責任（分担）医師評価で 1.3 ヵ月（95%CI:1.3～1.4 ヵ月）であった。

2.5.4.4.4 試験 21607 の日本人における有効性

参照項目：2.7.3.3.3.4

試験 21607 の日本人において、グループ D に 9 例、グループ E に 6 例、グループ F に 6 例が組み入れられた（21607-JP_2025-03/Table 8.1.1/4）。データベースカットオフ時点で、BAY 2927088 の投与を継続していた被験者は、グループ D で 0 例、グループ E で 3 例（50.0%）、グループ F で 5 例（83.3%）であった。治験薬の投与中止の主な理由は PD（画像診断による評価）であった（グループ D：88.9%、グループ E：33.3%、グループ F：16.7%）。治験薬の投与期間の中央値（範囲）（ウォッシュアウト期間を除き、用量中断/延期を含む）はグループ D で 5.9 ヵ月（3～20 ヵ月）、グループ E で 9.0 ヵ月（1～16 ヵ月）、グループ F で 6.4 ヵ月（3～12 ヵ月）であった（21607-JP_2025-03/Table 8.1.8/1）。

年齢の中央値（範囲）はグループ D で 65.0 歳（50～75 歳）、グループ E で 68.5 歳（44～79 歳）、グループ F で 53.0 歳（43～78 歳）であった（21607-JP_2025-03/Table 8.1.3/1）。ベースラインの癌の特性は、大多数が以下に該当した（21607-JP_2025-03/Table 8.1.4/1）。

- 喫煙歴なし（グループ D：55.6%、グループ E：100%、グループ F：83.3%）
- ECOG PS が 0 又は 1（グループ D：100%、グループ E：100%、グループ F：100%）
- 脳転移なし（グループ D：66.7%、グループ E：83.3%、グループ F：83.3%）
- NSCLC 腺癌 NOS と診断されている（グループ D：100%、グループ E：100%、グループ F：83.3%）
- 試験開始時にステージ IV（IV B：グループ D：88.9%、グループ E：66.7%、グループ F：33.3%、IV A：グループ D：11.1%、グループ E：33.3%、グループ F：66.7%）

主な有効性の結果を以下に示す。日本人集団で得られた結果は全体集団の結果と同様であった。

- FAS での BICR 評価による確定された ORR は、グループ D で 66.7%（95%CI：29.9～92.5%）、グループ E で 50.0%（95%CI：11.8～88.2%）、グループ F で 66.7%（95% CI：22.3～95.7%）であった（21607-JP_2025-03/Table 8.1.2/4）。奏効例の内訳は、グループ D ではすべての被験者が PR、グループ E では CR が 1 例及び PR が 1 例、グループ F では CR が 1 例及び PR が 3 例であった。
- BICR 評価による Kaplan-Meier 法を用いて推定した DOR の中央値は、グループ D で 12.6 ヵ月（95%CI：4.3 ヵ月～推定不能）であり、グループ E 及びグループ F では未到達であった（21607-JP_2025-03/Table 8.2.2/2）。奏効例のうち、Kaplan-Meier 法を用いて推定した DOR が 12 ヵ月以上持続している被験者は、グループ D で 53.3%（95%CI:47.0～100%）であった。
- BICR 評価による PFS の中央値は、グループ D で 8.3 ヵ月（95%CI：3.2 ヵ月～推定不能）、グループ E 及びグループ F ではいずれも未到達であった（21607-JP_2025-03/Table 8.2.2/13）。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性解析対象集団及び安全性評価

参照項目：2.7.4.1.1.1

申請予定の適応症を支持する安全性の解析は以下の試験 21607 のデータに基づき実施した。すべての安全性の解析は、BAY 2927088 を少なくとも 1 回投与された全被験者を含む SAF を用いて実施した。データベースカットオフ時点で、BAY 2927088 を投与した 376 例を SAF に含めた。

安全性の結果を以下の 5 つの安全性解析対象集団別に示す。

- グループ D（81 例、うち日本人 9 例）：*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* 変異に対する標的療法は未治療で、BAY 2927088 を 20mg BID（RP2D）で投与された被験者。グループ D の被験者は、20mg BID 安全性解析対象集団（Whole Study 20mg BID）及び全安全性解析対象集団（Whole Study SAF）にも含まれた。
- グループ E（55 例、うち日本人 6 例）：*HER2* 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者で、抗 HER2 ADC による治療後に PD が確認され、BAY 2927088 を 20mg BID で投与された被験者。グループ E の被験者は、Whole Study 20mg BID 及び Whole Study SAF にも含まれた。
- グループ F（73 例、うち日本人 6 例）：*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。グループ F の被験者は、Whole Study 20mg BID 及び Whole Study SAF にも含まれた。
- Whole Study 20mg BID（287 例、うち日本人 35 例）：試験 21607 の DE/BF、用量拡大、及び投与拡張パートで、BAY 2927088 20mg BID を少なくとも 1 回投与された被験者。Whole Study 20mg BID の被験者は、Whole Study SAF にも含まれた。
- Whole Study SAF（376 例、うち日本人 40 例）：試験 21607 において BAY 2927088 を少なくとも 1 回投与された全被験者（用量レベルは図 2.5.1-1 を参照のこと）

これらの安全性解析対象集団には、DE/BF パートと用量拡大/投与拡張パートの両方、又はそのいずれかで BAY 2927088 を投与された被験者が含まれた。安全性解析対象集団の被験者の要約を表 2.5.5-1 に示す。

以下の項では、主にグループ D、グループ E、グループ F 及び Whole Study 20mg BID、すなわち RP2D を投与された被験者の安全性の結果を示す。さらに、完了した臨床薬理試験で BAY 2927088 を投与された 89 例の健康被験者の安全性を 2.7.4.1.1.2.2 に示す。

表 2.5.5-1 安全性解析対象集団に含まれる NSCLC 患者の要約（試験 21607、SAF）

安全性解析対象集団	BAY 2927088 の用量	主な選択基準	用量拡大/投与拡張パートでの投与例数	DE/BF パートでの投与例数	合計
グループ D	20mg BID	• *HER2* 遺伝子変異（ex20ins を含む）陽性 • 全身抗がん療法歴あり • *HER2* 変異に対する標的療法未治療	71 例 （用量拡大パート 34 例、投与拡張パート 37 例）	10 例[a]	**81 例**
グループ E	20mg BID	• *HER2* 遺伝子変異（ex20ins を含む）陽性 • 全身抗がん療法歴あり • 抗 HER2 ADC による治療歴あり	52 例 （用量拡大パート 31 例、投与拡張パート 21 例）	3 例[b]	**55 例**
グループ F	20mg BID	• *HER2* 遺伝子変異(ex20ins を含む)陽性 • 局所進行又は転移性がんに対する全身抗がん療法歴なし	73 例 （用量拡大パート 38 例、投与拡張パート 35 例）	0 例	**73 例**
Whole Study 20 mg BID	20mg BID	• *EGFR/HER2* 遺伝子変異陽性 • 組入れ基準に基づく前治療歴[d]	263 例 （用量拡大パート 170 例、投与拡張パート 93 例）	24 例[c]	**287 例**
Whole Study SAF	すべての用量レベル[e]	• *EGFR/HER2* 遺伝子変異陽性 • 組入れ基準に基づく前治療歴[d]	299 例 （用量拡大パート 206 例、投与拡張パート 93 例）	77 例	**376 例**

BID：1 日 2 回、EGFR：上皮成長因子受容体、ex20ins：エクソン 20 挿入、HER2：ヒト上皮成長因子受容体 2、NSCLC：非小細胞肺癌、SAF：安全性解析対象集団
a：DE/BF パートで BAY 2927088 を 20mg BID で投与され、グループ D の適格基準を満たした被験者
b：DE/BF パートで BAY 2927088 を 20mg BID で投与され、グループ E の適格基準を満たした被験者
c：DE/BF パートで BAY 2927088 を 20mg BID で投与された被験者
d：主な選択基準及び除外基準の要約は B003047/Table 3-2 を参照のこと。
e：本試験での BAY 2927088 の用量は図 2.5.1-1 を参照のこと。
Source: B003047/Table 8.1.3/2、B004255/Table 8.1.3/1

2.5.5.1.1 人口統計学的特性及びベースライン特性

参照項目：2.7.4.1.3.1
2.7.4.1.3.2
2.7.4.1.3.4

グループ D（81 例）、グループ E（55 例）及びグループ F（73 例）の人口統計学的特性は 2.5.4.3.2 及び 2.5.4.3.3 に示す。Whole Study 20mg BID（287 例）の人口統計学的特性及びベースライン特性を以下に示す。全体的に、Whole Study 20mg BID の特性はグループ D、グループ E 及びグループ F と類似していた。

Whole Study 20mg BID では、年齢の中央値は 62.0 歳（範囲：18～91 歳）であり、57.5%の被験者が 65 歳未満であった（表 2.7.4.1-5）。被験者は女性（64.1%）及びアジア人（67.6%）が多かった。被験者の 23.7%が白人であり、2.1%が黒人又はアフリカ系アメリカ人であった。

ベースライン時、Whole Study 20mg BID の被験者の大多数が以下に該当した（表 2.7.4.1-7）。

- 喫煙歴なし（67.6%）
- ECOG PS が 1（67.2%）
- 脳転移なし（71.4%）
- 疾患ステージが IV（IV B 55.1%、IV A 33.8%）

Whole Study 20mg BID（287 例）のうち、73.5%に全身抗がん療法の治療歴があり、治療ライン数の範囲は 1～10 であった。予想されたとおり、前治療として全身抗がん療法を受けていない被験者の大部分は、全身抗がん療法歴のない被験者を組み入れたグループ F に属していた(表 2.7.4.1-11、B004255/Table 8.1.6/1、Table 8.1.6/4)。

Whole Study 20mg BID（287 例）のうち、64.8%がプラチナ製剤を投与されており、プラチナ製剤と抗 PD-(L)1 療法を併用した被験者は 45.6%、併用しなかった被験者は 19.2%であった（表 2.7.4.1-12）。

2.5.5.1.2 曝露状況

参照項目：2.7.4.1.2

データベースカットオフ時点で、投与期間の最大値はグループ D 及び Whole Study 20mg BID で 30 ヵ月、グループ E で 19 ヵ月、グループ F で 12 ヵ月であった。投与期間の中央値はグループ D で 9.8 ヵ月、グループ E で 5.6 ヵ月、グループ F で 6.5 ヵ月、Whole Study 20mg BID で 6.9 ヵ月であった(表 2.5.5-2)。

1 日投与量の中央値はグループ D、グループ E、グループ F 及び Whole Study 20mg BID のいずれの群でも 37mg 以上であった。相対用量強度の中央値はいずれの安全性解析対象集団でも 94%を超えており、ほぼ予定通りの用量を投与することが可能であった。

表 2.5.5-2 曝露状況（試験 21607、SAF）

	Group D 20 mg BID N=81	Group E 20 mg BID N=55	Group F 20mg BID N=73	Whole Study 20 mg BID N=287	Whole Study SAF N=376
Median **time on treatment**, months (min, max)[a]	9.8 (0, 30)	5.6 (0, 19)	6.5 (0, 12)	6.9 (0, 30)	6.5 (0, 30)
Median **actual dose** per day, mg (min, max)	39.52 (7.4, 42.1)	37.58 (15.3, 40.0)	39.64 (10.0, 40.0)	38.87 (7.4, 42.1)	38.08 (7.4, 80.0)
Median **% of the planned dose** (min, max)	98.58 (18.5, 105.3)	94.02 (38.1, 100.5)	99.11 (25.1, 100.0)	97.17 (18.5, 105.3)	97.96 (18.5, 109.3)

BID=Twice daily; max=Maximum, min=Minimum; SAF=Safety analysis set
a: Including interruptions/delays while excluding washout.
Source: B004255/Table 8.1.8/1 and Table 8.1.8/2.

2.5.5.2 TEAE

参照項目：2.7.4.2.1.1

全体として、TEAE のプロファイルは 5 つの安全性解析対象集団で一貫していた（表 2.5.5-3）。

ほぼすべての被験者に因果関係を問わない TEAE が 1 件以上発現し、ほとんどの被験者に治験責任（分担）医師によって治験薬と関連ありと判断された TEAE が 1 件以上発現した。

TEAE の重症度は、いずれの安全性解析対象集団でも約半数の被験者でグレード 1 又は 2 であった。グレード 3 の TEAE の発現割合はグループ D で 42.0%、グループ E で 41.8%、グループ F で 30.1%、Whole Study 20mg BID で 39.4%であった。グレード 4 の TEAE の発現割合は低く、いずれの安全性解析対象集団でも 5%未満であった。グレード 5 の TEAE の発現割合は、グループ D で 7.4%、グループ E で 9.1%、グループ F で 6.8%、Whole Study 20mg BID で 8.0%であったが、グループ F の 1 例（1.4%）を除き治験薬と関連なしと判断された。

全体的に、治験薬と関連のある TEAE の重症度は半数以上がグレード 1 又は 2 であった。グレード 3 の治験薬と関連のある TEAE の発現割合はグループ D で 37.0%、グループ E で 30.9%、グループ F で 19.2%、Whole Study 20mg BID で 30.7%であり、グレード 4 の治験薬と関連のある TEAE の発現割合はいずれの安全性解析対象集団でも 2%未満であった。グレード 5 の治験薬と関連のある TEAE はグループ F の 1 例にのみ認められた（グレード 5 の TEAE の詳細は 2.5.5.2.2 に示す）。

治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は、いずれの安全性解析対象集団でも 10%未満であり、TEAE は標準的な支持療法に加えて、治験薬の減量及び投与中断/延期により管理可能であることが示唆された。

表 2.5.5-3 TEAE の概要（試験 21607、SAF）

Number of participants (%) with:	Group D 20 mg BID N=81 (100%)	Group E 20 mg BID N=55 (100%)	Group F 20 mg BID N=73 (100%)	Whole Study 20 mg BID N=287 (100%)	Whole Study SAF N=376 (100%)
Any TEAE[a]	**81 (100.0%)**	**55 (100.0%)**	**73 (100.0%)**	**287 (100.0%)**	**375 (99.7%)**
Worst Grade 1	5 (6.2%)	5 (9.1%)	9 (12.3%)	25 (8.7%)	40 (10.6%)
Grade 2	34 (42.0%)	21 (38.2%)	36 (49.3%)	117 (40.8%)	145 (38.6%)
Grade 3	34 (42.0%)	23 (41.8%)	22 (30.1%)	113 (39.4%)	144 (38.3%)
Grade 4	2 (2.5%)	1 (1.8%)	1 (1.4%)	9 (3.1%)	13 (3.5%)
Grade 5 (fatal)[b]	6 (7.4%)	5 (9.1%)	5 (6.8%)	23 (8.0%)	33 (8.8%)
TESAE	27 (33.3%)	19 (34.5%)	15 (20.5%)	92 (32.1%)	132 (35.1%)
TEAE leading to dose reduction	22 (27.2%)	19 (34.5%)	18 (24.7%)	88 (30.7%)	110 (29.3%)
TEAE leading to dose interruption/delay	36 (44.4%)	32 (58.2%)	26 (35.6%)	131 (45.6%)	172 (45.7%)
TEAE leading to permanent discontinuation of study drug	4 (4.9%)	3 (5.5%)	1 (1.4%)	9 (3.1%)	12 (3.2%)
Any study drug-related TEAE[a]	**78 (96.3%)**	**55 (100.0%)**	**71 (97.3%)**	**279 (97.2%)**	**358 (95.2%)**
Worst Grade 1	14 (17.3%)	9 (16.4%)	16 (21.9%)	49 (17.1%)	75 (19.9%)
Grade 2	33 (40.7%)	29 (52.7%)	39 (53.4%)	137 (47.7%)	170 (45.2%)
Grade 3	30 (37.0%)	17 (30.9%)	14 (19.2%)	88 (30.7%)	106 (28.2%)
Grade 4	1 (1.2%)	0	1 (1.4%)	4 (1.4%)	6 (1.6%)
Grade 5 (fatal)	0	0	1 (1.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
TESAE	11 (13.6%)	5 (9.1%)	6 (8.2%)	32 (11.1%)	37 (9.8%)
TEAE leading to dose reduction	21 (25.9%)	18 (32.7%)	17 (23.3%)	85 (29.6%)	107 (28.5%)
TEAE leading to dose interruption/delay	25 (30.9%)	27 (49.1%)	21 (28.8%)	102 (35.5%)	128 (34.0%)
TEAE leading to permanent discontinuation of study drug	4 (4.9%)	2 (3.6%)	1 (1.4%)	8 (2.8%)	10 (2.7%)

BID=Twice daily; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; N=Total number of participants; SAF=Safety analysis set; TEAE=Treatment-emergent adverse event; TESAE=Treatment-emergent serious adverse event
a: Any TEAE also includes participants with grade not available for all TEAEs.
b. Includes also Grade 5 disease progression.
Table contains deaths only if due to a treatment-emergent AE. For a full picture of deaths, safety table (e.g. Overview of deaths) and efficacy overall survival-related tables (e.g. Overall survival - participant listing) are to be taken.
CTCAE version 5.0.
Source: B004255/Table 8.3.1.1/1

2.5.5.2.1 比較的よく見られる有害事象

参照項目：2.7.4.2.1.2

よく見られた TEAE

試験 21607 でよく見られた TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE は消化器毒性（下痢、悪心、嘔吐、口内炎）及び皮膚関連毒性（発疹、爪囲炎、皮膚乾燥、そう痒症）であり、HER2/EGFR 標的 TKI のクラス毒性と一貫していた（表 2.5.5-4、表 2.5.5-5）。

全体として、TEAE のプロファイルは 5 つの安全性解析対象集団で一貫していた。いずれの安全性解析対象集団でも下痢及び発疹がよく認められたが、グレード 4 以上の下痢及び発疹は認められなかった。下痢の発現割合は、グループ D で 86.4%、グループ E で 92.7%、グループ F で 87.7%、Whole Study 20mg BID で 88.5%であった。発疹の発現割合はグループ D で 51.9%、グループ E で 49.1%、グループ F で 50.7%、Whole Study 20mg BID で 47.4%であった。

グループ D、グループ E、グループ F 又は Whole Study 20mg BID のいずれかで発現割合が 20%以上の治験薬と関連のある TEAE は下痢、発疹、爪囲炎、口内炎、低カリウム血症、悪心、食欲減退、貧血、リパーゼ増加及びアミラーゼ増加であった。

Whole Study 20mg BID の 86.8%に治験薬と関連のある下痢が発現した。同様に、治験薬と関連のある発疹が Whole Study 20mg BID の 45.6%に発現した。

治験薬と関連のある TEAE のほとんどは重症度がグレード 1 又は 2 であり、可逆的で、標準的な支持療法により管理可能であった。

よく見られた TEAE である下痢、発疹、爪囲炎は、HER2/EGFR 標的 TKI に関連する潜在的又は既知のリスクを示す事象として、2.5.5.3 に注目すべき有害事象として記載した。

表 2.5.5-4 よく見られた（全グレードで発現割合が 10%以上）[a] 因果関係を問わない TEAE（試験 21607、SAF）

	Group D 20 mg BID N=81 (100%)			Group E 20 mg BID N=55 (100%)			Group F 20 mg BID N=73 (100%)			Whole Study 20 mg BID N=287 (100%)			Whole Study SAF N=376 (100%)		
基本語	Any grade	Grade 3	Grade 4	Any grade	Grade 3	Grade 4	Any grade	Grade 3	Grade 4	Any grade	Grade 3	Grade 4	Any grade	Grade 3	Grade 4
Any	**81 (100.0%)**	**34 (42.0%)**	**2 (2.5%)**	**55 (100.0%)**	**23 (41.8%)**	**1 (1.8%)**	**73 (100.0%)**	**22 (30.1%)**	**1 (1.4%)**	**287 (100.0%)**	**113(39.4 %)**	**9 (3.1%)**	**375 (99.7%)**	**144 (38.3%)**	**13 (3.5%)**
下痢	70 (86.4%)	19 (23.5%)	0	51 (92.7%)	6 (10.9%)	0	64 (87.7%)	4 (5.5%)	0	254 (88.5%)	45 (15.7%)	0	317 (84.3%)	59 (15.7%)	0
発疹	42 (51.9%)	0	0	27 (49.1%)	2 (3.6%)	0	37 (50.7%)	0	0	136 (47.4%)	3 (1.0%)	0	158 (42.0%)	3 (0.8%)	0
低カリウム血症	21 (25.9%)	9 (11.1%)	0	26 (47.3%)	6 (10.9%)	1 (1.8%)	18 (24.7%)	4 (5.5%)	0	83 (28.9%)	22 (7.7%)	4 (1.4%)	97 (25.8%)	27 (7.2%)	6 (1.6%)
爪囲炎	24 (29.6%)	0	0	16 (29.1%)	0	0	16 (21.9%)	0	0	77 (26.8%)	1 (0.3%)	0	100 (26.6%)	1 (0.3%)	0
貧血	22 (27.2%)	1 (1.2%)	0	10 (18.2%)	3 (5.5%)	0	20 (27.4%)	3 (4.1%)	0	65 (22.6%)	8 (2.8%)	0	86 (22.9%)	10 (2.7%)	0
口内炎	15 (18.5%)	1 (1.2%)	0	6 (10.9%)	1 (1.8%)	0	20 (27.4%)	0	0	62 (21.6%)	2 (0.7%)	0	76 (20.2%)	3 (0.8%)	0
悪心	18 (22.2%)	2 (2.5%)	0	13 (23.6%)	0	0	10 (13.7%)	2 (2.7%)	0	61 (21.3%)	6 (2.1%)	0	81 (21.5%)	7 (1.9%)	0
嘔吐	16 (19.8%)	3 (3.7%)	0	5 (9.1%)	0	0	15 (20.5%)	5 (6.8%)	0	57 (19.9%)	10 (3.5%)	0	75 (19.9%)	13 (3.5%)	0
食欲減退	16 (19.8%)	3 (3.7%)	0	12 (21.8%)	1 (1.8%)	0	8 (11.0%)	1 (1.4%)	0	53 (18.5%)	6 (2.1%)	0	70 (18.6%)	7 (1.9%)	0
皮膚乾燥	16 (19.8%)	0	0	10 (18.2%)	0	0	8 (11.0%)	0	0	53 (18.5%)	0	0	72 (19.1%)	0	0
リパーゼ増加	15 (18.5%)	1 (1.2%)	0	12 (21.8%)	1 (1.8%)	0	16 (21.9%)	0	0	52 (18.1%)	3 (1.0%)	0	61 (16.2%)	3 (0.8%)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	17 (21.0%)	2 (2.5%)	0	9 (16.4%)	0	0	11 (15.1%)	2 (2.7%)	0	52 (18.1%)	5 (1.7%)	0	63 (16.8%)	5 (1.3%)	0
アミラーゼ増加	15 (18.5%)	0	0	12 (21.8%)	2 (3.6%)	0	10 (13.7%)	0	0	50 (17.4%)	2 (0.7%)	0	67 (17.8%)	3 (0.8%)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	16 (19.8%)	2 (2.5%)	0	8 (14.5%)	0	0	13 (17.8%)	2 (2.7%)	1 (1.4%)	50 (17.4%)	6 (2.1%)	1 (0.3%)	60 (16.0%)	8 (2.1%)	1 (0.3%)
体重減少	20 (24.7%)	1 (1.2%)	0	8 (14.5%)	0	0	9 (12.3%)	0	0	48 (16.7%)	2 (0.7%)	0	58 (15.4%)	3 (0.8%)	0
そう痒症	18 (22.2%)	2 (2.5%)	0	8 (14.5%)	0	0	9 (12.3%)	0	0	43 (15.0%)	2 (0.7%)	0	60 (16.0%)	3 (0.8%)	0
血中クレアチニン増加	12 (14.8%)	1 (1.2%)	0	3 (5.5%)	0	0	11 (15.1%)	0	0	42 (14.6%)	1 (0.3%)	0	54 (14.4%)	2 (0.5%)	0

基本語	Group D 20 mg BID N=81 (100%)			Group E 20 mg BID N=55 (100%)			Group F 20 mg BID N=73 (100%)			Whole Study 20 mg BID N=287 (100%)			Whole Study SAF N=376 (100%)		
	Any grade	Grade 3	Grade 4	Any grade	Grade 3	Grade 4	Any grade	Grade 3	Grade 4	Any grade	Grade 3	Grade 4	Any grade	Grade 3	Grade 4
ざ瘡様皮膚炎	11 (13.6%)	0	0	6 (10.9%)	0	0	4 (5.5%)	0	0	33 (11.5%)	0	0	46 (12.2%)	0	0
低マグネシウム血症	6 (7.4%)	0	0	10 (18.2%)	0	0	5 (6.8%)	0	0	29 (10.1%)	2 (0.7%)	0	41 (10.9%)	2 (0.5%)	0
高トリグリセリド血症	4 (4.9%)	0	0	4 (7.3%)	0	0	10 (13.7%)	0	0	25 (8.7%)	1 (0.3%)	0	29 (7.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
口腔内潰瘍形成	6 (7.4%)	0	0	3 (5.5%)	0	0	12 (16.4%)	0	0	24 (8.4%)	0	0	29 (7.7%)	0	0
上気道感染	6 (7.4%)	0	0	7 (12.7%)	0	0	7 (9.6%)	1 (1.4%)	0	24 (8.4%)	1 (0.3%)	0	31 (8.2%)	1 (0.3%)	0
発熱	9 (11.1%)	0	0	3 (5.5%)	0	0	3 (4.1%)	0	0	24 (8.4%)	0	0	30 (8.0%)	0	0
低アルブミン血症	5 (6.2%)	1 (1.2%)	0	5 (9.1%)	0	0	8 (11.0%)	0	0	24 (8.4%)	1 (0.3%)	0	30 (8.0%)	1 (0.3%)	0
呼吸困難	6 (7.4%)	0	1 (1.2%)	6 (10.9%)	2 (3.6%)	0	3 (4.1%)	2 (2.7%)	0	23 (8.0%)	4 (1.4%)	2 (0.7%)	34 (9.0%)	7 (1.9%)	3 (0.8%)
味覚不全	3 (3.7%)	0	0	7 (12.7%)	0	0	6 (8.2%)	0	0	22 (7.7%)	0	0	25 (6.6%)	0	0
咳嗽	5 (6.2%)	0	0	6 (10.9%)	0	0	6 (8.2%)	0	0	22 (7.7%)	0	0	33 (8.8%)	0	0
肺炎	3 (3.7%)	2 (2.5%)	0	6 (10.9%)	4 (7.3%)	0	3 (4.1%)	0	0	20 (7.0%)	7 (2.4%)	0	28 (7.4%)	13 (3.5%)	0
低カルシウム血症	5 (6.2%)	0	1 (1.2%)	3 (5.5%)	0	0	8 (11.0%)	0	0	18 (6.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	21 (5.6%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.2%)	0	0	6 (10.9%)	2 (3.6%)	0	0	0	0	9 (3.1%)	2 (0.7%)	0	9 (2.4%)	2 (0.5%)	0

BID=Twice daily; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=Total number of participants; SAF=Safety analysis set; TEAE=Treatment-emergent adverse event
This table contains counts of participants. If a participant experienced more than one episode of a TEAE, the participant is counted only once within a preferred term. Participants may have more than one entry.
Sorted by preferred term incidences in Whole Study 20 mg BID.
a: The cut-off applies to TEAEs that occurred in ≥10% of participants either in Group D, E, F, or 20 mg BID population.
MedDRA v. 27.1, CTCAE v. 5.0
Source: B004255/Table 8.3.1.1/2

表 2.5.5-5 よく見られた（発現割合が10%以上）[a]治験薬と関連のあるTEAE（試験21607、SAF）

	Group D 20 mg BID N=81 (100%)			Group E 20 mg BID N=55 (100%)			Group F 20 mg BID N=73 (100%)			Whole Study 20 mg BID N=287 (100%)			Whole Study SAF N=376 (100%)		
基本語	Any grade	Grade 3	Grade 4	Any grade	Grade 3	Grade 4	Any grade	Grade 3	Grade 4	Any grade	Grade 3	Grade 4	Any grade	Grade 3	Grade 4
Any	**78 (96.3%)**	**30 (37.0%)**	**1 (1.2%)**	**55 (100.0%)**	**17 (30.9%)**	**0**	**71 (97.3%)**	**14 (19.2%)**	**1 (1.4%)**	**279 (97.2%)**	**88 (30.7%)**	**4 (1.4%)**	**358 (95.2%)**	**106 (28.2%)**	**6 (1.6%)**
下痢	70 (86.4%)	19 (23.5%)	0	50 (90.9%)	6 (10.9%)	0	61 (83.6%)	4 (5.5%)	0	249 (86.8%)	44 (15.3%)	0	308 (81.9%)	56 (14.9%)	0
発疹	41 (50.6%)	0	0	26 (47.3%)	2 (3.6%)	0	35 (47.9%)	0	0	131 (45.6%)	3 (1.0%)	0	151 (40.2%)	3 (0.8%)	0
爪囲炎	22 (27.2%)	0	0	16 (29.1%)	0	0	15 (20.5%)	0	0	74 (25.8%)	1 (0.3%)	0	94 (25.0%)	1 (0.3%)	0
口内炎	15 (18.5%)	1 (1.2%)	0	6 (10.9%)	1 (1.8%)	0	19 (26.0%)	0	0	58 (20.2%)	2 (0.7%)	0	71 (18.9%)	3 (0.8%)	0
低カリウム血症	14 (17.3%)	4 (4.9%)	0	16 (29.1%)	5 (9.1%)	0	13 (17.8%)	3 (4.1%)	0	57 (19.9%)	15 (5.2%)	2 (0.7%)	65 (17.3%)	19 (5.1%)	3 (0.8%)
悪心	15 (18.5%)	2 (2.5%)	0	12 (21.8%)	0	0	8 (11.0%)	2 (2.7%)	0	52 (18.1%)	6 (2.1%)	0	62 (16.5%)	7 (1.9%)	0
嘔吐	13 (16.0%)	3 (3.7%)	0	5 (9.1%)	0	0	13 (17.8%)	5 (6.8%)	0	47 (16.4%)	9 (3.1%)	0	59 (15.7%)	10 (2.7%)	0
皮膚乾燥	14 (17.3%)	0	0	8 (14.5%)	0	0	7 (9.6%)	0	0	45 (15.7%)	0	0	64 (17.0%)	0	0
食欲減退	12 (14.8%)	3 (3.7%)	0	11 (20.0%)	1 (1.8%)	0	8 (11.0%)	1 (1.4%)	0	44 (15.3%)	6 (2.1%)	0	54 (14.4%)	7 (1.9%)	0
貧血	13 (16.0%)	1 (1.2%)	0	7 (12.7%)	1 (1.8%)	0	15 (20.5%)	1 (1.4%)	0	42 (14.6%)	3 (1.0%)	0	51 (13.6%)	4 (1.1%)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	14 (17.3%)	1 (1.2%)	0	6 (10.9%)	0	0	10 (13.7%)	2 (2.7%)	0	42 (14.6%)	4 (1.4%)	0	50 (13.3%)	4 (1.1%)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	13 (16.0%)	1 (1.2%)	0	6 (10.9%)	0	0	11 (15.1%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	42 (14.6%)	4 (1.4%)	1 (0.3%)	52 (13.8%)	5 (1.3%)	1 (0.3%)
リパーゼ増加	10 (12.3%)	0	0	11 (20.0%)	1 (1.8%)	0	12 (16.4%)	0	0	41 (14.3%)	2 (0.7%)	0	49 (13.0%)	2 (0.5%)	0
アミラーゼ増加	12 (14.8%)	0	0	11 (20.0%)	2 (3.6%)	0	8 (11.0%)	0	0	41 (14.3%)	2 (0.7%)	0	53 (14.1%)	3 (0.8%)	0
そう痒症	16 (19.8%)	2 (2.5%)	0	5 (9.1%)	0	0	9 (12.3%)	0	0	38 (13.2%)	2 (0.7%)	0	50 (13.3%)	3 (0.8%)	0
体重減少	14 (17.3%)	0	0	6 (10.9%)	0	0	7 (9.6%)	0	0	33 (11.5%)	0	0	40 (10.6%)	1 (0.3%)	0
ざ瘡様皮膚炎	11 (13.6%)	0	0	6 (10.9%)	0	0	3 (4.1%)	0	0	32 (11.1%)	0	0	45 (12.0%)	0	0

基本語	Group D 20 mg BID N=81 (100%)			Group E 20 mg BID N=55 (100%)			Group F 20 mg BID N=73 (100%)			Whole Study 20 mg BID N=287 (100%)			Whole Study SAF N=376 (100%)		
	Any grade	Grade 3	Grade 4	Any grade	Grade 3	Grade 4	Any grade	Grade 3	Grade 4	Any grade	Grade 3	Grade 4	Any grade	Grade 3	Grade 4
血中クレアチニン増加	9 (11.1%)	1 (1.2%)	0	2 (3.6%)	0	0	8 (11.0%)	0	0	32 (11.1%)	1 (0.3%)	0	38 (10.1%)	1 (0.3%)	0
口腔内潰瘍形成	5 (6.2%)	0	0	3 (5.5%)	0	0	12 (16.4%)	0	0	23 (8.0%)	0	0	27 (7.2%)	0	0

BID=Twice daily; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=Total number of participants; SAF=Safety analysis set; TEAE=Treatment-emergent adverse event
This table contains counts of participants. If a participant experienced more than one episode of a TEAE, the participant is counted only once within a preferred term. Participants may have more than one entry.
Sorted by PT incidences in Whole Study 20 mg BID.
a: The cut-off applies to TEAEs that occurred in ≥10% of participants either in Group D, E, F, or 20 mg BID population.
MedDRA v. 27.1, CTCAE v. 5.0
Source: B004255/Table 8.3.1.2/1

よく見られたグレード3又は4のTEAE

因果関係を問わないグレード3のTEAEの発現割合はグループDで42.0%、グループEで41.8%、グループFで30.1%、Whole Study 20mg BIDで39.4%であり、安全性解析対象集団間で大きな違いはなかった（表 2.5.5-3）。治験責任（分担）医師によって治験薬と関連ありと判断されたグレード3のTEAEの発現割合は、グループDで37.0%、グループEで30.9%、グループFで19.2%、Whole Study 20mg BIDで30.7%であった。

よく見られた（発現割合が5%以上）因果関係を問わないグレード3のTEAEは、下痢及び低カリウム血症であった（表 2.7.4.2-7）。

- グループD：下痢（19例、23.5%）及び低カリウム血症（9例、11.1%）
- グループE：下痢（6例、10.9%）及び低カリウム血症（6例、10.9%）
- グループF：下痢（4例、5.5%）及び低カリウム血症（4例、5.5%）
- Whole Study 20mg BID：下痢（45例、15.7%）及び低カリウム血症（22例、7.7%）

グレード4のTEAEの発現割合は1.4～3.5%と低く、安全性解析対象集団間で大きな違いはなかった（表2.7.4.2-8、B004255/Table 8.3.1.2/2）。

- グループD：グレード4のTEAEは穿孔性十二指腸潰瘍、呼吸困難及び低カルシウム血症であり、各1例（1.2%）に発現した。呼吸困難は治験薬と関連ありと判断された（表2.7.4.2-8、B004255/Table 8.3.1.2/2）。
- グループE：グレード4のTEAEとして低カリウム血症が1例（1.8%）に認められ、治験薬と関連なしと判断された。
- グループF：グレード4のTEAEとしてアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が1例（1.4%）に認められ、治験薬と関連ありと判断された。
- Whole Study 20mg BID：グレード4のTEAEは9例（3.1%）で認められた。1%超で認められたTEAEは低カリウム血症（4例、1.4%）のみであった。治験薬と関連ありと判断されたグレード4のTEAEは4例（1.4%）に認められ、内訳は呼吸困難（1例、上記のグループD）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（1例、グループF）及び低カリウム血症（2例）であった。

2.5.5.2.2 死亡及び重篤な有害事象

参照項目：2.7.4.2.1.3
2.7.4.2.1.4

死亡

試験期間中にデータベースカットオフ時点で死亡した被験者は、Whole Study SAFで376例中134例（35.6%）であった（表 2.7.4.2-11）。本試験で死亡したWhole Study SAFの被験者の大部分（101例、26.9%）は、治験薬の最終投与から30日以降に死亡した。Whole Study SAFで最もよく見られた死亡理由は病勢進行〔105例（27.9%）〕であった。

- グループD：26例（32.1%）がデータベースカットオフ時点で死亡していた。治験薬の最終投与から30日以内に死亡した被験者は6例（7.4%）であった。
- グループE：24例（43.6%）がデータベースカットオフ時点で死亡していた。治験薬の最終投与から30日以内に死亡した被験者は5例（9.1%）であった。

- グループF：7例（9.6%）がデータベースカットオフ時点で死亡していた。治験薬の最終投与から30日以内に死亡した被験者は5例（6.8%）であった。
- Whole Study 20mg BID：93例（32.4%）がデータベースカットオフ時点で死亡していた。治験薬の最終投与から30日以内に死亡した被験者は23例（8.0%）であった。死亡理由は、18例（6.3%）が病勢進行、4例（1.4%）が有害事象、1例（0.3%）がその他であった。

グレード5のTEAE

データベースカットオフ時点で、Whole Study SAFでグレード5のTEAEが発現した被験者は33例（8.8%）であった（表 2.7.4.2-12）。Whole Study SAFで2例以上に認められたグレード5のTEAEは疾患進行（18例、4.8%）、呼吸困難（4例、1.1%）及び呼吸不全（2例、0.5%）であった。

- グループD：6例（7.4%）にグレード5のTEAEが発現した。内訳は疾患進行（5例、6.2%）及び全身健康状態悪化（1例、1.2%）であった。
- グループE：5例（9.1%）にグレード5のTEAEが発現した。内訳は疾患進行、呼吸困難、呼吸不全、多臓器機能不全症候群及び昏睡（各1例、1.8%）であった。
- グループF：5例（6.8%）にグレード5のTEAEが発現した。内訳は疾患進行（3例、4.1%）、並びに心肺停止及び脊椎骨折（各1例、1.4%）であった。
- Whole Study 20mg BID：23例（8.0%）にグレード5のTEAEが発現した。2例以上に認められたグレード5のTEAEは、疾患進行（14例、4.9%）及び呼吸困難（2例、0.7%）のみであった。

グレード5のTEAEは、Whole Study 20mg BID（グループF）の1例で発現した心肺停止を除き、いずれも治験責任（分担）医師により治験薬と関連なしと判断された（B004255/Table 8.3.1.2/1）。

重篤なTEAE

5つの安全性解析対象集団間でよく見られた重篤なTEAEに大きな違いは見られなかった。因果関係を問わない重篤なTEAEの発現割合は、Whole Study SAFで35.1%（376例中132例）であった。このうち9.8%が治験薬と関連ありと判断された（表 2.5.5-3）。重篤なTEAEの発現割合はグループD（33.3%）、グループE（34.5%）、グループF（20.5%）及びWhole Study 20mg BID（32.1%）であり、大きな違いはなかった。治験薬と関連のある重篤なTEAEの発現割合は、グループDで13.6%、グループEで9.1%、グループFで8.2%及びWhole Study 20mg BIDで11.1%であった。

発現割合が2.5%超の因果関係を問わない重篤なTEAEを以下に示す（表 2.7.4.2-15）。

- グループD：下痢及び疾患進行（各5例、6.2%）、並びに悪心及び倦怠感(各3例、3.7%)
- グループE：呼吸困難及び肺炎（各3例、5.5%）、並びに下痢、急性腎障害及び低カリウム血症（各2例、3.6%）
- グループF：嘔吐（5例、6.8%）、疾患進行（3例、4.1%）並びに下痢及び呼吸困難（各2例、2.7%）
- Whole Study 20mg BID：疾患進行（14例、4.9%）、下痢（12例、4.2%）、嘔吐（9例、3.1%）、並びに呼吸困難及び肺炎（各8例、2.8%）

下痢は最も発現割合が高い治験薬と関連のある重篤なTEAEであり、グループD、グループE、グループF及びWhole Study 20mg BIDで発現した重篤な下痢はすべて治験薬と関連ありと判断

された（表2.7.4.2-16）。そのほかに発現割合が2%を超える治験薬と関連のある重篤なTEAEはグループDでは悪心及び肝機能異常（各2.5%）、グループF及びWhole Study 20mg BIDでは嘔吐（6.8%、2.4%）であり、グループEでは認められなかった。

2.5.5.2.3 その他の重要な有害事象

参照項目：2.7.4.2.1.5

治験薬の投与中止に至ったTEAE

全体として、治験薬の投与中止に至ったTEAEの発現は少なかった。Whole Study SAFで治験薬の投与中止に至ったTEAEは12例（3.2%）に発現した（表2.7.4.2-19）。

- グループD：治験薬の投与中止に至ったTEAEの発現割合は4.9%（4例）であり、1例に角膜上皮小嚢胞及び視力低下、その他の3例にそれぞれ呼吸困難、心電図QT延長及び肝機能異常が発現した（B004255/Listing 10.2.7/6）。
- グループE：治験薬の投与中止に至ったTEAEの発現割合は5.5%（3例）であり、四肢痛、髄膜転移及びリンパ球数減少が各1例（1.8%）に発現した。
- グループF：治験薬の投与中止に至ったTEAEの発現割合は1.4%（1例）であり、腎不全が1例（1.4%）に発現した。
- Whole Study 20mg BID：治験薬の投与中止に至ったTEAEの発現割合は3.1%（9例）であり、グループD、グループE及びグループFで報告されたTEAEに加えて、左室機能不全が1例（0.3%）に発現した。

グループD、グループE、グループF及びWhole Study 20mg BIDで治験薬の投与中止に至ったTEAEは、グループEの1例（1.8%）、Whole Study 20mg BIDの1例（0.3%）、Whole Study SAFの2例（0.5%）を除いていずれも治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された（表2.5.5-3）。

治験薬の減量に至ったTEAE

治験薬の減量に至ったTEAEの発現割合は、グループDで27.2%、グループEで34.5%、グループFで24.7%及びWhole Study 20mg BIDで30.7%であった（表2.7.4.2-20）。

発現割合が2%以上の治験薬の減量に至ったTEAEを以下に示す。

- グループD：下痢（10例、12.3%）、並びに肝機能異常、ウイルス性結膜炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各2例、2.5%）
- グループE：下痢（6例、10.9%）及び低カリウム血症（2例、3.6%）
- グループF：下痢（5例、6.8%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（4例、5.5%）、口内炎及び嘔吐（各3例、4.1%）、並びにアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、発疹及び爪囲炎（各2例、2.7%）
- Whole Study 20mg BID：下痢（38例、13.2%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（9例、3.1%）、並びに口内炎、嘔吐及び低カリウム血症（各6例、2.1%）

治験薬の投与中断/延期に至った TEAE

治験薬の投与中断/延期に至った TEAE の発現割合は、グループ D で 44.4%、グループ E で 58.2%、グループ F で 35.6%及び Whole Study 20mg BID で 45.6%であり、5 つの安全性解析対象集団間で大きな違いはなかった（表 2.7.4.2-22）。

よく見られた治験薬の投与中断/延期に至った TEAE（発現割合が 5%超）は下痢及び低カリウム血症であった。

- グループ D：下痢（12 例、14.8%）及び低カリウム血症（7 例、8.6%）
- グループ E：下痢（12 例、21.8%）、低カリウム血症及び発疹（各 4 例、7.3%）、並びに悪心及び食欲減退（各 3 例、5.5%）
- グループ F：嘔吐（4 例、5.5%）
- Whole Study 20mg BID：下痢（43 例、15.0%）及び低カリウム血症（17 例、5.9%）

2.5.5.2.4 TEAE の部分集団解析

参照項目：2.7.4.2.1.7

TEAE の部分集団解析は年齢、性別、地域及び人種別に実施した。

各グループの被験者数が少なかったため、Whole Study 20mg BID の部分集団間で 10%超の差が認められた解析結果を要約した。試験 21607 では対照薬を用いておらず、部分集団の被験者数が均等ではなかったため、結果の解釈には注意が必要である。

年齢：65 歳未満（165 例）、65 歳以上（122 例）

- 治験薬の投与中断/延期に至った TEAE の発現割合は、65 歳未満と比較して 65 歳以上で高い傾向が認められた（65 歳未満：37.6%、65 歳以上：56.6%）（表 2.7.4.2-46）。

性別：男性（103 例）、女性（184 例）

- 治験薬の減量に至った TEAE の発現割合は、男性と比較して女性で高かった（男性：23.3%、女性：34.8%）（表 2.7.4.2-47）。
- 治験薬の投与中断/延期に至った TEAE の発現割合は、男性と比較して女性で高かった（男性：34.0%、女性：52.2%）。

地域：アジア（191 例）、非アジア（96 例）

- 治験薬の投与中断/延期に至った TEAE の発現割合は、アジアと比較して非アジアで高かった（アジア：38.7%、非アジア：59.4%）（表 2.7.4.2-48）。

人種：アジア人（194 例）、白人（68 例）

- 地域での結果と同様に、治験薬の投与中断/延期に至った TEAE の発現割合は、アジア人よりも白人で高かった（アジア人：39.2%、白人：70.6%）（表 2.7.4.2-49）。
- グレード 3 の TEAE（アジア人：36.1%、白人：50.0%）及び重篤な TEAE（アジア人：29.4%、白人：41.2%）の発現割合はアジア人よりも白人で高かった。

2.5.5.3 薬理学的分類で特異的な有害事象の解析

参照項目：2.7.4.2.1.5.2

BAY 2927088 は HER2/EGFR 標的 TKI に分類され、このクラス分類は一般的に消化器毒性、皮膚関連毒性、ILD、眼毒性及び心毒性[58, 59]と関連している。

試験 21607 では、類似の医学的状態を表す TEAE をグループ化することで、薬理学的分類で特徴的な有害事象について安全性解析を実施した。本解析で注目する安全性トピックスには、BAY 2927088 の開発プログラムで認められた毒性及び HER2/EGFR 標的 TKI のクラス毒性に基づき選定した、消化器毒性、皮膚関連毒性、ILD/肺臓炎、眼毒性及び心毒性を含めた。注目すべき有害事象の検索方法に関する詳細は 2.7.4.2.1.5.2 に示す。

他の HER2/EGFR 標的 TKI のクラス毒性と同様に、試験 21607 でも消化器毒性及び皮膚関連毒性がよく認められ、2.5.5.3.1 及び 2.5.5.3.2 に結果を要約した。その他の注目すべき有害事象の概要は 2.5.5.4 に要約した。

2.5.5.3.1 消化器毒性

参照項目：2.7.4.2.1.5.2.1

消化器毒性、特に下痢は、HER2/EGFR 標的 TKI で最もよく見られる毒性であり、発現割合は薬剤及び用量により異なるものの、95%を超えることもある[58]。下痢は腸上皮細胞の損傷及び炎症によって引き起こされ、HER2 の阻害は腸管腔への過剰な塩化物の移動をもたらし、結果として分泌性下痢を引き起こす[60,61]。

非臨床毒性試験で、ラット及びサルを用いた BAY 2927088 の反復投与毒性試験では下痢、消化管上皮及び粘膜組織における変性及び炎症を特徴とする毒性所見を誘発した。投与期間終了後に休薬期間を設けた回復試験群の評価結果から、投与終了時に観察された所見は休薬により消失或いは軽減する可逆性変化であった（2.4.4.3 及び 2.4.5）。

BAY 2927088 の臨床試験では、難治性の悪心、嘔吐及び慢性消化器疾患を有する患者を除外した。未形成便が認められた場合、止瀉薬（ロペラミドなど）による迅速な治療を推奨した。

試験 21607 で最もよく見られた TEAE の器官別大分類は「胃腸障害」であり、「胃腸障害」はグループ D の 91.4%、グループ E の 94.5%、グループ F の 90.4%及び Whole Study 20mg BID の 92.7%で認められた（表 2.7.4.2-44）。消化器毒性のなかで最もよく見られた基本語別の TEAE は下痢であり、次いで悪心、嘔吐及び口内炎であった。

下痢、悪心及び嘔吐

下痢（MedDRA 基本語）は試験 21607 で最もよく見られた TEAE であり、いずれの安全性解析対象集団でも 80%以上に発現した（表 2.5.5-4）。グループ D で下痢を発現したすべての被験者（86.4%）で、下痢は治験薬と関連ありと判断された。全体として、下痢の発現割合及び重症度のプロファイルについて、5 つの安全性解析対象集団間で大きな違いは見られなかった。

発現した下痢の多くはグレード 1 又はグレード 2 であった。最もよく見られたグレード 3 の TEAE は下痢であり、その発現割合はグループ D で 23.5%、グループ E で 10.9%、グループ F で 5.5%及び Whole Study 20mg BID で 15.7%であった。グレード 4 の下痢は報告されなかった。下痢は、治験薬の投与中断/延期に至った TEAE（グループ D で 14.8%、グループ E で 21.8%、グループ F で 4.1%及び Whole Study 20mg BID で 15.0%）又は治験薬の減量に至った TEAE（グルー

プDで12.3%、グループEで10.9%、グループFで6.8%及びWhole Study 20mg BIDで13.2%）でも最もよく見られた。重篤な下痢は、グループDの6.2%、グループEの3.6%、グループFの2.7%及びWhole Study 20mg BIDの4.2%で報告された。治験薬の投与中止に至った下痢は認められなかった（表 2.7.4.2-25）。

BAY 2927088 投与開始から最初に下痢を発現するまでの期間の中央値は、グループ D で 4 日（範囲：1 日～6.2 ヵ月、打ち切り値を含まない）、グループ E で 3 日（範囲：1 日～2.2 ヵ月、打ち切り値を含まない）、グループ F で 6 日（範囲：1 日～11.1 ヵ月、打ち切り値を含まない）、Whole Study 20mg BID で 4 日（範囲：1 日～11.1 ヵ月、打ち切り値を含まない）であった。最初の下痢が回復するまでの期間の中央値は、グループ D で 3.6 ヵ月（範囲：1 日～12.9 ヵ月、打ち切り値を含まない）、グループ E で 4.1 ヵ月（範囲：1 日～12.1 ヵ月、打ち切り値を含まない）、グループ F で 2.2 ヵ月（範囲：1 日～10.2 ヵ月、打ち切り値を含まない）、Whole Study 20mg BID で 3.4 ヵ月（範囲：1 日～18.1 ヵ月、打ち切り値を含まない）であった（B004255/Table 8.3.1.4/7、Table 8.3.1.4/8）。

下痢を発現し、BAY 2927088 と止瀉薬を併用した被験者の割合は、グループ D で 81.4%、グループ E で 74.5%、グループ F で 62.5%及び Whole Study 20mg BID で 74.8%であった（表 2.7.4.2-26）。

悪心（基本語）の発現割合はグループDで22.2%、グループEで23.6%、グループFで13.7%及びWhole Study 20mg BIDで21.3%であり、安全性解析対象群間で大きな違いはなかった。嘔吐（基本語）の発現割合は、グループDで19.8%、グループEで9.1%、グループFで20.5%及びWhole Study 20mg BIDで19.9%であった。嘔吐及び悪心のいずれも、ほとんどの重症度はグレード1又は2であった（表 2.7.4.2-28、表 2.7.4.2-30）。

口内炎

参照項目：2.7.4.2.1.5.2.2

口内炎は EGFR 標的 TKI のよく知られたリスクであり、いずれの安全性解析対象集団でもよく見られた TEAE であった。試験 21607 では、高位語（HLT）（口内炎および口腔内潰瘍）を用いて「口内炎」を評価した。全体として、「口内炎」の発現割合は、5 つの安全性解析対象集団で16.4%～45.2%の範囲であり、重症度は同様であった（表 2.7.4.2-32）。

「口内炎」は、グループ D の 25.9%、グループ E の 16.4%、グループ F の 45.2%及び Whole Study 20mg BID の 30.3%で発現し、その多くは重症度がグレード 1 又は 2 であり、治験責任（分担）医師により治験薬と関連ありと判断された。重篤な「口内炎」及び治験薬の投与中止に至った「口内炎」は認められなかった。治験薬の減量に至った「口内炎」及び治験薬の投与中断/延期に至った「口内炎」は稀であり、安全性解析対象集団での発現割合は 1.2～4.1%の範囲であった。

結論

試験 21607 で認められた「消化器毒性」の TEAE は、HER2/EGFR 標的 TKI のクラス毒性と一致していた。これらの事象は全般的に忍容可能であり、モニタリング可能で、標準的な支持療法（下痢に対する止瀉薬、悪心又は嘔吐に対する制吐薬）で管理可能であり、治験薬の投与継続が可能であった。消化器毒性は HER2/EGFR 標的 TKI に関連して認められ、すべての安全性解析対象集団でよく見られた TEAE であった。

BAY 2927088 の重要なリスクとして下痢が特定された（2.5.6.3）。推奨される下痢の治療法については 2.5.5.8 で考察する。

2.5.5.3.2 皮膚関連毒性

参照項目：2.7.4.2.1.5.2.3

発疹及び爪囲炎を含む皮膚関連毒性はEGFR/HER2標的TKIの関連毒性[58]として知られている。

試験21607では、「皮膚および皮下組織障害」のTEAEは、グループDの87.7%、グループEの78.2%、グループFの76.7%及びWhole Study 20mg BIDの78.7%で認められた（表 2.7.4.2-44）。そのうち発疹及び爪囲炎はいずれの安全性解析対象集団でも最もよく認められた（表2.5.5-4）。発疹及び爪囲炎はグループ化事象としても解析し、以下に示した。

発疹

ラットを用いたBAY 2927088の反復投与毒性試験では、作用機序に関連する可逆的な表皮の萎縮が認められた（2.6.6.3.1.3及び2.6.6.3.1.4）。

試験21607には特定の皮膚関連の除外基準は設定しなかった。皮膚反応が認められた被験者には、いずれのグレードでも皮膚科治療を開始することとした。試験期間を通じて被験者には日焼け防止策を講じることを推奨した。

グループ化事象「発疹」〔MedDRA ラベリング分類（MLG）の発疹及び皮膚紅斑、基本語の皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎及びざ瘡〕を用いてデータベースを検索し、発疹を評価した。「発疹」は2番目によく見られたTEAEであり、発現割合は、グループDで74.1%、グループEで65.5%、グループFで65.8%及びWhole Study 20mg BIDで65.9%であった。「発疹」の重症度はほとんどがグレード1又は2であり、治験責任（分担）医師により治験薬と関連ありと判断された。グレード3の「発疹」の発現割合は、グループEで3.6%、Whole Study 20mg BIDで1.0%であり、グループD及びグループFでは認められなかった。グレード4の「発疹」は報告されなかった。重篤な「発疹」の発現割合はグループEで1.8%、Whole Study 20mg BIDで0.3%であり、グループD及びグループFでは認められなかった。治験薬の投与中止に至った「発疹」はいずれの安全性解析対象集団でも認められなかった。治験薬の減量に至った「発疹」及び治験薬の投与中断/延期に至った「発疹」の発現割合は、グループEでそれぞれ5.5%及び7.3%、グループFでそれぞれ2.7%及び5.5%、Whole Study 20mg BIDでそれぞれ2.1%及び2.8%であり、グループDでは認められなかった（表2.7.4.2-34）。

爪囲炎

爪囲炎もEGFR標的TKIのクラス毒性として知られている。グループ化事象「爪囲炎」〔基本語：爪囲炎、爪感染及び爪床感染、HLT：爪及び爪床の状態（感染及び外寄生を除く）〕を用いて爪囲炎の解析を行った。「爪囲炎」の発現割合は、グループDで39.5%、グループEで36.4%、グループFで23.3%及びWhole Study 20mg BIDで32.8%であった。「爪囲炎」の重症度はほとんどがグレード1又は2であり、治験責任（分担）医師により治験薬と関連ありと判断された。グレード3の「爪囲炎」の発現割合はWhole Study 20mg BIDで0.3%であり、グループD、グループE及びグループFでは認められなかった。グレード4の「爪囲炎」は報告されなかった。重篤な「爪囲炎」及び治験薬の投与中止に至った「爪囲炎」はいずれの安全性解析対象集団でも認められなかった。治験薬の減量に至った「爪囲炎」及び治験薬の投与中断/延期に至った「爪囲炎」の発現割合は、いずれの安全性解析対象集団でも低かった（表2.7.4.2-36）。

結論

皮膚関連毒性はEGFR/HER2標的TKIの既知のリスクであり、すべての安全性解析対象集団でよく見られたTEAEであった。全体として、皮膚関連毒性は全般的に忍容可能かつモニタリング可能であり、標準的な支持療法で管理可能であった。

2.5.5.4 その他の注目すべき有害事象

参照項目：2.7.4.2.1.5.2.4
2.7.4.2.1.5.2.5
2.7.4.2.1.5.2.6

ILD/肺臓炎

「ILD/肺臓炎」は、MedDRA標準検索式（SMQ）「間質性肺疾患」（狭義検索）に該当する事象をグループ化した（表2.7.4.2-24、B004255/Table 8.3.1.4/2、Table 8.3.1.4/16）。

グループDでは「ILD/肺臓炎」が3例（3.7%）に認められ、その内訳はグレード1の肺陰影、グレード2の肺臓炎及びグレード2の放射線肺臓炎（各1例）であった。これらの事象は、治験責任（分担）医師により治験薬と関連なしと判断された。間質性肺疾患は認められなかった。グループE及びグループFでは「ILD/肺臓炎」は認められなかった。Whole Study 20mg BIDでは、グループDで認められたTEAEに加えてグレード3の間質性肺疾患（重篤なTEAE）が認められ、治験責任（分担）医師により治験薬と関連ありと判断された（グループA で *EGFR* 遺伝子変異陽性の被験者）（B004255/Table 8.3.1.2/2、Table 8.3.1.2/6、Table 8.3.1.4/1）。グループD、グループE、グループF及びWhole Study 20mg BIDで治験薬の投与中止に至った「ILD/肺臓炎」は認められなかった。

さらに、Whole Study SAFでは4例に「ILD/肺臓炎」が認められた（2.7.4.2.1.5.2.4）。

入手可能なデータに基づくと、ILD/肺臓炎はBAY 2927088のリスクとして特定されていない。

眼毒性

「眼毒性」は、器官別大分類「眼障害」に該当する事象をグループ化して詳細なレビューを実施した。「眼毒性」のTEAEの発現割合及び重症度について、5つの安全性解析対象集団間で大きな違いはなかった（表2.7.4.2-40）。「眼毒性」のTEAEの発現割合は、グループDで19.8%、グループEで16.4%、グループFで9.6%、Whole Study 20mg BIDで15.0%であった。治験薬と関連ありと判断された「眼毒性」のTEAEの発現割合はグループDで11.1%、グループEで10.9%、グループFで5.5%、Whole Study 20mg BIDで9.8%であった。最もよく見られた「眼毒性」はいずれもドライアイであり、グループDで6.2%、グループEで7.3%、グループFで4.1%、Whole Study 20mg BIDで6.6%に認められた（B003047/Table 8.3.1.4/2）。「眼毒性」の重症度は主にグレード1又は2であり、グループD、グループE、グループF及びWhole Study 20mg BIDで重篤な「眼毒性」は認められなかった。グループDの1例に治験薬の投与中止に至った「眼毒性」が認められた（2.7.4.2.1.5.2.5）。

全体として「眼毒性」のTEAEの重症度は主にグレード1又は2であり、Whole Study 20mg BIDでは約3分の1がBAY 2927088以外の原因によるものであった。

心毒性

他のHER2標的療法では心毒性、特に左室駆出率（LVEF）の低下が認められている[59]。

試験 21607 では、ECG 及び心エコーで臨床的に意味のある所見は認められなかった（2.5.5.5）。濃度-QTcF 解析、心臓専門医による評価、並びに重要な ECG 間隔（PR、QRS、RR 及び QT）の中心傾向分析に基づくと、BAY 2927088 による心血管系イベントのリスクは、ECG データから観察される限り低いと考えられる（2.5.3.2.3、2.7.2.2.3.3）。

心電図 QT 延長の TEAE がグループ D の 2 例（2.5%）、グループ E の 2 例（3.6%）、グループ F の 4 例（5.5%）及び Whole Study 20mg BID の 9 例（3.1%）に認められた。いずれも非重篤であり、治験責任（分担）医師により治験薬と関連ありと判断された心電図 QT 延長の発現割合は、グループ D で 2.5%、グループ E で 3.6%、グループ F で 2.7%、Whole Study 20 mg BID で 2.4%であった。グレード 3 の心電図 QT 延長の TEAE を発現したグループ D の 1 例が治験薬の投与を中止した（B004255/Table 8.3.1.1/2、Table 8.3.1.1/4、Table 8.3.1.1/7、Table 8.3.1.2/2、Table 8.3.2.2/2、表 2.7.4.2-19）。

「心毒性」は、器官別大分類「心臓障害」に該当する事象をグループ化した。全体として、「心毒性」の TEAE の発現割合及び重症度について、5 つの安全性解析対象集団間で大きな違いはなかった。「心毒性」の TEAE の発現割合は、グループ D で 11.1%（9 例）、グループ E で 9.1%（5 例）、グループ F で 11.0%（8 例）、Whole Study 20mg BID で 10.1%（29 例）であった。「心臓障害」が発現した被験者の約半数で、「心臓障害」は治験責任（分担）医師により治験薬と関連ありと判断された（表 2.7.4.2-42）。

「心臓障害」の重症度は、グループ D では主にグレード 3（7.4%）であったが、グループ E 及びグループ F ではグレード 1 又は 2 であった（グループ E：9.1%、グループ F：9.6%）。また、Whole Study 20mg BID 及び Whole Study SAF では、主にグレード 1 又は 2 であり、発現割合はそれぞれ 7.3%及び 7.7%であった。グレード 4 の「心臓障害」は認められなかった。Whole Study 20mg BID（グループ F）の 1 例にグレード 5 の心肺停止が認められ、治験薬と関連ありと判断された（症例経過の要約は 2.7.4.2.1.3 を参照のこと）。

グループ D では、重篤な「心臓障害」は 6 例（7.4%）に認められ、いずれもグレード 3 であった。その内訳は、心嚢液貯留（2 例）（治験薬と関連なし）、完全房室ブロック（治験薬と関連あり）、悪性心嚢液貯留及び心膜炎（いずれも治験薬と関連なし）（各 1 例）であり、1 例に不整脈及び洞性頻脈（いずれも治験薬と関連あり）の両方が認められた（B004255/Table 8.3.2.2/4、Listing 10.2.7/4、Listing 10.2.7/5）。

治験薬の投与中止に至った「心臓障害」は Whole Study 20mg BID の 1 例（0.3%）に認められた（2.7.4.2.1.5.2.6）。

全体的に、「心臓障害」の発現割合は低く、約半数が BAY 2927088 以外の原因によるものであった。

2.5.5.5 臨床検査値の評価

参照項目：2.7.4.3.1
2.7.4.3.2
2.7.4.4

2.5.5.5.1 臨床検査値異常

試験 21607 では、ベースライン及びベースライン後の臨床検査値を有する被験者について、血液学的検査値及び一般生化学検査値の変化を解析した。臨床検査値の有害事象共通用語規準（CTCAE）Ver 5.0 を用いたグレード分類の詳細は 2.7.4.2 に示す。

治験薬投与期間中にベースラインからの悪化が認められた臨床検査値異常の悪化後の最悪グレードは、ほとんどがグレード1又は2であった（表2.7.4.3-1）。

グループ D では、被験者の 40%超に認められた投与開始後に悪化した臨床検査値異常は、リパーゼ増加（53.8%）、貧血（48.8%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加（47.5%）、低カリウム血症（42.5%）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加（41.3%）であった。

- グレード3への悪化が認められた臨床検査値異常は、リパーゼ増加（17.9%）、低カリウム血症（11.3%）、リンパ球数減少（6.6%）、AST 増加及び ALT 増加（各 5.0%）、血清アミラーゼ増加（2.6%）、並びに高血糖、貧血、高カリウム血症、白血球数減少及び血小板数減少（各 1.3%）であった。
- グレード4への臨床検査値の悪化は認められなかった。

グループ E では、被験者の 30%超に認められた投与開始後に悪化した臨床検査値異常は、低カリウム血症（56.4%）、貧血（50.9%）、リパーゼ増加（45.5%）、高血糖（42.6%）、リンパ球数減少（35.7%）、血清アミラーゼ増加（34.5%）、並びに AST 増加、ALT 増加及び低ナトリウム血症（各 32.7%）であった。

- グレード3への悪化が認められた臨床検査値異常は、低カリウム血症（18.2%）、リパーゼ増加（10.9%）、貧血（5.5%）、リンパ球数減少（4.8%）、好中球数減少（4.7%）、血清アミラーゼ増加及び高カリウム血症（各 3.6%）、並びに白血球数減少（1.8%）であった。
- グレード4への悪化が認められた臨床検査値異常は、血清アミラーゼ増加（3.6%）、並びにリパーゼ増加及びクレアチニン増加（各 1.8%）であった。

グループ F では、被験者の 30%超に認められた投与開始後に悪化した臨床検査値異常は、高血糖（49.3%）、リパーゼ増加（48.6%）、ALT 増加（43.1%）、貧血及び低カリウム血症（各 41.7%）、AST 増加（38.9%）及びクレアチニン増加（30.6%）であった。

- グレード3への悪化が認められた臨床検査値異常は、リパーゼ増加（13.9%）、低カリウム血症（11.1%）、貧血（4.2%）、リンパ球数減少（1.6%）、並びに AST 増加、ALT 増加、クレアチニン増加、アルカリホスファターゼ（ALP）増加、血中ビリルビン増加及び血小板数減少（各 1.4%）であった。
- グレード4への悪化が認められた臨床検査値異常は、ALT 増加及びクレアチニン増加（各 1.4%）であった。

臨床検査値の結果はグループ D、グループ E、グループ F 及び Whole Study 20mg BID でおおむね同様であった。Whole Study 20mg BID でグレード4への悪化が認められた臨床検査値は、低カリウム血症（1.1%）、リパーゼ増加、血清アミラーゼ増加及びクレアチニン増加（各 0.7%）、並びに ALT 増加及び低血糖（各 0.4%）であった。

2.5.5.5.2 肝機能検査値

試験 21607 で認められた肝酵素異常、潜在的な Hy's Law 症例及び潜在的な薬剤性肝障害症例を検討し、肝毒性を評価した。

治験薬投与中にベースラインからの悪化が認められた肝機能検査値（ALT、AST、ALP、血中ビリルビン）の臨床検査値異常の重症度は、グレード1が最も多く、グレード4への悪化が認められたのは ALT 増加〔グループ F で1例（1.4%）、Whole Study 20mg BID で1例（0.4%）〕のみ

であった（表 2.7.4.3-1）。治験薬投与中の肝機能検査値の平均値に明らかな変化は認められなかった。

グレード 3 以上のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の TEAE の発現割合は低かった（表 2.5.5-4）。グレード 3 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加の TEAE は、グループ D で各 2 例（2.5%）、グループ F で各 2 例（2.7%）、Whole Study 20mg BID で 5 例（1.7%）及び 6 例（2.1%）で認められ、グループ E では認められなかった。グレード 4 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加はグループ F 及び Whole Study 20mg BID の各 1 例（それぞれ 1.4%、0.3%）に認められた。グレード 4 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の TEAE は、グループ D、グループ E、グループ F 及び Whole Study 20mg BID で認められなかった。グレード 3 以上の血中アルカリホスファターゼ増加及び血中ビリルビン増加はグループ D、グループ E、グループ F 及び Whole Study 20mg BID で認められなかった（B004255/Table 8.3.1.1/2）。

いずれの安全性解析対象集団でも治験薬の投与中止に至ったアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加及び血中ビリルビン増加は認められなかった。Whole Study 20mg BID で治験薬と関連のあるグレード 3 の重篤なアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 1 例（0.3%）報告され、Whole Study SAF の 1 例（0.3%）（10mg BID）がグレード 2 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加により治験薬の投与中止に至った（B004255/Table 8.3.1.1/7、Table 8.3.2.2/3、Listing 10.2.7/5、Listing 10.2.7/6）。

治験薬と関連のあるグレード 3 の肝機能異常が重篤な TEAE としてグループ D の 2 例（2.5%）及び Whole Study 20mg BID の 3 例（1.0%）で認められた（表 2.7.4.2-16、B004255/Table 8.3.2.2/3）。このうちグループ D の 1 例が肝機能異常により治験薬の投与中止に至った（表 2.7.4.2-19）。

潜在的な Hy's Law 症例として、治験薬投与中に ALT 又は AST が基準値上限（ULN）の 3 倍以上となった後、30 日以内に総ビリルビンが ULN の 2 倍以上となり、かつ治験薬投与中の ALP が ULN の 2 倍未満であった被験者と定義した。Whole Study SAF の 3 例がビリルビン及び ALT/AST に関する Hy's Law の基準を満たした。このうち 2 例は Whole Study 20mg BID の被験者であり、別の 1 例は、DE/BF パートの 40mg QD LSF 群の被験者であった。これらの被験者を、その他の臨床検査値異常の原因を含めてさらに臨床的に評価した。これらの被験者はビリルビン及び ALT/AST の臨床検査基準を満たしていたものの、Hy's Law の確定症例とはみなされなかった（2.7.4.3.2.5）。

全体として、試験 21607 で BAY 2927088 の投与によりアミノトランスフェラーゼ増加が認められたが、重症度はグレード 1 又は 2 が多く、Hy's Law の確定症例は認められなかった。

バイタルサイン及び心機能

試験 21607 では、安全性と関連のあるバイタルサイン測定値〔血圧、心拍数、体温、体重、体格指数（BMI）及び呼吸数〕に臨床的に意味のある所見は認められなかった（2.7.4.4.1）。

試験 21607 の試験期間を通じて、ECG パラメータの臨床的に意味のある所見又はベースラインからの変化は認められなかった（2.7.4.4.2）。濃度-QTc 解析に基づくと、1 日推奨用量の 2 倍の用量で BAY 2927088 を投与した後も平均 QTcF のベースラインからの大きな変化（20ms 超）は認められなかった。重要な ECG 間隔（PR、QRS、RR 及び QT）の心臓専門医の評価及び中心傾向分析に基づくと、BAY 2927088 投与に伴う心血管イベントのリスクは、ECG データから観察される限り低いと考えられた（2.5.3.2.3、2.7.2.2.3.3）。

心エコーでは、心機能の値に臨床的に意味のある変化は認められなかった。平均 LVEF の変化は概して小さく、安全性の追跡調査来院時にはベースラインからの変化はごくわずかであった。LVEF は、グループ D、グループ E、Whole Study 20mg BID 及び Whole Study SAF で同様であった（2.7.4.4.3）。

2.5.5.6 有害事象と用量、用法、投与期間との関連

用量及び用法

試験 21607 の DE/BF パートにおいて、BAY 2927088 20m BID よりも高用量、すなわち 60mg QD（5 例）、30mg BID（10 例）、又は 40mg BID（5 例）のコホートでは、全般的にグレード 3 以上の TEAE、重篤な TEAE 及び用量調節に至った TEAE の発現割合が高かった（B003047/Table 8.3.1.1/1）。これらのコホートで 6 例に 6 件の DLT が認められ、いずれの被験者でも錠剤が投与されていた。BAY 2927088 の MTD は、MTD 解析対象集団に適格な被験者から収集された DLT の発現割合に基づいて、1 日用量 60mg と決定された（B003047/Section 5.2.2.1）。

BAY 2927088 の曝露量とよく見られた TEAE である下痢及び発疹の発現割合、並びに用量調節に至った TEAE との関係を評価した（2.7.2.3.3）。全グレードの下痢、グレード 3 以上の下痢、全グレードの発疹及び用量調節に至った TEAE の曝露－反応解析で、1 日用量で 40mg を超えると TEAE の発現割合が明らかに高くなり、1 日用量で 40mg を超えると 1 日用量 40mg 以下と比較して、大幅に忍容性が低くなることが確認された。

投与期間

試験 21607 の安全性の結果に基づくと、下痢及び発疹などの比較的よく見られた TEAE のほとんどは、投与初期（1～3 ヵ月）に発現した（B004255/Table 8.3.1.1/8）。最初に下痢を発現するまでの期間の中央値はグループ D で 4 日（範囲：1 日～6.2 ヵ月、打ち切り値を含まない）、グループ E で 3 日（範囲：1 日～2.2 ヵ月、打ち切り値を含まない）、グループ F で 6 日（範囲：1 日～11.1 ヵ月、打ち切り値を含まない）、Whole Study 20mg BID で 4 日（範囲：1 日～11.1 ヵ月、打ち切り値を含まない）であった（2.5.5.3.1）。

2.5.5.7 長期安全性

現時点で得られている安全性データベース及び投与期間は限られており、BAY 2927088 の長期安全性を結論付けることはできない。

2.5.5.8 有害事象の予防、緩和及び管理方法

試験 21607 のデータに基づいて BAY 2927088 の安全性プロファイルを特定した。TEAE は可逆的かつモニタリング可能であり、標準的な支持療法に加えて、一時的な投与中断/延期及び減量により管理可能であり、TEAE により治験薬の投与中止に至った被験者は極めて少なかった。

下痢は BAY 2927088 を投与した被験者で最もよく見られ、通常、投与開始後の最初の週に発現した（2.5.5.3.1）。下痢に対して未治療の場合、重症化し、脱水及び電解質異常を引き起こす可能性がある。下痢又は排便回数増加の兆候が見られた場合には、速やかに止瀉薬（例：ロペラミド）の投与を開始し、水分及び電解質の摂取を増やすように指導するべきである。下痢の重症度に基づき、BAY 2927088 の一時的な投与中断、減量又は投与中止が必要となる可能性がある。

有害事象の管理のための推奨される減量方法を表 2.5.5-6 に要約した。10mg QD で忍容性が認められない場合、BAY 2927088 を投与中止すべきである。

表 2.5.5-6 副作用時に推奨される BAY 2927088 の減量方法

Dose Reduction	Number of Tablets and Frequency	Total Daily Dose
First dose reduction	One 10 mg tablet BID	20 mg
Second dose reduction	One 10 mg tablet QD	10 mg

BID=Twice daily; QD=Once daily.

副作用発現時に推奨される BAY 2927088 の用量調節方法を表 2.5.5-7 に示す。

表 2.5.5-7 副作用時に推奨される BAY 2927088 の用量調節方法

Severity [a]	Recommended dose modification and measures
Intolerable or recurrent Grade 2	Withhold sevabertinib until recovery to Grade ≤1. Resume sevabertinib at the same dose or the next lower dose.
Grade 3	Withhold sevabertinib until recovery to Grade ≤1. For first occurrence, resume sevabertinib at the same dose or the next lower dose. For re-occurrence, resume sevabertinib at the next lower dose.
Grade 4	Permanently discontinue sevabertinib.

NCI-CTCAE=National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events.
a: Grades based on NCI-CTCAE version 5.0.

2.5.5.9 試験 21607 の日本人集団における安全性

試験 21607 の日本人集団（グループ D：9 例、グループ E：6 例、グループ F：6 例、Whole Study 20mg BID：35 例、Whole Study SAF：40 例）での安全性に関する成績を以下に示す。日本人の被験者数及び TEAE の発現数が少ないことから、日本人集団での安全性の結果の解釈には限界がある。

曝露状況

Whole study 20mg BID での治験薬の投与期間の中央値は、全体集団で 6.9 ヵ月、日本人集団で 6.9 ヵ月であった。Whole study 20mg BID での相対用量強度の中央値は、全体集団（97.17%）と比較して日本人集団（71.98%）で低かった（10%以上の差）。

表 2.5.5-8 曝露状況（試験 21607、SAF、日本人集団）

	Group D 20 mg BID N=9 (100%)	Group E 20 mg BID N=6 (100%)	Group F 20 mg BID N=6 (100%)	Whole Study 20 mg BID N=35 (100%)	Whole Study SAF N=40 (100%)
Median **time on treatment**, months (min, max)[a]	5.9 (3, 20)	9.0 (1, 16)	6.4 (3, 12)	6.9 (1, 20)	7.9 (1, 20)
Median **number of cycles** (min, max)[a]	8.52 (3.9, 28.6)	13.10 (1.9, 22.8)	9.21 (4.0, 16.9)	10.01 (1.9, 28.6)	11.52 (1.9, 28.6)
Median **actual dose** per day, mg (min, max)	35.59 (7.4, 39.9)	21.01 (18.6, 40.0)	28.67 (19.8, 39.9)	28.79 (7.4, 40.0)	31.88 (7.4, 40.0)
Median **% of the planned dose** (min, max)[b]	88.9 (18.5, 99.7)	52.51 (46.4, 100.0)	71.66 (49.4, 99.7)	71.98 (18.5, 100.0)	79.70 (18.5, 100.0)

BID=Twice daily; SAF=Safety analysis set
a: Including interruptions/delays while excluding washout.
b: Percent of planned dose = [total amount of dose in mg / (planned dose in mg per administration * planned frequency * (OTT- planned washout - days of planned evening skipped dose(s) on the planned visit(s) for BID dosing))] * 100.
Source: 21607-JP_2025-03/Table 8.1.8/1, Table 8.1.8/2

TEAE

TEAE のプロファイルは全体集団と日本人集団の安全性解析対象集団で概ね同様であった（表 2.5.5-3、表 2.5.5-9）。

すべての被験者に治験責任（分担）医師によって治験薬と関連ありと判断された TEAE が 1 件以上発現した。Whole Study 20mg BID では、グレード 3 の TEAE の発現割合は全体集団で 39.4%、日本人集団で 40.0%であった。グレード 4 の TEAE は全体集団で 3.1%（9 例）、日本人集団で 5.7%（2 例）、グレード 5 の TEAE は全体集団で 8.0%（23 例）、日本人集団で 2.9%（1 例）であった。Whole Study 20mg BID では、治験薬と関連のある TEAE の重症度は全体集団及び日本人集団のいずれでもグレード 1 又は 2 が半数以上〔全体集団（64.8%）及び日本人集団（65.7%）〕であり、グレード 3 の事象は約 30%〔全体集団（30.7%）及び日本人集団（34.3%）〕、グレード 4 及びグレード 5 の事象は全体集団でそれぞれ 4 例及び 1 例であり、日本人集団では認められなかった。

治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は、Whole Study 20mg BID の全体集団で 3.1%（9 例）であり、日本人集団では 2.9%（1 例）であった。

表 2.5.5-9 TEAE の概要（試験 21607、SAF、日本人集団）

Number of participants (%) with:	Group D 20 mg BID N=9 (100%)	Group E 20 mg BID N=6 (100%)	Group F 20 mg BID N=6 (100%)	Whole Study 20 mg BID N=35 (100%)	Whole Study SAF N=40 (100%)
Any TEAE[a]	**9 (100.0%)**	**6 (100.0%)**	**6 (100.0%)**	**35 (100.0%)**	**40 (100.0%)**
Worst Grade 1	1 (11.1%)	0	0	2 (5.7%)	3 (7.5%)
Grade 2	3 (33.3%)	3 (50.0%)	4 (66.7%)	16 (45.7%)	19 (47.5%)
Grade 3	3 (33.3%)	3 (50.0%)	2 (33.3%)	14 (40.0%)	14 (35.0%)
Grade 4	1 (11.1%)	0	0	2 (5.7%)	2 (5.0%)
Grade 5 (fatal)[b]	1 (11.1%)	0	0	1 (2.9%)	2 (5.0%)
TESAE	5 (55.6%)	2 (33.3%)	1 (16.7%)	11 (31.4%)	13 (32.5%)
TEAE leading to dose reduction	3 (33.3%)	4 (66.7%)	4 (66.7%)	19 (54.3%)	21 (52.5%)
TEAE leading to dose interruption/delay	7 (77.8%)	5 (83.3%)	3 (50.0%)	24 (68.6%)	26 (65.0%)
TEAE leading to permanent discontinuation of study drug	0	1 (16.7%)	0	1 (2.9%)	1 (2.5%)
Any study drug-related TEAE[a]	**9 (100.0%)**	**6 (100.0%)**	**6 (100.0%)**	**35 (100.0%)**	**40 (100.0%)**
Worst Grade 1	3 (33.3%)	0	0	4 (11.4%)	5 (12.5%)
Grade 2	2 (22.2%)	3 (50.0%)	4 (66.7%)	19 (54.3%)	23 (57.5%)
Grade 3	4 (44.4%)	3 (50.0%)	2 (33.3%)	12 (34.3%)	12 (30.0%)
Grade 4	0	0	0	0	0
Grade 5 (fatal)	0	0	0	0	0
TESAE	2 (22.2%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	4 (11.4%)	5 (12.5%)
TEAE leading to dose reduction	3 (33.3%)	4 (66.7%)	4 (66.7%)	19 (54.3%)	21 (52.5%)
TEAE leading to dose interruption/delay	5 (55.6%)	4 (66.7%)	3 (50.0%)	19 (54.3%)	20 (50.0%)
TEAE leading to permanent discontinuation of study drug	0	0	0	0	0

BID=Twice daily; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; N=Total number of participants; SAF=Safety analysis set; TEAE=Treatment-emergent adverse event; TESAE=Treatment-emergent serious adverse event
a: Any TEAE also includes participants with grade not available for all TEAEs.
b. Includes also Grade 5 disease progression.
Table contains deaths only if due to a treatment-emergent AE. For a full picture of deaths, safety table (e.g. Overview of deaths) and efficacy overall survival-related tables (e.g. Overall survival - participant listing) are to be taken.
CTCAE v. 5.0.
Source: 21607-JP_2025-03/Table 8.3.1.1/1

比較的よく見られる有害事象

日本人集団でも、最もよく見られた治験薬と関連のある TEAE は下痢であり、グレード 4 の下痢は認められなかった。治験薬と関連のある下痢は、グループ D で 9 例（100.0%）、グループ E で 6 例（100.0%）、グループ F で 6 例（100.0%）、Whole Study 20mg BID で 34 例（97.1%）に認められ、発現した下痢のほとんどが治験薬と関連ありと判断された。同様に、爪囲炎、口内炎及びざ瘡様皮膚炎のほとんどは治験薬と関連ありと判断された（表 2.5.5-10）。下痢（全体集団：86.8%、日本人集団：97.1%）、爪囲炎（全体集団：25.8%、日本人集団：42.9%）、口内炎（全体集団：20.2%、日本人集団：37.1%）、ざ瘡様皮膚炎（全体集団：11.1%、日本人集団：34.3%）、悪心（全体集団：18.1%、日本人集団：31.4%）、皮膚乾燥（全体集団：15.7%、日本人集団：28.6%）、味覚不全（全体集団：6.6%、日本人集団：17.1%）及び倦怠感（全体集団：2.1%、日本人集団：14.3%）の発現頻度に違い（10%以上の差）が認められ、日本人集団で全体集団と比較して高かった。しかしながらこれら事象のほとんどがグレード 1 又は 2 であった（21607-JP_2025-03/Table 8.3.1.2/1）。

表 2.5.5-10 よく見られた（全グレードで発現割合が 20%以上）[a] 治験薬と関連のある TEAE（試験 21607、SAF、日本人集団）

	Group D 20 mg BID N=9 (100%)			Group E 20 mg BID N=6 (100%)			Group F 20 mg BID N=6 (100%)			Whole Study 20 mg BID N=35 (100%)			Whole Study SAF N=40 (100%)		
基本語	Any grade	Grade 3	Grade 4	Any grade	Grade 3	Grade 4	Any grade	Grade 3	Grade 4	Any grade	Grade 3	Grade 4	Any grade	Grade 3	Grade 4
Any	**9 (100.0%)**	**4 (44.4%)**	**0**	**6 (100.0%)**	**3 (50.0%)**	**0**	**6 (100.0%)**	**2 (33.3%)**	**0**	**35 (100.0%)**	**12 (34.3%)**	**0**	**40 (100.0%)**	**12 (30.0%)**	**0**
下痢	9 (100.0%)	3 (33.3%)	0	6 (100.0%)	0	0	6 (100.0%)	1 (16.7%)	0	34 (97.1%)	5 (14.3%)	0	39 (97.5%)	5 (12.5%)	0
爪囲炎	3 (33.3%)	0	0	3 (50.0%)	0	0	3 (50.0%)	0	0	15 (42.9%)	0	0	18 (45.0%)	0	0
口内炎	4 (44.4%)	0	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0	3 (50.0%)	0	0	13 (37.1%)	1 (2.9%)	0	15 (37.5%)	1 (2.5%)	0
ざ瘡様皮膚炎	5 (55.6%)	0	0	2 (33.3%)	0	0	0	0	0	12 (34.3%)	0	0	13 (32.5%)	0	0
発疹	2 (22.2%)	0	0	3 (50.0%)	0	0	2 (33.3%)	0	0	11 (31.4%)	0	0	13 (32.5%)	0	0
悪心	3 (33.3%)	1 (11.1%)	0	1 (16.7%)	0	0	2 (33.3%)	0	0	11 (31.4%)	1 (2.9%)	0	12 (30.0%)	1 (2.5%)	0
皮膚乾燥	2 (22.2%)	0	0	1 (16.7%)	0	0	2 (33.3%)	0	0	10 (28.6%)	0	0	11 (27.5%)	0	0
嘔吐	2 (22.2%)	1 (11.1%)	0	2 (33.3%)	0	0	2 (33.3%)	1 (16.7%)	0	9 (25.7%)	2 (5.7%)	0	9 (22.5%)	2 (5.0%)	0
食欲減退	2 (22.2%)	1 (11.1%)	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0	7 (20.0%)	3 (8.6%)	0	7 (17.5%)	3 (7.5%)	0
味覚不全	0	0	0	3 (50.0%)	0	0	2 (33.3%)	0	0	6 (17.1%)	0	0	6 (15.0%)	0	0
そう痒症	2 (22.2%)	0	0	2 (33.3%)	0	0	1 (16.7%)	0	0	6 (17.1%)	0	0	6 (15.0%)	0	0
倦怠感	2 (22.2%)	1 (11.1%)	0	0	0	0	0	0	0	5 (14.3%)	1 (2.9%)	0	5 (12.5%)	1 (2.5%)	0
リパーゼ増加	2 (22.2%)	0	0	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	4 (11.4%)	1 (2.9%)	0	4 (10.0%)	1 (2.5%)	0
口内乾燥	0	0	0	0	0	0	2 (33.3%)	0	0	3 (8.6%)	0	0	3 (7.5%)	0	0
脱毛症	0	0	0	0	0	0	2 (33.3%)	0	0	2 (5.7%)	0	0	2 (5.0%)	0	0

BID=Twice daily; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=Total number of participants; SAF=Safety analysis set; TEAE=Treatment-emergent adverse event

This table contains counts of participants. If a participant experienced more than one episode of a TEAE, the participant is counted only once within a preferred term. Participants may have more than one entry.

a: The cut-off applies to TEAEs that occurred in ≥20% of participants either in Group D, E, F, or 20 mg BID population.
MedDRA v. 27.1, CTCAE v. 5.0.
Source: 21607-JP_2025-03/Table 8.3.1.2/1

よく見られたグレード3又は4のTEAE

因果関係を問わないグレード3のTEAEの発現割合は、Whole Study 20mg BIDでは日本人集団で40.0%であり、全体集団（39.4%）と同程度であった。治験責任（分担）医師により治験薬と関連ありと判断されたグレード3のTEAEの発現割合はWhole Study 20mg BIDで全体集団（30.7%）と日本人集団（34.3%）でおおむね同程度であった。因果関係を問わないグレード4のTEAEの発現割合は、グループDで11.1%（1例）、Whole Study 20mg BIDでは5.7%（2例）と極めて低かった（表 2.7.4.2-5）。

最もよく見られたグレード3又は4のTEAEは下痢であった。日本人集団での発現割合はグループDで33.3%、グループFで16.7%、Whole Study 20mg BIDで17.1%であり、グループEでは認められなかった（21607-JP_2025-03/Table 8.3.1.1/2）。Whole Study 20mg BIDにおける低カリウム血症の発現割合は、全体集団と日本人集団で発現割合の違い（5%以上の差）が認められ、全体集団と比較して日本人集団で低かった（全体集団：9.1%、日本人集団：2.9%）。

死亡

Whole Study SAFの日本人40例中15例（37.5%）がデータベースカットオフ時点で死亡した（表 2.7.4.2-13）。治験薬の最終投与から30日以降に死亡した被験者の割合は32.5%（13例）であった。

2例は30日以内に死亡し、13例は30日以降に死亡した。30日以内に死亡した2例の死亡理由は1例（グループD）が病勢進行、1例（Whole Study SAF）が有害事象であった。30日以降に死亡した13例（グループDの3例、グループEの2例及びグループFの各1例を含む）の死亡理由は、12例（グループDの3例、グループEの2例及びグループFの1例を含む）が病勢進行、1例（Whole Study SAF）が治験薬と関連のない有害事象であった。

グレード5のTEAE

データベースカットオフ時点で、Whole Study SAFでのグレード5のTEAEの発現割合は5.0%（2例）であった（表 2.7.4.2-14）。日本人集団で死亡に至ったTEAEは1例（グループD）が全身健康状態悪化、1例が呼吸困難（Whole Study SAF）であった。いずれの事象も治験責任（分担）医師により治験薬と関連なしと判断された。

重篤なTEAE

重篤なTEAEの発現割合は、Whole Study 20mg BIDの日本人集団で31.4%（35例中11例）であり、全体集団（32.1%）と同程度であった。このうち4例(11.4%)が治験薬と関連ありと判断された。重篤なTEAEの発現割合はグループDで55.6%（5例）、グループEで33.3%（2例）、グループFで16.7%（1例）及びWhole Study 20mg BIDで31.4%（11例）であった。Whole Study 20mg BIDの日本人集団で2例以上に発現したTEAEは倦怠感、下痢及び髄膜転移（各2例、5.7%）であった（表 2.7.4.2-17）。

Whole Study 20mg BIDの日本人集団で発現した治験薬と関連のある重篤なTEAEは下痢（2例、5.7%）、並びに十二指腸炎、嘔吐、肝機能異常及び食欲減退（各1例、2.9%）であった（表 2.7.4.2-18）。

治験薬の投与中止に至った TEAE

日本人集団では、治験薬の投与中止に至った TEAE として髄膜転移がグループ E の 1 例（16.7%）に認められた（2.7.4.2.1.5.1.1）。

治験薬の減量に至った TEAE

日本人集団で治験薬の減量に至った TEAE の発現割合は、グループ D で 33.3%、グループ E で 66.7%、グループ F で 66.7%及び Whole Study 20mg BID で 54.3%であった。Whole Study 20mg BID における治験薬の減量に至った TEAE では、全体集団と日本人集団で発現割合の違い（10%以上の差）が認められ、全体集団と比較して日本人集団で高かった（全体集団：30.7%、日本人集団：54.3%）（2.7.4.2.1.5.1.2、表 2.7.4.2-20、表 2.7.4.2-21）。

発現割合が 5%以上の治験薬の減量に至った TEAE は以下のとおりである（表 2.7.4.2-21）。

- グループ D：下痢、食欲減退、十二指腸炎及び肝機能異常（各 1 例、11.1%）であった。
- グループ E：食欲減退、悪心、口内炎及びアミラーゼ増加（各 1 例、16.7%）であった。
- グループ F：嘔吐（2 例、33.3%）、下痢、食欲減退及び爪囲炎（各 1 例、16.7%）であった。
- Whole Study 20mg BID：下痢及び食欲減退（各 4 例、11.4%）、並びに悪心、口内炎、嘔吐及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（各 2 例、5.7%）であった。

治験薬の投与中断/延期に至った TEAE

日本人集団で治験薬の投与中断/延期に至った TEAE の発現割合は、グループ D で 77.8%、グループ E で 83.3%、グループ F で 50.0%及び Whole Study 20mg BID で 68.6%であった。Whole Study 20mg BID における治験薬の投与中断/延期に至った TEAE の割合は、全体集団と日本人集団で発現割合の違い（10%以上の差）が認められ、全体集団と比較して日本人集団で高かった（全体集団：45.6%、日本人集団：68.6%）（表 2.7.4.2-22、表 2.7.4.2-23）。

2 例以上に認められた治験薬の投与中断/延期に至った TEAE は以下のとおりである（表 2.7.4.2-23）。

- グループ D：下痢（4 例、44.4%）及び倦怠感（2 例、22.2%）であった。
- グループ E：2 例以上で認められた TEAE はなかった。
- グループ F：2 例以上で認められた TEAE はなかった。
- Whole Study 20mg BID：下痢（8 例、22.9%）、倦怠感及び食欲減退（各 4 例、11.4%）、悪心、嘔吐及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（各 3 例、8.6%）、並びに口内炎、COVID-19 及び髄膜転移（各 2 例、5.7%）であった。

注目すべき有害事象

日本人集団で報告された注目すべき有害事象の概要を以下に示す。

- 下痢、悪心及び嘔吐：日本人集団での下痢の発現割合は Whole Study 20mg BID で 97.1%であった（全体集団：88.5%）。Whole Study 20mg BID の日本人集団では、重篤な下痢の発現割合は 5.7%であった（全体集団：4.2%）。また、減量に至った下痢の発現割合は 11.4%（4 例）であり、投与中断/延期に至った下痢の発現割合は 22.9%（8 例）であった〔全体集団（減量：13.2%、投与中断/延期：15.0%）〕。日本人集団での悪心及び嘔吐の発現割合

はWhole Study 20mg BIDでそれぞれ40.0%及び31.4%であり（全体集団：21.3%及び19.9%）、いずれも全体集団と日本人集団で違い（10%以上の差）が認められ、全体集団と比較して日本人集団で高かった。

- 口内炎：日本人集団での発現割合はWhole Study 20mg BIDで40.0%であった（全体集団：30.3%）。重篤な口内炎は全体集団と同様に日本人集団でも認められなかった。減量及び投与中断/延期に至った口内炎の発現割合は日本人集団のWhole Study 20mg BIDでいずれも5.7%（2例）であった〔全体集団（減量：2.1%、投与中断/延期：2.1%）〕。
- 発疹：日本人集団での発現割合はWhole Study 20mg BIDで74.3%であり、全体集団（65.9%）と比較して日本人集団で高かった。重篤な発疹は全体集団では1例（0.3%）に認められたが、日本人集団では認められなかった。減量及び投与中断/延期に至った発疹は日本人集団では認められなかった〔全体集団（減量：2.1%、投与中断/延期：2.8%）〕。
- 爪囲炎：日本人集団での発現割合はWhole Study 20mg BIDで42.9%であった（全体集団32.8%）。重篤な爪囲炎は全体集団と同様に日本人集団でも認められなかった。減量及び投与中断/延期に至った爪囲炎の発現割合は、日本人集団のWhole Study 20mg BIDでいずれも2.9%（1例）であった〔全体集団（減量：1.4%、投与中断/延期：1.7%）〕。

- ILD/肺臓炎：日本人集団での発現割合はWhole Study 20mg BIDで2.9%（1例、グループD）であった（全体集団：1.4%）。

- 眼毒性：日本人集団での発現割合はWhole Study 20mg BIDで17.1%であった（全体集団：15.0%）。

- 心毒性：日本人集団での発現割合はWhole Study 20mg BIDで2.9%（1例、グループD）であった（全体集団：10.1%）。重症度はグレード3であり、重篤な「心毒性」に該当した。当該事象は治験薬の投与中断/延期に至った。

2.5.5.10 特別な状況下の安全性

2.5.5.10.1 内因性要因・外因性要因

参照項目：2.7.4.5.1
2.7.4.5.2
2.7.2.3.1.8

BAY 2927088に対する内因性要因（年齢、性別、人種、体重、腎機能及び肝機能）及び外因性要因（地域及び喫煙状況）の影響及び用量調節に関する推奨について以下に示す（2.5.3.1.4）。

PKによる相互作用及び潜在的なDDIを防ぐための推奨される用量調節は2.5.3.1.5に要約した。

年齢

全体として、BAY 2927088の臨床試験に含まれる65歳以上の被験者の人数は、65歳未満の被験者との反応の違いを評価するのに十分ではなかった。

試験21607の部分集団解析の結果、投与中断/延期に至ったTEAEの発現割合は年齢が高くなると上昇する傾向が認められた。しかし、対照群を設定していないこと、及び部分集団の被験者数に違いがあることから結果の解釈には注意が必要である（2.5.5.2.4）。

母集団薬物動態解析の結果、年齢（範囲：18～91歳）はBAY 2927088の曝露量〔$AUC(0\text{-}24)_{ss}$〕に重大な影響を及ぼさないことが示された。曝露－反応解析の結果、安全性プロファイル（全グレードの下痢の発現割合）は65歳未満の被験者と65歳以上の被験者で同様であった。65歳以上の患者に用量調節は不要とした。

18歳未満の小児及び青年を対象としたBAY 2927088の安全性及び有効性は確立していない。

性別

部分集団解析の結果、用量調節に至ったTEAEの発現割合は男性より女性で高かった。しかし、対照群を設定していないこと、及び部分集団の被験者数に違いがあることから結果の解釈には注意が必要である（2.5.5.2.4）。

BAY 2927088の曝露量は男性と女性で同程度であった。曝露－反応解析の結果から、全グレードの下痢の発現割合に男性被験者と女性被験者で臨床的に重要な違いはなかった。

人種/地域

部分集団解析の結果、減量又は投与中断/延期に至ったTEAEの発現割合はアジア人被験者よりも非アジア人/白人被験者で高かった。しかし、対照群を設定していないこと、及び部分集団の被験者数に違いがあることから結果の解釈には注意が必要である（2.5.5.2.4）。

試験21607の被験者の大部分はアジア人又は白人であったため、母集団薬物動態解析ではアジア人と白人のみを比較したが、曝露量は同程度であった。全グレードの下痢の発現割合は曝露量の多い四分位グループでは同程度であった一方で、最も曝露量の少ない四分位グループではアジア人で低かった。

地域はBAY 2927088の曝露量に重大な影響を及ぼさなかった。全グレードの下痢の発現割合はアジア、北米、ヨーロッパ及びイスラエルの被験者間で同様であった。特にアジアの被験者に注目すると、全グレードの下痢の発現割合は、中国本土以外の被験者と比べて中国本土の被験者で低かった。また、アジア以外の被験者と比べてアジアの被験者で低かった。一方、日本の被験者での全グレードの下痢の発現割合は、日本以外の被験者よりも高かった。

体重

体重はBAY 2927088の曝露量に重大な影響を及ぼさなかった。全グレードの下痢の発現割合は体重の四分位グループ間で同様であった。

腎機能障害

軽度〔推算糸球体ろ過量（eGFR）：60～89mL/min〕又は中等度（eGFR：30～59mL/min）の腎機能障害を有する被験者での曝露量は、腎機能が正常（eGFR：90mL/min以上）な被験者での曝露量と同程度であった。重度の腎機能障害（eGFR：30mL/min 未満）を有する患者を対象としたBAY 2927088のPK試験は実施していない。

全グレードの下痢の発現割合は腎機能群間で同程度であった。

BAY 2927088の尿中排泄はわずかであり主な消失経路は糞中排泄であるため、腎機能障害はBAY 2927088のPKに影響を与えるとは考えられない。腎機能障害による用量調節は不要とした。

肝機能障害

軽度の肝機能障害（総ビリルビンが ULN の 1.5 倍以下、AST の値は問わない）を有する被験者で、BAY 2927088 の曝露に関する意味のある影響は認められなかった。全グレードの下痢の発現割合は、軽度の肝機能障害を有する被験者及び正常な肝機能を有する被験者で同程度であった。軽度の肝機能障害を有する被験者では用量調節は不要とした。

中程度（総ビリルビンが ULN の 1.5 倍超～3 倍以下、AST の値は問わない）又は重度（総ビリルビンは ULN の 3 倍超、AST の値は問わない）の肝機能障害を有する被験者を対象とした BAY 2927088 の PK 試験は実施していない。中程度及び重度の肝機能障害を有する被験者での使用は推奨しない。

喫煙歴

喫煙歴のある被験者と喫煙歴のない被験者との間に BAY 2927088 の曝露量の統計学的に有意な差は認められなかった。全グレードの下痢の発現割合は、喫煙歴のある被験者と喫煙歴のない被験者で同様であった。

2.5.5.10.2　生殖能力、妊娠及び授乳時の使用

参照項目：2.7.4.5.4

生殖能力

BAY 2927088 の生殖能力に対する影響に関するヒトでのデータは得られていない。

妊娠

妊娠中の女性に対する BAY 2927088 の使用に関するヒトでのデータは得られていない。非臨床試験（胚・胎児発生毒性試験）の結果からは、生殖発生毒性に関する十分な情報を得られていない（2.6.6.6）。HER2 又は EGFR シグナル伝達の阻害によって、動物において胚・胎児発生の障害、胎児死亡及び出生後死亡に至ることが示されている[62)]。作用機序及び動物モデルでの所見に基づき（2.6.6.9）、妊娠中の BAY 2927088 の投与は胎児に有害な作用を及ぼす可能性がある。

妊婦に対するベネフィットが胎児へのリスクを上回ると考えられる場合以外は、妊娠中の BAY 2927088 の投与は避けること。妊娠中に BAY 2927088 を投与される患者又は BAY 2927088 の投与中に妊娠した患者には、胎児に対する危険性を説明すること。

授乳

BAY 2927088 又はその代謝物のヒト母乳への移行に関するデータは得られていない。ラットでは、BAY 2927088 又はその代謝物の母乳への移行が認められている（2.6.4.5.3）。

授乳中の乳児へのリスクを否定することはできない。BAY 2927088 の投与中及び BAY 2927088 の最終投与後 1 週間は授乳を中止すること。BAY 2927088 の $t_{1/2}$ は約 5～6 時間であり（2.7.2.3.1.4）、最終投与後 1 週間という推奨期間は 5 半減期及び追加のバッファー期間に基づいている。

2.5.5.10.3 妊娠可能な女性

妊娠可能な女性又は妊娠可能な女性のパートナーを持つ男性患者には、BAY 2927088 の胎児へのリスクを説明すること。

妊娠可能な女性の妊娠状況は、BAY 2927088 の投与開始前に確認すること。妊娠可能な女性には、妊娠を避けること及び BAY 2927088 の投与中及び最終投与後 1 週間は非常に効果の高い避妊方法を使用するよう説明すること。推奨される最終投与後 1 週間の避妊期間は、5 半減期及び追加のバッファー期間に基づいている。BAY 2927088 には遺伝毒性は認められない（2.6.6.4）。

妊娠可能な女性のパートナーを持つ男性患者も、BAY 2927088 の投与中及び最終投与後 1 週間は非常に効果の高い避妊方法を使用するよう説明すること。

男性患者が妊娠中の女性と性的活動を行う場合、BAY 2927088 の投与中及び最終投与後 1 週間はコンドームを使用する必要がある。妊娠中の女性への精液移行を通じた胎児の BAY 2927088 への曝露は、胎児の発育へのリスクがあるため避ける必要がある。

2.5.5.10.4 過量投与、薬物依存、離脱症状及び薬物乱用

参照項目：2.7.4.5.5
2.7.4.5.6
2.7.4.5.7

BAY 2927088 の臨床試験で検討した最高用量は 40mg BID（1 日用量 80mg）であった。この用量で認められた DLT は、口内炎、嘔吐及び下痢であった（B003047/Table 8.3.1.3/1）。

BAY 2927088 の過量投与に対する特定の解毒剤はない。

過量投与が起こった場合、患者を注意深く観察し、徴候及び症状に応じて一般的な対症療法を検討すること。

BAY 2927088 の薬物乱用及び薬物依存に関するデータは得られていない。

2.5.5.10.5 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

BAY 2927088 が自動車運転又は機械操作の能力に影響を及ぼすというエビデンスは得られていない。

2.5.5.11 市販後データ

該当なし。現時点で BAY 2927088 が承認されている国はない。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

2.5.1.1.1 に示す。

2.5.6.1.2 現行の治療

2.5.1.1.2 に示す。

2.5.6.2 ベネフィット

本申請を支持する主要な有効性評価試験である第Ⅰ/Ⅱ相試験（試験 21607）において、BAY 2927088 は、*HER2* 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者で全身療法未治療の患者（グループ F）、*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歴がない患者（グループ D）及び同じく *HER2* 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者で抗 HER2 ADC による治療後に PD が確認された患者（グループ E）に対して、速やかで十分かつ持続的な抗腫瘍効果を示した。主要なベネフィットを以下に要約する。

HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者で全身療法未治療の患者（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、事前に規定した 95%CI の下限が閾値である 40%を超え、有望な治療であると判断された。また、2 例に CR を認めた。データカットオフ時点で大部分の被験者（72.6%）が治療を継続しており、mDOR は推定できていないが、DOR の 25 パーセンタイルは 6.9 ヵ月（95%CI: 4.1～8.7 ヵ月）で、mDOR の 95%CI の下限値は 7.1 ヵ月であった。データカットオフ時点で、9 ヵ月時点での DOR 率が 57.9%であったことは、*HER2* 遺伝子変異陽性の進行 NSCLC 患者が予後不良の疾患であることを考えると、mDOR は 9 ヵ月を超えることが示唆され、臨床上重要な意義があると考える。日本人集団の ORR は 66.7%（95%CI: 22.3～95.7%）、データカットオフ時点で 6 例中 5 例（83.3%）が治療を継続しており、mDOR は奏効例の 4 例全例が打ち切り症例であったため推定不能であったが、日本人集団で得られた結果は全体集団の結果と同様であった。現時点で一次治療における HER2 標的療法は承認されておらず、ドライバー遺伝子変異/転座陰性の NSCLC においては、標準治療としてプラチナ併用化学療法と ICI の併用が推奨されている[14]。一般的にドライバー変異陽性の NSCLC とドライバー遺伝子変異/転座陰性の NSCLC では、治療アプローチが異なる。前者において特定の標的療法を利用できない場合、予後が悪化することが知られており[63]、*HER2* 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者においてもこれが当てはまる（表 2.5.6-1 参照）。試験 21607 は、*HER2* 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者を対象にしているため、ドライバー遺伝子変異/転座陰性の NSCLC での治療成績を比較することは適切ではないと考えた。そのため、*HER2* 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者を対象にした LC-SCRUM のデータを既存療法との比較に用いた。LC-SCRUM の報告によると、一次治療の標準治療であるプラチナ製剤併用療法＋ICI の ORR は 34.7%、mPFS は 8.5 ヵ月であった[10]（表 2.5.6-1 参照）。BAY 2927088 の ORR が、一次治療のプラチナ製剤併用療法＋PD-1 阻害薬の ORR を 30%以上も上回っていることは注目すべき点であり、*HER2* 遺伝子変異陽性 NSCLC の一次治療において、BAY 2927088 が臨床的に有意義な改善を示す標的療法となる可能性があることが示唆された。データカットオフ時点で 50 例（68.5%）が打ち切りとなり、mPFS は到達していないが（95%CI: 8.4 ヵ月～推定不能）、PFS の 25 パーセンタイルは 5.7 ヵ月（95%CI: 4.2～9.6 ヵ月）であった。9 ヵ月時点での PFS 率が 63.5%であったことから、BAY 2927088 の mPFS は 9 ヵ月を超えることが示唆され、治療効果の持続性に関しても既存療法を上回る可能性が高いと考える。

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歴がない患者（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、事前に規定した 95%CI の下限が閾値である 30%を超え、有望な治療であると判断された。T-DXd と同じポピュレーションを対象にした当該集団において、BAY 2927088 の ORR の 95%CI の下限が T-DXd の点推定値（49.0%）を超えており[24]（表 2.5.6-1 参照）、BAY 2927088 は T-DXd よりも高い奏効率を示す有望な経口治療薬であることが確認された。2 例に CR を認め、mDOR は 9.2 ヵ月（95%CI: 6.3～15.0 ヵ月）であった。日本人集団の ORR は 66.7%（95%CI: 29.9～92.5%）、mDOR は 12.6 ヵ月（95%CI: 4.3 ヵ月～推定不能）であり、日本人集団で得られた結果は全体集団の結果と同様であった。BAY 2927088 は T-DXd と比べてより高い奏効率を示すだけでなく、治療効果の持続性も確認された。

HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者で抗 HER2 ADC による治療後に PD が確認された患者（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、事前に規定した 95%CI の下限が閾値である 20%を超え、有望な治療であると判断された。3 例に CR を認め、mDOR は 7.0 ヵ月（95%CI: 5.6 ヵ月～推定不能）で、治療効果の持続性も確認された。日本人集団の ORR は 50.0%（95%CI: 11.8～88.2%）、mDOR は奏効例の 3 例全例が打ち切り症例であったため推定不能であったが、日本人集団で得られた結果は全体集団の結果と同様であった。*HER2* 標的療法後の患者集団で得られた成績と直接比較可能な臨床成績は公表されていないが、化学療法歴の治療歴を有する患者集団を対象に二次あるいは三次治療で標準化学療法を実施した際の ORR は 8.3～29.9%であった（表 2.5.6-1 参照）。これらの臨床成績には二次治療又は三次治療対象の患者が登録されているものの、大部分が二次治療対象の患者であったこと、更に全例が標的療法未治療の患者のデータであったことを考慮すると、標的療法既治療例における有効性が確認された初めての薬剤として、新たな治療選択肢の拡充に寄与する可能性があり、BAY 2927088 の臨床的意義は非常に高いと考える。また今後、*HER2* 標的療法がより早期の治療ラインから使用される可能性があり、*HER2* 標的療法後の治療選択肢に対する医療ニーズが高まることが想定される。2.5.1.2.2 及び 2.5.1.2.3 に記載した *HER2* 標的治療抵抗性変異に対する BAY 2927088 の非臨床成績等も踏まえると、BAY 2927088 はこの高い医療ニーズを満たすことが期待される有望な薬剤といえる。

表 2.5.6-1 *HER2* 遺伝子変異陽性の NSCLC の治療選択肢として本邦で利用可能な医薬品の治療効果と試験 21607 の治療効果

対象	一次治療	二次治療（標的療法ナイーブ）	標的療法後
ドライバー遺伝子変異/転座陰性 NSCLC	プラチナ製剤併用療法＋ICI[64] ・ORR: 48.3% (95% CI: 43.4, 53.2) ・mDOR: 12.7M (95% CI: 1.1+, 68.3+) ・mPFS: 9.0M (95% CI: 8.1, 10.4)	化学療法[34,35,36,37,38,39,40] ・ORR: 8.3～29.9% ・mDOR: 4.6～6.4M ・mPFS: 2.9～5.2M	
HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC	プラチナ製剤併用療法＋ICI[10] ・ORR: 34.7% ・mDOR: － ・mPFS: 8.5M	T-DXd[24] ・ORR: 49.0% (95% CI: 39.0, 59.1) ・mDOR: 16.8M (95% CI: 6.4, A) ・mPFS: 9.9M (95% CI: 7.4, A)	－
試験 21607：*HER2* 遺伝子変異陽性 NSCLC	BAY 2927088 ・ORR: 67.1% (95% CI: 55.1, 77.7) ・mDOR: A (95% CI: 7.1, A) ・mPFS: A (95% CI: 8.4, A)	BAY 2927088 ・ORR: 64.2% (95% CI: 52.8, 74.6) ・mDOR: 9.2M (95% CI: 6.3, 15.0) ・mPFS: 8.3M (95% CI: 6.9, 14.7)	BAY 2927088 ・ORR: 38.2% (95% CI: 25.4, 52.3) ・mDOR: 7.0M (95% CI: 5.6, A) ・mPFS: 5.5M (95% CI: 4.3, 8.3)

M: months, A: Value cannot be estimated due to censored data.
Source: B004255/Table 8.2.1/4, Table 8.2.2/2, Table 8.2.2/13

*HER2*遺伝子変異陽性のNSCLC患者で、全身療法未治療の患者におけるTTRの中央値は1.4ヵ月（95%CI：1.3～1.4ヵ月）、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におけるTTRの中央値は1.4ヵ月（95%CI：1.3～1.4ヵ月）、抗HER2 ADCによる治療後にPDが確認された患者におけるTTRの中央値は1.3ヵ月（95%CI：1.2～1.5ヵ月）であった。TTRの中央値は初回の腫瘍評価の時期とほぼ同時期で、いずれの治療ラインにおいても、速やかな反応が得られた。

部分集団解析の結果、ベースライン時の人口統計学的特性（年齢、性別、人種）、ECOG PS、地理的地域、喫煙状況、組織型、肺切除術の有無、前治療のレジメン数やレジメン内容、ベースライン時の脳転移の有無、*HER2* TKDの変異の有無について、抗腫瘍効果に影響を及ぼす因子は認められなかった。2.5.1.2に示すとおり、BAY 2927088は*HER2* ex20ins変異だけではなく細胞外領域（G309E、S310F、S310Y及びS335C）や膜貫通型ドメインの点変異（S653C、V659E及びG660D）に対しても細胞増殖阻害作用を示している。実際、部分集団解析の結果から、エクソン20における挿入変異を含む*HER2* TKD内の変異だけでなく、*HER2* TKD外の変異に対してもBAY 2927088の奏効が確認されたことから（2.7.3.3.3.1）、BAY 2927088は*HER2*活性化変異を有するNSCLC患者に対して治療効果を示すと考えられる。

以上を要約すると、BAY 2927088は、*HER2*遺伝子変異陽性のNSCLC患者で全身療法未治療の患者、*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歴がない患者及び同じく*HER2*遺伝子変異陽性のNSCLC患者で抗HER2 ADCによる治療後にPDが確認された患者に対して、速やかで十分かつ持続的な抗腫瘍効果を示し、どの治療ラインにおいても一貫して、利用可能な既存薬と比較して、高い有効性が確認され、臨床的に意味のあるベネフィットを示した。

2.5.6.3 リスク

BAY 2927088の安全性は、試験21607の*HER2*及び/又は*EGFR*遺伝子変異陽性の進行NSCLC患者のNSCLC患者376例及び臨床薬理試験5試験の健康被験者89例を対象として評価した。なお、BAY 2927088の安全性プロファイルは、*HER2*遺伝子変異陽性NSCLC患者と*EGFR*遺伝子変異陽性NSCLC患者で異ならないと考えられたこと、*HER2*遺伝子変異陽性NSCLC患者と*EGFR*遺伝子変異陽性NSCLC患者の人口統計学的特性及びベースライン特性がおおむね類似していたことから、試験21607の安全性データの解析には*HER2*遺伝子変異陽性NSCLC患者と*EGFR*遺伝子変異陽性NSCLC患者の両方を含めた。主な安全性解析対象集団は、*HER2*遺伝子変異陽性のNSCLC患者で全身療法未治療の患者（グループF）73例、*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歴がない患者（グループD）81例、*HER2*遺伝子変異陽性のNSCLC患者で抗HER2 ADCによる治療後にPDが確認された患者（グループE）55例に加え、試験21607でBAY 2927088を20mg BIDを少なくとも1回投与された患者（Whole Study 20mg BID）287例及びBAY 2927088を少なくとも1回投与された患者（Whole Study SAF）376例で構成された。

*HER2*遺伝子変異陽性のNSCLC患者に対して、推奨用法用量であるBAY 2927088 20mg BIDの投与は忍容可能であった。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のクラス毒性と一致していた。治療中に認められた治験薬と関連のあるTEAEはほとんどの事象がグレード1又は2で可逆的であり、標準的な支持療法、治験薬の投与中断又は減量によって管理可能であった。TEAEに伴う治療中止の割合は非常に低く、治験薬と関連のあるILD/肺臓炎の発現は1例（0.3%）と、極めて少ないことが示された。治療ラインごとの患者集団（グループD、E、F）における安全性プロファイルは、BAY 2927088 20mg BIDを少なくとも1回投与された患者集団（Whole Study 20mg BID）とおおむね同様であった。

試験 21607 において、BAY 2927088 を 20mg BID で投与された患者 287 例の安全性結果を以下に要約する。因果関係を問わない主な TEAE（発現頻度 30%以上）は、下痢（88.5%）、発疹（47.4%）であった。治験薬と関連のある主な TEAE（発現頻度 30%以上）は、下痢（86.8%）、発疹（45.6%）であった。なお、下痢は止瀉薬（ロペラミド）の使用や治験薬の投与中断又は減量により管理可能で、治療中止に至った症例はなかった。日本人集団における因果関係を問わない主な TEAE（発現頻度 30%以上）は、下痢（97.1%）、爪囲炎（42.9%）、口内炎及び悪心（各 40.0%）、ざ瘡様皮膚炎、発疹及び皮膚乾燥（各 34.3%）、嘔吐（31.4%）であった。日本人集団における治験薬と関連のある主な TEAE（発現頻度 30%以上）は、下痢（97.1%）、爪囲炎（42.9%）、口内炎（37.1%）、ざ瘡様皮膚炎（34.3%）、発疹及び悪心（各 31.4%）であった。下痢、爪囲炎、口内炎、ざ瘡様皮膚炎、悪心、皮膚乾燥の発現頻度に違い（10%以上の差）が認められ、日本人集団で全体集団と比較して高かった。しかしながら、これら事象のほとんどがグレード 1 又は 2 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、治療中止に至った症例はなかった。一方で、低カリウム血症、発疹の発現頻度は、日本人集団で全体集団と比較して低かった（10%以上の差）。

因果関係を問わないグレード 3 の TEAE は 113 例（39.4%）に報告され、主な事象（発現頻度 5%以上）は、下痢（15.7%）、低カリウム血症（7.7%）であった。因果関係を問わないグレード 4 の TEAE は 9 例（3.1%）に報告された。主な事象（発現頻度 1%以上）は、低カリウム血症（4 例、1.4%）で、2 例（0.7%）が治験薬と関連ありと判断された。日本人集団における因果関係を問わないグレード 3 の TEAE は 14 例（40.0%）に報告され、主な事象（発現頻度 10%以上）は、下痢（17.1%）であった。因果関係を問わないグレード 4 の TEAE は 2 例（5.7%）に報告された。2 例の内訳は、穿孔性十二指腸潰瘍及び好中球数減少で、いずれの事象も治験薬との関連は否定された。

因果関係を問わないグレード 5 の TEAE は 23 例（8%）に認められ、14 例（4.9%）は疾患進行であった。*HER2* 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者で全身療法未治療の患者 1 例に発現したグレード 5 の TEAE（心肺停止）が治験薬と関連ありと判断されたが、それ以外の事象はいずれも治験薬と関連なしと判断された。日本人集団の患者 1 例（2.9%）で、因果関係を問わないグレード 5 の全身健康状態悪化が認められ、治験薬と関連なしと判断された。

因果関係を問わない重篤な TEAE は 92 例（32.1%）に認められた。因果関係を問わない主な重篤な TEAE（発現頻度 3%以上）は、疾患進行（4.9%）、下痢（4.2%）、嘔吐（3.1%）であった。発現頻度が 2%以上の因果関係のある重篤な TEAE は、下痢（4.2%）、嘔吐（2.4%）であった。日本人集団では、因果関係を問わない重篤な TEAE は 11 例（31.4%）に認められた。因果関係を問わない重篤な TEAE は、髄膜転移、下痢及び倦怠感（各 2 例）を除いていずれも 1 例での発現であった。下痢は 2 例とも治験薬との因果関係ありと判断された。

因果関係を問わない TEAE により治験薬の投与中止に至った患者は 9 例（3.1%）であった。日本人集団の患者 1 例（2.9%）で因果関係を問わない TEAE（髄膜転移）により治験薬の投与を中止した。髄膜転移と治験薬との関連は否定された。

日本人集団では、治験薬と関連のある TEAE として、消化管毒性や皮膚毒性の発現頻度が高かったことを除き、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なかった。この差異は日本人患者数が限られていることが原因である可能性がある。日本人集団での新たなリスクは特定されなかった。

以上の結果より、*HER2* 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者における BAY 2927088 20mg BID 投与時の安全性プロファイルは全般的に良好であると判断した。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

*HER2*遺伝子変異陽性の進行NSCLCは、予後不良であり、生命を脅かす重篤な疾患である。*HER2*遺伝子変異陽性NSCLCの一次治療における標的療法は存在せず、プラチナ製剤併用療法＋ICIが標準治療として使用されているが、ORRは二次治療の標的療法として承認されているT-DXdのORRにも届いていない。プラチナ製剤併用療法＋ICIの一次治療後には、T-DXdを利用できるが、ILDや化学療法に特徴的な骨髄抑制も認められていることから、より良好な安全性プロファイルを有する治療選択肢が求められている。T-DXd後の治療選択肢は限られており、後治療としてエビデンスが確立されたHER2標的療法はない。標準治療と考えられる化学療法のORRは8.3～29.9%と限定的である一方で、一般的に細胞障害性抗癌療法は副作用として発熱性好中球減少症等の骨髄抑制を引き起こし、その重症度が高いため、患者にとって大きな負担となる。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。

試験21607において、BAY 2927088は、*HER2*遺伝子変異陽性のNSCLC患者で全身療法未治療の患者、*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歴がない患者及び同じく*HER2*遺伝子変異陽性のNSCLC患者で抗HER2 ADCによる治療後にPDが確認された患者に対して、速やかで十分かつ持続的な抗腫瘍効果という臨床的に意味のあるベネフィットを示した。希少サブタイプである*HER2*遺伝子変異陽性のNSCLC患者に対して、BAY 2927088はどの治療ラインにおいても一貫して、利用可能な既存薬と比較して、高い奏効率を示した。更に一次治療においては、既存薬と比較して、抗腫瘍効果がより長期間持続することも確認された。

全般的に、BAY 297088 20mg BIDで認められた副作用は、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。TEAEに伴う治療中止の割合は非常に低く、治験薬と関連のあるILD/肺臓炎及びT-DXdや化学療法に特徴的な骨髄抑制も極めて少ないことが示された。

以上より、*HER2*遺伝子変異陽性のNSCLC患者に対し、経口投与可能なBAY 2927088の期待されるベネフィットはリスクを上回り、治療ラインを問わず*HER2*遺伝子変異陽性のNSCLC患者に対する新たな治療選択肢として重要な薬剤になると考えらえる。

2.5.7 参考文献

1) Sung H et al., CA Cancer J Clin 2021:71:209-249

2) 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）
<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001231386.pdf>（Accessed 2024 Dec 06）

3) 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）
<https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html>（Accessed 2024 Dec 06）

4) 日本臨床腫瘍学会、新臨床腫瘍学 改訂第6版 2021:373-390

5) Ettinger DS et al., J Natl Compr Canc Netw 2013:11:645-53;quiz 653

6) Ozkaya S et al., Exp Ther Med 2012:4:1035-1038

7) Huang CY et al., J Thorac Dis 2018:10:2070-2078

8) Kaira K et al., Lung Cancer 2010:67:120-123

9) 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」
<https://ganjoho.jp/public/qa_links/report/hosp_c/hosp_c_registry.html>（Accessed 2024 Dec 06）

10) Kato Y et al., J Clin Oncol 2024:42:suppl 16:abstr 8629

11) Tan AC et al., J Clin Oncol 2022:40:611-625

12) Tan AC et al., JCO Precis Oncol 2022:6:e2200278

13) Remon J et al., Cancer Treat Rev 2020:90:102105

14) 日本肺癌学会、肺癌診療ガイドライン：2024年版
<https://www.haigan.gr.jp/publication/guideline/examination/2024/index.html>
(Accessed 2024 Dec 06)

15) Robichaux JP et al., Cancer Cell 2019:36:444-457

16) Perera SA et al., Proc Natl Acad Sci U S A 2009:106:474-479

17) Greulich H et al., Proc Natl Acad Sci U S A 2012:109:14476-14481

18) Bai X et al., Cell Discov 2023:9:18

19) Kris MG et al., JAMA 2014:311:1998-2006

20) Mazières J et al., J Clin Oncol 2013:31:1997-2003

21) NCCN guideline version 11.2024

22) Ramalingam SS et al., N Engl J Med 2020:382:41-50

23) Gandhi L et al., N Engl J Med 2018:378:2078-2092

24) Goto K et al., J Clin Oncol 2023:41:4852-4863

25) Soria JC et al., N Engl J Med 2018:378:113-125

26) Mok TS et al., N Engl J Med 2017:376:629-640

27) Hida T et al., Lancet 2017:390:29-39

28) Wu YL et al., J Clin Oncol 2018:36:1405-1411
29) Planchard D et al., J Thorac Oncol 2022:17:103-115
30) Drilon A et al., N Engl J Med 2020:383:813-824
31) Drilon A et al., JCO Precis Oncol 2022:6:e2100418
32) Powell CA et al., ESMO Open 2022:7:100554
33) Baba T et al., Int J Clin Oncol 2023:28:1585-1596
34) Mukohara T et al., Cancer Chemother Pharmacol 2001:48:356-360
35) 工藤 翔二 他、 癌と化学療法 1994:21:2617-2623
36) 大熨 泰亮 他、 癌と化学療法 1995:22:59-65
37) Yoh K et al., Lung Cancer 2016:99:186-193
38) Hanna N et al., J Clin Oncol 2004:22:1589-1597
39) Nokihara H et al., Ann Oncol 2017:28:2698-2706
40) Yoneshima Y et al., J Thorac Oncol 2021:16:1523-1532
41) 第一三共株式会社、エンハーツ初回承認時審査報告書
42) Hunter FW et al., Br J Cancer 2020:122:603-612
43) Mosele F et al., Nat Med 2023:29:2110-2120
44) Zagozdzon R et al., Drug Discov Today 2011:16:810-816
45) Cappuzzo F et al., J Thorac Oncol 2012:7:520-527
46) Gupta A et al., Cell Rep Med 2024:5:101792
47) Nilsson MB et al., Cancer Res 2024:84:5857
48) Yu Y et al., Cancer Treat Rev 2023:114:102520
49) Wang H et al., Cancer Sci 2017:108:1458-1468
50) Rios-Luci C et al., Cancer Res 2017:77:4639-4651
51) Kumar S et al., Int J Mol Sci 2023:24:8717
52) Wilding B et al., Cancer Discov 2025:15:119-138
53) Loong HHF et al., Annal Oncol 2023:34:S761-S762
54) Blumenthal GM et al., J Clin Oncol 2015:33:1008-1014
55) Eisenhauer EA et al., Eur J Cancer 2009:45:228-247
56) Hong L et al., NPJ Precis Oncol 2024:8(1):217
57) Waliany S et al., Cancer Med 2024:13(24):e70272
58) Shah RR et al., 2019:42:181-198
59) Copeland-Halperin RS et al., Curr Opin Cardiol 2019;34:451-458
60) Kruse ML et al., Oncol Ther 2022:10:279-289

61) Liu J et al., Heliyon 2024:10:e27531

62) Wieduwilt MJ et al., Cell Mol Life Sci 2008:65:1566-1584

63) Kris MG et al., JAMA 2014:311:1998-2006

64) Garassino MC et al., J Clin Oncol 2023:41:1992-1998