2.7.3　臨床的有効性の目次

略語一覧 3
用語の定義一覧 5
2.7.3.1　背景及び概観 6
2.7.3.1.1　有効性を検討した臨床試験の概要 6
2.7.3.1.2　有効性評価項目 8
2.7.3.1.2.1　有効性を支持する特定の集団 8
2.7.3.1.2.2　グループD、グループE及びグループFの有効性評価項目 9
2.7.3.1.2.3　有効性を評価した解析対象集団 10
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 10
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 13
2.7.3.3.1　試験対象集団 14
2.7.3.3.1.1　主な選択/除外基準 14
2.7.3.3.1.2　被験者の内訳 15
2.7.3.3.1.3　人口統計学的特性 16
2.7.3.3.1.4　ベースラインの疾患特性 17
2.7.3.3.1.5　病歴 19
2.7.3.3.1.6　抗がん療法の治療歴 19
2.7.3.3.1.7　治験薬の曝露 20
2.7.3.3.2　有効性の結果 21
2.7.3.3.2.1　主要評価項目 23
2.7.3.3.2.2　副次評価項目 27
2.7.3.3.2.3　事前に規定したその他の有効性評価項目 46
2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較 47
2.7.3.3.3.1　BICR評価によるORRの部分集団解析 47
2.7.3.3.3.2　BICR評価によるDORの部分集団解析 50
2.7.3.3.3.3　*HER2*遺伝子変異の種類別の有効性結果 52
2.7.3.3.3.4　日本人集団における成績 61
2.7.3.3.4　有効性の結論 66
2.7.3.3.5　BAY 2927088に対するコンパニオン診断薬及び*HER2*変異の検出 67
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 68
2.7.3.4.1　用法・用量の選択 68
2.7.3.4.2　曝露と有効性の関係 69

2.7.3.5　効果の持続、耐薬性..... 70
参考文献一覧 71

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
BICR	Blinded independent central review	盲検下独立中央判定
BID	Bis in die	1日2回
BOR	Best overall response	最良総合効果
BTR	Best tumor response	最良腫瘍縮小効果
CDx	Companion diagnostics	コンパニオン診断
CI	Confidence interval	信頼区間
CR	Complete response	完全奏効
DCR	Disease control rate	病勢コントロール率
DE/BF	Dose escalation/Back fill	用量漸増及び/又はバックフィル
DOR	Duration of response	奏効期間
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	Epidermal growth factor receptor	上皮成長因子受容体
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FiH	First-in-human	ヒト初回投与
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2	ヒト上皮成長因子受容体2
IC_{50}	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
INN	International nonpropriatary names	国際一般名
JAN	Japanese accepted names	日本医薬品一般的名称
MAD	Maximum administered dose	最大用量
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
ODxET	Oncomine Dx Express Test	―
ODxTT	Oncomine Dx Target Test multi CDx system	オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム

略語	英語名称	日本語名称
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	進行
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
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	Quaque die	1日1回
RDE	Recommended dose(s) for Expansion	用量拡大パートの推奨用量
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
SD	Stable disease	安定
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
TTR	Time to response	奏効までの期間
T-DXd	Trastuzumab deruxtecan	トラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）

用語の定義一覧

用語	定義
用量レベル	用量漸増及び/又は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抗体薬物複合体による治療後に病勢進行が確認され、BAY 2927088を20mg BIDで投与された被験者（55例）
グループF（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）。

2.7.3　臨床的有効性

2.7.3.1　背景及び概観

2.7.3.1.1　有効性を検討した臨床試験の概要

参照項目：2.7.6.6
2.7.6.7
5.3.5.2.1 B003047
5.3.5.2.5 B004255

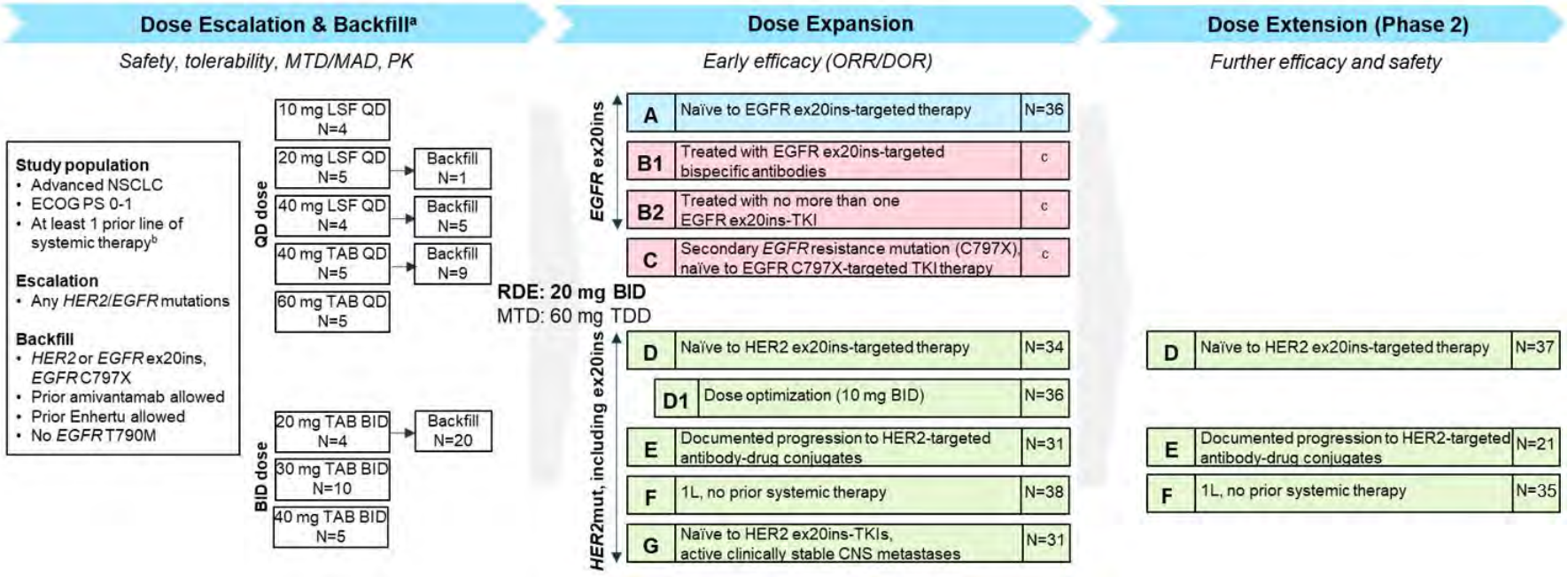
ヒト上皮成長因子受容体2（*HER2*）遺伝子変異陽性の進行非小細胞肺癌（NSCLC）患者に対するセバベルチニブ〔sevabertinib（INN）、セバベルチニブ水和物（JAN）、以下 BAY 2927088〕の臨床的有効性を、非無作為化、非盲検、単群、多施設共同、第 I/Ⅱ相、ヒト初回投与（FiH）試験である試験 21607 の結果に基づいて示す。

試験 21607 は、用量漸増、バックフィル、用量拡大及び投与拡張パートから成り、投与拡張パートが第Ⅱ相に相当するパートであった（図 2.7.3.1-1）。本申請のデータベースカットオフ時点（2025 年 3 月 28 日）では、すべてのパートで組入れを完了していた。

投与拡張パートの主要目的は BAY 2927088 の有効性を評価することであり、主要評価項目は盲検下独立中央判定（BICR）評価による固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（RECIST）v1.1 に基づく客観的奏効率（ORR）とした。データベースカットオフ時点（2025 年 3 月 28 日）は、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、2.7.3.1.2.1 を参照のこと）の最終被験者が 12 週間以上追跡調査を実施した時点に基づいている。主要解析対象集団において、治験薬の投与開始から 36 週間は 6 週間ごとに腫瘍評価が行われたため、この 12 週間の追跡調査期間中に、少なくとも 2 回の腫瘍評価が実施された。

本試験のデザイン及び主要な結果の概要は、2.7.3.2、2.7.3.3、2.7.6.6、2.7.6.7、5.3.5.2.1　B003047 及び 5.3.5.2.5　B004255 に示す。

図 2.7.3.1-1 試験 21607 の試験デザイン及びデータベースカットオフ時点での進行状況



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; PK=Pharmacokinetics; PS=Performance status; QD=Once daily; 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 QD with minimum. 3 DLT evaluable participants/dose level; Backfill: maximum 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

現在、*HER2*遺伝子変異陽性のNSCLC患者を対象に、一次治療としてのBAY 2927088の臨床的ベネフィットを検証する第III相試験（試験22615）が進行中である。試験22615では、無増悪生存期間（PFS）を主要評価項目とし、全生存期間（OS）を重要な副次評価項目とした。また、*HER2*活性化変異を有する転移性又は切除不能固形がん患者を対象に、BAY 2927088を経口投与したときの有効性及び安全性を評価する、第Ⅱ相非盲検バスケット試験（試験22752）が進行中である。本申請ではこれらの試験の結果は示していない。

2.7.3.1.2　有効性評価項目

参照項目：5.3.5.2.1 B003047
5.3.5.2.5 B004255

2.7.3.1.2.1　有効性を支持する特定の集団

本概要では、*HER2*遺伝子変異（ex20ins変異を含む）陽性の進行NSCLC患者を対象に進行中の試験21607の有効性の結果を、以下のグループを用いて示した。

- グループD：*HER2*遺伝子変異陽性のNSCLC患者で、全身抗がん療法歴はあるが*HER2*遺伝子変異に対する標的療法は未治療で、BAY 2927088を20mg 1日2回（BID）で投与された被験者（81例）
- グループE：*HER2*遺伝子変異陽性のNSCLC患者で、抗HER2抗体薬物複合体（ADC）による治療後に病勢進行が確認され、BAY 2927088を20mg BIDで投与された被験者（55例）
- グループF：*HER2*遺伝子変異陽性のNSCLC患者で、局所進行又は転移性がんに対する全身抗がん療法歴がなく、BAY 2927088を20mg BIDで投与された被験者（73例）

有効性の主要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の被験者数は以下のように設定した。

- グループD：主要解析において、ORRの閾値を30%と設定し、これを満たす場合は有望な治療であると判断することとした。この解析において、真のORRが50%以上であると仮定したとき、約70例の被験者を組み入れ、少なくとも30例の奏効例を確認できれば、90.6%の検出力で、ORRの95%信頼区間（CI）の下限が30%を含むと推定された。
- グループE：主要解析において、ORRの閾値を20%と設定し、これを満たす場合は有望な治療であると判断することとした。この解析において、真のORRが40%以上であると仮定したとき、約51例の被験者を組み入れ、少なくとも17例の奏効例を確認できれば、86.8%の検出力で、ORRの95%CIの下限が20%を含むと推定された。
- グループF：主要解析において、ORRの閾値を40%と設定し、これを満たす場合は有望な治療であると判断することとした。この解析において、真のORRが60%以上であると仮定したとき、約72例の被験者を組み入れ、少なくとも38例の奏効例を確認できれば、91.4%の検出力で、ORRの95%CIの下限が40%を含むと推定された。

なお、閾値及び期待奏効率の設定にあたり、グループD及びグループEについては、*HER2*遺伝子変異陽性NSCLCの二次治療以降の治療選択肢におけるORRが8.3～29.9%と報告されていることを考慮した[1, 2, 3, 4, 5, 6]。これらのベンチマークORRから10～20%の改善を期待し、グループDの期待奏効率を50%、閾値を30%、グループEの期待奏効率を40%、閾値を20%として設定した。一方で、グループFについては、*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、ドライバー遺伝子変異／転座陰性NSCLCの治療であるプラチナ製剤併用療法±プログラム細胞死（リガンド）1〔PD(L)1〕阻害薬の治療を行うことが推奨されている[7, 8, 9]。グループFの期待奏効率を60%、閾値を40%として設定したが、これは*HER2*遺伝子変異陽性NSCLC

の一次治療におけるプラチナ製剤併用療法の ORR が 36%、PFS の中央値が 5.1 ヵ月と報告されていたことに基づき設定した[10]。最近の文献では、一次治療において PD（L）1 阻害薬をプラチナ製剤併用療法と併用した際の ORR が 34～37%、PFS の中央値は 7.1～8.5 ヵ月と報告されており[11, 12]、これらの文献報告を考慮すると、グループ F の期待奏効率及び閾値は、当時の知見に基づく妥当な設定であったと考える。

グループ D 及びグループ E には、用量漸増及び/又はバックフィル（DE/BF）、用量拡大並びに投与拡張パートで 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。DE/BF パート及び他のグループの有効性の結果は、B003047/Section 5.1 を参照のこと。

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（表 2.7.3.3-7）、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）

2.7.3.1.2.2 グループ D、グループ E 及びグループ F の有効性評価項目

有効性の解析では、RECIST v1.1[13]に基づく奏効を、治験薬の投与開始から 36 週間は 6 週間ごとに（±7 日）、その後は 9 週間ごとに（±7 日）評価した。奏効の評価は腫瘍の画像を用いて BICR で判定した〔治験実施計画書改訂[redacted]第[redacted]版 Section 8.1（B003047/Section 10.1.1）〕。さらに、治験責任（分担）医師による奏効の評価も実施した。

主要評価項目

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 ORR であった。ORR は、最良総合効果（BOR）として完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）を達成した被験者の割合として定義した。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

主要評価項目の結果を支持するため、以下の有効性の副次評価項目を設定した。

- 治験責任（分担）医師評価による RECIST v1.1 に基づく ORR
- BICR 評価及び治験責任（分担）医師評価による RECIST v1.1 に基づく病勢コントロール率（DCR）：BOR が、CR、PR 又は治験薬の初回投与日から 12 週間以上安定（SD）であった被験者の割合と定義した。
- BICR 評価及び治験責任（分担）医師評価による RECIST v1.1 に基づく奏効期間（DOR）：最初に PR 又は CR が観察されてから、RECIST v1.1 に基づく進行（PD）又は原因を問わない死亡（PD が確認される前に死亡した場合）までの期間と定義した。
- BICR 評価及び治験責任（分担）医師評価による RECIST v1.1 に基づく PFS：治験薬の初回投与日から最初に確認された PD（画像診断に基づく腫瘍評価）又は原因を問わない死亡（PD が確認される前に死亡した場合）までの期間と定義した。
- OS：治験薬の初回投与日から原因を問わない死亡までの期間と定義した。

その他の事前に規定した評価項目

その他の事前に規定した有効性の評価項目は、BICR 評価及び治験責任（分担）医師評価による奏効までの期間（TTR）とした。

- TTR は、治験薬の初回投与日から最初に CR 又は PR が観察されるまでの期間と定義した。TTR の解析対象は、確定された CR 又は PR を達成した被験者のみとした。

すべての有効性評価項目の詳細は、B003047/Section 2、統計解析計画書（SAP）第[redacted]版並びに SAP 補遺第[redacted]版 Section 4.2、4.3 及び 4.4（B004255/Section 10.1.9 及び B003047/Section 10.1.9）を参照のこと。

2.7.3.1.2.3　有効性を評価した解析対象集団

グループ D、グループ E 及びグループ F における有効性の解析には、最大の解析対象集団（FAS）を用いた。FAS には治験薬を 20mg BID で 1 回以上投与されたすべての被験者を含めた（B004255/Table 8.1.1/10）。

- グループ D（FAS）：81 例
- グループ E（FAS）：55 例
- グループ F（FAS）：73 例

さらに、ORR の感度分析を有効性解析対象集団（EFS）で実施した。EFS には、治験薬を 20mg BID で 1 回以上投与され、ベースラインで測定可能病変を有した被験者のうち、ベースライン後に有効性評価を 1 回以上実施された、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）を含めた。

- グループ D（EFS）：80 例
- グループ E（EFS）：54 例
- グループ F（EFS）：73 例

なお、2.7.3.3.1 に示す人口統計学的特性及びベースライン特性並びに治験薬の曝露は安全性解析対象集団（SAF）を用いて示した。SAF の被験者は FAS と同一であった。

詳細は B004255/Section 4.3 及び SAP 第[redacted]版 Section 3（B004255/Section 10.1.9）を参照のこと。

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

申請予定の適応症を支持する有効性は、試験 21607 の結果のみに基づいて評価した。

試験 21607

参照項目：2.7.6.7
5.3.5.2.5 B004255

特に断らない限り、以降は 2025 年 3 月 28 日のデータベースカットオフ時点のデータに基づく成績を示す。

試験デザイン及び実施状況

試験 21607 は、*HER2*/上皮成長因子受容体（*EGFR*）遺伝子変異陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 患者を対象に BAY 2927088 を評価した、非無作為化、非盲検、単群、第 I/Ⅱ相 FiH 試験であった（2.7.3.1.1）。2021 年 10 月 ■ 日に被験者の組入れを開始し、日本を含む 15 ヵ国/地域で進行中である（B004255/Table 8.1.1/2）。

本試験は、用量漸増、バックフィル、用量拡大及び投与拡張パートで構成された。

- 用量漸増パートの主要目的は、BAY 2927088 の安全性、忍容性及び薬物動態（PK）を評価し、最大耐用量（MTD）又は最大用量（MAD）を決定することであった。BAY 2927088 は、液剤 10、20、40mg を 1 日 1 回（QD）、錠剤 40、60mg を QD、又は錠剤 20、30、40mg を BID で投与した。
- バックフィルパートの主要目的は、予測又は確立された有効用量での安全性及び抗腫瘍活性を評価し、用量拡大パートの推奨用量（RDE）を決定することであった。BAY 2927088 は、液剤 20、40mg を QD、錠剤 40mg を QD、又は錠剤 20mg を BID で投与した。
- 用量拡大パートの主要目的は、DE/BF パートで決定した RDE（錠剤 20mg を BID で投与）での BAY 2927088 の安全性、忍容性及び PK を評価することであった（2.7.3.4）。用量拡大パートでは、特定のグループに振り分けた被験者（グループ A～G）において BAY 2927088 の予備的な抗腫瘍活性を評価し、第Ⅱ相試験の推奨用量（RP2D）を決定することも目的とした。
- 投与拡張パートは、BAY 2927088 の RP2D（20mg BID）投与の有効性及び安全性を評価した第Ⅱ相パートである。用量拡大及び投与拡張パートで定義したグループの詳細は、B003047/Table 4-2 を参照のこと。

BAY 2927088 は、21 日を 1 サイクルとして連日経口投与し、サイクル間の休薬はなかった。BAY 2927088 の投与は、治験責任（分担）医師評価による RECIST v1.1 に基づく PD、許容できない毒性の発現、又はその他の投与中止基準に該当するまで継続した〔治験実施計画書改訂 ■ 第■.■版 Section 4.1.5（B003047/Section 10.1.1）〕。

データベースカットオフ時点（2025 年 3 月 28 日）で、376 例が治験薬の投与を開始していた。この 376 例には、DE/BF パートの 8 つのいずれかの用量レベルで BAY 2927088 を 1 回以上投与された被験者、並びに用量拡大及び投与拡張パートで BAY 2927088 を投与された被験者が含まれた。

本概要では、本申請の主要な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 の結果を示す（2.7.3.1.2.1）。これらのグループには、BAY 2927088 を 20mg BID で投与され、グループ D、グループ E 及びグループ F の適格基準を満たす DE/BF（グループ F は除く）、用量拡大及び投与拡張パートの被験者が含まれた（表 2.7.3.3-1）。データベースカットオフ時点で、グループ D には 81 例、グループ E には 55 例、グループ F には 73 例の被験者が含まれた。

治験薬の投与期間（投与中断及び延期を含み、ウォッシュアウトを除く）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 ヵ月であった。これらの被験者集団及び治験薬の曝露に関する詳細は 2.7.3.3.1 を参照のこと。

有効性の結果

主要な有効性評価項目

主要評価項目は BICR 評価による RECIST v1.1 に基づく ORR（確定された CR＋PR）であり、副次評価項目は確定された CR 又は PR を達成した被験者における BICR 評価による RECIST v1.1 に基づく DOR であった。結果の要約を以下に示す。

グループD（81例）

- 追跡調査期間の中央値は12.2ヵ月であり、範囲は1～30ヵ月であった（表 2.7.3.3-7）。
- FAS（81例）においてBICR評価による確定されたORRは64.2%（95%CI:52.8～74.6%）であり、奏効例の内訳はCRが2例（2.5%）、PRが50例（61.7%）であった（B004255/Table 8.2.1/4）。
- FASの奏効例52例においてKaplan-Meier法を用いて推定したBICR評価によるDORの中央値は9.2ヵ月（95%CI:6.3～15.0ヵ月）であり、範囲は1.3～25.7ヵ月（打ち切り値を含む）であった（B004255/Table 8.2.2/2）。DORの25パーセンタイルは、5.2ヵ月（95%CI：3.9～6.8ヵ月）であった。奏効例のうち24例（46.2%）が打ち切りとなり、このうち19例（79.2%）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（B004255/Table 8.2.2/9）。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6.5ヵ月であった（B004255/Table 8.2.2/5）。奏効例のうち被験者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）。
- 試験パート別のDORの結果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Kaplan-Meier法を用いて推定したBICR評価によるDORの中央値は9.2ヵ月（範囲：2.6～25.7ヵ月、打ち切り値を含む）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ヵ月であった。打ち切り割合は36.0%であった（B004255/Table 8.2.2/3、Table 8.2.2/6）。
    - 投与拡張パート（37例）：奏効例27例におけるKaplan-Meier法を用いて推定したBICR評価によるDORの中央値は8.8ヵ月（範囲：1.3～11.0ヵ月、打ち切り値を含む）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ヵ月であった。打ち切り割合は55.6%であった（B004255/Table 8.2.2/4、Table 8.2.2/7）。
- 画像診断による奏効例52例のうち、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%（95%CI：37.8～67.9%）であった。12ヵ月以上持続している被験者は44.0%（95%CI：27.2～60.8%）であった。

グループE（55例）

- 追跡調査期間の中央値は10.7ヵ月であり、範囲は2～20ヵ月であった。
- FAS（55例）においてBICR評価によるORRは38.2%（95%CI:25.4～52.3%）であり、奏効例の内訳はCRが3例（5.5%）、PRが18例（32.7%）であった。
- FASの奏効例21例においてKaplan-Meier法を用いて推定したBICR評価によるDORの中央値は7.0ヵ月（95%CI:5.6ヵ月～推定不能）であり、範囲は1.0～17.2ヵ月（打ち切り値を含む）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8例（72.7%）は最終腫瘍評価時点まで画像診断によるPD又は死亡に該当しなかった。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ヵ月であった。奏効例のうち被験者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。
- 試験パート別のDORの結果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Kaplan-Meier法を用いて推定したBICR評価によるDORの中央値は16.4ヵ月（範囲：1.0～17.2ヵ月、打ち切り値を含む）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ヵ月であった。打ち切り割合は58.3%であった。

- 投与拡張パート（21 例）：奏効例 9 例における Kaplan-Meier 法を用いて推定した BICR 評価による DOR の中央値は 6.7 ヵ月（範囲：2.7～9.1 ヵ月、打ち切り値を含む）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 ヵ月であった。打ち切り割合は 44.4%であった。

- 画像診断による奏効例 21 例のうち、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%（95%CI：55.2～96.6%）であり、12 ヵ月以上持続している被験者は 42.2%（95%CI：17.2～67.2%）であった。

グループ F（73 例）

- 追跡調査期間の中央値は 7.6 ヵ月であり、範囲は 0～13 ヵ月であった。
- FAS（73 例）において BICR 評価による ORR は 67.1%（95%CI:55.1～77.7%）であり、奏効例の内訳は CR が 2 例（2.7%）、PR が 47 例（64.4%）であった。
- FAS の奏効例 49 例において Kaplan-Meier 法を用いて推定した BICR 評価による DOR の中央値は未到達であり、範囲は 1.3～9.3 ヵ月（打ち切り値を含む）であった。奏効例のうち、37 例（75.5%）が打ち切りとなり、この全例が最終腫瘍評価時点まで画像診断による PD 又は死亡に該当しなかった。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 ヵ月であった。奏効例のうち被験者 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。
- 試験パート別の DOR の結果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 Kaplan-Meier 法を用いて推定した BICR 評価による DOR の中央値は未到達（範囲：1.5～9.3 ヵ月、打ち切り値を含む）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 ヵ月であった。打ち切り割合は 64.5%であった。
  - 投与拡張パート（35 例）：奏効例 18 例における Kaplan-Meier 法を用いて推定した BICR 評価による DOR の中央値は未到達（範囲：1.3～5.6 ヵ月、打ち切り値を含む）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 ヵ月であった。打ち切り割合は 94.4%であった。
- 画像診断による奏効例 49 例のうち、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%（95%CI：38.4～77.3%）であった。

有効性のその他の副次評価項目の結果の詳細は 2.7.3.3.2、用量選択及び曝露と有効性の関係は 2.7.3.4.1 及び 2.7.3.4.2 を参照のこと。

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

参照項目：2.7.6.6
5.3.5.2.1 B003047
2.7.6.7
5.3.5.2.5 B004255
5.3.5.2.8 21607-Post-Hoc_2025-03

2.7.3.1.2.1 のとおり、本概要では、本申請に関連する有効性の主要な解析対象集団である試験 21607 のグループ D、グループ E 及びグループ F の結果を示す。

BAY 2927088 のその他の臨床試験は進行中であり、試験間の比較は実施していない。

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 主な選択/除外基準

有効性の解析に含めた被験者（グループ D、グループ E 及びグループ F）の主要な適格基準の概要を表 2.7.3.3-1 に示す。すべての選択基準及び除外基準は、治験実施計画書改訂[redacted]第[redacted]版 Section 5（B003047/Section 10.1.1）を参照のこと。

表 2.7.3.3-1 試験 21607 の主な選択基準及び除外基準

主な選択基準	
試験集団（治験実施計画書の定義）	・ スクリーニング時点で根治不能の局所進行、再発又は転移性 NSCLC（小細胞型又は混合型は除く）である患者。 ・ RECIST v1.1 に基づく測定可能病変を有する患者。 ・ *EGFR*/*HER2* 遺伝子活性化変異が確認されている患者。
組織診/細胞診	・ 組織診又は細胞診で確定された局所進行性 NSCLC 患者。
性別及び年齢	・ 18 歳以上の男女。
前治療/併用治療	・ 進行がんに対する 1 ライン以上の全身抗がん療法後に病勢進行が確認されている患者（グループ F は除く）。用量拡大及び投与拡張パートではその他の特有の基準を満たす患者。
ECOG PS	・ 0 又は 1 の患者。
臓器の機能	・ 骨髄、腎臓、肝臓、凝固系、心機能が十分である患者。
用量拡大及び投与拡張パートにおけるグループ D、グループ E 及びグループ F [a]	・ グループ D：*HER2* 遺伝子変異（ex20ins を含む）陽性であり、*HER2* ex20ins 標的療法歴（poziotinib、T-DXd など）がない NSCLC 患者。*HER2* ex20ins 標的療法を受けた期間が 2 ヵ月以下かつ病勢進行以外の理由で治療を中止した患者は適格とした。 ・ グループ E：*HER2* 遺伝子変異（ex20ins を含む）陽性であり、HER2 を標的とする ADC 療法（T-DXd など）後に病勢進行が確認された NSCLC 患者。*HER2* ex20ins 標的 TKI 療法（poziotinib など）による治療歴のある被験者は、*HER2* ex20ins 標的 TKI 療法を受けた期間が 2 ヵ月以下かつ病勢進行以外の理由で治療を中止した場合を除き、除外した。 ・ グループ F：*HER2* 遺伝子変異（ex20ins を含む）陽性であり、局所進行又は転移性がんに対する全身抗がん療法の治療歴がない NSCLC 患者。ただし、ステージ I からステージ III に対するアジュバント若しくはネオアジュバント療法歴、又は局所進行がんに対する化学療法＋放射線療法併用療法歴については、BAY 2927088 の初回投与から 12 ヵ月以上前に完了している場合は可とした。
主な除外基準	
試験集団（バックフィル、用量拡大、投与拡張パート）	・ *EGFR* T790M 変異が過去に確認されている、又は現存する患者。
脳転移	・ 原発性脳腫瘍若しくは髄膜の腫瘍の既往（症候性又は無症候性）又は症候性の CNS 転移若しくは局所治療（放射線療法、手術など）を要する CNS 転移がある患者。

前治療	・ 治験薬の初回投与前 8 日以内又は終末相消失半減期の 5 倍以内（いずれか短い方）に EGFR 標的 TKI 療法を受けた患者。 ・ 治験薬の初回投与前 14 日以内に全身抗がん療法（上記の EGFR 標的 TKI を除く）を受けた患者。 ・ 治験薬の初回投与前 14 日以内に放射線療法、定位放射線治療及び緩和照射を受けた患者。 ・ 治験薬の初回投与前 28 日以内に免疫療法を受けた患者。 ・ BAY 2927088 の投与歴がある患者。 ・ 治験薬の初回投与前 14 日以内に強力な CYP3A4 阻害薬又は誘導薬を使用している患者。
心疾患の既往	・ NYHA 心機能分類のクラスⅡを超えるうっ血性心不全、治療を要する重篤な不整脈（心室性不整脈、心房細動など）、臨床的に重要な調律、伝導、形態又は安静時心電図（完全左脚ブロック、第三度心ブロック、第二度心ブロック、PR 間隔が 250msec 超など）の異常の既往がある患者。 ・ コントロール不良の動脈性高血圧がある患者。
その他の病歴	・ ILD、薬剤誘発性 ILD、又は放射線肺臓炎の病歴若しくはグレードを問わない肺臓炎/ILD がある患者。ただし、限局性でステロイド投与を要さない、無症候性かつ画像上の回復を認める、放射線肺臓炎の病歴を有する患者は除く。 ・ HIV、活動性の B 型肝炎又は C 型肝炎を有する患者。 ・ 難治性の悪心若しくは嘔吐、慢性の消化器疾患、又は吸収不良症候群を有する患者。 ・ コントロール不良の合併症がある患者。 ・ 活動性の出血性疾患がある患者。

CNS：中枢神経系、ECOG：米国東部腫瘍臨床試験グループ、EGFR：上皮成長因子受容体、HER2：ヒト上皮成長因子受容体 2、HIV：ヒト免疫不全ウイルス、ILD：間質性肺疾患、NSCLC：非小細胞肺癌、NYHA：ニューヨーク心臓協会、PS：パフォーマンスステータス、RECIST：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン、T-DXd：トラスツズマブデルクステカン、TKI：チロシンキナーゼ阻害剤
a: グループ D、グループ E 及びグループ F（有効性解析対象集団）特有の基準。用量拡大及び投与拡張パートのその他の適格基準は治験実施計画書改訂 [redacted] 第 [redacted] 版 Section 5（B003047/Section 10.1.1）を参照のこと。

なお、試験 21607 では、各地域のローカル *HER2* 変異検査及び HER2 活性化状態の評価に基づいて患者が組み入れられた。組み入れ対象となる *HER2* 変異バリアントを事前規定しておらず、代わりに治験責任医師がプロトコールの適格性基準の一環として活性化状態を評価した。治験責任医師は、通常、発癌に寄与し *HER2* 経路を活性化することが知られている変異バリアントを考慮し、公表論文並びに ClinVar や COSMIC 等の公共データベースを参照し、判定に当たっている。非小細胞肺がんにおける *HER2* 活性化変異は、HER2 タンパク質のホモダイマーや他の HER ファミリータンパク質とヘテロダイマーの形成を誘導し、細胞内シグナルの活性化及びがん化（細胞増殖、生存、浸潤、転移等）に関わっている。同変異は、HER2 タンパク質の主要な領域（チロシンキナーゼ領域、細胞外領域、膜貫通領域）で報告されており、ex20ins 変異及び点変異を含む複数の *HER2* 変異バリアントが存在する。*HER2* 遺伝子変異を導入した細胞増殖アッセイの結果から、複数の HER2 タンパク質ドメイン及び変異バリアント型に対して BAY 2927088 が細胞増殖阻害作用を示すことを確認している。非臨床データの詳細は 2.4.2.1 を参照のこと。

2.7.3.3.1.2 被験者の内訳

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（37.0%）が BAY 2927088 の投与を継続中であった（B004255/Table 8.1.1/4）。

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 の投与を継続中であった。

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、DE/BF パートから 0 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 の投与を継続中であった。

治験薬の投与中止の主な理由は PD（画像診断による評価）であり、グループ D では 41 例（50.6%）、グループ E では 27 例（49.1%）、グループ F では 15 例（20.5%）であった。有害事象により治験薬の投与を中止した被験者はグループ D で 4 例（4.9%）、グループ E で 2 例（3.6%）、グループ F で 1 例（1.4%）であった。

2.7.3.3.1.3　人口統計学的特性

グループ D、グループ E 及びグループ F における人口統計学的特性を表 2.7.3.3-2 に示す。

いずれのグループでも、半数以上の被験者は女性、アジア人であった。年齢の中央値はグループ D で 60.0 歳、グループ E で 65.0 歳、グループ F で 65.0 歳であった。

人口統計学的特性の詳細は B004255/Section 4.4 を参照のこと。

表 2.7.3.3-2 人口統計学的特性（SAF）

	Group D N=81 (100%)	Group E N=55 (100%)	Group F N=73 (100%)
Sex, n (%)			
Female	50 (61.7%)	36 (65.5%)	46 (63.0%)
Male	31 (38.3%)	19 (34.5%)	27 (37.0%)
Race, n (%)			
Asian	57 (70.4%)	32 (58.2%)	51 (69.9%)
White	18 (22.2%)	15 (27.3%)	19 (26.0%)
Black or African American	1 (1.2%)	4 (7.3%)	0
American Indian or Alaska native	0	0	0
Not reported	5 (6.2%)	4 (7.3%)	3 (4.1%)
Ethnicity, n (%)			
Not Hispanic or Latino	72 (88.9%)	50 (90.9%)	67 (91.8%)
Hispanic or Latino	2 (2.5%)	1 (1.8%)	0
Not reported	7 (8.6%)	4 (7.3%)	6 (8.2%)
Region, n (%)			
Asia	57 (70.4%)	32 (58.2%)	49 (67.1%)
Western Europe and Israel	23 (28.4%)	13 (23.6%)	24 (32.9%)
North America (US)	1 (1.2%)	10 (18.2%)	0
South America	0	0	0
Age, years			
n	81	55	73
Mean (SD)	58.8 (11.2)	63.3 (11.5)	63.0 (12.2)
Median	60.0	65.0	65.0
Min, Max	29, 82	35, 91	31, 82
Age group, years			
<18	0	0	0
18-64	55 (67.9%)	27 (49.1%)	35 (47.9%)
65-84	26 (32.1%)	26 (47.3%)	38 (52.1%)
≥85	0	2 (3.6%)	0
<65	55 (67.9%)	27 (49.1%)	35 (47.9%)
≥65	26 (32.1%)	28 (50.9%)	38 (52.1%)

Max=Maximum; Min=Minimum; n=Number of participants within the category; N=Total number of participants; SAF=Safety analysis set; SD=Standard deviation; US=United States
Source: B004255/Table 8.1.3/1

2.7.3.3.1.4 ベースラインの疾患特性

グループ D、グループ E 及びグループ F のベースラインの疾患特性を表 2.7.3.3-3 に示す。

グループ D 及びグループ E のベースラインの疾患特性は、*HER2* 遺伝子変異陽性の進行 NSCLC で、全身抗がん療法歴のある患者集団を代表していた。グループ D 及びグループ E のすべての被験者は *HER2* 遺伝子変異陽性であり、治験実施計画書に従って全身抗がん療法を 1 ライン以上受けていた。また、グループ F のすべての被験者は *HER2* 遺伝子変異陽性であり、6 例を除き、全身抗がん療法による治療歴がなかった。前治療の詳細は 2.7.3.3.1.6 を参照のこと。被験者の大部分で以下のベースラインの疾患特性が認められた。

- 喫煙歴なし
- 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）が 1
- 脳転移なし
- NSCLC 腺癌 not otherwise specified（NOS）と診断されている
- 試験開始時にステージ IV

- *HER2* Y772_A775dup (YVMA) ex20ins 変異陽性

ベースラインの疾患特性の詳細は B004255/Section 4.4.2 を参照のこと。

表 2.7.3.3-3 ベースラインの疾患特性 (SAF)

	Group D N=81 (100%)	Group E N=55 (100%)	Group F N=73 (100%)
Smoking habits at informed consent, n (%)			
Never	50 (61.7%)	35 (63.6%)	57 (78.1%)
Former	27 (33.3%)	19 (34.5%)	15 (20.5%)
Current	4 (4.9%)	1 (1.8%)	1 (1.4%)
Baseline value of ECOG Performance Status, n (%)			
0 - fully active	31 (38.3%)	15 (27.3%)	18 (24.7%)
1 - restricted active	50 (61.7%)	40 (72.7%)	54 (74.0%)
2 - ambulatory and capable of all self-care	0	0	1 (1.4%)
Prior brain metastases at baseline, n (%) [a]			
No	63 (77.8%)	40 (72.7%)	64 (87.7%)
Yes	18 (22.2%)	15 (27.3%)	9 (12.3%)
Number of prior systemic anti-cancer therapy regimens, n (%)			
0	0	0	67 (91.8%)
1	46 (56.8%)	12 (21.8%)	4 (5.5%)
2	16 (19.8%)	17 (30.9%)	1 (1.4%)
≥3	19 (23.5%)	26 (47.3%)	1 (1.4%)
NSCLC histology, n (%) [b]			
Adenocarcinoma, NOS	72 (88.9%)	50 (90.9%)	68 (93.2%)
Adenocarcinoma With Mixed Subtypes	3 (3.7%)	1 (1.8%)	2 (2.7%)
Squamous Cell Carcinoma, NOS	3 (3.7%)	0	1 (1.4%)
Bronchiolar Adenocarcinoma	2 (2.5%)	0	0
Squamous Cell Carcinoma, Small Cell, Nonkeratinizing	1 (1.2%)	0	0
Acinar Cell Carcinoma	0	2 (3.6%)	0
Papillary Adenocarcinoma, NOS	0	1 (1.8%)	0
Acinar Adenocarcinoma	0	1 (1.8%)	0
Squamous Carcinoma	0	0	1 (1.4%)
Solid Adenocarcinoma With Mucin Formation	0	0	1 (1.4%)
Adenosquamous Carcinoma	0	0	0
Stage at study entry, n (%)			
Stage III A	0	1 (1.8%)	0
Stage III B	0	2 (3.6%)	3 (4.1%)
Stage III C	0	0	1 (1.4%)
Stage IV A	22 (27.2%)	16 (29.1%)	32 (43.8%)
Stage IV B	52 (64.2%)	31 (56.4%)	29 (39.7%)
Missing	7 (8.6%)	5 (9.1%)	8 (11.0%)
HER2 genetic alterations, n (%)			
HER2 Y772_A775dup (YVMA)	48 (59.3%)	40 (72.7%)	58 (79.5%)
HER2 point mutations	13 (16.0%)	5 (9.1%)	1 (1.4%)
Other *HER2* exon20ins	19 (23.5%)	9 (16.4%)	11 (15.1%)
Not applicable [c]	1 (1.2%)	1 (1.8%)	3 (4.1%)
Time since initial diagnosis, months [d]			
n	81	55	73
Mean (SD)	20.2 (19.6)	26.7 (19.2)	7.4 (15.6)
Median	13.2	21.8	1.5
Min, Max	2, 110	2, 103	0, 76
Time since most recent progression/relapse to first administration of study treatment, months			
n	70	49	22
Mean (SD)	1.9 (2.3)	1.6 (2.2)	2.0 (2.3)
Median	1.2	0.9	1.0
Min, Max	0, 14	0, 14	0, 11
Missing	11	6	51

ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; ex20ins=exon 20 insertion; HER2=Human epidermal growth factor receptor 2; Max=Maximum; Min=Minimum; n=Number of participants within the category; N=Total number of participants; NOS=Not otherwise specified; NSCLC=Non-small cell lung cancer; SAF=Safety analysis set; SD=Standard deviation
Note: Percentages are calculated including missing values.
a: Participants with brain metastases at baseline are participants with any target and/or non-target lesions having anatomical location being brain according to investigator assessment.
b: Histology - adenocarcinoma is defined as Acinar adenocarcinoma; Adenocarcinoma with mixed subtypes; Adenocarcinoma, NOS; Bronchiolar adenocarcinoma; Papillary adenocarcinoma, NOS, Solid adenocarcinoma with mucin formation per medical review.
c: Not applicable includes all patients that cannot be classified as HER2 Y772_A775dup, HER2 point mutations or Other HER2 ex20ins.
d: Missing day and/or month of initial diagnosis date is imputed as 1 and/or JAN.
Source: B004255/Table 8.1.4/1

2.7.3.3.1.5 病歴

多く認められた病歴（グループ D、グループ E 又はグループ F で 15%超）は以下のとおりであった。

- 高血圧：グループ D で 34.6%、グループ E で 30.9%、グループ F で 31.5%
- 咳嗽：グループ D で 25.9%、グループ E で 23.6%、グループ F で 19.2%
- 呼吸困難：グループ D で 13.6%、グループ E で 18.2%、グループ F で 11.0%
- 貧血：グループ D で 17.3%、グループ E で 27.3%、グループ F で 2.7%
- 白内障：グループ D で 7.4%、グループ E で 18.2%、グループ F で 15.1%
- 甲状腺機能低下症：グループ D で 6.2%、グループ E で 18.2%、グループ F で 1.4%

器官別大分類及び基本語別のすべての病歴の詳細は B004255/Table 8.1.5/1 を参照のこと。

2.7.3.3.1.6 抗がん療法の治療歴

グループ D、グループ E 及びグループ F における抗がん療法の治療歴及び術歴を表 2.7.3.3-4 に示し、プラチナ製剤及び/又は免疫療法による治療歴を表 2.7.3.3-5 に示す。

グループ D 及びグループ E のすべての被験者は、治験実施計画書に従い、全身抗がん療法による治療歴があった（2.7.3.3.1.1）。グループ F で全身抗がん療法による治療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ものの、FAS 及び EFS の解析に含まれた（B004255/Table 8.1.4/1）。ほとんどの被験者は外科手術歴があり、半数以上の被験者は放射線療法による治療歴がなかった。全身抗がん療法による治療歴の詳細を以下に示す。

表 2.7.3.3-4 抗がん療法の治療歴及び術歴（SAF）

Prior anti-cancer	Group D N=81	Group E N=55	Group F N=73
Any prior systemic anti-cancer therapy	81 (100.0%)	55 (100.0%)	6 (8.2%)
Any prior surgical therapeutic procedure	78 (96.3%)	53 (96.4%)	73 (100.0%)
Any prior radiotherapy	36 (44.4%)	26 (47.3%)	12 (16.4%)

N=Total number of participants; SAF=Safety analysis set.
Source: B004255/Table 8.1.6/1

グループ D

全身抗がん療法による前治療ライン数は 1～8 であり、被験者の半数以上（56.8%）が 1 ラインの全身抗がん療法を受けていた。全身抗がん療法を 3 ライン以上受けていた被験者は 23.5%であった（表 2.7.3.3-3 及び B004255/Table 8.1.6/3）。

化学療法による治療歴がある被験者は 97.5%であった（B004255/Table 8.1.6/4）。ほとんどの被験者（93.8%）がプラチナ製剤を投与されており、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）。

全身抗がん療法歴に加え、*HER2* ex20ins 標的療法〔トラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）（以下、T-DXd）〕による治療歴がある被験者は 2 例であった。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、病勢進行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、Table 8.1.4/1）。

グループ E

全身抗がん療法による前治療ライン数は 1～8 であり、全身抗がん療法を 3 ライン以上受けていた被験者は 47.3%であった。

化学療法による治療歴がある被験者は 83.6%であった（B004255/Table 8.1.6/4）。被験者の大部分（78.2%）がプラチナ製剤を投与されており、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。

ADC による治療歴のある被験者のうち、T-DXd による治療歴がある被験者は 74.5%であった。T-DXd による治療歴がない被験者は 14 例（25.5%）であり、別の *HER2* 標的 ADC 療法を受けていた（B004255/Table 8.1.4/1）。

グループ F

全身抗がん療法による前治療ライン数はほとんどの被験者（91.8%）で 0 であり、1 が 4 例（5.5%）、2 及び 4 が各 1 例（1.4%）であった。

化学療法による治療歴がある被験者は 6 例（8.2%）であった（B004255/Table 8.1.6/4）。この 6 例全例がプラチナ製剤を投与されており、プラチナ製剤と PD(L)1 療法を併用した被験者が 3 例（4.1%）、併用しなかった被験者が 3 例（4.1%）であった。

表 2.7.3.3-5　プラチナ製剤及び/又は抗 PD(L)1 療法による治療歴（SAF）

Number of participants, n (%)	Group D N=81 (100%)	Group E N=55 (100%)	Group F N=73 (100%)
Any prior platinum	76 (93.8%)	43 (78.2%)	6 (8.2%)
Any prior anti-PD(L)1 treatment	58 (71.6%)	31 (56.4%)	3 (4.1%)
Any prior platinum and no prior anti-PD(L)1 treatment	20 (24.7%)	12 (21.8%)	3 (4.1%)
Any prior anti-PD(L)1 treatment and no prior platinum	2 (2.5%)	0	0
Any prior platinum and anti-PD(L)1 treatment	56 (69.1%)	31 (56.4%)	3 (4.1%)
No prior platinum and no prior anti-PD(L)1 treatment	3 (3.7%)	12 (21.8%)	67 (91.8%)

N=Total number of participants; n=Number of participants within the category; PD(L)1=Programmed death-ligand 1;
SAF=Safety analysis set
Source: B004255/Table 8.1.6/7

2.7.3.3.1.7　治験薬の曝露

グループ D、グループ E 及びグループ F における治験薬の曝露状況を表 2.7.3.3-6 に示す。

グループ D、グループ E 及びグループ F での治験薬の投与期間（投与中断及び延期を含み、ウォッシュアウトを除く）の中央値は比較的短かった（グループ D：9.8 ヵ月、グループ E：5.6 ヵ月、グループ F：6.5 ヵ月）。これは、データベースカットオフ時点で、投与拡張パートを継続している被験者の投与期間が全般的に短かったためである。

相対用量強度の中央値はいずれのグループでも 94%を超えており、治験薬の高い服薬遵守率を示した。

表 2.7.3.3-6 治験薬の曝露状況（SAF）

	Group D N=81 (100%)	Group E N=55 (100%)	Group F N=73 (100%)
Time on treatment, months [a]			
Median (min, max)	9.8 (0, 30)	5.6 (0, 19)	6.5 (0, 12)
Mean, (SD)	10.3 (7.0)	7.1 (4.8)	7.1 (3.6)
Categories, n (%)			
≤1 months	2 (2.5%)	3 (5.5%)	3 (4.1%)
>1 to 3 months	8 (9.9%)	9 (16.4%)	5 (6.8%)
>3 to 6 months	18 (22.2%)	17 (30.9%)	25 (34.2%)
>6 to 9 months	10 (12.3%)	6 (10.9%)	12 (16.4%)
>9 to 12 months	20 (24.7%)	12 (21.8%)	26 (35.6%)
>12 to 15 months	8 (9.9%)	4 (7.3%)	2 (2.7%)
>15 months	15 (18.5%)	4 (7.3%)	0
Number of cycles			
Median (min, max)	14.28 (0.3, 43.2)	8.19 (0.6, 28.1)	9.48 (0.1, 18.1)
Mean (SD)	14.98 (10.14)	10.35 (7.02)	10.32 (5.15)
Categories, n (%)			
<1	2 (2.5%)	2 (3.6%)	2 (2.7%)
1-2	0	6 (10.9%)	3 (4.1%)
3-4	9 (11.1%)	5 (9.1%)	7 (9.6%)
5-6	10 (12.3%)	9 (16.4%)	13 (17.8%)
7-9	10 (12.3%)	9 (16.4%)	12 (16.4%)
>9	50 (61.7%)	24 (43.6%)	36 (49.3%)
Percent of the planned dose (20 mg BID)			
Median (min, max)	98.58 (18.5, 105.3)	94.02 (38.1, 100.5)	99.11 (25.1, 100.0)
Mean (SD)	86.29 (20.81)	82.25 (21.36)	85.81 (20.16)
Actual dose per day, mg			
Median	39.52	37.58	39.64
Mean (SD)	34.52 (8.33)	32.89 (8.54)	34.32 (8.06)

BID=Twice daily; Max=Maximum; Min=Minimum; N=Total number of participants; n=Number of participants within the category; SAF=Safety analysis set; SD=Standard deviation.
a: Overall time including interruptions/delays while excluding washout.
Source: B004255/Table 8.1.8/1 and Table 8.1.8/2

2.7.3.3.2 有効性の結果

データベースカットオフ時点（2025年3月28日）で、グループDのFAS（81例）のうち80例（98.8%）をEFSに含めた。グループEでは、FAS（55例）のうち54例（98.2%）をEFSに含めた。グループFでは、FAS（73例）の全例をEFSに含めた（2.7.3.1.2.3、B004255/Table 8.1.1/10）。

追跡調査期間の中央値（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）は、グループDで12.2ヵ月（範囲：1～30ヵ月）、グループEで10.7ヵ月（範囲：2～20ヵ月）、グループFで7.6ヵ月（範囲：0～13ヵ月）であった（表 2.7.3.3-7）。DE/BF/用量拡大パートのグループD、グループE及び用量拡大パートのグループFの追跡調査期間は、投与拡張パートより長かった。

表 2.7.3.3-7 試験パート別の追跡調査期間（FAS）

	Group D			Group E			Group F		
	DE/BF/ Expansion	Extension	Total DE/BF/ Expansion + Extension	DE/BF/ Expansion	Extension	Total DE/BF/ Expansion + Extension	Expansion	Extension	Total Expansion + Extension
N	44	37	80	34	21	54	38	35	73
Mean (SD)	16.7 (8.3)	11.4 (1.6)	14.4 (6.6)	11.6 (5.5)	8.6 (2.2)	10.5 (4.8)	10.0 (3.0)	5.1 (1.7)	7.6 (3.5)
Median	21.0	11.9	12.2	12.6	9.1	10.7	10.9	4.8	7.6
Min, Max	1, 30	5, 13	1, 30	2, 20	4, 11	2, 20	0,13	0,8	0, 13
≤6 months	6 (13.6%)	2 (5.4%)	7 (8.8%)	8 (23.5%)	2 (9.5%)	10 (18.5%)	4 (10.5%)	23 (65.7%)	27 (37.0%)
>6 to 12 months	8 (18.2%)	19 (51.4%)	27 (33.8%)	7 (20.6%)	19 (90.5%)	25 (46.3%)	31 (81.6%)	12 (34.3%)	43 (58.9%)
>12 months	30 (68.2%)	16 (43.2%)	46 (57.5%)	19 (55.9%)	0	19 (35.2%)	3 (7.9%)	0	3 (4.1%)

DE/BF=Dose Escalation/Backfill; FAS=Full analysis set; Max=Maximum; Min=Minimum; N=Total number of participants; SD=Standard deviation
Follow-up duration includes time from the start of study treatment to the end of the study.
For participants who died, the death date was used as the date of end of study. For participants lost to follow-up or alive at the time of analysis, the last known alive date was used.
Source: B004255/Table 8.1.1/6, Table 8.1.1/7 and Table 8.1.1/8

2.7.3.3.2.1 主要評価項目

グループ D、グループ E 及びグループ F の BICR 評価による ORR の結果を以下に示す。追跡調査期間は投与拡張パートと比較して DE/BF/用量拡大パートで長く（表 2.7.3.3-7）、より成熟したデータが得られたため、ORR は試験パート別にも解析した。BAY 2927088 の腫瘍縮小効果及びその推移を検討するために、ウォーターフォールプロットを図 2.7.3.3-8 に、各評価時点における効果判定と治療期間のスイマープロットを B004255/Figure 8.2.1/4 に示す。

2.7.3.3.2.1.1 BICR 評価による ORR（グループ D）

グループ D の BICR 評価による ORR 及び DCR を表 2.7.3.3-8 に示す。

FAS（81 例）における BICR 評価による RECIST v1.1 に基づく確定された ORR は 64.2%（95% CI:52.8～74.6%）であった。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、奏効例の内訳は CR が 2 例（2.5%）、PR が 50 例（61.7%）であった。

試験パート別の ORR の結果は以下のとおりであった。

- DE/BF/用量拡大パート（44 例）では、BICR 評価による確定された ORR は 56.8%（95%CI：41.0～71.7%）であった。
- 投与拡張パート（37 例）では、BICR 評価による確定された ORR は 73.0%（95%CI：55.9～86.2%）であった。

表 2.7.3.3-8 BICR 評価による ORR 及び DCR（グループ D、FAS）

Best overall response (RECIST 1.1)	DE/BF/Expansion N=44	Extension N=37	Total DE/BF/Expansion + Extension N=81
ORR, n (%) [a]	25 (56.8%)	27 (73.0%)	52 (64.2%)
[95% CI]	[41.0%, 71.7%]	[55.9%, 86.2%]	[52.8%, 74.6%]
DCR, n (%) [b]	34 (77.3%)	32 (86.5%)	66 (81.5%)
[95% CI]	[62.2%, 88.5%]	[71.2%, 95.5%]	[71.3%, 89.2%]
CR	1 (2.3%)	1 (2.7%)	2 (2.5%)
PR	24 (54.5%)	26 (70.3%)	50 (61.7%)
SD	12 (27.3%)	8 (21.6%)	20 (24.7%)
PD	4 (9.1%)	2 (5.4%)	6 (7.4%)
NE	3 (6.8%)	0	3 (3.7%)
NA	0	0	0

BICR=Blinded independent central review; CI=Confidence interval; CR=Complete response; CT=Computed tomography; DCR=Disease control rate; DE/BF=Dose Escalation/Backfill; FAS=Full analysis set; MRI=Magnetic resonance imaging; N=Total number of participants; n=Number of participants with an event; NA=Not available; NE=Not evaluable; ORR=Objective response rate; PD=Progressive disease; PR=Partial response; RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SD=Stable disease.
CT/MRI scans for confirmation of PR or CR were performed no sooner than 4 weeks after the initial scan demonstrating PR or CR.
Number (percentages) and 95% CI for percentages of participants. 95% CI by exact binomial calculation.
NE: Requirement of CR/PR/SD/PD not met.
NA: Participants who have no post-baseline tumor assessment, but who discontinued due to a drug-related toxicity, death or progression by clinical judgment before disease was re-evaluated and were therefore considered evaluable (considered as non-responder).
a: Participants with confirmed CR or PR.
b: Participants with confirmed CR or confirmed PR or SD for at least 12 weeks.
Source: B004255/Table 8.2.1/4, Table 8.2.1/5 and Table 8.2.1/6

BICR 評価による ORR の感度分析

EFS の評価可能な被験者（80 例）を対象にした BICR 評価による ORR は、65.0%（95%CI：53.5～75.3%）であり、FAS での BICR 評価による ORR の主要解析の結果と一貫していた（B004255/Table 8.2.1/2）。

2.7.3.3.2.1.2 BICR 評価による ORR（グループ E）

グループ E における BICR 評価による ORR 及び DCR を表 2.7.3.3-9 に示す。

FAS（55 例）における BICR 評価による確定された ORR は 38.2%（95%CI:25.4～52.3%）であった。奏効例は 21 例であり、奏効例の内訳は CR が 3 例（5.5%）、PR が 18 例（32.7%）であった。

試験パート別の ORR の結果は以下のとおりであった。

- DE/BF/用量拡大パート（34 例）では、BICR 評価による確定された ORR は 35.3%（95%CI：19.7～53.5%）であった。
- 投与拡張パート（21 例）では、BICR 評価による ORR は 42.9%（95%CI：21.8～66.0%）であった。

表 2.7.3.3-9 BICR 評価による ORR 及び DCR（グループ E、FAS）

Best overall response (RECIST 1.1)	DE/BF/Expansion N=34	Extension N=21	Total DE/BF/Expansion + Extension N=55
ORR, n (%) [a] [95% CI]	12 (35.3%) [19.7%, 53.5%]	9 (42.9%) [21.8%, 66.0%]	21 (38.2%) [25.4%, 52.3%]
DCR, n (%) [b] [95% CI]	21 (61.8%) [43.6%, 77.8%]	18 (85.7%) [63.7%, 97.0%]	39 (70.9%) [57.1%, 82.4%]
CR	3 (8.8%)	0	3 (5.5%)
PR	9 (26.5%)	9 (42.9%)	18 (32.7%)
SD	13 (38.2%)	10 (47.6%)	23 (41.8%)
PD	5 (14.7%)	2 (9.5%)	7 (12.7%)
NE	4 (11.8%)	0	4 (7.3%)
NA	0	0	0

BICR=Blinded independent central review; CI=Confidence interval; CR=Complete response; CT=Computed tomography; DCR=Disease control rate; DE/BF=Dose Escalation/Backfill; FAS=Full analysis set; MRI=Magnetic resonance imaging; N=Total number of participants; n=Number of participants with an event; NA=Not available; NE=Not evaluable; ORR=Objective response rate; PD=Progressive disease; PR=Partial response; RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SD=Stable disease.
CT/MRI scans for confirmation of PR or CR were performed no sooner than 4 weeks after the initial scan demonstrating PR or CR.
Number (percentages) and 95% CI for percentages of participants. 95% CI by exact binomial calculation.
NE: Requirement of CR/PR/SD/PD not met.
NA: Participants who have no post-baseline tumor assessment, but who discontinued due to a drug-related toxicity, death or progression by clinical judgment before disease was re-evaluated and were therefore considered evaluable (considered as non-responder).
a: Participants with confirmed CR or PR.
b: Participants with confirmed CR or confirmed PR or SD for at least 12 weeks.
Source: B004255/Table 8.2.1/4, Table 8.2.1/5 and Table 8.2.1/6

BICR 評価による ORR の感度分析

EFS の評価可能な被験者（54 例）を対象にした BICR 評価による ORR は 38.9%（95%CI：25.9～53.1%）であり、FAS での BICR 評価による ORR の主要解析の結果と一貫していた（B004255/Table 8.2.1/2）。

2.7.3.3.2.1.3 BICR 評価による ORR（グループ F）

グループ F における BICR 評価による ORR 及び DCR を表 2.7.3.3-10 に示す。

FAS（73 例）における BICR 評価による確定された ORR は 67.1%（95%CI:55.1～77.7%）であった。奏効例は 49 例であり、奏効例の内訳は CR が 2 例（2.7%）、PR が 47 例（64.4%）であった。

試験パート別の ORR の結果は以下のとおりであった。

- 用量拡大パート（38 例）では、BICR 評価による確定された ORR は 81.6%（95%CI：65.7～92.3%）であった。
- 投与拡張パート（35 例）では、BICR 評価による ORR は 51.4%（95%CI：34.0～68.6%）であった。

表 2.7.3.3-10 BICR 評価による ORR 及び DCR（グループ F、FAS）

Best overall response (RECIST 1.1)	**Expansion N=38**	**Extension N=35**	**Total Expansion + Extension N=73**
ORR, n (%) [a] [95% CI]	31 (81.6%) [65.7%, 92.3%]	18 (51.4%) [34.0%, 68.6%]	49 (67.1%) [55.1%, 77.7%]
DCR, n (%) [b] [95% CI]	35 (92.1%) [78.6%, 98.3%]	27 (77.1%) [59.9%, 89.6%]	62 (84.9%) [74.6%, 92.2%]
CR	1 (2.6%)	1 (2.9%)	2 (2.7%)
PR	30 (78.9%)	17 (48.6%)	47 (64.4%)
SD	5 (13.2%)	13 (37.1%)	18 (24.7%)
PD	1 (2.6%)	2 (5.7%)	3 (4.1%)
NE	0	1 (2.9%)	1 (1.4%)
NA	1 (2.6%)	1 (2.9%)	2 (2.7%)

BICR=Blinded independent central review; CI=Confidence interval; CR=Complete response; CT=Computed tomography; DCR=Disease control rate; FAS=Full analysis set; MRI=Magnetic resonance imaging; N=Total number of participants; n=Number of participants with an event; NA=Not available; NE=Not evaluable; ORR=Objective response rate; PD=Progressive disease; PR=Partial response; RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SD=Stable disease.
CT/MRI scans for confirmation of PR or CR were performed no sooner than 4 weeks after the initial scan demonstrating PR or CR.
Number (percentages) and 95% CI for percentages of participants. 95% CI by exact binomial calculation.
NE: Requirement of CR/PR/SD/PD not met.
NA: Participants who have no post-baseline tumor assessment, but who discontinued due to a drug-related toxicity, death or progression by clinical judgment before disease was re-evaluated and were therefore considered evaluable (considered as non-responder).
a: Participants with confirmed CR or PR.
b: Participants with confirmed CR or confirmed PR or SD for at least 12 weeks.
Source: B004255/Table 8.2.1/4, Table 8.2.1/5 and Table 8.2.1/6

BICR 評価による ORR の感度分析

EFS の評価可能な被験者（73 例）を対象にした BICR 評価による ORR は 67.1%（95%CI：55.1～77.7%）であり、FAS での BICR 評価による ORR の主要解析の結果と一貫していた（B004255/Table 8.2.1/2）。

2.7.3.3.2.1.4 ORR の症例数集積に伴う推移

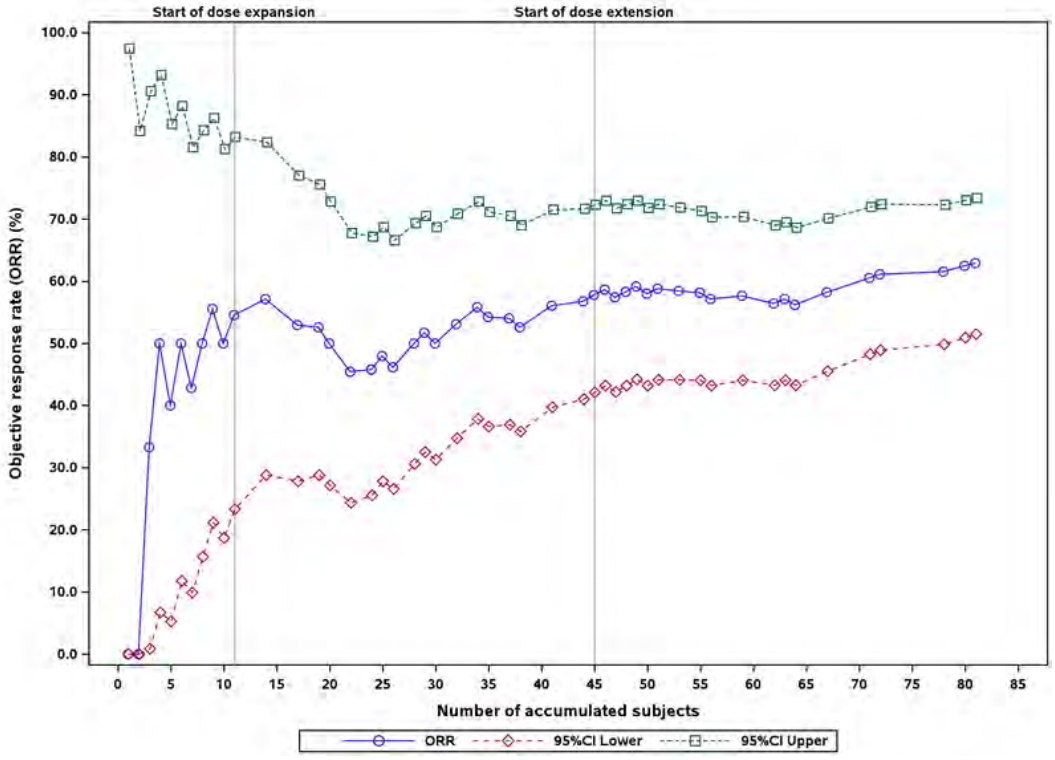
グループ D 及びグループ E の投与拡張パートの解析が、DE/BF/用量拡大パートの登録後に追加されたことを踏まえ、解析時点での適切性を確認するために、有効性解析対象集団における奏効率及び 95%CI の症例数集積に伴う推移（試験開始から最新の解析時点まで）について、横軸を

症例数（登録された順）、縦軸を当該症例数における奏効率及び 95%CI とした図を提示する（図 2.7.3.3-1）。

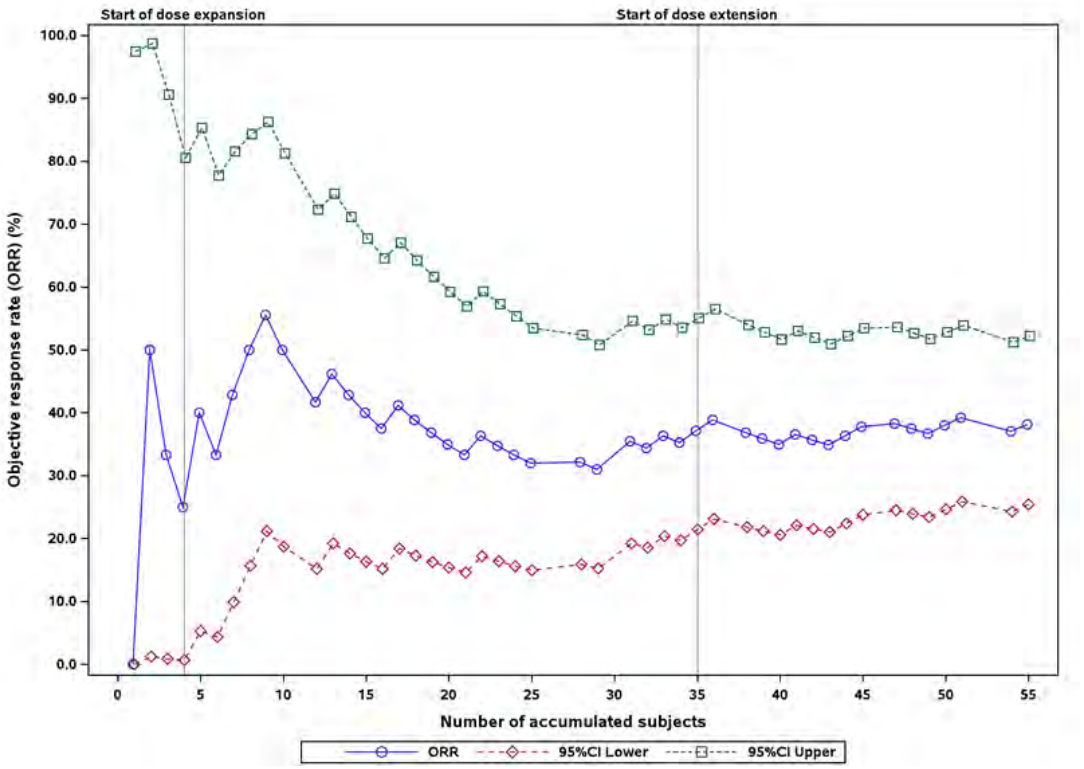
グループ D 及びグループ E のいずれにおいても、DE/BF/用量拡大及び投与拡張パートの登録期間中に奏効率及び 95%CI に多少の増減はあるものの、いずれの時点においても有効性は確認されており、両パート間で大きな変動はないことを考慮すると、本有効性解析対象集団で BAY 2927088 の有効性について評価することは可能であると考える。

図 2.7.3.3-1　症例集積に伴う奏効率の推移（FAS）

グループ D – 20mg BID（81 例）



グループ E – 20mg BID（55 例）



Source: 21607-Post-Hoc_2025-03/Figure 1.1/4

2.7.3.3.2.2　副次評価項目

2.7.3.3.2.2.1　治験責任（分担）医師評価による ORR

グループ D、グループ E 及びグループ F の治験責任（分担）医師評価による ORR を以下に示す。BICR 評価と治験責任（分担）医師評価の一致率を表 2.7.3.3-12 に示す。効果判定と治療期間のスイマープロットは B004255/Figure 8.2.1/3、ウォーターフォールプロットは B004255/Figure 8.2.1/1 を参照のこと。

<u>グループ D</u>

グループ D における治験責任（分担）医師評価による ORR 及び DCR を表 2.7.3.3-11 に示す。

FAS での治験責任（分担）医師評価による確定された奏効例は 81 例中 51 例であり、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。

奏効例と非奏効例に関して、BICR 評価と治験責任（分担）医師評価の一致率から信頼性のある一貫した結果が示された（表 2.7.3.3-12）。

表 2.7.3.3-11 治験責任（分担）医師評価による ORR 及び DCR（グループ D、FAS）

Best overall response (RECIST 1.1)	**Investigator assessment N=81 (100%)**
ORR, n (%) [a] [95% CI]	51 (63.0%) [51.5%, 73.4%]
DCR, n (%) [b] [95% CI]	68 (84.0%) [74.1%, 91.2%]
CR	1 (1.2%)
PR	50 (61.7%)
SD	19 (23.5%)
PD	10 (12.3%)
NE	1 (1.2%)
NA	0

CI=Confidence interval; CR=Complete response; CT=Computed tomography; DCR=Disease control rate; FAS=Full analysis set; MRI=Magnetic resonance imaging; N=Total number of participants; n=Number of participants with an event; NA=Not available; NE=Not evaluable; ORR=Objective response rate; PD=Progressive disease; PR=Partial response; RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SD=Stable disease.
CT/MRI scans for confirmation of PR or CR were performed no sooner than 4 weeks after the initial scan demonstrating PR or CR.
Number (percentages) and 95% CI for percentages of participants. 95% CI by exact binomial calculation.
NE: Requirement of CR/PR/SD/PD not met.
NA: Participants who have no post-baseline tumor assessment, but who discontinued due to a drug-related toxicity, death or progression by clinical judgment before disease was re-evaluated and were therefore considered evaluable (considered as non-responder).
a: Participants with confirmed CR or PR.
b: Participants with confirmed CR or confirmed PR or SD for at least 12 weeks.
Source: B004255/Table 8.2.1/3

表 2.7.3.3-12 BICR 評価と治験責任（分担）医師評価の一致率（FAS）

Investigator assessment, n (%)	**Independent assessment (BICR), n (%)**		
	Responder	**Non-Responder**	**Total**
Group D			
Responder	39 (48.15%)	12 (14.81%)	51 (62.96%)
Non-Responder	13 (16.05%)	17 (20.99%)	30 (37.04%)
Total	52 (64.20%)	29 (35.80%)	81 (100.00%)
Agreement rate			**56 (69.14%)**
Group E			
Responder	14 (25.45%)	7 (12.73%)	21 (38.18%)
Non-Responder	7 (12.73%)	27 (49.09%)	34 (61.82%)
Total	21 (38.18%)	34 (61.82%)	55 (100.00%)
Agreement rate			**41 (74.55%)**
Group F			
Responder	39 (53.42%)	6 (8.22%)	45 (61.64%)
Non-Responder	10 (13.70%)	18 (24.66%)	28 (38.36%)
Total	49 (67.12%)	24 (32.88%)	73 (100.00%)
Agreement rate			**57 (78.08%)**

BICR=Blinded independent central review; CR=Complete response; n=Number of participants with an event; PR=Partial response; RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.
Responders are participants with confirmed CR/PR.
RECIST version 1.1
Agreement rate = (Number of accordance pair / Number of total pair) x 100%.
Source: B004255/Table 8.2.1/10

<u>グループ E</u>

グループ E における治験責任（分担）医師評価による ORR 及び DCR を表 2.7.3.3-13 に示す。

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 CR が 0 例、PR が 21 例（38.2%）であった。

奏効例と非奏効例に関して、BICR 評価と治験責任（分担）医師評価の一致率から信頼性のある一貫した結果が示された（表 2.7.3.3-12）。

表 2.7.3.3-13 治験責任（分担）医師評価による ORR 及び DCR（グループ E、FAS）

Best overall response (RECIST 1.1)	**Investigator assessment N=55 (100%)**
ORR, n (%) [a] [95% CI]	21 (38.2%) [25.4%, 52.3%]
DCR, n (%) [b] [95% CI]	36 (65.5%) [51.4%, 77.8%]
CR	0
PR	21 (38.2%)
SD	22 (40.0%)
PD	9 (16.4%)
NE	3 (5.5%)
NA	0

CI=Confidence interval; CR=Complete response; CT=Computed tomography; DCR=Disease control rate; FAS=Full analysis set; MRI=Magnetic resonance imaging; N=Total number of participants; n=Number of participants with an event; NA=Not available; NE=Not evaluable; ORR=Objective response rate; PD=Progressive disease; PR=Partial response; RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SD=Stable disease.
CT/MRI scans for confirmation of PR or CR were performed no sooner than 4 weeks after the initial scan demonstrating PR or CR.
Number (percentages) and 95% CI for percentages of participants. 95% CI by exact binomial calculation.
NE: Requirement of CR/PR/SD/PD not met.
NA: Participants who have no post-baseline tumor assessment, but who discontinued due to a drug-related toxicity, death or progression by clinical judgment before disease was re-evaluated and were therefore considered evaluable (considered as non-responder).
a: Participants with confirmed CR or PR.
b: Participants with confirmed CR or confirmed PR or SD for at least 12 weeks.
Source: B004255/Table 8.2.1/3

グループ F

グループ F における治験責任（分担）医師評価による ORR 及び DCR を表 2.7.3.3-14 に示す。

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 CR が 0 例、PR が 45 例（61.6%）であった。

奏効例と非奏効例に関して、BICR 評価と治験責任（分担）医師評価の一致率から信頼性のある一貫した結果が示された（表 2.7.3.3-12）。

表 2.7.3.3-14 治験責任（分担）医師評価による ORR 及び DCR（グループ F、FAS）

Best overall response (RECIST 1.1)	**Investigator assessment N=73 (100%)**
ORR, n (%) [a] [95% CI]	45 (61.6%) [49.5%, 72.8%]
DCR, n (%) [b] [95% CI]	61 (83.6%) [73.0%, 91.2%]
CR	0
PR	45 (61.6%)
SD	18 (24.7%)
PD	8 (11.0%)
NE	0
NA	2 (2.7%)

CI=Confidence interval; CR=Complete response; CT=Computed tomography; DCR=Disease control rate; FAS=Full analysis set; MRI=Magnetic resonance imaging; N=Total number of participants; n=Number of participants with an event; NA=Not available; NE=Not evaluable; ORR=Objective response rate; PD=Progressive disease; PR=Partial response; RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SD=Stable disease.
CT/MRI scans for confirmation of PR or CR were performed no sooner than 4 weeks after the initial scan demonstrating PR or CR.
Number (percentages) and 95% CI for percentages of participants. 95% CI by exact binomial calculation.
NE: Requirement of CR/PR/SD/PD not met.
NA: Participants who have no post-baseline tumor assessment, but who discontinued due to a drug-related toxicity, death or progression by clinical judgment before disease was re-evaluated and were therefore considered evaluable (considered as non-responder).
a: Participants with confirmed CR or PR.
b: Participants with confirmed CR or confirmed PR or SD for at least 12 weeks.
Source: B004255/Table 8.2.1/3

2.7.3.3.2.2.2 BICR 評価及び治験責任（分担）医師評価による DCR

グループ D

BICR 評価による DCR は 81.5%（95%CI:71.3～89.2%）であった（表 2.7.3.3-8）。治験責任（分担）医師評価による DCR は 84.0%（95%CI:74.1～91.2%）であり、BICR 評価の結果と一貫していた（表 2.7.3.3-11）。

グループ E

BICR 評価による DCR は 70.9%（95%CI:57.1～82.4%）であった（表 2.7.3.3-9）。治験責任（分担）医師評価による DCR は 65.5%（95%CI:51.4～77.8%）であり、BICR 評価の結果と一貫していた（表 2.7.3.3-13）。

グループ F

BICR 評価による DCR は 84.9%（95%CI:74.6～92.2%）であった（表 2.7.3.3-10）。治験責任（分担）医師評価による DCR は 83.6%（95%CI:73.0～91.2%）であり、BICR 評価の結果と一貫していた（表 2.7.3.3-14）。

2.7.3.3.2.2.3 BICR 評価及び治験責任（分担）医師評価による DOR

試験パート別の BICR 評価による DOR を表 2.7.3.3-15 に、治験責任（分担）医師評価による DOR を表 2.7.3.3-16 に示す。

グループ D

グループ D における BICR 評価による DOR の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-2 に、スイマープロットを図 2.7.3.3-5 に示す。

FAS の奏効例 52 例における Kaplan-Meier 法により推定した BICR 評価による DOR の中央値は 9.2 ヵ月（95%CI:6.3～15.0 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 6.5 ヵ月であった（表 2.7.3.3-15 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）。奏効例のうち、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%（95%CI:37.8～67.9%）であり、12 ヵ月以上持続している被験者は 44.0%（95%CI：27.2～60.8%）であった。

データベースカットオフ時点で 24 例（46.2%）が打ち切りとなった（表 2.7.3.3-15）。打ち切り時点の内訳は、「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」が 79.2%、「新たな抗がん療法を開始した」が 16.7%、「病勢進行前に 2 回以上連続で欠測値があった」が 4.2%であった（B004255/Table 8.2.2/9）。

グループ D における試験パート別の BICR 評価による DOR の中央値を以下に示す。

- グループ D の DE/BF/用量拡大パート（44 例）では、奏効例 25 例における Kaplan-Meier 法により推定した BICR 評価による DOR の中央値は 9.2 ヵ月（範囲:2.6～25.7 ヵ月、打ち切り値を含む）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 ヵ月であった。奏効例のうち、9 例（36.0%）が打ち切りとなった（表 2.7.3.3-15 及び B004255/Table 8.2.2/6）。
- グループ D の投与拡張パート（37 例）では、奏効例 27 例における Kaplan-Meier 法により推定した BICR 評価による DOR の中央値は 8.8 ヵ月（範囲:1.3～11.0 ヵ月、打ち切り値を含む）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 ヵ月であった。データベースカットオフ時点で奏効例のうち 15 例（55.6%）が打ち切りとなった（表 2.7.3.3-15 及び B004255/Table 8.2.2/7）。

FAS の奏効例 51 例における治験責任（分担）医師評価による DOR の中央値は 8.2 ヵ月（95% CI:5.5～12.2 ヵ月）であり、BICR 評価の結果と一貫していた（表 2.7.3.3-16）。治験責任（分担）医師評価による DOR の Kaplan-Meier 曲線及びスイマープロットはそれぞれ B004255/Figure 8.2.2/1 及び Figure 8.2.2/5 を参照のこと。

グループ E

グループ E における BICR 評価による DOR の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-3 に、スイマープロットを図 2.7.3.3-6 に示す。

FAS の奏効例 21 例における Kaplan-Meier 法により推定した BICR 評価による DOR の中央値は 7.0 ヵ月（95%CI:5.6 ヵ月～推定不能）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 6.8 ヵ月であった（表 2.7.3.3-15 及び B004255/Table 8.2.2/5）。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（B004255/Table 8.2.2/8）。奏効例のうち、Kaplan-Meier 法により推定した DOR が 6 ヵ月以上持続している被験者は 75.9%（95%CI:55.2～96.6%）であり、12 ヵ月以上持続している被験者は 42.2%（95%CI：17.2～67.2%）であった。

データベースカットオフ時点で 11 例（52.4%）が打ち切りとなった（表 2.7.3.3-15）。打ち切り時点の内訳は、「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」が 72.7%、「新たな抗がん療法を開始した」が 18.2%、「病勢進行前に 2 回以上連続で欠測値があった」が 9.1%であった（B004255/Table 8.2.2/9）。

グループ E における試験パート別の BICR 評価による DOR の中央値を以下に示す。

- グループ E の DE/BF/用量拡大パート（34 例）では、奏効例 12 例における Kaplan-Meier 法により推定した BICR 評価による DOR の中央値は 16.4 ヵ月（範囲:1.0～17.2 ヵ月、打ち切り値を含む）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 ヵ月であった。奏効例のうち、7 例（58.3%）が打ち切りとなった（表 2.7.3.3-15 及び B004255/Table 8.2.2/6）。
- グループ E の投与拡張パート（21 例）では、奏効例 9 例における Kaplan-Meier 法により推定した BICR 評価による DOR の中央値は 6.7 ヵ月（範囲:2.7～9.1 ヵ月、打ち切り値を含む）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 ヵ月であった。データベースカットオフ時点で奏効例のうち、4 例（44.4%）が打ち切りとなった（表 2.7.3.3-15 及び B004255/Table 8.2.2/7）。

FAS の奏効例 21 例における治験責任（分担）医師評価による DOR の中央値は 7.1 ヵ月（95% CI:5.4～16.4 ヵ月）であり、BICR 評価の結果と一貫していた（表 2.7.3.3-16）。治験責任（分担）医師評価による DOR の Kaplan-Meier 曲線及びスイマープロットはそれぞれ B004255/Figure 8.2.2/1 及び Figure 8.2.2/5 を参照のこと。

グループ F

グループ F における BICR 評価による DOR の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-4 に、スイマープロットを図 2.7.3.3-7 に示す。

FAS の奏効例 49 例における Kaplan-Meier 法により推定した BICR 評価による 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。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 ヵ月であった（表 2.7.3.3-15 及び B004255/Table 8.2.2/5）。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（B004255/Table 8.2.2/8）。奏効例のうち、Kaplan-Meier 法により推定した DOR が 9 ヵ月以上持続している被験者は 57.9%（95%CI:38.4～77.3%）であった。

データベースカットオフ時点で 37 例（75.5%）が打ち切りとなった（表 2.7.3.3-15）。打ち切り時点の内訳は、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（B004255/Table 8.2.2/9）。

グループ F における試験パート別の BICR 評価による DOR の中央値を以下に示す。

- グループ F の用量拡大パート（38 例）では、奏効例 31 例における Kaplan-Meier 法により推定した BICR 評価による DOR の中央値は未到達（範囲:1.5～9.3 ヵ月、打ち切り値を含む）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 ヵ月であった。奏効例のうち、20 例（64.5%）が打ち切りとなった（表 2.7.3.3-15 及び B004255/Table 8.2.2/6）。
- グループ F の投与拡張パート（35 例）では、奏効例 18 例における Kaplan-Meier 法により推定した BICR 評価による DOR の中央値は未到達（範囲:1.3～5.6 ヵ月、打ち切り値を含む）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 ヵ月であった。

データベースカットオフ時点で奏効例のうち、17 例（94.4%）が打ち切りとなった（表 2.7.3.3-15 及び B004255/Table 8.2.2/7）。

FAS の奏効例 45 例における治験責任（分担）医師評価による DOR の中央値は未到達（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（表 2.7.3.3-16）。治験責任（分担）医師評価による DOR の Kaplan-Meier 曲線及びスイマープロットはそれぞれ B004255/Figure 8.2.2/1 及び Figure 8.2.2/5 を参照のこと。

表 2.7.3.3-15 試験パート別の BICR 評価による DOR（FAS、確定された CR 又は PR の被験者）

	Group D			Group E			Group F		
	DE/BF/ Expansion	Extension	Total DE/BF/ Expansion + Extension	DE/BF/ Expansion	Extension	Total DE/BF/ Expansion + Extension	Expansion	Extension	Total Expansion + Extension
N	25	27	52	12	9	21	31	18	49
Number (%) of participants with event	16 (64.0%)	12 (44.4%)	28 (53.8%)	5 (41.7%)	5 (55.6%)	10 (47.6%)	11 (35.5%)	1 (5.6%)	12 (24.5%)
Death	1 (4.0%)	1 (3.7%)	2 (3.8%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	1 (4.8%)	1 (3.2%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)
First progression	15 (60.0%)	11 (40.7%)	26 (50.0%)	5 (41.7%)	4 (44.4%)	9 (42.9%)	10 (32.3%)	1 (5.6%)	11 (22.4%)
Number (%) of participants censored	9 (36.0%)	15 (55.6%)	24 (46.2%)	7 (58.3%)	4 (44.4%)	11 (52.4%)	20 (64.5%)	17 (94.4%)	37 (75.5%)
25th percentile [95% CI], months	4.8 [2.6, 6.8]	5.7 [2.7, 6.9]	5.2 [3.9, 6.8]	7.0 [4.1, 16.4]	4.6 [2.7, 6.7]	6.7 [2.7, 7.0]	6.9 [4.1, 8.7]	A [2.9, A]	6.9 [4.1, 8.7]
Median [95% CI], months	**9.2 [5.2, 15.9]**	**8.8 [5.7, A]**	**9.2 [6.3, 15.0]**	**16.4 [4.1, A]**	**6.7 [2.7, A]**	**7.0 [5.6, A]**	**A [7.1, A]**	**A [2.9, A]**	**A [7.1, A]**
75th percentile [95% CI], months	24.1 [12.6, A]	10.9 [10.9, A]	15.9 [12.6, A]	A [8.5, A]	A [5.6, A]	16.4 [7.0, A]	A [A, A]	A [A, A]	A [A, A]
Range (including censored values), months	(2.6 - 25.7**)	(1.3** - 11.0**)	(1.3** - 25.7**)	(1.0** - 17.2**)	(2.7 - 9.1**)	(1.0** - 17.2**)	(1.5** - 9.3**)	(1.3** - 5.6**)	(1.3** - 9.3**)
Range (without censored values), months	(2.6 - 24.1)	(2.7 - 10.9)	(2.6 - 24.1)	(4.1 - 16.4)	(2.7 - 6.8)	(2.7 - 16.4)	(2.8 - 8.7)	(2.9 - 2.9)	(2.8 - 8.7)
DOR rate at Month 3	0.920	0.960	0.940	1.000	0.889	0.944	0.967	0.900	0.951
[95% CI]	[0.814, 1.000]	[0.883, 1.000]	[0.874, 1.000]	[1.000, 1.000]	[0.684, 1.000]	[0.839, 1.000]	[0.902, 1.000]	[0.714, 1.000]	[0.884, 1.000]
Month 6	0.648	0.667	0.656	0.889	0.593	0.759	0.788	A	0.796
[95% CI]	[0.449, 0.846]	[0.477, 0.857]	[0.519, 0.794]	[0.684, 1.000]	[0.230, 0.955]	[0.552, 0.966]	[0.637, 0.939]	[A, A]	[0.660, 0.933]
Month 9	0.548	0.490	0.528	0.556	0.296	0.422	0.573	A	0.579
[95% CI]	[0.337, 0.759]	[0.261, 0.719]	[0.378, 0.679]	[0.231, 0.880]	[0.000, 0.638]	[0.172, 0.672]	[0.374, 0.771]	[A, A]	[0.384, 0.773]
Month 12	0.493	A	0.440	0.556	A	0.422	A	A	A
[95% CI]	[0.278, 0.708]	[A, A]	[0.272, 0.608]	[0.231, 0.880]	[A, A]	[0.172, 0.672]	[A, A]	[A, A]	[A, A]

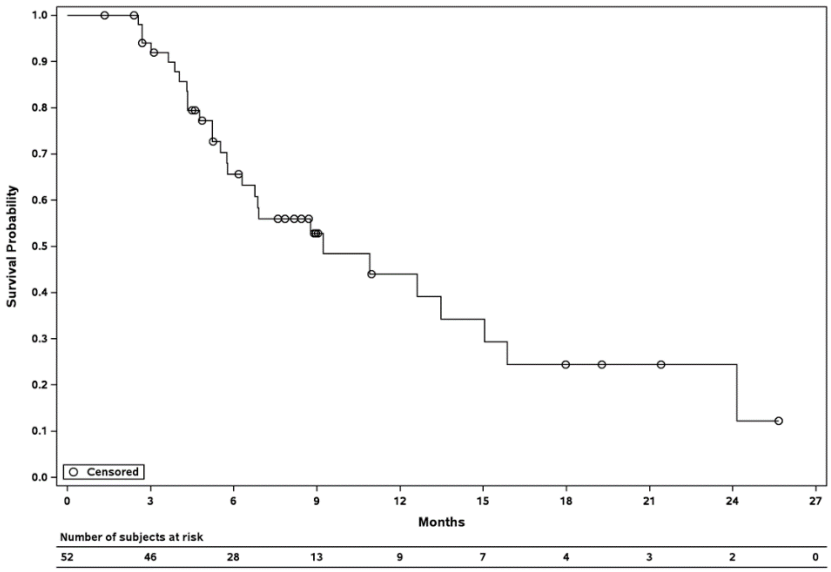
BICR=Blinded independent central review; CI=Confidence interval; CR=Complete response; DE/BF=Dose Escalation/Backfill; DOR=Duration of response; FAS=Full analysis set; N=Total number of participants; PR=Partial response
** censored observation
A: Value cannot be estimated due to censored data.
Median, percentile, timepoint DOR rate and 95% CIs were calculated using Kaplan-Meier estimates.
The 95% CIs for the median and percentiles were calculated using a log-log transformation, and the 95% CIs for the timepoint DOR rate were calculated using a linear (identity) transformation.
Source: B004255/Tables 8.2.2/2, 8.2.2/3 and 8.2.2/4

表 2.7.3.3-16 治験責任（分担）医師評価による DOR（FAS、確定された CR 又は PR の被験者）

	Group D	Group E	Group F
N	51	21	45
Number (%) of participants with event	35 (68.6%)	14 (66.7%)	8 (17.8%)
Death	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)
First progression	35 (68.6%)	13 (61.9%)	8 (17.8%)
Number (%) of participants censored	16 (31.4%)	7 (33.3%)	37 (82.2%)
25th percentile [95% CI], months	4.3 [2.8, 5.5]	5.4 [2.8, 6.4]	8.9 [5.7, 9.0]
Median [95% CI], months	8.2 [5.5, 12.2]	7.1 [5.4, 16.4]	A [8.9, A]
75th percentile [95% CI], months	17.6 [10.9, A]	16.4 [7.1, A]	A [9.0, A]
Range (including censored values), months	(1.4** - 25.7**)	(2.8 - 17.2**)	(1.3** - 9.2**)
Range (without censored values), months	(2.5 - 25.1)	(2.8 - 16.4)	(4.1 - 9.0)
DOR rate at Month 3 [95% CI]	0.839 [0.736, 0.941]	0.952 [0.861, 1.000]	1.000 [1.000, 1.000]
Month 6 [95% CI]	0.569 [0.429, 0.708]	0.667 [0.465, 0.868]	0.856 [0.723, 0.988]
Month 9 [95% CI]	0.457 [0.315, 0.600]	0.466 [0.247, 0.684]	0.634 [0.396, 0.872]
Month 12 [95% CI]	0.374 [0.230, 0.519]	0.333 [0.112, 0.553]	A [A, A]

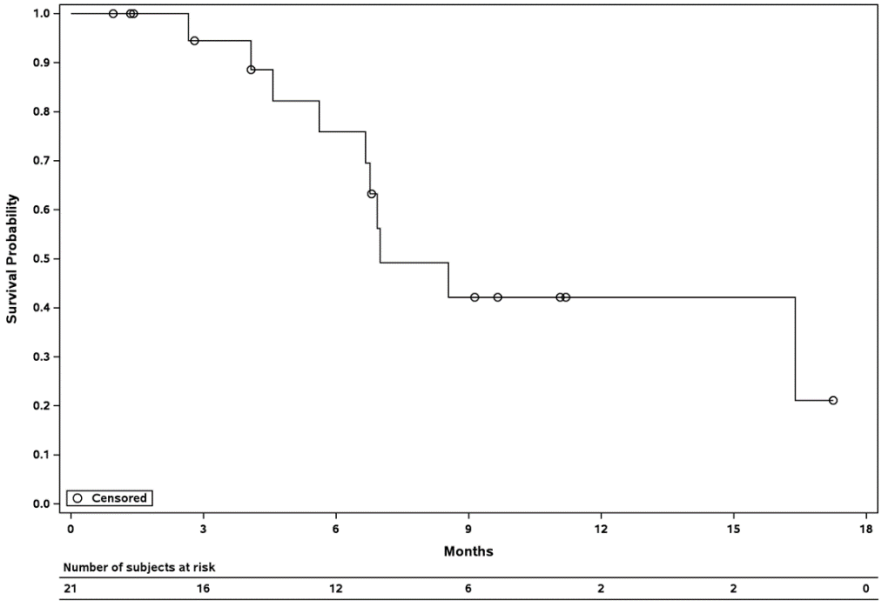
CI=Confidence interval; CR=Complete response; DOR=Duration of response; FAS=Full analysis set; N=Total number of participants; PR=Partial response
** censored observation
A: Value cannot be estimated due to censored data.
Median, percentile, timepoint DOR rate and 95% CIs were calculated using Kaplan-Meier estimates.
The 95% CIs for the median and percentiles were calculated using a log-log transformation, and the 95% CIs for the timepoint DOR rate were calculated using a linear (identity) transformation.
Source: B004255/Tables 8.2.2/1

図 2.7.3.3-2 BICR 評価による DOR の Kaplan-Meier 曲線（グループ D、FAS、確定された CR 又は PR の被験者）



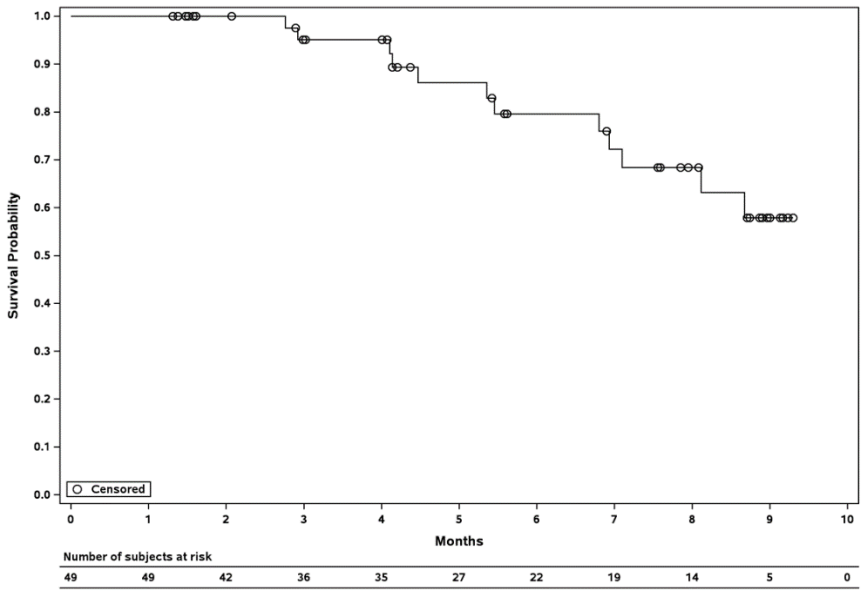
BICR=Blinded independent central review; CR=Confirmed response; DOR=Duration of response FAS=Full analysis set; PR=partial response
At-risk participants were calculated as at start of timepoint.
Source: B004255/Figure 8.2.2/2

図 2.7.3.3-3 BICR 評価による DOR の Kaplan-Meier 曲線（グループ E、FAS、確定された CR 又は PR の被験者）



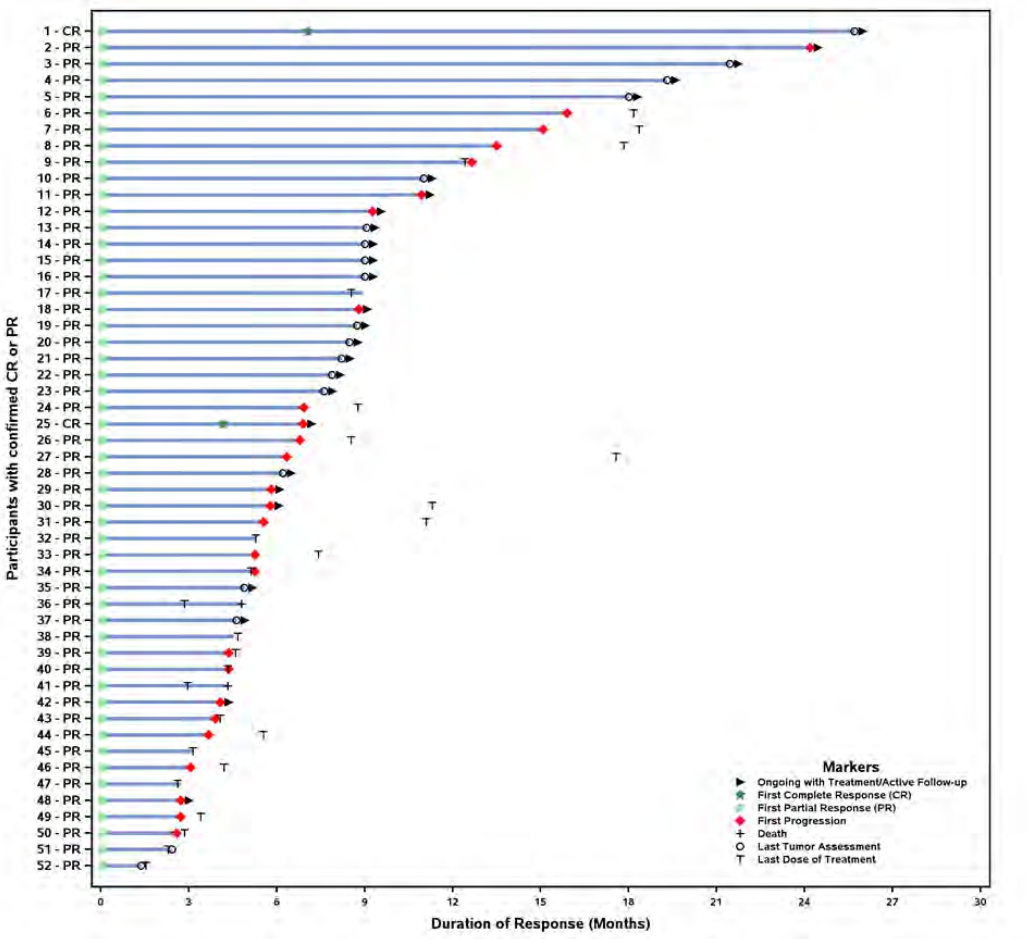
BICR=Blinded independent central review; CR=Confirmed response; DOR=Duration of response; FAS=Full analysis set; PR=partial response
At-risk participants were calculated as at start of timepoint.
Source: B004255/Figure 8.2.2/2

図 2.7.3.3-4 BICR 評価による DOR の Kaplan-Meier 曲線（グループ F、FAS、確定された CR 又は PR の被験者）



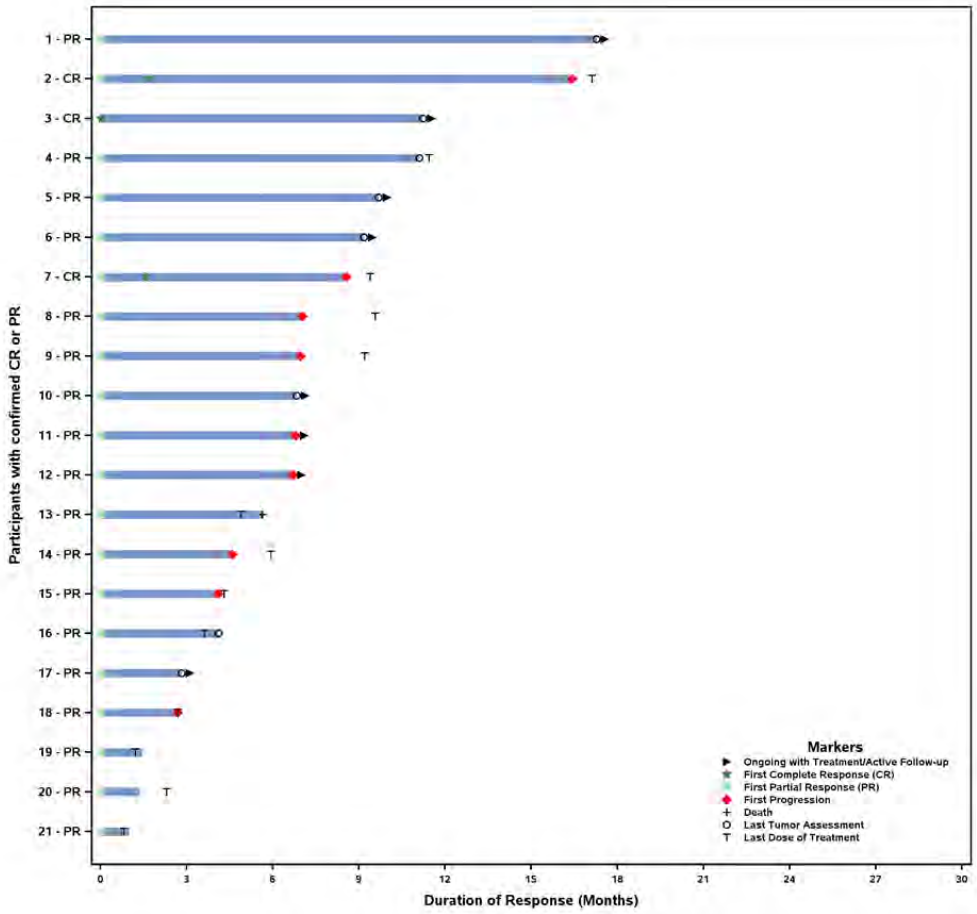
BICR=Blinded independent central review; CR=Confirmed response; DOR=Duration of response; FAS=Full analysis set; PR=partial response
At-risk participants were calculated as at start of timepoint.
Source: B004255/Figure 8.2.2/2

図 2.7.3.3-5　BICR 評価による DOR のスイマープロット（グループ D、FAS、確定された CR 又は PR の被験者）



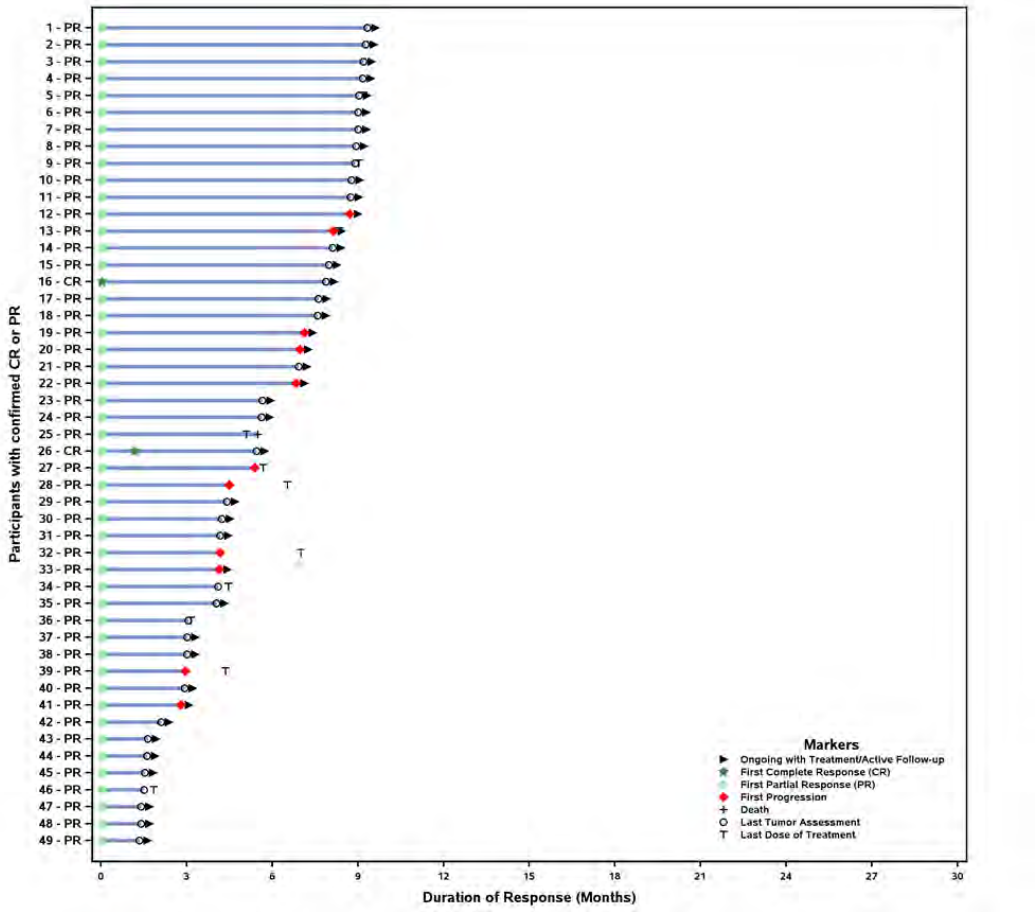
BICR=Blinded independent central review; CR=Complete response; DOR=Duration of response; FAS=Full analysis set; PR=Partial response
X-axis is provided as time in months since the first CR or PR.
Source: B004255/Figure 8.2.2/6

図 2.7.3.3-6　BICR 評価による DOR のスイマープロット（グループ E、FAS、確定された CR 又は PR の被験者）



BICR=Blinded independent central review; CR=Complete response; DOR=Duration of response; FAS=Full analysis set; PR=Partial response
X-axis is provided as time in months since the first CR or PR.
Source: B004255/Figure 8.2.2/6

図 2.7.3.3-7　BICR 評価による DOR のスイマープロット（グループ F、FAS、確定された CR 又は PR の被験者）



BICR=Blinded independent central review; CR=Complete response; DOR=Duration of response; FAS=Full analysis set; PR=Partial response
X-axis is provided as time in months since the first CR or PR.
Source: B004255/Figure 8.2.2/6

2.7.3.3.2.2.4　　BICR 評価による標的病変のベースラインからの縮小率

グループ D、グループ E 及びグループ F での BICR 評価による標的病変のベースラインからの最大縮小率を図 2.7.3.3-8 に示す。

グループ D（FAS）の全例（81 例）で最大縮小率が評価可能であった。標的病変のベースラインからの縮小は 77 例（95.1%）の被験者で認められ、16 例（19.8%）で 70%以上縮小した（B004255/Table 8.2.1/8）。

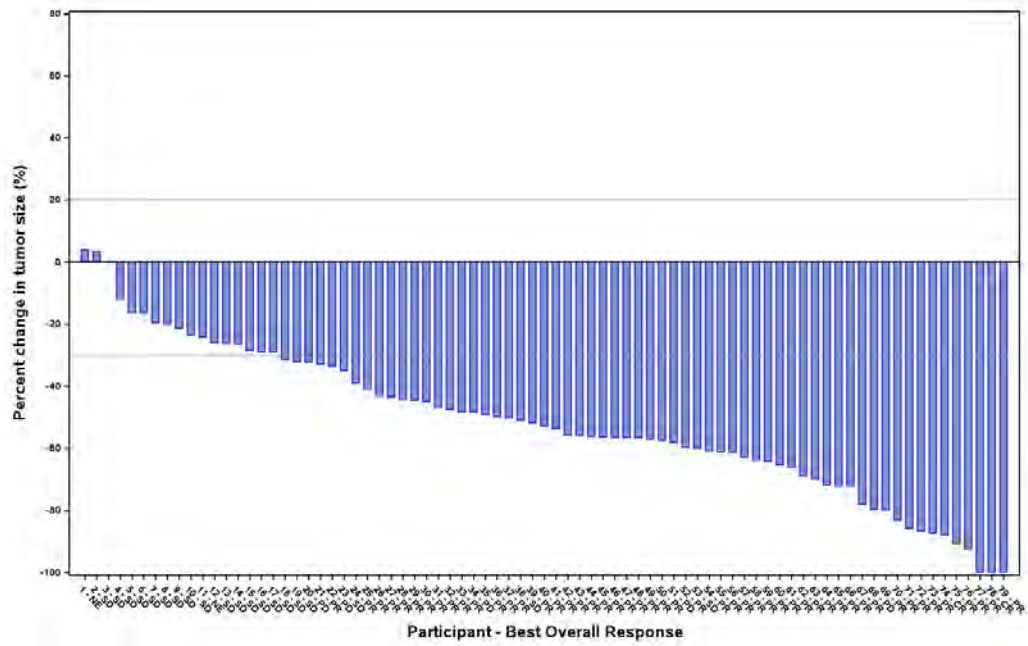
グループ E（FAS）の全例（55 例）で最大縮小率が評価可能であった。標的病変のベースラインからの縮小は 46 例（83.6%）の被験者で認められ、6 例（10.9%）で 70%以上縮小した。

グループ F（FAS）の全例（73 例）で最大縮小率が評価可能であった。標的病変のベースラインからの縮小は 66 例（90.4%）の被験者で認められ、15 例（20.5%）で 70%以上縮小した。

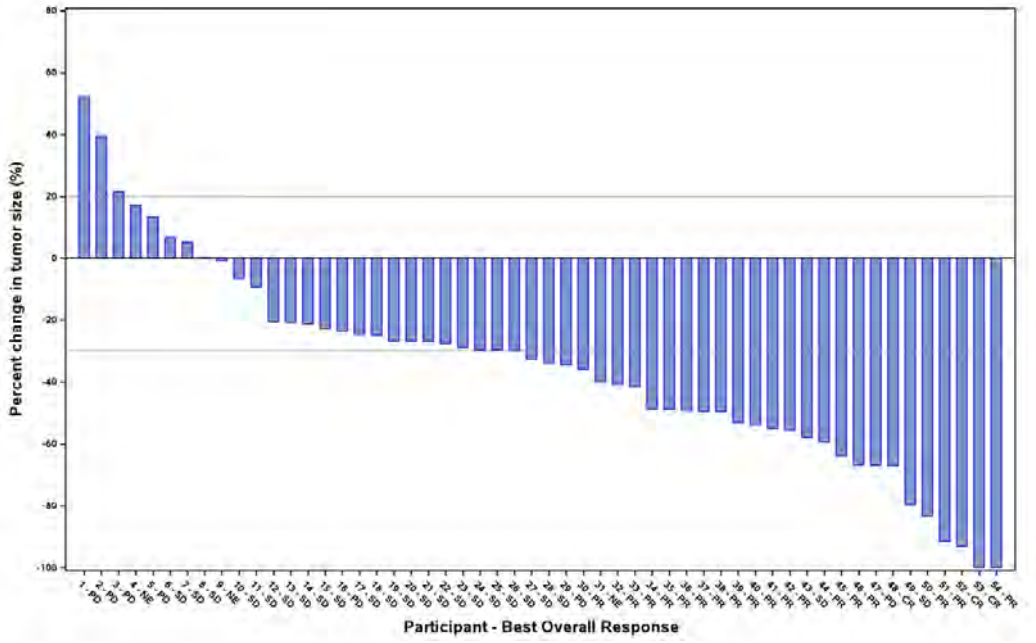
治験責任（分担）医師評価による標的病変のベースラインからの最大縮小率は B004255/Table 8.2.1/7 及び Figure 8.2.1/1 を参照のこと。

図 2.7.3.3-8　BICR 評価による標的病変のベースラインからの最大縮小率（FAS）

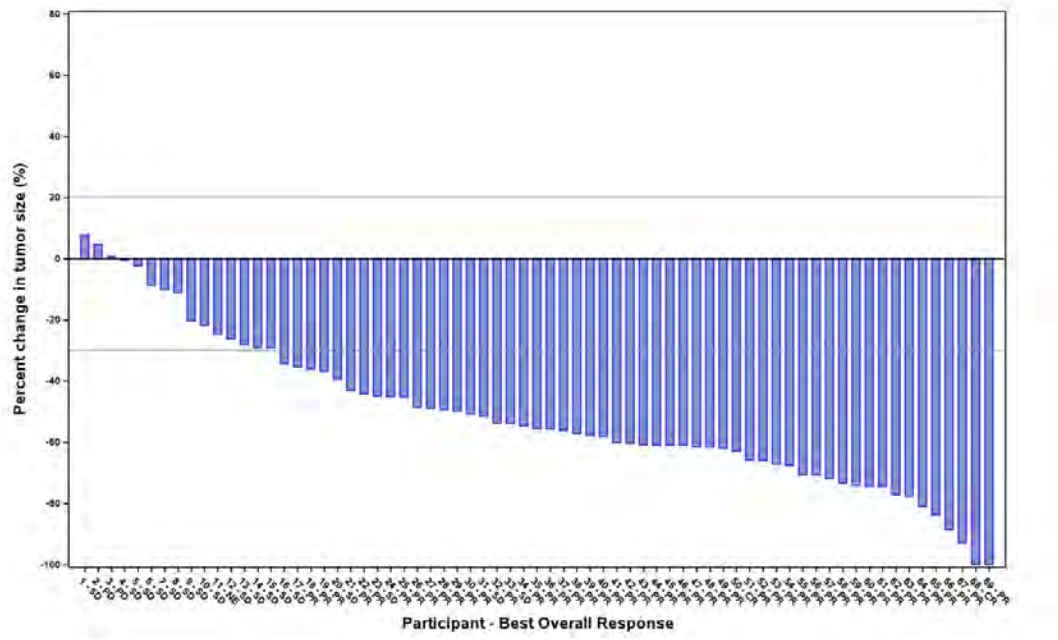
グループ D – 20mg BID



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 v1.1=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1, SD=Stable disease
RECIST version 1.1
The best percent change from baseline in size of target lesions occurred after initiation of new anti-cancer therapy are excluded in this figure.
Participants without target lesion measurement of “Percent Change from Baseline” are not displayed in this figure.
NE: Requirement of CR/PR/SD/PD not met.
Source: B004255/Figure 8.2.1/2

2.7.3.3.2.2.5　BICR 評価及び治験責任（分担）医師評価による PFS

試験パート別の BICR 評価による PFS を表 2.7.3.3-17 に、治験責任（分担）医師評価による PFS を表 2.7.3.3-18 に示し、BICR 評価による PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-9 に示す。治験責任（分担）医師評価による PFS の Kaplan-Meier 曲線は B004255/Figure 8.2.2/9 を参照のこと。

グループ D

FAS において、試験パート全体での BICR 評価による PFS の中央値は 8.3 ヵ月（95%CI:6.9～14.7 ヵ月）であった。DE/BF/用量拡大パートにおける PFS は 8.1 ヵ月（95%CI：6.5～16.5 ヵ月）であった。投与拡張パートにおける PFS は 8.3 ヵ月（95%CI：5.7 ヵ月～推定不能）であった。主な PFS イベントは画像診断による PD であった。

治験責任（分担）医師評価による PFS の中央値は 8.8 ヵ月（95%CI:6.7～10.3 ヵ月）であった。

グループ E

FAS において、試験パート全体での BICR 評価による PFS の中央値は 5.5 ヵ月（95%CI:4.3～8.3 ヵ月）であった。DE/BF/用量拡大パートにおける PFS は 5.3 ヵ月（95%CI：3.9～8.3 ヵ月）であった。投与拡張パートにおける PFS は 6.9 ヵ月（95%CI：4.3 ヵ月～推定不能）であった。主な PFS イベントは画像診断による PD であった。

治験責任（分担）医師評価によるPFSの中央値は6.9ヵ月（95%CI:4.3～8.5ヵ月）であった。

グループF

FASにおいて、試験パート全体でのBICR評価によるPFSの中央値は未到達（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。打ち切りとなった被験者数は50例（68.5%）であった。Kaplan-Meier法により推定したPFSが9ヵ月以上持続している被験者は63.5%（95%CI：49.6～77.4%）であった。用量拡大パートにおけるPFSは未到達（95%CI：8.4ヵ月～推定不能）であり、投与拡張パートにおけるPFSは未到達（95%CI：5.4ヵ月～推定不能）であった。主なPFSイベントは画像診断によるPDであった。

治験責任（分担）医師評価によるPFSの中央値は未到達（95%CI：10.2ヵ月～推定不能）であった。

表 2.7.3.3-17 試験パート別の BICR 評価による PFS (FAS)

	Group D			Group E			Group F		
	DE/BF/ Expansion N=44	Extension N=37	Total DE/BF/Expansion + Extension N=81	DE/BF/ Expansion N=34	Extension N=21	Total DE/BF/Expansion + Extension N=55	Expansion N=38	Extension N=35	Total Expansion Extension N=73
Number (%) of participants with event	27 (61.4%)	20 (54.1%)	47 (58.0%)	24 (70.6%)	13 (61.9%)	37 (67.3%)	16 (42.1%)	7 (20.0%)	23 (31.5%)
Death	5 (11.4%)	1 (2.7%)	6 (7.4%)	3 (8.8%)	1 (4.8%)	4 (7.3%)	4 (10.5%)	1 (2.9%)	5 (6.8%)
First progression	22 (50.0%)	19 (51.4%)	41 (50.6%)	21 (61.8%)	12 (57.1%)	33 (60.0%)	12 (31.6%)	6 (17.1%)	18 (24.7%)
Number (%) of participants censored	17 (38.6%)	17 (45.9%)	34 (42.0%)	10 (29.4%)	8 (38.1%)	18 (32.7%)	22 (57.9%)	28 (80.0%)	50 (68.5%)
25th percentile [95% CI], months	4.1 [2.5, 6.9]	5.3 [3.9, 6.9]	5.3 [3.2, 6.6]	2.8 [1.3, 4.0]	4.3 [1.1, 6.7]	4.0 [2.6, 4.3]	7.6 [3.4, 9.9]	5.4 [2.7, A]	5.7 [4.2, 9.6]
Median [95% CI], months	**8.1 [6.5, 16.5]**	**8.3 [5.7, A]**	**8.3 [6.9, 14.7]**	**5.3 [3.9, 8.3]**	**6.9 [4.3, A]**	**5.5 [4.3, 8.3]**	**A [8.4, A]**	**A [5.4, A]**	**A [8.4, A]**
75th percentile [95% CI], months	20.7 [14.7, A]	12.2 [12.2, A]	20.7 [14.7, A]	12.5 [5.5, 17.7]	A [6.9, A]	12.5 [8.3, A]	A [A, A]	A [A, A]	A [A, A]
Range (including censored values), months	(0.0** - 26.9**)	(2.5 - 12.2)	(0.0** - 26.9**)	(0.0** - 18.4**)	(1.1 - 10.3**)	(0.0** - 18.4**)	(0.4 - 10.6**)	(0.2 - 7.0**)	(0.2 - 10.6**)
Range (without censored values), months	(1.0 - 26.9)	(2.5 - 12.2)	(1.0 - 26.9)	(1.2 - 17.7)	(1.1 - 8.4)	(1.1 - 17.7)	(0.4 - 10.1)	(0.2 - 5.4)	(0.2 - 10.1)
PFS rate at Month 3 [95% CI]	0.814 [0.698, 0.930]	0.917 [0.828, 1.000]	0.862 [0.786, 0.938]	0.731 [0.570, 0.891]	0.857 [0.707, 1.000]	0.784 [0.671, 0.898]	0.921 [0.835, 1.000]	0.871 [0.752, 0.990]	0.901 [0.831, 0.971]
Month 6 [95% CI]	0.682 [0.537, 0.826]	0.659 [0.503, 0.816]	0.669 [0.562, 0.776]	0.365 [0.186, 0.544]	0.619 [0.411, 0.827]	0.475 [0.335, 0.615]	0.779 [0.644, 0.915]	0.689 [0.478, 0.900]	0.741 [0.624, 0.858]
Month 9 [95% CI]	0.492 [0.326, 0.658]	0.487 [0.322, 0.653]	0.488 [0.371, 0.605]	0.292 [0.123, 0.462]	0.312 [0.084, 0.540]	0.311 [0.176, 0.447]	0.664 [0.508, 0.820]	A [A, A]	0.635 [0.496, 0.774]
Month 12 [95% CI]	0.424 [0.256, 0.592]	0.459 [0.294, 0.624]	0.434 [0.314, 0.554]	0.256 [0.093, 0.418]	A [A, A]	0.283 [0.149, 0.417]	A [A, A]	A [A, A]	A [A, A]

BICR=Blinded independent central review; CI=Confidence interval; DE/BF=Dose Escalation/Backfill; FAS=Full analysis set; N=Total number of participants; PFS=Progression-free survival
** censored observation
A: Value cannot be estimated due to censored data.
Median, percentile, timepoint PFS rate and 95% CIs were calculated using Kaplan-Meier estimates.
The 95% CIs for the median and percentiles were calculated using a log-log transformation, and the 95% CIs for the timepoint PFS rate were calculated using a linear (identity) transformation.
Source: B003047/Tables 8.2.2/13, 8.2.2/14 and 8.2.2/15

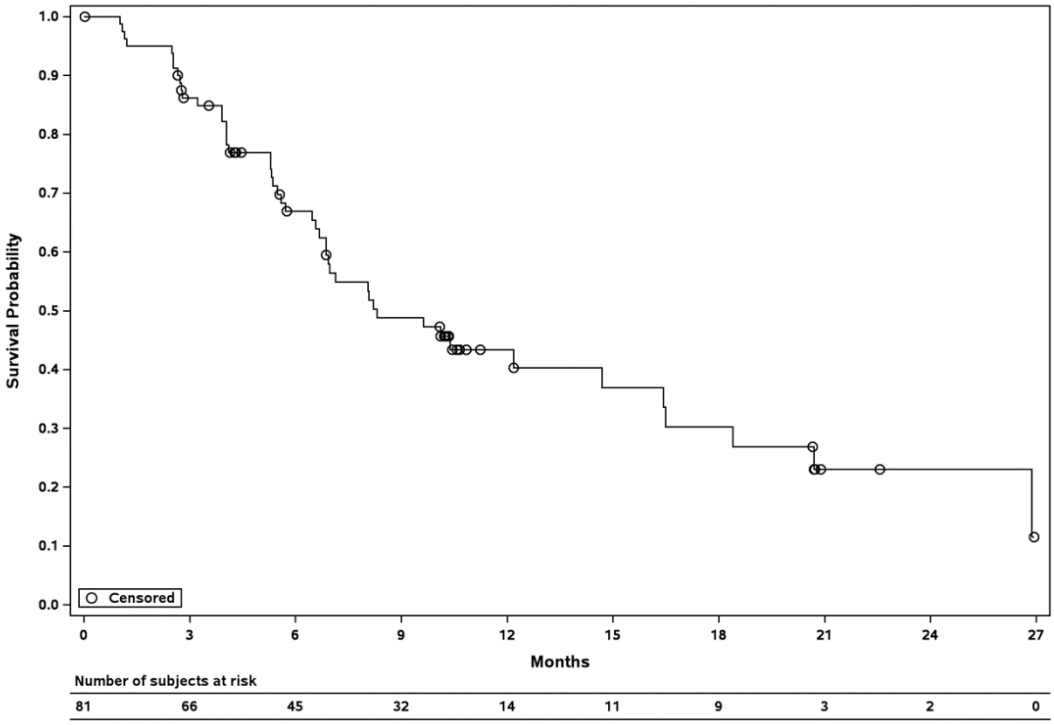
表 2.7.3.3-18 治験責任（分担）医師評価による PFS（FAS）

	Group D N=81	**Group E N=55**	**Group F N=73**
Number (%) of participants with event	58 (71.6%)	38 (69.1%)	24 (32.9%)
Death	2 (2.5%)	2 (3.6%)	4 (5.5%)
First progression	56 (69.1%)	36 (65.5%)	20 (27.4%)
Number (%) of participants censored	23 (28.4%)	17 (30.9%)	49 (67.1%)
25th percentile [95% CI], months	4.3 [2.8, 5.7]	3.9 [2.2, 4.3]	5.5 [2.8, 10.3]
Median [95% CI], months	**8.8 [6.7, 10.3]**	**6.9 [4.3, 8.5]**	**A [10.2, A]**
75th percentile [95% CI], months	18.4 [12.2, A]	10.8 [8.2, A]	A [A, A]
Range (including censored values), months	(0.0** - 29.0)	(0.0** - 18.4**)	(0.2 - 10.7**)
Range (without censored values), months	(0.5 - 29.0)	(1.1 - 17.7)	(0.2 - 10.3)
PFS rate at Month 3 [95% CI]	0.849 [0.770, 0.928]	0.767 [0.651, 0.883]	0.847 [0.764, 0.930]
Month 6 [95% CI]	0.654 [0.548, 0.760]	0.549 [0.412, 0.686]	0.735 [0.624, 0.846]
Month 9 [95% CI]	0.497 [0.385, 0.609]	0.328 [0.193, 0.463]	0.662 [0.534, 0.789]
Month 12 [95% CI]	0.374 [0.264, 0.483]	0.235 [0.103, 0.368]	A [A, A]

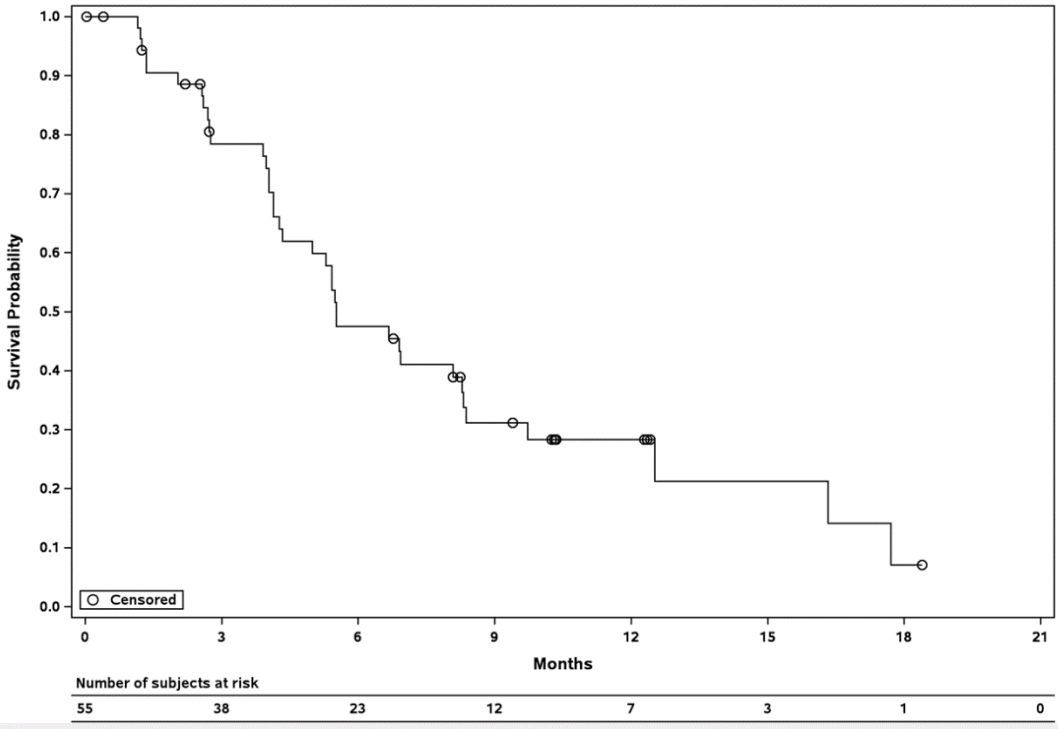
CI=Confidence interval; FAS=Full analysis set; N=Total number of participants; PFS=Progression-free survival
** censored observation
A: Value cannot be estimated due to censored data.
Median, percentile, timepoint PFS rate and 95% CIs were calculated using Kaplan-Meier estimates.
The 95% CIs for the median and percentiles were calculated using a log-log transformation, and the 95% CIs for the timepoint PFS rate were calculated using a linear (identity) transformation.
Source: B004255/Tables 8.2.2/12

図 2.7.3.3-9 BICR 評価による PFS の Kaplan-Meier 曲線（FAS）

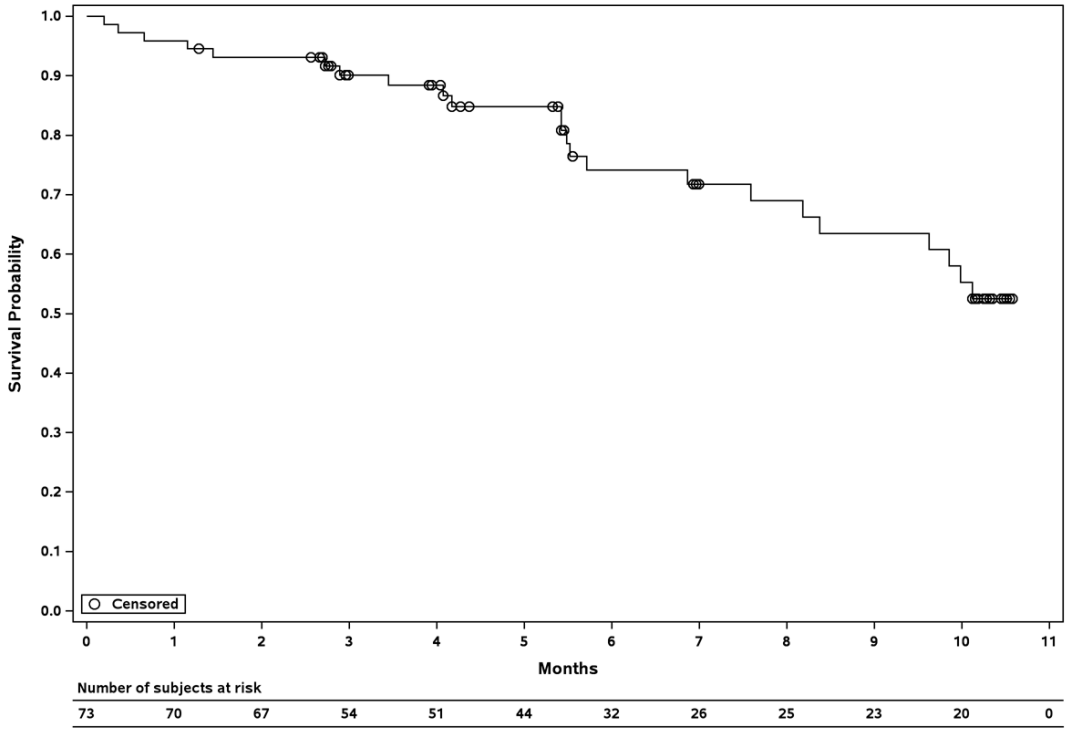
グループ D – 20mg BID



グループE – 20mg BID



グループF – 20mg BID



BICR=Blinded independent central review; FAS=Full analysis set; PFS=Progression-free survival
At-risk participant counts were calculated as at start of timepoint.
Source: B004255/Figure 8.2.2/10

2.7.3.3.2.2.6 OS

グループ D、グループ E 及びグループ F の OS を表 2.7.3.3-19 に示す。

データベースカットオフ時点では、被験者の追跡は限定的であり、OS の結果を結論付けるには至らなかった。

グループ D

OS の中央値は 27.3 ヵ月（95%CI:19.9 ヵ月～推定不能）であり、55 例（67.9%）が打ち切りとなった。打ち切り例を含む OS の範囲は 0.9～29.8 ヵ月であった。

グループ E

OS の中央値は 13.8 ヵ月（95%CI:11.2 ヵ月～推定不能）であり、31 例（56.4%）が打ち切りとなった。打ち切り例を含む OS の範囲は 1.9～20.3 ヵ月であった。

グループ F

OS の中央値は未到達であり、66 例（90.4%）が打ち切りとなった。打ち切り例を含む OS の範囲は 0.2～12.9 ヵ月であった。

表 2.7.3.3-19 OS(FAS)

	Group D N=81	**Group E N=55**	**Group F N=73**
Number (%) of participants with event	26 (32.1%)	24 (43.6%)	7 (9.6%)
Number (%) of participants censored	55 (67.9%)	31 (56.4%)	66 (90.4%)
25th percentile [95% CI], months	13.5 [10.0, 20.9]	8.0 [4.0, 11.4]	A [A, A]
Median [95% CI], months	**27.3 [19.9, A]**	**13.8 [11.2, A]**	**A [A, A]**
75th percentile [95% CI], months	A [27.3, A]	A [A, A]	A [A, A]
Range (including censored values), months	(0.9** - 29.8**)	(1.9 - 20.3**)	(0.2 - 12.9**)
Range (without censored values), months	(1.0 - 27.3)	(1.9 - 15.0)	(0.2 - 7.6)
OS rate at Month 3 [95% CI]	0.950 [0.902, 0.998]	0.945 [0.885, 1.000]	0.945 [0.893, 0.997]
Month 6 [95% CI]	0.925 [0.867, 0.983]	0.834 [0.735, 0.933]	0.913 [0.847, 0.980]
Month 9 [95% CI]	0.874 [0.801, 0.947]	0.722 [0.602, 0.841]	0.889 [0.808, 0.969]
Month 12 [95% CI]	0.794 [0.703, 0.884]	0.576 [0.427, 0.725]	0.889 [0.808, 0.969]

CI=Confidence interval; FAS=Full analysis set; N=Total number of participants; OS=Overall survival
** censored observation
A: Value cannot be estimated due to censored data.
Median, percentile, timepoint OS rate and 95% CIs were calculated using Kaplan-Meier estimates.
The 95% CIs for the median and percentiles were calculated using a log-log transformation, and the 95% CIs for the timepoint OS rate were calculated using a linear (identity) transformation.
Source: B004255/Table 8.2.2/16

2.7.3.3.2.3 事前に規定したその他の有効性評価項目

2.7.3.3.2.3.1 奏効までの期間

グループ D、グループ E 及びグループ F の BICR 評価による TTR を表 2.7.3.3-20 に示す。

グループ D では、奏効例 52 例における BICR 評価による TTR の中央値は 1.4 ヵ月（95%CI:1.3～1.4 ヵ月）であり、範囲は 1.1～5.6 ヵ月（打ち切り値を含む）であった。BICR 評価による TTR は治験責任（分担）医師評価による TTR と一貫していた（B004255/Table 8.2.2/10）。

グループ E では、奏効例 21 例における BICR 評価による TTR の中央値は 1.3 ヵ月（95%CI:1.2～1.5 ヵ月）であり、範囲は 1.1～5.3 ヵ月（打ち切り値を含む）であった。BICR 評価による TTR は治験責任（分担）医師評価による TTR と一貫していた。

グループ F では、奏効例 49 例における BICR 評価による TTR の中央値は 1.4 ヵ月（95%CI:1.3～1.4 ヵ月）であり、範囲は 1.1～4.3 ヵ月（打ち切り値を含む）であった。BICR 評価による TTR は治験責任（分担）医師評価による TTR と一貫していた。

治験責任（分担）医師評価及び BICR 評価による TTR の累積曲線はそれぞれ B004255/Figure 8.2.2/7 及び Figure 8.2.2/8 を参照のこと。

表 2.7.3.3-20 BICR 評価による TTR（FAS）

	Group D	Group E	Group F
N	52	21	49
Number (%) of participants with event	52 (100.0%)	21 (100.0%)	49 (100.0%)
25th percentile [95% CI] months	1.3 [1.2, 1.3]	1.2 [1.1, 1.3]	1.3 [1.2, 1.3]
Median [95% CI] months	1.4 [1.3, 1.4]	1.3 [1.2, 1.5]	1.4 [1.3, 1.4]
75th percentile [95% CI] months	2.4 [1.4, 2.7]	1.5 [1.3, 4.0]	2.0 [1.4, 2.6]
Range (including censored values) months	(1.1 - 5.6)	(1.1 - 5.3)	(1.1 - 4.3)
Range (without censored values) months	(1.1 - 5.6)	(1.1 - 5.3)	(1.1 - 4.3)
Cumulative incidence at Month 3 [95% CI]	0.923 [0.851, 0.996]	0.905 [0.779, 1.000]	0.959 [0.904, 1.000]
Month 6 [95% CI]	1.000 [1.000, 1.000]	1.000 [1.000, 1.000]	1.000 [1.000, 1.000]
Month 9 [95% CI]	1.000 [1.000, 1.000]	1.000 [1.000, 1.000]	1.000 [1.000, 1.000]
Month 12 [95% CI]	1.000 [1.000, 1.000]	1.000 [1.000, 1.000]	1.000 [1.000, 1.000]

BICR=Blinded independent central review; CI=Confidence interval; FAS=Full analysis set; N=Total number of participants; TTR=Time to response
** censored observation
Median, percentile, timepoint of cumulative incidence and 95% CIs were calculated using Kaplan-Meier estimates.
The 95% CIs for the median and percentiles were calculated using a log-log transformation, and the 95% CIs for the timepoint of cumulative incidence were calculated using a linear (identity) transformation.
Source: B004255/Table 8.2.2/11

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

2.7.3.3.3.1 BICR 評価による ORR の部分集団解析

グループ D、グループ E 及びグループ F において、BAY 2927088 を 20mg BID で投与したときの BICR 評価による ORR に基づく臨床効果を、すべての事前に規定した以下の部分集団で検討したところ、どの部分集団においても一貫して臨床効果が確認された（図 2.7.3.3-10）。各部分集団の ORR の 95%CI は全体集団とおおよそ重なっており、各部分集団の結果は全体集団での結果と類似していた。

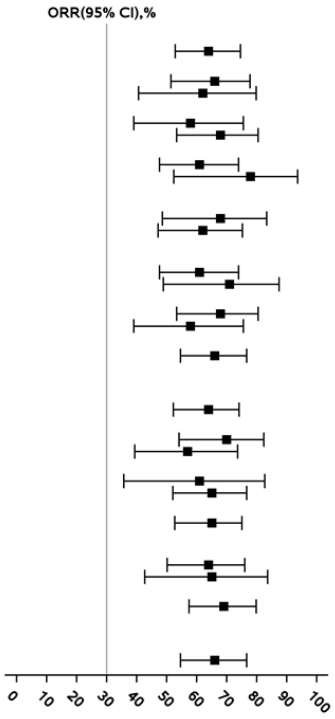
- 人口統計学的特性（年齢、性別及び人種）
- ベースラインの ECOG PS
- 地域
- 喫煙状況
- 組織型（腺癌の有無並びに非扁平上皮癌又は扁平上皮癌）
- 手術歴（肺摘除術）
- 全身抗がん療法の前治療ライン数
- ベースラインでの脳転移の有無
- プラチナ製剤の治療歴
- 抗 PD(L)1 療法の治療歴

- ベースラインでの *HER2* チロシンキナーゼドメイン（TKD）変異状態

図 2.7.3.3-10　BICR 評価による ORR の部分集団解析（FAS）

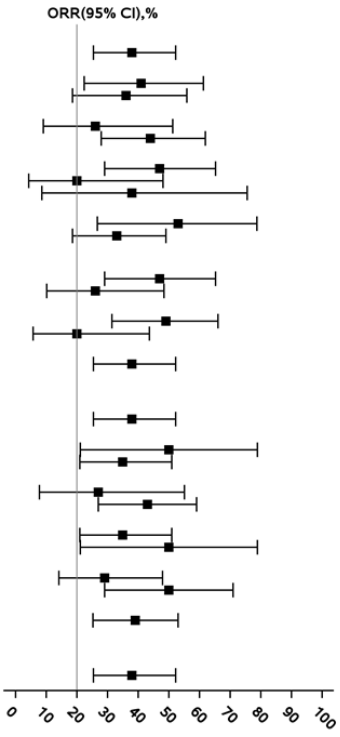
グループ D – 20mg BID

	#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)



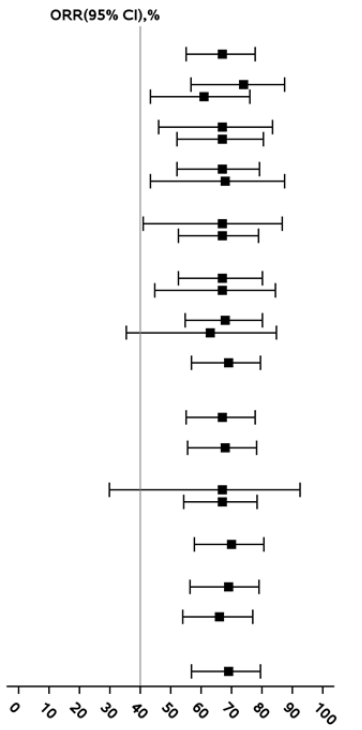
グループ E – 20mg BID

	#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; BID=Bis in die, 2 times daily; 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; NC=Not calculated; ORR=Objective response rate; PD(L1)=Programmed death-ligand 1; PR=Partial response; RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; TKD=Tyrosine kinase domain; #=Number
95% CI by exact binomial calculation.
NC: not calculable due to number of participants in subgroup <10% of total number of participants in respective treatment group.
RECIST version 1.1
Source: B004255/Figure 8.2.1.1/1

BAY 2927088 の有効性解析対象集団には、全身抗がん療法歴のある被験者（グループ D 及びグループ E）を含めていることから、BICR 評価による ORR を全身抗がん療法の前治療ライン数及び前治療別に部分集団解析した。なお、グループ E においては、T-DXd による治療歴の有無別に部分集団解析した結果も示す。

全身抗がん療法の前治療別の BICR 評価による ORR を表 2.7.3.3-21 に示す。

<u>グループ D</u>

全身抗がん療法の前治療ライン数が 2 未満の部分集団（46 例）では、ORR は 69.6%（95%CI：54.2～82.3%）であり、2 以上の部分集団（35 例）では、ORR は 57.1%（95%CI：39.4～73.7%）であった。

抗 PD(L)1 療法歴のある部分集団（58 例）では、ORR は 63.8%（95%CI：50.1～76.0%）であり、抗 PD(L)1 療法歴のない部分集団（23 例）では、ORR は 65.2%（95%CI：42.7～83.6%）であった。

グループ E

全身抗がん治療の前治療ライン数が 2 未満の部分集団（12 例）では、ORR は 50.0%（95%CI：21.1～78.9%）であり、2 以上の部分集団（43 例）では、ORR は 34.9%（95%CI：21.0～50.9%）であった。

抗 PD(L)1 療法歴のある部分集団（31 例）では、ORR は 29.0%（95%CI：14.2～48.0%）であり、抗 PD(L)1 療法歴のない部分集団（24 例）では、ORR は 50.0%（95%CI：29.1～70.9%）であった。

T-DXd 治療歴がある部分集団（41 例）では、ORR は 34.1%（95%CI：20.1～50.6%）であり、T-DXd 治療歴がない部分集団（14 例）では、ORR は 50.0%（95%CI：23.0～77.0%）であった。

表 2.7.3.3-21 全身抗がん療法の前治療別の BICR 評価による ORR（FAS）

	Group D		Group E	
	n/N (%)	[95% CI]	n/N (%)	[95% CI]
<2 prior systemic anti-cancer therapy regimens	32/46 (69.6%)	[54.2%, 82.3%]	6/12 (50.0%)	[21.1%, 78.9%]
≥2 prior systemic anti-cancer therapy regimens	20/35 (57.1%)	[39.4%, 73.7%]	15/43 (34.9%)	[21.0%, 50.9%]
Prior platinum	49/76 (64.5%)	[52.7%, 75.1%]	15/43 (34.9%)	[21.0%, 50.9%]
No prior platinum	3/5 (NC)	NC	6/12 (50.0%)	[21.1%, 78.9%]
Prior anti-PD(L)1 treatment	37/58 (63.8%)	[50.1%, 76.0%]	9/31 (29.0%)	[14.2%, 48.0%]
No prior anti-PD(L)1 treatment	15/23 (65.2%)	[42.7%, 83.6%]	12/24 (50.0%)	[29.1%, 70.9%]
Prior T-DXd	-		14/41 (34.1%)	[20.1%, 50.6%]
No prior T-DXd	-		7/14 (50.0%)	[23.0%, 77.0%]

BICR=Blinded independent central review; CI=Confidence interval; CR=Complete response; FAS=Full analysis set; N=Total number of participants; n=Number of participants within category; ORR=Objective response rate; PD(L)1=Programmed death-ligand 1; PR=Partial response; RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RECIST version 1.1
ORR presented for the total population (DE/BF/Expansion + Extension).
Number (percentages) and 95% CIs for percentages of participants. 95% CI by exact binomial calculation.
ORR: Participants with confirmed CR or PR.
NC: Not calculated due to number of participants in subgroup <10% of total number of participants in respective treatment group.
Source: B004255/Table 8.2.1.1/9, 8.2.1.1/11 and Table 8.2.1.1/12, 21607-Post-Hoc_2025-03/Table 1.1/2

2.7.3.3.3.2 BICR 評価による DOR の部分集団解析

グループ D、グループ E 及びグループ F において、DOR を事前に規定した以下の部分集団で検討した。前治療別の BICR 評価による DOR を表 2.7.3.3-22 に示す。各部分集団の DOR の中央値においてばらつきがみられたものの、どの部分集団においても効果の持続性が確認された。

- 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）
- 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

グループ D では、前治療歴による DOR の中央値のばらつきが大きく、全身抗がん療法の前治療ライン数が 2 未満の被験者における DOR の中央値は 13.5 ヵ月、2 以上の被験者における中央値は 5.8 ヵ月であった。

グループ E では、全身抗がん療法の前治療ライン数が 2 未満の被験者では DOR の中央値は未到達であり、2 以上の被験者における DOR の中央値は 8.5 ヵ月であった。

表 2.7.3.3-22 前治療別の BICR 評価による DOR (FAS)

	Group D	Group E
Number of prior systemic anti-cancer therapy regimens <2		
N	32	6
Number (%) of participants with event	15 (46.9%)	2 (33.3%)
Death	1 (3.1%)	1 (16.7%)
First Progression	14 (43.8%)	1 (16.7%)
Number (%) of participants censored	17 (53.1%)	4 (66.7%)
Median [95% CI] (months)	13.5 [6.8, 15.9]	A [4.1, A]
Range (including censored values)	(1.3** - 25.7**)	(1.0** - 11.1**)
Range (without censored values)	(2.6 - 15.9)	(4.1 - 5.6)
Number of prior systemic anti-cancer therapy regimens ≥2		
N	20	15
Number (%) of participants with event	13 (65.0%)	8 (53.3%)
Death	1 (5.0%)	0 (0.0%)
First Progression	12 (60.0%)	8 (53.3%)
Number (%) of participants censored	7 (35.0%)	7 (46.7%)
Median [95% CI] (months)	5.8 [4.0, A]	8.5 [6.7, A]
Range (including censored values)	(2.7 - 24.1)	(1.3** - 17.2**)
Range (without censored values)	(2.7 - 24.1)	(2.7 - 16.4)
Prior platinum		
N	49	15
Number (%) of participants with event	28 (57.1%)	7 (46.7%)
Death	2 (4.1%)	0 (0.0%)
First Progression	26 (53.1%)	7 (46.7%)
Number (%) of participants censored	21 (42.9%)	8 (53.3%)
Median [95% CI] (months)	9.2 [5.8, 13.5]	8.5 [4.6, A]
Range (including censored values)	(2.4** - 25.7**)	(1.3** - 17.2**)
Range (without censored values)	(2.6 - 24.1)	(2.7 - 16.4)
No prior platinum		
N	3	6
Number (%) of participants with event	0 (0.0%)	3 (50.0%)
Death	0 (0.0%)	1 (16.7%)
First Progression	0 (0.0%)	2 (33.3%)
Number (%) of participants censored	3 (100.0%)	3 (50.0%)
Median [95% CI] (months)	A [A, A]	6.7 [4.1, A]
Range (including censored values)	(1.3** - 11.0**)	(1.0** - 11.1**)
Range (without censored values)	-	(4.1 - 6.7)
Prior anti-PD(L)1 treatment		
N	37	9
Number (%) of participants with event	18 (48.6%)	5 (55.6%)
Death	2 (5.4%)	0 (0.0%)
First Progression	16 (43.2%)	5 (55.6%)
Number (%) of participants censored	19 (51.4%)	4 (44.4%)
Median [95% CI] (months)	9.2 [5.8, 12.6]	7.0 [2.7, A]
Range (including censored values)	(2.4** - 25.7**)	(1.3** - 11.2**)
Range (without censored values)	(2.7 - 12.6)	(2.7 - 8.5)

No prior anti-PD(L)1 treatment		
N	15	12
Number (%) of participants with event	10 (66.7%)	5 (41.7%)
Death	0 (0.0%)	1 (8.3%)
First Progression	10 (66.7%)	4 (33.3%)
Number (%) of participants censored	5 (33.3%)	7 (58.3%)
Median [95% CI] (months)	13.5 [5.2, 15.9]	16.4 [4.1, A]
Range (including censored values)	(1.3** - 24.1)	(1.0** - 17.2**)
Range (without censored values)	(2.6 - 24.1)	(4.1 - 16.4)

BICR=Blinded independent central review; CI=Confidence interval; DOR=Duration of response; FAS=Full analysis set; N=Number of participants; PD(L)1=Programmed death-ligand 1
** censored observation
A: Value cannot be estimated due to censored data.
Median, percentile, and 95% CIs were calculated using Kaplan-Meier estimates.
The 95% CIs for the median and percentiles were calculated using a log-log transformation, and the 95% CIs for the timepoint of duration of response rate were calculated using a linear (identity) transformation.
Source: B004255/Tables 8.2.2.1/9, 8.2.2.1/11 and 8.2.2.1/12

2.7.3.3.3.3 *HER2*遺伝子変異の種類別の有効性結果

参照項目：5.3.5.2.8 21607-Post-Hoc_2025-03

2.7.3.3.3.3.1 *HER2*遺伝子変異バリアント別の有効性

試験 21607 のグループ D、グループ E 及びグループ F に組み入れられた NSCLC 患者において、各地域のローカル検査で確認された *HER2* 遺伝子変異バリアント別の BICR 評価による ORR を表 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 68 例（うち *HER2* ex20ins 変異が 68 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 4 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。PCR 検査による測定法はエクソン 20 挿入変異が存在する場合に陽性判定を示す原理に基づくことから、エクソン 20 挿入変異を有する被験者として解析した。一方、詳細なバリアント別の解析においては、「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 72 例（うち *HER2* ex20ins 変異が 70 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。また、1 例の被験者は、*HER2* 変異バリアントを特定できない PCR の検査結果に基づき組み入れられた。PCR 検査による測定法はエクソン 20 挿入変異が存在する場合に陽性判定を示す原理に基づくことから、エクソン 20 挿入変異を有する被験者として解析した。一方、詳細なバリアント別の解析においては、「Not applicable」として取り扱った。

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[14, 15]。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）。

表 2.7.3.3-23 *HER2*遺伝子変異別の BICR 評価による ORR (FAS)

				D - 20mg BID		E - 20mg BID		F - 20mg BID	
HER2 mutations	Exon	Domain	Exon20ins (yes/no)	Number of response / Number of subjects (%)	[95% CI]	Number of response / Number of subjects (%)	[95% CI]	Number of response / Number of subjects (%)	[95% CI]
S310F	8	ECD	no	0/2 (0.0%)	[0.0%, 84.2%]	0/0 (0.0%)	NC	0/0 (0.0%)	NC
S310Y	8	ECD	no	2/2 (100.0%)	[15.8%, 100.0%]	0/0 (0.0%)	NC	0/0 (0.0%)	NC
S310P	8	ECD	no	0/1 (0.0%)	[0.0%, 97.5%]	0/0 (0.0%)	NC	0/0 (0.0%)	NC
D769Y, S310Y	8, 19	ECD, TKD	no	0/1 (0.0%)	[0.0%, 97.5%]	0/0 (0.0%)	NC	0/0 (0.0%)	NC
V659E	17	TMD	no	0/3 (0.0%)	[0.0%, 70.8%]	1/2 (50.0%)	[1.3%, 98.7%]	0/0 (0.0%)	NC
I654_I655delinsVV	17	TMD	no	0/0 (0.0%)	NC	0/1 (0.0%)	[0.0%, 97.5%]	0/0 (0.0%)	NC
V659_G660delins	17	TMD	no	0/0 (0.0%)	NC	0/0 (0.0%)	NC	1/1 (100.0%)	[2.5%, 100.0%]
E698_P699insLE	18	—	no	0/0 (0.0%)	NC	0/0 (0.0%)	NC	1/1 (100.0%)	[2.5%, 100.0%]
L755P	19	TKD	no	1/1 (100.0%)	[2.5%, 100.0%]	0/1 (0.0%)	[0.0%, 97.5%]	0/1 (0.0%)	[0.0%, 97.5%]
L755S	19	TKD	no	1/1 (100.0%)	[2.5%, 100.0%]	0/0 (0.0%)	NC	0/0 (0.0%)	NC
Y772_A775dup	20	TKD	yes	37/48 (77.1%)	[62.7%, 88.0%]	18/40 (45.0%)	[29.3%, 61.5%]	37/58 (63.8%)	[50.1%, 76.0%]
G776delinsVC	20	TKD	yes	4/8 (50.0%)	[15.7%, 84.3%]	0/4 (0.0%)	[0.0%, 60.2%]	0/0 (0.0%)	NC
G778_P780dup	20	TKD	yes	2/5 (40.0%)	[5.3%, 85.3%]	1/2 (50.0%)	[1.3%, 98.7%]	7/7 (100.0%)	[59.0%, 100.0%]
G776delinsLC	20	TKD	yes	3/4 (75.0%)	[19.4%, 99.4%]	1/1 (100.0%)	[2.5%, 100.0%]	0/0 (0.0%)	NC
G776S	20	TKD	yes	0/1 (0.0%)	[0.0%, 97.5%]	0/0 (0.0%)	NC	0/0 (0.0%)	NC
G778_S779insCPG	20	TKD	yes	0/1 (0.0%)	[0.0%, 97.5%]	0/0 (0.0%)	NC	0/0 (0.0%)	NC
M774dup	20	TKD	yes	1/1 (100.0%)	[2.5%, 100.0%]	0/0 (0.0%)	NC	0/0 (0.0%)	NC
V777L	20	TKD	yes	1/1 (100.0%)	[2.5%, 100.0%]	0/0 (0.0%)	NC	0/0 (0.0%)	NC
A775_G776insSVMA	20	TKD	yes	0/0 (0.0%)	NC	0/1 (0.0%)	[0.0%, 97.5%]	1/1 (100.0%)	[2.5%, 100.0%]
G776_V777delinsVCD	20	TKD	yes	0/0 (0.0%)	NC	0/0 (0.0%)	NC	0/1 (0.0%)	[0.0%, 97.5%]
G776_V777insL	20	TKD	yes	0/0 (0.0%)	NC	0/0 (0.0%)	NC	0/1 (0.0%)	[0.0%, 97.5%]
G776delinsSV	20	TKD	yes	0/0 (0.0%)	NC	0/0 (0.0%)	NC	1/1 (100.0%)	[2.5%, 100.0%]
G776delinsVV	20	TKD	yes	0/0 (0.0%)	NC	0/1 (0.0%)	[0.0%, 97.5%]	0/0 (0.0%)	NC
T862A	21	TKD	yes	0/0 (0.0%)	NC	0/1 (0.0%)	[0.0%, 97.5%]	0/0 (0.0%)	NC
R970W	24	TKD	no	0/0 (0.0%)	NC	0/1 (0.0%)	[0.0%, 97.5%]	0/0 (0.0%)	NC
Not Applicable	20	TKD	yes	0/1 (0.0%)	[0.0%, 97.5%]	0/0 (0.0%)	NC	1/1 (100.0%)	[2.5%, 100.0%]

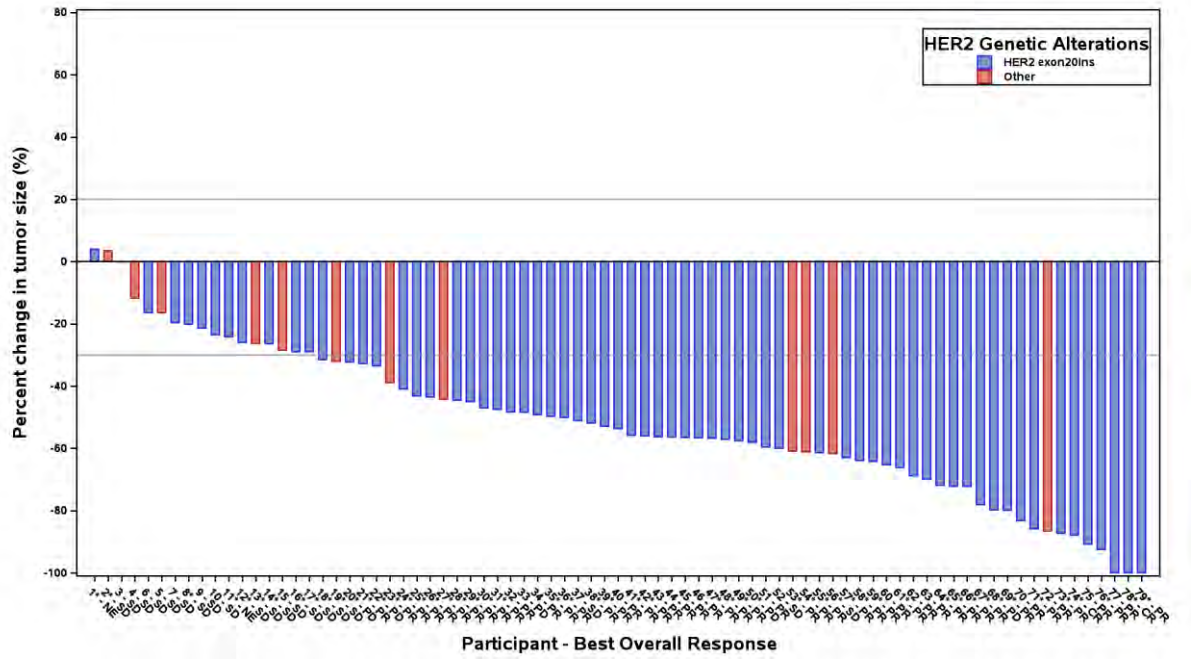
Source: 21607-Post-Hoc_2025-03/Table 1.1 / 1

2.7.3.3.3.3.2　*HER2* ex20ins 変異及びその他の *HER2* 変異の有効性

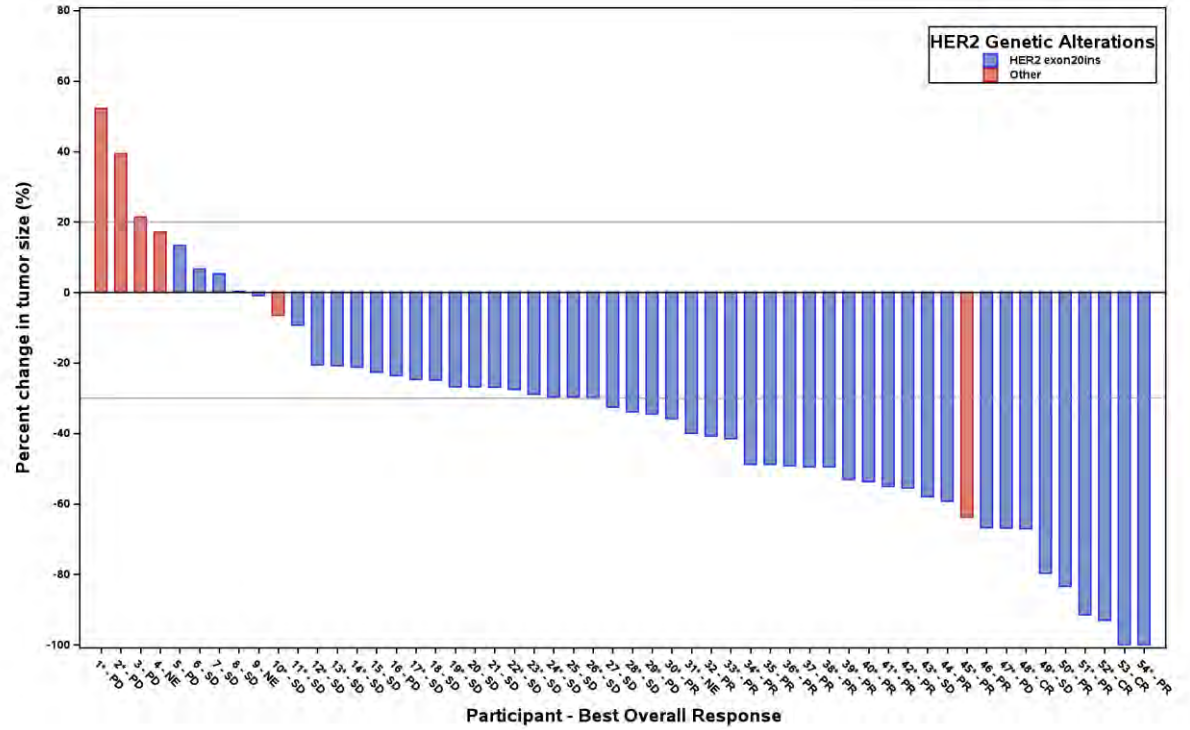
試験 21607 に組み入れられた被験者における *HER2* ex20ins 変異の頻度を踏まえ、*HER2* ex20ins 変異の有無別の評価を行うこととした。標的病変における腫瘍サイズのベースラインからの変化率を評価時点全体（ウォーターフォールプロット、図　2.7.3.3-11）及び評価時点ごと（スパイダープロット、図　2.7.3.3-12）に示す。また、各評価時点における効果判定と治療期間をスイマープロット（図　2.7.3.3-13）に示す。これらのプロットから、*HER2* ex20ins 変異及びその他の *HER2* 変異を有する被験者のいずれにおいても腫瘍の縮小が確認された。また、スパイダープロット及びスイマープロットから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。

図 2.7.3.3-11　*HER2* ex20ins 変異及びその他の *HER2* 変異の BICR 評価による標的病変のベースラインからの最大縮小率（FAS）

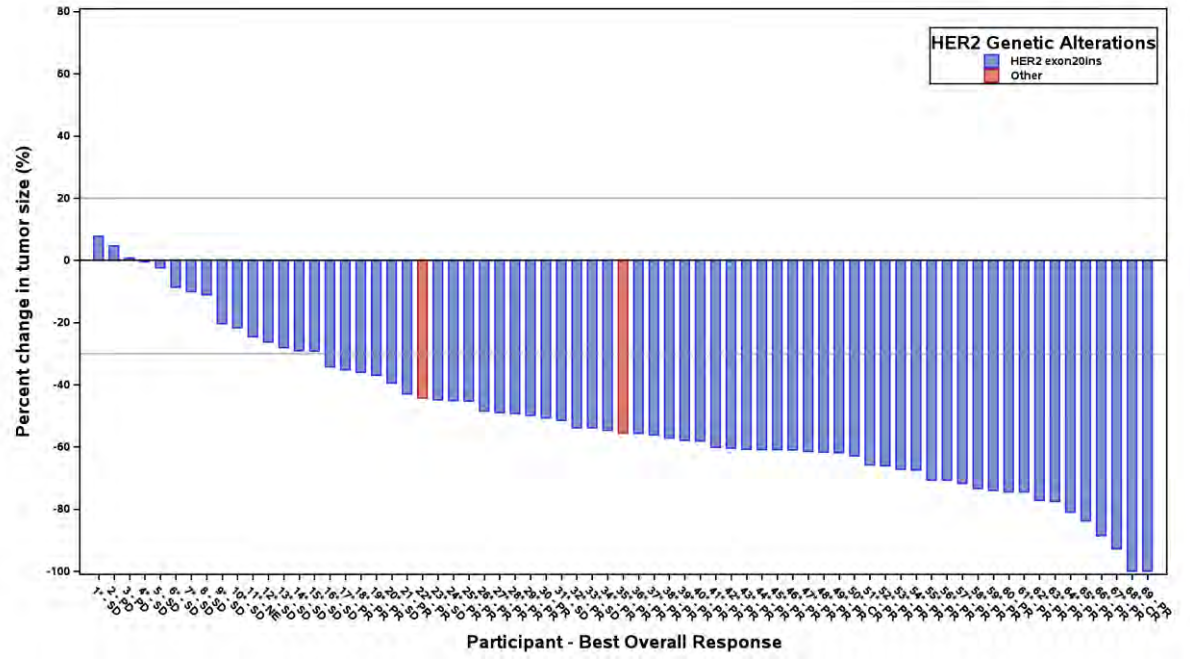
グループ D – 20mg BID



グループE – 20mg BID



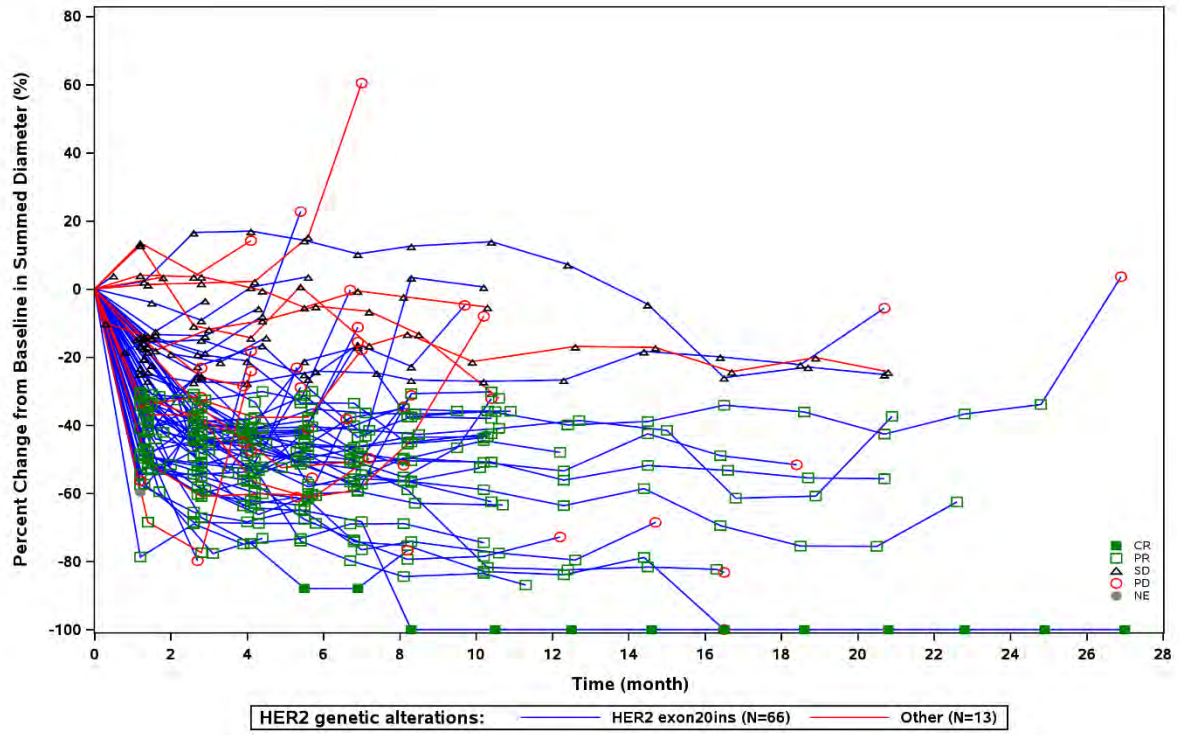
グループF – 20mg BID



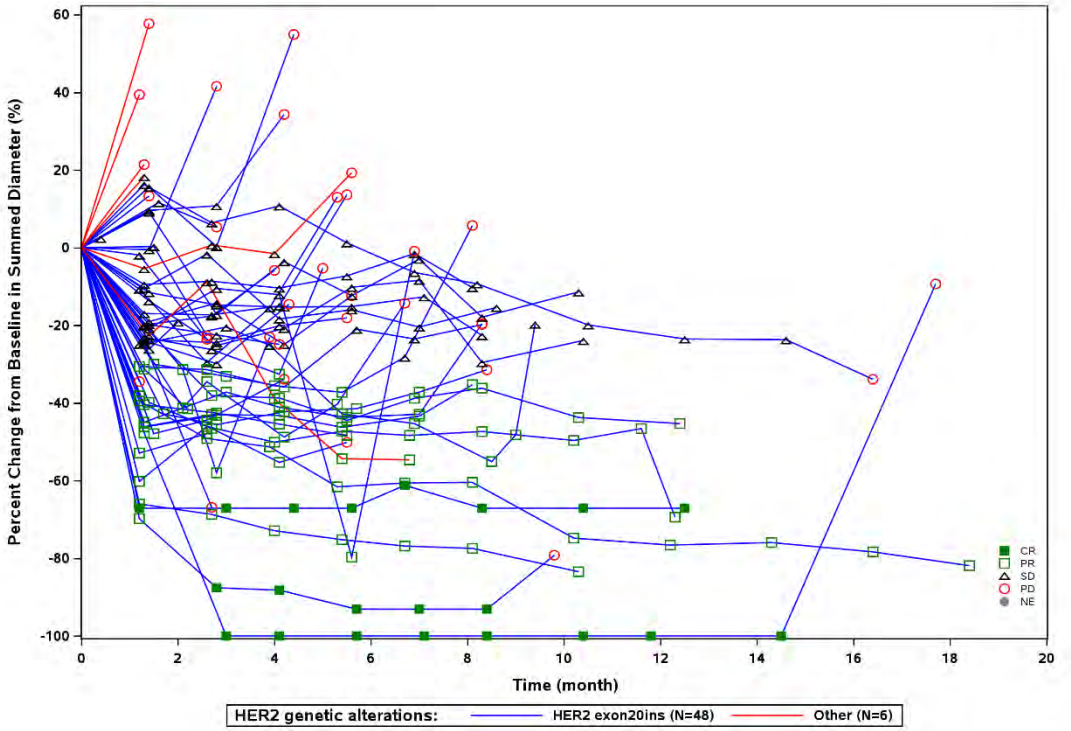
CR = Complete Response, PD = Progressive disease, PR = Partial response, SD = Stable disease, NE = Not Evaluable.
RECIST version 1.1
* indicates that the best percent change from baseline in the size of target lesions occurred after radiological PD or subsequent systemic anti-cancer therapy. Participants without target lesion measurement of "Percent Change From Baseline" are not displayed in this figure.
Not evaluable (NE): Requirement of CR/PR/SD/PD not met.
Source: 21607-Post-Hoc_2025-03/Figure 1.1/1

図 2.7.3.3-12　*HER2* ex20ins 変異及びその他の *HER2* 変異の BICR 評価による標的病変のベースラインからの最大縮小率のスパイダープロット（FAS）

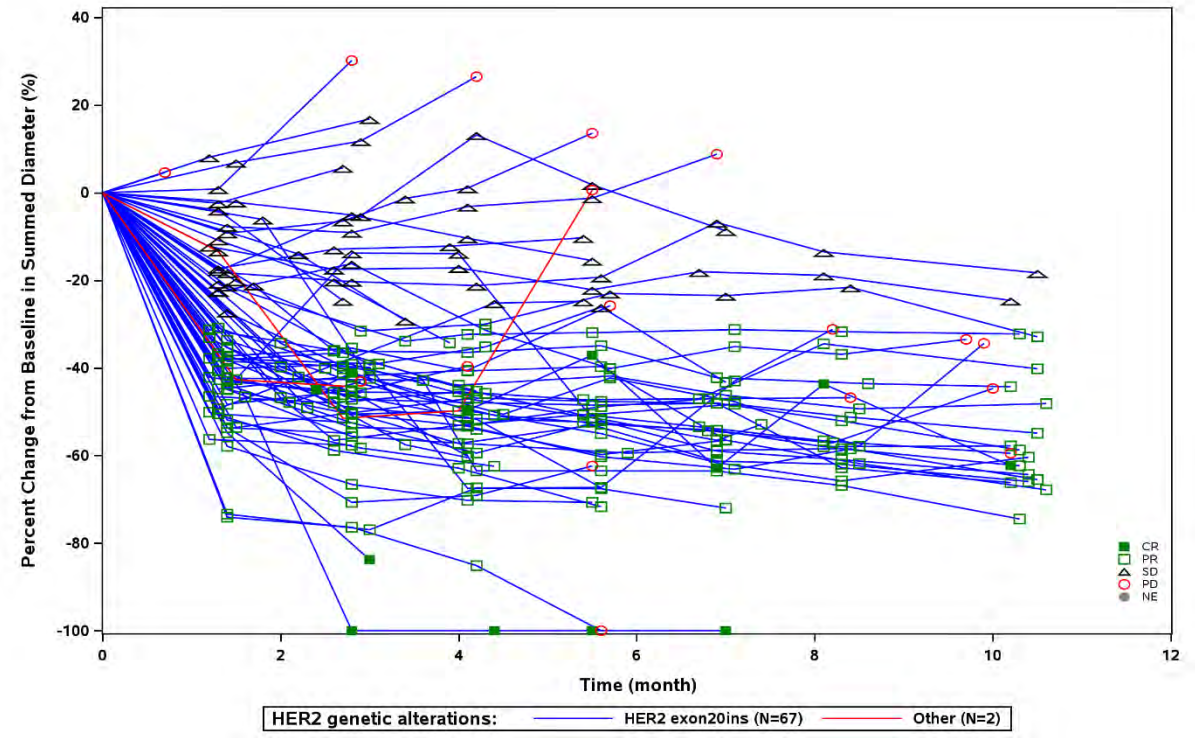
グループ D – 20mg BID



グループ E – 20mg BID



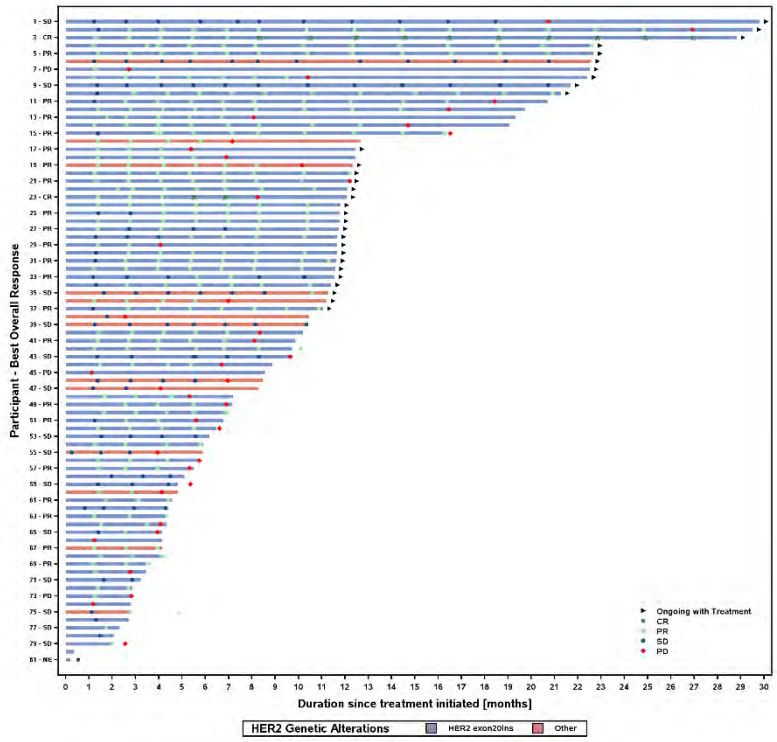
グループF – 20mg BID



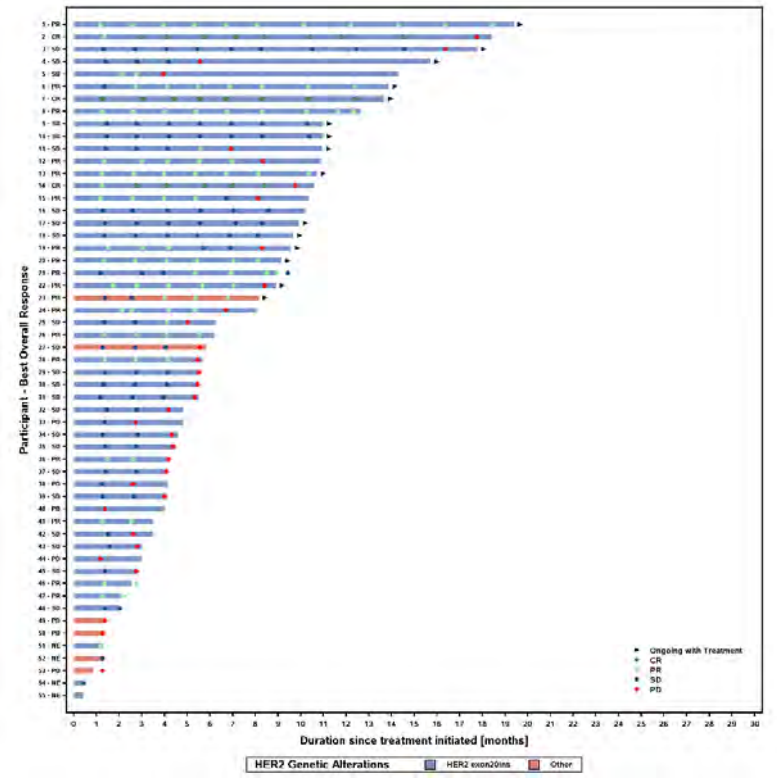
If two readers had same tumor response conclusion from RS domain, the average of % change from baseline is used for analysis.
Source: 21607-Post-Hoc_2025-03/Figure 1.1/3

図 2.7.3.3-13　*HER2* ex20ins 変異及びその他の *HER2* 変異の効果判定と治療期間のスイマープロット（FAS）

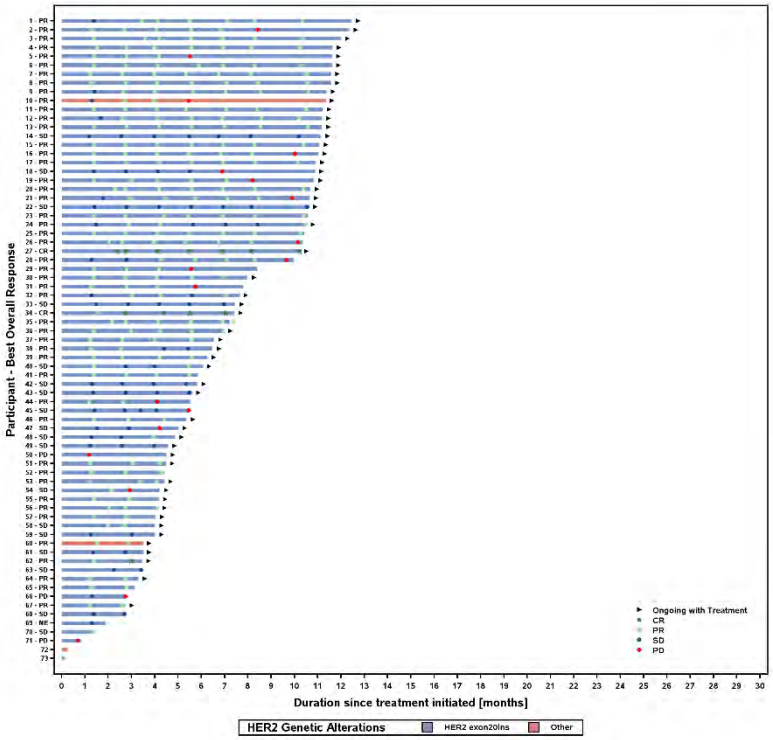
グループ D – 20mg BID



グループ E – 20mg BID



グループF – 20mg BID



Overall Response per RECIST version 1.1 by BICR: CR = Complete Response, NE = Not evaluable, PR = Partial Response, SD = Stable Disease, PD = Progressive Disease.
Not evaluable (NE): Requirement of CR/PR/SD/PD not met.
Source: 21607-Post-Hoc_2025-03/Figure 1.1/2

2.7.3.3.3.3　試験組入れ時に用いられた検査別（リキッドバイオプシー又は腫瘍組織検査）の有効性

試験 21607 への組入れ時の *HER2* 遺伝子検査には組織又は血漿検体が用いられた。NSCLC においては循環腫瘍 DNA に対する変異解析の臨床的有用性が確立されており、治療に有効な変異を特定し、治療方針を決定する上で有効であることが示されている[16, 17, 18]。これらのエビデンス等に基づき、試験 21607 ではリキッドバイオプシーの判定結果による患者の組入れが支持された。検査結果の由来（腫瘍組織又はリキッドバイオプシー）ごとの奏効率の 95%CI は、全体集団の奏効率の 95%CI と重なっており、BAY 2927088 の有効性に明らかな差異は認められなかった（表 2.7.3.3-24）。なお、グループ D の 2 例及びグループ E の 1 例については、リキッドバイオプシー及び腫瘍組織検査の両方の検査結果を有していた。これらの被験者は、表 2.7.3.3-24 において各検査カテゴリーに独立して計上されている。

表 2.7.3.3-24 試験組入れ時に用いられた検査別（リキッドバイオプシー又は腫瘍組織検査）の BAY 2927088 の有効性（グループ D、グループ E 及びグループ F）

	D - 20mg BID		E - 20mg BID		F - 20mg BID	
Liquid Biopsy (BLOOD) Best overall response RECIST	N=5 (100%)	[95% CI]	N=4 (100%)	[95% CI]	N=1 (100%)	[95% CI]
CR	0 (0.0%)		0 (0.0%)		0 (0.0%)	
PR	1 (20.0%)		3 (75.0%)		1 (100.0%)	
SD	3 (60.0%)		0 (0.0%)		0 (0.0%)	
PD	0 (0.0%)		1 (25.0%)		0 (0.0%)	
NE	1 (20.0%)		0 (0.0%)		0 (0.0%)	
NA	0 (0.0%)		0 (0.0%)		0 (0.0%)	
Not available (ongoing)	0 (0.0%)		0 (0.0%)		0 (0.0%)	
ORR [a)]	1 (20.0%)	[0.5%, 71.6%]	3 (75.0%)	[19.4%, 99.4%]	1 (100.0%)	[2.5%, 100.0%]
DCR [b)]	4 (80.0%)	[28.4%, 99.5%]	3 (75.0%)	[19.4%, 99.4%]	1 (100.0%)	[2.5%, 100.0%]
Liquid Biopsy (PLASMA) Best overall response RECIST	N=2 (100%)	[95% CI]	N=4 (100%)	[95% CI]	N=0 (100%)	[95% CI]
CR	0 (0.0%)		1 (25.0%)		0 (0.0%)	
PR	1 (50.0%)		1 (25.0%)		0 (0.0%)	
SD	1 (50.0%)		1 (25.0%)		0 (0.0%)	
PD	0 (0.0%)		1 (25.0%)		0 (0.0%)	
NE	0 (0.0%)		0 (0.0%)		0 (0.0%)	
NA	0 (0.0%)		0 (0.0%)		0 (0.0%)	
Not available (ongoing)	0 (0.0%)		0 (0.0%)		0 (0.0%)	
ORR [a)]	1 (50.0%)	[1.3%, 98.7%]	2 (50.0%)	[6.8%, 93.2%]	0 (0.0%)	NC
DCR [b)]	2 (100.0%)	[15.8%, 100.0%]	3 (75.0%)	[19.4%, 99.4%]	0 (0.0%)	NC
Tumor Tissue Best overall response RECIST	N=76 (100%)	[95% CI]	N=48 (100%)	[95% CI]	N=72 (100%)	[95% CI]
CR	2 (2.6%)		3 (6.3%)		2 (2.8%)	
PR	48 (63.2%)		14 (29.2%)		46 (63.9%)	
SD	18 (23.7%)		22 (45.8%)		18 (25.0%)	
PD	6 (7.9%)		5 (10.4%)		3 (4.2%)	
NE	2 (2.6%)		4 (8.3%)		1 (1.4%)	
NA	0 (0.0%)		0 (0.0%)		2 (2.8%)	
Not available (ongoing)	0 (0.0%)		0 (0.0%)		0 (0.0%)	
ORR [a)]	50 (65.8%)	[54.0%, 76.3%]	17 (35.4%)	[22.2%, 50.5%]	48 (66.7%)	[54.6%, 77.3%]
DCR [b)]	62 (81.6%)	[71.0%, 89.5%]	34 (70.8%)	[55.9%, 83.0%]	61 (84.7%)	[74.3%, 92.1%]

RECIST version 1.1. CR = Complete response, DCR = Disease control rate, NA = Not available, NE = Not Evaluable, ORR = Objective response rate, PD = Progressive disease, PR = Partial response, SD = Stable disease.
CT/MRI scans for confirmation of PR or CR were performed no sooner than 4 weeks after the initial scan demonstrating PR or CR. Number (percentages) and 95% confidence intervals (CI) for percentages of participants. Number (percentages) and 95% confidence intervals (CI) for percentages of participants. 95% CI by exact binomial calculation.
Not available (NA): Participants who have no post-baseline tumor assessment, but who discontinued due to a drug-related toxicity, death or progression by clinical judgment before disease was re-evaluated and were therefore considered evaluable (considered as non-responder). Not available (ongoing): Participants who have no post-baseline tumor assessment and are considered as 'ongoing'.
Not evaluable (NE): Requirement of CR/PR/SD/PD not met.
a) ORR: Participants with confirmed CR or PR.
b) DCR: Participants with confirmed CR or confirmed PR or SD for at least 12 weeks.
Source: 21607-Post-Hoc_2025-03/Table 1.1/3

2.7.3.3.3.4 日本人集団における成績

参照項目：5.3.5.2.6 21607-JP_2025-03

対象集団

日本人集団の成績は、試験実施国が日本である被験者を日本人とみなして評価した。

グループ D に含めた被験者は 9 例、グループ E に含めた被験者は 6 例、グループ F に含めた被験者は 6 例であった（21607-JP_2025-03/Table 8.1.1/4）。

グループ D、グループ E 及びグループ F の半数以上は女性であった（21607-JP_2025-03/Table 8.1.3/1）。年齢の中央値はグループ D で 65.0 歳、グループ E で 68.5 歳、グループ F で 53.0 歳であった。グループ D、グループ E 及びグループ F のベースラインの疾患特性は、大部分で以下のとおりであった（21607-JP_2025-03/Table 8.1.4/1）。

- 喫煙歴なし
- ECOG PS が 0 又は 1
- 脳転移なし
- NSCLC 腺癌 NOS と診断されている
- 試験開始時にステージ IV
- *HER2* Y772_A775dup（YVMA）ex20ins 変異陽性

グループ D における全身抗がん療法の前治療ライン数の範囲は 1～8 であり、全身抗がん療法を 3 ライン以上受けていた被験者は 44.4%（4 例）であった（21607-JP_2025-03/Table 8.1.6/3）。グループ D のすべての被験者は化学療法を受けていた（21607-JP_2025-03/Table 8.1.6/4）。すべての被験者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が 88.9%（8 例）、併用しなかった被験者が 11.1%（1 例）であった（21607-JP_2025-03/Table 8.1.6/5）。T-DXd による治療歴がある被験者はいなかった。

グループ E における全身抗がん療法の前治療ライン数の範囲は 1～6 であり、50.0%（3 例）が全身抗がん療法を 3 ライン以上受けていた。83.3%（5 例）の被験者が化学療法を受けていた。83.3%（5 例）がプラチナ製剤を投与されており、すべての被験者がプラチナ製剤と抗 PD(L)1 療法を併用していた。すべての被験者に T-DXd による治療歴があった。

グループ F で全身抗がん療法の治療歴があった被験者は 1 例であった。この 1 例はステージ I から III に対するアジュバント若しくはネオアジュバント療法、又は局所進行がんに対する化学療法＋放射線療法併用療法を受けていたが、BAY 2927088 の初回投与から 12 ヵ月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。

有効性の結果

日本人集団におけるグループ D、グループ E 及びグループ F の DOR 及び PFS の Kaplan-Meier 曲線をそれぞれ図 2.7.3.3-14 及び図 2.7.3.3-15 に示す。

BICR 評価による 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%）あった（21607-JP_2025-03/Table 8.2.1/4）。奏効の内訳は、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 2 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 DCR は、グループ D で 88.9%（95%CI：51.8～99.7%）、グループ E で 66.7%（95%CI：22.3～95.7%）、グループ F で 83.3%（95%CI：35.9～99.6%）あった。

グループ D における奏効例 6 例の BICR 評価による DOR の中央値は 12.6 ヵ月（95%CI：4.3 ヵ月～推定不能）であった（21607-JP_2025-03/Table 8.2.2/2）。奏効例 6 例のうち 2 例（33.3%）は打ち切りとなった。奏効例において 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 53.3%であった。グループ E 及びグループ F では、奏効例はすべての被験者が打ち切りとなったため、DOR の中央値は未到達であった。

最大縮小率が評価可能であった被験者において、グループ D では BICR 評価による標的病変のベースラインからの縮小は 9 例全例で認められ、70%以上の縮小は 2 例（22.2%）で認められた（21607-JP_2025-03/Table 8.2.1/8）。グループ E では、BICR 評価による標的病変のベースラインからの縮小は 6 例全例で認められたものの、70%以上の縮小は認められなかった。グループ F では、BICR 評価による標的病変のベースラインからの縮小は 5 例（83.3%）に認められ、70%以上の縮小は 2 例（33.3%）で認められた。

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）であり、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）。

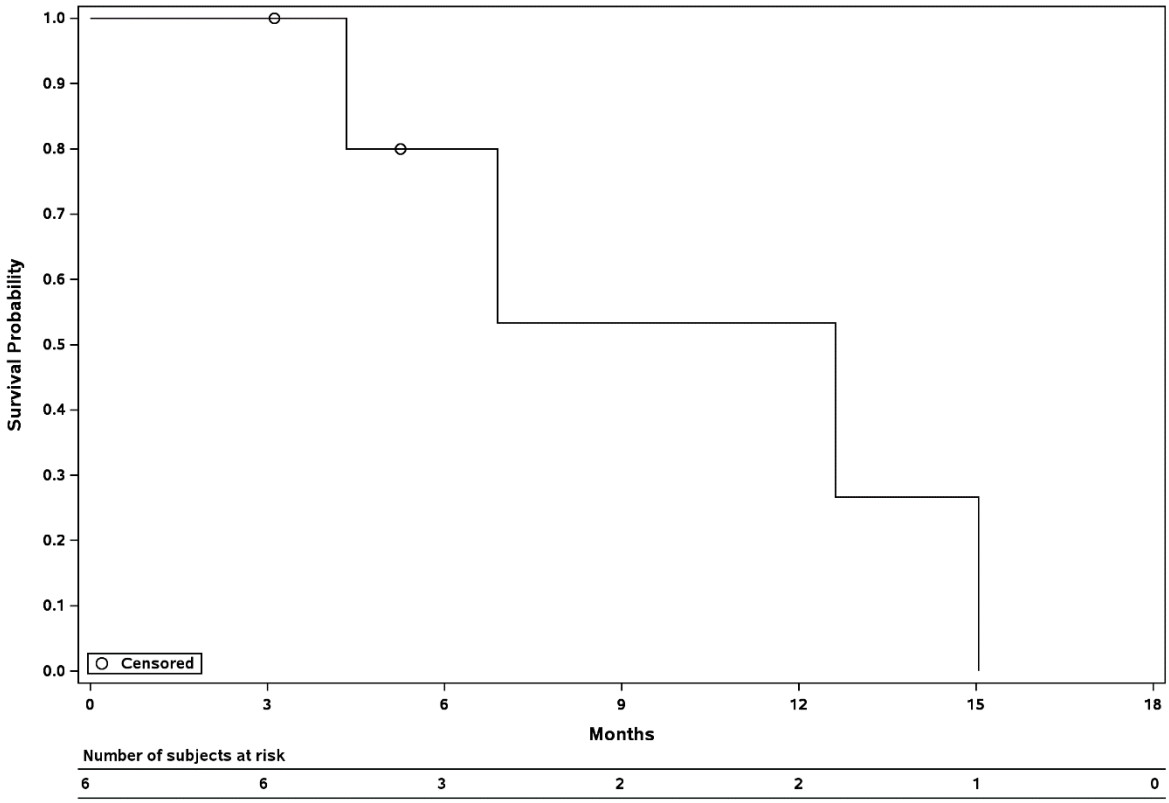
BICR 評価による OS の中央値はグループ D で 27.3 ヵ月（95%CI：3.2 ヵ月～推定不能）であり、グループ E 及びグループ F ではいずれも未到達であった（21607-JP_2025-03/Table 8.2.2/16）。

BICR 評価による TTR の中央値は、グループ D（奏効例 6 例）で 1.4 ヵ月（95%CI:1.2 ヵ月～推定不能）、グループ E（奏効例 3 例）で 1.3 ヵ月（95%CI:1.2 ヵ月～推定不能）、グループ F（奏効例 4 例）で 1.4 ヵ月（95%CI:1.1 ヵ月～推定不能）であった（21607-JP_2025-03/Table 8.2.2/11）。

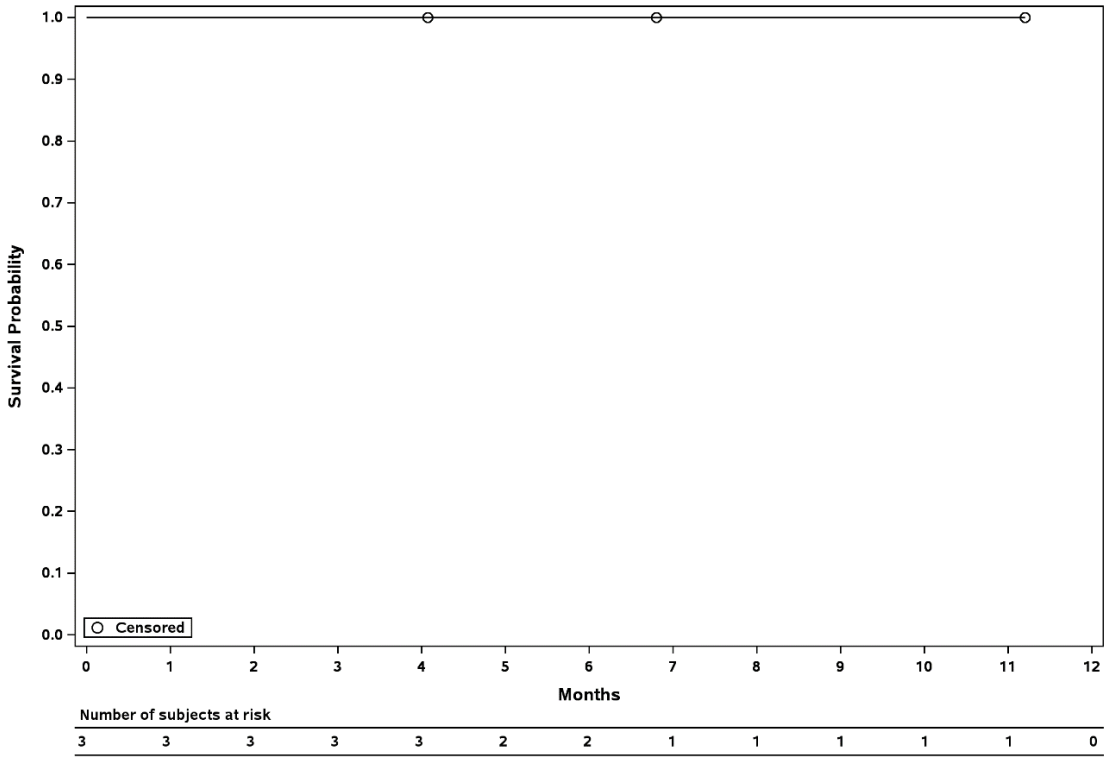
なお、日本人被験者数が限定的であることに留意する必要がある。

図 2.7.3.3-14　日本人集団における BICR 評価による DOR の Kaplan-Meier 曲線（FAS、確定された CR 又は PR の被験者）

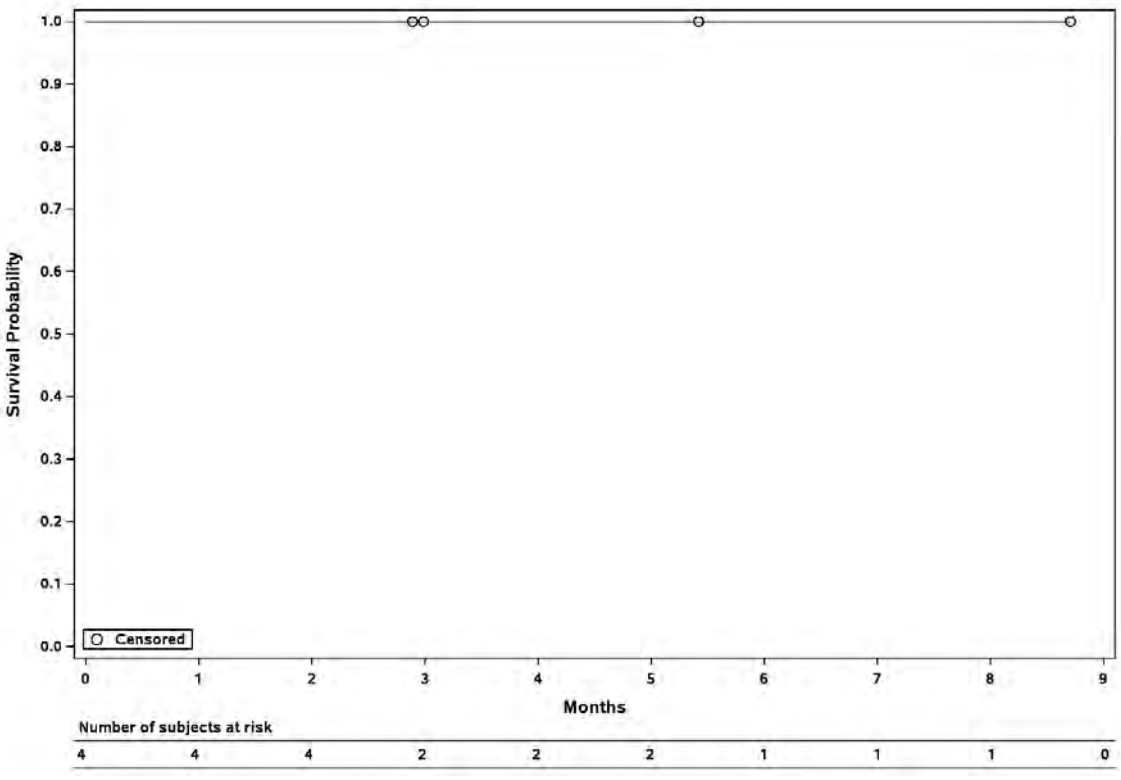
グループ D – 20mg BID



グループE – 20mg BID



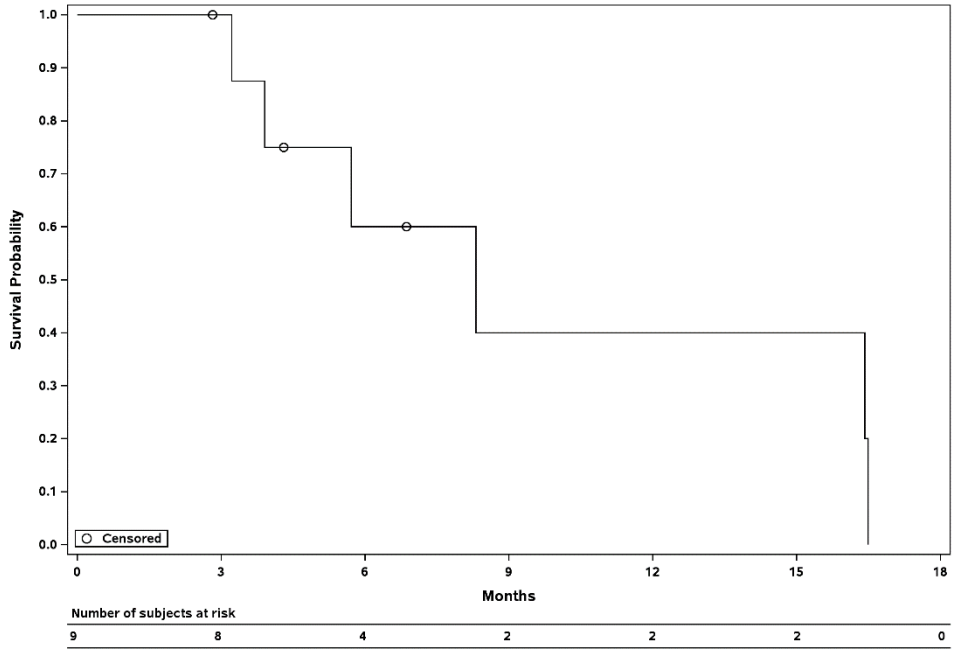
グループF – 20mg BID



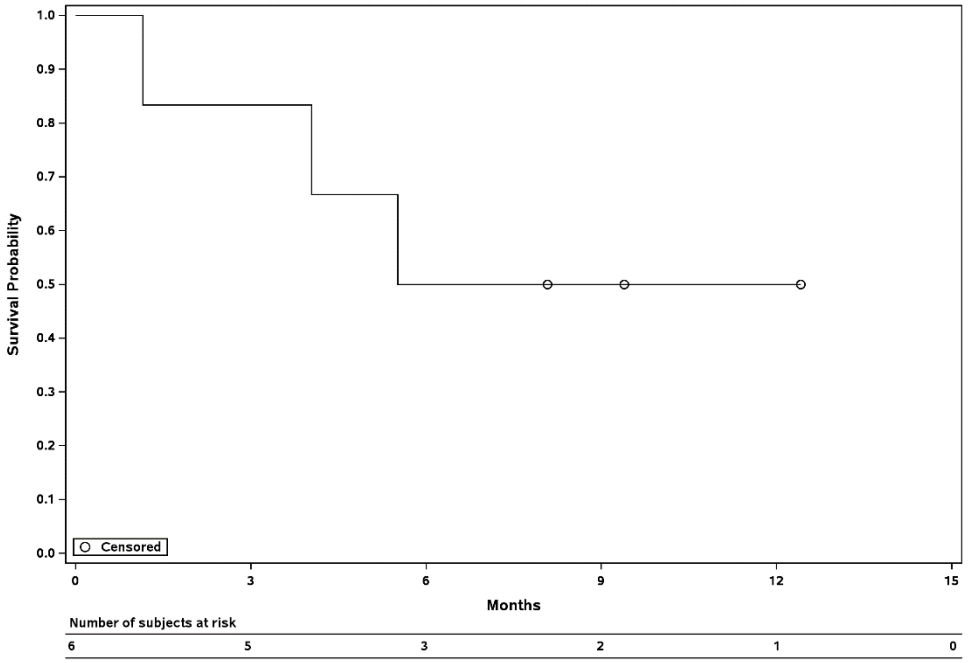
At-risk participants were calculated as at start of timepoint.
Source: 21607-JP_2025-03/Figure 8.2.2/2

図 2.7.3.3-15　日本人集団における BICR 評価による PFS の Kaplan-Meier 曲線（FAS）

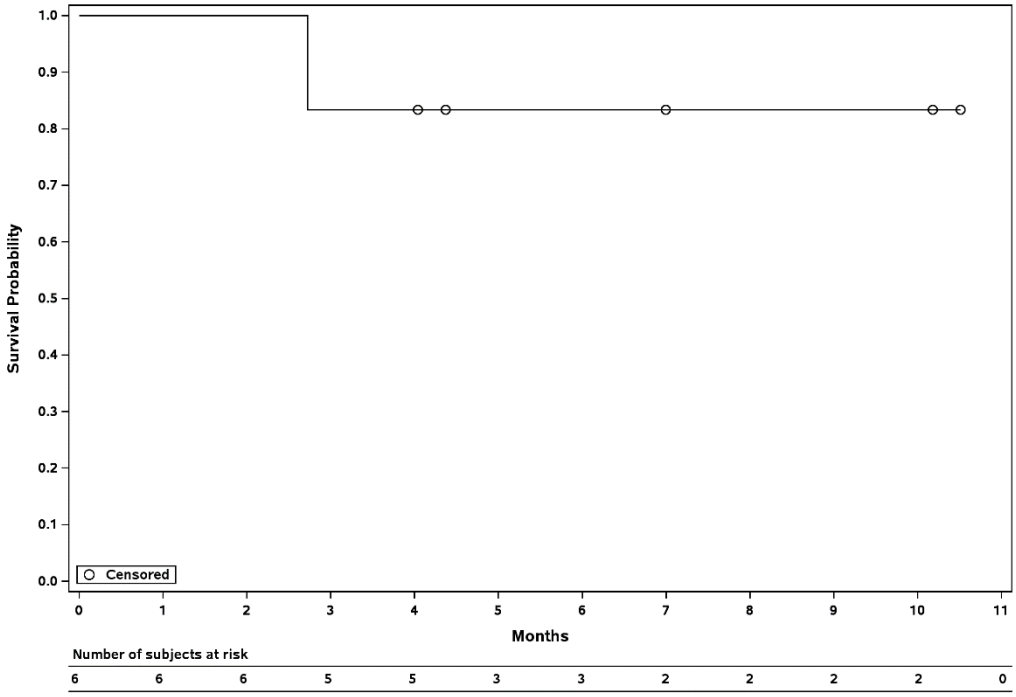
グループ D – 20mg BID



グループ E – 20mg BID



グループF – 20mg BID



At-risk participants were calculated as at start of timepoint.
Source: 21607-JP_2025-03/Figure 8.2.2/10

2.7.3.3.4　有効性の結論

HER2 遺伝子変異陽性の進行 NSCLC 成人患者を対象とした、非盲検の第 I/Ⅱ相 FiH 試験である試験 21607 の結果から、BAY 2927088 の有効性が示された。

- BICR 評価による ORR、DOR 及び TTR の結果から、BAY 2927088 20mg BID 投与により、*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の患者（グループ D）、抗 HER2 ADC による治療後に病勢進行が確認された患者（グループ E）及び全身抗がん療法歴のない患者（グループ F）のいずれの治療ラインにおいても一貫して、速やかで十分かつ持続的な奏効が認められた。
- 長期の観察期間における DOR の中央値が長かったことから、治療効果の持続性が支持された。
- グループ D、グループ E 及びグループ F の副次評価項目〔治験責任（分担）医師評価による ORR 及び DOR に加え、DCR 及び PFS〕の結果は一貫しており、主要評価項目の結果を裏付けた。
- BICR 評価及び治験責任（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。
- ORR の結果は事前に規定した部分集団間で一貫していた。
- *HER2* ex20ins 変異を含む *HER2* チロシンキナーゼドメイン内の変異だけでなく、*HER2* チロシンキナーゼドメイン外の変異に対しても、BAY 2927088 の有効性が広く確認された。

2.7.3.3.5 BAY 2927088 に対するコンパニオン診断薬及び *HER2* 変異の検出

現在、ライフテクノロジーズジャパン株式会社と共同で BAY 2927088 に対する 2 種類のコンパニオン診断（CDx）を開発中である。BAY 2927088 の承認申請に合わせて、本邦既承認のオンコマイン™ Dx Target Test マルチ CDx システム（ODxTT）が先発 CDx として開発される。これに加え、後発 CDx として Oncomine Dx Express Test（ODxET）も開発される予定である。

試験 21607 では組入れ対象となる *HER2* 変異バリアントを事前規定しておらず、各地域のローカル *HER2* 変異検査及び *HER2* 活性化状態の評価に基づいて、*HER2* 活性化変異を有する患者が組み入れられた（2.7.3.3.1.1）。現在、BAY 2927088 に対して先発 CDx として開発を計画している ODxTT で測定可能かつ分析性能がバリデートされた *HER2* 変異バリアント（HER2 シグナル伝達経路の活性化及びがん化への関与が示唆される *HER2*活性化変異 58 種類）を表 2.7.3.3-25 に示す。いずれかの *HER2* 変異バリアントが検出された場合、BAY 2927088 の投与対象となる。

表 2.7.3.3-25 ODxTT で測定可能な HER2 活性化変異（58 種類）

変異の種類	*HER2* 変異バリアント	
挿入変異		
Ex20ins 変異	E770_A771insGIRD E770_A771insAYVM Y772_V773insVMAA A771_Y772insYMMA A771_Y772insYVMA Y772_V773insVMAT Y772_V773insVMAV V773_M774insM V773_M774insMAYL M774_A775insAV A775_G776insC A775_G776insV A775_G776insAVMA A775_G776insYVMS A775_G776insVAG G776_V777delinsSVA	G776_V777insVGS G776delinsVC G776delinsLC G776delinsIC G776delinsAVGC G776_V777insL G776_V777insVGC G776delinsVV V777_G778insC V777_G778insG V777_G778insCG V777_G778insGCP V777_G778insGLP V777_G778insGSP G778_S779insLPS
Ex20 以外の挿入変異	-	
点変異		
チロシンキナーゼ領域	T733I L755M L755A L755S L755W L755P I767M D769H D769N D769Y G776S G776C	G776R G776V V777A V777L V777M T862A V842I T862I L869R R896C R896H
細胞外領域	S310F S310P S310Y	
膜貫通領域	R678Q	

試験 21607 においてグループ D、グループ E 及びグループ F に組み入れられた被験者の約 95%が ODxTT で検出可能な *HER2* 活性化変異バリアントを有していた。7 種類のバリアント（G776delinsSV、G776_V777delinsVCD、V659_G660delinsER、E698_P699insLE、I654_I655delinsVV、R970W、及び V659E）は ODxTT の検出対象外となったが、リアルワールドデータ及び試験 21607 で報告された頻度が低く、実臨床への影響は限定的と考える（表

2.7.3.3-26）。しかしながら、これらの *HER2* 変異が CDx の ODxTT で測定できないことによる実臨床への影響を低減するため、後発 CDx である ODxET で検出対象を調整するなどの対策を検討している。

表 2.7.3.3-26 試験 21607 で確認された *HER2* 変異と ODxTT による検出対象の比較

変異の種類	試験 21607 で確認された *HER2* 変異	ODxTT の検出対象変異
挿入変異		
Ex20ins 変異	Y772_A775dup M774dup A775_G776insSVMA G776delinsVV G776delinsLC G776delinsVC G776delinsSV G776_V777insL G776_V777delinsVCD G778_S779insCPG G778_P780dup	Y772_A775dup M774dup A775_G776insSVMA G776delinsVV G776delinsLC G776delinsVC - G776_V777insL - G778_S779insCPG G778_P780dup
Ex20 以外の挿入変異	I654_I655delinsVV V659_G660delinsER E698_P699insLE	- - -
点変異		
チロシンキナーゼ領域	L755P L755S G776S D769Y V777L T862A R970W	L755P L755S G776S D769Y V777L T862A -
細胞外領域	S310Y S310F S310P	S310Y S310F S310P
膜貫通領域	V659E	-

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本項では、20■ 年 ■ 月 ■ 日のデータベースカットオフに基づく結果を示す。

2.7.3.4.1 用法・用量の選択

用法及び用量は、MTD に基づく用量選択（患者の 30%で用量制限毒性をもたらす用量を選択）だけでなく、十分な情報に基づく用法及び用量の選択のために、非臨床及び臨床データを考慮して設定された。この統合モデルベースのアプローチには、以下のデータが含まれた。

- トランスレーショナル PK-PD モデリングに用いた BAY 2927088 の非臨床 PK、有効性（異種移植モデルでの腫瘍増殖阻害）及びバイオマーカー〔異種移植腫瘍でのリン酸化上皮成長因子受容体（pEGFR）減少〕のデータ（2.7.2.3.4.1 及び 2.7.2.3.4.2）
- 母集団薬物動態解析、曝露－有効性解析及び曝露－安全性解析（2.7.2.3.4.3）に用いた第 I 相試験（試験 21607）での BAY 2927088 の臨床 PK、安全性及び有効性データ

BAY 2927088 の MTD は、試験 21607 では 1 日用量 60mg とした（5.3.5.2.1 B003047/Section 5.2.2）。RP2D の 20mg BID は、試験 21607 の PK－PD 解析時点で利用可能なデータ（臨床 PK、有効性、及び安全性）に基づき選定した。

2.7.3.3.2 に詳細に示した有効性の結果から、RP2D の BAY 2927088 投与により、NSCLC 患者に対して頑健な奏効が認められた。したがって、*HER2* 遺伝子変異陽性の進行 NSCLC 患者に対する BAY 2927088 20mg BID 投与が支持された。

10～80mg を QD 又は BID で投与後の pEGFR 低下に関するシミュレーションは、試験 21607 の被験者で推定された PK の変動性に基づいて行われ、BID 投与が同じ 1 日用量の QD 投与と比較してより持続的な pEGFR 低下をもたらすことが示された。

PK-PD 解析、臨床的有効性及び安全性データ並びに曝露-反応解析に基づき、20mg BID が最適な用法・用量として選択された。20mg 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対する曝露-反応曲線の緩やかな上昇部分又は定常状態にあり、より多くの患者で pEGFR レベルが 24 時間を通して 80%超低下することが予想され、20 mg BID を超えるこれらの高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 を超える用量の曝露では、グレード 3 以上の下痢の発現割合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、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、治験薬投与下で発現した有害事象（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）が低下することを示唆した。

したがって、進行中の試験 21607 から得られたデータに基づき、20mg BID は、許容可能な安全性プロファイルを維持しながら、患者に対して最も高いベネフィットが予測され、最適なバランスを有する用法用量と考えられた。推奨用量に関連する安全性の結果は、2.7.4.2.1.8 を、PK、薬力学、母集団薬物動態解析及び曝露－反応解析の結果は、2.7.2.3.1、2.7.2.3.2、2.7.2.3.3 を参照のこと。

2.7.3.4.2　曝露と有効性の関係

試験 21607 における BAY 2927088 の有効性に関する曝露－反応関係の解析の詳細は、2.7.2.2.3.2 に示し、解析報告書（CPMX50257）は 5.3.3.5.2　B003834 に示す。

事前に定義した共変量を用いた多変量曝露－反応解析を実施し、BAY 2927088 の曝露量と主要評価項目（ORR）及び探索的評価項目（BOR）の関連を評価した。この解析結果から、変異の種類は ORR に顕著に影響を及ぼすことが示され、*HER2* ex20ins 変異陽性の被験者（217 例）は、*EGFR* ex20ins 変異などの古典的 *EGFR* 変異を含むその他の変異陽性の被験者（109 例）と比較して約 3～4 倍高い ORR を示した。曝露量は、治験責任（分担）医師及び BICR 評価による ORR と有意な関連（$p<0.01$）を示さなかった。

グループ D 及びグループ D1 における *HER2* ex20ins 変異陽性の被験者では、ベースラインの共変量と ORR との間に有意な関連は認められなかった。ORR は、年齢、性別、体重、人種、地域、喫煙状況及び様々な臨床的要因を含む他のベースラインの共変量によって影響を受けなかった。

グループ D1（10mg BID、推奨用量の半量）及びグループ D（20mg BID）の 115 例を対象に、最良腫瘍縮小効果（BTR）の曝露－反応関係の解析を実施した。BTR は、曝露量が増加するにつれて上昇した。曝露範囲の上限に近づくにつれて、BTR は最大約 60%に達する傾向がみられた。しかし、試験 21607 で観測された曝露量のほとんどは、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（20mg BID）の推定曝露量は IC_{50} を明らかに上回っていたが、グループ D1（10mg BID）の推定曝露量は IC_{50} と同程度又は下回っていた。事前に規定されたベースライン共変量のいずれも、ベースラインからの腫瘍サイズの最大減少に対して統計学的に有意な影響を示さなかった。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

BAY 2927088 は、治療ラインによらず *HER2* 変異陽性の NSCLC 患者において、臨床的に意義のある奏効率を示した。効果の持続性は、BAY 2927088 を 20mg BID で投与されたグループ D（81 例）、グループ E（55 例）及びグループ F（73 例）の DOR、PFS 及び投与期間によって示された。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、グループ D で 6.5 ヵ月（最大 26 ヵ月）、グループ E で 6.8 ヵ月（最大 17 ヵ月）、グループ F で 5.5 ヵ月（最大 9 ヵ月）であり、追跡調査期間は十分ではないものの、BAY 2927088 の奏効が持続することが示された（2.7.3.3.2.2.3）。

- グループ D では、奏効例 52 例における BICR 評価による TTR の中央値は 1.4 ヵ月であり、範囲は 1.1～5.6 ヵ月（打ち切り値を含む）であった（B004255/Table 8.2.2/10）。Kaplan-Meier 法により推定した BICR 評価による DOR の中央値は試験パート全体で 9.2 ヵ月（最大 25.7 ヵ月）であり、DE/BF/用量拡大パートでは 9.2 ヵ月、追跡調査期間が短かった投与拡張パートでは 8.8 ヵ月であった（表 2.7.3.3-15）。PFS の中央値は 8.3 ヵ月（最大 26.9 ヵ月）であった（表 2.7.3.3-17）。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 37.0%であった。投与期間（投与中断及び延期を含み、ウォッシュアウトを除く）の中央値は 9.8 ヵ月（最大 30 ヵ月）であり、約 20%の被験者が BAY 2927088 の投与を 15 ヵ月超受けていた（B004255/Table 8.1.1/4、表 2.7.3.3-6）。
- グループ E では、奏効例 21 例における BICR 評価による TTR の中央値は 1.3 ヵ月であり、範囲は 1.1～5.3 ヵ月（打ち切り値を含む）であった。Kaplan-Meier 法により推定した BICR 評価による DOR の中央値は試験パート全体で 7.0 ヵ月（最大 17.2 ヵ月）であり、DE/BF/用量拡大パートでは 16.4 ヵ月、追跡調査期間が短かった投与拡張パートでは 6.7 ヵ月であった（表 2.7.3.3-15）。PFS の中央値は 5.5 ヵ月（最大 18.4 ヵ月）であった（表 2.7.3.3-17）。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 27.3%であり、投与期間（投与中断及び延期を含み、ウォッシュアウトを除く）の中央値は 5.6 ヵ月（最大 19 ヵ月）であった（B004255/Table 8.1.1/4、表 2.7.3.3-6）。
- グループ F では、奏効例 49 例における BICR 評価による TTR の中央値は 1.4 ヵ月であり、範囲は 1.1～4.3 ヵ月（打ち切り値を含む）であった。Kaplan-Meier 法により推定した BICR 評価による DOR の中央値は、試験パート全体、用量拡大パート及び投与拡張パートのいずれでも未到達であったものの、試験パート全体における 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。打ち切りとなった被験者数は 37 例（75.5%）であった。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 ヵ月であった。奏効例のうち、Kaplan-Meier 法により推定した DOR が 9 ヵ月以上持続している被験者は 57.9%（95%CI:38.4～77.3%）であった（表 2.7.3.3-15）。PFS の中央値は未到達（95%CI：8.4 ヵ月～推定不能）であったものの、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。打ち切りとなった被験者数は 50 例（68.5%）であった。Kaplan-Meier 法により推定した PFS が 9 ヵ月以上持続している被験者は 63.5%（95%CI：49.6～77.4%）であった（表 2.7.3.3-17）。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 72.6%であり、投与期間（投与中断及び延期を含み、ウォッシュアウトを除く）の中央値は 6.5 ヵ月（最大 12 ヵ月）であった（B004255/Table 8.1.1/4、表 2.7.3.3-6）。

参考文献一覧

1) Mukohara T et al., Cancer Chemother Pharmacol 2001:48(5):356-360

2) Yoh K et al., Lung Cancer 2016:99:186-193

3) Hanna N et al., J Clin Oncol 2004:22(9):1589-1597

4) Nokihara H et al., Ann Oncol 2017:28(11):2698-2706

5) Yoneshima Y et al., J Thorac Oncol 2021:16(9):1523-1532

6) Garon EB et al., Lancet 2014:384(9944):665-673

7) 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 2025 Apr 21)

8) NCCN guideline version 3. 2025

9) Hendriks LE et al., Ann Oncol 2023:34(4):339-357

10) Wang Y et al., BMC Cancer 2018:18(1):326

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

12) Zhang J et al., J Cancer Res Clin Oncol 2024:150(2):42

13) Eisenhauer EA et al., Eur J Cancer 2009:45(2):228-247

14) Hong L et al., NPJ Precis Oncol 2024:8(1):217

15) Waliany S et al., Cancer Med 2024:13(24):e70272

16) Sun et al., Cancer Investigation 2023:571-592

17) C. Rolfo et al., Journal of Thoracic Oncology 2021:16:1647-1662

18) Marzia del Re et al., Translational Oncology 2024:41:101869

2.7.4　臨床的安全性の目次

略語一覧 3

用語の定義一覧 5

2.7.4.1　医薬品への曝露 6
2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 6
2.7.4.1.1.1　データの提示 7
2.7.4.1.1.2　試験の記述 9
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況 18
2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 21
2.7.4.1.3.1　人口統計学的特性 21
2.7.4.1.3.2　ベースラインの疾患特性 23
2.7.4.1.3.3　病歴 26
2.7.4.1.3.4　前治療 29
2.7.4.1.3.5　併用療法としての放射線療法及び併用薬 32

2.7.4.2　有害事象 34
2.7.4.2.1　有害事象の解析 34
2.7.4.2.1.1　有害事象の要約 34
2.7.4.2.1.2　比較的よく見られる有害事象 36
2.7.4.2.1.3　死亡 50
2.7.4.2.1.4　その他の重篤な有害事象 54
2.7.4.2.1.5　その他の重要な有害事象 58
2.7.4.2.1.6　器官別又は症候群別有害事象の解析 92
2.7.4.2.1.7　部分集団別の有害事象の解析 95
2.7.4.2.1.8　BAY 2927088 の曝露量と TEAE の発現割合の関連 100
2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明 101

2.7.4.3　臨床検査値の評価 101
2.7.4.3.1　臨床検査値異常 101
2.7.4.3.2　肝機能検査値 106
2.7.4.3.2.1　ALT 増加 106
2.7.4.3.2.2　AST 増加 108
2.7.4.3.2.3　ALP 増加 110
2.7.4.3.2.4　ビリルビン増加 112
2.7.4.3.2.5　Hy's Law 及び薬剤性肝障害 114

2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 117
2.7.4.4.1　バイタルサイン 117

2.7.4.4.2　心電図.....118
2.7.4.4.3　心エコー.....118
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性.....119
2.7.4.5.1　内因性要因.....119
2.7.4.5.2　外因性要因.....120
2.7.4.5.3　薬物相互作用.....120
2.7.4.5.3.1　BAY 2927088 が他の薬剤に及ぼす影響.....120
2.7.4.5.3.2　他の薬剤が BAY 2927088 に及ぼす影響.....121
2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用.....122
2.7.4.5.4.1　妊娠時の使用.....122
2.7.4.5.4.2　授乳時の使用.....123
2.7.4.5.5　過量投与.....123
2.7.4.5.6　薬物乱用.....123
2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象.....123
2.7.4.5.8　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.....123
2.7.4.6　市販後データ.....123
2.7.4.7　付録.....124
参考文献一覧.....125

略語一覧

略語	英語名称	日本語名称
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
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical Classification System	解剖治療化学分類法
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{24h,ss}$	AUC from 0 to 24 hours after dosing at steady state	定常状態における投与 0 時間から 24 時間までの AUC
BID	bis in die, twice daily	1 日 2 回
BCRP	breast cancer resistance protein	ヒト乳癌耐性タンパク
BMI	body mass index	体格指数
CI	confidence interval	信頼区間
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
DILI	drug-induced liver injury	薬物性肝障害
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用
DE/BF	dose escalation/backfill parts	用量漸増及び/又はバックフィルパート
ECG	electrocardiogram	心電図
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東部腫瘍臨床試験グループ
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
HER2	human epidermal growth factor receptor 2	ヒト上皮成長因子受容体 2
HLT	high-level term	高位語
ID	identification code	識別コード
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患

略語	英語名称	日本語名称
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
MATE	multidrug and toxin extrusion	多剤排出トランスポーター
MedDRA	medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬品用語集
MLG	MedDRA labeling grouping	MedDRA ラベリング分類
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
PD(L)1	programmed death-ligand 1	プログラム細胞死リガンド 1
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PS	performance status	パフォーマンスステータス
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
QD	quaque die, once daily	1 日 1 回
QTcF	QT interval corrected by Fridericia's formula	補正 QT 間隔 (Fridericia 法)
RP2D	recommended phase 2 dose	第Ⅱ相試験推奨用量
SAF	safety analysis set	安全性解析対象集団
SAP	statistical analysis plan	統計解析計画書
SD	standard deviation	標準偏差
SMQ	standardized MedDRA query	MedDRA 標準検索式
T-DXd	Trastuzumab deruxtecan	トラスツズマブ デルクステカン
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与下で発現した有害事象
TKI	tyrosine kinase inhibitor	チロシンキナーゼ阻害剤
ULN	upper limit of normal	基準値上限

用語の定義一覧

用語	定義
用量レベル	用量漸増及び/又は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	用量漸増及び/又は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	*HER2* 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者で、全身抗がん療法歴はあるが *HER2* 遺伝子変異に対する標的療法は未治療で、BAY 2927088 を 20mg BID で投与された被験者（81 例）
グループ E	*HER2* 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者で、抗 HER2 抗体薬物複合体による治療後に病勢進行が確認され、BAY 2927088 を 20mg BID で投与された被験者（55 例）
グループ F	*HER2* 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者で、局所進行又は転移性がんに対する全身抗がん療法歴がなく、BAY 2927088 を 20mg BID で投与された被験者（73 例）
20mg BID 安全性解析対象集団（Whole Study 20mg BID）	用量漸増及び/又はバックフィル、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（用量レベルを問わない）を少なくとも 1 回投与された全被験者（376 例）

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

セバベルチニブ〔sevabertinib（INN）、セバベルチニブ水和物（JAN）、以下 BAY 2927088〕の安全性評価に用いた臨床試験の概要を表 2.7.4.1-1 に示す。

資料一覧（第 5 部添付資料へのリンク）

表 2.7.4.1-1 BAY 2927088 の安全性評価に用いた臨床試験の概要

試験番号 実施状況 報告書番号	試験デザイン	用法・用量	評価項目	対象	投与例数
第Ⅰ/Ⅱ相試験					
21607 (SOHO-01) 実施中 5.3.5.2.1 B003047 2.7.6.6 5.3.5.2.3 21607-JP_20[redacted] 5.3.5.2.5 B004255 2.7.6.7 5.3.5.2.6 21607-JP_2025-03	第Ⅰ/Ⅱ相、非無作為化、非盲検、単群、多施設共同、FiH 試験	BAY 2927088 の経口投与 用量漸増及び/又はバックフィルパート（第Ⅰ相）：経口液剤又は錠剤を 10mg 1 日 1 回から開始し、MTD 又は MAD まで増量 用量拡大パート（第Ⅰ相）：用量拡大パート推奨用量（20mg BID） 投与拡張パート（第Ⅱ相）：用量拡大パートで認められたベネフィット・リスクプロファイルに基づき RP2D（20mg BID）を投与	第Ⅰ相：安全性及び忍容性、MTD、MAD、PK 第Ⅱ相：有効性（ORR）及び安全性	*EGFR/HER2* 遺伝子変異陽性の進行 NSCLC 患者[a]	2025 年 3 月 28 日時点で 376 例
第Ⅰ相臨床薬理試験					
22249[b] 完了 5.3.1.1.1 B003319 2.7.6.1	第Ⅰ相、2 パート、単施設、非盲検、マスバランス試験	パート 1： BAY 2927088 40mg 錠を単回経口投与 [^{14}C]-BAY 2927088 15μg を静脈内投与 パート 2： [^{14}C]-BAY 2927088 経口液剤 40mg を単回投与	絶対的バイオアベイラビリティ、マスバランス、排泄、PK、安全性及び忍容性	健康男性	8 例

試験番号 実施状況 報告書番号	試験デザイン	用法・用量	評価項目	対象	投与例数
22250 完了 5.3.3.4.1 B003320 2.7.6.3	第Ⅰ相、非盲検、2群、固定順序、DDI、クロスオーバー試験	Arm 1： BAY 2927088：10mg 錠を単回経口投与 イトラコナゾール：200mg QD を 7 日間投与 Arm 2： BAY 2927088：40mg を単回経口投与 カルバマゼピン：100～300mg BID（漸増）を 13 日間投与	イトラコナゾール及びカルバマゼピンが BAY 2927088 の PK に及ぼす影響、安全性及び忍容性	健康被験者	30 例
22251 完了 5.3.3.4.2 B003321 2.7.6.4	第Ⅰ相、非盲検、固定順序、DDI、クロスオーバー試験	ミダゾラム 1mg を単回経口投与（計 3 回） BAY 2927088 20mg を単回経口投与した後、20mg BID を 10 日間投与	BAY 2927088 がミダゾラムの PK に及ぼす影響、安全性及び忍容性	健康被験者	15 例
22252 完了 5.3.3.4.3 B003322 2.7.6.5	第Ⅰ相、非盲検、固定順序、DDI、クロスオーバー試験	ダビガトランエテキシラート 75mg の単回経口投与（計 2 回） ロスバスタチン 10mg の単回経口投与（計 2 回） BAY 2927088 20mg BID を 10 日間投与	BAY 2927088 がダビガトラン又はロスバスタチンの PK に及ぼす影響、安全性及び忍容性	健康被験者	15 例
22253 完了 5.3.1.2.1 B003323 2.7.6.2	第Ⅰ相、非盲検、無作為化、クロスオーバー試験	BAY 2927088 20mg の単回経口投与（計 4 回）（3 回はクロスオーバーデザインを用いて 3 つの別々の期間に投与、1 回はエソメプラゾール投与後に投与） エソメプラゾール 40mg の単回経口投与（計 5 回）	食事及び制酸薬が BAY 2927088 の PK に及ぼす影響、安全性及び忍容性	健康被験者	21 例

BID：1 日 2 回、DDI：薬物相互作用、EGFR：上皮成長因子受容体、HER2：ヒト上皮成長因子受容体 2、MAD：最大用量、MTD：最大耐用量、NSCLC：非小細胞肺癌、ORR：客観的奏効率、PK：薬物動態、RDE：用量拡大パート推奨用量、RP2D：第Ⅱ相試験推奨用量、QD：1 日 1 回、

a：用量拡大/投与拡張パートのグループ F では、全身抗がん療法歴のない患者を対象とした（図 2.7.4.1-1 参照）。

b：B003319 の報告時点では絶対的バイオアベイラビリティの評価は完了していなかったため、パート 1 の PK の結果（静脈内投与による[^{14}C]-BAY 2927088 のマイクロドーズ投与と比較したときの BAY 2927088 40mg の経口投与の絶対バイオアベイラビリティ）については CSR 補遺（5.3.1.1.2/B004011）を添付する。

2.7.4.1.1.1 データの提示

5.3.5.2.1 B003047
5.3.5.2.5 B004255

申請する適応症を支持する主要な安全性の解析は、上皮成長因子受容体（*EGFR*）/ヒト上皮成長因子受容体 2（*HER2*）遺伝子変異陽性の進行非小細胞肺癌（NSCLC）患者を対象とした非無作為

化、非盲検、多施設、単群の第 I/Ⅱ相試験である試験 21607（SOHO-01）のデータに基づいた。本試験の概要を 2.7.4.1.1.2.1 に示す。

本申請のデータベースカットオフ時点（2025 年 3 月 28 日）で、試験 21607 の用量拡大パート及び投与拡張パートの組入れは完了していた。本臨床的安全性の概要では、試験 21607 の最初の被験者の初回来院日（2021 年 10 月 ■ 日）からデータベースカットオフ日（2025 年 3 月 28 日）までの安全性データを示す。すべての安全性の解析は、BAY 2927088 を 1 回以上投与されたすべての被験者から成る安全性解析対象集団（SAF）を対象とした。データベースカットオフ時点で 376 例が治験薬の投与を開始しており、全例を SAF に含めた。そのうち 40 例が日本人であった。

安全性データを以下の 5 つの集団別に示す。グループ D、グループ E 及びグループ F を主要な安全性解析対象集団とした。

- **主要安全性解析対象集団（グループ D）**（81 例、うち日本人 9 例）：
  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 1 日 2 回（BID）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。
- **主要安全性解析対象集団（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 抗体薬物複合体による治療後に病勢進行が確認され、BAY 2927088 を 20mg BID で投与された被験者。
  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。
- **主要安全性解析対象集団（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。
- **20mg BID 安全性解析対象集団（Whole Study 20mg BID）**（287 例、うち日本人 35 例）：
  試験 21607 の用量漸増及び/又はバックフィル（DE/BF）、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。
  Whole Study 20mg BID の被験者は、Whole Study SAF にも含まれた。
- **全安全性解析対象集団（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（用量レベルの詳細は図 2.7.4.1-1 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 2.7.4.1-2 に示す。

試験 21607 の安全性の解析手法については、統計解析計画書第 ■.■ 版（B004255/Section 10.1.9.4）及び統計解析計画書補遺 ■.■ 版（B003047/Section 10.1.9）に示した。

がん患者を対象としたその他の臨床試験からのデータは得られていないため、本申請では安全性の併合解析は実施しなかった。

表 2.7.4.1-2 試験 21607 の安全性解析対象集団（進行 NSCLC 患者）の要約

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* ex20ins 標的療法歴なし	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 抗体薬物複合体による治療歴あり	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：試験 21607 での BAY 2927088 の用量は図 2.7.4.1-1 を参照のこと。
Source: B003047/Table 8.1.3/2、B004255/Table 8.1.3/1

BAY 2927088 の薬物相互作用（DDI）の可能性、マスバランス及び食事による影響を評価するために 89 例の健康被験者を対象として実施した臨床薬理試験 5 試験からの安全性の結果が得られた（表 2.7.4.1-1）。これらの試験はいずれも完了している。安全性の結果の要約を含むこれら 5 試験の概要を 2.7.4.1.1.2.2 に示す。

2.7.4.1.1.2 試験の記述

本臨床的安全性の概要に記載する各試験の概要を以下に示す。

2.7.4.1.1.2.1　試験 21607（第 I/II 相試験）

参照項目：2.7.6.6
5.3.5.2.1 B003047
2.7.6.7
5.3.5.2.5 B004255

試験の表題：*EGFR/HER2* 遺伝子変異陽性の進行 NSCLC 患者を対象とした BAY 2927088 の非盲検、first-in-human 試験

試験のデザイン

試験 21607 は、*HER2/EGFR* 遺伝子変異陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 患者を対象とした、非無作為化、非盲検、単群、First-in-Human（FiH）試験であり、現在進行中である。被験者には 21 日を 1 サイクルとして BAY 2927088 を連日経口投与し、サイクル間のウォッシュアウト期間は設定しなかった。

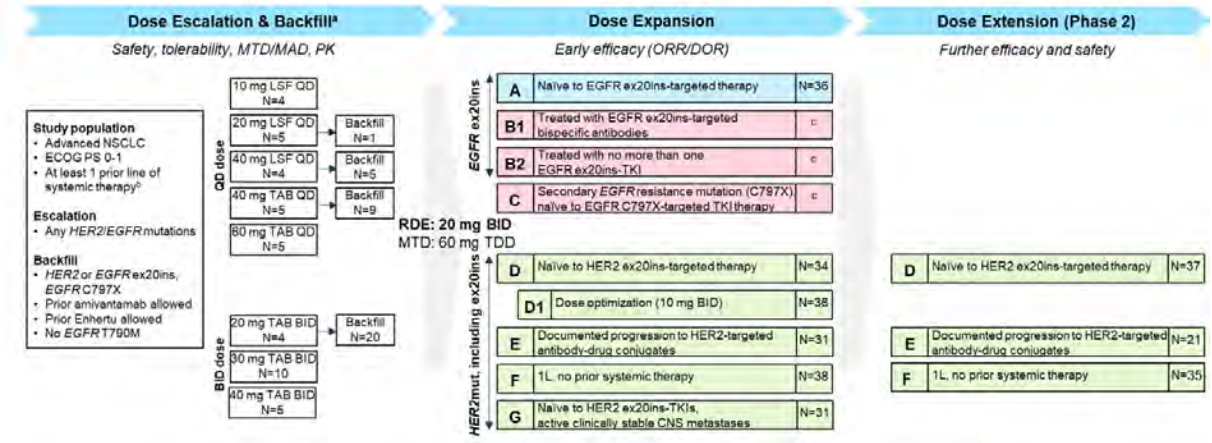
本試験は、DE/BF パート、用量拡大パート及び投与拡張パートで構成された（図 2.7.4.1-1）。

- DE/BF 及び用量拡大パートの主要目的は、BAY 2927088 を経口投与したときの安全性及び忍容性を評価すること、BAY 2927088 の最大耐用量（MTD）又は最大用量（MAD）を決定すること、並びに BAY 2927088 の薬物動態（PK）を評価することであった。
- 投与拡張パートの主要目的は、BAY 2927088 の有効性を評価することであった。

本試験は 2021 年 10 月 ■ 日（初回患者登録）に開始し、日本を含む 15 の国又は地域で組入れが完了している。

試験のデザイン、被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン特性並びに治験薬の曝露状況の詳細については、試験 21607 の中間 CSR（B003047/Section 3 及び 4）を参照のこと。

図 2.7.4.1-1　試験 21607 のデザイン及びデータベースカットオフ時点での実施状況



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; PK=Pharmacokinetics; PS=performance status; QD=Once daily; 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 QD with minimum. 3 DLT evaluable participants/dose level; Backfill: maximum 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

人口統計学的特性及び曝露状況

Whole Study 20mg BID〔第Ⅱ相試験推奨用量（RP2D）を投与された被験者〕（287 例）の安全性の結果を以下に要約する。試験 21607 での 5 つの安全性解析対象集団での解析結果の詳細を、グループ D、グループ E、グループ F 及び Whole Study 20mg BID に焦点を当てて 2.7.4.1.2～2.7.4.4 に示す。

データベースカットオフ時点で、男性 103 例（35.9%）及び女性 184 例（64.1%）が BAY 2927088 を 1 回以上投与されていた。被験者の大半はアジア人（67.6%）で、次いで白人（23.7%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人（2.1%）であった。年齢の中央値は 62.0 歳（範囲：18～91 歳）であった。

データベースカットオフ時点での投与期間［投与中断/延期の期間を含むが、ウォッシュアウト期間〔相対的バイオアベイラビリティの評価で被験者に治験薬が投与されなかった実際の日数（サイクル 1 の第-4 日からサイクル 1 の第 1 日まで）〕は除く］の中央値は 6.9 ヵ月（範囲：0～30 ヵ月）であった。

安全性の評価

試験期間中、Whole Study 20mg BID（287 例）の全例（100%）に治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）が認められ、279 例（97.2%）に治験責任（分担）医師により治験薬と関連ありと判断された TEAE が発現した。有害事象共通用語規準（CTCAE）でグレード 3 の TEAE は 113 例（39.4%）に認められた。グレード 4 の TEAE の発現割合は 3.1%（9 例）と低かった。病勢進行を含むグレード 5 の TEAE は 23 例（8.0%）に認められ、1 例（0.3%）（心肺停止）が治験責任（分担）医師により治験薬と関連ありと判断された。重篤な TEAE は 92 例（32.1%）に認められ、32 例（11.1%）で治験薬と関連ありと判断された。治験薬の投与中止に至った TEAE は 9 例（3.1%）に認められ、治験薬の投与中断/延期に至った TEAE は 131 例（45.6%）、治験薬の減量に至った TEAE は 88 例（30.7%）に認められた。このことから、TEAE は治験薬の投与中断や減量等の措置によって管理可能であることが示された。

Whole Study 20mg BID で最もよく見られた TEAE は下痢（254 例、88.5%）、次いで発疹（136 例、47.4%）であり、ほとんどがグレード 1 又は 2（下痢：72.8%、発疹：64.8%）であった。最もよく見られたグレード 3 の TEAE は下痢（45 例、15.7%）及び低カリウム血症（22 例、7.7%）であった。発現割合が 1%超であったグレード 4 の TEAE は低カリウム血症（4 例、1.4%）のみで、これら 4 例には低カリウム血症と同時に下痢が認められた（B004255/Listing 10.2.7/1）。

Whole Study 20mg BID の 23 例（8.0%）にグレード 5 の TEAE が発現し、そのうち最もよく見られた TEAE は疾患進行（14 例、4.9%）、次いで呼吸困難（2 例、0.7%）であった。

Whole Study 20mg BID での発現割合が 2.5%超であった重篤な TEAE は、病勢進行（14 例、4.9%）、下痢（12 例、4.2%）、嘔吐（9 例、3.1%）並びに肺炎及び呼吸困難（各 8 例、2.8%）であった。治験責任（分担）医師の評価によって治験薬と関連ありと判断された発現割合が 1%以上の重篤な TEAE は、下痢（12 例、4.2%）、嘔吐（7 例、2.4%）、並びに悪心及び肝機能異常（各 3 例、1.0%）であった。

治験薬の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ほとんどは、グレード1又はグレード2（最悪グレード）への悪化であった。Whole Study 20mg BIDでよく見られた（発現割合 2%以上）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（12.7%）、低カリウム血症（12.3%）、リンパ球数減少（4.5%）、貧血（3.2%）、並びにALT増加、AST増加及び血清アミラーゼ増加（各2.5%）であった。試験期間中にグレード4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（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。

試験期間中、Hy's Law基準に合致した被験者はいなかった。

試験期間中をとおして、バイタルサイン又は心電図（ECG）パラメータに臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった。

2.7.4.1.1.2.2　臨床薬理試験

2.7.4.1.1.2.2.1　試験22249

参照項目：2.7.6.1
5.3.1.1.1　B003319

試験の表題：健康男性被験者を対象としたBAY 2927088の薬物動態、代謝、マスバランス及び絶対的バイオアベイラビリティを評価する2パート、単施設、非盲検試験

試験のデザイン

第Ⅰ相試験である試験22249では、BAY 2927088の絶対的バイオアベイラビリティ、PK、マスバランス（総放射能の尿及び糞中排泄率）、総放射能の排泄経路及び血漿中濃度を検討した。副次目的としてBAY 2927088の安全性及び忍容性を評価した。本試験は、健康男性被験者を対象として2パート、単施設、非盲検デザインで実施した。

パート1では、点滴静注による［^{14}C］-BAY 2927088のマイクロドーズ（15μg）の単回投与と比較したときの、BAY 2927088フィルムコーティング錠40mg単回経口投与の絶対的バイオアベイラビリティを評価した。

パート2では、［^{14}C］-BAY 2927088 40mgを経口液剤として単回投与したときの尿中及び糞便中の放射能の累積排泄量及び経時的推移を評価した。

人口統計学的特性及び曝露状況

8例の男性被験者に治験薬を投与し、全例が白人で、非ヒスパニック系/非ラテン系であった。年齢の範囲は26～44歳であった。

8例全例にBAY 2927088を予定通りの用量で投与した。

安全性の評価

- 6例（75.0%）にTEAEが発現した。2例以上に発現したTEAEは、下痢及び頭痛（各2例、25.0%）であった。
    - 5例（62.5%）に認められたTEAEは、いずれもグレード1であった。
    - 1例（12.5%）の被験者では、パート2の期間中にグレード2のTEAE（自然気胸）が認められた。本事象は消失し、治験薬と関連なしと判断された。

- 3 例（37.5%）に治験薬と関連のある TEAE が認められた。治験薬と関連のある TEAE は、下痢（2 例、25.0%）並びに頭痛及び頻尿（各 1 例、12.5%）であった。
- 死亡に至った TEAE、重篤な TEAE 又は治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。

臨床検査値の安全性評価では、臨床的に意味のある所見は認められなかった。安全性に関して、脈拍数及び血圧を含むバイタルサイン測定値に臨床的に意味のある変化は認められず、臨床的に意味のある ECG 所見も認められなかった。

2.7.4.1.1.2.2.2 試験 22250

参照項目：2.7.6.3
5.3.3.4.1 B003320

試験の表題：健康被験者を対象とした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を評価する第 I 相、非盲検、2 群、固定順序、クロスオーバー試験

試験のデザイン

試験 22250 は、健康な男性及び女性を対象に強いチトクローム P450(CYP)3A4 阻害薬（イトラコナゾール）及び強い CYP3A4 誘導薬（カルバマゼピン）が BAY 2927088 の PK に及ぼす影響を評価する第 I 相、非盲検、2 群、固定順序、クロスオーバー試験であった。副次目的として BAY 2927088 の安全性及び忍容性を評価した。

本試験は 2 群で構成された。

- Arm 1 では、第 1 日及び第 8 日に BAY 2927088 10mg を単回経口投与した。第 5 日から第 11 日まで、イトラコナゾールカプセル 200mg を 1 日 1 回（QD）投与した。第 12 日に被験者は退院した。
- Arm 2 では、第 1 日及び第 14 日に BAY 2927088 40mg を単回経口投与した。第 3 日及び第 4 日にカルバマゼピン 100mg を BID 投与し、第 5 日及び第 6 日に 200mg BID に増量して投与した。第 7 日から 300mg BID に増量し、第 15 日までこの用量での投与を継続した。第 16 日に被験者は退院した。

人口統計学的特性及び曝露状況

被験者 30 例が、Arm 1 及び Arm 2 でそれぞれ 15 例ずつ治験薬を投与された。

Arm 1

Arm 1 では、女性が 1 例、男性が 14 例であった。7 例（46.7%）が白人で、7 例（46.7%）が黒人又はアフリカ系アメリカ人、1 例（6.7%）がアジア人であった。年齢の範囲は 27～53 歳であった。

Arm 1 では 14 例（93.3%）が治験薬の投与を完了し、各被験者の BAY 2927088 の総投与量は 20mg、イトラコナゾールの総投与量は 1400mg であった。試験を中止した被験者 1 例の総投与量は、BAY 2927088 が 10mg、イトラコナゾールが 200mg であった。

Arm 2

Arm 2 では、女性が 2 例、男性が 13 例であった。8 例（53.3%）が黒人又はアフリカ系アメリカ人で、7 例（46.7%）が白人であった。年齢の範囲は 28～55 歳であった。

Arm 2 では 14 例（93.3%）が治験薬の投与を完了し、各被験者の BAY 2927088 の総投与量は 80mg、カルバマゼピンの総投与量は 6600mg であった。1 例（6.7%）は第 15 日のカルバマゼピンの最終投与を受けなかったため、カルバマゼピンの総投与量は 6300mg であった。

安全性の評価

Arm 1

- 5 例（33.3%）に TEAE が発現した。頭痛が 2 例（13.3%）に発現し、それ以外の TEAE はいずれも 1 例（6.7%）に発現した。
    - 4 例（26.7%）にグレード 1 の TEAE が認められた。
    - 1 例（6.7%）にグレード 2 の TEAE（頭痛）が認められた。
- BAY 2927088 と関連のある TEAE は認められず、イトラコナゾールと関連のある TEAE（口内乾燥）が 1 例に認められた。
- 死亡に至った TEAE、重篤な TEAE 又は治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。

Arm 2

- 7 例（46.7%）に TEAE が発現した。最もよく見られた TEAE の器官別大分類は「胃腸障害」（5 例、33.3%）であり、基本語別の内訳は悪心が 2 例（13.3%）、その他の事象が各 1 例（6.7%）であった。
    - 5 例（33.3%）にグレード 1 の TEAE が認められた。
    - 1 例（6.7%）にグレード 2 の TEAE（頭痛）が認められた。
    - 1 例（6.7%）にグレード 3 の TEAE（血小板減少症）が認められた。本事象はカルバマゼピンと関連があると判断され、第 15 日にカルバマゼピンの投与を中止した。
- BAY 2927088 と関連のある TEAE は認められず、カルバマゼピンと関連のある TEAE は 2 例（13.3%）に認められた（グレード 3 の血小板減少症及びグレード 1 の傾眠）。
- 死亡に至った TEAE 又は重篤な TEAE は認められなかった。

臨床検査値の安全性評価では、臨床的に意味のある所見は認められなかった。安全性に関して、脈拍数及び血圧を含むバイタルサイン測定値に臨床的に意味のある変化は認められず、臨床的に意味のある ECG 所見も認められなかった。

2.7.4.1.1.2.2.3　試験 22251

参照項目：2.7.6.4
5.3.3.4.2　B003321

試験の表題：健康被験者を対象とした BAY 2927088 がミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響を評価する第Ⅰ相、非盲検、固定順序、クロスオーバー試験

試験のデザイン

試験 22251 は、健康な男性及び女性を対象に BAY 2927088 がミダゾラム（CYP3A4 基質）の PK に及ぼす影響を評価する第 I 相、非盲検、固定順序、クロスオーバー試験であった。副次目的として BAY 2927088 の安全性及び忍容性を評価した。

本試験は単施設、非無作為化試験であり、投与期をとおして被験者は入院した。投与期は以下の 3 期から構成された。

- 第 1 期：第 1 日にミダゾラム 1mg を単回経口投与した。
- 第 2 期：第 3 日にミダゾラム 1mg 及び BAY 2927088 20mg をそれぞれ単回経口投与した。
- 第 3 期：第 5～14 日に BAY 2927088 20mg を BID で経口投与した。第 14 日の午前中にミダゾラム 1mg を単回経口投与した。第 15 日に被験者は退院した。

人口統計学的特性及び曝露状況

本試験で治験薬を投与した被験者 15 例のうち、女性が 2 例、男性が 13 例であり、白人が 8 例（53.3%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 6 例（40.0%）、アジア人が 1 例（6.7%）であった。年齢の範囲は 24～52 歳であった。

11 例（73.3%）がすべての治験薬の投与を完了し、各被験者の BAY 2927088 の総投与量は 420mg、ミダゾラムの総投与量は 3mg であった。4 例（26.7%）が TEAE により治験薬の投与を中止し、3 例では BAY 2927088 の総投与量は 380mg、ミダゾラムの総投与量は 2mg、1 例では BAY 2927088 の総投与量は 320mg、ミダゾラムの総投与量は 2mg となった。

安全性の評価

- 9 例（60.0%）に TEAE が発現した。3 例以上に発現した TEAE は下痢（5 例、33.3%）、薬疹及び皮膚乾燥（各 4 例、26.7%）、並びにざ瘡（3 例、20.0%）であった。
    - 2 例（13.3%）にグレード 1 の TEAE が認められた。
    - 6 例（40.0%）にグレード 2 の TEAE が認められた。
    - 1 例（6.7%）にグレード 3 の TEAE（下痢）が認められた。
- 9 例（60.0%）に BAY 2927088 と関連のある TEAE（上述のよく見られた TEAE を含む）が認められた。
- 4 例（26.7%）にグレード 2 の TEAE（薬疹）が認められ、いずれも BAY 2927088 及びミダゾラムの投与中止に至った。
- 死亡に至った TEAE 又は重篤な TEAE は認められなかった。

臨床検査値の安全性評価では、臨床的に意味のある所見は認められなかった。安全性に関して、脈拍数及び血圧を含むバイタルサイン測定値に臨床的に意味のある変化は認められず、臨床的に意味のある ECG 所見も認められなかった。

2.7.4.1.1.2.2.4　　試験 22252

参照項目：2.7.6.5
5.3.3.4.3　B003322

試験の表題：健康被験者を対象とした 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を評価する第Ⅰ相、非盲検、固定順序、クロスオーバー試験

試験のデザイン

試験 22252 は、健康な男性及び女性を対象に BAY 2927088 がダビガトランエテキシラート〔P-糖タンパク（P-gp）基質〕又はロスバスタチン〔ヒト乳癌耐性タンパク（BCRP）基質〕の PK に及ぼす影響を評価する第 I 相、非盲検、固定順序、クロスオーバー試験であった。副次目的として BAY 2927088 の安全性及び忍容性を評価した。

第-1～16 日をとおして被験者は入院した。BAY 2927088 20mg を BID で 10 日間（第 6～15 日）投与した。また、BAY 2927088 の投与開始前及び投与期間中、ダビガトランエテキシラート（第 1 及び 9 日に 75mg）及びロスバスタチン（第 3 及び 12 日に 10mg）を単回投与した。

人口統計学的特性及び曝露状況

治験薬を投与した被験者 15 例は全例男性であり、白人が 9 例（60.0%）、次いで黒人又はアフリカ系アメリカ人が 3 例（20.0%）、アジア人が 3 例（20.0%）であった。年齢の範囲は 24～41 歳であった。

被験者はダビガトランエテキシラート及びロスバスタチンを予定された用量で投与された。

14 例がすべての治験薬の投与を完了し、各被験者の BAY 2927088 の総投与量はそれぞれ 400mg であった。1 例（6.7%）が同意を撤回し、治験を中止したため、本被験者での BAY 2927088 の総投与量は 300mg となった。

安全性の評価

- 15 例全例（100.0%）に TEAE が発現した。よく見られた TEAE（発現割合 30%以上）は、下痢（93.3%）、発疹（60.0%）、口腔内潰瘍形成（53.3%）、腹痛（46.7%）、並びに皮膚乾燥及び頭痛（各 33.3%）であった。
    - 12 例（80.0%）に軽度の TEAE が認められた。
    - 3 例（20.0%）に中等度の TEAE（錯感覚、発疹及び出血）が認められた。
- 15 例全例に BAY 2927088 と関連があると判断された TEAE（上述のよく見られた TEAE を含む）が認められた。
- 死亡、重篤な TEAE 又は治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

臨床検査値の安全性評価では、臨床的に意味のある所見は認められなかった。安全性に関して、脈拍数及び血圧を含むバイタルサイン測定値に臨床的に意味のある変化は認められず、臨床的に意味のある ECG 所見も認められなかった。

2.7.4.1.1.2.2.5　試験 22253

参照項目：2.7.6.2
5.3.1.2.1　B003323

試験の表題：健康被験者を対象とした食事及び制酸薬が BAY 2927088 の薬物動態に及ぼす影響を評価する第Ⅰ相、非盲検、無作為化、クロスオーバー試験

試験のデザイン

試験 22253 は、食事（低脂肪、低カロリー食及び高脂肪、高カロリー食）及びエソメプラゾールが BAY 2927088 20mg を投与したときの PK に及ぼす影響を評価する単施設、無作為化、非盲検、クロスオーバー試験であった。被験者は、投与期をとおして入院した（15 日、14 泊）。

投与期は以下の 3 つの投与方法で構成された。

- 投与方法 A：空腹時に BAY 2927088 20mg 錠を単回投与
- 投与方法 B：低脂肪、低カロリー食摂取後に BAY 2927088 20mg 錠を単回投与
- 投与方法 C：高脂肪、高カロリー食摂取後に BAY 2927088 20mg 錠を単回投与

7 例に各投与順序（A-B-C、B-C-A、C-A-B）で治験薬を投与した。すべての被験者が、BAY 2927088 とエソメプラゾールを併用投与する第 4 投与期まで試験を継続した。

被験者は BAY 2927088 を計 4 回単回経口投与された（いずれも、3 日以上のウォッシュアウト期後に投与）。クロスオーバーデザインを用いて、BAY 2927088 を投与方法ごとに 1 回ずつ計 3 回投与して食事の影響（空腹時、低脂肪・低カロリー食摂取後及び高脂肪、高カロリー食摂取後）を評価するとともに、エソメプラゾール投与後に BAY 2927088 を 1 回投与して制酸薬の影響を評価した。第 9～13 日にエソメプラゾール 40mg を空腹時に計 5 回単回経口投与した。

人口統計学的特性及び曝露状況

本試験で治験薬を投与した 21 例のうち、1 例が女性、20 例が男性であり、10 例（47.6%）が黒人又はアフリカ系アメリカ人、9 例（42.9%）が白人、並びにアジア人及びアメリカインディアン又はアラスカ先住民が各 1 例（4.8%）であった。年齢の範囲は 22～54 歳であった。

21 例全例が治験薬の投与を完了し、各被験者の BAY 2927088 の総投与量は 80mg、エソメプラゾールの総投与量は 200mg であった。

安全性の評価

- 9 例（42.9%）に TEAE が発現した。3 例以上に発現した TEAE は鼻閉（5 例、23.8%）、並びに接触皮膚炎及び頭痛（各 3 例、14.3%）であった。
- TEAE の重症度はいずれもグレード 1 であった。
- BAY 2927088 と関連のある TEAE は認められず、エソメプラゾールと関連のある TEAE が 1 例（頭痛）に認められた。
- 死亡、重篤な TEAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。

臨床検査値の安全性評価では、臨床的に意味のある所見は認められず、バイタルサイン測定値にも臨床的に意味のある変化は認められなかった。安全性に関して、臨床的に意味のある ECG 所見も認められなかった。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

参照項目：2.7.6.7
5.3.5.2.5 B004255
5.3.5.2.6 21607-JP_2025-03

データベースカットオフ時点（2025 年 3 月 28 日）で、試験 21607 では NSCLC 患者 376 例、試験 22249～22253 では健康被験者 89 例が表 2.7.4.1-1 に示した用量に従って BAY 2927088 を投与された。

試験 21607 での治験薬の曝露状況

試験 21607 での治験薬の曝露状況を表 2.7.4.1-3 に示す。

データベースカットオフ時点で、5 つの安全性解析対象集団での BAY 2927088 の投与期間の最大値は 30 ヵ月であった。また、グループ D、グループ E、グループ F 及び Whole Study 20mg BID での投与期間の中央値は、それぞれ 9.8 ヵ月（範囲：0～30 ヵ月）、5.6 ヵ月（範囲：0～19 ヵ月）、6.5 ヵ月（範囲：0～12 ヵ月）及び 6.9 ヵ月（範囲：0～30 ヵ月）であった。試験開始以降（DE／BF パート含む）に BAY 2927088 を投与されたすべての被験者を含む Whole Study SAF での投与期間の中央値（範囲）は 6.5 ヵ月（0～30 ヵ月）であった。

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すべての安全性解析対象集団で 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。

治験薬の曝露状況の詳細については、B004255/Section 4.6 を参照のこと。

表 2.7.4.1-3 治験薬の曝露状況（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%)
Overall time on treatment (including interruptions/ delays while excluding the washout)[a]					
Number of months					
Descriptive statistics					
n	81	55	73	287	376
Mean (SD)	10.3 (7.0)	7.1 (4.8)	7.1 (3.6)	7.9 (5.5)	7.8 (5.5)
Median	9.8	5.6	6.5	6.9	6.5
Min, Max	0, 30	0, 19	0, 12	0, 30	0, 30
Number of weeks					
Descriptive statistics					
n	81	55	73	287	376
Mean (SD)	44.89 (30.42)	31.00 (21.06)	30.95 (15.46)	34.51 (24.01)	33.75 (24.07)
Median	42.79	24.50	28.43	29.93	28.29
Min, Max	0.8, 129.6	1.8, 84.1	0.4, 54.1	0.4, 129.6	0.4, 129.6
Categories n (%)					
≤ 3 weeks	2 (2.5%)	2 (3.6%)	2 (2.7%)	7 (2.4%)	11 (2.9%)
> 3 to 6 weeks	0	5 (9.1%)	2 (2.7%)	12 (4.2%)	23 (6.1%)
>6 to 12 weeks	5 (6.2%)	3 (5.5%)	4 (5.5%)	22 (7.7%)	38 (10.1%)
> 12 to 18 weeks	10 (12.3%)	9 (16.4%)	10 (13.7%)	42 (14.6%)	45 (12.0%)
> 18 to 24 weeks	8 (9.9%)	8 (14.5%)	12 (16.4%)	39 (13.6%)	51 (13.6%)
> 24 to 30 weeks	7 (8.6%)	4 (7.3%)	7 (9.6%)	24 (8.4%)	27 (7.2%)
> 30 to 36 weeks	3 (3.7%)	2 (3.6%)	7 (9.6%)	23 (8.0%)	31 (8.2%)
> 36 to 48 weeks	10 (12.3%)	14 (25.5%)	15 (20.5%)	49 (17.1%)	57 (15.2%)
> 48 to 60 weeks	21 (25.9%)	2 (3.6%)	14 (19.2%)	40 (13.9%)	46 (12.2%)

	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%)
> 60 weeks	15 (18.5%)	6 (10.9%)	0	29 (10.1%)	47 (12.5%)
Number of cycles					
Descriptive statistics					
n	81	55	73	287	376
Mean (SD)	14.98 (10.14)	10.35 (7.02)	10.32 (5.15)	11.51 (8.01)	11.26 (8.03)
Median	14.28	8.19	9.48	10.00	9.43
Min, Max	0.3, 43.2	0.6, 28.1	0.1, 18.1	0.1, 43.2	0.1, 43.2
Categories n (%)					
< 1	2 (2.5%)	2 (3.6%)	2 (2.7%)	7 (2.4%)	10 (2.7%)
1-2	0	6 (10.9%)	3 (4.1%)	17 (5.9%)	35 (9.3%)
3-4	9 (11.1%)	5 (9.1%)	7 (9.6%)	31 (10.8%)	42 (11.2%)
5-6	10 (12.3%)	9 (16.4%)	13 (17.8%)	48 (16.7%)	55 (14.6%)
7-9	10 (12.3%)	9 (16.4%)	12 (16.4%)	40 (13.9%)	50 (13.3%)
> 9	50 (61.7%)	24 (43.6%)	36 (49.3%)	144 (50.2%)	184 (48.9%)
Dosages					
Actual dose per day					
Descriptive statistics [mg]					
n	81	55	73	287	376
Mean (SD)	34.52 (8.33)	32.89 (8.54)	34.32 (8.06)	33.63 (8.48)	32.63 (10.29)
Median	39.52	37.58	39.64	38.87	38.08
Min, Max	7.4, 42.1	15.3, 40.0	10.0, 40.0	7.4, 42.1	7.4, 80.0
Actual dose per cycle					
Descriptive statistics [mg]					
n	81	55	73	287	376
Mean (SD)	723.49 (174.80)	688.32 (178.90)	721.08 (169.53)	705.01 (177.87)	684.19 (216.05)
Median	827.81	788.37	832.30	814.81	797.37
Min, Max	153.9, 884.1	320.3, 841.0	210.8, 857.1	153.9, 884.1	153.9, 1636.4
Percent of the planned dose					
Descriptive statistics					
n	81	55	73	287	376
Mean (SD)	86.29 (20.81)	82.25 (21.36)	85.81 (20.16)	84.08 (21.19)	85.36 (20.36)
Median	98.58	94.02	99.11	97.17	97.96
Min, Max	18.5, 105.3	38.1, 100.5	25.1, 100.0	18.5, 105.3	18.5, 109.3

BID=Twice daily; Max=Maximum; Min=Minimum; n=Number of participants within the category; N=Total number of participants; SAF=Safety analysis set; SD=Standard deviation
a: Washout is the actual number of days [from C1D-4 to C1D1] with no study treatment administered for participants in the relative bioavailability assessment (B003047/Section 6.1.1 of Section 10.1.1)
Source: B004255/Table 8.1.8/1 and Table 8.1.8/2.

<u>日本人集団</u>

試験 21607 の日本人集団での治験薬の曝露状況を表 2.7.4.1-4 に示す。

BAY 2927088 を投与された日本人集団の投与期間の中央値は、7.9 ヵ月（範囲：1～20 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%）よりも日本人集団（71.98%）で低かった（10%以上の差）。

表 2.7.4.1-4 治験薬の曝露状況（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%)
Overall time on treatment (including interruptions/ delays while excluding the washout)[a]					
Number of months					
Descriptive statistics					
n	9	6	6	35	40
Mean (SD)	8.3 (6.0)	8.6 (5.7)	7.0 (3.5)	8.3 (5.2)	8.5 (5.1)
Median	5.9	9.0	6.4	6.9	7.9
Min, Max	3, 20	1, 16	3, 12	1, 20	1, 20
Number of weeks [b]					
Descriptive statistics					
n	9	6	6	35	40
Mean (SD)	36.18 (25.99)	37.45 (24.72)	30.50 (15.30)	36.10 (22.57)	36.83 (21.98)
Median	25.57	39.29	27.64	29.93	34.54
Min, Max	11.6, 85.8	5.5, 68.2	12.0, 50.6	5.5, 85.8	5.5, 85.8
Categories n (%)					
> 3 to 6 weeks	0	1 (16.7%)	0	1 (2.9%)	1 (2.5%)
> 6 to 12 weeks	1 (11.1%)	0	1 (16.7%)	4 (11.4%)	5 (12.5%)
> 12 to 18 weeks	1 (11.1%)	1 (16.7%)	0	2 (5.7%)	2 (5.0%)
> 18 to 24 weeks	1 (11.1%)	0	2 (33.3%)	7 (20.0%)	7 (17.5%)
> 24 to 30 weeks	3 (33.3%)	0	0	4 (11.4%)	4 (10.0%)
> 30 to 36 weeks	0	0	1 (16.7%)	1 (2.9%)	1 (2.5%)
> 36 to 48 weeks	1 (11.1%)	2 (33.3%)	1 (16.7%)	7 (20.0%)	10 (25.0%)
> 48 to 60 weeks	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)	3 (8.6%)	3 (7.5%)
> 60 weeks	2 (22.2%)	1 (16.7%)	0	6 (17.1%)	7 (17.5%)
Number of cycles					
Descriptive statistics					
n					
Mean (SD)	12.08 (8.66)	12.49 (8.24)	10.17 (5.10)	12.05 (7.53)	12.29 (7.33)
Median	8.52	13.10	9.21	10.01	11.52
Min, Max	3.9, 28.6	1.9, 22.8	4.0, 16.9	1.9, 28.6	1.9, 28.6
Categories n (%)					
1-2	0	1 (16.7%)	0	2 (5.7%)	2 (5.0%)
3-4	2 (22.2%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	5 (14.3%)	6 (15.0%)
5-6	1 (11.1%)	0	1 (16.7%)	4 (11.4%)	4 (10.0%)
7-9	2 (22.2%)	0	1 (16.7%)	6 (17.1%)	6 (15.0%)
> 9	4 (44.4%)	4 (66.7%)	3 (50.0%)	18 (51.4%)	22 (55.0%)
Dose					
Actual dose per day					
Descriptive statistics [mg]					
n	9	6	6	35	40
Mean (SD)	28.95 (11.70)	26.68 (10.28)	29.56 (9.68)	28.37 (10.76)	28.98 (10.49)
Median	35.59	21.01	28.67	28.79	31.88
Min, Max	7.4, 39.9	18.6, 40.0	19.8, 39.9	7.4, 40.0	7.4, 40.0
Actual dose per cycle					
Descriptive statistics [mg]					
n	9	6	6	35	40
Mean (SD)	606.72 (245.53)	559.22 (216.70)	620.77 (203.26)	594.40 (225.48)	607.46 (220.04)
Median	744.04	440.89	602.08	604.34	669.43
Min, Max	153.9, 837.4	390.3, 839.9	415.1, 837.5	153.9, 839.9	153.9, 840.0
Percent of the planned dose					
Descriptive statistics					
n	9	6	6	35	40
Mean (SD)	72.37 (29.24)	66.69 (25.70)	73.89 (24.21)	70.92 (26.89)	72.45 (26.23)

	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	88.97	52.51	71.66	71.98	79.70
Min, Max	18.5, 99.7	46.4, 100.0	49.4, 99.7	18.5, 100.0	18.5, 100.0

BID=Twice daily; OTT=Overall time on treatment; SAF=Safety analysis set; SD=Standard deviation
a: OTTw in months = [OTT in days - days of actual washout - days of actual evening skipped dose(s) on the planned visit(s) for BID dosing] / 30.44.
b: OTTw in weeks = [OTT in days - days of actual washout - days of actual evening skipped dose(s) on the planned visit(s) for BID dosing] / 7.
Source: 21607-JP_2025-03/Table 8.1.8/1 and Table 8.1.8/2

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

参照項目：2.7.6.6
5.3.5.2.1 B003047
2.7.6.7
5.3.5.2.5 B004255
5.3.5.2.6 21607-JP_2025-03

試験 21607 では、根治的治療が不適であり組織診若しくは細胞診で確定された局所進行 NSCLC、又は再発若しくは転移性 NSCLC であることがスクリーニング時に確認された被験者を組み入れた。

グループ D には、全身抗がん療法歴のある *HER2* 遺伝子変異陽性の進行 NSCLC で、*HER2* ex20ins 標的療法歴がない患者を組み入れた。*HER2* ex20ins 標的療法歴が 2 ヵ月以下で、進行以外の理由で治療を中止した患者も本グループに適格とした。

グループ E には、*HER2* 遺伝子変異（ex20ins を含む）陽性であり、*HER2* を標的とする抗体薬物複合体（ADC）治療後に病勢進行が確認された患者を組み入れた。

グループ F には、*HER2* 遺伝子変異（ex20ins を含む）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のない患者を組み入れた。ただし、ステージ I～III の局所進行がんに対するアジュバント療法若しくはネオアジュバント療法歴、又は局所進行がんに対する化学療法＋放射線療法併用療法歴のある患者については、BAY 2927088 初回投与の 12 ヵ月以上前に完了している場合は組入れ可とした。

主な選択基準及び除外基準の要約を B003047/Table 3-2 に示した。

2.7.4.1.3.1 人口統計学的特性

試験 21607 の被験者全体での人口統計学的特性を表 2.7.4.1-5 に示す。

全体的に、試験 21607 で BAY 2927088 を投与された被験者の割合は男性よりも女性の方が多く、大部分がアジア人であった。年齢の中央値はグループ D で 60.0 歳、グループ E で 65.0 歳、グループ F で 65.0 歳、Whole Study 20mg BID で 62.0 歳、Whole Study SAF で 62.0 歳であった。

表 2.7.4.1-5 人口統計学的特性（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%)
Sex, n (%)					
Female	50 (61.7%)	36 (65.5%)	46 (63.0%)	184 (64.1%)	240 (63.8%)
Male	31 (38.3%)	19 (34.5%)	27 (37.0%)	103 (35.9%)	136 (36.2%)
Race, n (%)					
Asian	57 (70.4%)	32 (58.2%)	51 (69.9%)	194 (67.6%)	245 (65.2%)
White	18 (22.2%)	15 (27.3%)	19 (26.0%)	68 (23.7%)	101 (26.9%)
Black or African American	1 (1.2%)	4 (7.3%)	0	6 (2.1%)	9 (2.4%)
American Indian or Alaska native	0	0	0	0	1 (0.3%)
Not reported	5 (6.2%)	4 (7.3%)	3 (4.1%)	19 (6.6%)	20 (5.3%)
Ethnicity, n (%)					
Not Hispanic or Latino	72 (88.9%)	50 (90.9%)	67 (91.8%)	256 (89.2%)	343 (91.2%)
Hispanic or Latino	2 (2.5%)	1 (1.8%)	0	4 (1.4%)	5 (1.3%)
Not reported	7 (8.6%)	4 (7.3%)	6 (8.2%)	27 (9.4%)	28 (7.4%)
Region, n (%)					
Asia	57 (70.4%)	32 (58.2%)	49 (67.1%)	191 (66.6%)	241 (64.1%)
Western Europe and Israel	23 (28.4%)	13 (23.6%)	24 (32.9%)	83 (28.9%)	104 (27.7%)
North America (USA)	1 (1.2%)	10 (18.2%)	0	13 (4.5%)	30 (8.0%)
South America (Brazil)	0	0	0	0	1 (0.3%)
Age, years					
Mean (SD)	58.8 (11.2)	63.3 (11.5)	63.0 (12.2)	61.1 (11.9)	61.2 (11.4)
Median	60.0	65.0	65.0	62.0	62.0
Min, Max	29, 82	35, 91	31, 82	18, 91	18, 91
Age group, n (%)					
18 to 64 years	55 (67.9%)	27 (49.1%)	35 (47.9%)	165 (57.5%)	219 (58.2%)
65 to 84	26 (32.1%)	26 (47.3%)	38 (52.1%)	119 (41.5%)	154 (41.0%)
≥85	0	2 (3.6%)	0	3 (1.0%)	3 (0.8%)
<65	55 (67.9%)	27 (49.1%)	35 (47.9%)	165 (57.5%)	219 (58.2%)
≥65	26 (32.1%)	28 (50.9%)	38 (52.1%)	122 (42.5%)	157 (41.8%)

BID=Twice daily; Max=Maximum; Min=Minimum; n=Number of participants within the category; N=Total number of participants; SAF=Safety analysis set; SD=Standard deviation; USA=United States of America
Source: B004255/Table 8.1.1/2 and Table 8.1.3/1

<u>日本人集団</u>

日本人集団での人口統計学特性を表 2.7.4.1-6 に示す。

日本人集団で BAY 2927088 を投与された被験者の割合は男性よりも女性のほうが高かった。年齢の中央値はグループ D で 65.0 歳、グループ E で 68.5 歳、グループ F で 53.0 歳、Whole Study 20mg BID で 60.0 歳、Whole Study SAF で 61.0 歳であった。

表 2.7.4.1-6 人口統計学的特性（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%)
Sex, n (%)					
Female	5 (55.6%)	5 (83.3%)	5 (83.3%)	26 (74.3%)	29 (72.5%)
Male	4 (44.4%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	9 (25.7%)	11 (27.5%)
Race, n (%)					
Asian	9 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	35 (100.0%)	40 (100.0%)
Ethnicity, n (%)					
Not Hispanic or Latino	9 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	35 (100.0%)	40 (100.0%)
Country/Region, n (%)					
Japan	9 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	35 (100.0%)	40 (100.0%)
Region Group, n (%)					
Asia	9 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	35 (100.0%)	40 (100.0%)
Age, years					
Mean (SD)	61.4 (9.1)	65.2 (12.0)	57.0 (14.4)	58.9 (11.0)	59.4 (10.5)
Median	65.0	68.5	53.0	60.0	61.0
Min, Max	50, 75	44, 79	43, 78	42, 79	42, 79
Age group, n (%)					
18 to 64 years	4 (44.4%)	2 (33.3%)	4 (66.7%)	20 (57.1%)	23 (57.5%)
65 to 84	5 (55.6%)	4 (66.7%)	2 (33.3%)	15 (42.9%)	17 (42.5%)
≥85	0	0	0	0	0
<65	4 (44.4%)	2 (33.3%)	4 (66.7%)	20 (57.1%)	23 (57.5%)
≥65	5 (55.6%)	4 (66.7%)	2 (33.3%)	15 (42.9%)	17 (42.5%)

BID=Twice daily; SAF=Safety analysis set; SD=Standard deviation
Source: 21607-JP_2025-03/Table 8.1.3/1

2.7.4.1.3.2 ベースラインの疾患特性

試験 21607 でのベースラインの疾患特性を表 2.7.4.1-7 に示す。

全体として、試験 21607 でのベースラインの疾患特性は局所進行又は転移性 NSCLC の患者集団を代表しており、5 つの安全性解析対象集団間で同様であった。治験実施計画書に従い、グループ D 及びグループ E の全例が *HER2* 遺伝子変異陽性であり、1 ライン以上の全身抗がん療法歴を有していた。また、グループ F のすべての被験者は、*HER2* 遺伝子変異陽性であり、6 例を除き、全身抗がん療法による治療歴がなかった（抗がん療法歴については 2.7.4.1.3.4.2 項を参照のこと）。

ベースライン時、すべての安全性解析対象集団の大部分の被験者に以下の特性が認められた。

- 喫煙歴なし
- 米国東海岸がん臨床試験グループ（ECOG）パフォーマンスステータス（PS）が 1 以下
- 脳転移なし
- 疾患ステージが IV

表 2.7.4.1-7 ベースラインの疾患特性（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%)
Smoking habits at informed consent, n (%)					
Never	50 (61.7%)	35 (63.6%)	57 (78.1%)	194 (67.6%)	254 (67.6%)
Former	27 (33.3%)	19 (34.5%)	15 (20.5%)	85 (29.6%)	114 (30.3%)
Current	4 (4.9%)	1 (1.8%)	1 (1.4%)	8 (2.8%)	8 (2.1%)
Baseline value of ECOG Performance Status, n (%)					
0 - fully active	31 (38.3%)	15 (27.3%)	18 (24.7%)	93 (32.4%)	123 (32.7%)
1 - restricted active	50 (61.7%)	40 (72.7%)	54 (74.0%)	193 (67.2%)	252 (67.0%)
2 - ambulatory and capable of all self-care	0	0	1 (1.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Prior brain metastases at baseline, n (%)[a]					
No	63 (77.8%)	40 (72.7%)	64 (87.7%)	205 (71.4%)	273 (72.6%)
Yes	18 (22.2%)	15 (27.3%)	9 (12.3%)	82 (28.6%)	103 (27.4%)
Number of prior systemic anti-cancer therapy regimens, n (%)					
0	0	0	67 (91.8%)	76 (26.5%)	78 (20.7%)
1	46 (56.8%)	12 (21.8%)	4 (5.5%)	94 (32.8%)	126 (33.5%)
2	16 (19.8%)	17 (30.9%)	1 (1.4%)	46 (16.0%)	72 (19.1%)
≥3	19 (23.5%)	26 (47.3%)	1 (1.4%)	71 (24.7%)	100 (26.6%)
Stage at study entry, n (%)					
Stage III A	0	1 (1.8%)	0	2 (0.7%)	5 (1.3%)
Stage III B	0	2 (3.6%)	3 (4.1%)	5 (1.7%)	5 (1.3%)
Stage III C	0	0	1 (1.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Stage IV A	22 (27.2%)	16 (29.1%)	32 (43.8%)	97 (33.8%)	124 (33.0%)
Stage IV B	52 (64.2%)	31 (56.4%)	29 (39.7%)	158 (55.1%)	214 (56.9%)
Missing	7 (8.6%)	5 (9.1%)	8 (11.0%)	24 (8.4%)	27 (7.2%)
Time since initial diagnosis, months[b]					
n	81	55	73	287	376
Mean (SD)	20.2 (19.6)	26.7 (19.2)	7.4 (15.6)	20.7 (27.0)	23.5 (28.2)
Median	13.2	21.8	1.5	11.6	14.8
Min, Max	2, 110	2, 103	0, 76	0, 248	0, 248
Time since most recent progression/relapse to first administration of study treatment, months					
n	70	49	22	204	279
Mean (SD)	1.9 (2.3)	1.6 (2.2)	2.0 (2.3)	2.0 (3.1)	2.0 (3.2)
Median	1.2	0.9	1.0	1.1	1.1
Min, Max	0, 14	0, 14	0, 11	0, 27	0, 30
Missing	11	6	51	83	97

BID=Twice daily; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; Max=Maximum; Min=Minimum; n=Number of participants within the category; N=Total number of participants; SAF=Safety analysis set; SD=Standard deviation
Note: Percentages are calculated including missing values.
a: Participants with brain metastases at baseline are participants with any target and/or non-target lesions having anatomical location being brain according to Investigator assessment.
b: Missing day and/or month of initial diagnosis date is imputed as 1 and/or JAN.
Source: B004255/Table 8.1.4/1

日本人集団

試験 21607 の日本人集団でのベースラインの疾患特性を表 2.7.4.1-8 に示す。

グループ D の全例が 1 ライン以上の全身抗がん療法歴を有していた。グループ E では 1 例を除く全例が 2 ライン以上の全身抗がん療法歴を有していた。グループ F では、1 例（16.7%）を除き全身抗がん療法による治療歴がなかった（抗がん療法歴については 2.7.4.1.3.4.2 項を参照のこと）。

ベースライン時、すべての被験者に以下の特性が認められた。

- ECOG PS が 1 以下
- 組入れ時の疾患ステージが IV

また、大部分の被験者に以下の特性が認められた。

- 喫煙歴なし
- 脳転移なし

表 2.7.4.1-8 ベースラインの疾患特性（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%)
Smoking habits at informed consent, n (%)					
Never	5 (55.6%)	6 (100.0)	5 (83.3%)	25 (71.4%)	27 (67.5%)
Former	4 (44.4%)	0	1 (16.7%)	10 (28.6%)	13 (32.5%)
Baseline value of ECOG Performance Status, n (%)					
0 - fully active	5 (55.6%)	4 (66.7%)	3 (50.0%)	21 (60.0%)	24 (60.0%)
1 - restricted active	4 (44.4%)	2 (33.3%)	3 (50.0%)	14 (40.0%)	16 (40.0%)
Prior brain metastases at baseline, n (%)[a]					
No	6 (66.7%)	5 (83.3%)	5 (83.3%)	25 (71.4%)	30 (75.0%)
Yes	3 (33.3%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	10 (28.6%)	10 (25.0%)
Number of prior systemic anti-cancer therapy regimens, n (%)					
0	0	0	5 (83.3%)	7 (20.0%)	7 (17.5%)
1	3 (33.3%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	10 (28.6%)	11 (27.5%)
2	2 (22.2%)	2 (33.3%)	0	4 (11.4%)	6 (15.0%)
≥3	4 (44.4%)	3 (50.0%)	0	14 (40.0%)	16 (40.0%)
Stage at study entry, n (%)					
Stage IV A	1 (11.1%)	2 (33.3%)	4 (66.7%)	10 (28.6%)	13 (32.5%)
Stage IV B	8 (88.9%)	4 (66.7%)	2 (33.3%)	25 (71.4%)	27 (67.5%)
Time since initial diagnosis, months[b]					
n	9	6	6	35	40
Mean (SD)	25.4 (16.2)	39.8 (21.6)	12.5 (17.1)	29.7 (26.6)	28.2 (25.2)
Median	28.3	40.1	1.7	28.3	18.0
Min, Max	6, 50	17, 72	1, 35	1, 108	1, 108
Time since most recent progression/relapse to first administration of study treatment, months					
n	8	6	3	28	33
Mean (SD)	3.2 (4.6)	1.9 (2.8)	2.2 (2.4)	3.5 (5.7)	3.2 (5.3)
Median	1.9	0.7	1.0	1.5	1.5
Min, Max	0, 14	0, 7	1, 5	0, 27	0, 27
Missing	1	0	3	7	7

BID=Twice daily; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; Max=Maximum; Min=Minimum; n=Number of participants within the category; N=Total number of participants; SAF=Safety analysis set; SD=Standard deviation
Note: Percentages are calculated including missing values.
a: Participants with brain metastases at baseline are participants with any target and/or non-target lesions having anatomical location being brain according to Investigator assessment.
b: Missing day and/or month of initial diagnosis date is imputed as 1 and/or JAN.
Source: 21607-JP_2025-03/Table 8.1.4/1

2.7.4.1.3.3 病歴

試験 21607 のいずれかのグループで被験者の 10%以上に認められた病歴を ICH 国際医薬用語集（MedDRA）（Ver 27.1）の基本語を用いて表 2.7.4.1-9 に示す。

ほぼ全例が 1 件以上の病歴を有していた。多く認められた病歴は、高血圧及び咳嗽であった。全般的に、多く認められた病歴は原疾患（NSCLC）及び人口統計学的特性（年齢や性別）と一致していた。

MedDRA（Ver 27.1）の器官別大分類及び基本語別のすべての病歴は B004255/Table 8.1.5/1 を参照のこと。

表 2.7.4.1-9 いずれかのグループで被験者の 10%以上に認められた病歴（試験 21607、SAF）

Preferred term	基本語	Group D 20 mg BID N=81 (100%) n (%)	Group E 20 mg BID N=55 (100%) n (%)	Group F 20 mg BID N=73 (100%)	Whole Study 20 mg BID N=287 (100%) n (%)	Whole Study SAF N=376 (100%) n (%)
Any medical history finding		**79 (97.5%)**	**51 (92.7%)**	**66 (90.4%)**	**273 (95.1%)**	**360 (95.7%)**
Hypertension	高血圧	28 (34.6%)	17 (30.9%)	23 (31.5%)	92 (32.1%)	115 (30.6%)
Cough	咳嗽	21 (25.9%)	13 (23.6%)	14 (19.2%)	65 (22.6%)	94 (25.0%)
Dyspnoea	呼吸困難	11 (13.6%)	10 (18.2%)	8 (11.0%)	38 (13.2%)	54 (14.4%)
Anaemia	貧血	14 (17.3%)	15 (27.3%)	2 (2.7%)	38 (13.2%)	51 (13.6%)
Cataract	白内障	6 (7.4%)	10 (18.2%)	11 (15.1%)	38 (13.2%)	44 (11.7%)
Hyperlipidaemia	高脂血症	7 (8.6%)	7 (12.7%)	8 (11.0%)	31 (10.8%)	45 (12.0%)
Insomnia	不眠症	8 (9.9%)	7 (12.7%)	3 (4.1%)	29 (10.1%)	36 (9.6%)
Constipation	便秘	7 (8.6%)	8 (14.5%)	6 (8.2%)	25 (8.7%)	36 (9.6%)
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	5 (6.2%)	10 (18.2%)	1 (1.4%)	23 (8.0%)	33 (8.8%)
Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	10 (12.3%)	7 (12.7%)	1 (1.4%)	22 (7.7%)	31 (8.2%)
Hypercholesterolaemia	高コレステロール血症	4 (4.9%)	3 (5.5%)	8 (11.0%)	19 (6.6%)	24 (6.4%)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	2 (2.5%)	8 (14.5%)	3 (4.1%)	19 (6.6%)	23 (6.1%)
Arthralgia	関節痛	6 (7.4%)	8 (14.5%)	3 (4.1%)	18 (6.3%)	24 (6.4%)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (7.4%)	6 (10.9%)	1 (1.4%)	16 (5.6%)	20 (5.3%)
Fatigue	疲労	3 (3.7%)	6 (10.9%)	3 (4.1%)	15 (5.2%)	28 (7.4%)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	7 (8.6%)	6 (10.9%)	1 (1.4%)	15 (5.2%)	17 (4.5%)

BID=Twice daily; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; n=Number of participants with the event; N=Total number of participants; SAF=Safety analysis set.
The participant is counted only once within a preferred term.
MedDRA version 27.1
Source: B004255/Table 8.1.5/1

<u>日本人集団</u>

試験 21607 の日本人集団のいずれかのグループで 15%以上に認められた病歴を MedDRA（Ver 27.1）の基本語を用いて表 2.7.4.1-10 に示す。

ほぼ全例が 1 件以上の病歴を有していた。多く認められた病歴は、閉経、閉経後、便秘及び高血圧であった。

MedDRA（Ver 27.1）の器官別大分類及び基本語別のすべての病歴は 21607-JP_2025-03/Table 8.1.5/1 を参照のこと。

表 2.7.4.1-10 いずれかのグループで被験者の 15%以上に認められた病歴（試験 21607、SAF、日本人集団）

Preferred term	基本語	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 medical history finding		**9 (100.0%)**	**6 (100.0%)**	**5 (83.3%)**	**34 (97.1%)**	**39 (97.5%)**
Menopause	閉経	1 (11.1%)	2 (33.3%)	2 (33.3%)	10 (28.6%)	10 (25.0%)
Constipation	便秘	3 (33.3%)	2 (33.3%)	2 (33.3%)	9 (25.7%)	11 (27.5%)
Hypertension	高血圧	4 (44.4%)	0	1 (16.7%)	9 (25.7%)	11 (27.5%)
Seasonal allergy	季節性アレルギー	2 (22.2%)	3 (50.0%)	1 (16.7%)	8 (22.9%)	8 (20.0%)
Postmenopause	閉経後	2 (22.2%)	2 (33.3%)	1 (16.7%)	8 (22.9%)	11 (27.5%)
Insomnia	不眠症	3 (33.3%)	1 (16.7%)	0	7 (20.0%)	7 (17.5%)
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	1 (11.1%)	3 (50.0%)	0	5 (14.3%)	6 (15.0%)
Hyperlipidaemia	高脂血症	2 (22.2%)	0	0	5 (14.3%)	5 (12.5%)
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	3 (33.3%)	1 (16.7%)	0	5 (14.3%)	5 (12.5%)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	1 (11.1%)	0	2 (33.3%)	5 (14.3%)	5 (12.5%)
Dyslipidaemia	脂質異常症	1 (11.1%)	1 (16.7%)	0	4 (11.4%)	4 (10.0%)
Nausea	悪心	0	0	1 (16.7%)	3 (8.6%)	3 (7.5%)
Appendicitis	虫垂炎	0	2 (33.3%)	1 (16.7%)	3 (8.6%)	3 (7.5%)
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	0	0	1 (16.7%)	3 (8.6%)	4 (10.0%)
Cough	咳嗽	2 (22.2%)	0	1 (16.7%)	3 (8.6%)	4 (10.0%)
Dry skin	皮膚乾燥	2 (22.2%)	0	0	3 (8.6%)	3 (7.5%)
Goitre	甲状腺腫	2 (22.2%)	0	0	2 (5.7%)	2 (5.0%)
Cataract	白内障	0	1 (16.7%)	0	2 (5.7%)	2 (5.0%)
Arthralgia	関節痛	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)	2 (5.7%)	2 (5.0%)
Childhood asthma	小児喘息	1 (11.1%)	0	1 (16.7%)	2 (5.7%)	2 (5.0%)
Arrhythmia	不整脈	0	0	1 (16.7%)	1 (2.9%)	1 (2.5%)
Deafness bilateral	両耳難聴	0	1 (16.7%)	0	1 (2.9%)	1 (2.5%)
Meniere's disease	メニエール病	0	0	1 (16.7%)	1 (2.9%)	1 (2.5%)
Retinal degeneration	網膜変性	0	1 (16.7%)	0	1 (2.9%)	1 (2.5%)
Vitreous opacities	硝子体混濁	0	1 (16.7%)	0	1 (2.9%)	1 (2.5%)
Gastric ulcer	胃潰瘍	0	0	1 (16.7%)	1 (2.9%)	1 (2.5%)
Malaise	倦怠感	0	1 (16.7%)	0	1 (2.9%)	1 (2.5%)
Gallbladder polyp	胆嚢ポリープ	0	0	1 (16.7%)	1 (2.9%)	1 (2.5%)
Periodontitis	歯周炎	0	0	1 (16.7%)	1 (2.9%)	1 (2.5%)
Radiation fibrosis - lung	放射線肺線維症	0	1 (16.7%)	0	1 (2.9%)	1 (2.5%)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	0	0	1 (16.7%)	1 (2.9%)	1 (2.5%)
White blood cell count decreased	白血球数減少	0	0	1 (16.7%)	1 (2.9%)	1 (2.5%)
Hypercholesterolaemia	高コレステロール血症	0	0	1 (16.7%)	1 (2.9%)	1 (2.5%)
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	0	0	1 (16.7%)	1 (2.9%)	1 (2.5%)
Osteoporosis	骨粗鬆症	0	1 (16.7%)	0	1 (2.9%)	1 (2.5%)
Spinal osteoarthritis	変形性脊椎症	0	1 (16.7%)	0	1 (2.9%)	1 (2.5%)
Spondylolisthesis	脊椎すべり症	0	0	1 (16.7%)	1 (2.9%)	1 (2.5%)
Adenocarcinoma of colon	結腸腺癌	0	0	1 (16.7%)	1 (2.9%)	1 (2.5%)

Preferred term	基本語	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%)
Haemangioma of liver	肝臓血管腫	0	0	1 (16.7%)	1 (2.9%)	1 (2.5%)
Headache	頭痛	0	0	1 (16.7%)	1 (2.9%)	2 (5.0%)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0	1 (16.7%)	0	1 (2.9%)	1 (2.5%)
Paralysis recurrent laryngeal nerve	反回神経麻痺	0	1 (16.7%)	0	1 (2.9%)	1 (2.5%)
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	0	1 (16.7%)	0	1 (2.9%)	1 (2.5%)
Dysphonia	発声障害	0	1 (16.7%)	0	1 (2.9%)	1 (2.5%)
Alopecia	脱毛症	0	1 (16.7%)	0	1 (2.9%)	1 (2.5%)
Miliaria	汗疹	0	1 (16.7%)	0	1 (2.9%)	1 (2.5%)
White coat hypertension	白衣性高血圧	0	1 (16.7%)	0	1 (2.9%)	1 (2.5%)

BID=Twice daily; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; n=Number of participants with the event; N=Total number of participants; SAF=Safety analysis set.
The participant is counted only once within a preferred term.
MedDRA version 27.1
Source: 21607-JP_2025-03/Table 8.1.5/1

2.7.4.1.3.4 前治療

2.7.4.1.3.4.1 前治療薬

試験 21607 での前治療薬を解剖治療化学分類法（ATC）による分類及びサブ分類別に B004255/Table 8.1.7/2 に示した。

すべての安全性解析対象集団で、ほとんどの被験者（75%超）が治験薬投与開始前に 1 種類以上の前治療薬を使用していた。多くの被験者（30%超）が使用していた前治療薬（ATC によるサブ分類）は、鎮痛薬及び眼科用薬であった。

<u>日本人集団</u>

試験 21607 の日本人集団での前治療薬を ATC による分類及びサブ分類別に 21607-JP_2025-03/Table 8.1.7/2 に示した。

日本人集団のほぼ全例が治験薬投与開始前に 1 種類以上の前治療薬を使用していた。いずれかのグループで多くの被験者（日本人集団の 45%超）が使用していた前治療薬（ATC によるサブ分類）は、眼科用薬、鎮痛薬、抗炎症薬及び抗リウマチ薬、並びに胃酸関連疾患薬であった。

2.7.4.1.3.4.2 抗がん療法の治療歴及び術歴

全体として、グループ F 以外のほとんどの被験者が全身抗がん療法及び外科手術を受け、30%以上の被験者が放射線療法を受けていた（表 2.7.4.1-11）。グループ F で全身抗がん療法による治療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が、SAF に含まれた。全身抗がん療法の治療歴について以下に詳細を示す。

表 2.7.4.1-11 抗がん療法の治療歴及び術歴（試験 21607、SAF）

Prior therapy/procedure	Group D 20 mg BID N=81 (100%) n (%)	Group E 20 mg BID N=55 (100%) n (%)	Group F 20 mg BID N=73 (100%)	Whole Study 20 mg BID N=287 (100%) n (%)	Whole Study SAF N=376 (100%) n (%)
Any prior systemic anti-cancer therapy	81 (100.0%)	55 (100.0%)	6 (8.2%)	211 (73.5%)	298 (79.3%)
Any prior surgical therapeutic procedure	78 (96.3%)	53 (96.4%)	73 (100.0%)	274 (95.5%)	354 (94.1%)
Any prior radiotherapy	36 (44.4%)	26 (47.3%)	12 (16.4%)	104 (36.2%)	140 (37.2%)

BID=Twice daily; n=Number of participants with an event; N=Total number of participants; SAF=Safety analysis set
Source: B004255/Table 8.1.6/1

グループ D

治験実施計画書の規定どおり、グループ D の 81 例全例に全身抗がん療法の治療歴があった。全身抗がん療法による前治療ライン数は1～8であり、被験者の半数以上（56.8%）が1ライン、23.5%が 3 ライン以上の治療を受けていた（表 2.7.4.1-7、B004255/Table 8.1.6/4）。

化学療法による治療歴がある被験者は96.3%であった。ほとんどの被験者がプラチナ製剤を投与されており（93.8%）、プラチナ製剤と抗 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（B004255/Table 8.1.4/1、 表 2.7.4.1-12）。

トラスツズマブ デルクステカン（以下、T-DXd）による治療歴がある被験者は 2 例であった（B004255/Table 8.1.4/1）。しかし、いずれの被験者もT-DXdの投与期間は2ヵ月以下であり、病勢進行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ていた（B004255/Section 4.5.1）。

グループ E

グループ E の 55 例全例に全身抗がん療法の治療歴があった。全身抗がん療法による前治療ライン数は 1～8 であり、全身抗がん療法を 3 ライン以上受けていた被験者は 47.3%であった（表 2.7.4.1-7、B004255/Table 8.1.6/4）。

化学療法による治療歴がある被験者は80.0%であった。被験者の大部分（78.2%）がプラチナ製剤を投与されており、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（表 2.7.4.1-12、B004255/Table 8.1.4/1）。

すべての被験者に *HER2* ex20ins 標的療法による治療歴があった。

グループ F

グループ F で全身抗がん療法による治療歴があった被験者は 6 例であった。

化学療法による治療歴がある被験者は 6 例（8.2%）であった（B004255/Table 8.1.6/4）。この 6 例全例がプラチナ製剤を投与されており、プラチナ製剤と PD(L)1 療法を併用した被験者が 3 例（4.1%）、併用しなかった被験者が 3 例（4.1%）であった（表 2.7.4.1-12、B004255/Table 8.1.4/1）。

Whole Study 20mg BID 及び Whole Study SAF

ほとんどの被験者（Whole Study 20mg BID：73.5%、Whole Study SAF：79.3%）に全身抗がん療法による治療歴があった（表 2.7.4.1-11）。予想されたとおり、全身抗がん療法による治療歴が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（B004255/Table 8.1.6/1）。全身抗がん療法による前治療ライン数は 0～10 であり、3 ライン以上の治療を受けていた被験者の割合は、Whole Study 20mg BID では 24.7%、Whole Study SAF では 26.6%であった（表 2.7.4.1-7、B004255/Table 8.1.6/4）。

被験者の大半はプラチナ製剤の治療歴があった（表 2.7.4.1-12）。

表 2.7.4.1-12 プラチナ製剤及び/又は抗 PD(L)1 療法による治療歴（試験 21607、SAF）

Number of participants, n (%)	Group D 20 mg BID N=81 (100%) n (%)	Group E 20 mg BID N=55 (100%) n (%)	Group F 20 mg BID N=73 (100%) n (%)	Whole Study 20mg BID N=287 (100%) n (%)	Whole Study, SAF N=376 (100%) n (%)
Any prior platinum	76 (93.8%)	43 (78.2%)	6 (8.2%)	186 (64.8%)	254 (67.6%)
Any prior anti-PD(L)1 treatment	58 (71.6%)	31 (56.4%)	3 (4.1%)	135 (47.0%)	186 (49.5%)
Any prior platinum and no prior anti-PD(L)1 treatment	20 (24.7%)	12 (21.8%)	3 (4.1%)	55 (19.2%)	75 (19.9%)
Any prior anti-PD(L)1 treatment and no prior platinum	2 (2.5%)	0	0	4 (1.4%)	7 (1.9%)
Any prior platinum and anti-PD(L)1 treatment	56 (69.1%)	31 (56.4%)	3 (4.1%)	131 (45.6%)	179 (47.6%)
No prior platinum and no prior anti-PD(L)1 treatment	3 (3.7%)	12 (21.8%)	67 (91.8%)	97 (33.8%)	115 (30.6%)

BID=Twice daily; n=Number of participants with an event; N=Total number of participants; PD(L)1=Programmed Death Ligand 1; SAF=Safety analysis set.
Source: B004255/Table 8.1.6/5

日本人集団

日本人集団での全身抗がん療法の治療歴及び術歴を表 2.7.4.1-13 に、プラチナ製剤及び/又は抗 PD(L)1 療法による治療歴を表 2.7.4.1-14 に示す。

日本人集団の全例に術歴があり、グループ F 以外のほとんどの被験者に全身抗がん療法による治療歴があった。

Whole Study SAF で化学療法による治療歴があった被験者の割合は 80.0%であった（21607-JP_2025-03/Table 8.1.4/1）。ほとんどの被験者がプラチナ製剤を投与されており（80.0%）、プラチナ製剤と PD(L)1 療法を併用した被験者が 72.5%、併用しなかった被験者が 7.5%であった（21607-JP_2025-03/Table 8.1.6/5）。

HER2 ex20ins 標的療法による治療歴があった被験者は 6 例（15.0%）であり、いずれもグループ E の被験者であった（21607-JP_2025-03/Table 8.1.4/1）。

表 2.7.4.1-13 抗がん療法の治療歴及び術歴（試験 21607、SAF、日本人集団）

Prior therapy/procedure	Group D 20 mg BID N=9 (100%) n (%)	Group E 20 mg BID N=6 (100%) n (%)	Group F 20 mg BID N=6 (100.0%) n (%)	Whole Study 20 mg BID N=35 (100%) n (%)	Whole Study SAF N=40 (100%) n (%)
Any prior systemic anti-cancer therapy	9 (100.0%)	6 (100.0%)	1 (16.7%)	28 (80.0%)	33 (82.5%)
Any prior surgical therapeutic procedure	9 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	35 (100.0%)	40 (100.0%)
Any prior radiotherapy	7 (77.8%)	2 (33.3%)	2 (33.3%)	21 (60.0%)	21 (52.5%)

BID=Twice daily; n=Number of participants with an event; N=Total number of participants; SAF=Safety analysis set.
Source: 21607-JP_2025-03/Table 8.1.6/1

表 2.7.4.1-14 プラチナ製剤及び/又は抗 PD(L)1 療法による治療歴（試験 21607、SAF、日本人集団）

Number of participants, n (%)	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 20mg BID N=35 (100%)	Whole Study, SAF N=40 (100%)
Any prior platinum	9 (100.0%)	5 (83.3%)	1 (16.7%)	27 (77.1%)	32 (80.0%)
Any prior anti-PD(L)1 treatment	8 (88.9%)	5 (83.3%)	1 (16.7%)	24 (68.6%)	29 (72.5%)
Any prior platinum and no prior anti-PD(L)1 treatment	1 (11.1%)	0	0	3 (8.6%)	3 (7.5%)
Any prior anti-PD(L)1 treatment and no prior platinum	0	0	0	0	0
Any prior platinum and anti-PD(L)1 treatment	8 (88.9%)	5 (83.3%)	1 (16.7%)	24 (68.6%)	29 (72.5%)
No prior platinum and anti-PD(L)1 treatment	0	1 (16.7%)	5 (83.3%)	8 (22.9%)	8 (20.0%)

BID=Twice daily; n=Number of participants with an event; N=Total number of participants; PD(L)1=Programmed Death Ligand 1; SAF=Safety analysis set.
Source: 21607-JP_2025-03/Table 8.1.6/5

2.7.4.1.3.5 併用療法としての放射線療法及び併用薬

試験期間中、治療又は緩和療法を目的とした放射線療法は許容されていたが、ほとんどの被験者（すべての安全性解析対象集団で約 94.1%）は併用療法として放射線療法を受けていなかった（B004255/Table 8.1.6/11）。

併用薬の使用状況は 5 つの安全性解析対象集団間で同様であり、ほぼ全例（いずれの群でも 98%超）が試験期間中に併用薬を使用していた。

グループ D の多くの被験者（50%超）で用いられた併用薬（ATC によるサブ分類）は、眼科用薬（85.2%）、「止痢薬、腸内抗炎症薬・抗感染薬」（82.7%）、口腔科用製剤（71.6%）、「副腎皮質ステロイド、皮膚科用製剤」及び全身用抗菌薬（70.4%）、胃酸関連疾患治療薬（66.7%）、鎮痛薬（65.4%）、鼻用製剤（59.3%）、血管保護薬（55.6%）、皮膚科用抗生物質と化学療法薬（53.1%）、並びに耳科用薬（51.9%）であった（B004255/Table 8.1.7/4）。

グループ E の多くの被験者（50%超）で用いられた併用薬（ATC によるサブ分類）は、「止痢薬、腸内抗炎症薬・抗感染薬」（87.3%）、眼科用薬（78.2%）、全身用抗菌薬（69.1%）、鎮痛薬（67.3%）、口腔科用製剤（65.5%）、ミネラルサプリメント（61.8%）、ホメオパシー製剤並びに血液代替品及び灌流液（56.4%）、胃酸関連疾患治療薬、「副腎皮質ステロイド、皮膚科用製剤」及び精神抑制薬（54.5%）、並びに鼻用製剤（52.7%）であった（B004255/Table 8.1.7/4）。

グループ F の多くの被験者（50%超）で用いられた併用薬（ATC によるサブ分類）は、「止痢薬、腸内抗炎症薬・抗感染薬」（76.7%）、眼科用薬（74.0%）、胃酸関連疾患治療薬（64.4%）、口腔科用製剤（63.0%）、「副腎皮質ステロイド、皮膚科用製剤」（57.5%）、全身用抗菌薬（53.4%）、鼻用製剤（52.1%）、及び鎮痛薬（50.7%）であった（B004255/Table 8.1.7/4）。

グループ D、グループ E 及びグループ F で併用療法又は併用処置を受けた被験者の割合は、Whole Study SAF での割合と同程度であった（B004255/Table 8.1.7/4 及び Table 8.1.6/10）。

<u>日本人集団</u>

グループ D、グループ E 及びグループ F の全例で併用療法としての放射線療法は実施されなかった。Whole Study 20mg BID の 1 例（2.9%）には併用療法としての放射線療法が実施された（21607-JP_2025-03/Table 8.1.6/10）。

日本人集団での併用薬の使用状況は、5 つの安全性解析対象集団間で同様であり、全例が試験期間中に併用薬を使用していた（21607-JP_2025-03/Table 8.1.7/4）。

グループ D で最も多く用いられた併用薬（ATC によるサブ分類）は、「止痢薬、腸内抗炎症薬・抗感染薬」、「副腎皮質ステロイド、皮膚科用製剤」、眼科用薬、「抗炎症及び抗リウマチ製剤」、関節・筋肉痛用外用製品、並びに血管保護薬（各 100.0%）であった（21607-JP_2025-03/Table 8.1.7/4）。

グループ E で最も多く用いられた併用薬（ATC によるサブ分類）は「止痢薬、腸内抗炎症薬・抗感染薬」及び「副腎皮質ステロイド、皮膚科用製剤」（各 100.0%）であり、次いで皮膚科用抗生物質と化学療法薬、その他の皮膚科用製剤、眼科用薬、全身用副腎皮質ステロイド及び全身用抗菌薬、並びに婦人科用抗感染薬と消毒薬（各 83.3%）であった。

グループ F で最も多く用いられた併用薬（ATC によるサブ分類）は、口腔科用製剤、胃酸関連疾患治療薬、皮膚軟化薬と保護薬、眼科用薬、抗血栓薬、「抗炎症及び抗リウマチ製剤」、関節・筋肉痛用局所薬剤、咽頭用製剤、並びに血管保護薬（各 100.0%）であった。

2.7.4.2 有害事象

参照項目：2.7.6.7
5.3.5.2.5 B004255
5.3.5.2.6 21607-JP_2025-03

2.7.4.2.1 有害事象の解析

本概要では、特に断らない限り、TEAE のみを示した。TEAE は、治験薬の初回投与後から最終投与後 30 日までに発現又は悪化した有害事象とした。

TEAE は MedDRA（Ver 27.1）でコード化した。TEAE を発現した被験者数及び割合は、MedDRA 器官別大分類又は基本語別に要約した。TEAE の重症度は、治験責任（分担）医師から報告された後 CTCAE Ver 5.0 を用いてグレード分類し、特に断らない限り最悪グレードで示した。すべての安全性解析は SAF を用いて実施した。

2.7.4.2.1.1 有害事象の要約

本項では、TEAE を発現した被験者数及び割合を MedDRA 基本語別に示した。MedDRA 器官別大分類別の要約は 2.7.4.2.1.6 に示した。

試験 21607 の TEAE の要約を表 2.7.4.2-1 に示す。

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。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）医師により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でグレード 1 又は 2 であり、30.1～42.0%の被験者でグレード 3 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%であり、グループ F の 1 例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。安全性解析対象集団全体では、グレード 3 の治験薬と関連のある TEAE の発現割合は 19.2～37.0%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 2%未満であった。グループ F でグレード 5 の治験薬と関連のある TEAE が 1 件認められた。

治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は 10%未満であった。

以降の項では、グループ D、グループ E、グループ F 及び Whole Study 20mg BID（RP2D で BAY 2927088 を投与された被験者）の TEAE の結果を主に示した。

表 2.7.4.2-1 TEAE の要約（試験 21607、SAF）

Number (%) of participants	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 AE [a]	**81 (100.0%)**	**55 (100.0%)**	**73 (100.0%)**	**287 (100.0%)**	**375 (99.7%)**
Worst grade 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 (death)	6 (7.4%)	5 (9.1%)	5 (6.8%)	23 (8.0%)	33 (8.8%)
Serious	27 (33.3%)	19 (34.5%)	15 (20.5%)	92 (32.1%)	132 (35.1%)
Leading to dose reductions	22 (27.2%)	19 (34.5%)	18 (24.7%)	88 (30.7%)	110 (29.3%)
Leading to dose interruptions/delays	36 (44.4%)	32 (58.2%)	26 (35.6%)	131 (45.6%)	172 (45.7%)
Leading to permanent discontinuation of study drug	4 (4.9%)	3 (5.5%)	1 (1.4%)	9 (3.1%)	12 (3.2%)
Any drug-related AE [a]	**78 (96.3%)**	**55 (100.0%)**	**71 (97.3%)**	**279 (97.2%)**	**358 (95.2%)**
Worst grade 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 (death)	0	0	1 (1.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Serious	11 (13.6%)	5 (9.1%)	6 (8.2%)	32 (11.1%)	37 (9.8%)
Leading to dose reductions	21 (25.9%)	18 (32.7%)	17 (23.3%)	85 (29.6%)	107 (28.5%)
Leading to dose interruptions/delays	25 (30.9%)	27 (49.1%)	21 (28.8%)	102 (35.5%)	128 (34.0%)
Leading to permanent discontinuation of study drug	4 (4.9%)	2 (3.6%)	1 (1.4%)	8 (2.8%)	10 (2.7%)

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

a: Any TEAE also includes participants with grade not available for all TEAEs.

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: B004255/Table 8.3.1.1/1

<u>日本人集団</u>

試験 21607 の日本人集団における TEAE の要約を表 2.7.4.2-2 に示す。

日本人集団のすべての被験者に因果関係を問わない TEAE 及び治験責任（分担）医師により治験薬と関連ありと判断された 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がグレード 1 又は 2 であった。Whole Study 20mg BID では、グレード 3 の TEAE の発現割合は 40.0%で、グレード 4 の TEAE の発現割合は 5.7%であり、グレード 5 の TEAE が 1 例（2.9%）に認められた。全体的に、治験薬と関連のある TEAE の重症度は低く、グレード 4 及びグレード 5 の TEAE はいずれも治験薬と関連なしと判断された。治験薬の投与中止に至った TEAE はグループ E の 1 例（16.7%）に認められた。

全体集団と比較して、日本人集団では治験薬の減量に至った TEAE 及び治験薬の投与中断/延期に至った TEAE の発現割合が高かった（5%以上の差）。

表 2.7.4.2-2 TEAE の要約（試験 21607、SAF、日本人集団）

Number (%) of participants	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 AE [a]	**9 (100.0%)**	**6 (100.0%)**	**6 (100.0%)**	**35 (100.0%)**	**40 (100.0%)**
Worst grade 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 (death)	1 (11.1%)	0	0	1 (2.9%)	2 (5.0%)
Serious	5 (55.6%)	2 (33.3%)	1 (16.7%)	11 (31.4%)	13 (32.5%)
Leading to dose reductions	3 (33.3%)	4 (66.7%)	4 (66.7%)	19 (54.3%)	21 (52.5%)
Leading to dose interruptions/delays	7 (77.8%)	5 (83.3%)	3 (50.0%)	24 (68.6%)	26 (65.0%)
Leading to permanent discontinuation of study drug	0	1 (16.7%)	0	1 (2.9%)	1 (2.5%)
Any drug-related AE [a]	**9 (100.0%)**	**6 (100.0%)**	**6 (100.0%)**	**35 (100.0%)**	**40 (100.0%)**
Worst grade 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 (death)	0	0	0	0	0
Serious	2 (22.2%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	4 (11.4%)	5 (12.5%)
Leading to dose reductions	3 (33.3%)	4 (66.7%)	4 (66.7%)	19 (54.3%)	21 (52.5%)
Leading to dose interruptions/delays	5 (55.6%)	4 (66.7%)	3 (50.0%)	19 (54.3%)	20 (50.0%)
Leading to permanent discontinuation of study drug	0	0	0	0	0

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

a: Any TEAE also includes participants with grade not available for all TEAEs.

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

2.7.4.2.1.2 比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.1.2.1 よく見られた TEAE

よく見られた（全グレードで発現割合が 10%以上）因果関係を問わない TEAE を表 2.7.4.2-3 に示す。

全体として、よく見られた因果関係を問わない TEAE は 5 つの安全性解析対象集団で一貫していた。

安全性解析対象集団で最もよく見られた因果関係を問わない TEAE は下痢及び発疹であった。下痢及び発疹の発現割合は、グループ D でそれぞれ 86.4%及び 51.9%、グループ E で 92.7%及び 49.1%、グループ F で 87.7%及び 50.7%、Whole Study 20mg BID で 88.5%及び 47.4%であった。

データベースカットオフ時点での発現時期別のよく見られた因果関係を問わない TEAE の結果から、下痢及び発疹を発現したほとんどの被験者は、治療の初期サイクル（1～3ヵ月）で既にこれらの事象を発現していることが示された（B004255/Table 8.3.1.1/8）。

よく見られた因果関係を問わない TEAE の一部は、注目すべき有害事象に含まれていた。注目すべき有害事象には、下痢及び発疹のような EGFR/HER2 標的チロシンキナーゼ阻害剤（TKI）に関連する潜在的又は既知のリスクである事象及び疾患を含めた。詳細は 2.7.4.2.1.5.2 を参照のこと。

因果関係を問わない全 TEAE の器官別大分類及び基本語別の要約並びにグレード別による要約は、B004255/Table 8.3.1.1/2 を参照のこと。

治験薬と関連のある TEAE

よく見られた（発現割合が 10%以上）治験薬と関連のある TEAE を表 2.7.4.2-4 に示す。

よく見られた治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、5 つの安全性解析対象集団で一貫していた。大部分の治験薬と関連のある TEAE の重症度はグレード 1 又は 2 であった（B004255/Table 8.3.1.2/1）。

因果関係を問わない TEAE と同様に、よく見られた治験薬と関連のある TEAE は下痢及び発疹であり、それぞれの発現割合は、グループ D で 86.4%及び 50.6%、グループ E で 90.9%及び 47.3%、グループ F で 83.6%及び 47.9%、Whole Study 20mg BID で 86.8%及び 45.6%であった。

治験薬と関連のある全 TEAE の器官別大分類及び基本語別の要約並びにグレード別による要約は B004255/Table 8.3.1.2/1 を参照のこと。

表 2.7.4.2-3 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 in any 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 2.7.4.2-4 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

	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
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
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 preferred term incidences in Whole Study 20 mg BID.
a: The cut-off applies to TEAEs that occurred in ≥10% of participants in any 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

日本人集団

試験 21607 の日本人集団において、よく見られた（全グレードで発現割合が 20%以上）因果関係を問わない TEAE を表 2.7.4.2-5 に示す。

日本人集団において、約半数の TEAE の重症度はグレード 1 又は 2 であった（21607-JP_2025-03/Table 8.3.1.1/2）。

安全性解析対象集団で最もよく見られた因果関係を問わない TEAE は下痢であった（21607-JP_2025-03/Table 8.3.1.1/3）。下痢の発現割合は、グループ D で 100.0%、グループ E で 100.0%、グループ F で 100.0%、Whole Study 20mg BID で 97.1%であった。

データベースカットオフ時点での発現時期別のよく見られた因果関係を問わない TEAE の結果から、下痢を発現したほとんどの被験者は、治療の初期サイクル（1～3 ヵ月）で既にこれらの事象を発現していることが示された（21607-JP_2025-03/Table 8.3.1.1/8）。

日本人集団の Whole Study 20mg BID において、全体集団と比較して発現割合が高かった（10%以上の差）因果関係を問わない TEAE は、爪囲炎（全体集団：26.8%、日本人集団：42.9%）、口内炎（全体集団：21.6%、日本人集団：40.0%）、悪心（全体集団：21.3%、日本人集団：40.0%）、皮膚乾燥（全体集団：18.5%、日本人集団：34.3%）、ざ瘡様皮膚炎（全体集団：11.5%、日本人集団：34.3%）、嘔吐（全体集団：19.9%、日本人集団：31.4%）、食欲減退（全体集団：18.5%、日本人集団：28.6%）及び倦怠感（全体集団：4.9%、日本人集団：22.9%）であった。

因果関係を問わない全 TEAE の器官別大分類及び基本語別の要約並びにグレード別による要約は、21607-JP_2025-03/Table 8.3.1.1/2 を参照のこと。

表 2.7.4.2-5 よく見られた（全グレードで発現割合が 20%以上）[a] 因果関係を問わない 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%)**	**3 (33.3%)**	**1 (11.1%)**	**6 (100.0%)**	**3 (50.0%)**	**0**	**6 (100.0%)**	**2 (33.3%)**	**0**	**35 (100.0%)**	**14 (40.0%)**	**2 (5.7%)**	**40 (100.0%)**	**14 (35.0%)**	**2 (5.0%)**
下痢	9 (100.0%)	3 (33.3%)	0	6 (100.0%)	0	0	6 (100.0%)	1 (16.7%)	0	34 (97.1%)	6 (17.1%)	0	39 (97.5%)	6 (15.0%)	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	4 (66.7%)	0	0	14 (40.0%)	1 (2.9%)	0	17 (42.5%)	1 (2.5%)	0
悪心	5 (55.6%)	1 (11.1%)	0	1 (16.7%)	0	0	3 (50.0%)	0	0	14 (40.0%)	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	12 (34.3%)	0	0	14 (35.0%)	0	0
皮膚乾燥	2 (22.2%)	0	0	1 (16.7%)	0	0	3 (50.0%)	0	0	12 (34.3%)	0	0	13 (32.5%)	0	0
嘔吐	2 (22.2%)	1 (11.1%)	0	2 (33.3%)	0	0	2 (33.3%)	1 (16.7%)	0	11 (31.4%)	2 (5.7%)	0	11 (27.5%)	2 (5.0%)	0
食欲減退	4 (44.4%)	1 (11.1%)	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0	10 (28.6%)	3 (8.6%)	0	11 (27.5%)	3 (7.5%)	0
倦怠感	4 (44.4%)	1 (11.1%)	0	0	0	0	0	0	0	8 (22.9%)	1 (2.9%)	0	8 (20.0%)	1 (2.5%)	0
そう痒症	2 (22.2%)	0	0	3 (50.0%)	0	0	1 (16.7%)	0	0	7 (20.0%)	0	0	7 (17.5%)	0	0
体重減少	2 (22.2%)	0	0	2 (33.3%)	0	0	1 (16.7%)	0	0	7 (20.0%)	1 (2.9%)	0	7 (17.5%)	1 (2.5%)	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
リパーゼ増加	3 (33.3%)	0	0	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	5 (14.3%)	1 (2.9%)	0	5 (12.5%)	1 (2.5%)	0
発熱	2 (22.2%)	0	0	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	5 (14.3%)	0	0	7 (17.5%)	0	0
便秘	2 (22.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	5 (14.3%)	0	0	5 (12.5%)	0	0
末梢性浮腫	3 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	4 (11.4%)	0	0	4 (10.0%)	0	0
脱毛症	1 (11.1%)	0	0	0	0	0	2 (33.3%)	0	0	4 (11.4%)	0	0	4 (10.0%)	0	0

	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
低カリウム血症	2 (22.2%)	1 (11.1%)	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
貧血	2 (22.2%)	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0	3 (8.6%)	1 (2.9%)	0	3 (7.5%)	1 (2.5%)	0
好中球数減少	2 (22.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (8.6%)	0	1 (2.9%)	3 (7.5%)	0	1 (2.5%)
高カリウム血症	2 (22.2%)	1 (11.1%)	0	0	0	0	0	0	0	2 (5.7%)	1 (2.9%)	0	2 (5.0%)	1 (2.5%)	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 ≥20% of participants in any Group D, E, F or in the Whole Study 20 mg BID population.
MedDRA v. 27.1, CTCAE v. 5.0
Source: 21607-JP_2025-03/Table 8.3.1.1/2

治験薬と関連のある TEAE

試験 21607 の日本人集団において、よく見られた（発現割合が 20%以上）治験薬と関連のある TEAE を表 2.7.4.2-6 に示す。

半数以上の TEAE の重症度はグレード 1 又は 2 であった（21607-JP_2025-03/Table 8.3.1.2/1）。

因果関係を問わない TEAE と同様に、よく見られた治験薬と関連のある TEAE は下痢であり、発現割合は、グループ D で 100.0%、グループ E で 100.0%、グループ F で 100.0%、Whole Study 20mg BID で 97.1%であった。

日本人集団の Whole Study 20mg BID において、全体集団と比較して発現割合が高かった（10%以上の差）治験薬と関連のある TEAE は、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%）であった。

治験薬と関連のある全 TEAE の器官別大分類及び基本語別の要約並びにグレード別による要約は 21607-JP_2025-03/Table 8.3.1.2/1 を参照のこと。

表 2.7.4.2-6 よく見られた（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 in any 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

2.7.4.2.1.2.2 よく見られたグレード3又は4のTEAE

発現割合が2%以上のグレード3のTEAEを表 2.7.4.2-7に示す。

グレード3のTEAEの発現割合は、安全性解析対象集団で一貫していた。最もよく見られた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り、それぞれの発現割合はグループDで23.5%及び11.1%、グループEで各10.9%、グループFで各5.5%、Whole Study 20mg BIDで15.7%及び7.7%であった。グレード3のTEAEの大部分は、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（B004255/Table 8.3.1.2/1）。

表 2.7.4.2-7 発現割合が2%以上[a]のグレード3のTEAE（試験21607、SAF）

Preferred term (PT)	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		**34 (42.0%)**	**23 (41.8%)**	**22 (30.1%)**	**113 (39.4%)**	**144 (38.3%)**
Diarrhoea	下痢	19 (23.5%)	6 (10.9%)	4 (5.5%)	45 (15.7%)	59 (15.7%)
Hypokalaemia	低カリウム血症	9 (11.1%)	6 (10.9%)	4 (5.5%)	22 (7.7%)	27 (7.2%)
Vomiting	嘔吐	3 (3.7%)	0	5 (6.8%)	10 (3.5%)	13 (3.5%)
Anaemia	貧血	1 (1.2%)	3 (5.5%)	3 (4.1%)	8 (2.8%)	10 (2.7%)
Pneumonia	肺炎	2 (2.5%)	4 (7.3%)	0	7 (2.4%)	13 (3.5%)
Decreased appetite	食欲減退	3 (3.7%)	1 (1.8%)	1 (1.4%)	6 (2.1%)	7 (1.9%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.5%)	0	2 (2.7%)	6 (2.1%)	8 (2.1%)
Nausea	悪心	2 (2.5%)	0	2 (2.7%)	6 (2.1%)	7 (1.9%)
Hypertension	高血圧	0	3 (5.5%)	1 (1.4%)	5 (1.7%)	6 (1.6%)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.5%)	0	2 (2.7%)	5 (1.7%)	5 (1.3%)
Dyspnoea	呼吸困難	0	2 (3.6%)	2 (2.7%)	4 (1.4%)	7 (1.9%)
Asthenia	無力症	0	2 (3.6%)	1 (1.4%)	3 (1.0%)	4 (1.1%)
Seizure	痙攣発作	0	2 (3.6%)	0	3 (1.0%)	5 (1.3%)
Acute kidney injury	急性腎障害	0	2 (3.6%)	0	3 (1.0%)	4 (1.1%)
Rash	発疹	0	2 (3.6%)	0	3 (1.0%)	3 (0.8%)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	2 (2.5%)	0	0	3 (1.0%)	3 (0.8%)
Amylase increased	アミラーゼ増加	0	2 (3.6%)	0	2 (0.7%)	3 (0.8%)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	2 (3.6%)	0	2 (0.7%)	2 (0.5%)
Pruritus	そう痒症	2 (2.5%)	0	0	2 (0.7%)	3 (0.8%)
Urinary tract infection	尿路感染	2 (2.5%)	0	0	2 (0.7%)	3 (0.8%)
Pericardial effusion	心嚢液貯留	2 (2.5%)	0	0	2 (0.7%)	3 (0.8%)

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 ≥2% of participants in any 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

グレード4のTEAEを表 2.7.4.2-8に示す。

グレード4のTEAEの発現割合は、すべての安全性解析対象集団で同程度であった（1.4～3.5%）（表 2.7.4.2-1）。グループDで認められたグレード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（各1例、1.2%）であった（表 2.7.4.2-8）。グループEで認められたグレード4のTEAEは低カリウム血症（1例、1.8%）であった。グループFで認められたグレード4のTEAEはアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（1例、1.4%）であった。Whole Study 20mg BIDでの発現割合が1%超のグレード4のTEAEは低カリウム血症（4例、1.4%）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4のTEAEは、グループDの1例（1.2%）、グループFの1例（1.4%）及びWhole Study 20mg BIDの4例（1.4%）で発現した。グループD及びグループFで認められた治験薬と関連ありと判断されたグレード4のTEAEはそれぞれ呼吸困難及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加であった。Whole Study 20mg BIDで認められた治験薬と関連ありと判断されたグレード4のTEAEは、低カリウム血症が2例（0.7%）、並びにアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び呼吸困難が各1例（0.3%）であった。グループEでは認められなかった（表 2.7.4.2-1、B004255/Table 8.3.1.2/1）。

表 2.7.4.2-8 グレード4のTEAE（試験21607、SAF）

Preferred term (PT)	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		**2 (2.5%)**	**1 (1.8%)**	**1 (1.4%)**	**9 (3.1%)**	**13 (3.5%)**
Hypokalaemia	低カリウム血症	0	1 (1.8%)	0	4 (1.4%)	6 (1.6%)
Dyspnoea	呼吸困難	1 (1.2%)	0	0	2 (0.7%)	3 (0.8%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (1.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Duodenal ulcer perforation	穿孔性十二指腸潰瘍	1 (1.2%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	1 (1.2%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Depression	うつ病	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Hypertransaminasaemia	高トランスアミナーゼ血症	0	0	0	0	1 (0.3%)
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	0	0	0	0	1 (0.3%)
Pneumonitis	肺臓炎	0	0	0	0	1 (0.3%)

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.
MedDRA v. 27.1, CTCAE v. 5.0
Source: B004255/Table 8.3.1.1/2

<u>日本人集団</u>

試験21607の日本人集団において、1例以上に認められたグレード3のTEAEを表 2.7.4.2-9に示す。

日本人集団において、最もよく見られた因果関係を問わないグレード3のTEAEは下痢であった。下痢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。グレード3のTEAEの大部分は、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（21607-JP_2025-03/Table 8.3.1.2/1）。

表 2.7.4.2-9 1例以上に認められた[a]グレード3のTEAE（試験21607、SAF、日本人集団）

Preferred term (PT)	基本語	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		**3 (33.3%)**	**3 (50.0%)**	**2 (33.3%)**	**14 (40.0%)**	**14 (35.0%)**
Diarrhoea	下痢	3 (33.3%)	0	1 (16.7%)	6 (17.1%)	6 (15.0%)
Decreased appetite	食欲減退	1 (11.1%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	3 (8.6%)	3 (7.5%)
Vomiting	嘔吐	1 (11.1%)	0	1 (16.7%)	2 (5.7%)	2 (5.0%)
Metastases to meninges	髄膜転移	0	1 (16.7%)	0	2 (5.7%)	2 (5.0%)
Stomatitis	口内炎	0	1 (16.7%)	0	1 (2.9%)	1 (2.5%)
Amylase increased	アミラーゼ増加	0	1 (16.7%)	0	1 (2.9%)	1 (2.5%)
Electrocardiogram QT prolonged	心電図ＱＴ延長	0	1 (16.7%)	0	1 (2.9%)	1 (2.5%)
Seizure	痙攣発作	0	1 (16.7%)	0	1 (2.9%)	1 (2.5%)
Anaemia	貧血	0	0	1 (16.7%)	1 (2.9%)	1 (2.5%)
Duodenal obstruction	十二指腸閉塞	0	0	1 (16.7%)	1 (2.9%)	1 (2.5%)
Eastern Cooperative Oncology Group performance status worsened	ＥＣＯＧパフォーマンスステータス悪化	0	0	1 (16.7%)	1 (2.9%)	1 (2.5%)
Dyspnoea	呼吸困難	0	0	1 (16.7%)	1 (2.9%)	1 (2.5%)
Pericardial effusion malignant	悪性心嚢液貯留	1 (11.1%)	0	0	1 (2.9%)	1 (2.5%)
Duodenitis	十二指腸炎	1 (11.1%)	0	0	1 (2.9%)	1 (2.5%)
Nausea	悪心	1 (11.1%)	0	0	1 (2.9%)	1 (2.5%)
Malaise	倦怠感	1 (11.1%)	0	0	1 (2.9%)	1 (2.5%)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	1 (11.1%)	0	0	1 (2.9%)	1 (2.5%)
Peritonitis	腹膜炎	1 (11.1%)	0	0	1 (2.9%)	1 (2.5%)
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	1 (11.1%)	0	0	1 (2.9%)	1 (2.5%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	1 (11.1%)	0	0	1 (2.9%)	1 (2.5%)
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	1 (11.1%)	0	0	1 (2.9%)	1 (2.5%)
Hypokalaemia	低カリウム血症	1 (11.1%)	0	0	1 (2.9%)	1 (2.5%)

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 ≥1 participant in any Group D, E, F, or 20 mg BID population.
MedDRA v. 27.1, CTCAE v. 5.0
Source: 21607-JP_2025-03/Table 8.3.1.1/2

グレード4のTEAEを表 2.7.4.2-10に示す。

日本人集団のグループDで認められたグレード4のTEAEは穿孔性十二指腸潰瘍（1例、11.1%）であった。Whole Study 20mg BIDで認められたグレード4のTEAEは、好中球数減少及び穿孔性十二指腸潰瘍（各1例、2.9%）であった。グループE及びFでグレード4のTEAEは認められなかった。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4のTEAEは認められなかった（21607-JP_2025-03/Table 8.3.1.2/1）。

表 2.7.4.2-10 グレード 4 の TEAE（試験 21607、SAF、日本人集団）

Preferred term (PT)	基本語	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		**1 (11.1%)**	**0**	**0**	**2 (5.7%)**	**2 (5.0%)**
Duodenal ulcer perforation	穿孔性十二指腸潰瘍	1 (11.1%)	0	0	1 (2.9%)	1 (2.5%)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.5%)

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.
MedDRA v. 27.1, CTCAE v. 5.0
Source: 21607-JP_2025-03/Table 8.3.1.1/2

2.7.4.2.1.3 死亡

データベースカットオフ時点までに試験 21607 で認められたすべての死亡の要約を表 2.7.4.2-11 に示す。

全体として、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（グレード 5 の病勢進行を含む）は、Whole Study SAF で 134 例（35.6%）、グループ D で 26 例（32.1%）、グループ E で 24 例（43.6%）、グループ F で 7 例（9.6%）、Whole Study 20mg BID で 93 例（32.4%）であった。

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。

治験薬の投与開始から最終投与後 30 日までに死亡した被験者は、Whole Study SAF で 33 例（8.8%）であった。死亡理由の内訳は、病勢進行が 21 例（5.6%）、有害事象が 10 例（2.7%）、その他及び不明が各 1 例（0.3%）であった。

治験薬の最終投与から 30 日以降に死亡した被験者は、Whole Study SAF で 101 例（26.9%）であった。死亡理由の内訳は、病勢進行が 84 例（22.3%）、その他が 9 例（2.4%）、不明が 7 例（1.9%）、有害事象が 1 例（0.3%）であった。

治験薬の投与中又は最終投与から 30 日以内に死亡した被験者の一覧は、B004255/Listing 10.2.7/8 を参照のこと。

表 2.7.4.2-11 死亡の要約（試験 21607、SAF）

Primary Cause of death Number (%) of participants	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%)
Total number of deaths	**26 (32.1%)**	**24 (43.6%)**	**7 (9.6%)**	**93 (32.4%)**	**134 (35.6%)**
ADVERSE EVENT	0	1 (1.8%)	2 (2.7%)	5 (1.7%)	11 (2.9%)
OTHER	1 (1.2%)	1 (1.8%)	0	6 (2.1%)	10 (2.7%)
PROGRESSIVE DISEASE	24 (29.6%)	20 (36.4%)	5 (6.8%)	77 (26.8%)	105 (27.9%)
UNKNOWN	1 (1.2%)	2 (3.6%)	0	5 (1.7%)	8 (2.1%)
Death within 30 days of last treatment	**6 (7.4%)**	**5 (9.1%)**	**5 (6.8%)**	**23 (8.0%)**	**33 (8.8%)**
ADVERSE EVENT	0	1 (1.8%)	2 (2.7%)	4 (1.4%)	10 (2.7%)
OTHER [a]	0	1 (1.8%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)
PROGRESSIVE DISEASE	6 (7.4%)	3 (5.5%)	3 (4.1%)	18 (6.3%)	21 (5.6%)
UNKNOWN	0	0	0	0	1 (0.3%)
Death after 30 days of last treatment	**20 (24.7%)**	**19 (34.5%)**	**2 (2.7%)**	**70 (24.4%)**	**101 (26.9%)**
ADVERSE EVENT	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)
AE related to study drug	0	0	0	0	0
OTHER [b]	1 (1.2%)	0	0	5 (1.7%)	9 (2.4%)
PROGRESSIVE DISEASE	18 (22.2%)	17 (30.9%)	2 (2.7%)	59 (20.6%)	84 (22.3%)
UNKNOWN	1 (1.2%)	2 (3.6%)	0	5 (1.7%)	7 (1.9%)
Death within 30 days of first treatment	**0**	**0**	**2 (2.7%)**	**3 (1.0%)**	**3 (0.8%)**
ADVERSE EVENT	0	0	1 (1.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
PROGRESSIVE DISEASE	0	0	1 (1.4%)	2 (0.7%)	2 (0.5%)

BID=Twice daily; N=Total number of participants; SAF=Safety analysis set
a: Other includes; noninfectious multiple organ dysfunction syndrome (1 patient) B004255/Listing 10.2.7/8
b: Other includes; COVID-19 (1 participant), acute myocardial infarction (1), interstitial pneumonia (1), pneumonia (1), lung malignancy (1), respiratory failure (2), lung malignant tumor (1), general sepsis shock which is related to HCC (1) B004255/Listing 10.2.7/9
Note, only death events that occurred before or on the cut-off date are included in this table.
Source: B004255/Table 8.3.2.1/1

グレード 5 の TEAE

死亡に至った TEAE を表 2.7.4.2-12 に示す。

死亡に至った TEAE の発現割合は、5つの安全性解析対象集団で一貫していた。Whole Study SAF でグレード 5 の TEAE を発現した被験者は 33 例（8.8%）であり、最もよく見られた基本語は疾患進行であった（18 例、4.8%）。次いでよく見られた TEAE は呼吸器系の事象が多く、2 例以上に発現した事象は呼吸困難（4 例、1.1%）及び呼吸不全（2 例、0.5%）であった。

Whole Study 20mg BID（グループ F）の 1 例（被験者 ID：[redacted]に発現したグレード 5 の TEAE（心肺停止）が治験責任（分担）医師により治験薬と関連ありと判断された（B004255/Table 8.3.1.2/1）。それ以外のグレード 5 の TEAE はいずれも治験薬と関連なしと判断された。グループ F の当該被験者は体格指数（BMI）低値（18.4kg/m^2）であり、治験薬投与開始の約 5 ヵ月前からの食欲不振、低血圧（持続中）及び上室性頻脈（BAY 2927088 の初回投与から 7 日後に回復）の病歴を有する 6[redacted]歳の男性であった。当該被験者では、第 38 日にグレード 2 の嘔吐が発現した。第 42 日にグレード 3 の腎不全、グレード 2 のイレウス、グレード 1 の肺炎、高トリグリセリド血症、高血糖及び血中ビリルビン増加が発現し、BAY 2927088 の投与を中止した。また、超音波検査で異常所見としてびまん性の両側腎病変が認められた。第 44 日に被験者は入院し、薬物療法及び不完全な血液透析を受けたが、全身状態は悪化した。同日にグレード 2

の低カリウム血症、グレード1の上室性頻脈が発現した。第45日にグレード1の下痢が発現し、被験者は心肺停止のため自宅で死亡した。基礎疾患である進行肺癌、肺気腫、冠動脈石灰化、洞性頻脈及び左脚前枝ブロックによって心肺停止のリスクが上昇していた。また、腎不全、肺炎の増悪及び併用薬（モキシフロキサシン、ベンジルペニシリン、インスリン等）も状態悪化の一因となった。重要な点として、びまん性の両側腎病変の存在が判明したため、治験薬と腎不全との関連は不明であった。

死亡に至ったTEAEが認められた被験者の経過の詳細は、B004255/Section 9を参照のこと。

表 2.7.4.2-12 死亡に至ったTEAE（試験21607、SAF）

Preferred term (PT)	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		**6 (7.4%)**	**5 (9.1%)**	**5 (6.8%)**	**23 (8.0%) [a]**	**33 (8.8%) [a]**
Disease progression	疾患進行	5 (6.2%)	1 (1.8%)	3 (4.1%)	14 (4.9%)	18 (4.8%)
Dyspnoea	呼吸困難	0	1 (1.8%)	0	2 (0.7%)	4 (1.1%)
Respiratory failure	呼吸不全	0	1 (1.8%)	0	1 (0.3%)	2 (0.5%)
Multiple organ dysfunction syndrome	多臓器機能不全症候群	0	1 (1.8%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Coma	昏睡	0	1 (1.8%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Cardio-respiratory arrest	心肺停止	0	0	1 (1.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Spinal fracture	脊椎骨折	0	0	1 (1.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)
General physical health deterioration	全身健康状態悪化	1 (1.2%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Death	死亡	0	0	0	0	1 (0.3%)
Pneumonia	肺炎	0	0	0	0	1 (0.3%)
Brain herniation	脳ヘルニア	0	0	0	0	1 (0.3%)

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
a: For 1 participant (PID 21607540060011), the start date of the Grade 5 TEAE (occurring within 30 days from the last dose) was partial and it was included in the analysis of TEAEs (B004255/Listing 10.2.7/1). However, the death date was 1 day after the database cut-off date, and therefore, this death is not included in the overview of deaths (表 2.7.4.2-11).
Sorted by preferred term incidences in Whole Study 20 mg BID.
MedDRA v. 27.1, CTCAE v. 5.0
Source: B004255/Table 8.3.1.1/2

<u>日本人集団</u>

データベースカットオフ時点までに試験21607で認められたすべての日本人集団の死亡の要約を表 2.7.4.2-13に示す。

全体として、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15例（37.5%）、グループDで4例（44.4%）、グループEで2例（33.3%）、グループFで1例（16.7%）、Whole Study 20mg BIDで14例（40.0%）であった。安全性解析対象集団で最もよく見られた死亡理由は病勢進行であり、次いで有害事象であった。

本試験で死亡した被験者の大部分（13例、32.5%）は、治験薬の最終投与から30日以降に死亡した。

治験薬の投与開始から最終投与後30日までに死亡した被験者はWhole Study SAFで2例（5.0%）であり、死亡理由は病勢進行及び有害事象が各1例（2.5%）であった。

治験薬の最終投与から30日以降に死亡した被験者はWhole Study SAFで13例（32.5%）であった。死亡理由の内訳は、病勢進行が12例（30.0%）、有害事象が1例（2.5%）であった。

表 2.7.4.2-13 死亡の要約（試験21607、SAF、日本人集団）

Primary Cause of death Number (%) of participants	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%)
Total number of deaths	**4 (44.4%)**	**2 (33.3%)**	**1 (16.7%)**	**14 (40.0%)**	**15 (37.5%)**
ADVERSE EVENT	0	0	0	1 (2.9%)	2 (5.0%)
PROGRESSIVE DISEASE	4 (44.4%)	2 (33.3%)	1 (16.7%)	13 (37.1%)	13 (32.5%)
Death within 30 days of last treatment	**1 (11.1%)**	**0**	**0**	**1 (2.9%)**	**2 (5.0%)**
ADVERSE EVENT	0	0	0	0	1 (2.5%)
PROGRESSIVE DISEASE	1 (11.1%)	0	0	1 (2.9%)	1 (2.5%)
Death after 30 days of last treatment	**3 (33.3%)**	**2 (33.3%)**	**1 (16.7%)**	**13 (37.1%)**	**13 (32.5%)**
ADVERSE EVENT	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.5%)
AE related to study drug	0	0	0	0	0
PROGRESSIVE DISEASE	3 (33.3%)	2 (33.3%)	1 (16.7%)	12 (34.3%)	12 (30.0%)
Death within 30 days of first treatment	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**

BID=Twice daily; N=Total number of participants; SAF=Safety analysis set
Note, only death events that occurred before or on the cut-off date are included in this table.
Source: 21607-JP_2025-03/Table 8.3.2.1/1

グレード5のTEAE

試験21607の日本人集団において、死亡に至ったTEAEを表 2.7.4.2-14に示す。

グループDの1例（11.1%）及びWhole Study SAFの2例（5.0%）がTEAEにより死亡した。Whole Study SAFのTEAEの基本語は全身健康状態悪化及び呼吸困難であり、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（21607-JP_2025-03/Table 8.3.1.2/1）。

死亡に至ったTEAEを発現した被験者の経過の詳細は、B004255/Section 9を参照のこと。

表 2.7.4.2-14 死亡に至ったTEAE（試験21607、SAF、日本人集団）

Preferred term (PT)	基本語	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		**1 (11.1%)**	**0**	**0**	**1 (2.9%)**	**2 (5.0%)**
General physical health deterioration	全身健康状態悪化	1 (11.1%)	0	0	1 (2.9%)	1 (2.5%)
Dyspnoea	呼吸困難	0	0	0	0	1 (2.5%)

BID=Twice daily; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; N=Total number of participants; SAF=Safety analysis set; TEAE=Treatment-emergent adverse event
MedDRA v. 27.1, CTCAE v. 5.0
Source: 21607-JP_2025-03/Table 8.3.1.1/2

2.7.4.2.1.4 その他の重篤な有害事象

全グレードで2例以上に認められた因果関係を問わない重篤なTEAEの要約を表 2.7.4.2-15に、治験薬と関連のある重篤なTEAEを表 2.7.4.2-16に示す。重篤なTEAEには表 2.7.4.2-12に要約したグレード5のTEAEが含まれる。

全体として、5つの安全性解析対象集団間で最もよく見られた重篤なTEAEの発現割合に大きな違いはなく、グループDで33.3%、グループEで34.5%、グループFで20.5%、Whole Study 20mg BIDで32.1%、Whole Study SAFで35.1%であった。

重篤なTEAEが発現した被験者の約3分の2で、重症度はグレード3であった（グループD：22.2%、グループE：23.6%、グループF：12.3%、Whole Study 20mg BID：20.6%）（B004255/Table 8.3.2.2/1）。グレード4の重篤なTEAEは、グループDの1.2%、グループEの1.8%、Whole Study 20mg BIDの1.0%に認められ、グループFでは認められなかった。死亡に至った重篤な有害事象（グレード5の事象）は、グループDの7.4%、グループEの9.1%、グループFの6.8%、Whole Study 20mg BIDの8.0%に認められた（2.7.4.2.1.3）。

グループDで発現割合が2.5%超であった因果関係を問わない重篤なTEAEは、疾患進行及び下痢（各6.2%）、並びに悪心及び倦怠感（各3.7%）であった。治験薬と関連のある重篤なTEAEの発現割合は13.6%であった。2例以上に発現した治験薬と関連のある重篤なTEAEは、下痢（5例、6.2%）、悪心及び肝機能異常（各2例、2.5%）であった。

グループEで発現割合が2.5%超であった因果関係を問わない重篤なTEAEは、呼吸困難及び肺炎（各5.5%）、並びに下痢、急性腎障害及び低カリウム血症（各3.6%）であった。治験薬と関連のある重篤なTEAEの発現割合は9.1%であった。2例以上に発現した治験薬と関連のある重篤なTEAEは下痢（2例、3.6%）であった。

グループFで発現割合が2.5%超であった因果関係を問わない重篤なTEAEは嘔吐（6.8%）、疾患進行（4.1%）、並びに下痢及び呼吸困難（各2.7%）であった。治験薬と関連のある重篤なTEAEの発現割合は8.2%であった。2例以上に発現した治験薬と関連のある重篤なTEAEは、嘔吐（5例、6.8%）及び下痢（2例、2.7%）であった。

Whole Study 20mg BIDで発現割合が2.5%超であった因果関係を問わない重篤なTEAEは疾患進行（4.9%）、下痢（4.2%）、嘔吐（3.1%）、並びに呼吸困難及び肺炎（各2.8%）であった。治験薬と関連のある重篤なTEAEの発現割合は11.1%であった。2例以上に発現した治験薬と関連のある重篤なTEAEは、下痢（12例、4.2%）、嘔吐（7例、2.4%）、悪心及び肝機能異常（各3例、1.0%）、並びに食欲減退、肺炎及び貧血（各2例、0.7%）であった。

表 2.7.4.2-15 全グレードで 2 例以上[a]に認められた因果関係を問わない重篤な TEAE の要約（試験 21607、SAF）

Preferred term (PT)	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		**27 (33.3%)**	**19 (34.5%)**	**15 (20.5%)**	**92 (32.1%)**	**132 (35.1%)**
Disease progression	疾患進行	5 (6.2%)	1 (1.8%)	3 (4.1%)	14 (4.9%)	18 (4.8%)
Diarrhoea	下痢	5 (6.2%)	2 (3.6%)	2 (2.7%)	12 (4.2%)	15 (4.0%)
Vomiting	嘔吐	2 (2.5%)	0	5 (6.8%)	9 (3.1%)	12 (3.2%)
Dyspnoea	呼吸困難	1 (1.2%)	3 (5.5%)	2 (2.7%)	8 (2.8%)	14 (3.7%)
Pneumonia	肺炎	2 (2.5%)	3 (5.5%)	1 (1.4%)	8 (2.8%)	14 (3.7%)
Nausea	悪心	3 (3.7%)	0	0	4 (1.4%)	5 (1.3%)
Pleural effusion	胸水	2 (2.5%)	1 (1.8%)	0	4 (1.4%)	9 (2.4%)
Malaise	倦怠感	3 (3.7%)	0	0	3 (1.0%)	3 (0.8%)
Acute kidney injury	急性腎障害	0	2 (3.6%)	0	3 (1.0%)	3 (0.8%)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	2 (2.5%)	0	0	3 (1.0%)	3 (0.8%)
Pericardial effusion	心嚢液貯留	2 (2.5%)	0	0	2 (0.7%)	4 (1.1%)
Seizure	痙攣発作	0	1 (1.8%)	0	2 (0.7%)	4 (1.1%)
Metastases to meninges	髄膜転移	0	1 (1.8%)	0	2 (0.7%)	3 (0.8%)
Decreased appetite	食欲減退	0	1 (1.8%)	0	2 (0.7%)	3 (0.8%)
General physical health deterioration	全身健康状態悪化	1 (1.2%)	0	0	2 (0.7%)	3 (0.8%)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	1 (1.2%)	0	0	2 (0.7%)	3 (0.8%)
Hypokalaemia	低カリウム血症	0	2 (3.6%)	0	2 (0.7%)	2 (0.5%)
Pericarditis	心膜炎	1 (1.2%)	1 (1.8%)	0	2 (0.7%)	2 (0.5%)
Anaemia	貧血	0	1 (1.8%)	1 (1.4%)	2 (0.7%)	2 (0.5%)
Femur fracture	大腿骨骨折	1 (1.2%)	0	0	2 (0.7%)	2 (0.5%)
Tumour pain	腫瘍疼痛	1 (1.2%)	0	0	2 (0.7%)	2 (0.5%)

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: Cut-off ≥2 participants applies to the Whole Study 20 mg BID population.
MedDRA v. 27.1, CTVAE v. 5.0
Source: B004255/Table 8.3.2.2/2

表 2.7.4.2-16 治験薬と関連のある重篤な TEAE（試験 21607、SAF）

Preferred term (PT)	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 study drug-related TESAE		**11 (13.6%)**	**5 (9.1%)**	**6 (8.2%)**	**32 (11.1%)**	**37 (9.8%)**
Diarrhoea	下痢	5 (6.2%)	2 (3.6%)	2 (2.7%)	12 (4.2%)	14 (3.7%)
Vomiting	嘔吐	1 (1.2%)	0	5 (6.8%)	7 (2.4%)	8 (2.1%)
Nausea	悪心	2 (2.5%)	0	0	3 (1.0%)	4 (1.1%)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	2 (2.5%)	0	0	3 (1.0%)	3 (0.8%)
Anaemia	貧血	0	1 (1.8%)	1 (1.4%)	2 (0.7%)	2 (0.5%)
Pneumonia	肺炎	1 (1.2%)	0	1 (1.4%)	2 (0.7%)	2 (0.5%)
Decreased appetite	食欲減退	0	1 (1.8%)	0	2 (0.7%)	3 (0.8%)
Atrial fibrillation	心房細動	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Atrioventricular block complete	完全房室ブロック	1 (1.2%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Cardio-respiratory arrest	心肺停止	0	0	1 (1.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Left ventricular dysfunction	左室機能不全	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Sinus tachycardia	洞性頻脈	1 (1.2%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Duodenal ulcer	十二指腸潰瘍	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Duodenitis	十二指腸炎	1 (1.2%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Gastric ulcer	胃潰瘍	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Dehydration	脱水	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Epilepsy	てんかん	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Renal failure	腎不全	0	0	1 (1.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Dyspnoea	呼吸困難	1 (1.2%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Interstitial lung disease	間質性肺疾患	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Rash	発疹	0	1 (1.8%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Arrhythmia	不整脈	1 (1.2%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)

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; TESAE=Treatment-emergent serious adverse event
This table contains counts of participants. If a participant experienced more than one episode of an adverse event, 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.
MedDRA v. 27.1, CTCAE v. 5.0
Source: B004255/Table 8.3.2.2/3

日本人集団

試験 21607 の日本人集団における、全グレードで 2 例以上に認められた因果関係を問わない重篤な TEAE の要約を表 2.7.4.2-17 に、治験薬と関連のある重篤な TEAE を表 2.7.4.2-18 に示す。

グループ D では、因果関係を問わない重篤な TEAE の発現割合は 55.6%であり、治験薬と関連のある重篤な TEAE の発現割合は 22.2%であった。因果関係を問わない重篤な TEAE は倦怠感（2 例）を除いていずれも 1 例での発現であった（表 2.7.4.2-17）。

グループ E では、因果関係を問わない重篤な TEAE の発現割合は 33.3%であり、治験薬と関連のある重篤な TEAE の発現割合は 16.7%であった。因果関係を問わない重篤な TEAE はいずれも 1 例での発現であった。

グループ F では、因果関係を問わない重篤な TEAE 及び治験薬と関連のある重篤な TEAE の発現割合はいずれも 16.7%であった。因果関係を問わない重篤な TEAE はいずれも 1 例での発現であった。

Whole Study 20mg BID では、因果関係を問わない重篤な TEAE の発現割合は 31.4%であり、治験薬と関連のある重篤な TEAE の発現割合は 11.4%であった。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。

表 2.7.4.2-17 全グレードで 2 例以上[a]に認められた因果関係を問わない重篤な TEAE の要約（試験 21607、SAF、日本人集団）

Preferred term (PT)	基本語	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		**5 (55.6%)**	**2 (33.3%)**	**1 (16.7%)**	**11 (31.4%)**	**13 (32.5%)**
Malaise	倦怠感	2 (22.2%)	0	0	2 (5.7%)	2 (5.0%)
Diarrhoea	下痢	1 (11.1%)	0	1 (16.7%)	2 (5.7%)	3 (7.5%)
Metastases to meninges	髄膜転移	0	1 (16.7%)	0	2 (5.7%)	2 (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.
a: Cut-off ≥2 participants applies to the Whole Study 20 mg BID population.
MedDRA v. 27.1, CTCAE v. 5.0
Source:21607-JP_2025-03/Table 8.3.2.2/2

表 2.7.4.2-18 治験薬と関連のある重篤な TEAE（試験 21607、SAF、日本人集団）

Preferred term (PT)	基本語	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 study drug-related TESAE		**2 (22.2%)**	**1 (16.7%)**	**1 (16.7%)**	**4 (11.4%)**	**5 (12.5%)**
Diarrhoea	下痢	1 (11.1%)	0	1 (16.7%)	2 (5.7%)	3 (7.5%)
Duodenitis	十二指腸炎	1 (11.1%)	0	0	1 (2.9%)	1 (2.5%)
Vomiting	嘔吐	0	0	1 (16.7%)	1 (2.9%)	1 (2.5%)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	1 (11.1%)	0	0	1 (2.9%)	1 (2.5%)
Decreased appetite	食欲減退	0	1 (16.7%)	0	1 (2.9%)	1 (2.5%)

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; TESAE=Treatment-emergent serious adverse event
This table contains counts of participants. If a participant experienced more than one episode of an adverse event, the participant is counted only once within a preferred term. Participants may have more than one entry.
MedDRA v. 27.1, CTCAE v. 5.0
Source:21607-JP_2025-03/Table 8.3.2.2/3

2.7.4.2.1.5 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.5.1 治験薬の投与中止に至った TEAE 及び/又は減量に至った TEAE

治験薬の投与中止又は減量に至った TEAE の器官別大分類及び基本語別の概要は、B004255/Table 8.3.1.1/5、Table 8.3.1.1/7、Table 8.3.1.2/4 及び Table 8.3.1.2/6 を参照のこと。結果の要約を以下に示す。

2.7.4.2.1.5.1.1 治験薬の投与中止に至った TEAE

治験薬の投与中止に至った TEAE を表 2.7.4.2-19 に示す。

治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は5つの安全性解析対象集団で全体的に低かった。

治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は、グループ D で 4.9%（4 例）、グループ E で 5.5%（3 例）、グループ F で 1.4%（1 例）、Whole Study 20mg BID で 3.1%（9 例）であった。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（分担）医師によって治験薬と関連ありと判断された（B004255/Table 8.3.1.2/6）。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った TEAE（基本語）は Whole Study SAF の髄膜転移（2 例、0.5%）であった。

表 2.7.4.2-19 治験薬の投与中止に至った TEAE（試験 21607、SAF）

Preferred term (PT)	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		**4 (4.9%)**	**3 (5.5%)**	**1 (1.4%)**	**9 (3.1%)**	**12 (3.2%)**
Metastases to meninges	髄膜転移	0	1 (1.8%)	0	1 (0.3%)	2 (0.5%)
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	0	1 (1.8%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Pain in extremity	四肢痛	0	1 (1.8%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Renal failure	腎不全	0	0	1 (1.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Corneal epithelial microcysts	角膜上皮小嚢胞	1 (1.2%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Visual acuity reduced	視力低下	1 (1.2%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	1 (1.2%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Electrocardiogram QT prolonged	心電図ＱＴ延長	1 (1.2%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Dyspnoea	呼吸困難	1 (1.2%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Left ventricular dysfunction	左室機能不全	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (0.3%)
Pneumonitis	肺臓炎	0	0	0	0	1 (0.3%)

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.
MedDRA v. 27.1, CTCAE v. 5.0
Source: B004255/Table 8.3.1.1/7

日本人集団

試験 21607 の日本人集団において、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、治験薬と関連なしと判断された（21607-JP_2025-03/Table 8.3.1.1/7 及び Table 8.3.1.2/6）。

2.7.4.2.1.5.1.2 治験薬の減量に至った TEAE

2 例以上に認められた治験薬の減量に至った TEAE を表 2.7.4.2-20 に示す。

全体として、5 つの安全性解析対象集団間で、治験薬の減量に至った TEAE の発現割合に大きな違いはなかった。

グループ D では、治験薬の減量に至った TEAE の発現割合は 27.2%であった。発現割合が 2%超であった治験薬の減量に至った TEAE は、下痢（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 2.5%）であった。治験薬の減量に至った TEAE のうち、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 が認められた被験者の割合は 25.9%であった（B004255/Table 8.3.1.2/4）。

グループ E では、治験薬の減量に至った TEAE の発現割合は 34.5%であった。発現割合が 2%超であった治験薬の減量に至った TEAE は、下痢（10.9%）及び低カリウム血症（3.6%）であった。治験薬の減量に至った TEAE のうち、治験薬と関連ありと判断された TEAE が認められた被験者の割合は 32.7%であった。

グループ F では、治験薬の減量に至った TEAE の発現割合は 24.7%であった。発現割合が 2%超であった治験薬の減量に至った TEAE は、下痢（6.8%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（5.5%）、口内炎及び嘔吐（各 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 2.7%）であった。治験薬の減量に至った TEAE のうち、治験薬と関連ありと判断された TEAE が認められた被験者の割合は 23.3%であった。

Whole Study 20mg BID では、治験薬の減量に至った TEAE の発現割合は 30.7%であった。発現割合が 2%超であった治験薬の減量に至った TEAE は、下痢（13.2%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（3.1%）、口内炎、嘔吐及び低カリウム血症（各 2.1%）であった。治験薬の減量に至った TEAE のうち、治験薬と関連ありと判断された TEAE が認められた被験者の割合は 29.6%であった。

表 2.7.4.2-20 2例以上[a]に認められた治験薬の減量に至ったTEAE（試験21607、SAF）

Preferred term (PT)	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		**22 (27.2%)**	**19 (34.5%)**	**18 (24.7%)**	**88 (30.7%)**	**110 (29.3%)**
Diarrhoea	下痢	10 (12.3%)	6 (10.9%)	5 (6.8%)	38 (13.2%)	48 (12.8%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.5%)	0	4 (5.5%)	9 (3.1%)	11 (2.9%)
Stomatitis	口内炎	1 (1.2%)	1 (1.8%)	3 (4.1%)	6 (2.1%)	7 (1.9%)
Vomiting	嘔吐	1 (1.2%)	1 (1.8%)	3 (4.1%)	6 (2.1%)	6 (1.6%)
Hypokalaemia	低カリウム血症	1 (1.2%)	2 (3.6%)	1 (1.4%)	6 (2.1%)	9 (2.4%)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.5%)	0	2 (2.7%)	5 (1.7%)	6 (1.6%)
Nausea	悪心	1 (1.2%)	1 (1.8%)	1 (1.4%)	5 (1.7%)	5 (1.3%)
Rash	発疹	0	1 (1.8%)	2 (2.7%)	4 (1.4%)	5 (1.3%)
Decreased appetite	食欲減退	1 (1.2%)	1 (1.8%)	1 (1.4%)	4 (1.4%)	5 (1.3%)
Paronychia	爪囲炎	0	0	2 (2.7%)	3 (1.0%)	4 (1.1%)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	2 (2.5%)	0	0	3 (1.0%)	3 (0.8%)
Weight decreased	体重減少	1 (1.2%)	1 (1.8%)	0	3 (1.0%)	3 (0.8%)
Conjunctivitis viral	ウイルス性結膜炎	2 (2.5%)	0	0	2 (0.7%)	2 (0.5%)
Pruritus	そう痒症	1 (1.2%)	1 (1.8%)	0	2 (0.7%)	3 (0.8%)
Malaise	倦怠感	1 (1.2%)	0	0	2 (0.7%)	2 (0.5%)

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: Cut-off ≥2 participants applies to the Whole Study 20 mg BID population.
MedDRA v. 27.1, CTCAE v. 5.0
Source: B004255/Table 8.3.1.1/5

日本人集団

試験21607の日本人集団において、治験薬の減量に至ったTEAEを表 2.7.4.2-21に示す。

グループDでは、治験薬の減量に至ったTEAEの発現割合は33.3%であった。治験薬の減量に至ったTEAEの内訳は、下痢、食欲減退、十二指腸炎及び肝機能異常（各11.1%）であり、すべて治験薬と関連ありと判断された（21607-JP_2025-03/Table 8.3.1.2/4）。

グループEでは、治験薬の減量に至ったTEAEの発現割合は66.7%であった。治験薬の減量に至ったTEAEの内訳は、食欲減退、悪心、口内炎及びアミラーゼ増加（各16.7%）であり、すべて治験薬と関連ありと判断された。

グループFでは、治験薬の減量に至ったTEAEの発現割合は66.7%であった。治験薬の減量に至ったTEAEの内訳は、嘔吐（33.3%）、並びに下痢、爪囲炎及び食欲減退（各16.7%）であり、すべて治験薬と関連ありと判断された。

Whole Study 20mg BIDでは、治験薬の減量に至ったTEAEの発現割合は54.3%であった。よく見られた治験薬の減量に至ったTEAE（2例以上に発現）は、下痢及び食欲減退（各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5.7%）であり、すべて治験薬と関連ありと判断された。

表 2.7.4.2-21 治験薬の減量に至った TEAE（試験 21607、SAF、日本人集団）

Preferred term (PT)	基本語	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		**3 (33.3%)**	**4 (66.7%)**	**4 (66.7%)**	**19 (54.3%)**	**21 (52.5%)**
Diarrhoea	下痢	1 (11.1%)	0	1 (16.7%)	4 (11.4%)	6 (15.0%)
Decreased appetite	食欲減退	1 (11.1%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	4 (11.4%)	5 (12.5%)
Nausea	悪心	0	1 (16.7%)	0	2 (5.7%)	2 (5.0%)
Stomatitis	口内炎	0	1 (16.7%)	0	2 (5.7%)	2 (5.0%)
Vomiting	嘔吐	0	0	2 (33.3%)	2 (5.7%)	2 (5.0%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	2 (5.7%)	2 (5.0%)
Paronychia	爪囲炎	0	0	1 (16.7%)	1 (2.9%)	2 (5.0%)
Amylase increased	アミラーゼ増加	0	1 (16.7%)	0	1 (2.9%)	1 (2.5%)
Duodenitis	十二指腸炎	1 (11.1%)	0	0	1 (2.9%)	1 (2.5%)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	1 (11.1%)	0	0	1 (2.9%)	1 (2.5%)
Malaise	倦怠感	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.5%)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.5%)
Metastases to meninges	髄膜転移	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.5%)
Taste disorder	味覚障害	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.5%)

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.
MedDRA v. 27.1, CTCAE v. 5.0
Source: 21607-JP_2025-03/Table 8.3.1.1/5

2.7.4.2.1.5.1.3 治験薬の投与中断/延期に至った TEAE

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 を表 2.7.4.2-22 に示す。

5 つの安全性解析対象集団間で、治験薬の投与中断/延期に至った TEAE の発現割合に大きな違いはなかった。

グループ D では、治験薬の投与中断/延期に至った TEAE の発現割合は 44.4%であった。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（14.8%）及び低カリウム血症（8.6%）であった。治験薬の投与中断/延期に至った TEAE のうち、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 が認められた被験者の割合は 30.9%であった。（B004255/Table 8.3.1.2/5）

グループ E では、治験薬の投与中断/延期に至った TEAE の発現割合は 58.2%であった。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（21.8%）、低カリウム血症及び発疹（各 7.3%）、並びに悪心及び食欲減退（各 5.5%）であった。治験薬の投与中断/延期に至った TEAE のうち、治験薬と関連ありと判断された TEAE が認められた被験者の割合は 49.1%であった。

グループ F では、治験薬の投与中断/延期に至った TEAE の発現割合は 35.6%であった。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）は嘔吐（5.5%）であった。治

験薬の投与中断/延期に至った TEAE のうち、治験薬と関連ありと判断された TEAE が認められた被験者の割合は 28.8%であった。

Whole Study 20mg BID では、治験薬の投与中断/延期に至った TEAE の発現割合は 45.6%であった。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（15.0%）及び低カリウム血症（5.9%）であった。治験薬の投与中断/延期に至った TEAE のうち、治験薬と関連ありと判断された TEAE が認められた被験者の割合は 35.5%であった。

表 2.7.4.2-22 2 例以上[a]に認められた治験薬の投与中断/延期に至った TEAE（試験 21607、SAF）

Preferred term (PT)	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		**36 (44.4%)**	**32 (58.2%)**	**26 (35.6%)**	**131 (45.6%)**	**172 (45.7%)**
Diarrhoea	下痢	12 (14.8%)	12 (21.8%)	3 (4.1%)	43 (15.0%)	57 (15.2%)
Hypokalaemia	低カリウム血症	7 (8.6%)	4 (7.3%)	2 (2.7%)	17 (5.9%)	21 (5.6%)
Nausea	悪心	3 (3.7%)	3 (5.5%)	2 (2.7%)	14 (4.9%)	15 (4.0%)
Vomiting	嘔吐	3 (3.7%)	0	4 (5.5%)	11 (3.8%)	15 (4.0%)
Decreased appetite	食欲減退	2 (2.5%)	3 (5.5%)	0	8 (2.8%)	11 (2.9%)
Pneumonia	肺炎	3 (3.7%)	2 (3.6%)	1 (1.4%)	8 (2.8%)	12 (3.2%)
Rash	発疹	0	4 (7.3%)	3 (4.1%)	7 (2.4%)	9 (2.4%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.5%)	1 (1.8%)	2 (2.7%)	7 (2.4%)	9 (2.4%)
Stomatitis	口内炎	1 (1.2%)	1 (1.8%)	2 (2.7%)	6 (2.1%)	6 (1.6%)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.5%)	1 (1.8%)	1 (1.4%)	5 (1.7%)	5 (1.3%)
Pyrexia	発熱	1 (1.2%)	0	0	5 (1.7%)	7 (1.9%)
Pruritus	そう痒症	3 (3.7%)	0	1 (1.4%)	4 (1.4%)	5 (1.3%)
Dyspnoea	呼吸困難	0	2 (3.6%)	1 (1.4%)	4 (1.4%)	6 (1.6%)
Paronychia	爪囲炎	1 (1.2%)	0	2 (2.7%)	4 (1.4%)	5 (1.3%)
COVID-19	ＣＯＶＩＤ－１９	2 (2.5%)	1 (1.8%)	0	4 (1.4%)	10 (2.7%)
Malaise	倦怠感	2 (2.5%)	0	0	4 (1.4%)	4 (1.1%)
Influenza	インフルエンザ	0	1 (1.8%)	1 (1.4%)	4 (1.4%)	4 (1.1%)
Amylase increased	アミラーゼ増加	1 (1.2%)	2 (3.6%)	0	3 (1.0%)	4 (1.1%)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	2 (2.5%)	0	0	3 (1.0%)	3 (0.8%)
Lipase increased	リパーゼ増加	1 (1.2%)	1 (1.8%)	0	3 (1.0%)	3 (0.8%)
Weight decreased	体重減少	1 (1.2%)	1 (1.8%)	0	3 (1.0%)	3 (0.8%)
Seizure	痙攣発作	0	2 (3.6%)	0	2 (0.7%)	4 (1.1%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0	2 (3.6%)	0	2 (0.7%)	3 (0.8%)
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	0	2 (3.6%)	0	2 (0.7%)	2 (0.5%)
Asthenia	無力症	0	1 (1.8%)	1 (1.4%)	2 (0.7%)	3 (0.8%)
Anaemia	貧血	0	1 (1.8%)	1 (1.4%)	2 (0.7%)	3 (0.8%)
Conjunctivitis	結膜炎	0	1 (1.8%)	1 (1.4%)	2 (0.7%)	2 (0.5%)
Vascular device infection	血管デバイス感染	1 (1.2%)	1 (1.8%)	0	2 (0.7%)	2 (0.5%)

Preferred term (PT)	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%)
Acute kidney injury	急性腎障害	0	1 (1.8%)	0	2 (0.7%)	3 (0.8%)
Platelet count decreased	血小板数減少	0	1 (1.8%)	0	2 (0.7%)	3 (0.8%)
Duodenal ulcer	十二指腸潰瘍	0	1 (1.8%)	0	2 (0.7%)	2 (0.5%)
Metastases to meninges	髄膜転移	0	1 (1.8%)	0	2 (0.7%)	2 (0.5%)
Dysphagia	嚥下障害	1 (1.2%)	0	1 (1.4%)	2 (0.7%)	2 (0.5%)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	0	0	0	2 (0.7%)	4 (1.1%)

BID=Twice daily; COVID-19=Coronavirus disease 2019; 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: Cut-off ≥2 participants applies to the Whole Study 20 mg BID population.
MedDRA v. 27.1, CTCAE v. 5.0
Source: B004255/Table 8.3.1.1/6

<u>日本人集団</u>

試験 21607 の日本人集団において、1 例以上に認められた治験薬の投与中断/延期に至った TEAE を表 2.7.4.2-23 に示す。

グループ D では、治験薬の投与中断/延期に至った TEAE の発現割合は 77.8%であった。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 20%超）は、下痢（44.4%）及び倦怠感（22.2%）であった。

グループ E では、治験薬の投与中断/延期に至った TEAE の発現割合は 83.3%であった。治験薬の投与中断/延期に至った TEAE の内訳は、上気道感染、食欲減退、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、口内炎、髄膜転移、アミラーゼ増加、痙攣発作及び心電図ＱＴ延長（各 16.7%）であった。

グループ F では、治験薬の投与中断/延期に至った TEAE の発現割合は 50.0%であった。治験薬の投与中断/延期に至った TEAE の内訳は、下痢、悪心、嘔吐、爪囲炎及び肺炎（各 16.7%）であった。

Whole Study 20mg BID では、治験薬の投与中断/延期に至った TEAE の発現割合は 68.6%であった。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 20%超）は、下痢（22.9%）であった。

表 2.7.4.2-23 1例以上に認められた[a]治験薬の投与中断/延期に至ったTEAE（試験21607、SAF、日本人集団）

Preferred term (PT)	基本語	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		**7 (77.8%)**	**5 (83.3%)**	**3 (50.0%)**	**24 (68.6%)**	**26 (65.0%)**
Diarrhoea	下痢	4 (44.4%)	0	1 (16.7%)	8 (22.9%)	8 (20.0%)
Malaise	倦怠感	2 (22.2%)	0	0	4 (11.4%)	4 (10.0%)
Decreased appetite	食欲減退	1 (11.1%)	1 (16.7%)	0	4 (11.4%)	5 (12.5%)
Nausea	悪心	0	0	1 (16.7%)	3 (8.6%)	3 (7.5%)
Vomiting	嘔吐	1 (11.1%)	0	1 (16.7%)	3 (8.6%)	3 (7.5%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (16.7%)	0	3 (8.6%)	3 (7.5%)
Stomatitis	口内炎	0	1 (16.7%)	0	2 (5.7%)	2 (5.0%)
COVID-19	ＣＯＶＩＤ－１９	1 (11.1%)	0	0	2 (5.7%)	3 (7.5%)
Metastases to meninges	髄膜転移	0	1 (16.7%)	0	2 (5.7%)	2 (5.0%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0	1 (16.7%)	0	1 (2.9%)	1 (2.5%)
Amylase increased	アミラーゼ増加	0	1 (16.7%)	0	1 (2.9%)	1 (2.5%)
Electrocardiogram QT prolonged	心電図ＱＴ延長	0	1 (16.7%)	0	1 (2.9%)	1 (2.5%)
Seizure	痙攣発作	0	1 (16.7%)	0	1 (2.9%)	1 (2.5%)
Paronychia	爪囲炎	0	0	1 (16.7%)	1 (2.9%)	2 (5.0%)
Pneumonia	肺炎	0	0	1 (16.7%)	1 (2.9%)	1 (2.5%)
Pericardial effusion malignant	悪性心嚢液貯留	1 (11.1%)	0	0	1 (2.9%)	1 (2.5%)
Duodenal ulcer perforation	穿孔性十二指腸潰瘍	1 (11.1%)	0	0	1 (2.9%)	1 (2.5%)
Duodenitis	十二指腸炎	1 (11.1%)	0	0	1 (2.9%)	1 (2.5%)
General physical health deterioration	全身健康状態悪化	1 (11.1%)	0	0	1 (2.9%)	1 (2.5%)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	1 (11.1%)	0	0	1 (2.9%)	1 (2.5%)
Tumour biopsy	腫瘍生検	1 (11.1%)	0	0	1 (2.9%)	1 (2.5%)
Hypokalaemia	低カリウム血症	1 (11.1%)	0	0	1 (2.9%)	1 (2.5%)
Respiratory tract inflammation	気道の炎症	1 (11.1%)	0	0	1 (2.9%)	1 (2.5%)

BID=Twice daily; COVID-19=Coronavirus disease 2019; 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 ≥1 participant in any Group D, E, F, or 20 mg BID population.
MedDRA v. 27.1, CTCAE v. 5.0
Source: 21607-JP_2025-03/Table 8.3.1.1/6

2.7.4.2.1.5.2 注目すべき有害事象

注目すべき有害事象の定義を表 2.7.4.2-24 に示す。

注目すべき有害事象は、BAY 2927088 の開発プログラムで認められた有害事象及び HER2/EGFR 標的 TKI のクラス毒性に基づいて選定した。注目すべき有害事象には、消化器毒性、口内炎、皮膚毒性（発疹及び爪囲炎）、間質性肺疾患（ILD）/肺臓炎、及び心毒性を含めた。

注目すべき有害事象は、MedDRA 標準検索式（SMQ）、器官別大分類、高位語（HLT）、基本語又は治験依頼者が作成した MedDRA ラベリング分類（MLG）に基づいて定義した。

表 2.7.4.2-24 注目すべき有害事象の定義

Grouped term	MedDRA search criteria for special topics
Gastrointestinal toxicities	PT: Diarrhea PT: Nausea PT: Vomiting
Stomatitis	HLT: Stomatitis and ulceration
Rash	MLG: Rash + MLG: Skin erythema + PT: Dermatitis + PT: Dermatitis acneiform + PT: Acne
Paronychia	PT Paronychia + PT Nail infection + PT Nail bed infection + HLT Nail and nail bed conditions (excluded: infections and infestations)
Interstitial lung disease / pneumonitis	SMQ: Interstitial lung disease (narrow search)
Ocular toxicity	SOC: Eye disorders
Cardiac toxicities	SOC: Cardiac disorders

HLT=High-level term; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; MLG=MedDRA labeling grouping; PT=Preferred term; SAP=Statistical analysis plan; SMQ=Standardized MedDRA query; SOC=System organ class; TEAE=Treatment-emergent adverse event

MLGs are pre-defined, customized MedDRA queries created and centrally maintained by Bayer internal coding experts. The specific terms used for searches for MLG Rash included PTs butterfly rash, drug eruption, fixed eruption, heliotrope rash, mucocutaneous rash, nodular rash, rash, rash erythematous, rash follicular, rash macular, rash maculo-papular, rash maculo-vesicular, rash morbilliform, rash papular, rash papulosquamous, rash pruritic, rash pustular, rash rubelliform, rash scarlatiniform, rash vesicular, symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema, and MLG skin erythema included PT erythema.

SAP v[redacted], Table 6-2 (B004255/Section 10.1.9)

グループ化事象、集計語及び基本語別の注目すべき有害事象及び重篤な有害事象の詳細（Whole Study SAF）については、それぞれ B004255/Table 8.3.1.4/2 及び Table 8.3.2.2/4 を参照のこと。

2.7.4.2.1.5.2.1 消化器毒性

消化器毒性、特に下痢は、HER2/EGFR 標的 TKI で最もよく見られ、よく特徴づけられた毒性である。発現割合は使用される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[1)]。

非臨床毒性試験における、ラット及びサルを対象とした BAY 2927088 の反復投与毒性試験では下痢を含む消化器毒性が認められた。この毒性は可逆的で、2 週間以内に回復した（2.6.6.3.1.3, 2.6.6.3.2.4）。

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は除外した。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」（全グレード）であり、「胃腸障害」はいずれの安全性解析対象集団でも最もよく見られた TEAE（最大グレード 4）であった（表 2.7.4.2-3、表 2.7.4.2-44）。消化器毒性のなかで最もよく見られた TEAE は下痢、悪心及び嘔吐であった。

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（B004255/Table 8.1.7/3 及び Table 8.3.1.4/5）。

下痢

下痢の TEAE の要約を表 2.7.4.2-25 に示す。

下痢は安全性解析対象集団で最もよく見られた TEAE であり、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%及び Whole Study SAF で 84.3%であった。下痢が発現した被験者の大部分で、下痢の重症度はグレード 1 又は 2 で、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。全体として、下痢の 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。

最もよく見られたグレード 3 の TEAE 並びに最もよく見られた治験薬の投与中断/延期に至った TEAE 及び治験薬の減量に至った TEAE は、下痢であった。グレード 3 の下痢の発現割合は、グループ D で 23.5%、グループ E で 10.9%、グループ F で 5.5%、Whole Study 20mg BID で 15.7%であった（表 2.7.4.2-7）。治験薬の減量に至った下痢の発現割合はグループ D で 12.3%、グループ E で 10.9%、グループ F で 6.8%、Whole Study 20mg BID で 13.2%であった（表 2.7.4.2-20）。治験薬の投与中断/延期に至った下痢の発現割合は、グループ D で 14.8%、グループ E で 21.8%、グループ F で 4.1%、Whole Study 20mg BID で 15.0%であった（表 2.7.4.2-22）。治験薬の投与中止に至った下痢は認められなかった（表 2.7.4.2-19）。

グレード 4 の下痢は認められなかった。重篤な下痢の発現割合は、グループ D で 6.2%、グループ E で 3.6%、グループ F で 2.7%、Whole Study 20mg BID で 4.2%であり、いずれも治験責任（分担）医師により治験薬と関連ありと判断された（表 2.7.4.2-16）。重篤な TEAE が認められた被験者の経過は B004255/Section 9、PID [redacted]、[redacted]、[redacted]、[

表 2.7.4.2-25 下痢（基本語）の TEAE の要約（試験 21607、SAF）

	Group D 20 mg BID N=81 (100%) n (%)	Group E 20 mg BID N=55 (100%) n (%)	Group F 20 mg BID N=73 (100%) n (%)	Whole Study 20 mg BID N=287 (100%) n (%)	Whole Study SAF N=376 (100%) n (%)
Any diarrhea TEAE (PT)	**70 (86.4%)**	**51 (92.7%)**	**64 (87.7%)**	**254 (88.5%)**	**317 (84.3%)**
Worst grade Grade 1	22 (27.2%)	24 (43.6%)	38 (52.1%)	108 (37.6%)	138 (36.7%)
Grade 2	29 (35.8%)	21 (38.2%)	22 (30.1%)	101 (35.2%)	120 (31.9%)
Grade 3	19 (23.5%)	6 (10.9%)	4 (5.5%)	45 (15.7%)	59 (15.7%)
Grade 4	0	0	0	0	0
Grade 5 (death)	0	0	0	0	0
Grade 1 or 2	51 (63.0%)	45 (81.8%)	60 (82.2%)	209 (72.8%)	258 (68.6%)
Grade 3 or 4	19 (23.5%)	6 (10.9%)	4 (5.5%)	45 (15.7%)	59 (15.7%)
TESAE	5 (6.2%)	2 (3.6%)	2 (2.7%)	12 (4.2%)	15 (4.0%)
TEAE leading to dose reduction	10 (12.3%)	6 (10.9%)	5 (6.8%)	38 (13.2%)	48 (12.8%)
TEAE leading to dose interruption/delay	12 (14.8%)	12 (21.8%)	3 (4.1%)	43 (15.0%)	57 (15.2%)
TEAE leading to permanent discontinuation of study drug	0	0	0	0	0
Any drug-related diarrhea TEAE (PT)	**70 (86.4%)**	**50 (90.9%)**	**61 (83.6%)**	**249 (86.8%)**	**308 (81.9%)**
Worst grade Grade 1 or 2	51 (63.0%)	44 (80.0%)	57 (78.1%)	205 (71.4%)	252 (67.0%)
Grade 3 or 4	19 (23.5%)	6 (10.9%)	4 (5.5%)	44 (15.3%)	56 (14.9%)
TESAE	5 (6.2%)	2 (3.6%)	2 (2.7%)	12 (4.2%)	14 (3.7%)

BID=Twice daily; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=Total number of participants; n=Number of participants with an event; PT=Preferred term; SAF=Safety analysis set; TEAE=Treatment-emergent adverse event; TESAE=Treatment-emergent serious adverse event
MedDRA v. 27.1, CTCAE v. 5.0
Source: B004255/Table 8.3.1.4/10

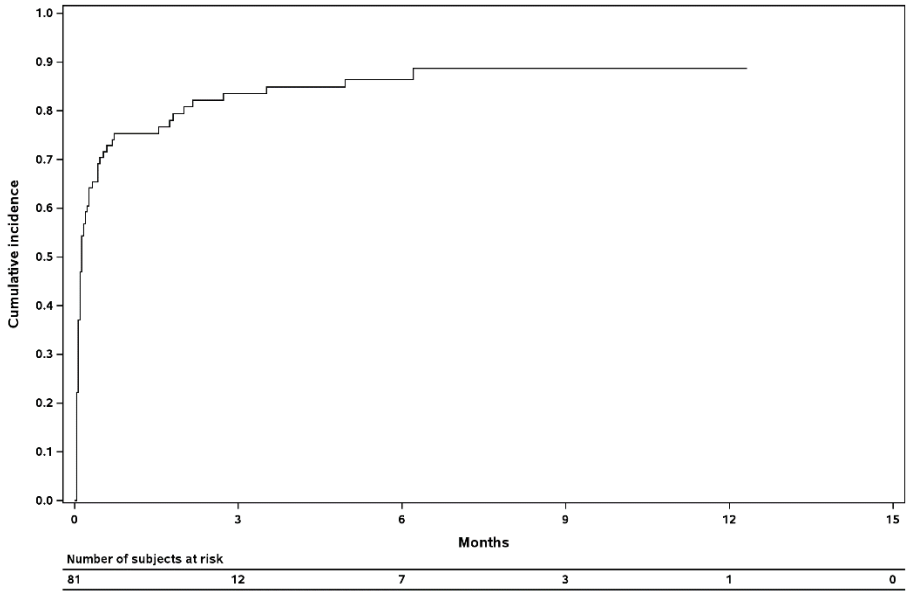
BAY 2927088 投与開始から最初に下痢の TEAE を発現するまでの期間の中央値は、グループ D で 4 日（範囲：1 日～6.2 ヵ月、打ち切り値を含まない）、グループ E で 3 日（範囲：1 日～2.2 ヵ月、打ち切り値を含まない）グループ F で 6 日（範囲：1 日～11.1 ヵ月、打ち切り値を含まない）であった（B004255/Table 8.3.1.4/7）。いずれのグループでも、下痢の大部分が BAY 2927088 投与後 1 ヵ月以内に発現していた（図 2.7.4.2-1）。

最初の下痢の TEAE が回復するまでの期間（最初の下痢が発現してから最初に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 8.3.1.4/8）。

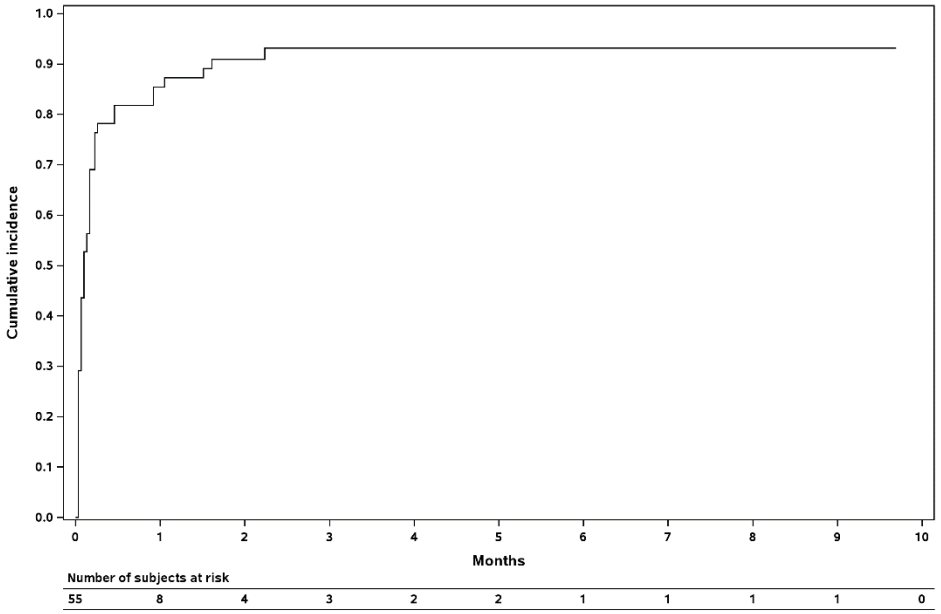
下痢を発現し、BAY 2927088 と止瀉薬を併用した被験者の割合は、グループ D で 81.4%、グループ E で 74.5%、グループ F で 62.5%及び Whole Study 20mg BID で 74.8%であった（表 2.7.4.2-26）。

図 2.7.4.2-1　下痢の初回発現の累積発現割合（試験 21607、SAF）

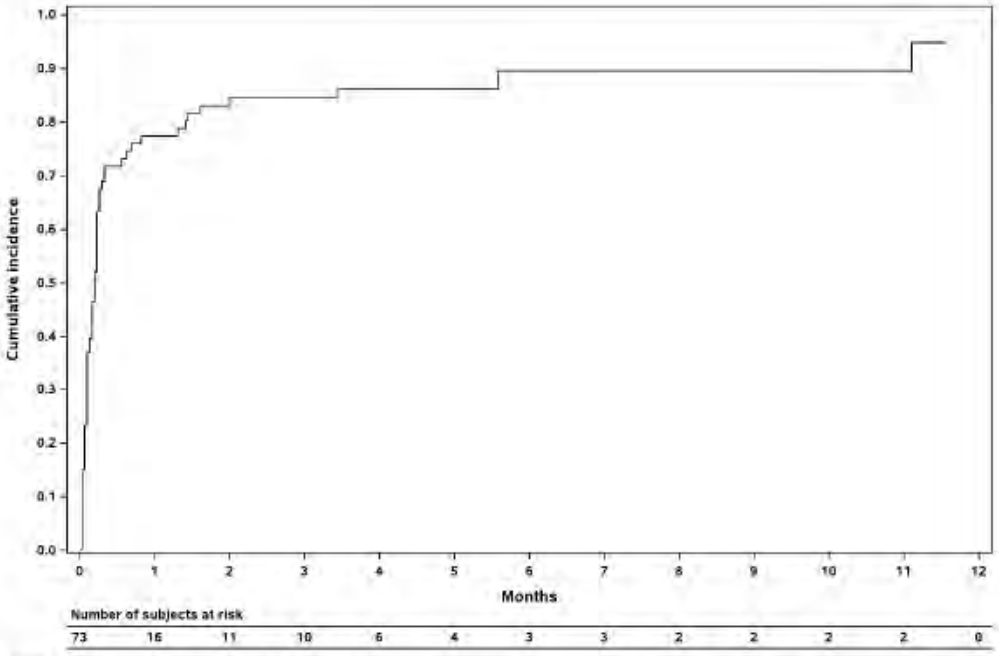
グループ D



グループ E



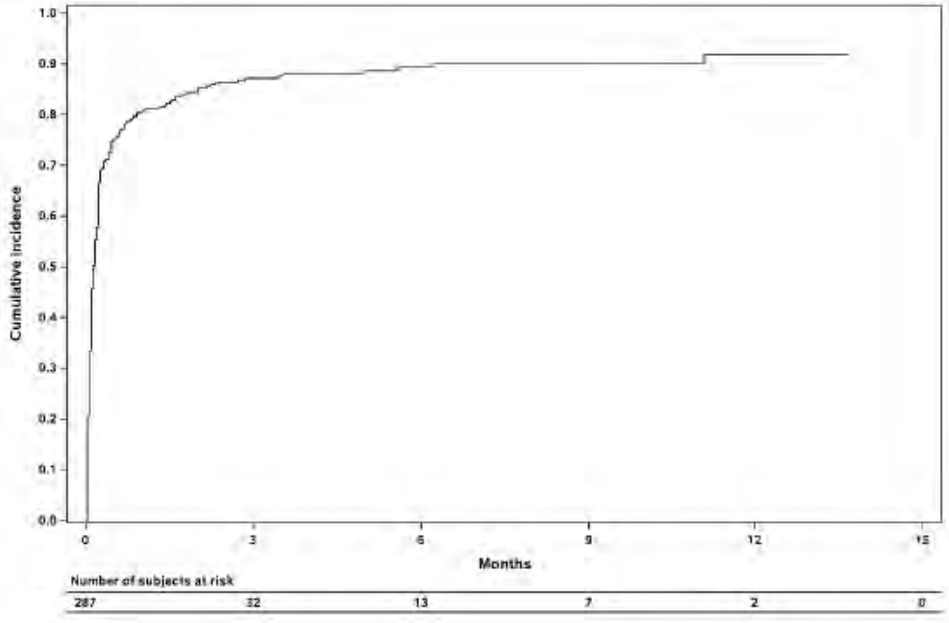
グループF



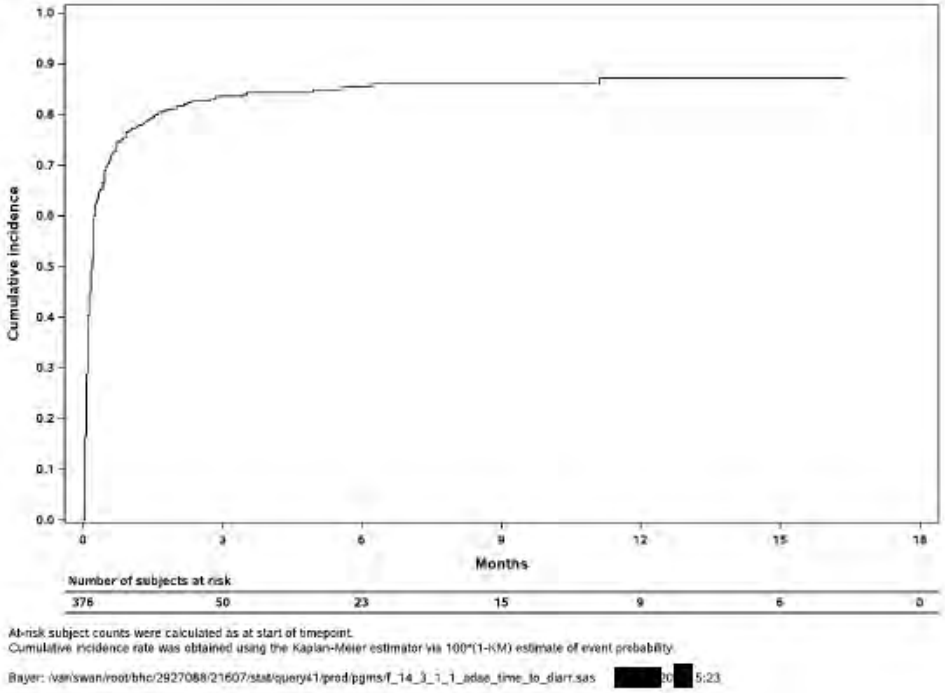
At-risk subject counts were calculated as at start of timepoint.
Cumulative incidence rate was obtained using the Kaplan-Meier estimator via 100*(1-KM) estimate of event probability.

Bayer: /var/swan/root/bhc/2927088/21607/stat/query41/prod/pgms/f_14_3_1_1_adae_time_to_diarr.sas [redacted] 5:23

Whole Study 20 mg BID



Whole Study SAF



BID=Twice daily; SAF=Safety analysis set
At-risk subject counts were calculated as at start of timepoint.
Cumulative incidence rate was obtained using the Kaplan-Meier estimator via 100*(1-KM) estimate of event probability.
Source: B004255/Figure 8.3.1.4/1

表 2.7.4.2-26 下痢に対する併用薬（試験 21607、SAF）

	Group D 20 mg BID N=81 (100%) n (%)	Group E 20 mg BID N=55 (100%) n (%)	Group F 20 mg BID N=73 (100%) n (%)	Whole Study 20 mg BID N=287 (100%) n (%)	Whole Study SAF N=376 (100%) n (%)
Participants with TEAE of diarrhea	**70 (100.0%)**	**51 (100.0%)**	**64 (100.0%)**	**254 (100.0%)**	**317 (100.0%)**
Participants with TEAE of diarrhea and received concomitant anti-diarrhea medication [a]	**57 (81.4%)**	**38 (74.5%)**	**40 (62.5%)**	**190 (74.8%)**	**234 (73.8%)**
Standardized Medication Name					
Loperamide hydrochloride	34 (48.6%)	28 (54.9%)	23 (35.9%)	115 (45.3%)	146 (46.1%)
Loperamide	28 (40.0%)	10 (19.6%)	19 (29.7%)	86 (33.9%)	97 (30.6%)
Codeine phosphate	2 (2.9%)	3 (5.9%)	3 (4.7%)	14 (5.5%)	16 (5.0%)
Atropine sulfate; diphenoxylate hydrochloride	0	6 (11.8%)	1 (1.6%)	9 (3.5%)	11 (3.5%)
Codeine	1 (1.4%)	0	2 (3.1%)	5 (2.0%)	5 (1.6%)

ATC=Anatomical therapeutic chemical; BID=Twice daily; N=Total number of participants; n=Number of participants with an event; PT=Preferred term; SAF=Safety analysis set; TEAE=Treatment-emergent adverse event; WHO-DD=World Health Organization-Drug Dictionary
Note: Participants may have more than one anti-diarrhea medication. Denominator is the number of participants with TEAE diarrhea.
a: Anti-diarrhea medication: ATC code A07D (antipropulsives) and WHO-DD drug record number 131521 (atropine sulfate; diphenoxylate hydrochloride), 000126 (codeine, codeine phosphate) or 003843 (loperamide, loperamide hydrochloride).
Source: B004255/Table 8.3.1.4/6

<u>日本人集団</u>

試験 21607 の日本人集団における下痢の TEAE の要約を表 2.7.4.2-27 に示す。

下痢は日本人の安全性解析対象集団で最もよく見られた TEAE であり、下痢の発現割合は、グループ D で 100.0%、グループ E で 100.0%、グループ F で 100.0%、Whole Study 20mg BID で 97.1%及び Whole Study SAF で 97.5%であった。下痢が発現した被験者の大部分で、下痢の重症度はグレード 1 又は 2 で、全例が治験責任（分担）医師により治験薬と関連ありと判断された。

最もよく見られたグレード 3 の TEAE 並びに最もよく見られた治験薬の投与中断/延期に至った TEAE 及び治験薬の減量に至った TEAE は下痢であった。グレード 3 の下痢の発現割合は、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（表 2.7.4.2-27）。治験薬の減量に至った下痢の発現割合はグループ D で 11.1%、グループ F で 16.7%及び Whole Study 20mg BID で 11.4%であり、グループ E では認められなかった（表 2.7.4.2-21）。治験薬の投与中断/延期に至った下痢の発現割合は、グループ D で 44.4%、グループ F で 16.7%、Whole Study 20mg BID で 22.9%であり、グループ E では認められなかった（表 2.7.4.2-23）。

グレード 4 又は 5 の下痢は認められなかった。重篤な下痢の TEAE の発現割合は、グループ D で 11.1%、グループ F で 16.7%、Whole Study 20mg BID で 5.7%であり、いずれも治験責任（分担）医師により治験薬と関連ありと判断された（表 2.7.4.2-18）。

表 2.7.4.2-27 下痢（基本語）の TEAE の要約（試験 21607、SAF、日本人集団）

	Group D 20 mg BID N=9 (100%) n (%)	Group E 20 mg BID N=6 (100%) n (%)	Group F 20 mg BID N=6 (100%) n (%)	Whole Study 20 mg BID N=35 (100%) n (%)	Whole Study SAF N=40 (100%) n (%)
Any diarrhea TEAE (PT)	**9 (100.0%)**	**6 (100.0%)**	**6 (100.0%)**	**34 (97.1%)**	**39 (97.5%)**
Worst grade Grade 1	3 (33.3%)	4 (66.7%)	2 (33.3%)	14 (40.0%)	15 (37.5%)
Grade 2	3 (33.3%)	2 (33.3%)	3 (50.0%)	14 (40.0%)	18 (45.0%)
Grade 3	3 (33.3%)	0	1 (16.7%)	6 (17.1%)	6 (15.0%)
Grade 4	0	0	0	0	0
Grade 5 (death)	0	0	0	0	0
Grade 1 or 2	6 (66.7%)	6 (100.0%)	5 (83.3%)	28 (80.0%)	33 (82.5%)
Grade 3 or 4	3 (33.3%)	0	1 (16.7%)	6 (17.1%)	6 (15.0%)
TESAE	1 (11.1%)	0	1 (16.7%)	2 (5.7%)	3 (7.5%)
TEAE leading to dose reductions	1 (11.1%)	0	1 (16.7%)	4 (11.4%)	6 (15.0%)
TEAE leading to dose interruptions/delay	4 (44.4%)	0	1 (16.7%)	8 (22.9%)	8 (20.0%)
TEAE leading to permanent discontinuation of study drug	0	0	0	0	0
Any drug-related diarrhea TEAE (PT)	**9 (100.0%)**	**6 (100.0%)**	**6 (100.0%)**	**34 (97.1%)**	**39 (97.5%)**

BID=Twice daily; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=Total number of participants; n=Number of participants with an event; PT=Preferred term; SAF=Safety analysis set; TEAE=Treatment-emergent adverse event
MedDRA v. 27.1, CTCAE v. 5.0
Source: 21607-JP_2025-03/Table 8.3.1.4/10

悪心（基本語）

悪心の TEAE の要約を表 2.7.4.2-28 に示す。

5 つの安全性解析対象集団間で、悪心の発現割合及び重症度に大きな違いは見られなかった。

悪心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%であった。悪心が発現した被験者の大部分で、事象の重症度はグレード 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。

重篤な悪心の TEAE の発現割合は低く（グループ D：3.7%、グループ E：0%、グループ F：0%、Whole Study 20mg BID：1.4%）、グループ D の 1 例（1.2%）及び Whole Study 20mg BID の 1 例（0.3%）を除く全例が治験薬と関連ありと判断された。治験薬の投与中止に至った悪心の TEAE は認められなかった。治験薬の減量に至った悪心の発現割合は低く（グループ D：1.2%、グループ E：1.8%、グループ F：1.4%、Whole Study 20mg BID：1.7%）、治験薬の投与中断/遅延に至った悪心の発現割合はグループ D で 3.7%、グループ E で 5.5%、グループ F で 2.7%、Whole Study 20mg BID で 4.9%であった。

表 2.7.4.2-28 悪心（基本語）の TEAE の要約（試験 21607、SAF）

	Group D 20 mg BID N=81 (100%) n (%)	Group E 20 mg BID N=55 (100%) n (%)	Group F 20 mg BID N=73 (100%) n (%)	Whole Study 20 mg BID N=287 (100%) n (%)	Whole Study SAF N=376 (100%) n (%)
Any nausea TEAE (PT)	**18 (22.2%)**	**13 (23.6%)**	**10 (13.7%)**	**61 (21.3%)**	**81 (21.5%)**
Worst grade Grade 1	9 (11.1%)	7 (12.7%)	4 (5.5%)	29 (10.1%)	45 (12.0%)
Grade 2	7 (8.6%)	6 (10.9%)	4 (5.5%)	26 (9.1%)	29 (7.7%)
Grade 3	2 (2.5%)	0	2 (2.7%)	6 (2.1%)	7 (1.9%)
Grade 4	0	0	0	0	0
Grade 5 (death)	0	0	0	0	0
Grade 1 or 2	16 (19.8%)	13 (23.6%)	8 (11.0%)	55 (19.2%)	74 (19.7%)
Grade 3 or 4	2 (2.5%)	0	2 (2.7%)	6 (2.1%)	7 (1.9%)
TESAE	3 (3.7%)	0	0	4 (1.4%)	5 (1.3%)
TEAE leading to dose reduction	1 (1.2%)	1 (1.8%)	1 (1.4%)	5 (1.7%)	5 (1.3%)
TEAE leading to dose interruption/delay	3 (3.7%)	3 (5.5%)	2 (2.7%)	14 (4.9%)	15 (4.0%)
TEAE leading to permanent discontinuation of study drug	0	0	0	0	0
Any drug-related nausea TEAE (PT)	**15 (18.5%)**	**12 (21.8%)**	**8 (11.0%)**	**52 (18.1%)**	**62 (16.5%)**
Worst grade Grade 1 or 2	13 (16.0%)	12 (21.8%)	6 (8.2%)	46 (16.0%)	55 (14.6%)
Grade 3 or 4	2 (2.5%)	0	2 (2.7%)	6 (2.1%)	7 (1.9%)
TESAE	2 (2.5%)	0	0	3 (1.0%)	4 (1.1%)

BID=Twice daily; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=Total number of participants; n=Number of participants with an event; PT=Preferred term; SAF=Safety analysis set; TEAE=Treatment-emergent adverse event; TESAE=Treatment-emergent serious adverse event
MedDRA v.27.1, CTCAE v. 5.0
Source: B004255/Table 8.3.1.4/11

<u>日本人集団</u>

試験 21607 の日本人集団における悪心の TEAE の要約を表 2.7.4.2-29 に示す。

悪心の発現割合は、グループ D で 55.6%、グループ E で 16.7%、グループ F で 50.0%及び Whole Study 20mg BID で 40.0%であり、大部分の事象はグレード 1 又は 2 であった。大部分が治験責任（分担）医師により治験薬と関連ありと判断された。重篤な悪心の TEAE の発現割合はグループ D で 11.1%及び Whole Study 20mg BID で 2.9%であった。治験薬の投与中止に至った悪心の TEAE は認められなかった。治験薬の減量に至った悪心の発現割合は低く（グループ D：0%、グループ E：16.7%、グループ F：0%、Whole Study 20mg BID：5.7%）、治験薬の投与中断/遅延に至った悪心の発現割合はグループ F で 16.7%及び Whole Study 20mg BID で 8.6%であり、グループ D 及びグループ E では認められなかった。

表 2.7.4.2-29 悪心（基本語）の TEAE の要約（試験 21607、SAF、日本人集団）

	Group D 20 mg BID N=9 (100%) n (%)	Group E 20 mg BID N=6 (100%) n (%)	Group F 20 mg BID N=6 (100%) n (%)	Whole Study 20 mg BID N=35 (100%) n (%)	Whole Study SAF N=40 (100%) n (%)
Any nausea TEAE (PT)	**5 (55.6%)**	**1 (16.7%)**	**3 (50.0%)**	**14 (40.0%)**	**15 (37.5%)**
Worst grade Grade 1	2 (22.2%)	0	1 (16.7%)	5 (14.3%)	5 (12.5%)
Grade 2	2 (22.2%)	1 (16.7%)	2 (33.3%)	8 (22.9%)	9 (22.5%)
Grade 3	1 (11.1%)	0	0	1 (2.9%)	1 (2.5%)
Grade 4	0	0	0	0	0
Grade 5 (death)	0	0	0	0	0
Grade 1 or 2	4 (44.4%)	1 (16.7%)	3 (50.0%)	13 (37.1%)	14 (35.0%)
Grade 3 or 4	1 (11.1%)	0	0	1 (2.9%)	1 (2.5%)
TESAE	1 (11.1%)	0	0	1 (2.9%)	1 (2.5%)
TEAE leading to dose reduction	0	1 (16.7%)	0	2 (5.7%)	2 (5.0%)
TEAE leading to dose interruption/delay	0	0	1 (16.7%)	3 (8.6%)	3 (7.5%)
TEAE leading to permanent discontinuation of study drug	0	0	0	0	0
Any drug-related nausea TEAE (PT)	**3 (33.3%)**	**1 (16.7%)**	**2 (33.3%)**	**11 (31.4%)**	**12 (30.0%)**

BID=Twice daily; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=Total number of participants; n=Number of participants with an event; PT=Preferred term; SAF=Safety analysis set; TEAE=Treatment-emergent adverse event; TESAE=Treatment-emergent serious adverse event
MedDRA v. 27.1, CTCAE v. 5.0
Source: 21607-JP_2025-03/Table 8.3.1.4/11

嘔吐（基本語）

嘔吐の TEAE の要約を表 2.7.4.2-30 に示す。

5 つの安全性解析対象集団間で、嘔吐の発現割合及び重症度に大きな違いは見られなかった。

嘔吐の発現割合は、グループ D で 19.8%、グループ E で 9.1%、グループ F で 20.5%、Whole Study 20mg BID で 19.9%であった。嘔吐が発現した被験者の大部分で、重症度はグレード 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。

重篤な嘔吐の TEAE の発現割合は低く（グループ D：2.5%、グループ E：0%、グループ F：6.8%、Whole Study 20mg BID：3.1%）、治験薬と関連のある重篤な嘔吐の TEAE の発現割合はグループ D で 1.2%、グループ E で 0%、グループ F で 6.8%、Whole Study 20mg BID で 2.4%であった。治験薬の投与中止に至った嘔吐の TEAE は認められなかった。治験薬の減量に至った嘔吐の発現割合は低かった（グループ D：1.2%、グループ E：1.8%、グループ F：4.1%、Whole Study 20mg BID：2.1%）。治験薬の投与中断/延期に至った嘔吐の発現割合は、グループ D で 3.7%、グループ E で 0%、グループ F で 5.5%、Whole Study 20mg BID で 3.8%であった。

表 2.7.4.2-30 嘔吐（基本語）の TEAE の要約（試験 21607、SAF）

	Group D 20 mg BID N=81 (100%) n (%)	Group E 20 mg BID N=55 (100%) n (%)	Group F 20 mg BID N=73 (100%) n (%)	Whole Study 20 mg BID N=287 (100%) n (%)	Whole Study SAF N=376 (100%) n (%)
Any vomiting TEAE (PT)	**16 (19.8%)**	**5 (9.1%)**	**15 (20.5%)**	**57 (19.9%)**	**75 (19.9%)**
Worst grade Grade 1	8 (9.9%)	5 (9.1%)	7 (9.6%)	31 (10.8%)	44 (11.7%)
Grade 2	5 (6.2%)	0	3 (4.1%)	16 (5.6%)	18 (4.8%)
Grade 3	3 (3.7%)	0	5 (6.8%)	10 (3.5%)	13 (3.5%)
Grade 4	0	0	0	0	0
Grade 5 (death)	0	0	0	0	0
Grade 1 or 2	13 (16.0%)	5 (9.1%)	10 (13.7%)	47 (16.4%)	62 (16.5%)
Grade 3 or 4	3 (3.7%)	0	5 (6.8%)	10 (3.5%)	13 (3.5%)
TESAE	2 (2.5%)	0	5 (6.8%)	9 (3.1%)	12 (3.2%)
TEAE leading to dose reduction	1 (1.2%)	1 (1.8%)	3 (4.1%)	6 (2.1%)	6 (1.6%)
TEAE leading to dose interruption/delay	3 (3.7%)	0	4 (5.5%)	11 (3.8%)	15 (4.0%)
TEAE leading to permanent discontinuation of study drug	0	0	0	0	0
Any drug-related vomiting TEAE (PT)	**13 (16.0%)**	**5 (9.1%)**	**13 (17.8%)**	**47 (16.4%)**	**59 (15.7%)**
Worst grade Grade 1 or 2	10 (12.3%)	5 (9.1%)	8 (11.0%)	38 (13.2%)	49 (13.0%)
Grade 3 or 4	3 (3.7%)	0	5 (6.8%)	9 (3.1%)	10 (2.7%)
TESAE	1 (1.2%)	0	5 (6.8%)	7 (2.4%)	8 (2.1%)

BID=Twice daily; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=Total number of participants; n=Number of participants with an event; PT=Preferred term; SAF=Safety analysis set; TEAE=Treatment-emergent adverse event; TESAE=Treatment-emergent serious adverse event
MedDRA v. 27.1, CTCAE v. 5.0
Source: B004255/Table 8.3.1.4/12

<u>日本人集団</u>

試験 21607 の日本人集団における嘔吐の TEAE の要約を表 2.7.4.2-31 に示す。

嘔吐の発現割合は、グループ D で 22.2%、グループ E で 33.3%、グループ F で 33.3%、Whole Study 20mg BID で 31.4%であり、大部分の事象の重症度はグレード 1 又は 2 であった。大部分が治験責任（分担）医師により治験薬と関連ありと判断された。重篤な嘔吐の TEAE の発現割合はグループ F で 16.7%及び Whole Study 20mg BID で 2.9%であった。治験薬の投与中止に至った嘔吐の TEAE は認められなかった。治験薬の減量に至った嘔吐の TEAE の発現割合は、グループ F で 33.3%及び Whole Study 20mg BID で 5.7%であった。治験薬の投与中断/延期に至った嘔吐の発現割合は、グループ D で 11.1%、グループ F で 16.7%、Whole Study 20mg BID で 8.6%であり、グループ E では認められなかった。

表 2.7.4.2-31 嘔吐（基本語）の TEAE の要約（試験 21607、SAF、日本人集団）

	Group D 20 mg BID N=9 (100%) n (%)	Group E 20 mg BID N=6 (100%) n (%)	Group F 20 mg BID N=6 (100%) n (%)	Whole Study 20 mg BID N=35 (100%) n (%)	Whole Study SAF N=40 (100%) n (%)
Any vomiting TEAE (PT)	**2 (22.2%)**	**2 (33.3%)**	**2 (33.3%)**	**11 (31.4%)**	**11 (27.5%)**
Worst grade Grade 1	1 (11.1%)	2 (33.3%)	0	7 (20.0%)	7 (17.5%)
Grade 2	0	0	1 (16.7%)	2 (5.7%)	2 (5.0%)
Grade 3	1 (11.1%)	0	1 (16.7%)	2 (5.7%)	2 (5.0%)
Grade 4	0	0	0	0	0
Grade 5 (death)	0	0	0	0	0
Grade 1 or 2	1 (11.1%)	2 (33.3%)	1 (16.7%)	9 (25.7%)	9 (22.5%)
Grade 3 or 4	1 (11.1%)	0	1 (16.7%)	2 (5.7%)	2 (5.0%)
TESAE	0	0	1 (16.7%)	1 (2.9%)	1 (2.5%)
TEAE leading to dose reduction	0	0	2 (33.3%)	2 (5.7%)	2 (5.0%)
TEAE leading to dose interruption/delay	1 (11.1%)	0	1 (16.7%)	3 (8.6%)	3 (7.5%)
TEAE leading to permanent discontinuation of study drug	0	0	0	0	0
Any drug-related vomiting TEAE (PT)	**2 (22.2%)**	**2 (33.3%)**	**2 (33.3%)**	**9 (25.7%)**	**9 (22.5%)**

BID=Twice daily; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=Total number of participants; n=Number of participants with an event; PT=Preferred term; SAF=Safety analysis set; TEAE=Treatment-emergent adverse event; TESAE=Treatment-emergent serious adverse event
MedDRA v. 27.1, CTCAE v. 5.0
Source: 21607-JP_2025-03/Table 8.3.1.4/12

2.7.4.2.1.5.2.2 口内炎

グループ化事象「口内炎」の要約を表 2.7.4.2-32 に示す。

口内炎は EGFR 標的 TKI のクラス毒性として知られており、BAY 2927088 の臨床プログラムでよく見られた TEAE であった。全体として、グループ化事象「口内炎」の TEAE の発現割合はグループ F で高く、5 つの安全性解析対象集団間で重症度に大きな違いは見られなかった。

「口内炎」は HLT（口内炎および口腔内潰瘍形成）を用いて検索した（表 2.7.4.2-24）。

「口内炎」の発現割合は、グループ D で 25.9%、グループ E で 16.4%、グループ F で 45.2%、Whole Study 20mg BID で 30.3%であり、「口内炎」が発現した被験者の大部分で重症度はグレード 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」の TEAE 及び治験薬の投与中止に至った「口内炎」の TEAE は認められなかった。治験薬の減量に至った TEAE 及び治験薬の投与中断/延期に至った「口内炎」の発現割合は、いずれの安全性解析対象集団でも 1.2～4.1%であった。

表 2.7.4.2-32 グループ化事象「口内炎」の要約（試験 21607、SAF）

	Group D 20 mg BID N=81 (100%) n (%)	Group E 20 mg BID N=55 (100%) n (%)	Group F 20 mg BID N=73 (100%) n (%)	Whole Study 20 mg BID N=287 (100%) n (%)	Whole Study SAF N=376 (100%) n (%)
Any stomatitis TEAE (grouped term)	**21 (25.9%)**	**9 (16.4%)**	**33 (45.2%)**	**87 (30.3%)**	**105 (27.9%)**
Worst grade Grade 1	14 (17.3%)	6 (10.9%)	16 (21.9%)	51 (17.8%)	67 (17.8%)
Grade 2	6 (7.4%)	2 (3.6%)	17 (23.3%)	34 (11.8%)	35 (9.3%)
Grade 3	1 (1.2%)	1 (1.8%)	0	2 (0.7%)	3 (0.8%)
Grade 4	0	0	0	0	0
Grade 5 (death)	0	0	0	0	0
Grade 1 or 2	20 (24.7%)	8 (14.5%)	33 (45.2%)	85 (29.6%)	102 (27.1%)
Grade 3 or 4	1 (1.2%)	1 (1.8%)	0	2 (0.7%)	3 (0.8%)
TESAE	0	0	0	0	0
TEAE leading to dose reduction	1 (1.2%)	1 (1.8%)	3 (4.1%)	6 (2.1%)	7 (1.9%)
TEAE leading to dose interruption/delay	1 (1.2%)	1 (1.8%)	2 (2.7%)	6 (2.1%)	6 (1.6%)
TEAE leading to permanent discontinuation of study drug	0	0	0	0	0
Any drug-related stomatitis TEAE (grouped term)	**20 (24.7%)**	**9 (16.4%)**	**32 (43.8%)**	**82 (28.6%)**	**98 (26.1%)**
Worst grade Grade 1 or 2	19 (23.5%)	8 (14.5%)	32 (43.8%)	80 (27.9%)	95 (25.3%)
Grade 3 or 4	1 (1.2%)	1 (1.8%)	0	2 (0.7%)	3 (0.8%)
TESAE	0	0	0	0	0

BID=Twice daily; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; HLT=High level term; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=Total number of participants; n=Number of participants with an event; SAF=Safety analysis set; TEAE=Treatment-emergent adverse event; TESAE=Treatment-emergent serious adverse event
Stomatitis: HLT Stomatitis and ulceration
MedDRA v. 27.1, CTCAE v. 5.0
Source: B004255/Table 8.3.1.4/13

日本人集団

試験 21607 の日本人集団におけるグループ化事象「口内炎」の要約を表 2.7.4.2-33 に示す。

「口内炎」の発現割合は、グループ D で 44.4%、グループ E で 16.7%、グループ F で 66.7%、Whole Study 20mg BID で 40.0%であり、ほとんどの事象の重症度は低かった。重篤な「口内炎」の TEAE 及び治験薬の投与中止に至った「口内炎」の TEAE は認められなかった。治験薬の減量に至った「口内炎」の発現割合はグループ E で 16.7%及び Whole Study 20mg BID で 5.7%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。治験薬の投与中断/延期に至った「口内炎」の発現割合は、グループ E で 16.7%及び Whole Study 20mg BID で 5.7%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。

表 2.7.4.2-33 グループ化事象「口内炎」の要約（試験 21607、SAF、日本人集団）

	Group D 20 mg BID N=9 (100%) n (%)	Group E 20 mg BID N=6 (100%) n (%)	Group F 20 mg BID N=6 (100%) n (%)	Whole Study 20 mg BID N=35 (100%) n (%)	Whole Study SAF N=40 (100%) n (%)
Any stomatitis TEAE (grouped term)	**4 (44.4%)**	**1 (16.7%)**	**4 (66.7%)**	**14 (40.0%)**	**17 (42.5%)**
Worst grade Grade 1	3 (33.3%)	0	2 (33.3%)	8 (22.9%)	11 (27.5%)
Grade 2	1 (11.1%)	0	2 (33.3%)	5 (14.3%)	5 (12.5%)
Grade 3	0	1 (16.7%)	0	1 (2.9%)	1 (2.5%)
Grade 4	0	0	0	0	0
Grade 5 (death)	0	0	0	0	0
Grade 1 or 2	4 (44.4%)	0	4 (66.7%)	13 (37.1%)	16 (40.0%)
Grade 3 or 4	0	1 (16.7%)	0	1 (2.9%)	1 (2.5%)
TESAE	0	0	0	0	0
TEAE leading to dose reduction	0	1 (16.7%)	0	2 (5.7%)	2 (5.0%)
TEAE leading to dose interruption/delay	0	1 (16.7%)	0	2 (5.7%)	2 (5.0%)
TEAE leading to permanent discontinuation of study drug	0	0	0	0	0
Any drug-related stomatitis TEAE (grouped term)	**4 (44.4%)**	**1 (16.7%)**	**3 (50.0%)**	**13 (37.1%)**	**15 (37.5%)**

BID=Twice daily; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=Total number of participants; n=Number of participants with an event; SAF=Safety analysis set; TEAE=Treatment-emergent adverse event; TESAE=Treatment-emergent serious adverse event
MedDRA v. 27.1, CTCAE v. 5.0
Source: 21607-JP_2025-03/Table 8.3.1.4/13

2.7.4.2.1.5.2.3 皮膚関連毒性

発疹及び爪囲炎を含む皮膚関連毒性は、EGFR 経路を標的とする TKI のリスクとして知られている[1)]。

発疹及び爪囲炎は安全性解析対象集団で最もよく見られた TEAE の 1 つであった。これらの事象をグループ化事象を用いて解析し、結果を以下に要約した。

2.7.4.2.1.5.2.3.1 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表皮変性作用が認められたものの、可逆的であった（2.6.6.3.1.4）。

試験 21607 では特定の皮膚関連除外基準を設定しなかった。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。また、試験期間をとおして、被験者に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」の要約を表 2.7.4.2-34 に示す。

発疹（基本語）は安全性解析対象集団で 2 番目によく見られた TEAE であり、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%及び Whole Study SAF で 42.0%であった（表 2.7.4.2-3）。

グループ化事象「発疹」の TEAE（MLG：発疹、MLG：皮膚紅斑、基本語：皮膚炎、基本語：ざ瘡様皮膚炎、基本語：ざ瘡）の検索に含まれる基本語については表 2.7.4.2-24 を参照のこと。全体として、「発疹」の TEAE の発現割合及び重症度は 5 つの安全性解析対象集団で一貫していた。

グループ化事象「発疹」の TEAE の発現割合は、グループ D で 74.1%、グループ E で 65.5%、グループ F で 65.8%、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。

重篤な「発疹」の TEAE 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 D ではいずれも認められず、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 ではそれぞれ 2.1%及び 2.8%であった。

表 2.7.4.2-34 グループ化事象「発疹」の要約（試験 21607、SAF）

	Group D 20 mg BID N=81 (100%) n (%)	Group E 20 mg BID N=55 (100%) n (%)	Group F 20mg BID N=73 (100%) n (%)	Whole Study 20 mg BID N=287 (100%) n (%)	Whole Study SAF N=376 (100%) n (%)
Any rash TEAE (grouped term)	**60 (74.1%)**	**36 (65.5%)**	**48 (65.8%)**	**189 (65.9%)**	**231 (61.4%)**
Worst grade Grade 1	49 (60.5%)	22 (40.0%)	32 (43.8%)	138 (48.1%)	167 (44.4%)
Grade 2	11 (13.6%)	12 (21.8%)	16 (21.9%)	48 (16.7%)	61 (16.2%)
Grade 3	0	2 (3.6%)	0	3 (1.0%)	3 (0.8%)
Grade 4	0	0	0	0	0
Grade 5 (death)	0	0	0	0	0
Grade 1 or 2	60 (74.1%)	34 (61.8%)	48 (65.8%)	186 (64.8%)	228 (60.6%)
Grade 3 or 4	0	2 (3.6%)	0	3 (1.0%)	3 (0.8%)
TESAE	0	1 (1.8%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)
TEAE leading to dose reduction	0	3 (5.5%)	2 (2.7%)	6 (2.1%)	9 (2.4%)
TEAE leading to dose interruption/delay	0	4 (7.3%)	4 (5.5%)	8 (2.8%)	11 (2.9%)
TEAE leading to permanent discontinuation of study drug	0	0	0	0	0
Any drug-related rash TEAE (grouped term)	**55 (67.9%)**	**36 (65.5%)**	**46 (63.0%)**	**182 (63.4%)**	**219 (58.2%)**
Worst grade Grade 1 or 2	55 (67.9%)	34 (61.8%)	46 (63.0%)	179 (62.4%)	216 (57.4%)
Grade 3 or 4	0	2 (3.6%)	0	3 (1.0%)	3 (0.8%)
TESAE	0	1 (1.8%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)

BID=Twice daily; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory activities; MLG=MedDRA labeling grouping; N=Total number of participants; n=Number of participants with an event; PT=Preferred term; SAF=Safety analysis set; TEAE=Treatment-emergent adverse event; TESAE=Treatment-emergent serious adverse event
Rash: MLG Rash, MLG Skin erythema, PT Dermatitis, PT Dermatitis acneiform, PT Acne
MedDRA v. 27.1, CTCAE v. 5.0
Source: B004255/Table 8.3.1.4/14

<u>日本人集団</u>

試験 21607 の日本人集団におけるグループ化事象「発疹」の要約を表 2.7.4.2-35 に示す。

日本人における発疹(基本語)の発現割合はグループ D で 22.2%、グループ E で 50.0%、グループ F で 33.3%、Whole Study 20mg BID で 34.3%、Whole Study SAF で 35.0%であった（表 2.7.4.2-5）。

全体として、「発疹」の 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。

グループ化事象「発疹」の TEAE の発現割合は、グループ D で 77.8%、グループ E で 100.0%、グループ F で 50.0%、Whole Study 20mg BID で 74.3%であった。すべての事象の重症度はグレード 1 又は 2 であった。重篤な「発疹」の TEAE は認められなかった。治験薬の投与中止に至った

「発疹」、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」は認められなかった。

表 2.7.4.2-35 グループ化事象「発疹」の要約（試験 21607、SAF、日本人集団）

	Group D 20 mg BID N=9 (100%) n (%)	Group E 20 mg BID N=6 (100%) n (%)	Group F 20 mg BID N=6 (100%) n (%)	Whole Study 20 mg BID N=35 (100%) n (%)	Whole Study SAF N=40 (100%) n (%)
Any rash TEAE (grouped term)	**7 (77.8%)**	**6 (100.0%)**	**3 (50.0%)**	**26 (74.3%)**	**30 (75.0%)**
Worst grade Grade 1	6 (66.7%)	2 (33.3%)	3 (50.0%)	19 (54.3%)	23 (57.5%)
Grade 2	1 (11.1%)	4 (66.7%)	0	7 (20.0%)	7 (17.5%)
Grade 3	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0
Grade 5 (death)	0	0	0	0	0
Grade 1 or 2	7 (77.8%)	6 (100.0%)	3 (50.0%)	26 (74.3%)	30 (75.0%)
Grade 3 or 4	0	0	0	0	0
TESAE	0	0	0	0	0
TEAE leading to dose reduction	0	0	0	0	0
TEAE leading to dose interruption/delay	0	0	0	0	0
TEAE leading to permanent discontinuation of study drug	0	0	0	0	0
Any drug-related rash TEAE (grouped term)	**7 (77.8%)**	**6 (100.0%)**	**3 (50.0%)**	**26 (74.3%)**	**29 (72.5%)**

BID=Twice daily; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=Total number of participants; n=Number of participants with an event; SAF=Safety analysis set; TEAE=Treatment-emergent adverse event; TESAE=Treatment-emergent serious adverse event
MedDRA v. 27.1, CTCAE v. 5.0
Source: 21607-JP_2025-03/Table 8.3.1.4/14

2.7.4.2.1.5.2.3.2 爪囲炎

グループ化事象「爪囲炎」の要約を表 2.7.4.2-36 に示す。

爪囲炎（基本語）は安全性解析対象集団全体でよく見られた TEAE の 1 つであり、爪囲炎の発現割合は、グループ D で 29.6%、グループ E で 29.1%、グループ F で 21.9%、Whole Study 20mg BID で 26.8%、Whole Study SAF で 26.6%であった（表 2.7.4.2-3）。全体として、爪囲炎の TEAE の発現割合は 5 つの安全性解析対象集団で一貫していた。

グループ化事象「爪囲炎」は、〔基本語：爪囲炎、爪感染及び爪床感染、HLT：爪および爪床の状態（感染および外寄生を除く）〕を用いて検索した（表 2.7.4.2-24）。

グループ化事象「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%、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。

重篤な「爪囲炎」の TEAE 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 グループ化事象「爪囲炎」の要約（試験 21607、SAF）

	Group D 20 mg BID N=81 (100%) n (%)	Group E 20 mg BID N=55 (100%) n (%)	Group F 20 mg BID N=73 (100%) n (%)	Whole Study 20 mg BID N=287 (100%) n (%)	Whole Study SAF N=376 (100%) n (%)
Any paronychia TEAE (grouped term)	**32 (39.5%)**	**20 (36.4%)**	**17 (23.3%)**	**94 (32.8%)**	**122 (32.4%)**
Worst grade Grade 1	21 (25.9%)	11 (20.0%)	8 (11.0%)	58 (20.2%)	76 (20.2%)
Grade 2	11 (13.6%)	9 (16.4%)	9 (12.3%)	35 (12.2%)	45 (12.0%)
Grade 3	0	0	0	1(0.3%)	1(0.3%)
Grade 4	0	0	0	0	0
Grade 5 (death)	0	0	0	0	0
Grade 1 or 2	32 (39.5%)	20 (36.4%)	17 (23.3%)	93 (32.4%)	121 (32.2%)
Grade 3 or 4	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)
TESAE	0	0	0	0	0
TEAE leading to dose reduction	0	1 (1.8%)	2 (2.7%)	4 (1.4%)	5 (1.3%)
TEAE leading to dose interruption/delay	1 (1.2%)	1 (1.8%)	2 (2.7%)	5 (1.7%)	6 (1.6%)
TEAE leading to permanent discontinuation of study drug	0	0	0	0	0
Any drug-related paronychia TEAE (grouped term)	**28 (34.6%)**	**20 (36.4%)**	**16 (21.9%)**	**89 (31.0%)**	**115 (30.6%)**
Worst grade Grade 1 or 2	28 (34.6%)	20 (36.4%)	16 (21.9%)	88 (30.7%)	114 (30.3%)
Grade 3 or 4	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)
TESAE	0	0	0	0	0

BID=Twice daily; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; HLT=High level term; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=Total number of participants; n=Number of participants with an event; PT=Preferred term; SAF=Safety analysis set; TEAE=Treatment-emergent adverse event; TESAE=Treatment-emergent serious adverse event
Paronychia: PT Paronychia, PT Nail infection, PT Nail bed infection, HLT Nail and nail bed conditions (excluding infections and infestations)
MedDRA v. 27.1, CTCAE v. 5.0
Source: B004255/Table 8.3.1.4/15

<u>日本人集団</u>

試験 21607 の日本人集団におけるグループ化事象「爪囲炎」の要約を表 2.7.4.2-37 に示す。

爪囲炎（基本語）は安全性解析対象集団全体でよく見られた TEAE の 1 つであり、爪囲炎の発現割合は、グループ D で 33.3%、グループ E で 50.0%、グループ F で 50.0%、Whole Study 20mg BID で 42.9%、Whole Study SAF で 45.0%であった（表 2.7.4.2-5）。

グループ化事象「爪囲炎」の発現割合は、グループ D で 33.3%、グループ E で 50.0%、グループ F で 50.0%、Whole Study 20mg BID で 42.9%であった。すべての「爪囲炎」の重症度はグレード 1 又は 2 であった。重篤な「爪囲炎」の TEAE、治験薬の投与中止に至った「爪囲炎」は認められなかった。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」の発現割合はグループ F で 16.7%及び Whole Study 20mg BID で 2.9%であり、グループ D 及びグループ E では認められなかった。

表 2.7.4.2-37 グループ化事象「爪囲炎」の要約（試験 21607、SAF、日本人集団）

	Group D 20 mg BID N=9 (100%) n (%)	Group E 20 mg BID N=6 (100%) n (%)	Group F 20 mg BID N=6 (100%) n (%)	Whole Study 20 mg BID N=35 (100%) n (%)	Whole Study SAF N=40 (100%) n (%)
Any paronychia TEAE (grouped term)	**3 (33.3%)**	**3 (50.0%)**	**3 (50.0%)**	**15 (42.9%)**	**19 (47.5%)**
Worst grade Grade 1	1 (11.1%)	0	1 (16.7%)	6 (17.1%)	9 (22.5%)
Grade 2	2 (22.2%)	3 (50.0%)	2 (33.3%)	9 (25.7%)	10 (25.0%)
Grade 3	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0
Grade 5 (death)	0	0	0	0	0
Grade 1 or 2	3 (33.3%)	3 (50.0%)	3 (50.0%)	15 (42.9%)	19 (47.5%)
Grade 3 or 4	0	0	0	0	0
TESAE	0	0	0	0	0
TEAE leading to dose reduction	0	0	1 (16.7%)	1 (2.9%)	2 (5.0%)
TEAE leading to dose interruption/delay	0	0	1 (16.7%)	1 (2.9%)	2 (5.0%)
TEAE leading to permanent discontinuation of study drug	0	0	0	0	0
Any drug-related paronychia TEAE (grouped term)	**3 (33.3%)**	**3 (50.0%)**	**3 (50.0%)**	**15 (42.9%)**	**19 (47.5%)**

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

MedDRA v. 27.1, CTCAE v. 5.0
Source: 21607-JP_2025-03/Table 8.3.1.4/15

2.7.4.2.1.5.2.4 ILD/肺臓炎

グループ化事象「ILD/肺臓炎」の要約を表 2.7.4.2-38 に示す。

ILD は、一部の EGFR TKI に関連して起こり得る重篤な有害事象であることが知られている。ILD の発現割合、重症度及びリスク因子は、TKI の種類、患者集団及び肺の基礎疾患によって異なる[1)]。BAY 2927088 の毒性試験において、肺毒性は認められなかった（2.6.6.3）。

ステロイド治療を要した肺臓炎/ILD、薬剤性肺臓炎/ILD 若しくは放射線性肺臓炎の既往がある患者、又は臨床的に活動性のある ILD の所見がある患者は、BAY 2927088 の臨床試験から除外した。日本においては、ILD、薬剤誘発性 ILD、又は放射線肺臓炎の病歴、あるいは肺臓炎/ILD がある患者を除外したが、限局性でステロイド投与を要さない、無症候性かつ画像上の回復を認める、放射線肺臓炎の病歴を有する患者は適格とした。新たな肺症状（呼吸困難、咳、発熱、低酸素血症）の発現若しくはその悪化、又は ILD を示唆する画像異常が認められた場合、治験薬の投与中断を推奨し、感染症、アレルギー、心原性浮腫、肺出血などの他の要因を否定した上で、確定診断を行うための検査の実施を推奨した。呼吸器症状の他の原因を除外できることを確認した高解像度 CT スキャンの結果がある場合、ILD の診断を考慮して、治験薬の投与を中止することとした(B003047/Section 10.1.1.5.2、10.1.1.6.2)。

「ILD/肺臓炎」は、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（B004255/Table 8.3.1.4/16）。

グループ D では、3 例に「ILD/肺臓炎」の TEAE が認められた。

- 1 例にグレード 1 の肺陰影
- 1 例にグレード 2 の肺臓炎

- 1例にグレード2の放射線肺臓炎

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。重篤な「ILD/肺臓炎」のTEAEが発現した被験者はいなかった（B004255/Table 8.3.1.4/1）。

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（グループA）の1例にグレード3の間質性肺疾患が認められた（B004255/Table 8.3.1.4/1）。

- グレード3のILD（被験者ID：[redacted]：本被験者は、呼吸困難及び腫瘍疼痛（持続中）の病歴を有するグループA（*EGFR*遺伝子変異陽性のNSCLSC）の5[redacted]歳の男性であった。BAY 2927088 20mg BIDの投与を開始し、第73日に下痢のため10mgに減量した。第123日にグレード3の間質性肺疾患が発現した。3日後、CTスキャンで病勢進行が確認されたためBAY 2927088の投与を中止した。CTスキャンの結果は、「病勢進行、及び薬物性肺障害又は癌性リンパ管炎の疑い」であった。細胞診では「主にマクロファージの浸潤を認めるが、特定の原因は認められない」との結果であった。治験責任（分担）医師は、間質性肺疾患の疑いは治験薬と関連ありと判断し、代替的な原因として癌性リンパ管炎の併発を挙げた。

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「IDL/肺臓炎」は認められなかった。

また、Whole Study SAFでは、上述したグループDの3例及びグループAの1例以外に4例に肺臓炎が認められた（B004255/Table 8.3.1.1/2、Table 8.3.1.4/1）。肺臓炎が発現した4例の詳細を以下に示す。

- グレード1の肺臓炎（被験者ID：[redacted]：本被験者は、慢性閉塞性肺疾患、脊椎痛及び無力症等の持続中の病歴を有する7[redacted]歳の男性で、BAY 2927088 40mg QD（錠剤、バックフィルコホート）を投与された。第42日にグレード1の肺臓炎が発現し、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。治療が行われたが、事象は消失しなかった。BAY 2927088の投与が中止された。
- グレード4の肺臓炎（被験者ID：[redacted]：本被験者は6[redacted]歳の女性であった。BAY 2927088 40mg BIDの投与を開始し、第15日に口内炎のため20mg BIDに減量した。第180日、重篤なTEAEであるグレード4の呼吸困難、グレード4の肺臓炎及びグレード4の呼吸不全のため被験者は入院した。翌日、被験者は呼吸不全により死亡した。当初は肺炎と報告されたが、胸部X線検査で両肺のびまん性浸潤影が認められた後、肺臓炎に修正された。治験責任（分担）医師は、本事象はBAY 2927088と関連なしと判断した。

- グレード1の肺臓炎(被験者ID：[redacted])：本被験者は5[redacted]歳の女性で、BAY 2927088 40mg QD（錠剤、バックフィルコホート）を投与された。第87日にグレード1の肺臓炎が発現し、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。治験薬投与は継続され、第555日に事象は消失した。

- グレード2の肺臓炎（被験者ID：[redacted]）：本被験者は7[redacted]歳の女性で、グループD1でBAY 2927088 10mg BIDを投与された。第382日にグレード2の肺臓炎が発現した。治験薬投与は継続され、転帰は未回復であった。治験責任（分担）医師は、本事象はBAY 2927088と関連なしと判断した。

重篤なTEAEの叙述はB004255/Section 9を参照のこと。

表 2.7.4.2-38 グループ化事象「ILD/肺臓炎」の要約（試験 21607、SAF）

	Group D 20 mg BID N=81 (100%) n (%)	Group E 20 mg BID N=55 (100%) n (%)	Group F 20mg BID N=73 (100%) n (%)	Whole Study 20 mg BID N=287 (100%) n (%)	Whole Study SAF N=376 (100%) n (%)
Any ILD/pneumonitis TEAE (grouped term)	**3 (3.7%)**	**0**	**0**	**4 (1.4%)**	**8 (2.1%)**
Worst grade Grade 1	1 (1.2%)	0	0	1 (0.3%)	3 (0.8%)
Grade 2	2 (2.5%)	0	0	2 (0.7%)	3 (0.8%)
Grade 3	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Grade 4	0	0	0	0	1 (0.3%)
Grade 5 (death)	0	0	0	0	0
Grade 1 or 2	3 (3.7%)	0	0	3 (1.0%)	6 (1.6%)
Grade 3 or 4	0	0	0	1 (0.3%)	2 (0.5%)
TESAE	0	0	0	1 (0.3%)	2 (0.5%)
TEAE leading to dose reduction	0	0	0	0	0
TEAE leading to dose interruption/delay	1 (1.2%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)
TEAE leading to permanent discontinuation of study drug	0	0	0	0	1 (0.3%)
Any drug-related ILD/pneumonitis TEAE (grouped term)	**0**	**0**	**0**	**1 (0.3%)**	**3 (0.8%)**
Worst grade Grade 1 or 2	0	0	0	0	2 (0.5%)
Grade 3 or 4	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)
TESAE	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)

BID=Twice daily; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; ILD=Interstitial lung disease; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=Total number of participants; n=Number of participants with an event; SAF=Safety analysis set; SMQ=Standardized MedDRA query; TEAE=Treatment-emergent adverse event; TESAE=Treatment-emergent serious adverse event
ILD/pneumonitis: SMQ Interstitial lung disease (narrow search, category 2A)
MedDRA v. 27.1, CTCAE v. 5.0
Source: B004255/Table 8.3.1.4/16

<u>日本人集団</u>

試験 21607 の日本人集団におけるグループ化事象「ILD/肺臓炎」の要約を表 2.7.4.2-39 に示す。

グループ化事象「ILD/肺臓炎」は、グループ D の 1 例に認められ、グループ E 及びグループ F では認められなかった。重症度はグレード 2 であった。重篤な「ILD/肺臓炎」の TEAE、治験薬の投与中止に至った「ILD/肺臓炎」、治験薬の減量に至った「ILD/肺臓炎」及び治験薬の投与中断/延期に至った「ILD/肺臓炎」は認められなかった。

表 2.7.4.2-39 グループ化事象「ILD/肺臓炎」の要約（試験 21607、SAF、日本人集団）

	Group D 20 mg BID N=9 (100%) n (%)	Group E 20 mg BID N=6 (100%) n (%)	Group F 20 mg BID N=6 (100%) n (%)	Whole Study 20 mg BID N=35 (100%) n (%)	Whole Study SAF N=40 (100%) n (%)
Any ILD/pneumonitis TEAE (grouped term)	**1 (11.1%)**	**0**	**0**	**1 (2.9%)**	**1 (2.5%)**
Worst grade Grade 1	0	0	0	0	0
Grade 2	1 (11.1%)	0	0	1 (2.9%)	1 (2.5%)
Grade 3	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0
Grade 5 (death)	0	0	0	0	0
Grade 1 or 2	1 (11.1%)	0	0	1 (2.9%)	1 (2.5%)
Grade 3 or 4	0	0	0	0	0
TESAE	0	0	0	0	0
TEAE leading to dose reduction	0	0	0	0	0
TEAE leading to dose interruption/delay	0	0	0	0	0
TEAE leading to permanent discontinuation of study drug	0	0	0	0	0
Any drug-related ILD/pneumonitis TEAE (grouped term)	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**

BID=Twice daily; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; ILD=Interstitial lung disease; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=Total number of participants; n=Number of participants with an event; SAF=Safety analysis set; SMQ=Standardized MedDRA query; TEAE=Treatment-emergent adverse event; TESAE=Treatment-emergent serious adverse event

ILD/pneumonitis: SMQ Interstitial lung disease (narrow search, category 2A)
MedDRA v. 27.1, CTCAE v. 5.0
Source: 21607-JP_2025-03/Table 8.3.1.4/16

2.7.4.2.1.5.2.5 眼毒性

グループ化事象「眼毒性」の要約を表 2.7.4.2-40 に示す。

眼毒性は HER2/EGFR 標的 TKI のクラス毒性と考えられている[1)]。ラットを対象とした 2 週間の非臨床試験において、BAY 2927088 の低用量レベルの投与により最小限かつ再現性のない眼毒性が認められた（原因不明）（2.6.6.3.1.1）。ラットを対象にした 13 週間の反復投与毒性試験では、関連する所見は、いずれの眼科検査でも最高用量である 10mg/kg/日まで認められなかった（2.6.6.3.1.4）。

試験 21607 では眼毒性を注意深くモニタリングした。スリットランプ検査を含むすべての眼科検査をスクリーニング時に実施し、投与期間中及び試験終了時には臨床的に必要に応じて実施した。

「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た（B004255/Table 8.3.1.4/1）。

全体として、5 つの安全性解析対象集団で「眼毒性」の TEAE の発現割合及び重症度に大きな違いはなかった。「眼障害」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。「眼障害」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 20 mg BID で重篤な「眼障害」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、本事象は Whole Study 20 mg BID 及び Whole Study SAF でもカウントされた。治験薬と関連ありと判断された「眼毒性」

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。

発現割合が2%以上であった「眼毒性」はグループDでドライアイ（6.2%）、白内障（2.5%）、及び眼球乾燥症（2.5%）、グループEでドライアイ（7.3%）、霧視（3.6%）、グループFでドライアイ（4.1%）、Whole Study 20mg BIDでドライアイ（6.6%）であった（B004255/Table 8.3.1.4/2）。

治験薬の投与中止に至ったグレード3の「眼毒性」が発現したグループDの被験者1例の経過の要約を以下に示す。

- グレード3の角膜上皮小嚢胞（被験者ID：[redacted]）：本被験者は6[redacted]歳の女性であり、BAY 2927088 20mg BIDを投与された。第11日にグレード1のウイルス性結膜炎が発現し、第21日に消失した。第24日に再びグレード1のウイルス性結膜炎が発現し、第37日にグレード3に悪化したが、第79日に消失した。第108日にグレード2の片側失明（右眼、角膜小嚢胞による）が発現し、第122日にグレード3に悪化したためBAY 2927088の減量に至った。第162日に片側失明の事象は消失した。この時点までに報告された眼関連の事象は、治験責任（分担）医師によってBAY 2927088と関連なしと判断された。第122日にグレード1の眼毒性（左眼）も発現し、治験薬と関連ありと判断された。第136日に眼毒性の事象は消失した。第206日に、グレード3の視力低下（右眼）を伴う治験薬と関連のあるグレード3の角膜上皮小嚢胞が発現し、BAY 2927088の投与中止に至った。第241日に角膜上皮小嚢胞の事象は消失した。さらに、BAY 2927088の最終投与から35日後の第241日に角膜症も発現し、約5ヵ月後に消失した。

本被験者の叙述はB004255/Section 9を参照のこと。

表 2.7.4.2-40 グループ化事象「眼毒性」の要約（試験 21607、SAF）

	Group D 20 mg BID N=81 (100%) n (%)	Group E 20 mg BID N=55 (100%) n (%)	Group F 20mg BID N=73 (100%) n (%)	Whole Study 20 mg BID N=287 (100%) n (%)	Whole Study SAF N=376 (100%) n (%)
Any ocular toxicity TEAE (grouped term)	**16 (19.8%)**	**9 (16.4%)**	**7 (9.6%)**	**43 (15.0%)**	**58 (15.4%)**
Worst grade Grade 1	11 (13.6%)	8 (14.5%)	4 (5.5%)	32 (11.1%)	43 (11.4%)
Grade 2	4 (4.9%)	1 (1.8%)	2 (2.7%)	9 (3.1%)	12 (3.2%)
Grade 3	1 (1.2%)	0	1 (1.4%)	2 (0.7%)	3 (0.8%)
Grade 4	0	0	0	0	0
Grade 5 (death)	0	0	0	0	0
Grade 1 or 2	15 (18.5%)	9 (16.4%)	6 (8.2%)	41 (14.3%)	55 (14.6%)
Grade 3 or 4	1 (1.2%)	0	1 (1.4%)	2 (0.7%)	3 (0.8%)
TESAE	0	0	0	0	2 (0.5%)
TEAE leading to dose reduction	2 (2.5%)	0	0	2 (0.7%)	2 (0.5%)
TEAE leading to dose interruption/delay	1 (1.2%)	0	1 (1.4%)	2 (0.7%)	4 (1.1%)
TEAE leading to permanent discontinuation of study drug	1 (1.2%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Any drug-related ocular toxicity TEAE (grouped term)	**9 (11.1%)**	**6 (10.9%)**	**4 (5.5%)**	**28 (9.8%)**	**34 (9.0%)**
Worst grade Grade 1 or 2	8 (9.9%)	6 (10.9%)	4 (5.5%)	27 (9.4%)	33 (8.8%)
Grade 3 or 4	1 (1.2%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)
TESAE	0	0	0	0	0

BID=Twice daily; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=Total number of participants; n=Number of participants with an event; SAF=Safety analysis set; SOC=System organ class; TEAE=Treatment-emergent adverse event; TESAE=Treatment-emergent serious adverse event
Ocular toxicities: SOC Eye disorders
MedDRA v. 27.1, CTCAE v. 5.0
Source: B004255/Table 8.3.1.4/17

<u>日本人集団</u>

試験 21607 の日本人集団におけるグループ化事象「眼毒性」の要約を表 2.7.4.2-41 に示す。

グループ化事象「眼毒性」の TEAE の発現割合は、グループ D で 22.2%、グループ E で 16.7%及び Whole Study 20mg BID で 17.1%であり、グループ F では認められなかった。「眼毒性」の重症度はすべてグレード 1 又は 2 であった。重篤な「眼毒性」、並びに治験薬の減量、投与中断/延期及び投与中止に至った「眼毒性」は認められなかった。

表 2.7.4.2-41 グループ化事象「眼毒性」の要約（試験 21607、SAF、日本人集団）

	Group D 20 mg BID N=9 (100%) n (%)	Group E 20 mg BID N=6 (100%) n (%)	Group F 20 mg BID N=6 (100%) n (%)	Whole Study 20 mg BID N=35 (100%) n (%)	Whole Study SAF N=40 (100%) n (%)
Any ocular toxicity TEAE (grouped term)	**2 (22.2%)**	**1 (16.7%)**	**0**	**6 (17.1%)**	**7 (17.5%)**
Worst grade Grade 1	2 (22.2%)	0	0	5 (14.3%)	6 (15.0%)
Grade 2	0	1 (16.7%)	0	1 (2.9%)	1 (2.5%)
Grade 3	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0
Grade 5 (death)	0	0	0	0	0
Grade 1 or 2	2 (22.2%)	1 (16.7%)	0	6 (17.1%)	7 (17.5%)
Grade 3 or 4	0	0	0	0	0
TESAE	0	0	0	0	0
TEAE leading to dose reduction	0	0	0	0	0
TEAE leading to dose interruption/delay	0	0	0	0	0
TEAE leading to permanent discontinuation of study drug	0	0	0	0	0
Any drug-related ocular toxicity TEAE (grouped term)	**0**	**0**	**0**	**3 (8.6%)**	**4 (10.0%)**

BID=Twice daily; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=Total number of participants; n=Number of participants with an event; SAF=Safety analysis set; SOC=System organ class; TEAE=Treatment-emergent adverse event; TESAE=Treatment-emergent serious adverse event
Ocular toxicities: SOC Eye disorders
MedDRA v. 27.1, CTCAE v. 5.0
Source: 21607-JP_2025-03/Table 8.3.1.4/17

2.7.4.2.1.5.2.6 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[2),3)]。

BAY 2927088 の非臨床毒性試験において、心毒性は認められなかった（2.6.6.3）。*In vivo* では、テレメトリー評価に用いたイヌに BAY 2927088 を 20mg BID 投与したときの約 12 倍の濃度（定常状態での非結合型の C_{max} と比較）で遅延型心室再分極（QTc 間隔延長）が認められた（2.7.2.3.5.1）。

試験 21607 の選択基準に基づき、安静時補正 QT 間隔（Fridericia 法）（QTcF）が 450ms を超える患者、ニューヨーク心臓協会（NYHA）機能分類のクラスⅡを超えるうっ血性心不全の既往がある患者、治療を要する重篤な心不整脈がある患者、又は臨床的に重要な調律、伝導若しくは形態の異常の既往がある患者は、試験 21607 から除外した。試験期間をとおして、ベースライン及び12週間ごとにLVEF評価（心エコー検査）を実施した。ECGモニタリングも高頻度で実施した。

試験 21607 の所定の 3 時点で測定した ECG データに基づく、時間を一致させた血漿中濃度とベースラインで補正した QTcF（ΔQTcF）の関係の解析により、BAY 2927088 の血漿中濃度の上昇に伴ってΔQTcF が統計学的に有意に増加することが示された。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 の上限は規制上の閾値である 20ms を大きく下回っていた。

濃度－QTcF 解析、心臓専門医による評価、並びに PR、QRS、RR 及び QT の中心傾向分析に基づくと、BAY 2927088 の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（2.7.2.3.5.2 及び 5.3.3.5.3/B003828）。

心電図 QT 延長（器官別大分類「臨床検査」）の TEAE が認められた被験者数は以下のとおりであった（B004255/Table 8.3.1.1/2）。

- グループ D：2 例（2.5%）-グレード 1 及びグレード 3（各 1 例）
- グループ E：2 例（3.6%）-グレード 1 及びグレード 3（各 1 例）
- グループ F：4 例（5.5%）-グレード 1（4 例）
- Whole Study 20mg BID：9 例（3.1%）-グレード 1（7 例）及びグレード 3（2 例）
- Whole Study SAF：11 例（2.9%）-グレード 1（8 例）及びグレード 3（3 例）

重篤と判断された事象はなかった。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。グループ D の 1 例はグレード 3 の心電図 QT 延長のため治験薬の投与を中止した（表 2.7.4.2-19、B004255/Table 8.3.1.2/1 及び Table 8.3.2.2/1）。

- グレード 3 の心電図 QT 延長（被験者 ID：[redacted]）：本被験者は心筋梗塞の病歴を有する 4[redacted]歳の男性であった。BAY 2927088 投与後、第 8 日にグレード 3 の心電図 QT 延長が発現し、BAY 2927088 の減量に至った。本事象は 7 日以内に消失した。第 106 日、再び心電図 QT 延長が発現し、BAY 2927088 の投与中止に至った。同日、被験者は回復した。罹患中の心筋梗塞及び下痢、並びに下痢の治療のために併用されたロペラミドが QTc 延長のリスク因子であった。治験責任（分担）医師は、心電図 QT 延長の事象はいずれも BAY 2927088 と関連があると判断した。ECG 及び心臓超音波検査の解析結果に関する考察はそれぞれ 2.7.4.4.2 及び 2.7.4.4.3 を参照のこと。

「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（B004255/Table 8.3.1.4/1）。

グループ化事象「心毒性」の要約を表 2.7.4.2-42 に示す。

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。「心臓障害」の TEAE の発現割合は、グループ D で 11.1%、グループ E で 9.1%、グループ F で 11.0%、Whole Study 20mg BID で 10.1%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。

「心臓障害」の TEAE 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 で主にグレード 1 又は 2（9.1%及び 9.6%）であった。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）。

2%以上の被験者に認められた「心毒性」はグループ D で心嚢液貯留（3.7%）及び上室性期外収縮（2.5%）、グループ F で心房頻脈（2.7%）及び上室性期外収縮（4.1%）、Whole Study 20mg BID で上室性期外収縮（2.4%）であった（B004255/Table 8.3.1.4/1）。

グループ D では、重篤な「心臓障害」の TEAE は 6 例（7.4%）に認められ、うち 2 例に認められた 3 件の事象が治験責任（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 の洞性頻脈及びグレード 3 の不整脈（被験者 ID：[redacted]）：本被験者は 5[redacted]歳の男性であった。BAY 2927088 投与後、第 144 日にグレード 3 の洞性頻脈及びグレード 3 の下痢のため入院した。洞性頻脈は 6 日、下痢は 11 日で消失した。第 168 日、重篤な TEAE である不整脈（グレード 3）が発現し、8 日以内に消失した。いずれの事象も治験責任（分担）医師によって BAY 2927088 と関連ありと判断された。既存の冠動脈疾患に加え、間

欠的に認められていた肺炎、下痢、貧血及び低カリウム血症、並びにこれらの疾患に対する併用療法が、洞性頻脈及び不整脈の両方のリスク因子と考えられた。

- グレード3の完全房室ブロック（被験者ID：[redacted]：本被験者は5[redacted]歳の女性であった。BAY 2927088投与後、第148日に重篤なTEAEである完全房室ブロック（グレード3）が発現し、BAY 2927088の減量に至った。ペースメーカー挿入により、本事象は約2週間で消失した。BAY 2927088の投与は減量した用量で継続された。報告によると、胸部放射線療法で治療されていたホジキンリンパ腫の病歴が、伝導障害を発現しやすくさせた可能性があった。罹患中のうつ病及びそれに対する抗うつ療法もリスク因子と考えられた。治験責任（分担）医師により、完全房室ブロックはBAY 2927088と関連ありと判断された。データベースカットオフ時点で、本被験者はBAY 2927088投与を継続していた。

グループDで認められた重篤な「心臓障害」のTEAEのうち、グレード3の悪性心嚢液貯留（被験者ID：[redacted]）、心膜炎（被験者ID：[redacted]）及び心嚢液貯留（被験者ID：[redacted]及び[redacted]）は、いずれも治験薬と関連なしと判断された（B004255/Table 8.3.2.2/4、Listing 10.2.7/4及びListing 10.2.7/5）。

グループEでは、重篤な「心臓障害」のTEAEとしてグレード2の心膜炎が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では、重篤な「心臓障害」のTEAEであるグレード5の心肺停止が1例（1.4%）に認められ、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）。

重篤な「心臓障害」のTEAEが認められた被験者の叙述はB004255/Section 9を参照のこと。

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

表 2.7.4.2-42 グループ化事象「心毒性」の要約（試験 21607、SAF）

	Group D 20 mg BID N=81 (100%) n (%)	Group E 20 mg BID N=55 (100%) n (%)	Group F 20mg BID N=73 (100%) n (%)	Whole Study 20 mg BID N=287 (100%) n (%)	Whole Study SAF N=376 (100%) n (%)
Any cardiac toxicity TEAE (SOC)	**9 (11.1%)**	**5 (9.1%)**	**8 (11.0%)**	**29 (10.1%)**	**38 (10.1%)**
Worst grade Grade 1	3 (3.7%)	3 (5.5%)	7 (9.6%)	17 (5.9%)	23 (6.1%)
Grade 2	0	2 (3.6%)	0	4 (1.4%)	6 (1.6%)
Grade 3	6 (7.4%)	0	0	7 (2.4%)	8 (2.1%)
Grade 4	0	0	0	0	0
Grade 5 (death)	0	0	1 (1.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Grade 1 or 2	3 (3.7%)	5 (9.1%)	7 (9.6%)	21 (7.3%)	29 (7.7%)
Grade 3 or 4	6 (7.4%)	0	0	7 (2.4%)	8 (2.1%)
TESAE	6 (7.4%)	1 (1.8%)	1 (1.4%)	10 (3.5%)	12 (3.2%)
TEAE leading to dose reduction	2 (2.5%)	0	0	2 (0.7%)	2 (0.5%)
TEAE leading to dose interruption/delay	3 (3.7%)	1 (1.8%)	0	5 (1.7%)	7 (1.9%)
TEAE leading to permanent discontinuation of study drug	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Any drug-related cardiac toxicity TEAE (SOC)	**5 (6.2%)**	**2 (3.6%)**	**4 (5.5%)**	**16 (5.6%)**	**20 (5.3%)**
Worst grade Grade 1 or 2	3 (3.7%)	2 (3.6%)	3 (4.1%)	12 (4.2%)	16 (4.3%)
Grade 3 or 4	2 (2.5%)	0	0	3 (1.0%)	3 (0.8%)
Grade 5	2 (2.5%)	0	1 (1.4%)	4 (1.4%)	4 (1.1%)
TESAE	2 (2.5%)	0	1 (1.4%)	5 (1.7%)	5 (1.3%)

BID=Twice daily; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=Total number of participants; n=Number of participants with an event; SAF=Safety analysis set; SOC=System organ class; TEAE=Treatment-emergent adverse event; TESAE=Treatment-emergent serious adverse event
Cardiac toxicities: SOC Cardiac disorders
MedDRA v. 27.1, CTCAE v. 5.0
Source: B004255/Table 8.3.1.4/18

<u>日本人集団</u>

試験 21607 の日本人集団におけるグループ化事象「心毒性」の要約を表 2.7.4.2-43 に示す。

グループ化事象「心毒性」に該当する TEAE は、グループ D の 11.1%及び Whole Study 20mg BID の 2.9%に発現し、グループ E 及びグループ F では認められなかった。発現した「心臓障害」の TEAE の重症度はグレード 3 であり、重篤な「心臓障害」に該当した。当該事象は治験薬の投与中断/延期に至った。治験薬の減量及び投与中止に至った「心毒性」はいずれの安全性解析対象集団でも認められなかった。

表 2.7.4.2-43 グループ化事象「心毒性」の要約（試験 21607、SAF、日本人集団）

	Group D 20 mg BID N=9 (100%) n (%)	Group E 20 mg BID N=6 (100%) n (%)	Group F 20 mg BID N=6 (100%) n (%)	Whole Study 20 mg BID N=35 (100%) n (%)	Whole Study SAF N=40 (100%) n (%)
Any cardiac toxicity TEAE (SOC)	**1 (11.1%)**	**0**	**0**	**1 (2.9%)**	**1 (2.5%)**
Worst grade Grade 1	0	0	0	0	0
Grade 2	0	0	0	0	0
Grade 3	1 (11.1%)	0	0	1 (2.9%)	1 (2.5%)
Grade 4	0	0	0	0	0
Grade 5 (death)	0	0	0	0	0
Grade 1 or 2	0	0	0	0	0
Grade 3 or 4	1 (11.1%)	0	0	1 (2.9%)	1 (2.5%)
TESAE	1 (11.1%)	0	0	1 (2.9%)	1 (2.5%)
TEAE leading to dose reduction	0	0	0	0	0
TEAE leading to dose Interruption/delay	1 (11.1%)	0	0	1 (2.9%)	1 (2.5%)
TEAE leading to permanent discontinuation of study drug	0	0	0	0	0
Any drug-related cardiac toxicity TEAE (SOC)	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**

BID=Twice daily; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=Total number of participants; n=Number of participants with an event; SAF=Safety analysis set; SOC=System organ class; TEAE=Treatment-emergent adverse event; TESAE=Treatment-emergent serious adverse event
Cardiac toxicities: SOC Cardiac disorders
MedDRA v. 27.1, CTCAE v.5.0
Source: 21607-JP_2025-03/Table 8.3.1.4/18

2.7.4.2.1.6 器官別又は症候群別有害事象の解析

器官別大分類別の TEAE を表 2.7.4.2-44 に示す。

全体として、器官別大分類別の 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。グループ D、グループ E、グループ F 及び Whole Study 20mg BID でよく見られた器官別大分類（発現割合 50%以上）は、「胃腸障害」、「皮膚および皮下組織障害」、「臨床検査」、「代謝および栄養障害」及び「感染症および寄生虫症」であった。これは、2.7.4.2.1.5.2 に示した既知の HER2/EGFR 標的 TKI 薬剤のクラス毒性と一致していた。

表 2.7.4.2-44 器官別大分類別の TEAE（試験 21607、SAF）

SOC	器官別大分類	Group D 20 mg BID N=81 (100%) n (%)	Group E 20 mg BID N=55 (100%) n (%)	Group F 20mg BID N=73 (100%) n (%)	Whole Study 20 mg BID N=287 (100%) n (%)	Whole Study SAF N=376 (100%) n (%)
All SOCs		**81 (100.0%)**	**55 (100.0%)**	**73 (100.0%)**	**287 (100.0%)**	**375 (99.7%)**
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	74 (91.4%)	52 (94.5%)	66 (90.4%)	266 (92.7%)	338 (89.9%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	71 (87.7%)	43 (78.2%)	56 (76.7%)	226 (78.7%)	285 (75.8%)
Investigations	臨床検査	49 (60.5%)	33 (60.0%)	40 (54.8%)	165 (57.5%)	213 (56.6%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	43 (53.1%)	38 (69.1%)	40 (54.8%)	165 (57.5%)	210 (55.9%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	47 (58.0%)	29 (52.7%)	37 (50.7%)	162 (56.4%)	210 (55.9%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	37 (45.7%)	21 (38.2%)	22 (30.1%)	121 (42.2%)	160 (42.6%)

SOC	器官別大分類	Group D 20 mg BID N=81 (100%) n (%)	Group E 20 mg BID N=55 (100%) n (%)	Group F 20mg BID N=73 (100%) n (%)	Whole Study 20 mg BID N=287 (100%) n (%)	Whole Study SAF N=376 (100%) n (%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	25 (30.9%)	26 (47.3%)	16 (21.9%)	87 (30.3%)	125 (33.2%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	25 (30.9%)	12 (21.8%)	22 (30.1%)	75 (26.1%)	101 (26.9%)
Nervous system disorders	神経系障害	20 (24.7%)	18 (32.7%)	8 (11.0%)	68 (23.7%)	90 (23.9%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	15 (18.5%)	13 (23.6%)	14 (19.2%)	57 (19.9%)	79 (21.0%)
Eye disorders	眼障害	16 (19.8%)	9 (16.4%)	7 (9.6%)	43 (15.0%)	58 (15.4%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	9 (11.1%)	10 (18.2%)	11 (15.1%)	41 (14.3%)	54 (14.4%)
Cardiac disorders	心臓障害	9 (11.1%)	5 (9.1%)	8 (11.0%)	29 (10.1%)	38 (10.1%)
Vascular disorders	血管障害	5 (6.2%)	8 (14.5%)	6 (8.2%)	29 (10.1%)	36 (9.6%)
Psychiatric disorders	精神障害	2 (2.5%)	4 (7.3%)	4 (5.5%)	17 (5.9%)	25 (6.6%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	7 (8.6%)	2 (3.6%)	2 (2.7%)	16 (5.6%)	20 (5.3%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	4 (4.9%)	2 (3.6%)	2 (2.7%)	12 (4.2%)	14 (3.7%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	5 (6.2%)	1 (1.8%)	1 (1.4%)	12 (4.2%)	16 (4.3%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	2 (2.5%)	0	3 (4.1%)	9 (3.1%)	10 (2.7%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	3 (3.7%)	1 (1.8%)	1 (1.4%)	8 (2.8%)	9 (2.4%)
Immune system disorders	免疫系障害	0	0	1 (1.4%)	4 (1.4%)	5 (1.3%)
Endocrine disorders	内分泌障害	2 (2.5%)	0	0	2 (0.7%)	3 (0.8%)
Congenital, familial and genetic disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	1 (1.2%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)

BID=Twice daily; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=Total number of participants; n=Number of participants with an event; SAF=Safety analysis set; SOC=System organ class
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 system organ class. Participants may have more than one entry.
MedDRA v. 27.1, CTCAE v. 5.0
Source: B004255/Table 8.3.1.1/2

日本人集団

試験 21607 の日本人集団における器官別大分類別の TEAE を表 2.7.4.2-45 に示す。

グループ D、グループ E、グループ F 及び Whole Study 20mg BID でよく見られた器官別大分類（発現割合 45%超）は、「胃腸障害」及び「皮膚および皮下組織障害」であった。

表 2.7.4.2-45 器官別大分類別の TEAE（試験 21607、SAF、日本人集団）

System organ class (SOC)	器官別大分類	Group D 20mg BID N=9 (100%) n (%)	Group E 20mg BID N=6 (100%) n (%)	Group F 20 mg BID N=6 (100%) n (%)	Whole Study, 20mg BID N=35 (100%) n (%)	Whole Study, SAF N=40 (100%) n (%)
All system organ classes		**9 (100.0%)**	**6 (100.0%)**	**6 (100.0%)**	**35 (100.0%)**	**40 (100.0%)**
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	9 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	35 (100.0%)	40 (100.0%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	9 (100.0%)	6 (100.0%)	5 (83.3%)	32 (91.4%)	36 (90.0%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	4 (44.4%)	5 (83.3%)	4 (66.7%)	23 (65.7%)	27 (67.5%)
Investigations	臨床検査	4 (44.4%)	5 (83.3%)	3 (50.0%)	19 (54.3%)	19 (47.5%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	7 (77.8%)	2 (33.3%)	0	15 (42.9%)	17 (42.5%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	6 (66.7%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	15 (42.9%)	16 (40.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	2 (22.2%)	1 (16.7%)	2 (33.3%)	11 (31.4%)	11 (27.5%)
Nervous system disorders	神経系障害	0	4 (66.7%)	2 (33.3%)	11 (31.4%)	11 (27.5%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (33.3%)	3 (50.0%)	2 (33.3%)	10 (28.6%)	14 (35.0%)
Eye disorders	眼障害	2 (22.2%)	1 (16.7%)	0	6 (17.1%)	7 (17.5%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (22.2%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	6 (17.1%)	6 (15.0%)
Vascular disorders	血管障害	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)	5 (14.3%)	5 (12.5%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)	4 (11.4%)	4 (10.0%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	2 (22.2%)	0	1 (16.7%)	3 (8.6%)	3 (7.5%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	1 (11.1%)	1 (16.7%)	0	3 (8.6%)	3 (7.5%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (11.1%)	0	1 (16.7%)	2 (5.7%)	2 (5.0%)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (11.1%)	0	0	1 (2.9%)	1 (2.5%)
Immune system disorders	免疫系障害	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.5%)
Psychiatric disorders	精神障害	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.5%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (11.1%)	0	0	1 (2.9%)	1 (2.5%)

BID=Twice daily; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=Total number of participants; n=Number of participants with an event; SAF=Safety analysis set; SOC=System organ class
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 system organ class. Participants may have more than one entry.
MedDRA v. 27.1, CTCAE v. 5.0
Source: 21607-JP_2025-03/Table 8.3.1.1/2

2.7.4.2.1.7 部分集団別の有害事象の解析

試験 21607 における TEAE の部分集団解析は、年齢（65 歳未満、65 歳以上）、性別（男性、女性）、地域（アジア、非アジア）及び人種（アジア人、白人、その他）に関して実施した。

グループ別の集計は対象被験者数が少ないことから、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本文中で考察した。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。

2.7.4.2.1.7.1 年齢

年齢別の TEAE の要約を表 2.7.4.2-46 に示す。

Whole Study 20mg BID では、治験薬の投与中断/延期に至った TEAE の発現割合は年齢とともに増加する傾向が認められ、65 歳未満で 37.6%、65 歳以上で 56.6%であった。

2.7.4.2.1.7.2 性別

性別の TEAE の要約を表 2.7.4.2-47 に示す。

Whole Study 20mg BID では、用量調節（減量又は投与中断/延期）に至った TEAE の発現割合は女性で高かった。減量に至った TEAE の発現割合は女性で 34.8%、男性で 23.3%であり、投与中断/延期に至った TEAE の発現割合は女性で 52.2%、男性で 34.0%であった。

2.7.4.2.1.7.3 地域

地域別の TEAE の要約を表 2.7.4.2-48 に示す。

Whole Study 20mg BID では、投与中断/延期に至った TEAE の発現割合はアジア（38.7%）と比較して非アジア（59.4%）で高かった。

2.7.4.2.1.7.4 人種

人種別の TEAE の要約を表 2.7.4.2-49 に示す。

留意すべき点として、試験 21607 では白人よりもアジア人が多く、部分集団の人数は均等ではなかった。「その他」に分類される部分集団（黒人、アフリカ系アメリカ人及びアメリカインディアン又はアラスカ先住民）のデータについては、被験者数が少なかったため、表 2.7.4.2-49 には示さなかった（グループ D：6 例、グループ E：8 例、グループ F：3 例、Whole Study 20mg BID：25 例）（B004255/Table 8.3.1.5/3）。

Whole Study 20mg BID では、地域別の解析結果と同様に、投与中断/延期に至った TEAE の発現割合はアジア人（39.2%）よりも白人（70.6%）で高かった。また、重篤な TEAE の発現割合（アジア人：29.4%、白人：41.2%）と同様に、グレード 3 の TEAE の発現割合もアジア人（36.1%）よりも白人（50.0%）で高かった。

表 2.7.4.2-46 年齢別の TEAE の要約（試験 21607、SAF）

	Group D 20 mg BID		Group E 20 mg BID		Group F 20 mg BID		Whole Study 20 mg BID	
	<65 yrs N=55 n (%)	≥65 yrs N=26 n (%)	<65 yrs N=27 n (%)	≥65 yrs N=28 n (%)	65 yrs N=35 n (%)	≥65 yrs N=38 n (%)	<65 yrs N=165 n (%)	≥65 yrs N=122 n (%)
Any TEAE	**55 (100.0%)**	**26 (100.0%)**	**27 (100.0%)**	**28 (100.0%)**	**35 (100.0%)**	**38 (100.0%)**	**165 (100.0%)**	**122 (100.0%)**
Worst grade: Grade 3	20 (36.4%)	14 (53.8%)	14 (51.9%)	9 (32.1%)	8 (22.9%)	14 (36.8%)	60 (36.4%)	53 (43.4%)
Grade 4	1 (1.8%)	1 (3.8%)	0	1 (3.6%)	0	1 (2.6%)	4 (2.4%)	5 (4.1%)
Grade 5 (death)	4 (7.3%)	2 (7.7%)	3 (11.1%)	2 (7.1%)	2 (5.7%)	3 (7.9%)	12 (7.3%)	11 (9.0%)
TESAE	16 (29.1%)	11 (42.3%)	9 (33.3%)	10 (35.7%)	6 (17.1%)	9 (23.7%)	50 (30.3%)	42 (34.4%)
TEAE leading to dose reduction	13 (23.6%)	9 (34.6%)	8 (29.6%)	11 (39.3%)	7 (20.0%)	11 (28.9%)	44 (26.7%)	44 (36.1%)
TEAE leading to dose interruption/delay	21 (38.2%)	15 (57.7%)	13 (48.1%)	19 (67.9%)	10 (28.6%)	16 (42.1%)	62 (37.6%)	69 (56.6%)
TEAE leading to permanent discontinuation of study drug	3 (5.5%)	1 (3.8%)	1 (3.7%)	2 (7.1%)	0	1 (2.6%)	5 (3.0%)	4 (3.3%)
Any drug-related TEAE	**55 (100.0%)**	**23 (88.5%)**	**27 (100.0%)**	**28 (100.0%)**	**34 (97.1%)**	**37 (97.4%)**	**164 (99.4%)**	**115 (94.3%)**
Worst grade: Grade 3	18 (32.7%)	12 (46.2%)	7 (25.9%)	10 (35.7%)	5 (14.3%)	9 (23.7%)	44 (26.7%)	44 (36.1%)
Grade 4	1 (1.8%)	0	0	0	0	1 (2.6%)	3 (1.8%)	1 (0.8%)
Grade 5 (death)	0	0	0	0	0	1 (2.6%)	0	1 (0.8%)
TESAE	8 (14.5%)	3 (11.5%)	1 (3.7%)	4 (14.3%)	3 (8.6%)	3 (7.9%)	20 (12.1%)	12 (9.8%)

BID=Twice daily; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=Total number of participants; n=Number of participants with an event; SAF=Safety analysis set; TEAE=Treatment-emergent adverse event; TESAE=Treatment-emergent serious adverse event
CTCAE v. 5.0
Source: B004255/Table 8.3.1.5/1

表 2.7.4.2-47 性別の TEAE の要約（試験 21607、SAF）

	Group D 20 mg BID		Group E 20 mg BID		Group F 20 mg BID		Whole Study 20 mg BID	
	Male N=31 n (%)	Female N=50 n (%)	Male N=19 n (%)	Female N=36 n (%)	Male N=27 n (%)	Female N=46 n (%)	Male N=103 n (%)	Female N=184 n (%)
Any TEAE	**31 (100.0%)**	**50 (100.0%)**	**19 (100.0%)**	**36 (100.0%)**	**27 (100.0%)**	**46 (100.0%)**	**103 (100.0%)**	**184 (100.0%)**
Worst grade: Grade 3	9 (29.0%)	25 (50.0%)	9 (47.4%)	14 (38.9%)	9 (33.3%)	13 (28.3%)	37 (35.9%)	76 (41.3%)
Grade 4	1 (3.2%)	1 (2.0%)	0	1 (2.8%)	0	1 (2.2%)	3 (2.9%)	6 (3.3%)
Grade 5 (death)	4 (12.9%)	2 (4.0%)	3 (15.8%)	2 (5.6%)	2 (7.4%)	3 (6.5%)	13 (12.6%)	10 (5.4%)
TESAE	11 (35.5%)	16 (32.0%)	7 (36.8%)	12 (33.3%)	6 (22.2%)	9 (19.6%)	36 (35.0%)	56 (30.4%)
TEAE leading to dose reduction	7 (22.6%)	15 (30.0%)	4 (21.1%)	15 (41.7%)	7 (25.9%)	11 (23.9%)	24 (23.3%)	64 (34.8%)
TEAE leading to dose interruption/delay	11 (35.5%)	25 (50.0%)	10 (52.6%)	22 (61.1%)	7 (25.9%)	19 (41.3%)	35 (34.0%)	96 (52.2%)
TEAE leading to permanent discontinuation of study drug	1 (3.2%)	3 (6.0%)	1 (5.3%)	2 (5.6%)	1 (3.7%)	0	4 (3.9%)	5 (2.7%)
Any drug-related TEAE	**30 (96.8%)**	**48 (96.0%)**	**19 (100.0%)**	**36 (100.0%)**	**27 (100.0%)**	**44 (95.7%)**	**102 (99.0%)**	**177 (96.2%)**
Worst grade: Grade 3	9 (29.0%)	21 (42.0%)	6 (31.6%)	11 (30.6%)	6 (22.2%)	8 (17.4%)	30 (29.1%)	58 (31.5%)
Grade 4	0	1 (2.0%)	0	0	0	1 (2.2%)	0	4 (2.2%)
Grade 5 (death)	0	0	0	0	1 (3.7%)	0	1 (1.0%)	0
TESAE	2 (6.5%)	9 (18.0%)	1 (5.3%)	4 (11.1%)	3 (11.1%)	3 (6.5%)	11 (10.7%)	21 (11.4%)

BID=Twice daily; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=Total number of participants; n=Number of participants with an event; SAF=Safety analysis set; TEAE=Treatment-emergent adverse event; TESAE=Treatment-emergent serious adverse event
CTCAE v. 5.0
Source: B004255/Table 8.3.1.5/2

表 2.7.4.2-48 地域別の TEAE の要約（試験 21607、SAF）

	Group D 20 mg BID		Group E 20 mg BID		Group F 20 mg BID		Whole Study 20 mg BID	
	Asia N=57 n (%)	Non-Asia n =24 n (%)	Asia N=32 n (%)	Non-Asia N=23 n (%)	Asia N=49 n (%)	Non-Asia N=24 n (%)	Asia N=191 n (%)	Non-Asia N=96 n (%)
Any TEAE	**57 (100.0%)**	**24 (100.0%)**	**32 (100.0%)**	**23 (100.0%)**	**49 (100.0%)**	**24 (100.0%)**	**191 (100.0%)**	**96 (100.0%)**
Worst grade: Grade 3	20 (35.1%)	14 (58.3%)	14 (43.8%)	9 (39.1%)	14 (28.6%)	8 (33.3%)	70 (36.6%)	43 (44.8%)
Grade 4	2 (3.5%)	0	1 (3.1%)	0	1 (2.0%)	0	6 (3.1%)	3 (3.1%)
Grade 5 (death)	4 (7.0%)	2 (8.3%)	3 (9.4%)	2 (8.7%)	3 (6.1%)	2 (8.3%)	15 (7.9%)	8 (8.3%)
TESAE	16 (28.1%)	11 (45.8%)	13 (40.6%)	6 (26.1%)	11 (22.4%)	4 (16.7%)	56 (29.3%)	36 (37.5%)
TEAE leading to dose reduction	12 (21.1%)	10 (41.7%)	12 (37.5%)	7 (30.4%)	15 (30.6%)	3 (12.5%)	58 (30.4%)	30 (31.3%)
TEAE leading to dose interruption/delay	21 (36.8%)	15 (62.5%)	18 (56.3%)	14 (60.9%)	14 (28.6%)	12 (50.0%)	74 (38.7%)	57 (59.4%)
TEAE leading to permanent discontinuation of study drug	2 (3.5%)	2 (8.3%)	3 (9.4%)	0	1 (2.0%)	0	7 (3.7%)	2 (2.1%)
Any drug-related TEAE	**56 (98.2%)**	**22 (91.7%)**	**32 (100.0%)**	**23 (100.0%)**	**49 (100.0%)**	**22 (91.7%)**	**190 (99.5%)**	**89 (92.7%)**
Worst grade: Grade 3	18 (31.6%)	12 (50.0%)	13 (40.6%)	4 (17.4%)	10 (20.4%)	4 (16.7%)	59 (30.9%)	29 (30.2%)
Grade 4	0	1 (4.2%)	0	0	1 (2.0%)	0	2 (1.0%)	2 (2.1%)
Grade 5 (death)	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.5%)	0
TESAE	5 (8.8%)	6 (25.0%)	4 (12.5%)	1 (4.3%)	6 (12.2%)	0	20 (10.5%)	12 (12.5%)

BID=Twice daily; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=Total number of participants; n=Number of participants with an event; SAF=Safety analysis set; TEAE=Treatment-emergent adverse event; TESAE=Treatment-emergent serious adverse event
MedDRA v. 27.1, CTCAE v. 5.0
Source: B004255/Table 8.3.1.5/4

表 2.7.4.2-49 人種別の TEAE の要約（試験 21607、SAF）

	Group D 20 mg BID		Group E 20 mg BID		Group F 20 mg BID		Whole Study 20 mg BID	
	Asian N=57 n (%)	White N=18 n (%)	Asian N=32 n (%)	White N=15 n (%)	Asian N=51 n (%)	White N=19 n (%)	Asian N=194 n (%)	White N=68 n (%)
Any TEAE	**57 (100.0%)**	**18 (100.0%)**	**32 (100.0%)**	**15 (100.0%)**	**51 (100.0%)**	**19 (100.0%)**	**194 (100.0%)**	**68 (100.0%)**
Worst grade: Grade 3	20 (35.1%)	13 (72.2%)	14 (43.8%)	6 (40.0%)	14 (27.5%)	7 (36.8%)	70 (36.1%)	34 (50.0%)
Grade 4	2 (3.5%)	0	1 (3.1%)	0	1 (2.0%)	0	7 (3.6%)	2 (2.9%)
Grade 5 (death)	4 (7.0%)	1 (5.6%)	3 (9.4%)	2 (13.3%)	3 (5.9%)	2 (10.5%)	15 (7.7%)	5 (7.4%)
TESAE	16 (28.1%)	10 (55.6%)	13 (40.6%)	5 (33.3%)	11 (21.6%)	4 (21.1%)	57 (29.4%)	28 (41.2%)
TEAE leading to dose reduction	12 (21.1%)	9 (50.0%)	12 (37.5%)	7 (46.7%)	15 (29.4%)	3 (15.8%)	58 (29.9%)	24 (35.3%)
TEAE leading to dose interruption/delay	21 (36.8%)	14 (77.8%)	19 (59.4%)	11 (73.3%)	14 (27.5%)	12 (63.2%)	76 (39.2%)	48 (70.6%)
TEAE leading to permanent discontinuation of study drug	2 (3.5%)	1 (5.6%)	3 (9.4%)	0	1 (2.0%)	0	7 (3.6%)	1 (1.5%)
Any drug-related TEAE	**56 (98.2%)**	**16 (88.9%)**	**32 (100.0%)**	**15 (100.0%)**	**51 (100.0%)**	**17 (89.5%)**	**192 (99.0%)**	**63 (92.6%)**
Worst grade: Grade 3	18 (31.6%)	11 (61.1%)	13 (40.6%)	4 (26.7%)	10 (19.6%)	4 (21.1%)	59 (30.4%)	25 (36.8%)
Grade 4	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	2 (1.0%)	1 (1.5%)
Grade 5 (death)	0	0	0	0	1 (2.0%)	0	1 (0.5%)	0
TESAE	5 (8.8%)	5 (27.8%)	4 (12.5%)	1 (6.7%)	6 (11.8%)	0	20 (10.3%)	10 (14.7%)

BID=Twice daily; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=Total number of participants; n=Number of participants with an event; SAF=Safety analysis set; TEAE=Treatment-emergent adverse event; TESAE=Treatment-emergent serious adverse event
Data for the subgroups of Race “Other” (Black or African American and American Indian or Alaska native) not shown due to the low number of participants (Group D: N=6, Group E: N=8, Group F: N=3, Whole Study 20 mg BID: N=25).
MedDRA v. 27.1, CTCAE v. 5.0
Source: B004255/Table 8.3.1.5/3

2.7.4.2.1.8 BAY 2927088 の曝露量と TEAE の発現割合の関連

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、グループ化事象「発疹」及び治験薬の用量調節（減量、投与中断又は中止）に至った TEAE の発現割合との関連を、試験 21607 において BAY 2927088 の血中濃度データを有する 335 例で評価した（CPMX50257、2.7.2.2.3.2）。安全性に関する曝露-反応モデルで評価された事前に規定したベースライン共変量は、年齢、体重、性別、人種、地域（アジア/東欧/西欧及びイスラエル/北米/南米/その他の地域、アジア/アジア以外、日本/日本以外、中国本土/中国本土以外）、総ビリルビン、AST、ALT、米国立癌研究所（NCI）の Organ Dysfunction Working Group（ODWG）基準による肝機能、最初の下痢の TEAE（全グレード）が発現する前のロペラミドの使用、ECOG PS、初回診断時の AJCC 病期分類、腫瘍ステージ、ベースラインの腫瘍サイズ、ベースラインの肝転移、転移部位数、抗がん療法の前治療ライン数、抗生物質療法/プラチナ製剤/免疫療法/T-DXd/*HER2* ex20ins 標的療法/*EGFR* ex20ins 標的療法の治療歴、過敏性腸症候群（IBS）及び/又は炎症性腸疾患（IBD）の病歴、下痢の病歴、並びにベースラインの便秘治療薬の使用であった（表 2.7.2.5-2、B003834/Table 6-2）。

全グレードの下痢の発現割合は、BAY 2927088 の曝露量の増加とともに上昇した。すなわち、$AUC_{24h,ss}$ 分布の 95 パーセンタイルにある被験者のハザード比（95%CI）〔1.23（1.13～1.34）〕と比較して、5 パーセンタイルにある被験者のハザード比〔0.462（0.335～0.636）〕は低かった。しかし、中央値を超える曝露量の被験者では、全グレードの下痢の発現リスクは同様となる（2.7.2.2.3.2.3）。

年齢及び ECOG スコアがグレード 3 以上の下痢に統計学的に有意な影響を及ぼすことが確認されたため、曝露-反応解析に含めた（若年被験者は高齢被験者と比較してグレード 3 以上の下痢のリスクが低く、ECOG スコアが 1 の被験者は ECOG スコアが 0 の被験者と比較してリスクが低いことが示された）（2.7.2.2.3.2.4）。BAY 2927088 の曝露量はグレード 3 以上の下痢と統計学的に有意に関連することが示された。全グレードの下痢と同様に、5 パーセンタイルの曝露量を有する被験者は、95 パーセンタイルの曝露量を有する被験者（ハザード比：2.69、95%CI：1.74～4.16）と比較して、グレード 3 以上の下痢のリスクが顕著に低かった（ハザード比：0.328、95%CI：0.201～0.536）。一方、95 パーセンタイルの曝露量では、中央値と比較した場合のハザード比が 2.69 であることから、曝露－反応関係の線形相にあることが示された。

全グレードの発疹の統計学的に有意なベースライン共変量として、地域（日本）（日本の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低かった）及びビリルビン濃度（ビリルビン濃度の増加に伴い発疹のリスクは増加した）が挙げられた（2.7.2.2.3.2.5）。これらを曝露-反応解析に含めた結果、曝露量と全グレードの発疹との間に統計学的に有意な関連が示され、曝露量の増加に伴い全グレードの発疹のリスクは非線形的に増加した。一方、中央値を超える曝露量ではリスクは同様であった。5 パーセンタイル及び 95 パーセンタイルの曝露量を有する被験者と中央値に相当する曝露量を有する被験者を比較した際のハザード比（95%CI）は、それぞれ 0.517（0.338～0.792）及び 1.23（1.08～1.41）であった。

用量調節に対してより高いリスクを示した統計学的に有意なベースライン共変量として、白人被験者、便秘の治療薬を使用した被験者及び体重が 54kg 以下の被験者が挙げられた（2.7.2.2.3.2.6）。これらのベースラインの共変量を考慮すると、曝露量と用量調節に至った TEAE の発現割合との間に統計学的に有意な関連が認められた。曝露量の増加に伴い用量調節に至った TEAE の発現割合も上昇し、5 パーセンタイル及び 95 パーセンタイルの曝露量を有する被験者と中央値に相当する曝露量を有する被験者を比較した際のハザード比（95%CI）はそれぞれ 0.691（0.624～0.766）及び 1.91（1.59～2.29）であった。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

試験 21067 で以下のイベントのうちの 1 つ以上が認められた被験者の叙述を作成した。

- 治験薬の投与期間中及び最終投与から 30 日以内の死亡
- 治験薬の最終投与から 31 日以降に認められ、治験薬と関連ありと判断された死亡
- 重篤な TEAE
- 治験薬の投与中止に至った TEAE
- 妊娠
- グレード 3 及びグレード 4 の TEAE

試験 21607 のすべての被験者の叙述は、本申請に含めた他の完了した臨床試験と同様に、B004255/Section 9 を参照のこと。

本申請書に含まれる健康被験者を対象とした試験（2.7.4.1.1.2.2）での叙述は、第 5 部に添付する各試験報告書に示した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

参照項目：2.7.6.7
5.3.5.2.5 B004255
5.3.5.2.6 21607-JP_2025-03

試験 21607 では、CTCAE Ver 5.0 を用いて血液学的検査値異常及び一般生化学検査値異常をグレード分類したが、分類には臨床検査値のみを用い、症状・徴候や治療は考慮しなかった。臨床検査パラメータである高血糖については、CTCAE Ver 5.0 には数値の記載がなかったため、CTCAE Ver 4.03（数値の記載あり）に従って分類した。数値がグレード間で重複している臨床検査値や数値に関する記載のない臨床検査値（例：低カリウム血症、低ナトリウム血症、リパーゼ増加及び血清アミラーゼ増加）は、CTCAE Ver 5.0 に基づき症状、徴候又は治療によって分類した。また、ベースラインのカテゴリ別に投与期間中の最悪値のシフトテーブルを作成した（B004255/Table 8.3.4.3/3）。さらに、CTCAE Ver 5.0 のグレード分類を用いて、測定値のみに基づき低カリウム血症、低ナトリウム血症、リパーゼ増加及び血清アミラーゼ増加のベースラインからの悪化の程度を要約した〔SAP 補遺第 [redacted] 版（B003047/Section 10.1.9.4.5.4）〕。血液学的パラメータ及び生化学パラメータのベースラインからの変化の推移をグラフに示した（B004255/Figure 8.3.4/1.1～8.3.4.1/30）。TEAE として報告された臨床検査値異常を、臨床的評価を含めて TEAE の各表に示した（2.7.4.2.1）。

2.7.4.3.1 臨床検査値異常

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血液学的検査値異常及び一般生化学検査値異常を、CTCAE 用語及び最悪グレード別に表 2.7.4.3-1 に示す。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。

グループ D では、被験者の 20%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%）、AST 増加（47.5%）、低カリウム血症（42.5%）、ALT 増加（41.3%）、血清アミラーゼ増加（39.7%）、リンパ球数減少（37.7%）、高血糖（36.4%）、クレアチニン増加（32.5%）、低ナトリウム血症（28.8%）、アルカリホスファターゼ（ALP）増加（26.3%）、並びに白血球数減少（23.8%）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20%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%）、AST増加、ALT増加及び低ナトリウム血症(各32.7%)、ALP増加（23.6%）並びにALP増加、クレアチニン増加、白血球数減少及び血小板数減少（各21.8%）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（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20%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%）、クレアチニン増加（30.6%）、血清アミラーゼ増加（27.8%）、低ナトリウム血症（25.0%）、ALP増加（22.2%）及び血中ビリルビン増加（20.8%）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、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。

Whole Study 20mg BIDでは、被験者の20%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、低カリウム血症及び貧血（46.0%）、リパーゼ増加（45.6%）、高血糖（41.0%）、AST増加（40.7%）、ALT増加（39.3%）、血清アミラーゼ増加（36.4%）、クレアチニン増加（31.2%）、リンパ球数減少（26.9%）、低ナトリウム血症（27.7%）及びALP増加（23.5%）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（12.7%）、低カリウム血症（12.3%）、リンパ球数減少（4.5%）、貧血（3.2%）、ALT増加、AST増加及び血清アミラーゼ増加（2.5%）、高カリウム血症（1.4%）、白血球数減少（1.1%）、好中球数減少（0.9%）、血小板数減少（0.7%）、並びに高血糖、クレアチニン増加、ALP増加及び血中ビリルビン増加（各0.4%）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、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（0.7%）、並びにALT増加及び低血糖（各0.4%）であった。

表 2.7.4.3-1 ベースラインからの悪化が認められた臨床検査値異常（試験 21607、SAF）

Laboratory category CTCAE term	Worst CTCAE grade [a]	Group D 20 mg BID N=80 (100%)	Group E 20 mg BID N=55 (100%)	Group F 20 mg BID N=72 (100%)	Whole Study 20 mg BID N=285 (100%)	Whole Study SAF N=374 (100%)
General chemistry						
Lipase increased	N [b]	78 (100%)	55 (100.0%)	72 (100.0%)	283 (100.0%)	372 (100.0%)
	All categories	42 (53.8%)	25 (45.5%)	35 (48.6%)	129 (45.6%)	167 (44.9%)
	Grade 3 (>2.0 - 5.0 x ULN)	14 (17.9%)	6 (10.9%)	10 (13.9%)	36 (12.7%)	49 (13.2%)
	Grade 4 (>5.0 x ULN)	0	1 (1.8%)	0	2 (0.7%)	2 (0.5%)
Aspartate aminotransferase increased	N [b]	80 (100.0%)	55 (100.0%)	72 (100.0%)	285 (100.0%)	374 (100.0%)
	All grades	38 (47.5%)	18 (32.7%)	28 (38.9%)	116 (40.7%)	136 (36.4%)
	Grade 3	4 (5.0%)	0	1 (1.4%)	7 (2.5%)	9 (2.4%)
	Grade 4	0	0	0	0	0
Alanine aminotransferase increased	N [b]	80 (100.0%)	55 (100.0%)	72 (100.0%)	285 (100.0%)	374 (100.0%)
	All grades	33 (41.3%)	18 (32.7%)	31 (43.1%)	112 (39.3%)	136 (36.4%)
	Grade 3	4 (5.0%)	0	1 (1.4%)	7 (2.5%)	9 (2.4%)
	Grade 4	0	0	1 (1.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Hypokalemia	N [b]	80 (100.0%)	55 (100.0%)	72 (100.0%)	285 (100.0%)	374 (100.0%)
	All categories	34 (42.5%)	31 (56.4%)	30 (41.7%)	131 (46.0%)	154 (41.2%)
	Grade 3 (<3.0 - 2.5 mmol/L)	9 (11.3%)	10 (18.2%)	8 (11.1%)	35 (12.3%)	40 (10.7%)
	Grade 4 (<2.5 mmol/L)	0	0	0	3 (1.1%)	5 (1.3%)
Creatinine increased	N [b]	80 (100.0%)	55 (100.0%)	72 (100.0%)	285 (100.0%)	374 (100.0%)
	All grades	26 (32.5%)	12 (21.8%)	22 (30.6%)	89 (31.2%)	117 (31.3%)
	Grade 3	0	0	1 (1.4%)	1 (0.4%)	2 (0.5%)
	Grade 4	0	1 (1.8%)	1 (1.4%)	2 (0.7%)	2 (0.5%)
Hyperglycemia	N [b]	77 (100.0%)	54 (100.0%)	71 (100.0%)	278 (100.0%)	365 (100.0%)
	All grades	28 (36.4%)	23 (42.6%)	35 (49.3%)	114 (41.0%)	153 (41.9%)
	Grade 3	1 (1.3%)	0	0	1 (0.4%)	3 (0.8%)
	Grade 4	0	0	0	0	0
Serum amylase increased	N [b]	78 (100%)	55 (100.0%)	72 (100.0%)	283 (100%)	372 (100%)
	All categories	31 (39.7%)	19 (34.5%)	20 (27.8%)	103 (36.4%)	132 (35.5%)
	Grade 3 (>2.0 - 5.0 x ULN)	2 (2.6%)	2 (3.6%)	0	7 (2.5%)	9 (2.4%)
	Grade 4 (>5.0 x ULN)	0	2 (3.6%)	0	2 (0.7%)	4 (1.1%)
Alkaline phosphatase increased	N [b]	80 (100.0%)	55 (100.0%)	72 (100.0%)	285 (100.0%)	374 (100.0%)
	All grades	21 (26.3%)	13 (23.6%)	16 (22.2%)	67 (23.5%)	92 (24.6%)
	Grade 3	0	0	1 (1.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
	Grade 4	0	0	0	0	0
Hyponatremia	N [b]	80 (100.0%)	55 (100.0%)	72 (100.0%)	285 (100.0%)	374 (100.0%)
	All categories	23 (28.8%)	18 (32.7%)	18 (25.0%)	79 (27.7%)	101 (27.0%)
	Grade 3 (<125 - 120 mmol/L)	0	0	0	0	1 (0.3%)
	Grade 4 (<120 mmol/L)	0	0	0	0	0
Blood bilirubin increased	N [b]	80 (100.0%)	55 (100.0%)	72 (100.0%)	285 (100.0%)	374 (100.0%)
	All grades	11 (13.8%)	10 (18.2%)	15 (20.8%)	41 (14.4%)	50 (13.4%)
	Grade 3	0	0	1 (1.4%)	1 (0.4%)	2 (0.5%)
	Grade 4	0	0	0	0	0
Hypoglycemia	N [b]	80 (100.0%)	55 (100.0%)	72 (100.0%)	285 (100.0%)	374 (100.0%)
	All grades	11 (13.8%)	1 (1.8%)	5 (6.9%)	22 (7.7%)	32 (8.6%)
	Grade 3	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Hyperkalemia	N [b]	80 (100.0%)	55 (100.0%)	72 (100.0%)	285 (100.0%)	374 (100.0%)
	All grades	11 (13.8%)	6 (10.9%)	8 (11.1%)	39 (13.7%)	55 (14.7%)
	Grade 3	1 (1.3%)	2 (3.6%)	0	4 (1.4%)	4 (1.1%)
	Grade 4	0	0	0	0	0
Hypernatremia	N [b]	80 (100.0%)	55 (100.0%)	72 (100.0%)	285 (100.0%)	374 (100.0%)
	All grades	7 (8.8%)	2 (3.6%)	5 (6.9%)	15 (5.3%)	16 (4.3%)
	Grade 3	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0
Hematology						

Laboratory category CTCAE term	Worst CTCAE grade [a]	Group D 20 mg BID N=80 (100%)	Group E 20 mg BID N=55 (100%)	Group F 20 mg BID N=72 (100%)	Whole Study 20 mg BID N=285 (100%)	Whole Study SAF N=374 (100%)
Anemia	N [b]	80 (100.0%)	55 (100.0%)	72 (100.0%)	285 (100.0%)	374 (100.0%)
	All grades	39 (48.8%)	28 (50.9%)	30 (41.7%)	131 (46.0%)	164 (43.9%)
	Grade 3	1 (1.3%)	3 (5.5%)	3 (4.2%)	9 (3.2%)	12 (3.2%)
	Grade 4	0	0	0	0	0
Lymphocyte count decreased	N [b]	61 (100.0%)	42 (100.0%)	63 (100.0%)	223 (100.0%)	303 (100.0%)
	All grades	23 (37.7%)	15 (35.7%)	6 (9.5%)	60 (26.9%)	90 (29.7%)
	Grade 3	4 (6.6%)	2 (4.8%)	1 (1.6%)	10 (4.5%)	16 (5.3%)
	Grade 4	0	0	0	0	0
White blood cell decreased	N [b]	80 (100.0%)	55 (100.0%)	72 (100.0%)	285 (100.0%)	374 (100.0%)
	All grades	19 (23.8%)	12 (21.8%)	6 (8.3%)	50 (17.5%)	68 (18.2%)
	Grade 3	1 (1.3%)	1 (1.8%)	0	3 (1.1%)	3 (0.8%)
	Grade 4	0	0	0	0	0
Neutrophil count decreased	N [b]	65 (100.0%)	43 (100.0%)	63 (100.0%)	231 (100.0%)	314 (100.0%)
	All grades	10 (15.4%)	8 (18.6%)	5 (7.9%)	29 (12.6%)	40 (12.7%)
	Grade 3	0	2 (4.7%)	0	2 (0.9%)	2 (0.6%)
	Grade 4	0	0	0	0	0
Platelet count decreased	N [b]	80 (100.0%)	55 (100.0%)	72 (100.0%)	285 (100.0%)	374 (100.0%)
	All grades	7 (8.8%)	12 (21.8%)	8 (11.1%)	35 (12.3%)	45 (12.0%)
	Grade 3	1 (1.3%)	0	1 (1.4%)	2 (0.7%)	2 (0.5%)
	Grade 4	0	0	0	0	1 (0.3%)
Lymphocyte count increased	N [b]	61 (100.0%)	42 (100.0%)	63 (100.0%)	223 (100.0%)	303 (100.0%)
	All grades	2 (3.3%)	0	2 (3.2%)	7 (3.1%)	7 (2.3%)
	Grade 3	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0
Hemoglobin increased	N [b]	80 (100.0%)	55 (100.0%)	72 (100.0%)	285 (100.0%)	374 (100.0%)
	All grades	1 (1.3%)	2 (3.6%)	3 (4.2%)	8 (2.8%)	11 (2.9%)
	Grade 3	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0
Leukocytosis	N [b]	80 (100.0%)	55 (100.0%)	72 (100.0%)	285 (100.0%)	374 (100.0%)
	All grades	0	0	0	0	0
	Grade 3	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0

BID=Twice daily; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; SAF=Safety analysis set; ULN=Upper limit of normal
All laboratory data collected after the start of the first dose up to 30 days after the last administration of BAY 2927088 were considered in this table.
a: Grading was based on CTCAE v. 5.0 using only numeric values. The worst grade during treatment-emergent period is reported, if worsening from baseline. Hyperglycemia was graded based on CTCAE v. 4.03 numeric values. For hypokalemia, hyponatremia, lipase increased, and serum amylase increased, worsening from baseline categories were obtained from the grade definitions in CTCAE v. 5.0 but are based on laboratory measurements only. For the corresponding results using CTCAE v. 5.0, see B004255/Table 8.3.4.3/5.
b: Denominator, which includes participants with a baseline and at least one non-missing value during treatment-emergent period for the laboratory test, including scheduled and unscheduled visits.
Ordered based on decreasing incidence of “All grades” in Group D.
Source: B004255/Table 8.3.4.3/3 and Table 8.3.4.3/5

日本人集団

日本人集団での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血液学的検査値異常及び一般生化学検査値異常を、CTCAE 用語及び最悪グレード別に表 2.7.4.3-2 に示す。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（21607-JP_2025-03/Table 8.3.4.3/3）。

グループ D 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、貧血（66.7%）、高血糖（55.6%）、リンパ球数減少（50.0%）、AST 増加（44.4%）、並びに ALT 増加、ALP 増加及びクレアチニン増加（各 33.3%）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、リンパ球数減少(50.0%)、並びに ALT 増加、高カリウム血症及び貧血（各 11.1%）であった。

- グレード4への悪化は認められなかった。

グループ E では、被験者の 30%以上に認められた投与開始後に悪化した臨床検査値異常は、AST 増加、ALT 増加、クレアチニン増加、高カリウム血症及び貧血（各 50.0%）、並びに高血糖（33.3%）であった。グレード3又は4への悪化は認められなかった。

グループ F では、被験者の 20%以上に認められた投与開始後に悪化した臨床検査値異常は、ALT 増加（83.3%）、AST 増加、高血糖及び貧血（各 50.0%）、並びに ALP 増加及びクレアチニン増加（各 33.3%）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、貧血（16.7%）であった。
- グレード4への悪化は認められなかった。

グループ D、グループ E、グループ F、Whole Study 20mg BID 及び Whole Study SAF の間で、臨床検査パラメータのグレード別の発現割合はおおむね同様であった。

表 2.7.4.3-2 ベースラインからの悪化が認められた臨床検査値異常（試験 21607、SAF、日本人集団）

Laboratory category CTCAE term	Worst CTCAE grade [a]	Group D 20mg BID N=9 (100%)	Group E 20 mg BID N=6 (100%)	Group F 20 mg BID N=6 (100%)	Whole Study 20mg BID N=35 (100%)	Whole Study SAF N=40 (100%)
General chemistry						
Alanine aminotransferase increased	All grades	3 (33.3%)	3 (50.0%)	5 (83.3%)	19 (54.3%)	21 (52.5%)
	Grade 3	1 (11.1%)	0	0	2 (5.7%)	2 (5.0%)
	Grade 4	0	0	0	0	0
Alkaline phosphatase increased	All grades	3 (33.3%)	1 (16.7%)	2 (33.3%)	9 (25.7%)	9 (22.5%)
	Grade 3	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0
Aspartate aminotransferase increased	All grades	4 (44.4%)	3 (50.0%)	3 (50.0%)	17 (48.6%)	18 (45.0%)
	Grade 3	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.5%)
	Grade 4	0	0	0	0	0
Creatinine increased	All grades	3 (33.3%)	3 (50.0%))	2 (33.3%)	14 (40.0%)	16 (40.0%)
	Grade 3	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0
Hyperglycemia	All grades	5 (55.6%)	2 (33.3%)	3 (50.0%)	15 (42.9%)	17 (42.5%)
	Grade 3	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0
Hypoglycemia	All grades	0	0	0	0	0
	Grade 3	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0
Hyperkalemia	All grades	1 (11.1%)	3 (50.0%)	0	7 (20.0%)	10 (25.0%)
	Grade 3	1 (11.1%)	0	0	1 (2.9%)	1 (2.5%)
	Grade 4	0	0	0	0	0
Blood bilirubin increased	All grades	1 (11.1%)	0	1 (16.7%)	2 (5.7%)	3 (7.5%)
	Grade 3	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0
Hypernatremia	All grades	2 (22.2%)	0	1 (16.7%)	3 (8.6%)	4 (10.0%)
	Grade 3	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0
Hematology						
Anemia	All grades	6 (66.7%)	3 (50.0%)	3 (50.0%)	17 (48.6%)	18 (45.0%)
	Grade 3	1 (11.1%)	0	1 (16.7%)	2 (5.7%)	2 (5.0%)
	Grade 4	0	0		0	0
Lymphocyte count decreased	All grades	1 (50.0%)	0	0	2 (25.0%)	3 (33.3%)
	Grade 3	1 (50.0%)	0	0	2 (25.0%)	2 (22.2%)
	Grade 4	0	0	0	0	0
White blood cell decreased	All grades	1 (11.1%)	1 (16.7%)	0	5 (14.3%)	6 (15.0%))
	Grade 3	0	0	0	1 (2.9%)	1 (2.5%)
	Grade 4	0	0	0	0	0

Laboratory category CTCAE term	Worst CTCAE grade [a]	Group D 20mg BID N=9 (100%)	Group E 20 mg BID N=6 (100%)	Group F 20 mg BID N=6 (100%)	Whole Study 20mg BID N=35 (100%)	Whole Study SAF N=40 (100%)
Platelet count decreased	All grades	0	1 (16.7%)	0	1 (2.9%)	3 (7.5%)
	Grade 3	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0
Neutrophil count decreased	All grades	0	0	0	0	0
	Grade 3	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0
Hemoglobin increased	All grades	0	0	0	2 (5.7%)	2 (5.0%)
	Grade 3	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0
Lymphocyte count increased	All grades	0	0	0	0	0
	Grade 3	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0
Leukocytosis	All grades	0	0	0	0	0
	Grade 3	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0

BID=Twice daily; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; SAF=Safety analysis set
All laboratory data collected after the start of first dose up to 30 days after the last administration of BAY 2927088 were considered in this table.
a: Grading was based on CTCAE v. 5.0 using only numeric values. The worst grade during treatment-emergent period is reported, if worsening from baseline. Hyperglycemia was graded based on CTCAE v. 4.03 numeric values. For hypokalemia, hyponatremia, lipase increased, and serum amylase increased, worsening from baseline categories were obtained from the grade definitions in CTCAE v. 5.0 but are based on laboratory measurements only. For the corresponding results using CTCAE v. 5.0, see B004255/Table 8.3.4.3/3.
Ordered based on decreasing incidence of “All grades” in Group D.
Source: 21607-JP_2025-03/Table 8.3.4.3/3

2.7.4.3.2 肝機能検査値

安全性解析対象集団において、治験薬投与下で認められた肝機能検査値の悪化が多く報告された。5つの安全性解析対象集団を通じて、ALT及び/又はAST値の悪化の発現割合は32.7～47.5%、ALP値の悪化の発現割合は22.2～26.3%、血中ビリルビン値の悪化の発現割合は13.4～20.8%であった（表 2.7.4.3-1）。最もよく見られた肝機能検査値異常の悪化はベースライン後の最悪グレードとしてグレード1への悪化であり、1例（0.3%）にグレード4へのALT値の悪化が認められた。Hy's Lawの基準を満たした被験者はいなかった（2.7.4.3.2.5）。

肝機能検査値の結果を、対応する TEAE の要約を含めて以下に示す。注目すべき点として、重篤なTEAEとして治験薬と関連のあるグレード3の「肝機能異常」がグループDの2例（2.5%）及びWhole Study 20mg BIDの3例（1.0%）に認められた（表 2.7.4.2-16）。「肝機能異常」のため1例（両グループに含まれる）が治験薬の投与を中止した（表 2.7.4.2-19）。

2.7.4.3.2.1 ALT増加

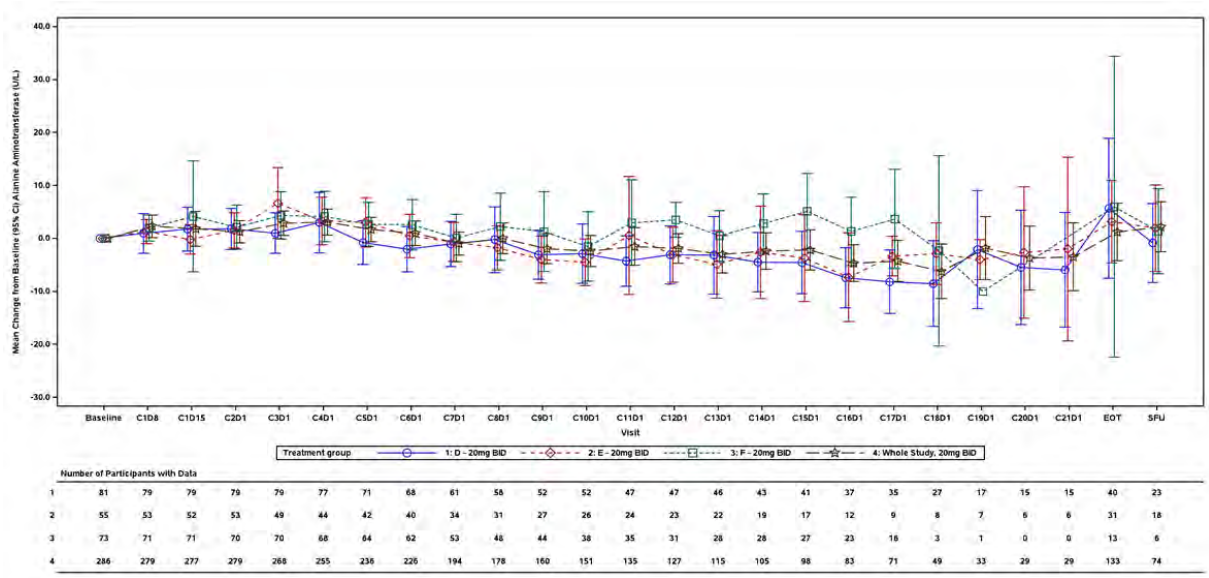
ベースラインから 1 グレード以上の ALT 増加の悪化が認められた被験者の割合は、グループ D で 41.3%、グループ E で 32.7%、グループ F で 43.1%、Whole Study 20mg BID で 39.3%であった。ALT増加のほとんどはグレード1への悪化であった。グループFの1例（1.4%）にグレード4への悪化が認められた（表 2.7.4.3-1、B004255/Table 8.3.4.3/3）。

グループD、グループE、グループF及びWhole Study 20mg BIDにおける、ベースラインから悪化したALT増加の割合をグレード別に以下に示す。

- グレード1：32.5%、27.3%、33.3%及び31.6%
- グレード2：3.8%、5.5%、6.9%及び4.9%
- グレード3：5.0%、0%、1.4%及び2.5%
- グレード4：0%、0%、1.4%及び0.4%

ベースラインの ALT の平均値±SD は、グループ D で 22.27±15.46U/L、グループ E で 23.85±12.32U/L、グループ F で 22.53±17.70U/L、Whole Study 20mg BID で 23.31±17.21U/L であった（B004255/Table 8.3.4.1/19）。ALT 値の平均変化量の推移を図 2.7.4.3-1 に示す。

図 2.7.4.3-1　血清中又は血漿中の ALT（U/L）の平均変化量の推移（試験 21607、SAF、グループ D、グループ E、グループ F 及び Whole Study 20mg BID）



ALT=Alanine aminotransferase; BID=Twice daily; CXDX=Cycle X, Day X; SAF=Safety analysis set; U/L=Units per liter
Only planned visits with >=10% of participants are shown in this figure. Values reported with < were imputed to 90% of the reported threshold.
Source: B004255/Figure 8.3.4.1/1

TEAE としての「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」の発現割合は、グループ D で 19.8%、グループ E で 14.5%、グループ F で 17.8%、Whole Study 20mg BID で 17.4%であった。グレード 3 の事象はグループ D の 2 例（2.5%）、グループ F の 2 例（2.7%）及び Whole Study 20mg BID の 6 例（2.1%）に認められた。グループ F の 1 例（1.4%）にグレード 4 の事象が認められた（表 2.7.4.2-3）。グループ D、グループ E 及びグループ F では因果関係を問わない重篤な「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」は認められなかったが（B004255/Table 8.3.2.2/1）、Whole Study 20mg BID では 1 例（0.3%）に治験薬と関連のある重篤な「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」が認められた（表 2.7.4.2-16）。治験薬の投与中止に至った「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」はグループ D、グループ E、グループ F 及び Whole Study 20mg BID では認められなかった（表 2.7.4.2-19）。Whole Study SAF の 1 例で治験薬の投与中止に至った「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」が認められた（B004255/Table 8.3.1.1/7）。

日本人集団

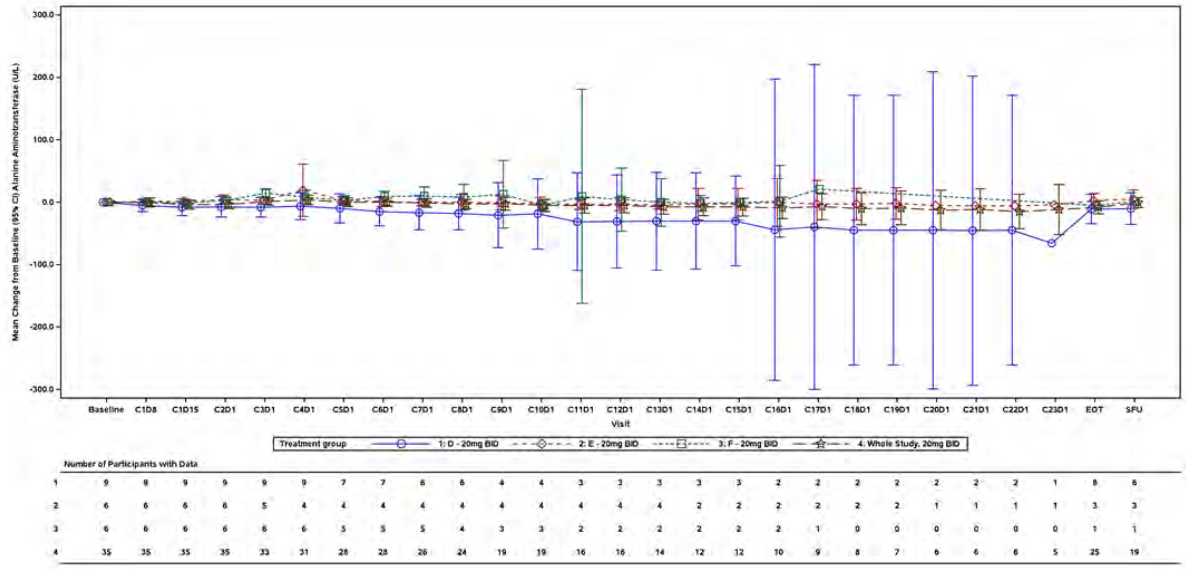
ベースラインから 1 グレード以上の ALT 増加の悪化が認められた被験者の割合は、グループ D で 33.3%、グループ E で 50.0%、グループ F で 83.3%、Whole Study 20mg BID で 54.3%であった。ALT 増加のほとんどはグレード 1 への悪化であった。グレード 4 への悪化が認められた被験者はいなかった（21607-JP_2025-3/Table 8.3.4.3/3）。

グループ D、グループ E、グループ F 及び Whole Study 20mg BID における、ベースラインから悪化した ALT 増加の割合をグレード別に以下に示す。

- グレード1：22.2%、33.3%、83.3%及び42.9%
- グレード2：0%、16.7%、0%及び5.7%
- グレード3：11.1%、0%、0%及び5.7%

ベースライン時のALTの平均値±SDは、グループDで25.89±23.98U/L、グループEで15.50±8.09U/L、グループFで16.33±3.67XU/L、Whole Study 20mg BIDで22.51±21.12U/Lであった（21607-JP_2025-3/Table 8.3.4.1/19）。ALT値の平均変化量の推移を図 2.7.4.3-2に示す。

図 2.7.4.3-2　血清中又は血漿中のALT（U/L）の平均変化量の推移（試験21607、SAF、日本人集団、グループD、グループE、グループF及びWhole Study 20mg BID）



ALT=Alanine aminotransferase; BID=Twice daily; CXDX=Cycle X, Day X; SAF=Safety analysis set; U/L=Units per liter
Only planned visits with >=10% of participants are shown in this figure.
Source: 21607-JP_2025-3/Figure 8.3.4.1/1

TEAEとしての「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」の発現割合は、グループDで0%、グループEで16.7%、グループFで16.7%、Whole Study 20mg BIDで17.1%であった（21607-JP_2025-3/Table 8.3.1.1/2）。グレード3の事象はWhole Study 20mg BIDの1例（2.9%）に認められたが、グレード4の事象は認められなかった（21607-JP_2025-3/Table 8.3.1.1/2）。いずれの集団でも、因果関係を問わない重篤な「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」は認められなかった（21607-JP_2025-3/Table 8.3.2.2./2）。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「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」は認められなかった（21607-JP_2025-3/Table 8.3.1.1/7）。

2.7.4.3.2.2　AST増加

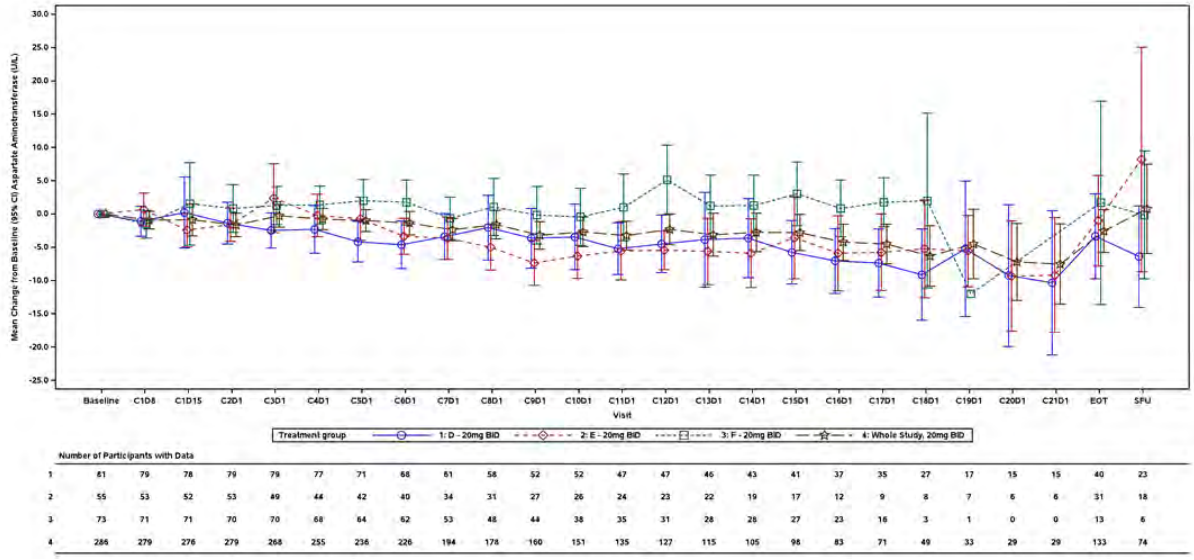
ベースラインから1グレード以上のAST増加の悪化が認められた被験者の割合は、グループDで47.5%、グループEで32.7%、グループFで38.9%、Whole Study 20mg BIDで40.7%であった。AST増加のほとんどはグレード1への悪化であった。グレード4への悪化が認められた被験者はいなかった（表 2.7.4.3-1、B004255/Table 8.3.4.3/3）。

グループ D、グループ E、グループ F 及び Whole Study 20mg BID における、ベースラインから悪化した AST 増加の割合をグレード別に以下に示す。

- グレード 1：40.0%、32.7%、33.3%及び 36.1%
- グレード 2：2.5%、0%、4.2%及び 2.1%
- グレード 3：5.0%、0%、1.4%及び 2.5%

ベースラインの AST 値の平均値±SD は、グループ D で 28.66±13.47U/L、グループ E で 31.42±13.00U/L、グループ F で 24.47±12.06U/L、Whole Study 20mg BID で 28.79±14.79U/L であった（B004255/Table 8.3.4.1/18）。AST 値の平均変化量の推移を図 2.7.4.3-3 に示す。

図 2.7.4.3-3　血清中又は血漿中の AST（U/L）の平均変化量の推移（試験 21607、SAF、グループ D、グループ E、グループ F 及び Whole Study 20mg BID）



AST=Aspartate aminotransferase; BID=Twice daily; CXDX=Cycle X, Day X; SAF=Safety analysis set; U/L=Units per liter
Only planned visits with >=10% of participants are shown in this figure. Values reported with < were imputed to 90% of the reported threshold.
Source: B004255/Figure 8.3.4.1/5

TEAE としての「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」の発現割合は、グループ D で 21.0%、グループ E で 16.4%、グループ F で 15.1%、Whole Study 20mg BID で 18.1%であった。グレード 3 の事象はグループ D の 2 例（2.5%）、グループ F の 2 例（2.7%）及び Whole Study 20mg BID の 5 例（1.7%）に認められたが、グレード 4 の事象は認められなかった（表 2.7.4.2-3）。因果関係を問わない重篤な「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」及び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」は、Whole Study SAF で認められなかった（B004255/Table 8.3.2.2/1 及び表 2.7.4.2-19）。

<u>日本人集団</u>

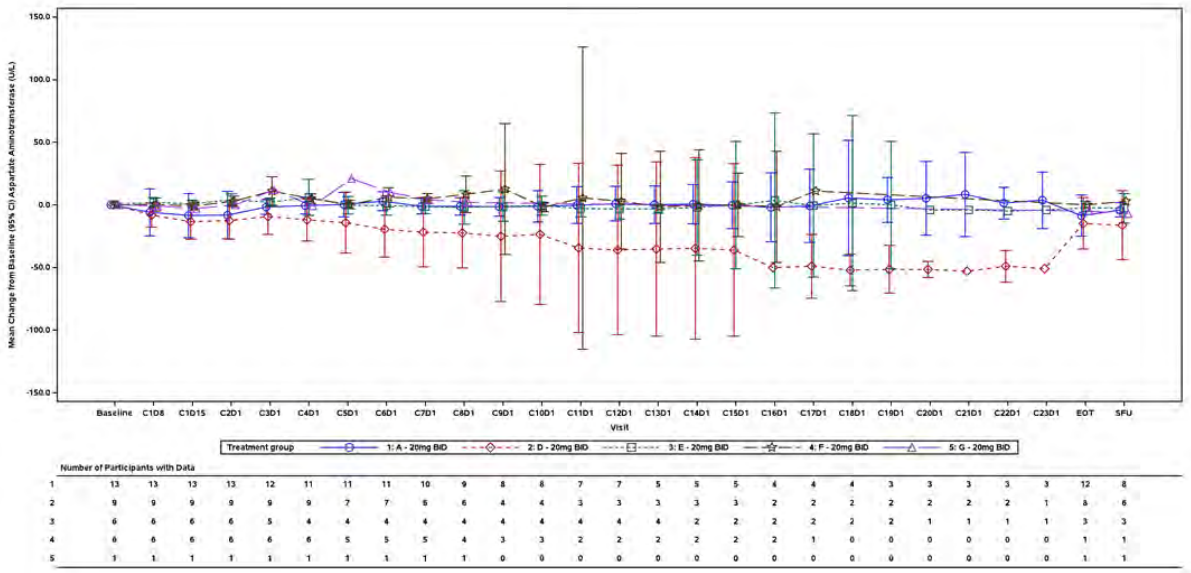
ベースラインから 1 グレード以上の AST 増加の悪化が認められた被験者の割合は、グループ D で 44.4%、グループ E で 50.0%、グループ F で 50.0%、Whole Study 20mg BID で 48.6%であった。AST 増加のほとんどはグレード 1 への悪化であった。グレード 4 への悪化が認められた被験者はいなかった（21607-JP_2025-3/Table 8.3.4.3/3）。

グループ D、グループ E、グループ F 及び Whole Study 20mg BID における、ベースラインから悪化した AST 増加の割合をグレード別に以下に示す。

- グレード 1：33.3%、50.0%、50.0%及び 42.9%
- グレード 2：11.1%、0%、0%及び 2.9%
- グレード 3：0%、0%、0%及び 2.9%

ベースラインの AST 値の平均値±SD は、グループ D で 36.78±22.75U/L、グループ E で 21.67±5.61U/L、グループ F で 18.67±5.05U/L、Whole Study 20mg BID で 29.06±22.03U/L であった（21607-JP_2025-3/Table 8.3.4.1/18）。AST 値の平均変化量の推移を図 2.7.4.3-4 に示す。

図 2.7.4.3-4　血清中又は血漿中の AST（U/L）の平均変化量の推移（試験 21607、SAF、日本人集団、グループ D、グループ E、グループ F 及び Whole Study 20mg BID）



AST=Aspartate aminotransferase; BID=Twice daily; CXDX=Cycle X, Day X; SAF=Safety analysis set; U/L=Units per liter
Only planned visits with >=10% of participants are shown in this figure.
Source: 21607-JP_2025-3/Figure 8.3.4.1/5

TEAE としての「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」の発現割合は、グループ D で 0%、グループ E で 16.7%、グループ F で 0%、Whole Study 20mg BID で 14.3%であった（21607-JP_2025-3/Table 8.3.1.1/2）。グレード 3 の事象は Whole Study 20mg BID の 1 例（2.9%）でのみ認められ、グレード 4 の事象は認められなかった（21607-JP_2025-3/Table 8.3.1.1/2）。因果関係を問わない重篤な「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」は認められなかった（21607-JP_2025-3/Table 8.3.2.2/2）。Whole Study SAF で、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」は認められなかった（21607-JP_2025-3/Table 8.3.1.1/7）。

2.7.4.3.2.3　ALP 増加

ベースラインから 1 グレード以上の ALP 増加の悪化が認められた被験者の割合は、グループ D で 26.3%、グループ E で 23.6%、グループ F で 22.2%、Whole Study 20mg BID で 23.5%であった。ALP 増加のほとんどはグレード 1 への悪化であった。グループ F の 1 例（1.4%）及び Whole

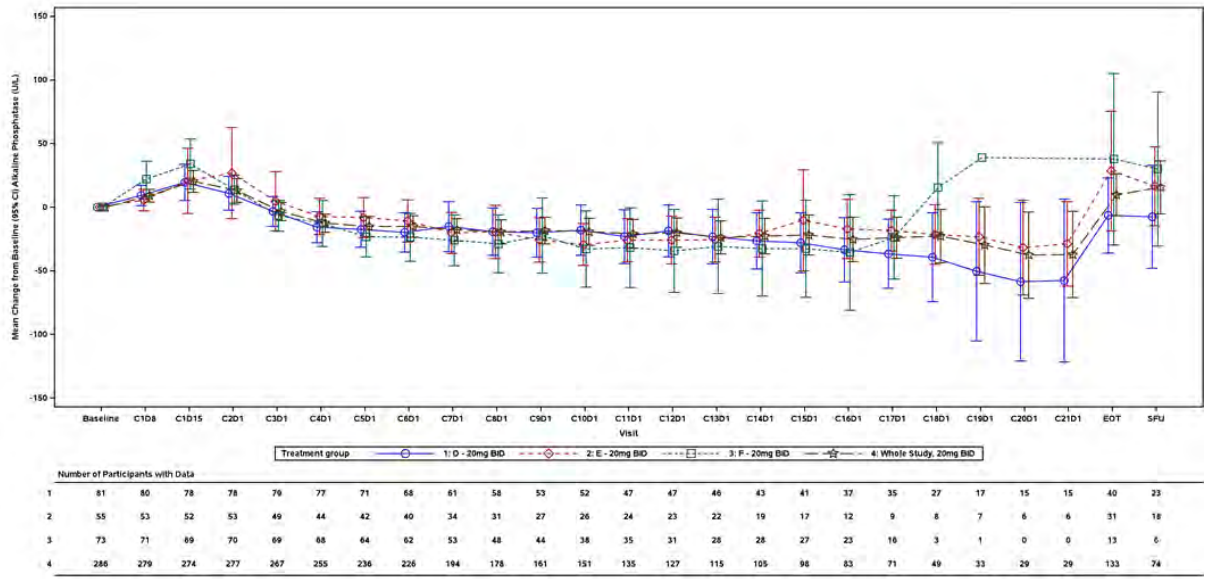
Study 20mg BID の 1 例（0.4%）にグレード 3 への悪化が認められたが、グレード 4 への悪化が認められた被験者はいなかった（表 2.7.4.3-1、B004255/Table 8.3.4.3/3）。

グループ D、グループ E、グループ F 及び Whole Study 20mg BID における、ベースラインから悪化した ALP 増加の割合をグレード別に以下に示す。

- グレード 1：21.3%、18.2%、18.1%及び 18.9%
- グレード 2：5.0%、5.5%、2.8%及び 4.2%
- グレード 3：0%、0%、1.4%及び 0.4%

ベースラインの ALP 値の平均値±SD は、グループ D で 110.9±65.2U/L、グループ E で 142.1±94.7U/L、グループ F で 122.0±85.5U/L、Whole Study 20mg BID で 121.2±82.3U/L であった（B004255/Table 8.3.4.1/2）。ALP 値の平均変化量の推移を図 2.7.4.3-5 に示す。

図 2.7.4.3-5　血清中又は血漿中の ALP（U/L）の平均変化量の推移（試験 21607、SAF、グループ D、グループ E、グループ F 及び Whole Study 20mg BID）



ALP=Alkaline phosphatase; BID=Twice daily; CXDX=Cycle X, Day X; SAF=Safety analysis set; U/L=Units per liter
Only planned visits with >=10% of participants are shown in this figure.
Source: B004255/Figure 8.3.4.1/3

TEAE としての「血中アルカリホスファターゼ増加」の発現割合は、グループ D で 4.9%、グループ E で 9.1%、グループ F で 8.2%、Whole Study 20mg BID で 6.6%であった。グレード 3 又は 4 の事象は認められなかった（B004255/Table 8.3.1.1/2）。因果関係を問わない重篤な「血中アルカリホスファターゼ増加」は認められなかった（B004255/Table 8.3.2.2/1）。Whole Study SAF で、治験薬の投与中止に至った「血中アルカリホスファターゼ増加」は認められなかった（表 2.7.4.2-19）。

<u>日本人集団</u>

ベースラインから 1 グレード以上の ALP 増加の悪化が認められた被験者の割合は、グループ D で 33.3%、グループ E で 16.7%、グループ F で 33.3%、Whole Study 20mg BID で 25.7%であっ

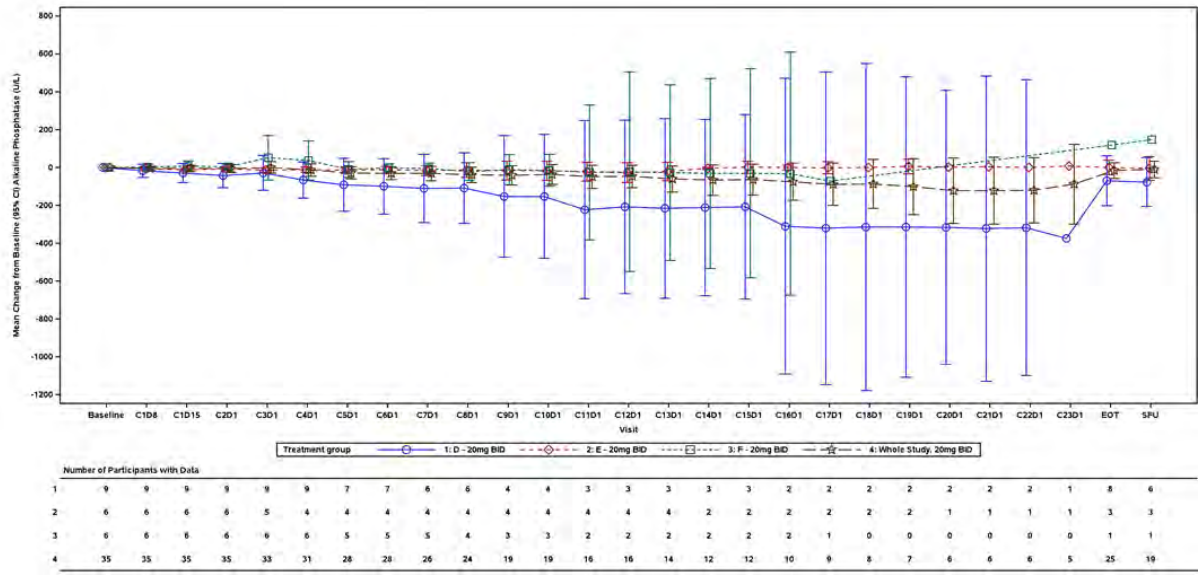
た。ALP 増加のほとんどはグレード 1 への悪化であった 21607-JP_2025-3/Table 8.3.4.3/3）。グレード 4 への悪化は認められなかった。

グループ D、グループ E、グループ F 及び Whole Study 20mg BID における、ベースラインから悪化した ALP 増加の割合をグレード別に以下に示す。

- グレード 1：33.3%、16.7%、16.7%及び 22.9%
- グレード 2：0%、0%、16.7%及び 2.9%

ベースラインの ALP 値の平均値±SD は、グループ D で 163.8±155.7U/L、グループ E で 93.0±34.2U/L、グループ F で 102.0±27.3U/L、Whole Study 20mg BID で 118.1±88.2U/L であった（21607-JP_2025-3/Table 8.3.4.1/2）。ALP 値の平均変化量の推移を図 2.7.4.3-6 に示す。

図 2.7.4.3-6　血清中又は血漿中の ALP（U/L）の平均変化量の推移（試験 21607、SAF、日本人集団、グループ D、グループ E、グループ F 及び Whole Study 20mg BID）



ALP=Alkaline phosphatase; BID=Twice daily; CXDX=Cycle X, Day X; SAF=Safety analysis set; U/L=Units per liter
Only planned visits with >=10% of participants are shown in this figure.
Source: 21607-JP_2025-3/Figure 8.3.4.1/3

TEAE としての「血中アルカリホスファターゼ増加」は認められなかった（21607-JP_2025-3/Table 8.3.1.1/2）。

2.7.4.3.2.4　　ビリルビン増加

ベースラインから 1 グレード以上のビリルビン増加の悪化が認められた被験者の割合は、グループ D で 13.8%、グループ E で 18.2%、グループ F で 20.8%、Whole Study 20mg BID で 14.4%であった。血中ビリルビン増加のほとんどはグレード 1 への悪化であった。グループ F の 1 例（1.4%）及び Whole Study 20mg BID の 1 例（0.4%）にグレード 3 への悪化が認められた。グループ D、グループ E、グループ F 及び Whole Study 20mg BID のいずれでも、グレード 4 への悪化が認められた被験者はいなかった。Whole Study SAF のうち、測定値があった被験者（374 例）

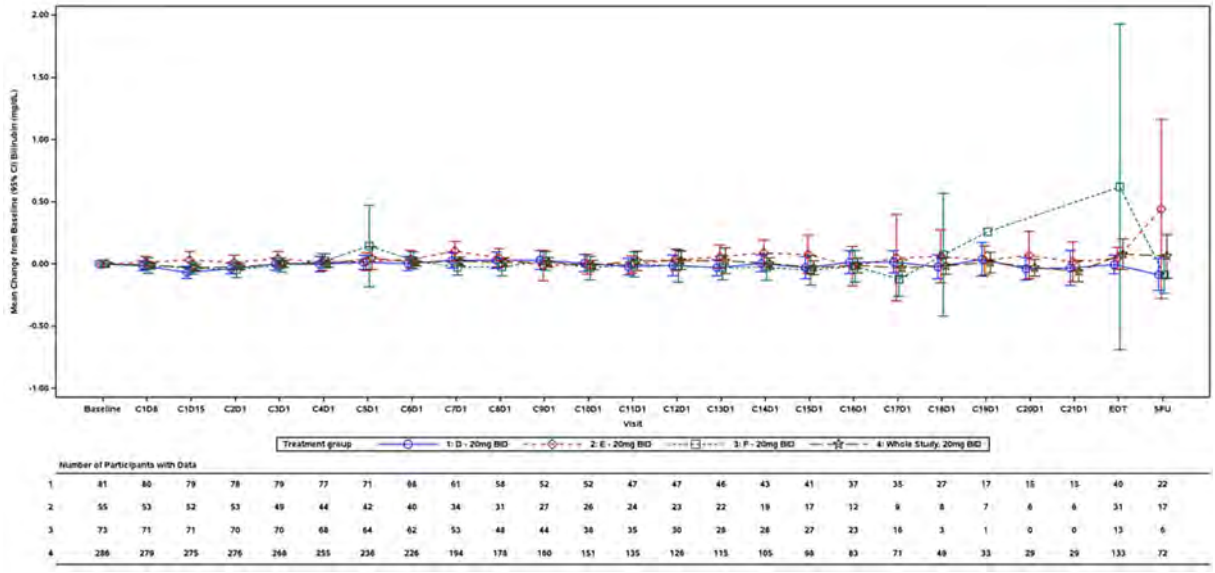
では、2 例（0.5%）でグレード 3 への悪化が認められた（表 2.7.4.3-1、B004255/Table 8.3.4.3/3）。

グループ D、グループ E 及び Whole Study 20mg BID における、ベースラインから悪化したビリルビン増加の割合をグレード別に以下に示す。

- グレード 1：11.3%、12.7%、16.7%及び 11.6%
- グレード 2：2.5%、5.5%、2.8%及び 2.5%
- グレード 3：0%、0%、1.4%及び 0.4%

ベースラインの血清中又は血漿中ビリルビン値の平均値±SD は、グループ D で 0.559±0.223mg/dL、グループ E で 0.600±0.296mg/dL、グループ F で 0.649±0.279U/L、Whole Study 20mg BID で 0.592±0.262mg/dL であった（B004255/Table 8.3.4.1/5）。ビリルビン値の平均変化量の推移を図 2.7.4.3-7 に示す。

図 2.7.4.3-7 血清中又は血漿中のビリルビン（mg/dL）の平均変化量の推移（試験 21607、SAF、グループ D、グループ E、グループ F 及び Whole Study 20mg BID）



BID=Twice daily; CXDX=Cycle X, Day X; SAF=Safety analysis set
Only planned visits with >=10% of participants are shown in this figure. Values reported with < were imputed to 90% of the reported threshold.
Source: B004255/Figure 8.3.4.1/6

TEAE としての「血中ビリルビン増加」の発現割合は、グループ D で 4.9%、グループ E で 9.1%、グループ F で 8.2%、Whole Study 20mg BID で 6.3%であった。グレード 3 又は 4 の事象は認められなかった（B004255/Table 8.3.1.1/2）。また、グループ D では、グレード 1 の高ビリルビン血症が 1 例（1.2%）、グレード 2 の抱合ビリルビン増加が 1 例（1.2%）に認められた。Whole Study 20mg BID では、グレード 1 の抱合ビリルビン増加がさらに 2 例に認められた（B004255/Table 8.3.1.1/2）。ビリルビンに関連した重篤な TEAE は認められなかった（21607-JP_2025-3/Table 8.3.2.2/2）。因果関係を問わない重篤な「血中ビリルビン増加」及び治験薬の投与中止に至った「血中ビリルビン増加」は認められなかった（B004255/Table 8.3.1.1/7 及び Table 8.3.2.2/1）。

日本人集団

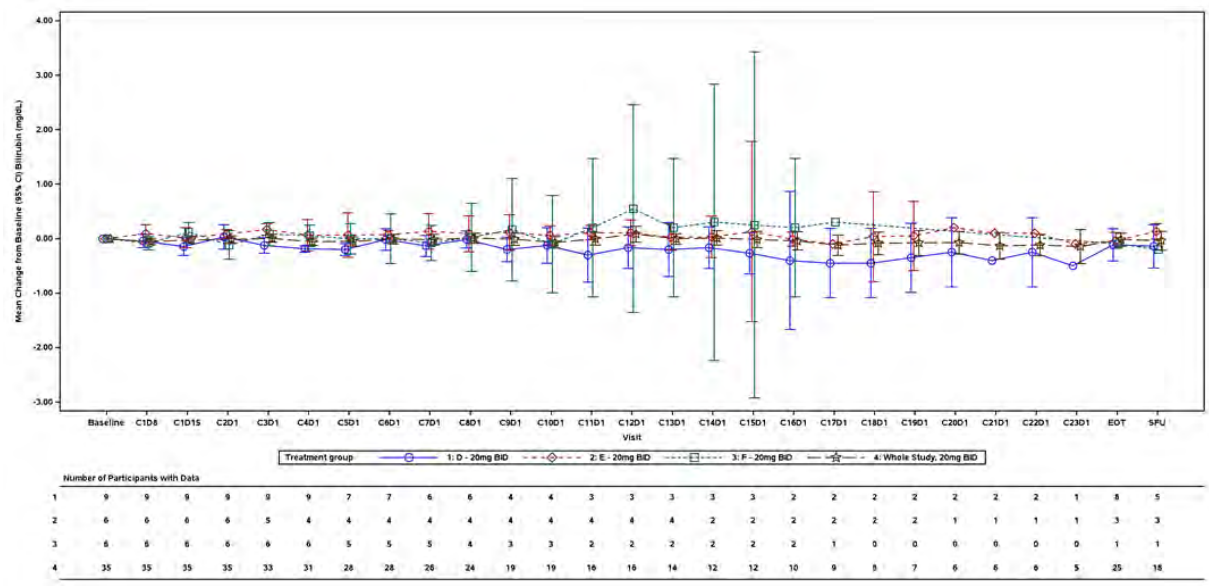
ベースラインから 1 グレード以上のビリルビン増加の悪化が認められた被験者の割合は、グループ D で 11.1%、グループ E で 0%、グループ F で 16.7%、Whole Study 20mg BID で 5.7%であった。いずれのビリルビン増加もグレード 1 への悪化であった（21607-JP_2025-3/Table 8.3.4.3/3）。

グループ D、グループ E、グループ F 及び Whole Study 20mg BID における、ベースラインから悪化した ALP 増加の割合をグレード別に以下に示す。

- グレード 1：11.1%、0%、16.7%及び 5.7%

ベースラインの血清中又は血漿中ビリルビン値の平均値±SD は、グループ D で 0.722±0.205mg/dL、グループ E で 0.487±0.151mg/dL、グループ F で 0.717±0.214U/L、Whole Study 20mg BID で 0.649±0.223mg/dL であった（21607-JP_2025-3/Table 8.3.4.1/5）。ビリルビン値の平均変化量の推移を図 2.7.4.3-8 に示す。

図 2.7.4.3-8 血清中又は血漿中のビリルビン（mg/dL）の平均変化量の推移（試験 21607、SAF、日本人集団、グループ D、グループ E、グループ F 及び Whole Study 20mg BID）



BID=Twice daily; CXDX=Cycle X, Day X; SAF=Safety analysis set
Only planned visits with >=10% of participants are shown in this figure.
Source: 21607-JP_2025-3/Figure 8.3.4.1/6

TEAE としての「血中ビリルビン増加」は認められなかった（21607-JP_2025-3/Table 8.3.1.1/2）。

2.7.4.3.2.5 Hy's Law 及び薬剤性肝障害

治験薬の初回投与日から最終投与日の 30 日後まで収集した治験薬投与下の臨床検査値を用いて、潜在的な薬物性肝障害（DILI）を評価した。DILI は以下のとおり定義した〔SAP 第 [redacted] 版 Section 4.5.5（B004255/Section 10.1.9）〕。

- 潜在的な Hy's Law 症例（肝細胞障害性 DILI）の定義は、治験薬投与中に ALT 又は AST が ULN の 3 倍以上となった後、30 日以内に総ビリルビン値が 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した。治験薬投与期間中に治験薬投与後の ALT 又は AST 及びビリルビンの測定値を 1 つ以上有しているすべての被験者を評価に含めた。

- 潜在的な胆汁うっ滞性 DILI 症例の定義は、治験薬投与期間中に治験薬投与後の ALP が ULN の 2 倍以上となってから 30 日以内に総ビリルビン値が ULN の 2 倍以上となった被験者とした。

肝細胞障害性 DILI は、グループ E の 1 例（1.8%）、グループ F の 1 例（1.4%）及び Whole Study 20mg BID の 2 例（0.7%）に認められ、グループ D では認められなかった（表 2.7.4.3-3）。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、BAY 2927088 を溶液 1mL 当たり BAY 2927088 5mg を含有する経口液剤（LSF）として 40mg QD で投与する DE/BF パートの 40mg QD LSF 群の被験者であった（図 2.7.4.3-9）。3 例の経過の要約を以下に示す。全経過については B004255/Section 9 を参照のこと。これらの被験者はビリルビン及び ALT/AST に関する基準を満たしていたものの、Hy's Law の確定症例ではなかった。

- 被験者 [redacted] は、スクリーニング時に 6[redacted]歳の女性被験者であり、高脂血症、糖尿病、高血圧、悪心、嘔吐及び便秘の合併症があった。BAY 2927088 を LSF として 40mg QD（バックフィルパート）で投与を開始する前に、肝転移による臨床検査値異常として、グレード 1 のビリルビン増加、グレード 2 の血中アルカリホスファターゼ増加及びグレード 2 の AST 増加が認められ、白血球増加も認められた。BAY 2927088 の初回投与後、第 8 日に血中ビリルビン増加（グレード 2）、第 15 日に血中ビリルビン増加（グレード 3）及び高トランスアミナーゼ血症（グレード 4）が発現した。臨床検査の結果から、グレード 3 へのビリルビン増加、グレード 3 への ALP 増加、グレード 4 への AST 増加及びグレード 2 への ALT 増加とともに、顕著な白血球増加も認められた。被験者の意思により BAY 2927088 の投与を中止した。血中ビリルビン増加及び高トランスアミナーゼ血症は、治験責任（分担）医師により BAY 2927088 との関連はなく、顕著な肝転移を伴う疾患進行によるものと判断された。

- 被験者 [redacted] は、4[redacted]歳の女性被験者であった。ベースライン時の臨床検査値異常としてグレード 1 の AST 増加及びグレード 1 の ALP 増加が認められたが、BAY 2927088 の投与期間中に回復した。第 323 日（投与開始から約 11 ヵ月後）に、グレード 2 の AST 増加、グレード 2 のビリルビン増加及びグレード 2 の血小板数減少が認められたが、いずれも治験責任（分担）医師により BAY 2927088 と関連なしと判断された。BAY 2927088 の投与を中断した。3 日後の第 326 日に被験者は呼吸不全のため入院した。翌日、転移性肺癌の進行による呼吸不全のため被験者は死亡した。肝機能異常の傾向は胆汁うっ滞を示していた（ビリルビンが ULN の 2 倍を超えたときに ALP が ULN の 6 倍を超え、AST が ULN の 3 倍超、ALT が ULN の 1 倍を超えていた）。

- 被験者 [redacted] は、スクリーニング時に 3[redacted]歳の女性被験者であった（グループ F）。20[redacted]年[redacted]月から 20[redacted]年[redacted]月にグレード 3 の ALT 増加及び AST 増加が認められたが、20[redacted]年[redacted]月に回復した。20[redacted]年[redacted]月の投与終了時来院の際、グレード 3 のビリルビン増加が認められた。しかし、ビリルビン増加と同時期に ALT 及び AST 増加が認められなかったため、本被験者は潜在的な Hy's Law 症例とは認定されない。

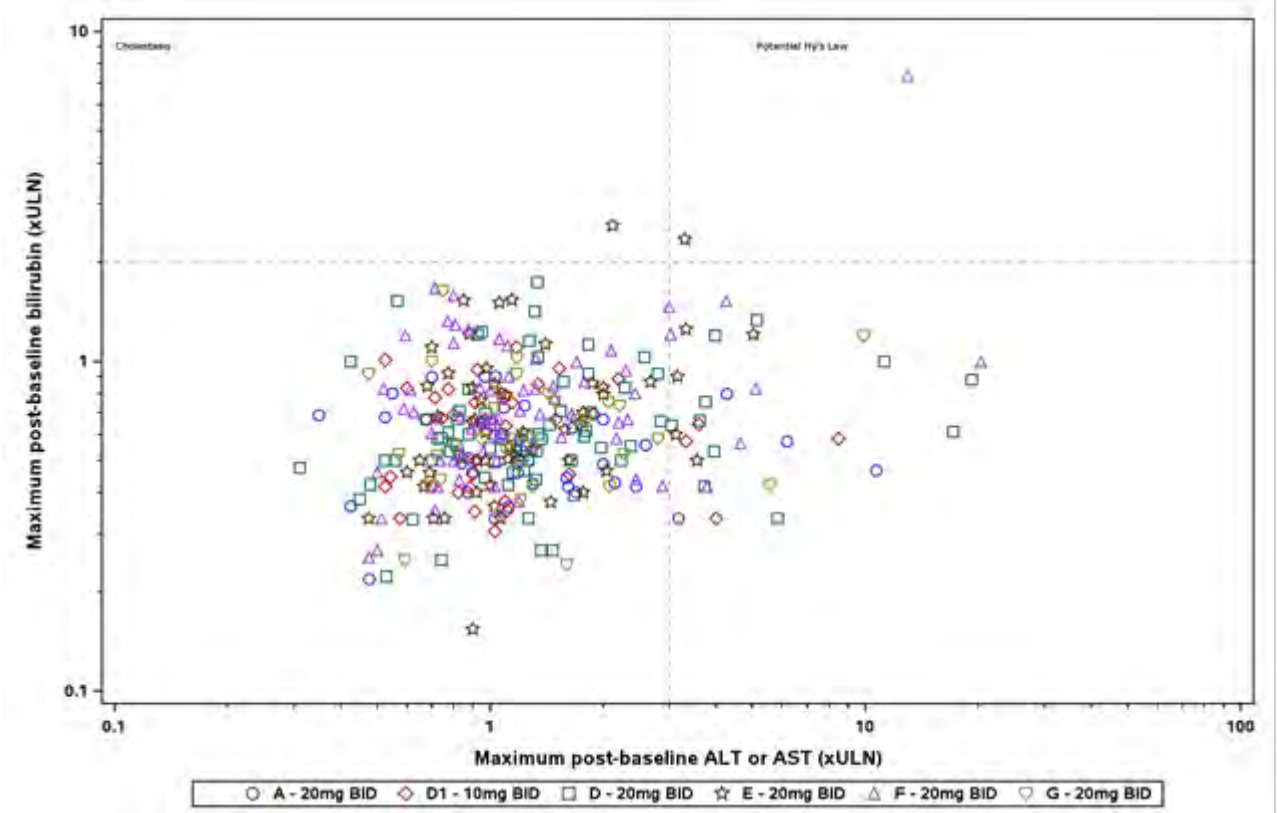
Hy's Law の基準を満たす可能性のある被験者の一覧は B004255/Listing 10.2.8.1/8 を参照のこと。

表 2.7.4.3-3　潜在的な肝細胞障害性 DILI 及び胆汁うっ滞性 DILI（試験 21607、SAF）

	Quadrant number (%) of participants	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%)
Hepatocellular	Potential Hy's Law (right upper): total bilirubin ≥ 2 x ULN and AST or ALT ≥ 3 x ULN	0	1 (1.8%)	1 (1.4%)	2 (0.7%)	3 (0.8%)
	Cholestasis (left upper): total bilirubin ≥ 2 x ULN and AST or ALT < 3 x ULN	0	1 (1.8%)	0	1 (0.3%)	2 (0.5%)
	Temple's Corollary (right lower): total bilirubin < 2 x ULN and AST or ALT ≥ 3 x ULN	11 (13.6%)	5 (9.1%)	7 (9.6%)	29 (10.1%)	36 (9.6%)
Cholestatic	Right upper: total bilirubin ≥ 2 x ULN and ALP ≥ 2 x ULN	0	2 (3.6%)	0	2 (0.7%)	3 (0.8%)
	Left upper: total bilirubin ≥ 2 x ULN and ALP < 2 x ULN	0	0	1 (1.4%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)
	Right lower: total bilirubin < 2 x ULN and ALP ≥ 2 x ULN	15 (18.5%)	11 (20.0%)	14 (19.2%)	51 (17.8%)	62 (16.5%)

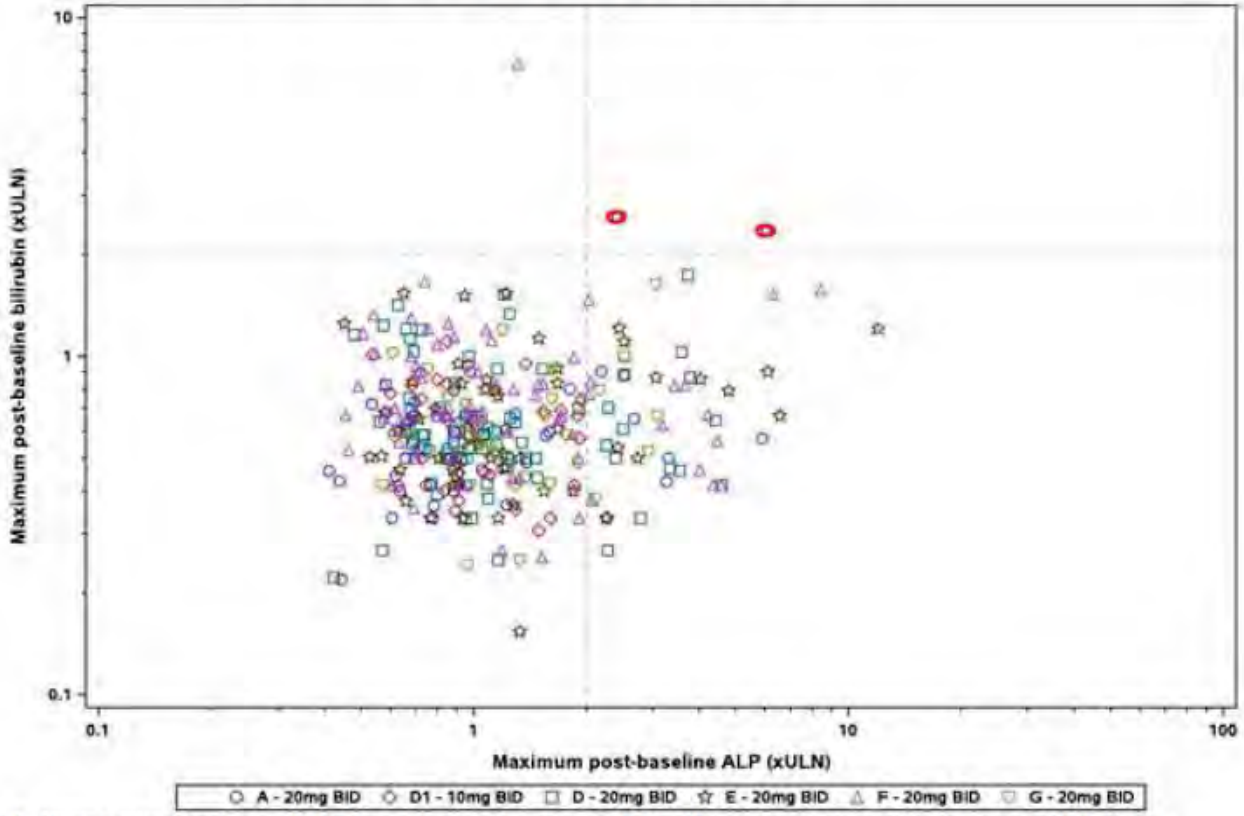
ALT=Alanine aminotransferase; ALP=Alkaline phosphatase; AST=Aspartate aminotransferase; BID=Twice daily; N=Total number of participants; SAF=Safety analysis set; ULN=Upper limit of normal
Source: B004255/Table 8.3.4.3/6

図 2.7.4.3-9　肝細胞障害型薬物性肝障害のスクリーニングプロット
（試験 21607、SAF、DE/BF 及び用量拡大/投与拡張パート）



ALT=Alanine aminotransferase; AST=Aspartate aminotransferase; ALP=Alkaline phosphatase; BID=Twice daily; LSF=Liquid service formulation; QD=Once daily; SAF=Safety analysis set; TAB=Tablet; ULN=Upper limit of normal
Each data point represents a participant in the treatment-emergent period.
A potential Hy's law case was defined as having any post baseline total bilirubin equal to or exceeding 2 x ULN within 30 days after a post baseline ALT or AST equal to or exceeding 3 x ULN, and concurrent ALP <2 x ULN in treatment-emergent period.
All participants with at least one post baseline ALT or AST and bilirubin in treatment-emergent period are included.
Source: B004255/Figure 8.3.4.3/1

図 2.7.4.3-10 胆汁うっ滞性薬物性肝障害のスクリーニングプロット（試験 21607、SAF、DE/BF 及び用量拡大/投与拡張パート）



ALT=Alanine aminotransferase; AST=Aspartate aminotransferase; ALP=Alkaline phosphatase; BID=Twice daily; SAF=Safety analysis set; ULN=upper limit of normal
Each data point represents a participant in the treatment-emergent period.
A potential cholestatic drug-induced liver injury case (red circle) was defined as having a maximum post baseline total bilirubin equal to or exceeding 2 x ULN within 30 days after post baseline ALP became equal to or exceeding 2 x ULN in treatment-emergent period.
Source: B004255/Figure 8.3.4.3/2

日本人集団

潜在的な DILI はいずれのグループでも認められなかった（21607-JP_20[redacted]/Table 8.3.4.3/6 及び Figure 8.3.4.3/1）。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

参照項目：2.7.6.7
5.3.5.2.5 B004255

2.7.4.4.1 バイタルサイン

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、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（B004255/Section 5.2.5.1）。

日本人集団

試験 21607 の日本人では、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、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。

2.7.4.4.2 心電図

Whole Study SAF での ECG の平均変化は小さく、臨床的に意味のある所見は認められなかった（B004255/Table 8.3.5.2/1～8.3.5.2/7）。治験実施計画書改訂 ■ 第 ■.■ 版 Section 1.2（B003047/Section 10.1.1）の治験スケジュールに規定されているとおり、1 回又は 3 回分の 12 誘導 ECG の結果を入手した。いずれの安全性解析対象集団でも「心臓障害」の発現は比較的稀であった（2.7.4.4.3）。

来院別の各 ECG パラメーターのベースラインからの変化を B004255/Table 8.3.5.2/1～8.3.5.2/13 に要約した。Whole Study SAF について、1 回の来院時に所定の 3 時点で測定した治験責任（分担）医師の判定に基づく QTcF の平均値を B004255/Table 8.3.5.2/12 に示した。中央判定による QTcF の結果は、治験責任（分担）医師による判定結果と同様であった（B004255/Table 8.3.5.2/19 及び Table 8.3.5.2/21）。

濃度-QTc 解析を実施し、結果を別途報告した（濃度-QTc 解析を含む心機能の安全性リスク評価、5.3.3.5.3/B003828）。

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、BAY 2927088 の治療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。要約は 2.7.4.2.1.5.2.6 を参照のこと。

日本人集団

日本人の Whole Study SAF での ECG の平均変化は小さく、臨床的に意味のある所見は認められなかった（21607-JP_2025-3/Table 8.3.5.2/1～8.3.5.2/7）。中央判定による QTcF の結果は、治験責任（分担）医師による判定結果と同様であった（21607-JP_2025-3/Table 8.3.5.2/5 及び Table 8.3.5.1/12）。

2.7.4.4.3 心エコー

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（B004255/Table 8.3.5.3/1 及び Table 8.3.5.3/2）。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 で同程度であった（B004255/Table 8.3.5.3/1）。Whole Study SAF では、ベースライン時及び試験期間をとおして心機能の判定は大部分が「正常又は正常変異」であったが、一部の被験者では「臨床的に重要ではない異常」であり、「臨床的に重要な異常」と判定された被験者はほとんどいなかった（B004255/Table 8.3.5.3/2）。心毒性については 2.7.4.2.1.5.2.6 を参照のこと。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

参照項目：2.7.6.6
5.3.5.2.1 B003047

2.7.4.5.1 内因性要因

試験 21607 の母集団薬物動態解析の結果を 2.7.2.2.3.1 に、曝露－反応解析の結果を 2.7.2.2.3.2 に示す。特別な患者集団については 2.7.2.3.1.8 を参照のこと。

年齢

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 65 歳未満よりも 65 歳以上で高い傾向が認められた（表 2.7.4.2-46）。

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（$AUC_{24h,ss}$）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、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程度であった。

18 歳未満の小児及び青年を対象とした安全性及び有効性の試験は実施していない。

性別

部分集団解析の結果、投与中断/延期に至った TEAE の発現割合は男性より女性で高かった（表 2.7.4.2-47）。

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は男性被験者と女性被験者で同程度であった。

人種/地域

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。

試験 21607 の被験者の大多数が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群ではアジア人及び白人で同程度であったが、最も曝露量の低い四分位群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で同様であった。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く、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

体重が 54kg 超、61.3～70kg 又は 70kg 超の被験者では、54kg 以下の被験者と比べて曝露量は少なかったが、曝露比は生物学的同等性の許容域である 0.80～1.25 の範囲内であった。全グレードの下痢の発現割合は体重の四分位群間で同程度であった。

腎機能障害

軽度（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、正常な腎機能（eGFR：90mL/min 以上）を有する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 の薬物動態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。

尿中排泄はごくわずかであり、主な排泄経路は糞便であるため（2.7.2.3.1.4）、腎機能障害は BAY 2927088 の PK に影響を及ぼさないと推測される。腎機能障害患者での用量調節は不要と考えられる。

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）は、BAY 2927088 の曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。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（総ビリルビンが 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 の薬物動態試験は実施していない。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と正常な肝機能を有する被験者で同程度であった。

2.7.4.5.2 外因性要因

元喫煙者と非喫煙者との間で BAY 2927088 の曝露量の統計学的な有意差は認められなかった（表 2.7.2.3-9）。全グレードの下痢の発現割合は元喫煙者と非喫煙者との間で同程度であった（2.7.2.3.1.8.7）。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

In vivo 及び臨床的に重要な *in vitro* DDI 試験の結果を以下に示す。*In vivo* DDI 試験のより詳細な情報については、2.7.2.2.1.2 及び 2.7.2.3.1.9.2 を参照のこと。*In vitro* DDI 試験のより詳細な情報については 2.6.4.7 及び 2.6.5.15 を参照のこと。

2.7.4.5.3.1 BAY 2927088 が他の薬剤に及ぼす影響

P-gp 基質

試験 22252 の結果から、BAY 2927088 は P-gp 阻害薬であり（ダビガトランの AUC を 40%増加させた）、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があることが示された。したがって、BAY 2927088 と治療域が狭い P-gp 基質（ジゴキシンを含むが、これに限定されない）を併用投与する場合、これらの薬剤の製品情報に記載のある関連する推奨事項に従うべきである。

BCRP 基質

試験 22252 の結果から、BAY 2927088 は BCRP の阻害薬であり（ロスバスタチンの AUC を 25%増加させた）、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があることが示された。したがって、BAY 2927088 と 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。

CYP3A4 基質

試験 22251 の結果から、BAY 2927088 は弱い CYP3A4 阻害剤であり、CYP3A4 基質との併用によってこれらの薬剤の血漿中濃度を上昇させる可能性があることが示された。BAY 2927088 と治療域が狭い 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、タクロリムスを含むが、これらに限定されない）を併用する場合には、それらの製品情報の推奨事項に従うべきである。

CYP1A1 基質

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* 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。この結果は、BAY 2927088 の併用投与により CYP1A1 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 CYP1A1 基質（リオシグアト、グラニセトロン等）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。

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* 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。この所見の臨床的意義は不明である。

MATE1/MATE2K 基質

BAY 2927088 が多剤排出トランスポーター（MATE）1 又は MATE2K 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* では、BAY 2927088 は臨床用量での血漿中濃度で MATE1 及び MATE2K を阻害することが示されている。この結果は、BAY 2927088 の併用投与が、MATE1 及び MATE2-K 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。したがって、BAY 2927088 と MATE1/MATE2K 基質（メトホルミン、シスプラチンを含むが、これらに限定されない）を併用する場合、それらの製品情報の推奨事項に従うべきである。

2.7.4.5.3.2 他の薬剤が BAY 2927088 に及ぼす影響

CYP3A4 阻害薬

強い CYP3A4（及び P-gp）阻害薬であるイトラコナゾールとの併用投与により、BAY 2927088 の曝露量の著しい増加が認められた（試験 22250、Arm 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（2.7.2.3.1.9.2.1）。併用が避けられない場合、BAY 2927088 の 1 日投与量を 50%減量すべきである。1 日用量が 10mg（10mg 錠 QD）の患者では、強い CYP3A4 阻害薬の投与が終了するまで、BAY 2927088 の投与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。

中程度の CYP3A4 阻害薬の併用が BAY 2927088 の曝露量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。

母集団薬物動態解析の結果、弱い CYP3A4（及び P-gp）阻害薬の併用は BAY 2927088 の曝露量に影響を及ぼさないことが示された。これらのデータは、弱い CYP3A4 阻害薬との併用において、臨床的に意味のある薬物相互作用がないことを示している。

P-gp 及び BCRP 阻害薬

In vitro で BAY 2927088 は P-gp 及び BCRP の基質である（2.7.2.3.1.1）。

BAY 2927088 の高い透過性及び未変化体の排泄が限定的であったことを考慮すると、P-gp 阻害薬又は BCRP 阻害薬との臨床的に意味のある相互作用は予想されない（2.7.2.3.1.4）。

CYP3A4 誘導薬

強い CYP3A4（及び P-gp）誘導薬であるカルバマゼピンの反復投与と BAY 2927088 の併用投与により、BAY 2927088 の曝露量が減少した（試験 22250、Arm 2）。母集団薬物動態解析により、BAY 2927088 と中程度の CYP3A4（及び/又は P-gp）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 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、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 誘導作用がない薬剤、又は CYP3A4 誘導作用が弱い別の併用薬の使用を検討すべきである。

母集団薬物動態解析に基づくと、中程度の CYP3A4（及び P-gp）誘導薬の併用による影響は認められなかった。中程度の CYP3A4 誘導薬と BAY 2927088 を併用するとき、用量調節は不要である。

弱い CYP3A4 誘導薬の使用に関する利用可能なデータは非常に限られているため、BAY 2927088 の曝露量に及ぼす影響を評価することはできなかった。臨床データでは、中程度の CYP3A4 誘導薬を併用した被験者の BAY 2927088 の曝露量は誘導薬を併用しない被験者と同程度であったため、弱い CYP3A4 誘導薬の併用による BAY 2927088 の曝露量、安全性及び有効性に対する臨床的に意味のある影響はないと予想される。弱い CYP3A4 誘導薬と BAY 2927088 を併用するとき、BAY 2927088 の用量調節は不要である。

エソメプラゾール（制酸薬）

BAY 2927088 は親油性化合物であり、その溶解度は pH に強く依存している。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。溶解度は pH 依存性であるものの、プロトンポンプ阻害薬であるエソメプラゾールは、BAY 2927088 20mg 投与後の曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった（2.7.1.1.3.1、2.7.1.2.2）。

これらの結果から、BAY 2927088 と制酸薬（例：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）との併用は可能であると考えられる。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

2.7.4.5.4.1 妊娠時の使用

妊婦に対する BAY 2927088 の使用に関するデータは得られていない。

入手可能な非臨床試験の結果からは、生殖毒性に関する十分な情報は得られなかった（2.6.6.6）。

HER2/EGFR シグナル伝達が阻害されることによっ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[4)]。

作用機序と非臨床試験の結果に基づくと、妊娠中の BAY 2927088 の投与は胎児に害を及ぼす可能性がある（2.6.6.9）。

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 の使用は避けるべきである。

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べきである。

2.7.4.5.4.2 授乳時の使用

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べきである。

2.7.4.5.5 過量投与

臨床試験で検討した BAY 2927088 の最高用量は 40mg BID（1 日用量 80mg）であった。当該用量での用量制限毒性は口内炎、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薬はない。

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。

2.7.4.5.6 薬物乱用

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。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

投与終了後の離脱症状については評価しなかった。

2.7.4.5.8 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

臨床試験の結果から、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。

2.7.4.6 市販後データ

該当なし。BAY 2927088 が承認されている国はない。

2.7.4.7　付録

該当なし。

参考文献一覧

1) Shah RR et al., Drug Saf 2019:42:181-198

2) ENHERTU® Prescribing Information. FDA 2025.

3) Copeland-Halperin RS et al., Curr Opin Cardiol 2019:34:451-458

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

2.7.5　参考文献

2.7 臨床概要における参考文献の掲載先を以下に示す。

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法；「参考文献一覧」の項

2.7.2 臨床薬理試験；「参考文献一覧」の項

2.7.3 臨床的有効性；「参考文献一覧」の項

2.7.4 臨床的安全性；「参考文献一覧」の項

2.7.6.1 【国外試験】健康男性被験者を対象としたマスバランス及び絶対的バイオアベイラビリティ試験：試験 22249（報告書番号 B003319 及び B004011）

参照項目：5.3.1.1.1 B003319
5.3.1.1.2 B004011

2.7.6.1.1 試験計画の概要

試験の標題：
健康男性被験者を対象とした BAY 2927088 の薬物動態、代謝、マスバランス及び絶対的バイオアベイラビリティを評価する、単施設、2 パート、非盲検試験

実施医療機関：1 施設（オランダ）

試験期間：
最初の被験者の組入れ日：2024 年 1 月 25 日
最後の被験者の完了日： 2024 年 5 月 8 日

開発のフェーズ：第 I 相

目的：

<u>主要目的</u>

パート 1

- BAY 2927088 フィルムコーティング錠 40mg を経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティを[^{14}C]-BAY 2927088 のマイクロドーズ（15μg、1μCi）を静脈内投与したときと比較し評価する。
- BAY 2927088 を単回経口投与及び静脈内投与したときの薬物動態（PK）を評価する。

パート 2

- 経口液剤として[^{14}C]-BAY 2927088 40mg を単回投与したときのマスバランス及び総放射能の排泄経路を評価する。
- 血漿中及び血液中の放射能濃度を評価する。
- BAY 2927088 の血漿中濃度を評価する。

<u>副次目的</u>

パート 1 及び 2

- 健康男性被験者での BAY 2927088 の安全性及び忍容性を評価する。

試験方法：
本試験は、単施設、2 パート、非盲検試験である。被験者は第－1 日～第 15 日（退院基準を満たした場合）にわたって施設に入院した。試験期間は約 8 週間（被験者の総放射能の回収状況に応じて異なる）であった。

パート 1

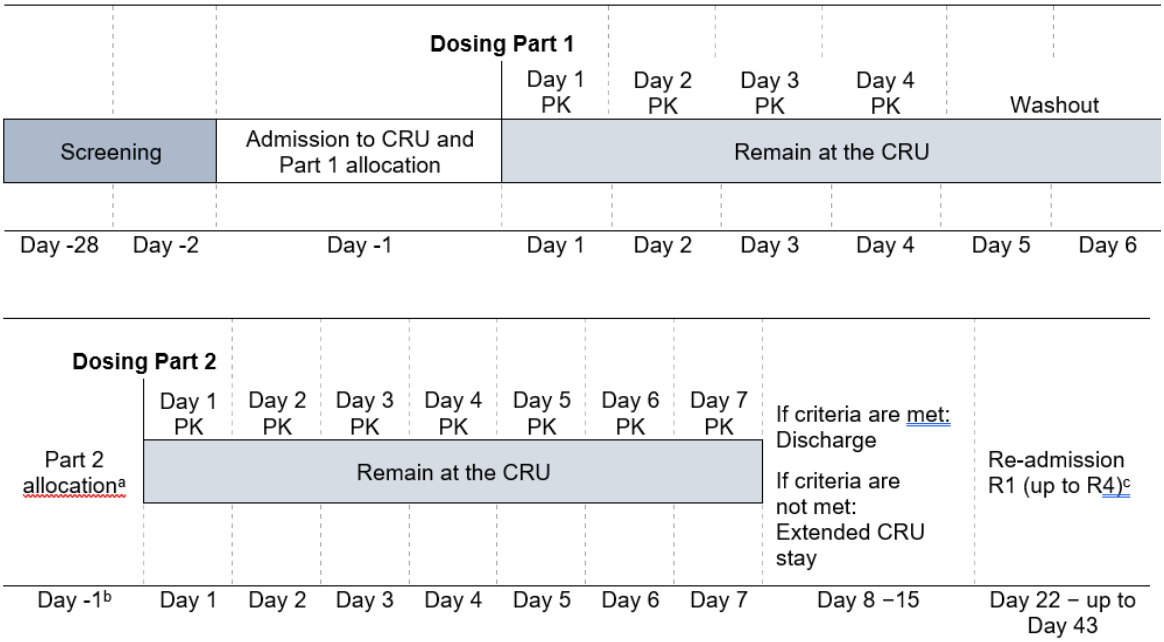
被験者は治験薬の初回投与前 28 日以内にスクリーニングを受け、治験薬投与の前日に入院した。第 1 日の朝に BAY 2927088 40mg を単回経口投与し、その 1 時間 45 分後に[^{14}C]-BAY 2927088 のマイクロドーズを静脈内投与した。通常の採血及び PK 評価用の採血を第 4 日まで行った。第 5 日及び第 6 日のウォッシュアウト期間をとおして入院し、パート 2 に移行した。

パート 2

パート 2 の第 1 日の朝に[^{14}C]-BAY 2927088 40mg を単回経口投与した。その後、退院するまで PK 評価用に血液、尿、糞便及び吐物（該当する場合）検体を採取した。第 7 日に総放射能の排泄量を評価し、規定の退院基準を満たした被験者については退院が許可された。被験者が規定の退院基準を満たさない場合、入院期間を最長で第 15 日まで延長した。第 15 日に退院基準を満たさない場合

は一旦退院し、その後、総放射能が規定の回収基準に達するまで 7 日間隔で最大 4 回まで再入院することとした。

安全性評価のため、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図及び理学的検査の結果をモニタリングし、治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）を記録した。



CRU = 試験実施施設、PK = 薬物動態、R = 再入院

a. パート 1 の被験者をパート 2 で入れ替える必要がある場合、被験者は施設への入院前にスクリーニングを受け、スクリーニング後、直接パート 2 に組み入れた。

b. パート 2 の第－1 日はパート 1 の第 7 日に相当する。

c. 退院基準を満たさない場合は再入院とした。4 回目の再入院後は、退院基準を満たさない場合も退院することとした。

被験薬：

パート 1

- BAY 2927088 10mg 錠（フィルムコーティング錠）
- [^{14}C]-BAY 2927088 10 μg/mL（注射剤）

パート 2

- [^{14}C]-BAY 2927088 5mg/mL（経口液剤）

用法・用量：

パート 1

- 経口投与：第 1 日の朝、軽食摂取の 30 分後に BAY 2927088 40mg を単回経口投与した。
  静脈内投与：第 1 日の BAY 2927088 40mg の経口投与から 2 時間後までに[^{14}C]-BAY 2927088 15 μg を 15 分かけて静脈内投与した。

パート 2

軽食摂取の約 30 分後に、[^{14}C]-BAY 2927088 40mg の液剤を単回経口投与した。

投与期間：

試験期間は約 8 週間（スクリーニングを含む）であり、投与期（パート 1 及びパート 2）は被験者あたり 15 日間〔パート 1：第 1～6 日（うち、ウォッシュアウト期間が 2 日間）、パート 2：第 1～7 日（第 7 日に退院基準を満たした場合）〕であった。

選択・除外基準：

18～55 歳の健康な男性で、BMI が 18～30kg/m^2 かつ体重が 50kg 以上の者を適格とした。

薬物動態の評価項目：

パート 1

- 絶対的バイオアベイラビリティ（F）
  経口投与後の F（%）を BAY 2927088 経口投与時の AUC/D と[^{14}C]-BAY 2927088 静脈内投与時の AUC/D の比で示した
- BAY 2927088 及び[^{14}C]-BAY 2927088 の AUC、AUC/D、C_{max}、C_{max} 及び C_{max}/D

パート 2

- BAY 2927088 及びその代謝物の尿中排泄率（%$A_{E,ur}$）、糞中排泄率（%$A_{E,fec}$）及び吐物中排泄率（%$A_{E,vom}$、該当する場合）
  尿、糞便及び吐物中に排泄された放射能量を算出し、総放射能のマスバランスを評価した。
- 血漿中及び血液中放射能の AUC 及び C_{max}〔AUC(t_{last}-∞)の平均値が AUC の 20%を超える場合、主要なパラメータとして AUC(0-t_{last})を用いることとした〕
- 血漿中 BAY 2927088 の AUC 及び C_{max}〔AUC(t_{last}-∞)の平均値が AUC の 20%を超える場合、主要なパラメータとして AUC(0-t_{last})を用いることとした〕

安全性の評価項目：

TEAE 及びその重症度、臨床検査値、バイタルサイン、心電図

被験者数：

目標被験者数

8 例（パート 1 に組み入れた被験者をパート 2 にも組み入れることとした）

設定根拠

本試験では統計学的な被験者数の設定は行わなかった。FDA ガイダンスに従い、マスバランス試験には治験実施計画書に規定した試験手順を完了した評価可能被験者を少なくとも 6 例組み入れることとした。

解析方法：

解析対象集団

薬物動態解析対象集団 1（PKS1）：BAY 2927088 40mg の経口投与及び[^{14}C]-BAY 2927088 のマイクロドーズの静脈内投与を受け、PK の評価に影響を及ぼす所見がないすべての被験者とした。

薬物動態解析対象集団 2（PKS2）：[^{14}C]-BAY 2927088 40mg の経口投与を受け、PK の評価に影響を及ぼす所見がないすべての被験者とした。

安全性解析対象集団（SAF）：治験薬を投与したすべての被験者とした。

薬物動態の解析

本試験では、パート 1 及びパート 2 をとおして 2 つの主要な評価項目を検討した。

パート 1

解析には PKS1 を用いた。絶対的バイオアベイラビリティは、経口投与後の F（%）を BAY 2927088 経口投与時の AUC/D と[^{14}C]-BAY 2927088 静脈内投与時の AUC/D の比で示すこととした。
BAY 2927088 及び[^{14}C]-BAY 2927088 の AUC、AUC/D、C_{max} 及び C_{max}/D について、投与方法ごとに以下の要約統計量〔幾何平均値、幾何標準偏差（SD、元のスケールに逆対数変換した SD）、幾何変動係数（幾何 CV%）、算術平均値、SD、CV%、最小値、中央値、最大値及び例数〕を算出した。

パート 2

解析には PKS2 を用いた。総放射能のマスバランスを評価するため、尿中、糞中及び吐物中（該当する場合）並びに尿中＋糞中＋吐物中全体への総放射能の排泄率（%）及び累積排泄率（%）の要約統計量（算術）を算出した。血漿中及び血液中放射能の AUC 及び C_{max} 並びに血漿中 BAY 2927088 の AUC 及び C_{max} について、以下の要約統計量〔幾何平均値、幾何標準偏差（SD、元のスケールに逆対数変換した SD）、幾何変動係数（幾何 CV%）、算術平均値、SD、CV%、最小値、中央値、最大値及び例数〕を算出した。

安全性の解析

本試験の副次評価項目は、TEAE を発現した被験者数及びその重症度とした。TEAE は、治験薬投与開始後から最終投与後 15 日までに発現又は悪化したすべての事象と定義した。安全性の解析には SAF を用いた。TEAE は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver 27.0 を用いてコーディングし、器官別大分類及び基本語で分類し、集計表で示した。

2.7.6.1.2 成績

2.7.6.1.2.1 試験対象集団

2.7.6.1.2.1.1 被験者の内訳

合計 23 例が組み入れられた。スクリーニングの結果、8 例が適格となり、治験薬を投与された。8 例全例がパート 1 及びパート 2 を完了した。

2.7.6.1.2.1.2 解析対象集団

治験薬を投与された 8 例全例を SAF、PKS1 及び PKS2 に採用した。

2.7.6.1.2.1.3 人口統計学的及びベースラインの特性

SAF での人口統計学的特性を表 2.7.6.1-1 に示す。

選択基準で設定したとおり、本試験には男性のみを組み入れた。年齢の範囲は 26.0～44.0 歳、BMI の範囲は 22.2～25.8kg/m^2 であった。

表 2.7.6.1-1 人口統計学的特性（SAF）

	Total N=8 (100%)
Sex	
Male	8 (100.0%)
Race	
White	8 (100.0%)
Ethnicity	
Not Hispanic or Latino	8 (100.0%)
Age (years)	
Mean (SD)	34.38 (6.93)
Median	35.00
Min, Max	26.0, 44.0
Height (cm)	
Mean (SD)	181.88 (10.01)
Median	181.50
Min, Max	165.0, 193.0
Weight (kg)	
Mean (SD)	78.34 (5.46)
Median	80.00
Min, Max	70.2, 84.1
BMI (kg/m^2)	
Mean (SD)	23.74 (1.40)
Median	23.10
Min, Max	22.2, 25.8

Source: B003319/Table 8.1 / 12

2.7.6.1.2.2 薬物動態の結果

パート 1

本試験に組み入れた 8 例全例において、[^{14}C]-BAY 2927088 マイクロドーズの静脈内投与時と比較した BAY 2927088 40mg 経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティを評価可能なデータが得られた。

軽食摂取から 30 分後に BAY 2927088 40mg を単回経口投与し、その 1 時間 45 分後（C_{max} が想定される時点）に[^{14}C]-BAY 2927088 15μg を 15 分かけて静脈内投与し、絶対的バイオアベイラビリティを算出した。

ANOVA における血漿中 BAY 2927088 の絶対的バイオアベイラビリティを表 2.7.6.1-2 に示す。

軽食摂取から 30 分後に BAY 2927088 40mg を単回経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは 140%〔幾何平均比：1.4016（90%CI：1.2113～1.6218）〕であった。被験者ごとの絶対的バイオアベイラビリティの最小値は 97.7、最大値は 198%であり、被験者間のばらつきは大きかった。

C_{max}/D(BAY 2927088／[^{14}C]-BAY 2927088)の幾何平均値比は 0.7152（90%CI：0.5581～0.9166）であった。

表 2.7.6.1-2 血漿中 BAY 2927088 の絶対的バイオアベイラビリティ（PKS1、ANOVA）

Parameter	Geometric CV (%)	Estimated ratio (Geometric LS-Mean)	2-sided 90% CI
AUC/D	15.5	1.4016	[1.2113; 1.6218]
C_{max}/D	26.6	0.7152	[0.5581; 0.9166]

Source: B004011/Table 8.4 / 27 and Table 8.4 / 28

BAY 2927088 40mg を経口投与したとき及び[^{14}C]-BAY 2927088 15μg を静脈内投与したときの血漿中 BAY 2927088 及び[^{14}C]-BAY 2927088 の PK パラメータを表 2.7.6.1-3 に示す。BAY 2927088 を経口投与したとき及び [^{14}C]-BAY 2927088 を静脈内投与したときの血漿中濃度の推移を図 2.7.6.1-1 に示す。

BAY 2927088 40mg を経口投与したとき及び[^{14}C]-BAY 2927088 15μg を静脈内投与したときの AUC/D（幾何平均値）は、それぞれ 0.151h/L 及び 0.108h/L であった。C_{max}/D（幾何平均値）は、それぞれ 0.0264/L 及び 0.0370/L であった。BAY 2927088 40mg を経口投与したときの t_{max} の中央値は 1.0 時間であった。[^{14}C]-BAY 2927088 15μg を静脈内投与したときの t_{max} は、投与開始から 15 分後すなわち、投与終了時であった（B004011/Table 8.4/21, Table 8.4/22）。

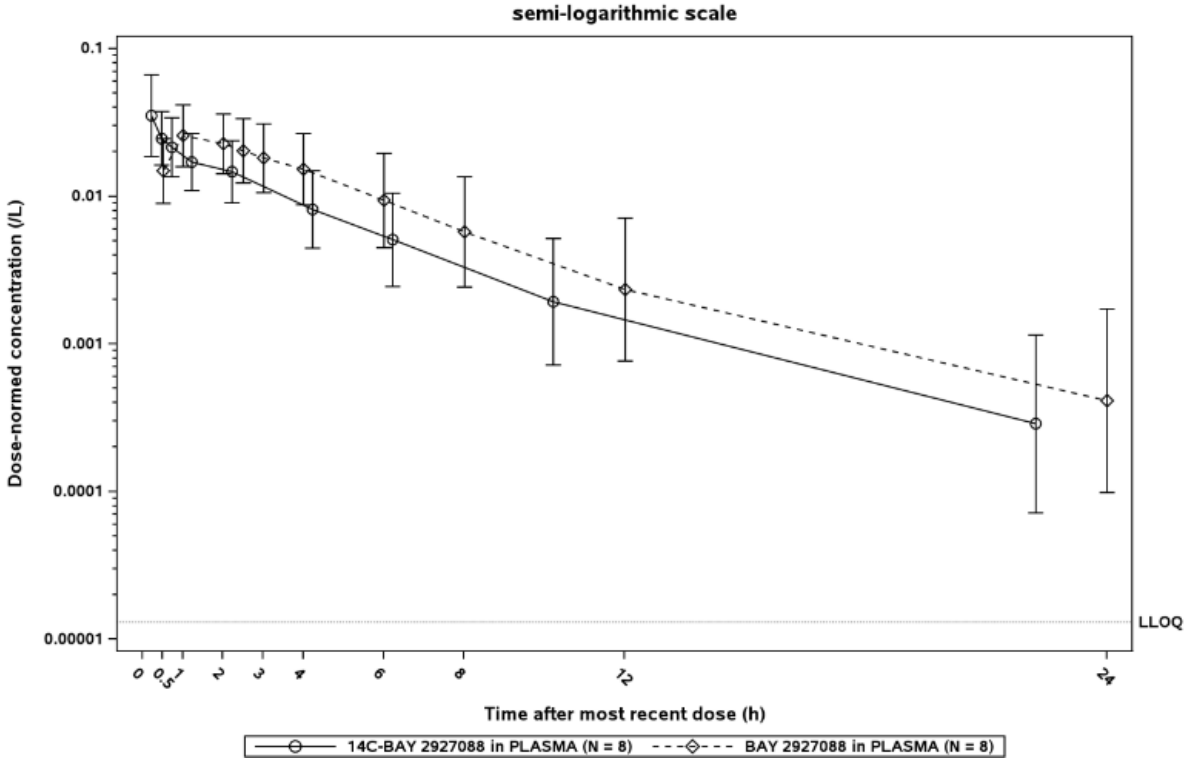
BAY 2927088 を経口投与したときの CL/F 及び VZ/F の幾何平均値（それぞれ 6.61L/h 及び 44.4L）は、BAY 2927088 を静脈内投与したとき（それぞれ 9.27L/h 及び 54.4L）と比較して低かった。$t_{1/2}$ は同様（経口投与：4.66 時間、静脈内投与：4.07 時間）であった（B004011/Table 8.4/21, Table 8.4/22）。

表 2.7.6.1-3 BAY 2927088 40mg を経口投与したとき及び[^{14}C]-BAY 2927088 15μg を静脈内投与したときの血漿中の BAY 2927088 及び[^{14}C]-BAY 2927088 の PK パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV（%）（範囲）〕（PKS1）

Parameter	Unit	BAY 2927088 after oral dose	Parameter	Unit	[14C]-BAY 2927088 after IV dose
AUC	μg·h/L	6050 / 76.9 (2260-18800)	AUC	μgEq·h/L	1.62 / 69.9 (0.868-5.22)
AUC/D	h/L	0.151 / 76.9 (0.0565-0.470)	AUC/D	h/L	0.108 / 69.9 (0.0578-0.348)
C_{max}	μg/L	1060 / 52.7 (517-2780)	C_{max}	μgEq/L	0.555 / 57.8 (0.266-1.31)
C_{max}/D	1/L	0.0264 / 52.7 (0.0129-0.0695)	C_{max}/D	1/L	0.0370 / 57.8 (0.0177-0.0872)

Note: Displayed values are based on 3 significant digits
Source: B004011/Table 8.4 / 21 and Table 8.4 / 22

図 2.7.6.1-1 BAY 2927088 を経口投与したとき及び [14C]-BAY 2927088 を静脈内投与したときの用量補正した BAY 2927088 及び [14C]-BAY 2927088 の血漿中濃度（幾何平均値及び標準偏差）（PKS1）



Note: Dose normalized concentration PK was calculated using each original observed concentration divided by dose before i.e. 40,000 µg BAY 2927088 and 15 µg for [14C]-BAY 2927088. Only an extract of the sampling interval from 0 to 24 h post-dosed is presented.
LLOQ = lower limit of quantification, in semilogarithmic scale, only the lowest calculated LLOQ of 0.0125·10-3/L is depicted.
SD = standard deviation
Source: B004011/Figure 8.4 / 8

[14C]-BAY 2927088 15μg のマイクロドーズを単回静脈内投与後、平均して 3 日以内に投与量の 45.4%（算術平均値）が糞中に、投与量の 6.1%（算術平均値）が尿中に排泄され、投与放射能の約 50%が尿又は糞中から回収された（B004011/Table 8.4/42, Table 8.4/43）。

<u>パート 2</u>

本試験に組み入れた 8 例においてマスバランスを評価可能なデータが得られた。

[14C]-BAY 2927088 40mg を単回経口投与したときの血漿中 BAY 2927088 の t_{max} の中央値は 2.5 時間（範囲：1.00～4.00）であった（B003319/Table 8.4/8）。

[14C]-BAY 2927088 40mg を単回経口投与したときの血漿中 BAY 2927088 の PK パラメータを表 2.7.6.1-4、血漿中及び血液中放射能の PK パラメータを表 2.7.6.1-5 に示す。[14C]-BAY 2927088 40mg を単回経口投与したときの BAY 2927088 及び放射能の血漿中濃度の推移を図 2.7.6.1-2、血漿中及び血液中放射能濃度の推移を図 2.7.6.1-3 に示す。

血漿中未変化体（BAY 2927088）の AUC 及び C_{max} の幾何平均値は、血漿中放射能の AUC 及び C_{max} のそれぞれ約 39%及び約 64%であった。血漿中 BAY 292708 の $t_{1/2}$ の幾何平均値は 6.14 時間であ

り、血漿中放射能の $t_{1/2}$ の幾何平均値（11.6 時間）よりも短かった。血漿中未変化体（BAY 2927088）の C_{max} 及び AUC が血漿中放射能の C_{max} 及び AUC よりも低いことに加えて、血漿中未変化体（BAY 2927088）の $t_{1/2}$ も血漿中放射能の $t_{1/2}$ よりも短いことから、代謝物が血漿中に存在していることが示された。

放射能の血液/血漿中濃度比の幾何平均値は 0.777（投与の 0.5 時間後）～0.598（投与の 24 時間後）であり、投与後 4 時間に血漿中放射能濃度が C_{max} に到達したあとは安定して推移した。

放射能の血液/血漿中濃度比は、AUC の幾何平均値に基づくと 0.607、$AUC(0-t_{last})$ の幾何平均値に基づくと 0.583、さらに C_{max} の幾何平均値に基づくと 0.667 であった。この結果より、BAY 2927088 及びその代謝物は主に血漿中に分布し、血球への分布はわずかであることが示された。

表 2.7.6.1-4 [^{14}C]-BAY 2927088 40mg を単回経口投与したときの血漿中 BAY 2927088 の PK パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS2）

Parameter	Unit	n	Geometric mean	Geometric CV%	Range
Main PK parameters – Primary endpoints					
AUC	µg·h/L	8	3430	82.0	1410-12500
C_{max}	µg/L	8	398	46.6	253-938

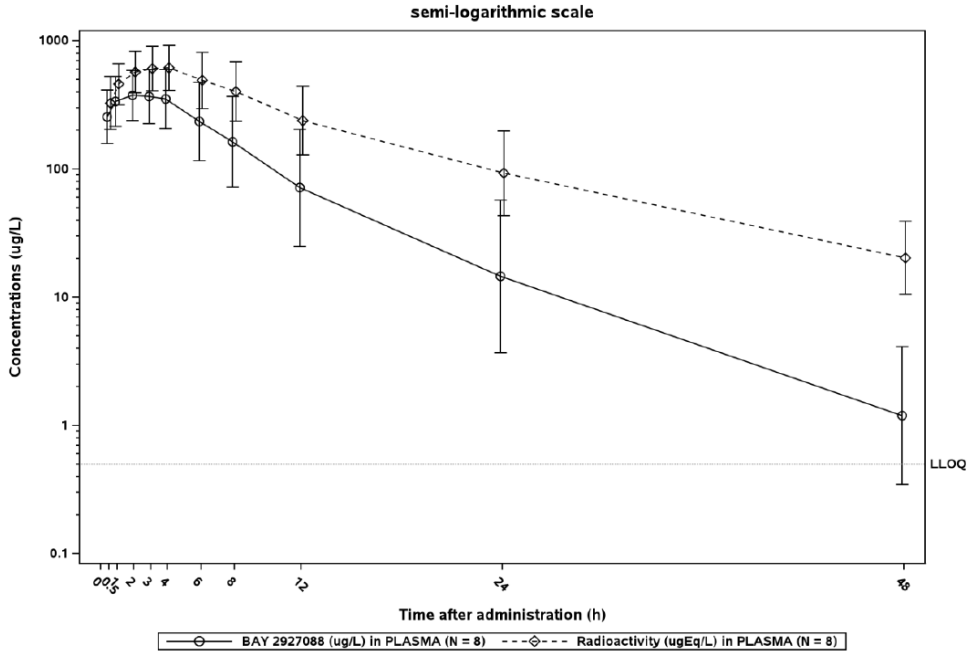
Source: B003319/Table 8.4 / 14

表 2.7.6.1-5 [^{14}C]-BAY 2927088 40mg を単回経口投与したときの血漿中及び血液中放射能の PK パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV%（範囲）〕（PKS2）

	Parameter	Unit	n	Geometric mean	Geometric CV%	Range
Main PK parameters – Primary endpoints						
Radioactivity in plasma	AUC	µgEq·h/L	8	8720	60.6	4790-23500
	C_{max}	µgEq/L	8	624	41.4	385-1330
Radioactivity in blood	AUC	µgEq·h/L	8	5290	59.1	3030-13700
	C_{max}	µgEq/L	8	416	36.7	281-805

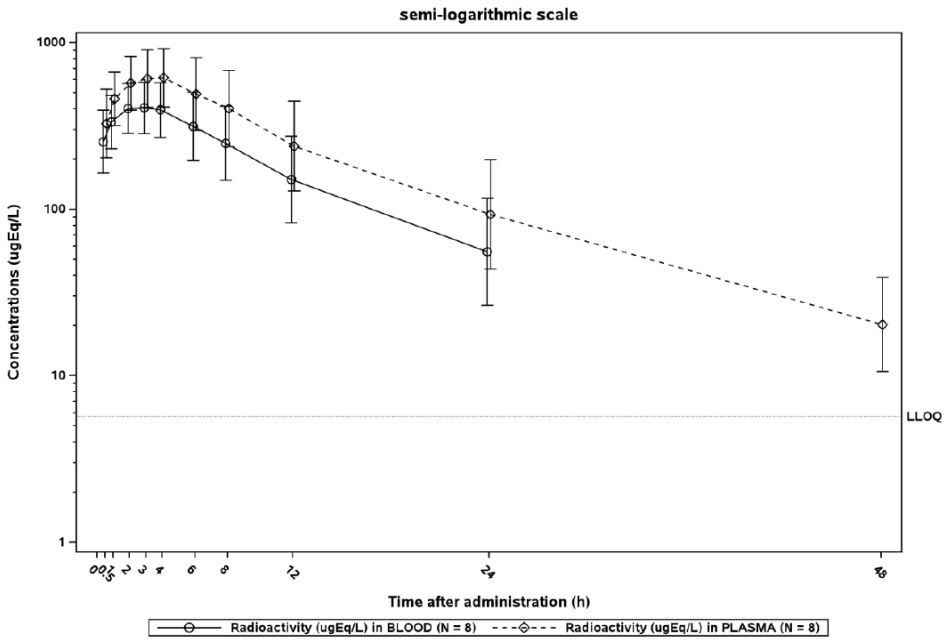
Source: B003319/Table 8.4 / 15 and Table 8.4 / 16

図 2.7.6.1-2 [^{14}C]-BAY 2927088 40mg を単回経口投与したときの BAY 2927088 及び放射能の血漿中濃度（幾何平均値及び標準偏差）（PKS2）



Only an extract of the sampling interval (0-48h post-dose) is presented.
There are different LLOQ's and only the lowest LLOQ = 0.5ug/L is presented.
Source: B003319/Figure 8.4 / 7

図 2.7.6.1-3 [^{14}C]-BAY 2927088 40mg を単回経口投与したときの血漿中及び血液中放射能濃度（幾何平均値及び標準偏差）（PKS2）



Only an extract of the sampling interval (0-48h post-dose) is presented.
There are different LLOQ's and only the lowest LLOQ =5.7ugEq/L is presented.
Source: B003319/Figure 8.4 / 8

約 3.7MBq の放射能で標識した[^{14}C]-BAY 2927088 40mg を単回経口投与後、投与 14 日後までの尿及び糞中への排泄は投与放射能の 94.1%（算術平均値）であった。投与 14 日後までの放射能の累積尿中排泄率及び累積糞中排泄率の算術平均値はそれぞれ 10.4%及び 83.6%であり、主な排出経路は糞中であった。

糞中に回収された放射能の大部分（投与量の 71.4%）は投与後 3 日以内に回収された。また、尿中に回収された放射能の大部分（投与量の 9.28%）は投与後 2 日以内に回収された。

2.7.6.1.2.3 安全性の結果

2.7.6.1.2.3.1 治験薬の曝露状況

パート 1 では、8 例がそれぞれ BAY 2927088 フィルムコーティング錠（40mg）の単回経口投与及び[^{14}C]-BAY 2927088 のマイクロドーズ（15μg）の単回静脈内投与を受けた。

パート 2 では、8 例がそれぞれ[^{14}C]-BAY 2927088 経口液剤（40mg）の単回投与を受けた。

2.7.6.1.2.3.2 安全性の要約

8 例中 6 例（75.0%）に TEAE が認められた。重症度はグレード 2 の自然気胸（1 例）を除き、いずれもグレード 1 であった。試験終了時までにすべての TEAE は回復した。死亡、重篤な有害事象、試験の中止に至った TEAE は認められなかった。

臨床的に重要な臨床検査値、バイタルサイン、心電図の所見は認められなかった。

2.7.6.1.2.3.3 有害事象

本試験で最もよく見られた TEAE は下痢及び頭痛（各 2 例、25.0%）であり、その他はいずれも各1例での発現であった。TEAEの重症度は、パート2に発現したグレード2の自然気胸（1例）を除き、いずれもグレード1であった（B003319/Table 8.3.1/3）。グレード2の自然気胸は第8日に発現し、69日後に回復した。治験薬との因果関係は関連なしと判断された。治験薬と関連のあるTEAEは、下痢（2例、25.0%）、頭痛及び頻尿（各1例、12.5%）であった（B003319/Table 8.3.1/4）。

2.7.6.1.2.3.4 死亡

本試験では、死亡は認められなかった。

2.7.6.1.2.3.5 重篤な有害事象

本試験では、重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.6.1.2.3.6 その他の重要な有害事象

本試験では、治験薬の投与中止又は試験の中止に至った有害事象は認められなかった。

2.7.6.1.2.3.7 臨床検査

安全性に関する臨床検査では臨床的に重要な所見は認められなかった。

2.7.6.1.2.3.8 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

投与後の経過中もバイタルサイン及び心電図は安定しており、臨床的に意味のある所見は認められなかった。

2.7.6.1.3 結論

- パート 1 では、BAY 2927088 を経口投与したときの CL/F の幾何平均値（6.61L/h）は BAY 2927088 を静脈内投与したとき（9.27L/h）と比較して低かったが、$t_{1/2}$は同様（経口投与：4.66 時間、静脈内投与：4.07 時間）であった。
- パート 1 では、平均して 3 日以内に投与放射能の約 50%が尿又は糞中から回収された。
- BAY 2927088 の絶対的バイオアベイラビリティは 140%と推定された。これは質量作用の法則に矛盾しており、本 CTD 作成時点で、さらなる検討が進行中である。
- パート 2 では約 3.7MBq の放射能で標識した[^{14}C]-BAY 2927088 40mg を単回経口投与後、投与 14 日後までに投与量の 83.6%が糞中に、投与量の 10.4%が尿中に排泄され、投与放射能の 94.1%が尿中及び糞中から回収された。
- AUC の幾何平均値に基づくと、放射能の血液/血漿中濃度比は 0.607 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。
- 血漿中未変化体（BAY 2927088）の AUC 及びC_{max}の幾何平均値は、血漿中放射能の AUC 及びC_{max}のそれぞれ約 39%及び約 64%であった。
- 全体として、発現した TEAE はいずれも低いグレードで管理可能であり、重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.6.2 【国外試験】健康被験者を対象とした食事及び制酸薬の影響試験：試験 22253（報告書番号 B003323）

参照項目：5.3.1.2.1 B003323

2.7.6.2.1 試験計画の概要

試験の標題：
健康被験者を対象とした食事及び制酸薬が BAY 2927088 の薬物動態に及ぼす影響を検討する第 I 相、非盲検、無作為化、クロスオーバー試験

実施医療機関：1 施設、1 ヵ国（米国）

試験期間：
最初の被験者の組入れ日：2024 年 3 月 29 日
最後の被験者の完了日： 2024 年 6 月 11 日

開発のフェーズ：第 I 相

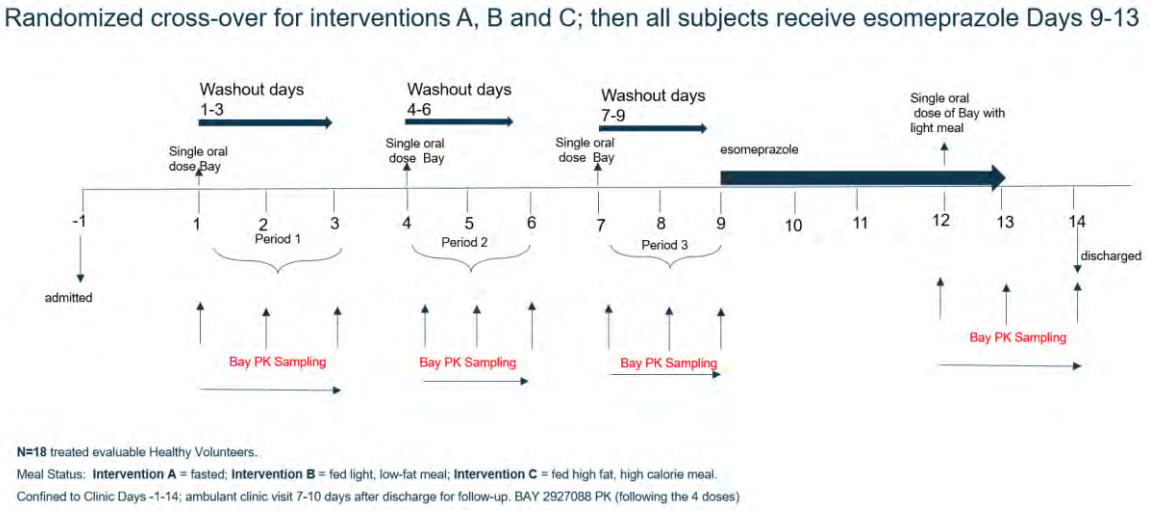
目的：
主要目的

- BAY 2927088 20mg を（1）空腹時、（2）低脂肪・低カロリー食摂取下、又は（3）高脂肪・高カロリー食摂取下で投与したとき、食事が BAY 2927088 の薬物動態（PK）に及ぼす影響を評価する。
- BAY 2927088 20mg を低脂肪・低カロリー食摂取下で投与したとき、エソメプラゾール 40mg が BAY 2927088 の PK に及ぼす影響を評価する。

副次目的

- 空腹時又は食後に BAY 2927088 を単独投与又はエソメプラゾールと併用投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

試験方法：
本試験は、単施設、非盲検、無作為化、クロスオーバー試験である。被験者は治験薬の初回投与前 28 日以内にスクリーニングを受け、第－1 日～第 14 日にわたって施設に入院した。本試験は、スクリーニング、投与期（Period 1～4）及び追跡調査（治験薬最終投与後 7～10 日）からなり、各被験者は投与期を Period 1 から Period 4 まで続けて実施した。



N=18 treated evaluable Healthy Volunteers.
Meal Status: **Intervention A** = fasted; **Intervention B** = fed light, low-fat meal; **Intervention C** = fed high fat, high calorie meal.
Confined to Clinic Days -1-14; ambulant clinic visit 7-10 days after discharge for follow-up. BAY 2927088 PK (following the 4 doses)

投与期の Period 1～3 では、被験者を以下に示す投与方法 A、B 及び C からなる 3 通り（A→B→C、B→C→A、C→A→B）の投与順序のいずれかに無作為に割り付け、食事が BAY 2927088 の PK に及ぼす影響を評価した。Period 4 では、エソメプラゾール反復投与下で BAY 2927088 を単回投与し、制酸薬が BAY 2927088 の PK に及ぼす影響を評価した。BAY 2927088 の各投与の間に最低 3 日間のウォッシュアウト期間を設け、Period 1～4 で BAY 2927088 20mg を合計 4 回投与した。エソメプラゾール 40mg は合計 5 回投与した。

	食事の影響（クロスオーバー無作為化デザイン） 投与期 Period 1～3			制酸薬の影響 投与期 Period 4
	投与方法 A	投与方法 B	投与方法 C	
薬剤投与時の食事の状況	空腹時	低脂肪・低カロリー食摂取下	高脂肪・高カロリー食摂取下	エソメプラゾール：空腹時投与 BAY 2927088：低脂肪・低カロリー食摂取下で投与
BAY 2927088 20mg 1 日 1 回経口投与	第 1、4 及び 7 日			第 12 日
エソメプラゾール 40mg 1 日 1 回経口投与	NA	NA	NA	第 9 日[a]～第 13 日

a：エソメプラゾールの初回投与日は Period 3 の第 9 日で、Period 4 の第 13 日まで連日投与した。

PK 用採血を Period 1 の第 1～3 日、Period 2 の第 4～6 日、Period 3 の第 7～9 日及び Period 4 の第 12～14 日に実施した。PK 用採血はすべての投与期（Period 1～4）において BAY 2927088 の投与前並びに投与後 0.5、1、2、3、4、6、8、12、24、36 及び 48 時間に実施した。

安全性評価のため、臨床検査値、尿検査、バイタルサイン、及び 12 誘導心電図（3 回測定）の結果をモニタリングし、治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）を記録した。追跡調査来院を BAY 2927088 の最終投与後 7～10 日に実施した。

被験薬：

- BAY 2927088 10mg 錠（フィルムコーティング錠）

併用薬：

- エソメプラゾール 40mg カプセル（Period 4 のみ）

用法・用量：

Period 1～3（食事の影響評価）

BAY 2927088 20mg を無作為に割り付けた投与順序（A→B→C、B→C→A、C→A→B）で第 1、4 及び 7 日に合計 3 回、経口投与した。

- 投与方法 A：朝に空腹時投与
- 投与方法 B：朝食後に投与（低脂肪・低カロリー食の摂取開始から 30 分後）
- 投与方法 C：朝食後に投与（高脂肪・高カロリー食の摂取開始から 30 分後）

Period 4（制酸薬の影響評価）

- エソメプラゾール 40mg：第 9～13 日に、空腹時（第 12 日は食事開始の 1.5 時間前）に経口投与した。
- BAY 2927088 20mg：第 12 日の朝、低脂肪・低カロリー食を摂取開始後 30 分以内に単回投与した。

投与期間：

試験期間は約 8 週間（スクリーニングを含む）であり、投与期間は約 2 週間であった。

選択・除外基準：

18～55 歳の健康な男性及び女性（妊娠の可能性がない女性）で、BMI が 18～30kg/m^2 かつ体重が 50kg 以上の者を適格とした。

薬物動態の評価項目：

血漿中 BAY 2927088 の C_{max} 及び AUC

安全性の評価項目：

TEAE、臨床検査値、心電図、バイタルサイン

被験者数：

目標被験者数：

約 21 例

設定根拠：

本試験では統計学的な被験者数の設定は行わなかった。少なくとも 18 例の評価可能な被験者が試験を完了するように、脱落例を考慮して設定した。各群の被験者数は、同種の試験と同様に設定し、本試験の目的を達成できると判断される適切な被験者数とした。

解析方法：

解析対象集団

- 薬物動態解析対象集団 1（PKS1）：PK の評価に影響を及ぼす所見がなく、投与方法 A 及び B 又は投与方法 A 及び C で投与したときの BAY 2927088 の妥当な PK プロファイルを有するすべての被験者。本解析対象集団を用いて食事の影響を評価した。
- 薬物動態解析対象集団 2（PKS2）：PK の評価に影響を及ぼす所見がなく、エソメプラゾールと併用投与（Period 4）又は単独投与（投与方法 B）したときの BAY 2927088 の妥当な PK プロファイルを有するすべての被験者。本解析対象集団を用いて制酸薬の影響を評価した。
- 安全性解析対象集団（SAF）：治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者。

薬物動態の解析

各 Period、食事の影響（空腹時又は食後）及び制酸薬の影響（単独投与又はエソメプラゾールと併用投与）ごとに、BAY 2927088 の AUC 及び C_{max} について以下の要約統計量〔幾何平均値、幾何標準偏差（SD、元のスケールに逆対数変換した SD）、幾何変動係数（幾何 CV%）、算術平均値、SD、CV%、最小値、中央値、最大値及び例数〕を算出した。

BAY 2927088 の AUC 及び C_{max} は、データが対数正規分布に従うと仮定して解析した。

- 食事が BAY 2927088 の PK に及ぼす影響は、AUC 及び C_{max} の対数変換値を投与方法（高脂肪・高カロリー食、低脂肪・低カロリー食、及び空腹時）、投与順序及び Period を固定効果、並びに被験者効果をランダム効果として含む分散分析（ANOVA）を用いて解析した。ANOVA に基づき、C_{max} 及び AUC の「高脂肪・高カロリー食/空腹時」比及び「低脂肪・低カロリー食/空腹時」比の点推定値〔最小二乗平均値〕及びその探索的 90%信頼区間（CI）並びに 95%予測区間を ANOVA の被験者内 SD を用いて算出した。
- エソメプラゾールが BAY 2927088 の PK に及ぼす影響は、AUC 及び C_{max} の対数変換値を投与方法（BAY 2927088 及び BAY 2927088＋エソメプラゾール）を固定効果、被験者効果をランダム効果として含む ANOVA を用いて解析した。ANOVA に基づき、C_{max} 及び AUC の「BAY 2927088 とエソメプラゾールの併用投与（Period 4）/BAY 2927088 単独投与（投与方法 B）」比の点推定値

（最小二乗平均値）及びその探索的 90%CI 並びに 95%予測区間を ANOVA の被験者内 SD を用いて算出した。

- 検証的解析は実施しなかった。

安全性の解析

治験薬投与（BAY 2927088）の投与開始後から最終投与後 7 日までに発現又は悪化したすべての事象を TEAE と定義した。安全性の解析には SAF を用いた。TEAE は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver.27.0 を用いてコーディングし、器官別大分類及び基本語で分類し、投与方法別に集計表で示した。

2.7.6.2.2 成績

2.7.6.2.2.1 試験対象集団

2.7.6.2.2.1.1 被験者の内訳

合計 54 例が組み入れられ、スクリーニングを受けた。21 例がスクリーニングを完了し、3 通りの投与順序（A-B-C、B-C-A、C-A-B）に 7 例ずつ無作為に割り付けられた。21 例全例が治験薬の投与を受け、投与期（Period 1～4）及び追跡調査を完了した。

2.7.6.2.2.1.2 解析対象集団

21 例全例を SAF、PKS1 及び PKS2 に採用した。

2.7.6.2.2.1.3 人口統計学的及びベースラインの特性

選択基準で設定したとおり、22～54 歳の男性 20 例及び女性 1 例が含まれ、BMI の範囲は 20～30kg/m^2 であった。

表 2.7.6.2-1 人口統計学的特性（SAF）

	A-B-C N=7 (100%)	B-C-A N=7 (100%)	C-A-B N=7 (100%)	Total N=21 (100%)
Sex				
Female	0	1 (14.3%)	0	1 (4.8%)
Male	7 (100.0%)	6 (85.7%)	7 (100.0%)	20 (95.2%)
Race				
American Indian or Alaska native	0	1 (14.3%)	0	1 (4.8%)
Asian	0	0	1 (14.3%)	1 (4.8%)
Black or African American	3 (42.9%)	3 (42.9%)	4 (57.1%)	10 (47.6%)
White	4 (57.1%)	3 (42.9%)	2 (28.6%)	9 (42.9%)
Ethnicity				
Hispanic or Latino	2 (28.6%)	4 (57.1%)	3 (42.9%)	9 (42.9%)
Not Hispanic or Latino	5 (71.4%)	3 (42.9%)	4 (57.1%)	12 (57.1%)
Age (years)				
Mean (SD)	42.6 (10.4)	42.6 (7.1)	38.7 (8.9)	41.3 (8.7)
Median	45.0	43.0	39.0	43.0
Min, Max	22, 53	31, 51	27, 54	22, 54
Height (cm)				
Mean (SD)	178.6 (7.0)	174.1 (11.2)	179.6 (9.8)	177.4 (9.3)
Median	179.0	176.0	175.0	177.0
Min, Max	168, 191	158, 190	172, 198	158, 198
Weight (kg)				
Mean (SD)	80.6 (11.5)	77.8 (6.8)	85.5 (15.4)	81.3 (11.6)
Median	83.9	78.4	82.5	82.5
Min, Max	63, 100	67, 84	65, 111	63, 111
BMI (kg/m^2)				
Mean (SD)	25.3 (3.1)	25.7 (1.3)	26.3 (2.4)	25.8 (2.3)
Median	25.8	25.6	26.5	25.9
Min, Max	20, 30	23, 27	22, 29	20, 30
Smoking History				
Never	7 (100.0%)	7 (100.0%)	7 (100.0%)	21 (100.0%)

Source: B003323/Table 8.1/6

2.7.6.2.2.2 薬物動態の結果

2.7.6.2.2.2.1 食事の影響

食事が BAY 2927088 の PK に及ぼす影響を表 2.7.6.2-2 に示す。空腹時（投与方法 A）又は食後（投与方法 B 及び C）に BAY 2927088 20mg を単回投与したときの BAY 2927088 の血漿中濃度の推移を図 2.7.6.2-1 に示す。

BAY 2927088 を空腹時に投与したときと比較して、食後に投与したときの BAY 2927088 の AUC 及び C_{max} はいずれも低く、t_{max} は遅延した。

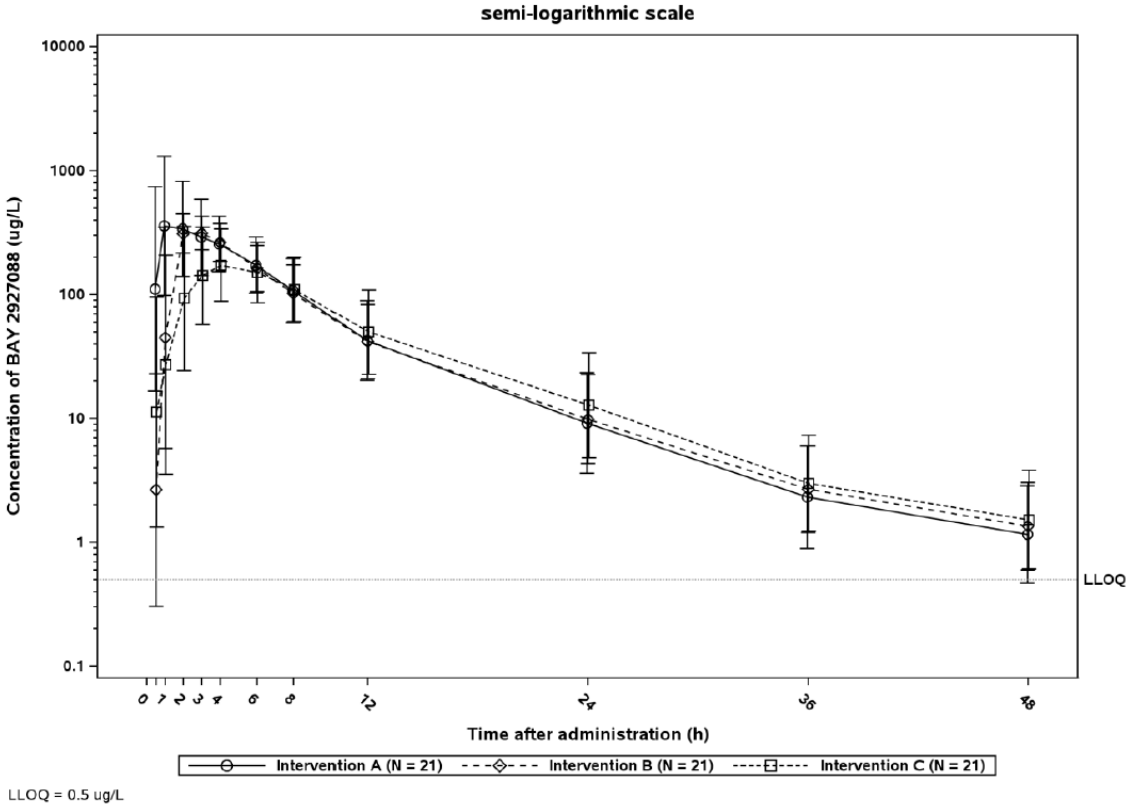
ANOVA において、空腹時投与したときと比較して、BAY 2927088 20mg を低脂肪・低カロリー食摂取下で投与したときの AUC 及び C_{max} の幾何平均値はそれぞれ 16.1%及び 27.8%低かった。また、空腹時投与したときと比較して、BAY 2927088 20mg を高脂肪・高カロリー食摂取下で投与したときの AUC 及び C_{max} の幾何平均値はそれぞれ 27.6%及び 55.7%低かった。BAY 2927088 の t_{max} の中央値は空腹時では約 1 時間であったが、低脂肪・低カロリー食摂取下では約 2 時間に遅延し、高脂肪・高カロリー食摂取下では約 4 時間に遅延した（B003323/Table 8.4/9）。

表 2.7.6.2-2 食事が BAY 2927088 の PK に及ぼす影響（PKS1、ANOVA）

Analyte	Ratio	Parameter	N	Point estimate (Geometric LS-mean)	2-sided 90% CI	Geometric CV%
BAY 2927088	Low-fat / fasted	AUC	21	0.8390	[0.7620; 0.9238]	18.66
		C_{max}	21	0.7225	[0.6295; 0.8293]	26.96
	HFHC / fasted	AUC	21	0.7242	[0.6578; 0.7974]	18.66
		C_{max}	21	0.4432	[0.3861; 0.5087]	26.96

Source: B003323/Tables 8.4/19, 8.4/20

図 2.7.6.2-1 空腹時（投与方法 A）又は食後（投与方法 B 及び C）に BAY 2927088 20mg を単回投与したときの BAY 2927088 血漿中濃度（幾何平均値及び標準偏差）（PKS1）



LLOQ: lower limit of quantification (0.5 µg/L)
PKS = pharmacokinetic analysis set
Source: B003323/Figure 8.4/1

低脂肪・低カロリー食と高脂肪・高カロリー食の比較では、高脂肪・高カロリー食摂取下のほうが BAY 2927088 の AUC の幾何平均値は約 14%低く（点推定値：0.8631、90%CI：0.7839～0.9504）、C_{max} の幾何平均値は約 39%低かった（点推定値：0.6134、90%CI：0.5344～0.7041）（B003323/Table 8.4/24, 8.4/25）。

2.7.6.2.2.2.2 制酸薬の影響

制酸薬が BAY 2927088 の PK に及ぼす影響を表 2.7.6.2-3 に示す。食後（投与方法 B）に BAY 2927088 20mg を単回投与又はエソメプラゾールと併用投与したときの BAY 2927088 血漿中濃度を図 2.7.6.2-2 に示す。

制酸薬であるエソメプラゾール 40mg の併用投与は、BAY 2927088 20mg を単回投与したときの AUC に影響を及ぼさなかった。幾何平均値の比の点推定値は 0.9034（90%CI：0.7921～1.0302）であった。

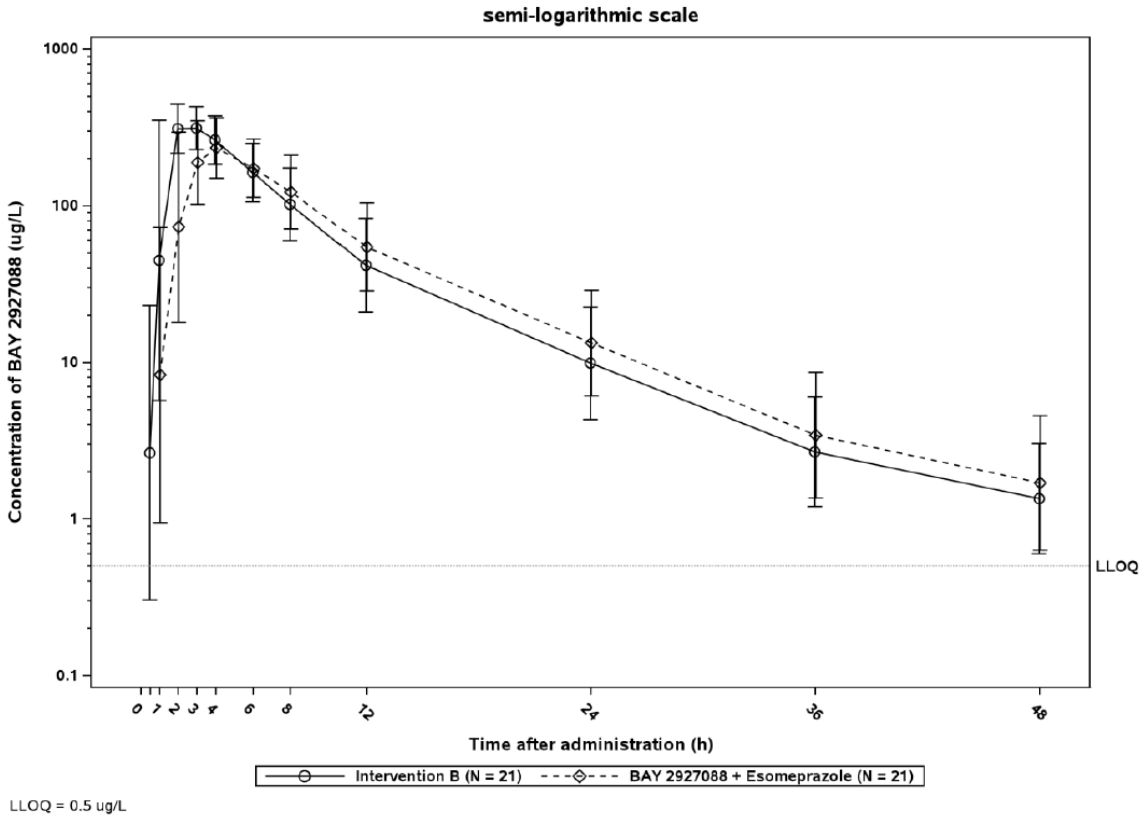
BAY 2927088 の C_{max} の幾何平均値は、低脂肪・低カロリー食摂取下で BAY 2927088 20mg を単独投与したときと比較して、エソメプラゾール 40mg の反復投与下では 29.3%低かった。また、BAY 2927088 の t_{max} の中央値は、低脂肪・低カロリー食摂取下の BAY 2927088 単独投与時は約 2 時間に遅延し、エソメプラゾール 40mg の反復投与下で BAY 2927088 を単回投与したときには約 4 時間に遅延した（B003323/Table 8.4.13）。

表 2.7.6.2-3 制酸薬が BAY 2927088 の PK に及ぼす影響（PKS1、ANOVA）

Analyte	Ratio	Parameter	N	Point estimate (Geometric LS-mean)	2-sided 90% CI	Geometric CV%
BAY 2927088	BAY 2927088 + esomeprazole / BAY 2927088 alone	AUC	21	0.9034	[0.7921; 1.0302]	25.07
		C_{max}	21	0.7074	[0.6128; 0.8165]	27.46

Source: B003323/Tables 8.4/29, 8.4/30

図 2.7.6.2-2 食後（投与方法 B）に BAY 2927088 20mg を単回投与又はエソメプラゾールと併用投与したときの BAY 2927088 血漿中濃度（幾何平均値及び標準偏差）（PKS2）



LLOQ: lower limit of quantification (0.5 µg/L)
PKS = pharmacokinetic analysis set
Source: B003323/Figure 8.4/3

2.7.6.2.2.2.3 ノンコンパートメントモデルの薬物動態の結果

PK の主要評価項目である BAY 2927088 の C_{max} 及び AUC の結果を表 2.7.6.2-4 に示す。

表 2.7.6.2-4 投与方法 A、B 及び C 並びにエソメプラゾールと併用投与時の血漿中 BAY 2927088 の主要 PK パラメータの要約統計量〔幾何平均値/幾何 CV%（範囲）〕（PKS1 及び PKS2）

	Intervention A 20 mg BAY 2927088 fasting (N=21)	Intervention B 20 mg BAY 2927088 light, low-fat (N=21)	Intervention C 20 mg BAY 2927088 high-fat, high-calorie (N=21)	Period 4 20 mg BAY 2927088 + esomeprazole (N=21)
C_{max} [µg/L]	490 / 62.8 (128-1180)	354 / 34.9 (156-603)	217 / 53.4 (88.6-437)	250 / 43.7 (102-495)
AUC [µg·h/L]	2680 / 56.9 (903-6530)	2250 / 44.2 (927-4590)	1940 / 57.1 (649-4690)	2030 / 51.3 (813-4380)

Source: B003323/Tables 8.4/9 and 8.4/13

2.7.6.2.2.3 安全性の結果

2.7.6.2.2.3.1 治験薬の曝露状況

21 例全例が治験薬の投与を完了し、被験者当たりの総投与量は BAY 2927088 が 80mg、エソメプラゾールが 200mg であった。

2.7.6.2.2.3.2 安全性の要約

全体で 9 例（42.9%）に 1 件以上の TEAE が認められ、重症度はいずれもグレード 1 であった。BAY 2927088 に関連のある TEAE は認められず、エソメプラゾールに関連のある TEAE（頭痛）が 1 例に認められた。大部分の TEAE は試験終了時までに回復した。死亡、重篤な有害事象及び試験の中止に至った TEAE は認められなかった。

臨床的に重要な臨床検査値、バイタルサイン、心電図の所見は認められなかった。

2.7.6.2.2.3.3 有害事象

全体で最もよく見られた TEAE は鼻閉(5 例、23.8%)であり、次いで接触皮膚炎及び頭痛(各 3 例、14.3%)であった。その他の TEAE はいずれも 2 例以下の発現であった（B003323/Table 8.3.1/2）。

投与方法 A（空腹時）では、TEAE が認められた被験者数は 6 例であり、その他の投与方法（2～3 例）と比較して多かった。本試験では、BAY 2927088 と関連のある TEAE は認められず、エソメプラゾールと関連のある TEAE（頭痛）が 1 例に認められた。

2.7.6.2.2.3.4 死亡

本試験では、死亡は認められなかった。

2.7.6.2.2.3.5 重篤な有害事象

本試験では重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.6.2.2.3.6 その他の重要な有害事象

本試験では、治験薬の投与中止又は試験の中止に至った有害事象は認められなかった。

2.7.6.2.2.3.7 臨床検査

安全性に関する臨床検査では臨床的に重要な所見は認められなかった。

2.7.6.2.2.3.8 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

臨床的に重要なバイタルサイン（心拍数及び血圧）の変化は認められなかった。また、心電図検査の結果から臨床的に重要な所見は認められなかった。

2.7.6.2.3 結論

- BAY 2927088 20mg を空腹時に投与したときと比較して、食後に投与したときの BAY 2927088 の AUC 及び C_{max} はいずれも低く、t_{max} は遅延した。BAY 2927088 を低脂肪・低カロリー食摂取下で投与したときの AUC 及び C_{max} の幾何平均値は、空腹時投与したときと比較してそれぞれ 16.1%及び 27.8%低かった。
- BAY 2927088 20mg を空腹時投与したときと比較して、高脂肪・高カロリー食摂取下で投与したときの AUC 及び C_{max} の幾何平均値はそれぞれ 27.6%及び 55.7%低かった。BAY 2927088 の t_{max} は空腹時投与したときは 1 時間であったが、低脂肪・低カロリー食摂取下では約 2 時間に遅延し、高脂肪・高カロリー食摂取下では約 4 時間に遅延した。
- 低脂肪・低カロリー食と高脂肪・高カロリー食の比較では、高脂肪・高カロリー食摂取後のほうが BAY 2927088 の AUC 及び C_{max} の幾何平均値はそれぞれ約 14%及び約 39%低かった。
- 制酸薬であるエソメプラゾール 40mg の併用投与は、BAY 2927088 20mg を単回投与したときの AUC に影響を及ぼさなかった。低脂肪・低カロリー食摂取下で BAY 2927088 20mg を単独投与したときと比較して、エソメプラゾール 40mg の反復投与下での BAY 2927088 の C_{max} の幾何平均値は 29.3%低かった。また、BAY 2927088 の t_{max} の中央値は低脂肪・低カロリー食摂取後の BAY 2927088 単独投与時では約 2 時間であったが、エソメプラゾール 40mg の反復投与下では約 4 時間に遅延した。
- TEAE はいずれも低いグレードで管理可能であった。重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.6.3 【国外試験】健康被験者を対象としたイトラコナゾール及びカルバマゼピンとの薬物相互作用試験：試験 22250（報告書番号 B003320）

参照項目：5.3.3.4.1 B003320

2.7.6.3.1 試験計画の概要

試験の標題：
健康被験者を対象とした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を評価する、非盲検、2 群、固定順序、クロスオーバー、第 I 相試験

実施医療機関：1 施設、1 ヵ国（米国）

試験期間：
最初の被験者の組入れ日：2024 年 4 月 10 日
最後の被験者の完了日： 2024 年 6 月 12 日

開発のフェーズ：第 I 相

目的：

<u>主要目的</u>

- 強いチトクローム P450（CYP）3A4 及び P-gp 阻害薬であるイトラコナゾールが BAY 2927088 の薬物動態（PK）に及ぼす影響を評価する。
- 強い CYP3A4 誘導薬であるカルバマゼピンが BAY 2927088 の PK に及ぼす影響を評価する。

<u>副次目的</u>

- BAY 2927088 を単独投与したとき及びイトラコナゾールと併用投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
- BAY 2927088 を単独投与したとき及びカルバマゼピンと併用投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

試験方法：

本試験は、単施設、2 群、非盲検、固定順序、クロスオーバー、薬物相互作用試験である。本試験に適格と判定された健康被験者のうち、Arm 1 は第－1 日～第 12 日、Arm 2 は第－1 日～第 16 日にわたって施設に入院した。

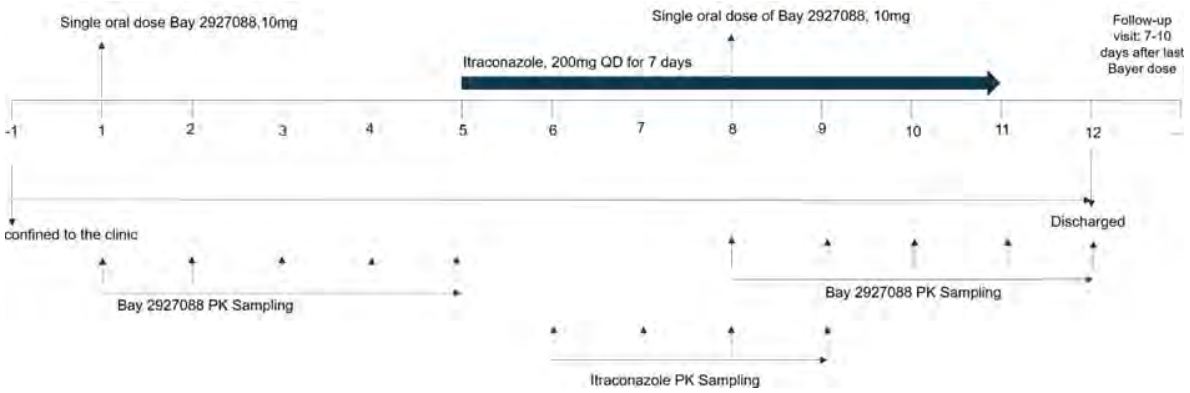
本試験は 2 群で構成され、Arm 1 では、27 日間のスクリーニング期間の後、被験者は治験薬投与の前日に施設に入院した。第 1 日及び第 8 日の軽食摂取開始後 30 分以内に BAY 2927088 10mg を単回経口投与した。イトラコナゾールカプセルは第 5 日から第 11 日まで 200mg を 1 日 1 回（QD）投与した。その後、被験者は第 12 日に退院した。BAY 2927088 及び M1 の PK 評価用の血液検体は第 1 日～第 5 日及び第 8 日～第 12 日に採取した。イトラコナゾールの PK 評価用の血液検体は第 6 日～第 9 日に採取した。BAY 2927088 の最終投与から 7～10 日後に追跡調査を実施した。

Arm 2 では、被験者は第－1 日に入院し、第 1 日及び第 14 日の軽食摂取開始後 30 分以内に BAY 2927088 40mg を単回経口投与した。カルバマゼピンは第 3 日及び第 4 日に 100mg 1 日 2 回（BID）で投与開始し、第 5 日及び第 6 日に 200mg BID に増量した。続いて 300mg BID を第 7 日から第 15 日まで投与した。その後、被験者は第 16 日に退院した。BAY 2927088 の PK 評価用の血液検

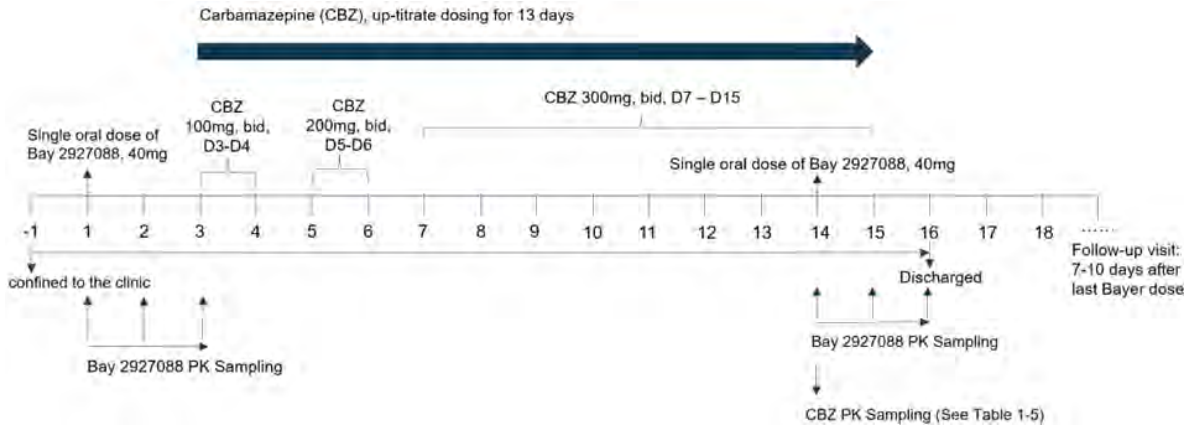
体は第 1 日～第 3 日及び第 14 日～第 16 日に採取した。BAY 2927088 の最終投与から 7～10 日後に追跡調査を実施した。

安全性評価のため、試験期間をとおして臨床検査値、尿検査、バイタルサインの結果をモニタリングし、治験薬投与下で発生した有害事象（TEAE）を記録した。

Arm 1



Arm 2



D = 日

被験薬：

- BAY 2927088 10mg 錠（フィルムコーティング錠）

併用薬：

- イトラコナゾール 100mg カプセル
- カルバマゼピン 100mg 徐放錠

用法・用量：

被験薬及び併用薬はいずれも軽食摂取開始後 30 分以内に投与した。

- Arm 1：第 1 日及び第 8 日に BAY 2927088 10mg を単回経口投与した。第 5 日～第 11 日にイトラコナゾールを 200mg QD で経口投与した。
- Arm 2：第 1 日及び第 14 日に BAY 2927088 40mg を単回経口投与した。カルバマゼピンは第 3 日及び第 4 日に 100mg BID（1 日用量 200mg）、第 5 日及び第 6 日に 200mg BID（1 日用量 400mg）、第 7 日～第 15 日に 300mg BID（1 日用量 600mg）で経口投与した。

投与期間：

被験者当たりの投与期間は Arm 1 で 12 日間、Arm 2 で 16 日間であった。

選択・除外基準：

18～55 歳までの健康な男性及び女性（妊娠の可能性がない女性）で、BMI が 18～30kg/m^2、体重が 50kg 以上の者を適格とした。

薬物動態の評価項目：

BAY 2927088 を単独投与及びイトラコナゾールと併用投与したときの BAY 2927088 及び M1 の AUC 及び C_{max}

BAY 2927088 を単独投与及びカルバマゼピンと併用投与したときの BAY 2927088 及び M1 の AUC 及び C_{max}

安全性の評価項目：

TEAE 及びその重症度、臨床検査値、バイタルサイン、心電図

被験者数：

目標被験者数：

各群約 15 例（合計約 30 例）

設定根拠：

本試験では統計学的な被験者数の設定は行わなかった。少なくとも各群約 12 例の評価可能な被験者が試験を完了するように、脱落例を考慮して設定した。目標被験者数は経験に基づく設定であり、各群で主要目的を評価するのに適切であると考えた。

解析方法：

解析対象集団

薬物動態解析対象集団 1（PKS1）：PK の評価に影響を及ぼす所見がなく、第 1 日及び第 8 日の妥当な BAY 2927088 の PK プロファイルを有するすべての被験者とした。

薬物動態解析対象集団 2（PKS2）：PK の評価に影響を及ぼす所見がなく、第 1 日及び第 14 日の妥当な BAY 2927088 の PK プロファイルを有するすべての被験者とした。

安全性解析対象集団（SAF）：治験薬を投与したすべての被験者とした。

薬物動態の解析

Arm 1 では、主要評価項目は BAY 2927088 の単独投与及びイトラコナゾールとの併用投与時の BAY 2927088 の C_{max} 及び AUC であった。主要評価項目の解析には PKS1 を用いた。

Arm 2 では、主要評価項目は BAY 2927088 の単独投与及びカルバマゼピンとの併用投与時の BAY 2927088 の C_{max} 及び AUC であった。主要評価項目の解析には PKS2 を用いた。

AUC 及び C_{max} は、投与方法（Arm 1 では BAY 2927088 単独投与及びイトラコナゾールと BAY 2927088 の併用投与、Arm 2 では BAY 2927088 単独投与及びカルバマゼピンと BAY 2927088 の併用投与）ごとに幾何平均値、幾何標準偏差（SD、元のスケールに逆対数変換した SD）、幾何変動係数（CV）、算術平均値、SD 及び CV、最小値、中央値、最大値及び被験者数を算出した。

これらの PK パラメータの対数変換値を、投与方法及び被験者を要因とした分散分析（ANOVA）を用いて解析した。ANOVA に基づき、C_{max} 及び AUC の「イトラコナゾール又はカルバマゼピンとの併用投与/BAY 2927088 単独投与」比の点推定値〔最小二乗平均値〕、探索的な両側 90%信頼区間（CI）及び 95%予測区間を ANOVA の被験者内 SD を用いて算出した。

安全性の解析

本試験の副次評価項目は、TEAE を発現した被験者数及びその重症度とした。TEAE は、治験薬の投与開始後から最終投与後 7 日までに発現又は悪化したすべての事象と定義した。安全性の解析には SAF を用いた。TEAE は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver 27.0 を用いてコーディングし、器官別大分類及び基本語別で分類し、投与方法別に集計表で示した。

2.7.6.3.2 成績

2.7.6.3.2.1 試験対象集団

2.7.6.3.2.1.1 被験者の内訳

Arm 1 には 49 例が組み入れられた。スクリーニングの結果、15 例が適格となり、治験薬の投与を受けた。このうち 14 例（93.3%）が治験薬の投与を完了し、1 例（6.7%）は治験実施計画書からの逸脱により早期中止したため、PK 解析から除外した。

Arm 2 には 49 例が組み入れられた。スクリーニングの結果、15 例が適格となり、治験薬の投与を受けた。このうち 14 例（93.3%）が治験薬の投与を完了し、1 例（6.7%）が TEAE により治験薬投与を中止した。当該 1 例は評価可能な PK データを有したため PK 解析の対象とした。

2.7.6.3.2.1.2 解析対象集団

Arm 1 に組み入れた 15 例及び Arm 2 に組み入れた 15 例全例を SAF とした。Arm 1 で治験薬の投与を完了した 14 例を PKS1、Arm 2 の 15 例を PKS2 とした。

2.7.6.3.2.1.3 人口統計学的及びベースラインの特性

Arm 1 に組み入れた被験者は女性 1 例及び男性 14 例であった。年齢の範囲は 27～53 歳であり、BMI の範囲は 20.3～30.0kg/m^2 であった（表 2.7.6.3-1）。

表 2.7.6.3-1 人口統計学的特性（Arm 1、SAF）

	Total N=15 (100%)
Sex	
Female	1 (6.7%)
Male	14 (93.3%)
Race	
Asian	1 (6.7%)
Black or African American	7 (46.7%)
White	7 (46.7%)
Ethnicity	
Hispanic or Latino	3 (20.0%)
Not Hispanic or Latino	12 (80.0%)
Age (years)	
Mean (SD)	37.9 (8.1)
Min, Max	27, 53
Height (cm)	
Mean (SD)	175.4 (6.2)
Min, Max	166, 191
Weight (kg)	
Mean (SD)	78.05 (11.80)
Min, Max	58.7, 101.2
Body Mass Index (kg/m2)	
Mean (SD)	25.29 (2.96)
Min, Max	20.3, 30.0
Tobacco or Nicotine Use History	
Former	3 (20.0%)
Never	12 (80.0%)

Source: B003320/Table 8.1 / 9

Arm 2 に組み入れた被験者は女性 2 例及び男性 13 例であった。年齢の範囲は 28～55 歳であり、BMI の範囲は 20.9～29.6kg/m^2 であった（表 2.7.6.3-2）。

表 2.7.6.3-2 人口統計学的特性（Arm 2、SAF）

	Total N=15 (100%)
Sex	
Female	2 (13.3%)
Male	13 (86.7%)
Race	
Black or African American	8 (53.3%)
White	7 (46.7%)
Ethnicity	
Hispanic or Latino	4 (26.7%)
Not Hispanic or Latino	11 (73.3%)
Age (years)	
Mean (SD)	39.1 (8.5)
Min, Max	28, 55
Height (cm)	
Mean (SD)	175.3 (6.8)
Min, Max	160, 184
Weight (kg)	
Mean (SD)	77.77 (6.78)
Min, Max	65.7, 88.8
Body Mass Index (kg/m2)	
Mean (SD)	25.40 (2.67)
Min, Max	20.9, 29.6
Tobacco or Nicotine Use History	
Former	5 (33.3%)
Never	10 (66.7%)

Source: B003320/Table 8.1 / 10

2.7.6.3.2.2 薬物動態の結果

Arm 1

BAY 2927088 10mg の単独投与時と比較して、イトラコナゾール 200mg QD の反復投与下で BAY 2927088 10mg を投与したとき、BAY 2927088 の AUC と C_{max} が大幅に増加した。ANOVA において、単独投与時と比較して、イトラコナゾール反復投与下での BAY 2927088 の AUC 及び C_{max} の幾何平均値はそれぞれ 125%及び 59.7%高かった。

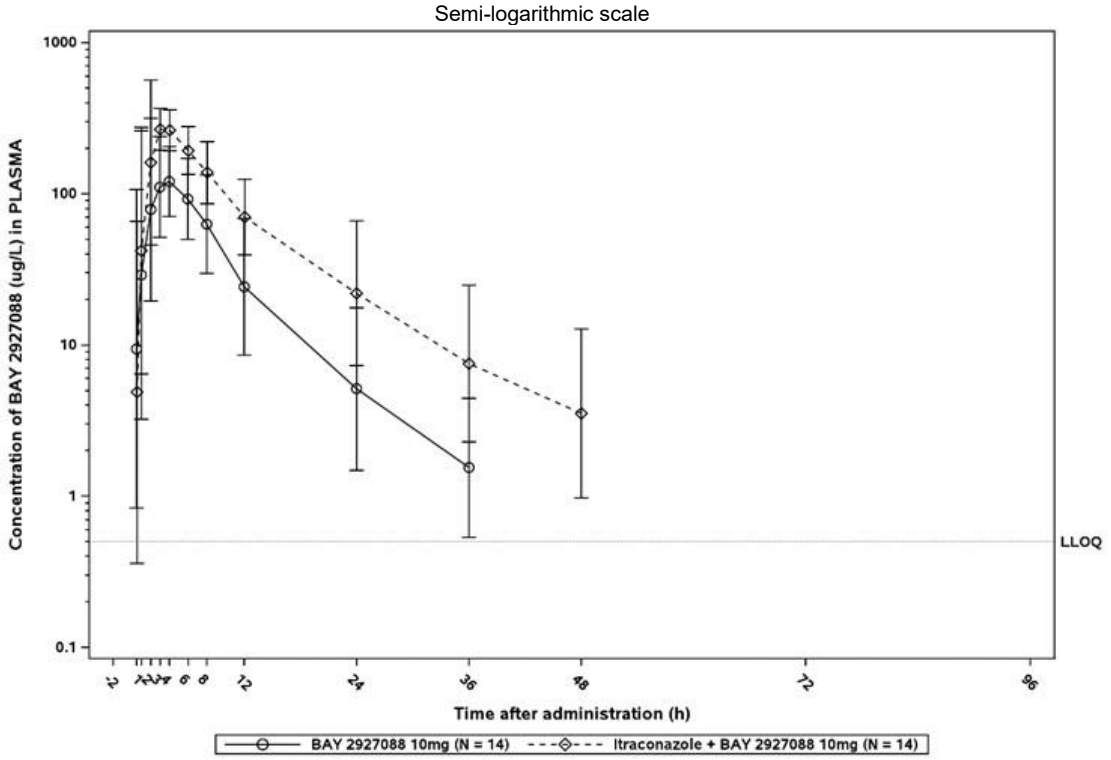
t_{max} の中央値は BAY 2927088 を単独投与した場合 2.50 時間、イトラコナゾールと併用した場合 3.00 時間でありおおむね同様であった。

表 2.7.6.3-3 血漿中 BAY 2927088 の PK パラメータ〔幾何平均値/幾何 CV%（範囲）〕（PKS1、14 例）

	10 mg BAY 2927088 alone (N=14)	**10 mg BAY 2927088 with itraconazole (N=14)**
Main PK parameters - Primary endpoints		
C_{max} [µg/L]	190 / 24.4 (130-271)	304 / 26.8 (195-509)
AUC [µg·h/L]	1270 / 47.5 (471-2410)	2860 / 45.8 (1170-5050)
Additional PK parameters		
AUC(0-t_{last}) [µg·h/L]	1260 / 47.4 (470-2380)	2840 / 45.8 (1170-5030)
$t_{1/2}$ [h]	6.33 / 42.9 (2.88-10.8)	10.3 / 49.4 (3.72-20.9)
t_{max} [h][a]	2.50 (0.500-6.02)	3.00 (1.00-5.83)
CL/F [L/h]	7.88 / 47.5 (4.15-21.2)	3.50/ 45.8 (1.98-8.52)
V_z/F [L]	72.0 / 33.8 (43.9-114)	51.8 / 37.4 (29.8-101)

a: median (range)
Note: Displayed values are based on 3 significant digits.
Source: B003320/Table 8.4 / 13

図 2.7.6.3-1 BAY 2927088 の血漿中濃度（幾何平均値及び幾何標準偏差）（PKS1）



LLOQ = lower limit of quantification (0.5 µg/L), N = number of participants, PKS = pharmacokinetic analysis set
Source: B003320/Figure 8.4 / 1

表 2.7.6.3-4 イトラコナゾールが BAY 2927088 の PK に及ぼす影響（PKS1、ANOVA）

Analyte	Ratio	Parameter	N	Point estimate (Geometric LS-Mean)	2-sided 90% CI	Geometric CV%
BAY 2927088	BAY 2927088 + itraconazole / BAY 2927088 alone	AUC	14	2.2530	[1.9992; 2.5390]	18.0
		Cmax	14	1.5973	[1.4701; 1.7356]	12.5

CI = confidence interval, CV = coefficient of variation, LS-Mean(s) = least squares-mean(s), N = number of participants, PK = pharmacokinetic, PKS = pharmacokinetic analysis set
Source: B003320/Table 8.4 / 23 and Table 8.4 / 25

Arm 2

BAY 2927088 40mg の単独投与時と比較して、カルバマゼピンの反復投与下（300mg BID の用量まで漸増投与）で BAY 2927088 40 mgを投与したとき、BAY 2927088 の AUC と C_{max} が大幅に減少した。ANOVA において、単独投与時と比較して、カルバマゼピン反復投与下での BAY 2927088 の AUC 及び C_{max} の幾何平均値はそれぞれ 78.8%及び 57.1%低かった。

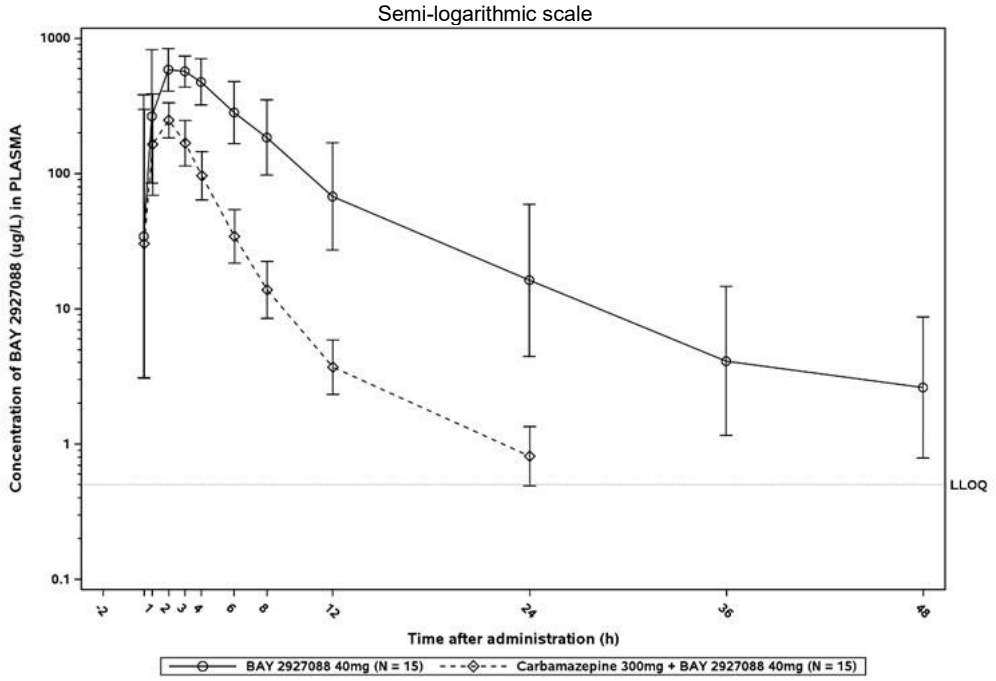
t_{max} の中央値は BAY 2927088 を単独投与した場合 2.00 時間、カルバマゼピンと併用した場合 2.02 時間であり同様であった。

表 2.7.6.3-5 血漿中 BAY 2927088 の PK パラメータの〔幾何平均値/幾何 CV%（範囲）〕（PKS2、15 例）

	40 mg BAY 2927088 alone (N=15)	40 mg BAY 2927088 with carbamazepine (N=15)
Main PK parameters - Primary endpoints		
C_{max} [µg/L]	675 / 28.2 (463-1130)	290 / 41.7 (165-671)
AUC [µg·h/L]	4250 / 56.0 (1830-10800)	900 / 38.5 (452-1500)
Additional PK parameters		
AUC(0-t_{last}) [µg·h/L]	4220 / 55.6 (1830-10600)	896 / 38.6 (450-1500)
$t_{1/2}$ [h]	6.53 / 33.8 (2.44-11.2)	3.87 / 44.6 (1.65-9.16)
t_{max} [h][a]	2.00 (0.983-4.03)	2.02 (1.00-2.07)
CL/F [L/h]	9.41 / 56.0 (3.70-21.8)	44.5 / 38.5 (26.7-88.4)
V_z/F [L]	88.6 / 50.4 (41.7-190)	248 / 40.4 (105-477)

a: median (range)
Note: Displayed values are based on 3 significant digits.
Source: B003320/Table 8.4 / 17

図 2.7.6.3-2 BAY 2927088 の血漿中濃度（幾何平均値及び幾何標準偏差）（PKS2）



LLOQ = lower limit of quantification (0.5 µg/L), N = number of participants, PKS = pharmacokinetic analysis set
Source: B003320/Figure 8.4 / 4

表 2.7.6.3-6 カルバマゼピンが BAY 2927088 の PK に及ぼす影響（PKS2、ANOVA）

Analyte	Ratio	Parameter	N	Point estimate (Geometric LS-Mean)	2-sided 90% CI	Geometric CV%
BAY 2927088	BAY 2927088 + carbamazepine / BAY 2927088 alone	AUC	15	0.2116	[0.1825; 0.2453]	23.3
		Cmax	15	0.4294	[0.3617; 0.5098]	27.2

CI = confidence interval, CV = coefficient of variation, LS-Mean(s) = least squares-mean(s), N = number of participants, PK = pharmacokinetic, PKS = pharmacokinetic analysis set
Source: B003320/Table 8.4 / 29 and Table 8.4 / 31

2.7.6.3.2.3 安全性の結果

2.7.6.3.2.3.1 治験薬の曝露状況

Arm 1 では、第 1 日に BAY 2927088 10mg を 15 例全例に単回投与した。このうち 14 例に BAY 2927088（第 8 日）とイトラコナゾール（第 5 日～第 11 日）を投与した。当該 14 例への総投与量は BAY 2927088 が 20mg、イトラコナゾールが 1400mg であった。

Arm 2 では、15 例全例に計画された投与量の BAY 2927088 80mg と、14 例（93.3%）にカルバマゼピン 6600mg を投与した。1 例（6.7%）は第 15 日のカルバマゼピンの最終投与を受けなかったため、カルバマゼピンの総投与量は 6300mg であった。

2.7.6.3.2.3.2 安全性の要約

Arm 1 の有害事象の概要を表 2.7.6.3-7 に示す。治験薬を投与した 15 例のうち 5 例（33.3%）に TEAE が発現し、重症度はいずれもグレード 1 又は 2 であった。BAY 2927088 と関連のある TEAE は報告されず、イトラコナゾールと関連のあるグレード 1 の口内乾燥が 1 件発現した。

Arm 2 の有害事象の概要を表 2.7.6.3-8 に示す。治験薬を投与した 15 例のうち 7 例（46.7%）に TEAE が発現した。TEAE の重症度は、グレード 3 の血小板減少症（1 件）を除き、いずれもグレード 1 又は 2 であった。BAY 2927088 と関連のある TEAE は報告されず、カルバマゼピンと関連のある TEAE が 2 件発現し、BAY 2927088 及びカルバマゼピン投与中のグレード 3 の血小板減少症が 1 件、カルバマゼピン単独投与中のグレード 1 の傾眠が 1 件であった。治験薬の投与中止に至った TEAE として、グレード 3 の血小板減少症が 1 例に認められ、カルバマゼピンと関連ありと判断された。

Arm 1 及び Arm 2 において死亡又は重篤な有害事象は認められなかった。

Arm 1 及び Arm 2 において臨床的に重要な臨床検査値、バイタルサイン、心電図の所見は認められなかった。

表 2.7.6.3-7 有害事象の概要（Arm 1、SAF）

	BAY 2927088 10mg N=15 (100%)	Itraconazole 200mg N=15 (100%)	Itraconazole + BAY 2927088 10mg N=15 (100%)	Total N=15 (100%)
Number (%) of participants with TEAEs				
Any AE	3 (20.0%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)	5 (33.3%)
Maximum CTCAE grade for any AE				
Grade 1	3 (20.0%)	1 (6.7%)	0	4 (26.7%)
Grade 2	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Any BAY 2927088 related AE	0	0	0	0
Any itraconazole related AE	0	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)
Maximum CTCAE grade for itraconazole related AE				
Grade 1	0	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)
Any AE related to procedures required by the protocol	0	0	0	0
Any AE leading to discontinuation of BAY 2927088	0	0	0	0
Any AE leading to discontinuation of itraconazole	0	0	0	0
Any SAE	0	0	0	0

Source: B003320/Table 8.3.1 / 1
The column 'Total' counts the participants over all treatment periods. For cross-over designs, this is not the sum of the other columns.

表 2.7.6.3-8 有害事象の概要（Arm 2、SAF）

	BAY 2927088 40mg N=15 (100%)	Carbamazepine 100mg BID N=15 (100%)	Carbamazepine 200mg BID N=15 (100%)	Carbamazepine 300mg BID N=15 (100%)	Carbamazepine 300mg BID + BAY 2927088 40mg N=15 (100%)	Total N=15 (100%)
Number (%) of participants with the specified TEAEs						
Any AE	0	2 (13.3%)	2 (13.3%)	4 (26.7%)	1 (6.7%)	7 (46.7%)
Maximum CTCAE grade for any AE						
Grade 1	0	2 (13.3%)	2 (13.3%)	3 (20.0%)	0	5 (33.3%)
Grade 2	0	0	0	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)
Grade 3	0	0	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Any BAY 2927088 related AE	0	0	0	0	0	0
Any carbamazepine related AE	0	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)	2 (13.3%)
Maximum CTCAE grade for carbamazepine related AE						
Grade 1	0	0	0	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)
Grade 2	0	0	0	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Any AE related to procedures required by the protocol	0	0	0	0	0	0
Any AE leading to discontinuation of BAY 2927088	0	0	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Any AE leading to discontinuation of carbamazepine	0	0	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Any SAE	0	0	0	0	0	0

Source: B003320/Table 8.3.1 / 2

The column 'Total' counts the participants over all treatment periods. For cross-over designs, this is not the sum of the other columns.

2.7.6.3.2.3.3 有害事象

器官別大分類及び基本語別の TEAE を Arm 1 は表 2.7.6.3-9、Arm 2 は表 2.7.6.3-10 に示す。

表 2.7.6.3-9 基本語別の有害事象（Arm 1、SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA/J version 27.0	BAY 2927088 10mg N=15 (100%)	Itraconazole 200mg N=15 (100%)	Itraconazole + BAY 2927088 10mg N=15 (100%)	Total N=15 (100%)
Number (%) of participants with at least one adverse event		3 (20.0%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)	5 (33.3%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)
Dry mouth	口内乾燥	0	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (6.7%)	0	0	1 (6.7%)
Vessel puncture site bruise	血管穿刺部位内出血	1 (6.7%)	0	0	1 (6.7%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (6.7%)	0	0	1 (6.7%)
Contusion	挫傷	1 (6.7%)	0	0	1 (6.7%)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)	2 (13.3%)
Headache	頭痛	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)	2 (13.3%)

Source: B003320/Table 8.3.1 / 3
The column 'Total' counts the participants over all treatment periods. For cross-over designs, this is not the sum of the other columns.

表 2.7.6.3-10 基本語別の有害事象（Arm 2、SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA/J version 27.0	BAY 2927088 40mg BID N=15 (100%)	Carbamazepine 100mg BID N=15 (100%)	Carbamazepine 200mg BID N=15 (100%)	Carbamazepine 300mg BID N=15 (100%)	Carbamazepine 300mg BID + BAY 2927088 40mg N=15 (100%)	Total N=15 (100%)
Number (%) of participants with at least one such adverse event		0	2 (13.3%)	2 (13.3%)	4 (26.7%)	1 (6.7%)	7 (46.7%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Thrombocytopenia	血小板減少症	0	0	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	2 (13.3%)	2 (13.3%)	3 (20.0%)	0	5 (33.3%)
Abdominal distension	腹部膨満	0	1 (6.7%)	0	0	0	1 (6.7%)
Constipation	便秘	0	0	1 (6.7%)	0	0	1 (6.7%)
Diarrhoea	下痢	0	1 (6.7%)	0	0	0	1 (6.7%)
Dry mouth	口内乾燥	0	0	1 (6.7%)	0	0	1 (6.7%)
Haemorrhoids	痔核	0	0	0	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)
Nausea	悪心	0	0	0	2 (13.3%)	0	2 (13.3%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Vessel puncture site bruise	血管穿刺部位内出血	0	0	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Nervous system disorders	神経系障害	0	0	0	4 (26.7%)	0	4 (26.7%)
Dizziness	浮動性めまい	0	0	0	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)
Headache	頭痛	0	0	0	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)
Somnolence	傾眠	0	0	0	2 (13.3%)	0	2 (13.3%)

Source: B003320/Table 8.3.1 / 4
The column 'Total' counts the participants over all treatment periods. For cross-over designs, this is not the sum of the other columns.

2.7.6.3.2.3.4 死亡

本試験では死亡は認められなかった。

2.7.6.3.2.3.5 重篤な有害事象

本試験では重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.6.3.2.3.6 その他の重要な有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象が Arm 2 の 1 例に認められ、グレード 3 の血小板減少症であった。当該被験者への第 15 日夜のカルバマゼピン 300mg の投与を中止した。この TEAE は治験責任（分担）医師によりカルバマゼピンと関連ありと判断された。

2.7.6.3.2.3.7 臨床検査

安全性に関する臨床検査では臨床的に重要な所見は認められなかった。

2.7.6.3.2.3.8 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサイン（心拍数及び血圧）及び心電図検査の結果から臨床的に意味のある所見は認められなかった。

2.7.6.3.3 結論

- 強い CYP3A4 及び P-gp 阻害薬であるイトラコナゾール 200mg の反復投与下で BAY 2927088 10mg を投与したとき、BAY 2927088 10mg の単独投与時と比較して、BAY 2927088 の AUC 及び C_{max} の幾何平均値はそれぞれ 125%及び 59.7%高かった。
- 強い CYP3A 誘導薬であるカルバマゼピンの反復投与下（300 mg BID の用量まで漸増投与）で BAY 2927088 10mg を投与したとき、BAY 2927088 10mg の単独投与時と比較して、BAY 2927088 の AUC 及び C_{max} の幾何平均値は 78.8%及び 57.1%低かった。
- BAY 2927088 と関連のある TEAE のグレードは低く、管理可能であり、重篤な有害事象は報告されなかった。

2.7.6.4 【国外試験】健康被験者を対象としたミダゾラムとの薬物相互作用試験：試験22251（報告書番号 B003321）

参照項目：5.3.3.4.2 B003321

2.7.6.4.1 試験計画の概要

試験の標題：
健康被験者を対象としたBAY 2927088がミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響を検討する非盲検、固定順序、クロスオーバー、第Ⅰ相試験

実施医療機関：1施設、1ヵ国（米国）

試験期間：
最初の被験者の組入れ日：2024年4月17日
最後の被験者の完了日： 2024年6月23日

開発のフェーズ：第Ⅰ相

目的：

主要目的

BAY 2927088の単回投与及び反復投与がチトクローム P450（CYP）3A4基質であるミダゾラムを単回投与したときのミダゾラムの薬物動態（PK）に及ぼす影響を検討する。

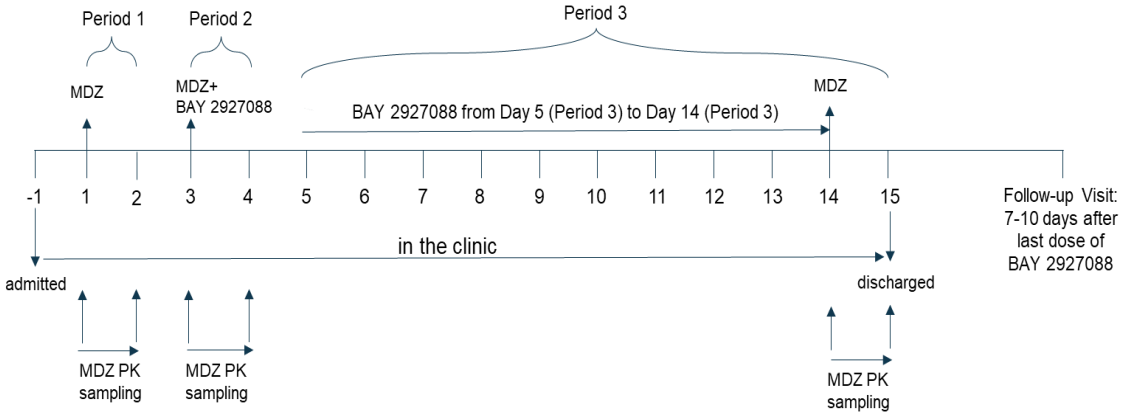
副次目的

BAY 2927088を単独投与したとき及びミダゾラムと併用投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

試験方法：

本試験は、単施設、非無作為化、非盲検、固定順序、クロスオーバー試験である。本試験に適格と判定された健康被験者は、第－1日～第15日にわたって施設に入院した。

本試験は、スクリーニング（治験薬初回投与の28～2日前まで）、投与期（第1日～第15日）及び追跡調査（治験薬最終投与後7～10日）からなる。試験期間をとおして、すべての被験者からミダゾラム及び1-ヒドロキシミダゾラムのPK評価のための血液検体を連続で採取し、BAY 2927088濃度測定用の血液検体をスパースで採取した。安全性評価のため、試験期間をとおして、臨床検査値、尿検査及びバイタルサインの結果をモニタリングし、治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）を記録した。



PK = 薬物動態、MDZ = ミダゾラム
第3、4、5、7、9、11、12、13及び14日におけるBAY 2927088のPK解析用検体のスパース採取はこの図に示していない。

被験薬：

· BAY 2927088 10mg 錠（フィルムコーティング錠）

併用薬：

· ミダゾラム 2mg/mL 経口液剤

用法・用量：

· 第 1 期：第 1 日にミダゾラム 1mg を単回経口投与した。ミダゾラムは午前中の軽食摂取開始後 30 分以内に投与した。
· 第 2 期：第 3 日に、ミダゾラム 1mg 及び BAY 2927088 20mg を単回経口投与した。いずれも午前中の軽食摂取開始後 30 分以内に投与した。
· 第 3 期：第 5 日～第 14 日に、BAY 2927088 20mg を 1 日 2 回（BID）経口投与した。
BAY 2927088 は軽食摂取開始後 30 分以内に投与した。第 14 日の午前中の BAY 2927088 投与後 1～3 分以内に、ミダゾラム 1mg も単回経口投与した。

投与期間：

被験者当たりの試験期間はスクリーニングを含めて約 8 週間で、投与期間（第 1～3 期）は 15 日間であった。

選択・除外基準：

18～55 歳までの健康な男性及び女性（妊娠の可能性がない女性）で、BMI が 18kg/m²～30kg/m²、体重が 50kg 以上の者を適格とした。

薬物動態の評価項目：

ミダゾラムを単独投与及び BAY 2927088 と併用投与したときのミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラムの C_{max} 及び AUC

安全性の評価項目：

TEAE 及びその重症度、臨床検査値、バイタルサイン、心電図（ECG）

被験者数：

目標被験者数：

約 15 例

設定根拠：

本試験では統計学的な被験者数の設定は行わなかった。少なくとも 12 例の評価可能な被験者が試験を完了するように、脱落例を考慮して設定した。目標被験者数は経験に基づく設定であり、主要目的を評価するのに適切であると考えた。

解析方法：

解析対象集団

薬物動態解析対象集団（PKS）：PK の評価に影響を及ぼす所見がなく、第 1 期に加え第 2 期又は第 3 期の妥当なミダゾラムの PK プロファイルを有するすべての被験者とした。本解析対象集団を用いて、BAY 2927088 がミダゾラムの PK に及ぼす影響を評価した。

安全性解析対象集団（SAF）：治験薬を投与したすべての被験者とした。

薬物動態の解析

主要評価項目は、ミダゾラム単独投与及び BAY 2927088 と併用投与時のミダゾラムの C_{max} 及び AUC であった。主要評価項目の解析には PKS を用いた。

AUC 及び C_{max} は、投与方法（ミダゾラム単独投与又はミダゾラムと BAY 2927088 の併用投与）ごとに、幾何平均値、幾何標準偏差（SD、元のスケールに逆対数変換した SD）、幾何変動係数（CV）、算術平均値、SD、CV、最小値、中央値、最大値及び例数を算出した。

主要なPKパラメータであるミダゾラムのC_{max}及びAUCは、データが対数正規分布に従うと仮定して解析した。

これらのPKパラメータの対数変換値を、投与方法及び被験者を要因とした分散分析（ANOVA）を用いて解析した。ANOVAに基づき、C_{max}及びAUCの「ミダゾラムとBAY 2927088（単回投与）の併用投与（第2期）/ミダゾラム単独投与（第1期）」比、及び「ミダゾラムとBAY 2927088（反復投与）の併用投与（第3期）/ミダゾラム単独投与（第1期）」比の点推定値（最小二乗平均値）、探索的90%信頼区間（CI）及び95%予測区間をANOVAの被験者内SDを用いて算出した。

安全性の解析

本試験の副次評価項目は、TEAEを発現した被験者数及びその重症度とした。TEAEは、治験薬の投与開始後から最終投与後7日までに発現又は悪化したすべての事象と定義した。安全性の解析にはSAFを用いた。TEAEはICH国際医薬用語集（MedDRA）Ver 27.0を用いてコーディングし、器官別大分類及び基本語で分類し、投与方法別に集計表で示した。

2.7.6.4.2 成績

2.7.6.4.2.1 試験対象集団

2.7.6.4.2.1.1 被験者の内訳

合計39例が組み入れられた。スクリーニングの結果、15例が適格となり、15例全例が治験薬を投与された。15例中11例（73.3%）が投与期を完了し、4例が（26.7%）が有害事象により治験薬の投与を中止した（B003321/Table 8.1/3）。

2.7.6.4.2.1.2 解析対象集団

治験薬を投与した15例全例をSAF及びPKSに採用した。

2.7.6.4.2.1.3 人口統計学的及びベースラインの特性

SAFでの人口統計学的特性を表 2.7.6.4-1に示す。

本試験に組み入れた被験者は男性が13例、女性が2例であった。年齢の範囲は24～52歳であり、BMIの範囲は22.1～29.9kg/m²であった。

表 2.7.6.4-1 人口統計学的特性（SAF）

	Total N=15 (100%)
Sex	
Female	2 (13.3%)
Male	13 (86.7%)
Race	
Asian	1 (6.7%)
Black or African American	6 (40.0%)
White	8 (53.3%)
Ethnicity	
Hispanic or Latino	5 (33.3%)
Not Hispanic or Latino	10 (66.7%)
Age (years)	
Mean (SD)	37.7 (9.2)
Median	36.0
Min, Max	24, 52
Height (cm)	
Mean (SD)	175.1 (9.8)
Median	175.0
Min, Max	159, 194
Weight (kg)	
Mean (SD)	78.03 (5.03)
Median	77.50
Min, Max	68.2, 86.6
BMI (kg/m^2)	
Mean (SD)	25.62 (2.64)
Median	25.90
Min, Max	22.1, 29.9
Tobacco or Nicotine Use History	
Former	3 (20.0%)
Never	12 (80.0%)

Source: B003321/Table 8.1/5

2.7.6.4.2.2 薬物動態の結果

血漿中ミダゾラムの PK パラメータを表 2.7.6.4-2 に、ミダゾラムの血漿中濃度を図 2.7.6.4-1 に、1-ヒドロキシミダゾラムの血漿中濃度を図 2.7.6.4-2 に示す。

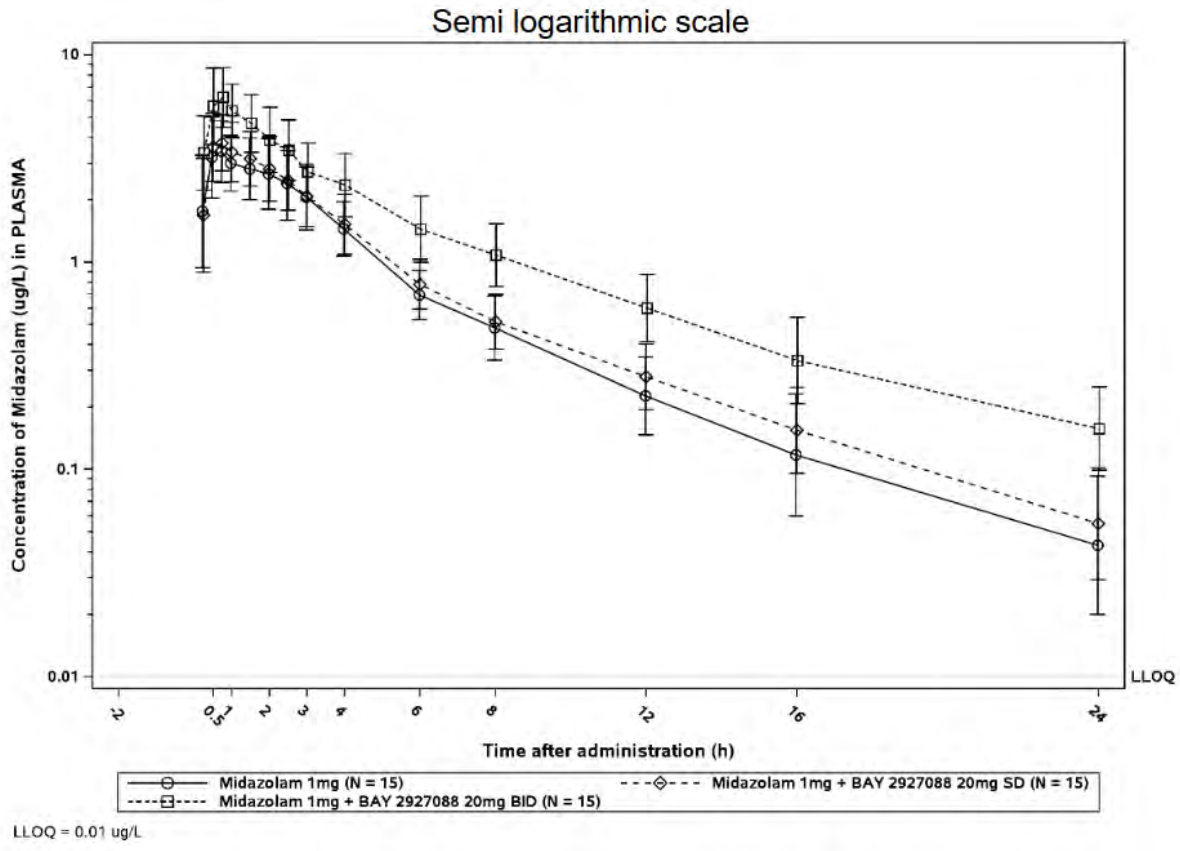
ミダゾラムと BAY 2927088（20mg を単回投与）の併用投与（第 2 期）では、ミダゾラムの C_{max} 及び AUC（幾何平均値）は、ミダゾラム単独投与時（第 1 期）と比較してわずかに高かったものの、範囲は大きく重なっていた。ミダゾラムと BAY 2927088（20mg を BID で反復投与）の併用投与（第 3 期）では、ミダゾラムの AUC 及び C_{max}（幾何平均値）は、ミダゾラム単独投与時（第 1 期）と比較して顕著に高かった。

表 2.7.6.4-2 血漿中ミダゾラムの PK パラメータ〔幾何平均/幾何 CV（%）（範囲）〕（PKS、15 例）

	1 mg MDZ alone (Period 1, N=15)	1 mg MDZ with BAY 2927088 (single dose) (Period 2, N=15)	1 mg MDZ with BAY 2927088 (BID) (Period 3, N=11)
C_{max} [µg/L]	3.67 / 35.7 (1.65-5.95)	4.05 / 27.2 (2.12-6.23)	6.69 / 36.9 (4.43-14.6)
AUC [µg·h/L]	16.1 / 29.5 (10.0-27.4)	17.6 / 26.4 (10.4-25.3)	30.6 / 28.3 (23.0-57.3)

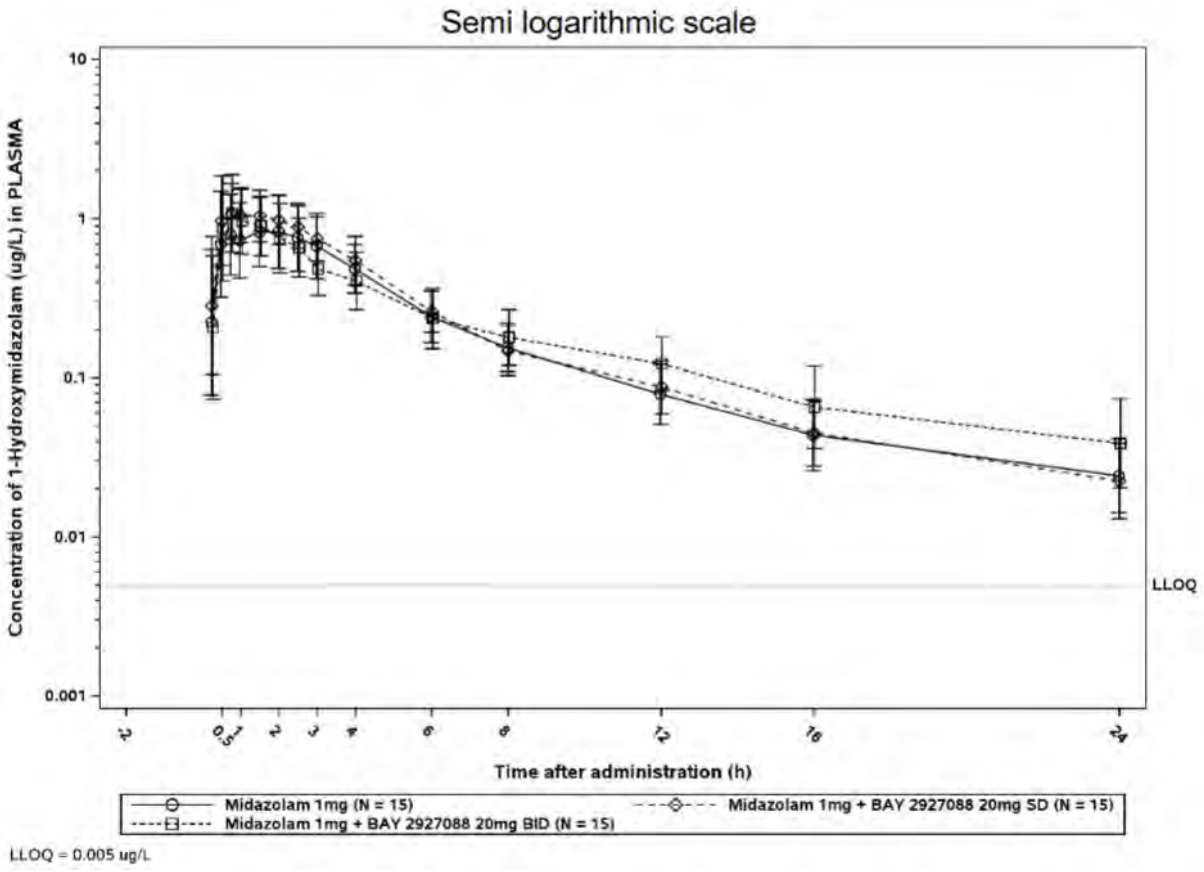
BID = twice daily; CV = coefficient of variation; MDZ = Midazolam; N = number of participants; PKS = pharmacokinetic analysis set
Note: Displayed values are based on 3 significant digits.
Source: B003321/Tables 8.4/7

図 2.7.6.4-1 ミダゾラムの血漿中濃度（幾何平均値及び標準偏差）（PKS、15 例）



BID = twice daily; LLOQ = lower limit of quantification; N = number of participants; PKS = pharmacokinetic analysis set; SD = single dose
Source: B003321/Figure 8.4/1

図 2.7.6.4-2 1-ヒドロキシミダゾラムの血漿中濃度（幾何平均値及び標準偏差）（PKS、15 例）



BID = twice daily; LLOQ = lower limit of quantification; N = number of participants;
PKS = pharmacokinetic analysis set; SD = single dose
Source: B003321/Figure 8.4/2

BAY 2927088 が血漿中ミダゾラムの PK に及ぼす影響を表 2.7.6.4-3 に示す。また、BAY 2927088 の血漿中濃度を図 2.7.6.4-3 に示す。

ANOVA において、ミダゾラム単独投与時（第 1 期）と比較して BAY 2927088（20mg を単回投与）の併用投与（第 2 期）では、ミダゾラムの C_{max} 及び AUC（幾何平均値）はそれぞれ 10.4%及び 9.77%高かった。また、ミダゾラム単独投与時（第 1 期）と比較して BAY 2927088（20mg を BID で反復投与）の併用投与（第 3 期）では、ミダゾラムの AUC 及び C_{max}（幾何平均値）はそれぞれ 95.4%及び 78.8%高かったことが示された。AUC 及び C_{max} の比の 90%CI の下限は 1 を超え、薬物動態的な薬物相互作用が無いと判断される 0.8～1.25 の範囲外であった。

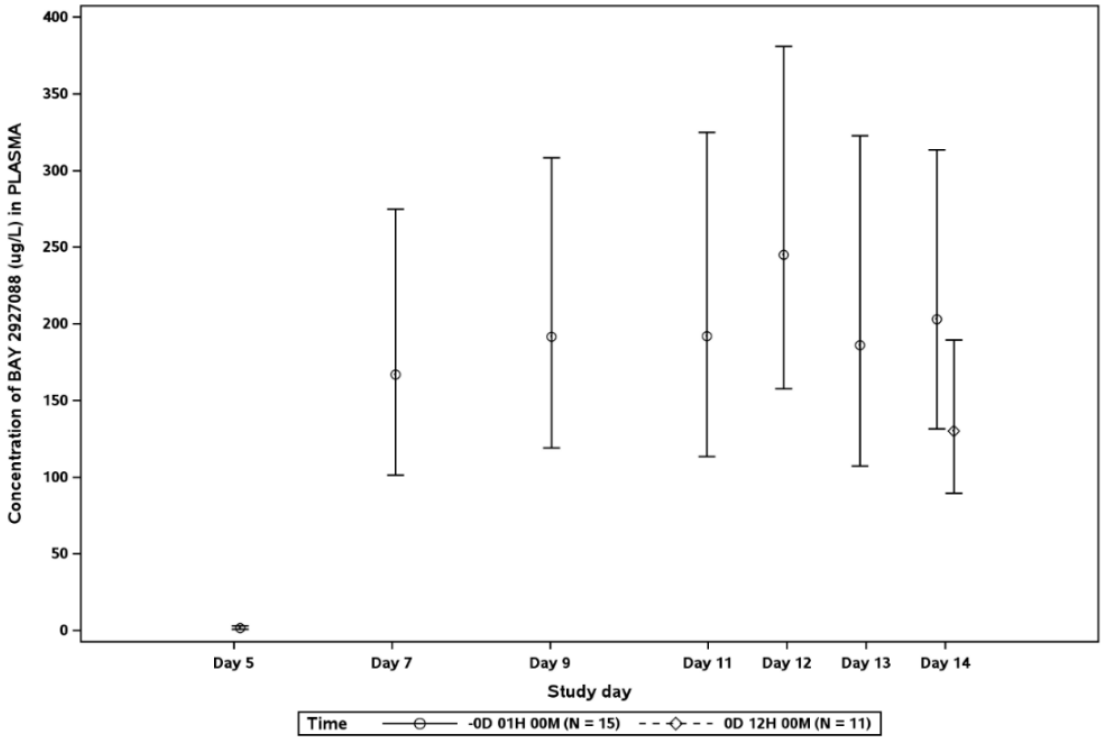
ミダゾラムの t_{max} の中央値は、第 1～3 期のいずれでも約 45 分であった。

表 2.7.6.4-3 BAY 2927088 が血漿中ミダゾラムの PK に及ぼす影響（PKS、15 例、ANOVA）

Analyte	Ratio	Parameter	N	Point estimate (Geometric LS-Mean)	2-sided 90% CI	Geometric CV%
MDZ	MDZ + BAY 2927088 single dose (Period 2) / MDZ (Period 1)	AUC	15	1.0977	[1.0004; 1.2045]	14.51
		C_{max}	15	1.1035	[0.9996; 1.2182]	15.47
MDZ	MDZ + BAY 2927088 multiple dose (Period 3) / MDZ (Period 1)	AUC	11/15	1.9544	[1.6476; 2.3184]	22.37
		C_{max}	11/15	1.7880	[1.4145; 2.2601]	31.03

CI = confidence interval, CV = coefficient of variation, LS-mean = least squares-mean,
MDZ = midazolam; N = number of participants, PKS = pharmacokinetic analysis set
Source: B003321/Tables 8.4/12, 8.4/14, 8.4/18, and 8.4/20

図 2.7.6.4-3 BAY 2927088 の血漿中濃度（幾何平均値及び標準偏差）（PKS、15 例）



Note: N = 13 for the 1 hour pre dose on Day 12, 13 and 14.

N = number of participants; PKS = pharmacokinetic analysis set; SD = standard deviation
Source: B003321/Figure 8.4/3

2.7.6.4.2.3 安全性の結果

2.7.6.4.2.3.1 治験薬の曝露状況

11 例がすべての治験薬の投与を完了した。被験者当たりの総投与量は、BAY 2927088 が 420mg、ミダゾラムが 3mg であった（B003321/Table 8.3/4, Table 8.3/3）。

4 例が TEAE により治験薬の投与を中止した（B003321/Listing 10.2.7/5）。いずれの被験者も第 3 期に治験薬の投与を中止した。4 例中 3 例は BAY 2927088 を 380mg、ミダゾラムを 2mg 投与され、1 例は BAY 2927088 を 320mg、ミダゾラムを 2mg 投与された。

2.7.6.4.2.3.2 安全性の要約

有害事象の概要を表 2.7.6.4-4 に示す。

9 例（60.0%）に 1 件以上の TEAE が認められた。TEAE の重症度は、グレード 3 の下痢（1 件）を除き、グレード 1 又は 2 であった。TEAE の大部分は試験終了時までに回復した。治験薬と関連のある TEAE は 9 例に認められたものの、一過性であった。ほとんどの治験薬と関連のある TEAE は BAY 2927088 の 10 日間の投与期間中に発現した消化器系事象又は皮膚事象であった。これらの事象はチロシンキナーゼ阻害薬での既知の安全性プロファイルと一致していた。治験薬の投与中止に至った TEAE として、第 3 期にグレード 2 の薬疹が 4 例に認められ、いずれも BAY 2927088 と関連ありと判断された。死亡又は重篤な有害事象は認められなかった。

臨床的に重要な臨床検査値、バイタルサイン、ECG 所見は認められなかった。

2.7.6.4.2.3.3 有害事象

器官別大分類及び基本語別の TEAE 及び BAY 2927088 と関連のある TEAE をそれぞれ表 2.7.6.4-5 及び表 2.7.6.4-6 に示す。

ほとんどの事象は BAY 2927088 20mg を BID で反復投与した第 3 期に認められた。

2.7.6.4

Bayer Yakuhin, Ltd. Page 9 of 12

表 2.7.6.4-4 TEAE の概要 (SAF)

	MDZ 1mg N=15 (100%)	MDZ 1mg + BAY 2927088 20mg single dose N=15 (100%)	BAY 2927088 20mg BID N=15 (100%)	MDZ 1mg + BAY 2927088 20mg BID N=15 (100%)	Total N=15 (100%)
Number (%) of participants with the specified TEAEs					
Any AE	**1 (6.7%)**	**0**	**9 (60.0%)**	**1 (6.7%)**	**9 (60.0%)**
Maximum CTCAE grade for any AE					
Grade 1	1 (6.7%)	0	2 (13.3%)	1 (6.7%)	2 (13.3%)
Grade 2	0	0	6 (40.0%)	0	6 (40.0%)
Grade 3	0	0	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)
Any BAY 2927088 related AE	0	0	9 (60.0%)	1 (6.7%)	9 (60.0%)
Maximum CTCAE grade for any AE					
Grade 1	0	0	3 (20.0%)	1 (6.7%)	3 (20.0%)
Grade 2	0	0	5 (33.3%)	0	5 (33.3%)
Grade 3	0	0	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)
Any MDZ related AE	0	0	0	0	0
Any AE related to procedures required by the protocol	1 (6.7%)	0	0	0	1 (6.7%)
Any AE leading to discontinuation of BAY 2927088	0	0	4 (26.7%)	0	4 (26.7%)
Any AE leading to discontinuation of MDZ	0	0	4 (26.7%)	0	4 (26.7%)
Any SAE	0	0	0	0	0
AE with the outcome death	0	0	0	0	0

Source: B003321/Table 8.3.1/1

2.7.6.4

Bayer Yakuhin, Ltd. Page 10 of 12

表 2.7.6.4-5 TEAE を発現した被験者数（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	器官別大分類 基本語 MedDRA/J version 27.0	MDZ 1mg N=15 (100%)	MDZ 1mg + BAY 2927088 20mg single dose N=15 (100%)	BAY 2927088 20mg BID N=15 (100%)	MDZ 1mg + BAY 2927088 20mg BID N=15 (100%)	Total N=15 (100%)
Number (%) of participants with at least one such TEAE		**1 (6.7%)**	**0**	**9 (60.0%)**	**1 (6.7%)**	**9 (60.0%)**
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**0**	**0**	**5 (33.3%)**	**1 (6.7%)**	**5 (33.3%)**
Diarrhoea	下痢	0	0	5 (33.3%)	1 (6.7%)	5 (33.3%)
Abdominal pain	腹痛	0	0	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)
Anorectal discomfort	肛門直腸不快感	0	0	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)
Dyspepsia	消化不良	0	0	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**0**	**0**	**1 (6.7%)**	**0**	**1 (6.7%)**
Decreased appetite	食欲減退	0	0	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**0**	**0**	**1 (6.7%)**	**0**	**1 (6.7%)**
Headache	頭痛	0	0	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	**0**	**0**	**1 (6.7%)**	**0**	**1 (6.7%)**
Dysuria	排尿困難	0	0	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**0**	**0**	**2 (13.3%)**	**0**	**2 (13.3%)**
Dry throat	咽喉乾燥	0	0	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)
Epistaxis	鼻出血	0	0	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)
Nasal dryness	鼻乾燥	0	0	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0	0	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**1 (6.7%)**	**0**	**9 (60.0%)**	**0**	**9 (60.0%)**
Drug eruption	薬疹	0	0	4 (26.7%)	0	4 (26.7%)
Dry skin	皮膚乾燥	0	0	4 (26.7%)	0	4 (26.7%)
Acne	ざ瘡	0	0	3 (20.0%)	0	3 (20.0%)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	1 (6.7%)	0	0	0	1 (6.7%)
Pruritus	そう痒症	0	0	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)

Source: B003321/Table 8.3.1/2

2.7.6.4

Bayer Yakuhin, Ltd. Page 11 of 12

表 2.7.6.4-6 BAY 2927088 と関連のある TEAE を発現した被験者数（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	器官別大分類 基本語 MedDRA/J version 27.0	BAY 2927088 20mg BID N=15 (100%)	MDZ 1mg + BAY 2927088 20mg single dose N=15 (100%)	MDZ 1mg + BAY 2927088 20mg BID N=15 (100%)	Total N=15 (100%)
Number (%) of participants with at least one such TEAE		**9 (60.0%)**	**0**	**1 (6.7%)**	**9 (60.0%)**
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**5 (33.3%)**	**0**	**1 (6.7%)**	**5 (33.3%)**
Diarrhoea	下痢	5 (33.3%)	0	1 (6.7%)	5 (33.3%)
Abdominal pain	腹痛	1 (6.7%)	0	0	1 (6.7%)
Anorectal discomfort	肛門直腸不快感	1 (6.7%)	0	0	1 (6.7%)
Dyspepsia	消化不良	1 (6.7%)	0	0	1 (6.7%)
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**1 (6.7%)**	**0**	**0**	**1 (6.7%)**
Decreased appetite	食欲減退	1 (6.7%)	0	0	1 (6.7%)
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	**1 (6.7%)**	**0**	**0**	**1 (6.7%)**
Dysuria	排尿困難	1 (6.7%)	0	0	1 (6.7%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**2 (13.3%)**	**0**	**0**	**2 (13.3%)**
Dry throat	咽喉乾燥	1 (6.7%)	0	0	1 (6.7%)
Epistaxis	鼻出血	1 (6.7%)	0	0	1 (6.7%)
Nasal dryness	鼻乾燥	1 (6.7%)	0	0	1 (6.7%)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1 (6.7%)	0	0	1 (6.7%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**8 (53.3%)**	**0**	**0**	**8 (53.3%)**
Drug eruption	薬疹	4 (26.7%)	0	0	4 (26.7%)
Acne	ざ瘡	3 (20.0%)	0	0	3 (20.0%)
Dry skin	皮膚乾燥	3 (20.0%)	0	0	3 (20.0%)
Pruritus	そう痒症	1 (6.7%)	0	0	1 (6.7%)

Source: B003321/Table 8.3.1/4

2.7.6.4.2.3.4 死亡

本試験では、死亡は認められなかった。

2.7.6.4.2.3.5 重篤な有害事象

本試験では重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.6.4.2.3.6 その他の重要な有害事象

治験薬の投与中止に至った TEAE は 4 例（26.7%）に認められ、いずれもグレード 2 の薬疹であった（表 2.7.6.4-4、B003321/Listing 10.2.7/5）。これらの事象はいずれも第 3 期に発現し、治験責任（分担）医師により BAY 2927088 と関連ありと判断された。4 例中 3 例の転帰は回復であり、1 例は、試験終了時に軽快であった。

2.7.6.4.2.3.7 臨床検査

安全性に関する臨床検査では臨床的に重要な所見は認められなかった。

2.7.6.4.2.3.8 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサインのパラメータに臨床的に重要な変化は認められなかった。また、心電図検査の結果から臨床的に重要な所見も認められなかった。

2.7.6.4.3 結論

- BAY 2927088（20mg を単回投与）と CYP3A4 基質であるミダゾラム 1mg を併用投与したところ、ミダゾラムの AUC 及び C_{max}（幾何平均値）は、ミダゾラム 1mg を単独投与したときと比較してそれぞれ 9.77%及び 10.4%高かった。
- BAY 2927088（20mg を BID で反復投与）とミダゾラム 1mg を併用投与したところ、ミダゾラムの AUC 及び C_{max}（幾何平均値）は、ミダゾラム 1mg を単独投与したときと比較してそれぞれ 95.4%及び 78.8%高かった。よって、BAY 2927088 の反復投与によるミダゾラム（CYP3A4 基質）の曝露量の増加は、弱い相互作用であることが示唆された。
- 第 3 期において、BAY 2927088 と関連のある消化器及び皮膚関連の TEAE が認められた。これらの事象はチロシンキナーゼ阻害薬で認められる事象であり、一過性であった。全体的に TEAE の重症度は低く、管理可能であり、重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.6.5 【国外試験】健康被験者を対象としたダビガトラン及びロスバスタチンとの薬物相互作用試験：試験 22252（報告書番号 B003322）

参照項目：5.3.3.4.3 B003322

2.7.6.5.1 試験計画の概要

試験の標題：
健康被験者を対象とした 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を検討する非盲検、固定順序、クロスオーバー、第 I 相試験

実施医療機関：1 施設、1 ヵ国（イギリス）

試験期間：	**開発のフェーズ**：第 I 相
最初の被験者の組入れ日：2024 年 3 月 25 日 最後の被験者の完了日： 2024 年 5 月 21 日	

目的：

主要目的

BAY 2927088 の反復投与が P-糖タンパク（P-gp）の基質となるダビガトランエテキシラート及び乳癌耐性タンパク（BCRP）の基質となるロスバスタチンの薬物動態（PK）に及ぼす影響を検討する。

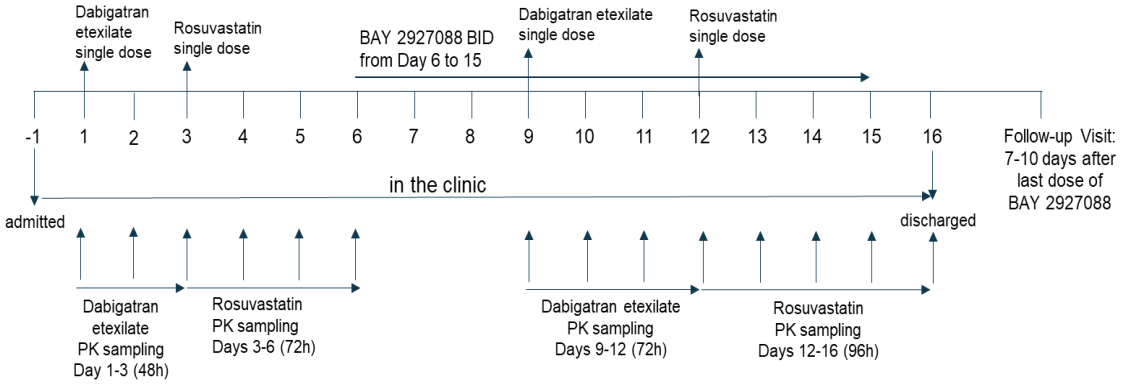
副次目的

BAY 2927088 を単独投与したとき、及びダビガトランエテキシラート又はロスバスタチンと併用投与したときの安全性及び忍容性を検討する。

試験方法：

本試験は、単施設、非盲検、非無作為化、固定順序、クロスオーバー試験である。本試験に適格と判定された健康被験者は第－1 日～第 16 日にわたって施設に入院した。

本試験は、スクリーニング（治験薬初回投与前の約 28 日以内）、投与期（第 1～第 16 日）及び追跡調査（治験薬最終投与後 7～10 日）からなる。投与期には、ダビガトラン（総ダビガトラン及び非抱合型ダビガトラン）及びロスバスタチンの PK 評価のために血液検体を連続で採取し、
BAY 2927088 濃度測定用の血液検体はスパースで採取した。安全性評価のため、試験期間をとおして臨床検査値、尿検査、バイタルサインの結果をモニタリングし、治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）を記録した。



BID = 1 日 2 回、PK = 薬物動態

BAY 2927088 濃度測定用のスパース採血を第 7、8、9、10、11 及び 12 日に実施した。また、コプロポルフィリン I/Ⅲ用の採血を第 3、4、12 及び 13 日に実施した。

被験薬

· BAY 2927088 10mg 錠（フィルムコーティング錠）

併用薬

· ダビガトランエテキシラート 75mg カプセル

· ロスバスタチン 10mg 錠

用法・用量：

投与期：

· 第 1 日の朝にダビガトランエテキシラート 75mg を単回投与した。

· 第 3 日にロスバスタチン 10mg を単回投与した。

· 第 6 日～第 15 日に BAY 2927088 20mg を 1 日 2 回（BID）投与した。

· 第 9 日の朝にダビガトランエテキシラート 75mg を単回投与した。

· 第 12 日の朝にロスバスタチン 10mg を単回投与した。

被験薬及び併用薬はいずれも軽食摂取開始後 30 分以内に経口投与した。

投与期間：

被験者当たりの試験期間は約 8 週間（スクリーニング期を含む）で、投与期間は 16 日であった。

選択・除外基準：

18～55 歳の健康な男性及び女性（妊娠の可能性がない女性）で、BMI が 18～30kg/m^2、体重が 50kg 以上の者を適格とした。

薬物動態の評価項目：

単独投与及び BAY 2927088 と併用投与したときの非抱合型ダビガトラン及びロスバスタチンの C_{max} 及び AUC

安全性の評価項目：

TEAE 及びその重症度、臨床検査値、バイタルサイン、心電図

被験者数：

目標被験者数

約 15 例

設定根拠

本試験では統計学的な被験者数の設定は行わなかった。少なくとも 12 例の評価可能な被験者が試験を完了するように、脱落例を考慮して設定した。目標被験者数は経験に基づく設定であり、主要目的を評価するのに適切であると考えた。

解析方法：

解析対象集団

薬物動態解析対象集団 1（PKS1）：PK の評価に影響を及ぼす所見がなく、第 1 日及び第 9 日の妥当なダビガトランの PK プロファイルを有するすべての被験者とした。本解析対象集団を用いて、BAY 2927088 がダビガトランの PK に及ぼす影響を評価した。

薬物動態解析対象集団 2（PKS2）：PK の評価に影響を及ぼす所見がなく、第 3 日及び第 12 日の妥当なロスバスタチンの PK プロファイルを有するすべての被験者とした。本解析対象集団を用いて、BAY 2927088 がロスバスタチンの PK に及ぼす影響を評価した。

安全性解析対象集団（SAF）：治験薬の投与を受けたすべての被験者とした。

薬物動態の解析

主要評価項目は、単独投与又は BAY 2927088 と併用投与時の非抱合型ダビガトラン及びロスバスタチンの C_{max} 及び AUC とした。投与方法ごとに、AUC 及び C_{max} について以下の要約統計量〔幾何平均値、幾何標準偏差（SD、元のスケールに逆対数変換した SD）、幾何変動係数（CV）、算術平均値、SD、CV、最小値、中央値、最大値、及び例数〕を算出した。

BAY 2927088 が非抱合型ダビガトラン及びロスバスタチンの PK に及ぼす影響は、主要 PK パラメータである AUC 及び C_{max} を用いて評価し、データが対数正規分布に従うと仮定して解析した。これらの薬物動態パラメータの対数変換値を、投与方法（ダビガトランエテキシラート及びロスバスタチン）及び被験者を要因とした分散分析（ANOVA）を用いて解析した。ANOVA に基づき、C_{max} 及び AUC の「ダビガトランエテキシラートと BAY 2927088 の併用投与（第 9 日）/ダビガトランエテキシラート単独投与（第 1 日）」比及び「ロスバスタチンと BAY 2927088 の併用投与（第 12 日）/ロスバスタチン単独投与（第 3 日）」比の点推定値（最小二乗平均値）及び探索的 90%信頼区間（CI）並びに 95%予測区間を ANOVA の被験者内 SD を用いて算出した。

安全性の解析

本試験の副次評価項目は、TEAE を発現した被験者数及びその重症度とした。TEAE は、治験薬投与開始後から最終投与後 7 日までに発現又は悪化したすべての事象と定義した。安全性の解析には SAF を用いた。TEAE は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver 27.0 を用いてコーディングし、器官別大分類及び基本語で分類し、投与方法別に集計表で示した。

2.7.6.5.2 成績

2.7.6.5.2.1 試験対象集団

2.7.6.5.2.1.1 被験者の内訳

合計 43 例が組み入れられた。スクリーニングの結果、15 例が適格となり、15 例全例が治験薬の投与を受けた。

15 例中 14 例（93.3%）が試験を完了し、1 例（6.7%）は被験者の希望で試験を中止した。

2.7.6.5.2.1.2 解析対象集団

治験薬の投与を受けた 15 例全例を SAF 及び PKS1 に採用した。PKS1 をダビガトランの PK 解析に用いた。試験を早期に中止した 1 例を除外した 14 例を PKS2 に採用し、ロスバスタチンの PK 解析に用いた。

2.7.6.5.2.1.3 人口統計学的及びベースラインの特性

SAF での人口統計学的特性を表 2.7.6.5-1 に示す。

本試験に組み入れた被験者は全例が男性であり、平均年齢は 31.5 歳（範囲：24～41 歳）であった。

表 2.7.6.5-1 人口統計学的特性（SAF）

	Total N=15 (100%)
Sex	
Male	15 (100.0%)
Race	
Asian	3 (20.0%)
Black or African American	3 (20.0%)
White	9 (60.0%)
Ethnicity	
Not hispanic or latino	15 (100.0%)
Age (years)	
Mean (SD)	31.5 (4.5)
Range	24, 41
Height (cm)	
Mean (SD)	179.1 (6.5)
Min, Max	170, 189
Weight (kg)	
Mean (SD)	76.6 (10.9)
Min, Max	59, 95
Body Mass Index (kg/m^2)	
Mean (SD)	23.9 (3.1)
Min, Max	20, 30
Smoking History	
FORMER	3 (20.0%)
NEVER	12 (80.0%)

Source: B003322/Table 8.1 / 6

2.7.6.5.2.2 薬物動態の結果

非抱合型ダビガトラン及び総ダビガトランの主要 PK パラメータの要約統計量を表 2.7.6.5-2 に示す。非抱合型ダビガトラン及び総ダビガトランの血漿中濃度をそれぞれ図 2.7.6.5-1 及び図 2.7.6.5-2 に示す。

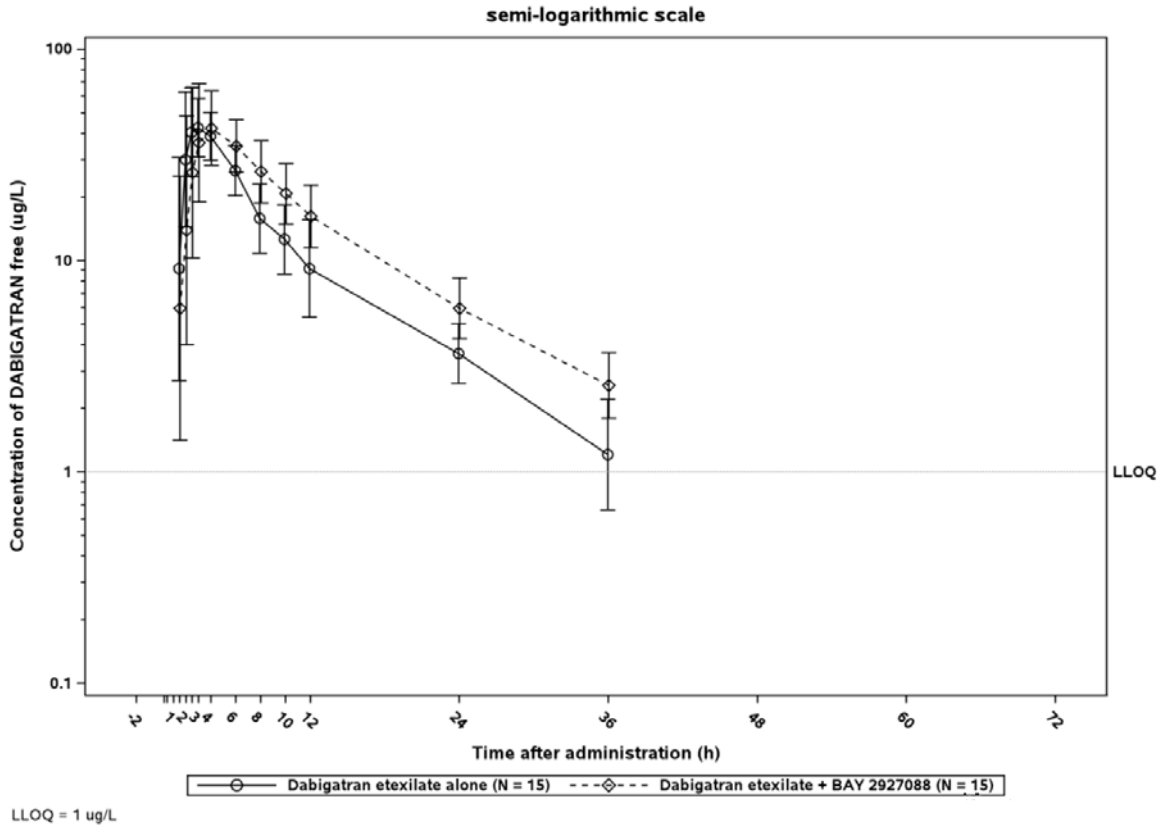
非抱合型ダビガトラン及び総ダビガトラン（非抱合型ダビガトラン及びそのグルクロン酸抱合体の総和）の AUC（幾何平均値）は、ダビガトランエテキシラート 75mg の単独投与時と比較して、BAY 2927088（20mg を BID で反復投与）との併用投与時のほうが高かった。非抱合型ダビガトラン及び総ダビガトランの C_{max}（幾何平均値）は、単独投与及び併用投与時のいずれでも同程度であった。

表 2.7.6.5-2 非抱合型ダビガトラン及び総ダビガトランの主要 PK パラメータの要約統計量〔幾何平均値/CV(%)（範囲）〕（PKS1）

	Unconjugated dabigatran		Total dabigatran	
	75 mg dabigatran etexilate alone (N=15)	**75 mg dabigatran etexilate with BAY 2927088 (N=15)**	**75 mg dabigatran etexilate alone (N=15)**	**75 mg dabigatran etexilate with BAY 2927088 (N=15)**
C_{max} [µg/L]	47.0 / 29.4	45.3 / 35.8	57.7 / 30.7	56.6 / 36.7
	(24.8-73.9)	(22.2-77.1)	(27.4-86.9)	(25.0-97.0)
AUC [µg·h/L]	375 / 30.5	522 / 30.7	477 / 28.6	665 / 31.1
	(240-678)	(336-1060)	(273-793)	(389-1290)

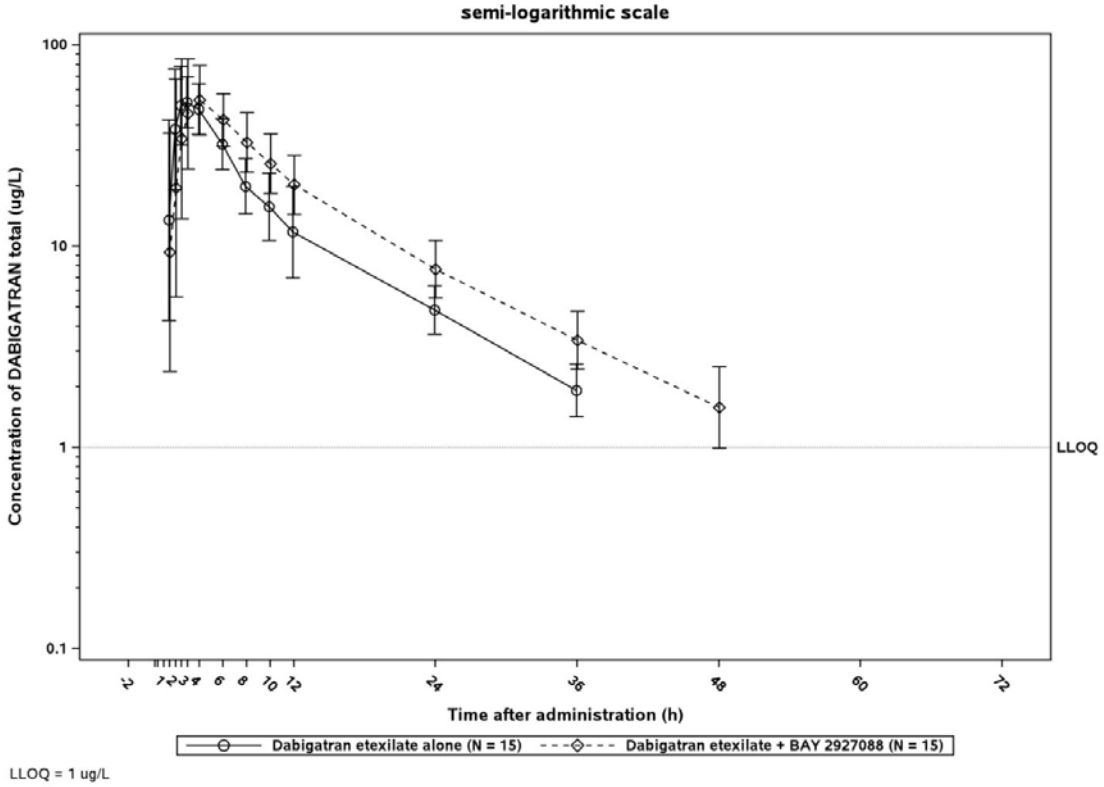
Note: Displayed values are based on 3 significant digits.
Source: B003322/Table 8.4 / 13 and Table 8.4 / 14

図 2.7.6.5-1 非抱合型ダビガトランの血漿中濃度（幾何平均値及び標準偏差）（PKS1）



LLOQ = lower limit of quantification (1.0 µg/L), PKS = pharmacokinetic analysis set
Note: Blood sampling for dabigatran PK was up to 48h post-dose on Day 1 and up to 72h post-dose on Day 9
Source: B003322/Figure 8.4 / 1

図 2.7.6.5-2 総ダビガトランの血漿中濃度（幾何平均値及び標準偏差）（PKS1）



LLOQ = lower limit of quantification (1.0 µg/L), PKS = pharmacokinetic analysis set
Note: Blood sampling for dabigatran PK was up to 48h post-dose on Day 1 and up to 72h post-dose on Day 9
Source: B003322/Figure 8.4 / 2

BAY 2927088 がダビガトランエテキシラートの PK に及ぼす影響を表 2.7.6.5-3 に示す。

ANOVA において、非抱合型ダビガトラン及び総ダビガトランの AUC（幾何平均値）は、ダビガトランエテキシラート 75mg の単独投与時と比較して、BAY 2927088（20mg を BID で反復投与）との併用投与時のほうがそれぞれ 39.1%及び 39.4%高かった。C_{max}（幾何平均値）は 5%未満の低下が認められたのみで、併用投与の影響は認められなかった。

表 2.7.6.5-3 BAY 2927088 がダビガトランエテキシラートの PK に及ぼす影響（PKS1、ANOVA）

Analyte	Ratio	Parameter	N	Point estimate (Geometric LS-Mean)	2-sided 90% CI	Geometric CV%
Dabigatran unconjugated	dabigatran etexilate + BAY 2927088 (Day 9) / dabigatran etexilate alone (Day 1)"	AUC	15	1.3912	[1.2896; 1.5009]	11.83
		C_{max}	15	0.9643	[0.8783; 1.0587]	14.60
Dabigatran total	dabigatran etexilate + BAY 2927088 (Day 9) / dabigatran etexilate alone (Day 1)"	AUC	15	1.3941	[1.2900; 1.5066]	12.11
		C_{max}	15	0.9808	[0.8900; 1.0808]	15.19

CI = confidence interval, CV = coefficient of variation, LS-Mean(s) = least squares-mean(s), N = number of participants, PK = pharmacokinetic, PKS = pharmacokinetic analysis set
Source: B003322/Table 8.4 / 22 to Table 8.4 / 25

2.7.6.5

Bayer Yakuhin, Ltd. Page 7 of 11

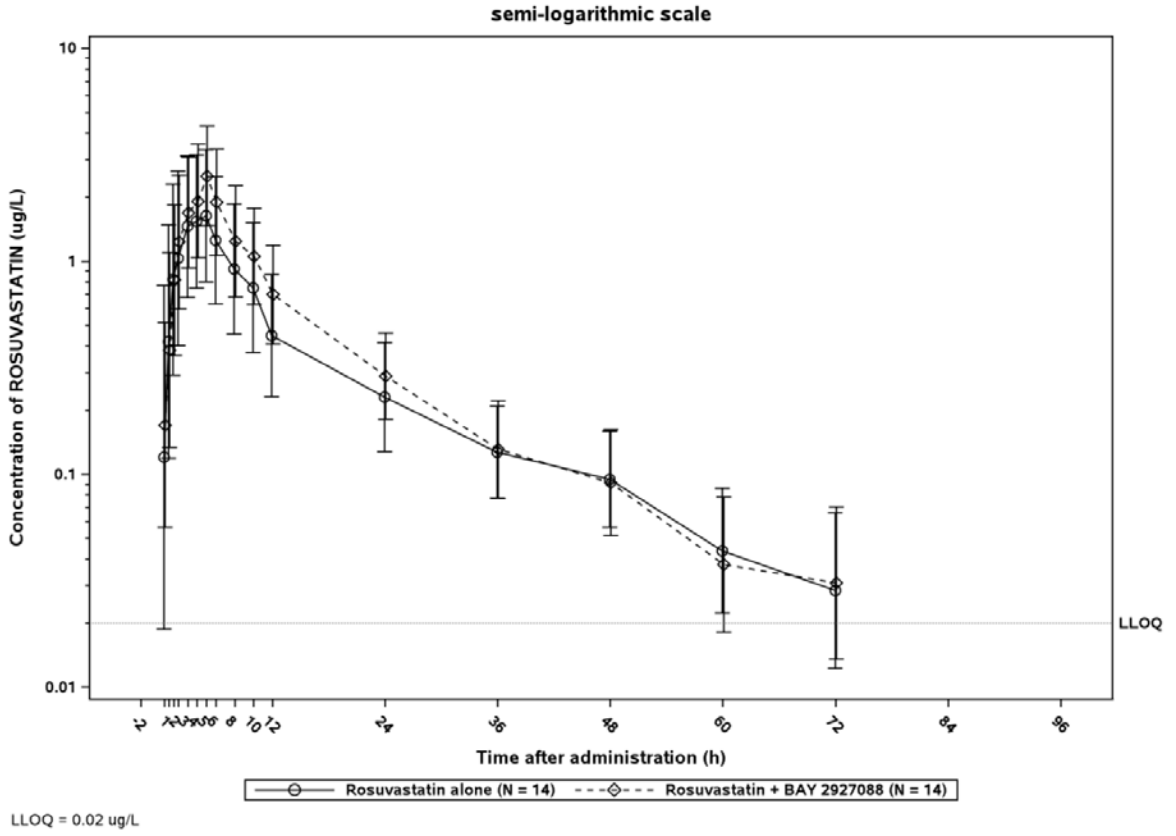
ロスバスタチンの主要 PK パラメータの要約統計量を表 2.7.6.5-4 に示す。ロスバスタチンの血漿中濃度を図 2.7.6.5-3 に示す。ロスバスタチンの AUC 及び C_{max}（幾何平均値）は、ロスバスタチン 10mg の単独投与時と比較して、BAY 2927088（20mg を BID で反復投与）との併用投与時のほうがわずかに高かった。

表 2.7.6.5-4 ロスバスタチンの主要 PK パラメータの要約統計量〔幾何平均値 / CV(%)（範囲）〕（PKS2）

	10 mg rosuvastatin alone (N=14)	10 mg rosuvastatin with BAY 2927088 (N=14)
C_{max} [µg/L]	1.90 / 76.0 (0.625-8.18)	2.60 / 58.7 (0.870-7.86)
AUC [µg·h/L]	22.3 / 65.5 (7.74-80.2)	27.9 / 54.5 (12.0-81.2)

Source: B003322/Table 8.4 / 17

図 2.7.6.5-3 ロスバスタチンの血漿中濃度（幾何平均値及び標準偏差）（PKS2）



LLOQ = lower limit of quantification (0.02 µg/L), N = number of subjects, PKS = pharmacokinetic analysis set
Note: Blood sampling for rosuvastatin PK was up to 72 h post-dose on Day 1 and up to 96 h post-dose on Day 12
Source: B003322/Figure 8.4 / 4

BAY 2927088 がロスバスタチンの PK に及ぼす影響を表 2.7.6.5-5 に示す。ANOVA におけるロスバスタチンの AUC 及び Cmax（幾何平均値）は、ロスバスタチン 10mg の単独投与時と比較して、併用投与時ではそれぞれ 24.9%及び 36.7%高かった。

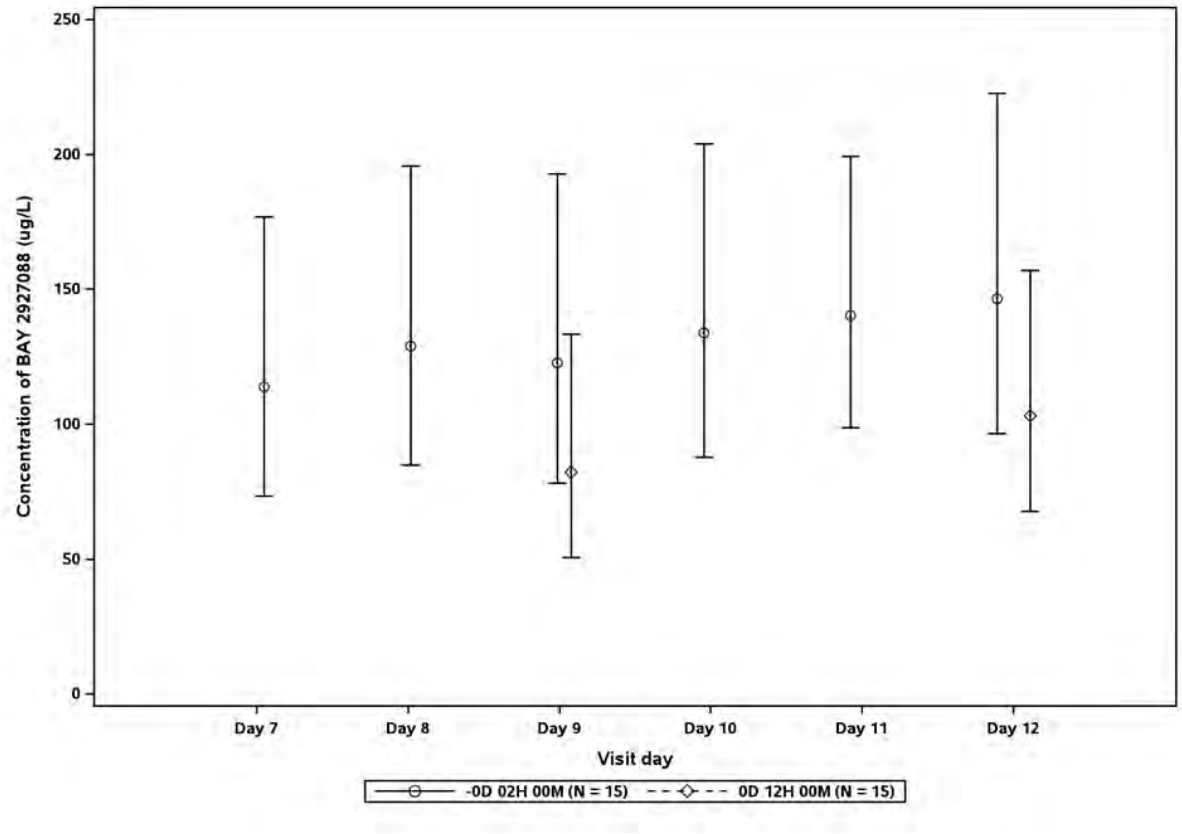
表 2.7.6.5-5 BAY 2927088 がロスバスタチンの PK に及ぼす影響（PKS2、ANOVA）

Ratio	Parameter	N	Point estimate (Geometric LS-Mean)	2-sided 90% CI	Geometric CV%
rosuvastatin + BAY 2927088 (Day 12) / rosuvastatin alone (Day 3)"	AUC	14	1.2486	[1.1259; 1.3848]	15.56
	C_{max}	14	1.3666	[1.1449; 1.6313]	26.92

Source: B003322/Tables 8.4 / 26 and 8.4 / 27

第 7 日～第 12 日の BAY 2927088 の血漿中トラフ濃度（幾何平均値）を図 2.7.6.5-4 に示す。

図 2.7.6.5-4 BAY 292708 の血漿中トラフ濃度（幾何平均値及び標準偏差）（SAF）



SAF = safety analysis set
Source: B003322/Figure 8.4 / 3

2.7.6.5.2.3 安全性の結果

2.7.6.5.2.3.1 治験薬の曝露状況

各被験者はダビガトランエテキシラート 75mg の投与を 2 回（単独及び BAY 2927088 と併用で各 1 回）並びにロスバスタチン 10mg の投与を 2 回（単独及び BAY 2927088 と併用で各 1 回）受けた。また、BAY 2927088 20mg を BID で 10 日間（4 日目にダビガトランエテキシラートとの併用投与、7 日目にロスバスタチンと併用投与）にわたって投与された。

14 例はすべての投与を完了し、被験者当たりの BAY 2927088 の総投与量は 400mg であった。1 例は同意を撤回し、ロスバスタチンと併用投与した翌朝の BAY 2927088 投与後に試験を中止した。そのため、BAY 2927088 の総投与量は 300mg であった。

2.7.6.5.2.3.2 安全性の要約

SAF の 15 例全例（100.0%）に 1 件以上の TEAE が認められた。BAY 2927088 と関連のある TEAE も 15 例全例（100.0%）に認められ、ダビガトランエテキシラートと関連のある TEAE は 4 例（26.7%）、ロスバスタチンと関連のある TEAE は 2 例（13.3%）に認められた。高度の TEAE は認められなかった。大部分の有害事象は試験終了までに回復した。死亡、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。治験実施計画書で規定された手順に関連する有害事象が 6 例（40.0%）で認められた。臨床的に重要な臨床検査値、バイタルサイン、心電図の所見は認められなかった。

表 2.7.6.5-6 TEAE の概要（SAF）

	Total N=15 (100%)
Number (%) of participants with the specified treatment-emergent adverse events	
Any AE	15 (100.0%)
Maximum intensity for any AE	
MILD	12 (80.0%)
MODERATE	3 (20.0%)
Any BAY 2927088-related AE	15 (100.0%)
Maximum intensity for BAY 2927088-related AEs	
MILD	13 (86.7%)
MODERATE	2 (13.3%)
Any Dabigatran etexilate-related AE	4 (26.7%)
Maximum intensity for Dabigatran etexilate-related AEs	
MILD	3 (20.0%)
MODERATE	1 (6.7%)
Any Rosuvastatin-related AE	2 (13.3%)
Maximum intensity for Rosuvastatin-related AEs	
MILD	2 (13.3%)
Any AE related to procedures required by the protocol	6 (40.0%)
Any AE leading to discontinuation of BAY 2927088	0
Any AE leading to discontinuation of Dabigatran etexilate	0
Any AE leading to discontinuation of Rosuvastatin	0
Any SAE	0
AE with the outcome death	0

Source: B003322/Tables 8.3.1/1

2.7.6.5.2.3.3 有害事象

最もよく見られた TEAE の器官別大分類は「胃腸障害」であり、15 例全例（100%）に認められた。報告された「胃腸障害」は、消化不良の 1 例を除き、いずれも BAY 2927088 と関連ありと判断された。BAY 2927088 と関連のある基本語別のよく見られた「胃腸障害」の TEAE は、下痢（14 例、93.3%）、口腔内潰瘍形成（8 例、53.3%）、腹痛（7 例、46.7%）、及び腹部膨満（4 例、26.7%）であった（B003322/Table 8.3.1/2, 8.3.1/6）。

「胃腸障害」に次いでよく見られた BAY 2927088 と関連のある器官別大分類は、「皮膚および皮下組織障害」（13 例、86.7%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（8 例、53.3%）及び「眼障害」（5 例、33.3%）であった。

「胃腸障害」以外でよく見られた BAY 2927088 と関連のある TEAE は以下のとおりであった。これ以外の TEAE は、いずれも 3 例以下での発現であった。

- 発疹（9 例、60%）
- 皮膚乾燥（5 例、33.3%）
- ドライアイ（4 例、26.7%）
- 鼻出血（4 例、26.7%）
- ざ瘡様皮膚炎（4 例、26.7%）

本試験で認められた TEAE はほとんどが軽度であり、いずれも BAY 2927088 で既知の有害事象であった。最も高い重症度は中等度（3 例、20.0%）であり、発疹、出血及び錯感覚が各 1 例であった（B003322/Table 8.3.1/3）。高度の TEAE は認められなかった。

1 例（6.7%）で、ダビガトランエテキシラートの単独投与後に中等度の出血（初回投与 12 時間後に発現し、10 分後に回復）が 1 件認められ、ダビガトランエテキシラートと関連ありと判断された。その他に、ダビガトランエテキシラートと BAY 2927088 の併用投与時に発現した消化不良（1 例、6.7%）及び鼻出血（2 例、13.3%）がダビガトランエテキシラートと関連ありと判断された。また、ロスバスタチンと関連のある有害事象は 2 例（13.3%）に発現した軽度の皮膚障害であり、内訳はロスバスタチン単独投与時に発現したざ瘡様皮膚炎及び BAY 2927088 との併用投与時に発現した発疹が各 1 例（6.7%）であった（B003322/Table 8.3.1/4, 8.3.1/5）。

治験実施計画書で規定された手順に関連する有害事象が 6 例（40.0%）に 15 件認められた。基本語別の内訳は、カテーテル留置部位内出血が 3 件、カテーテル留置部位紅斑及びカテーテル留置部位疼痛が各 2 件、並びにカテーテル留置部位発疹、カテーテル留置部位異常感覚、出血、錯感覚、ざ瘡様皮膚炎、血管穿刺部位疼痛、神経痛及び筋肉痛が各 1 件であった（B003322/Listing 10.2.7/1, Listing 10.2.7/2）。

2.7.6.5.2.3.4 死亡

本試験では、死亡は認められなかった。

2.7.6.5.2.3.5 重篤な有害事象

本試験では重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.6.5.2.3.6 その他の重要な有害事象

本試験では、治験薬の投与中止又は試験の中止に至った有害事象は認められなかった。

2.7.6.5.2.3.7 臨床検査

安全性に関する臨床検査では、BAY 2927088 単独投与又はダビガトラン若しくはロスバスタチンとの併用投与で臨床的に重要な所見は認められなかった。

2.7.6.5.2.3.8 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサイン及び心電図検査の結果から臨床的に意味のある所見は認められなかった。投与期間をとおして、評価及び観察結果は安定した範囲内で推移していた。

2.7.6.5.3 結論

- ダビガトラン単独投与時と比較して、BAY 2927088（20mg を BID で反復投与）との併用投与時における非抱合型ダビガトラン及び総ダビガトランの AUC（幾何平均値）は、それぞれ

39.1%及び39.4%高く、わずかな増加がみられた。C_{max}は5%未満の低下が認められたのみで、併用投与の影響は認められなかった。ロスバスタチン単独投与時と比較して、BAY 2927088（20mgをBIDで反復投与）との併用投与時におけるロスバスタチンのAUC及びC_{max}（幾何平均値）はそれぞれ24.9%及び36.7%高く、わずかな増加がみられた。

- 15例全例にBAY2927088と関連のあるTEAEが発現し、すべての被験者に消化器関連のTEAEが認められた。また、皮膚関連のTEAEが13例に認められた。いずれのTEAEも一過性で重症度は軽度又は中等度であった。全体として、BAY2927088投与の忍容性は許容可能であり、すべてのTEAEは管理可能であった。重篤な有害事象は認められなかった。
- 本試験で認められたBAY2927088と関連のあるTEAEは、チロシンキナーゼ阻害薬での既知の安全性プロファイルと一致していた。

2.7.6.6 【国際共同試験】*EGFR*/*HER2*遺伝子変異陽性の進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした第 I/II 相試験：試験 21607（報告書番号 B003047）

参照項目：5.3.5.2.1 B003047
5.3.5.2.2 21607-Post-Hoc_20[redacted]

2.7.6.6.1 試験計画の概要

試験の標題：

上皮成長因子受容体（*EGFR*）/ヒト上皮成長因子受容体 2（*HER2*）遺伝子変異陽性の進行非小細胞肺癌（NSCLC）患者を対象とした BAY 2927088 の非盲検、first-in-human（FiH）試験

実施医療機関：75 施設（アジア、北アメリカ、南アメリカ、ヨーロッパ）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：2021 年 10 月[redacted]日

最後の被験者の完了日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

（データベースカットオフ時点）

開発のフェーズ：第 I/II 相

目的：

用量漸増、バックフィル、用量拡大パート

BAY 2927088 を経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

BAY 2927088 の最大耐用量（MTD）又は最大用量（MAD）を決定する。

BAY 2927088 の薬物動態（PK）を評価する。

投与拡張パート

BAY 2927088 の有効性を評価する。

試験方法：

本試験は、非無作為化、非盲検、多施設、単群の第 I/II 相 FiH 試験である。本試験では、BAY 2927088 の MTD 又は MAD を決定し、第 II 相試験推奨用量（RP2D）を決定することに加え、*EGFR*/*HER2* 遺伝子変異陽性の進行 NSCLC 患者を対象に、BAY 2927088 の安全性、忍容性、PK 及び抗腫瘍活性を評価した。本試験は、用量漸増及び/又はバックフィル（DE/BF）パート、用量拡大パート及び投与拡張パートで構成された。

最長 28 日間のスクリーニング期間後に適格基準を満たした被験者は、BAY 2927088 の投与を受けた。被験者は、21 日を 1 サイクルとして BAY 2927088 を連日経口投与され、サイクル間の休薬は設定しなかった。投与期間中、有効性、安全性及び PK の評価のため、被験者は定期的に実施医療機関に来院し、評価を受けた。

- 腫瘍の評価は最初の 36 週間は 6 週ごと（±7 日）、その後は 9 週ごと（±7 日）に実施した。本試験では、標準画像（コンピュータ断層撮影法又は磁気共鳴画像法）を用いて、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 に基づく盲検下独立中央判定（BICR）又は治験責任（分担）医師による評価で腫瘍の奏効及び進行（PD）を評価した。
- 安全性は有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図をモニタリングすることによって評価した。
- DE/BF パート及び用量拡大パートでは、ノンコンパートメント PK 解析（NCA）のために、治験薬の投与を受けた被験者から PK 評価用検体を採取した。用量拡大パートでは、十分な PK 評価用検体が採取され次第、母集団薬物動態解析のため、頻回採取からスパース採取に切り替えて PK 評価用検体を採取した。投与拡張パートではスパースでのみ PK 評価用検体を採取した。

治験薬の投与中止又は投与期間の最終来院後、被験者は能動的追跡調査を開始した。能動的追跡調査では、すべての被験者に対して安全性追跡来院を実施し、RECIST v1.1 に基づく PD、新たな抗が

ん療法を開始した若しくは死亡又は同意撤回で治験薬の投与を中止した被験者を除き、画像評価のための追跡調査来院を実施した。能動的追跡調査完了後の長期追跡調査では、3ヵ月（±14日）ごとに生存調査を実施した。

DE/BFパート、用量拡大パート及び投与拡張パートの詳細を以下に示す。

用量漸増パート

用量漸増パートの主要目的は、全身抗がん療法歴のある*EGFR*/*HER2*遺伝子変異陽性の再発又は難治性の進行NSCLC患者を対象に、BAY 2927088の安全性、忍容性及びPKを評価し、MTD又はMADを決定することであった。MTDは、用量制限毒性（DLT）観察期間にDLTを発現する被験者が30%以下と予想される1日最高用量として定義した。DLTは、用量漸増パートの各用量レベル（サイクル1第－7日又はサイクル1第－4日から投与する相対的バイオアベイラビリティ評価対象例を含む）及び各バックフィルパートの初回投与サイクルで認められた毒性から定義した。サイクル1に以下の毒性のいずれかが発現し、治験責任（分担）医師がBAY 2927088との関連性があるかもしれない、おそらくある又は明らかにあると判定した場合、当該毒性をDLTと判断した。

1. グレード4のすべての非血液毒性
2. 血小板減少症を除く、4日を超えて持続するグレード4の血液毒性
3. 持続期間を問わずグレード4の血小板減少症
4. 出血を伴うグレード3の血小板減少症
5. グレード3又は4の発熱性好中球減少症
6. 以下の毒性を含む、至適支持療法にもかかわらず3日を超えて持続する、グレード3のすべての非血液毒性（臨床検査値及び/又は脱毛症を除く）
   - グレード3の疲労、悪心、嘔吐又は下痢
   - 補正QT間隔（QTc）延長（絶対値の平均QTcが500msec超又はベースラインからの変化量が60msec超が確認される）
7. グレード5の毒性
8. BAY 2927088に関連する予測できない毒性がさらに頻繁に認められ、被験者の生活の質に影響を及ぼす場合、治験責任（分担）医師と治験依頼者が十分に協議した上で、この毒性をDLTと判定することがある。
9. ベースライン時より大きい、臨床的に重要及び/又は許容できないその他の毒性で、治験責任（分担）医師が治験依頼者との協議の上でDLTと判断したもの。

DLT観察期間は治験薬の初回投与から21日間であり、これは本試験のサイクル1と同期間であった。ただし、相対的バイオアベイラビリティ評価の対象となり、PK評価用採血を頻回実施した被験者では、DLT観察期間をBAY 2927088の初回投与後25日±2日（低用量ブリッジング）に延長した。MTDに達しなかった場合、MADを最高用量とした。

バックフィルパート

バックフィルパートの主要目的は、BAY 2927088の用量拡大パート推奨用量（RDE）を決定するために、予測又は確立された有効用量での安全性及び抗腫瘍活性を検討することであった。バックフィルパートで投与した用量は、用量漸増パートで既に投与され、安全性が確認されており、*in vivo*異種移植試験及びトランスレーショナル薬物動態/薬力学（PK/PD）モデリングに基づき予測される有効曝露量の範囲に達した、又は1例以上で客観的奏効を示した用量であった。

バックフィルパートでは、被験者はDLT評価を受け、用量決定会議の時点でMTD評価可能と判断されたすべての被験者を、用量漸増パートの用量選択の指針として使用した修正連続再評価法（mCRM）モデルに組み込んだ。

用量拡大パート

用量拡大パートの主要目的は、DE/BFパートで決定したRDEでのBAY 2927088の安全性、忍容性及びPK特性を評価することであった。また用量拡大パートでは、一部のより均質な被験者集団でのBAY 2927088の予備的な抗腫瘍活性を評価し、RP2Dを決定した。

現時点で、治験実施計画書では8つのグループを定義している（B003047/Figure 3-1）。
BAY 2927088の用法・用量の最適化のために、グループDの適格基準を満たしながら10mg錠〔1日2回（BID）〕の投与を受けている被験者はグループD1として分類した。

投与拡張パート

投与拡張パートは本試験の第II相パートであり、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客観的奏効率（ORR）であった。投与拡張パートで投与したRP2Dは、DE/BFパートの結果に基づいて選択し、用量拡大パートでさらに評価した。投与拡張パートの一部は、用量拡大パートで認められたベネフィット・リスクプロファイルに基づいて開始した。

被験薬：

21日を1サイクルとしてBAY 2927088経口液剤（5mg/mL）又は錠剤(10又は20mg)を連日投与した。

用法・用量：

DE/BFパート

被験者を以下の各用量群に割り当て、それぞれの用法・用量で投与した。

- 10mg液剤、1日1回（QD）
- 20mg液剤、QD
- 40mg液剤、QD
- 40mg錠剤、QD
- 60mg錠剤、QD
- 20mg錠剤、BID
- 30mg錠剤、BID
- 40mg錠剤、BID

用量拡大、投与拡張パート

10mg BID又は20mg BIDで投与した。

投与期間：

RECIST v1.1に基づく治験責任（分担）医師評価によるPD、許容できない毒性の発現又はその他の投与中止基準に該当するまでBAY 2927088の投与を継続した。BAY 2927088の投与期間は最終投与来院時までとした（最終投与来院を実施しなかった場合、BAY 2927088の最終投与時までとした）。

用量調節基準：

治験責任（分担）医師は、メディカルモニターと相談の上、被験者の臨床的評価に基づき治験薬の中断又は投与量変更について決定した。

被験者にグレード3又は4の毒性及び/又はDLTを含む許容できない毒性が発現し、本試験の対象疾患又は疾患に関連する過程に起因しない場合、休薬し、各国の診療基準/ガイドラインに従って必要に応じて支持療法を実施した。

毒性が発現後21日以内に消失又はグレード2以下に回復した場合、必要に応じて治験依頼者の同意を得てから、用量調節の規定に従い（表 2.7.6.6-1及び表 2.7.6.6-2）、BAY 2927088を同一用量又は減量して再開可能とした。

毒性が21日以上経過してもグレード2以下に回復しない場合、被験者への投与を中止し、毒性が消失するまで観察した。

毒性が21日以内に消失した場合：

・その後同じ有害事象が発現して休薬した場合、当該有害事象が改善してBAY 2927088を再開する際は用量レベルを1段階減量した。

・その後別の有害事象により休薬した場合、当該有害事象が改善したら、治験責任（分担）医師の判断により、用量調節表に従い、BAY 2927088 を同一用量又は用量レベルを 1 段階減量して再開可能とした。

被験者の臨床ベネフィットがリスクを上回る場合、治験依頼者と治験責任（分担）医師が協議/合意の上、21 日を超える休薬後に治験薬投与を再開可能とした。

毒性により減量が必要となり、その時点で用量漸増パートの開始用量（10mg）が投与されている場合、治験薬の投与を中止した。減量は 2 段階までとし、再度漸増しないこととした。

表 2.7.6.6-1 治験薬との因果関係が否定できない有害事象に対する BAY 2927088 の用量調節及び投与中止ガイドライン（肝機能検査異常を除く）

CTCAE グレード	発現	投与中断 [a]	用量調節 [b]（投与再開時）
血液毒性			
G1、G2	すべて	なし	変更なし
G3	1 回目	G2 以下になるまで投与を中断する	治験責任（分担）医師の判断により、同じ用量レベルで再開又は用量レベルを 1 段階減量する
	再発	G2 以下になるまで投与を中断する	治験責任（分担）医師の判断により、用量レベルを 1 段階減量又は投与を中止する
G4	1 回目	G2 以下になるまで投与を中断する	用量レベルを 1 段階減量する
	再発	投与を中止する	
非血液毒性、一般的な考慮事項			
G1、G2	すべて	なし	変更なし
持続性かつ耐え難い症状の G2 毒性 [c]	すべて	G1 以下になるまで投与を中断する	治験責任（分担）医師の判断により、同じ用量レベルで再開する又は用量レベルを 1 段階減量して再開する
G3	1 回目	G2 以下になるまで投与を中断する	治験責任（分担）医師の判断により、同じ用量レベルで再開又は用量レベルを 1 段階減量する
	再発	G2 以下になるまで投与を中断する	治験責任（分担）医師の判断により、用量レベルを 1 段階減量して再開又は中止する
G4	すべて	投与を中止する	
非血液毒性：間質性肺疾患（ILD）／肺臓炎			
すべてのグレード	すべて	ILD が確認された場合、投与を中止する	
非血液毒性：重篤な水疱、水疱形成、剥離性皮膚疾患（Stevens-Johnson 症候群、中毒性表皮壊死融解症を含む）			
すべてのグレード	すべて	診断が確定した場合、投与を中止する [d]	
非血液毒性：眼毒性 [e、f]			
G2	1 回目	完全に消失するまで投与を中断する	用量レベルを 1 段階減量して再開する
	再発	投与を中止する	
G3、G4	すべて	投与を中止する	
非血液毒性：QTc 延長、不整脈			
G2	1 回目	G1 以下になるまで投与を中断する	同じ用量レベルで再開する
	再発	G1 以下になるまで投与を中断する	治験責任（分担）医師の判断により、用量レベルを 1 段階減量して再開又は中止する
G3	1 回目	G1 以下になるまで投与を中断する [g]	治験責任（分担）医師の判断により、用量レベルを 1 段階減量して再開又は中止する
	再発	投与を中止する [g]	
G4	すべて	投与を中止する [g]	

略語：CTCAE＝有害事象共通用語規準、G＝グレード
各国特有の変更事項は、B003047/Section 10.1.1 10.8.3.1 項を参照。
a 毒性が 21 日以内に十分回復しない場合、BAY 2927088 投与を中止する。
b 毒性による減量後に再度漸増することはない。2 回を超える減量が必要な場合、投与を中止する。毒性により減量が必要となり、その時点で用量漸増パートの開始用量（10mg）が投与されている場合、治験薬の投与を中止する。
c 支持療法ではコントロールできず、3 日を超えて持続する持続性かつ耐え難い症状。
d 診断を確定するために皮膚生検を推奨する。
e コンタクトレンズを装用している被験者には、軽度から中等度の眼症状（CTCAE グレード≤2）が発現した場合、BAY 2927088 投与期間中は症状が消失してから 1 週間以上経過するまでレンズの装用を中止するように指示する。眼症状が再発又は重度（CTCAE グレード≥3）の眼事象が発現した被験者は、BAY 2927088 の投与を中止してから 1 週間以上経過するまでコンタクトレンズの装用を中止する。
f 医学的に必要と判断される場合は、慎重に観察し、眼科医に相談する。
g 医学的に必要と判断される場合は、慎重に観察し、心臓専門医に相談する。
Source: B003047/Section 10.1.1 Table 6-2

表 2.7.6.6-2 肝機能検査異常に対する BAY 2927088 の用量調節及び投与中止ガイドライン [a]

AST/ALT/ビリルビン増加	発現	投与中断	用量調節 [b]（投与再開時）
（ベースライン値が正常範囲内の場合） AST 及び/又は ALT が ULN の 3 倍未満、又は総ビリルビンが ULN の 1.5 倍未満	すべて	投与を継続する	変更なし
（ベースライン時の AST/ALT が ULN の 1 倍超 3 倍以下） AST 又は ALT が ULN の 3 倍超 5 倍以下	すべて	投与を継続する	変更なし
（ベースライン値が正常範囲内の場合） AST 又は ALT が ULN の 3 倍超 5 倍以下、又は総ビリルビンが ULN の 1.5 倍超 3 倍以下	1 回目	G1 以下又はベースライン値に回復するまで投与を中断する	用量レベルを 1 段階減量する
	再発	投与を中止する	
（ベースライン時のグレードは問わず） AST 又は ALT が ULN の 5 倍超、又は総ビリルビンが ULN の 3 倍超	1 回目	G1 以下又はベースライン値に回復するまで投与を中断する	BAY 2927088 を再開する可能性が肝毒性リスクを上回ると考えられる場合、用量レベルを 1 段階減量する
	再発	投与を中止する	
（ベースライン時のグレードは問わず） AST 及び/又は ALT が ULN の 20 倍超	すべて	投与を中止する	
AST 及び/又は ALT が ULN の 3 倍超、かつビリルビンが ULN の 2 倍超	すべて	投与を中止する [b]	

ULN：基準値上限
a 上記の事象（投与中断又は用量調節）の場合：ベースライン値に回復又は安定するまで、週 1 回又は必要であればさらに頻回に肝機能をモニタリングする。
b 例外：ジルベール・モイレングラハト症候群患者のトランスアミナーゼが増加した場合、ALT 及び/又は AST 増加は上述した推奨事項に従って管理する。毒性による減量後に再度漸増することはない。2 回を超える減量が必要な場合、投与を中止する。毒性により減量が必要となり、その時点で用量漸増パートの開始用量（10mg）が投与されている場合、治験薬の投与を中止する。
Source: B003047/Section 10.1.1 Table 6-3

選択・除外基準：

主な選択基準

すべての試験パート

1. 18 歳以上の男女
2. 根治的治療が不適であり、組織診又は細胞診で確定された局所進行、再発又は転移性 NSCLC（小細胞型又は混合型は除く）であることがスクリーニング時点で記録されている患者
3. 進行がんに対する過去の全身抗がん療法後に病勢進行が確認されている患者（ただし、グループ F の局所進行又は転移性 NSCLC に対する全身抗がん療法歴のない患者を除く）。
4. RECIST v1.1 に基づく測定可能病変が認められる患者
5. *EGFR*/*HER2* 遺伝子活性化変異が確認されている患者

用量漸増パート

1. 何らかの *EGFR* 又は *HER2* 変異陽性の NSCLC 患者

バックフィルパート（以下のいずれかに該当する患者）

1. *EGFR* ex20ins 変異陽性かつ *EGFR* ex20ins 標的チロシンキナーゼ阻害剤（TKI）療法歴がない、又は *HER2* 遺伝子活性化変異（ex20ins を含む）陽性かつ *HER2* ex20ins 標的 TKI 療法歴がない患者
2. 耐性二次変異（*EGFR* C797X 又は *HER2* C805X 変異）陽性かつ *EGFR* C797X 標的 TKI 療法歴がない患者
3. *EGFR* L858R 若しくは ex19del 変異陽性で、何らかの理由により EGFR を標的とする標準治療を利用できない患者、標準治療に不耐若しくは不適格な患者、又は標準治療を拒否する患者

用量拡大及び投与拡張パート

1. グループ A：*EGFR* ex20ins 変異陽性であり、*EGFR* ex20ins 標的療法歴（mobocertinib、CLN-081、アミバンタマブ、poziotinib など）がない患者。*EGFR* ex20ins 標的療法を受けた期間が 2 ヵ月以内で、病勢進行以外の理由で投与を中止した患者は適格とした。
2. グループ D：*HER2* 遺伝子活性化変異（ex20ins を含む）陽性であり、*HER2* ex20ins 標的療法歴（poziotinib、トラスツズマブ デルクステカンなど）がない患者。*HER2* ex20ins 標的療法を受けた期間が 2 ヵ月以内で、病勢進行以外の理由で投与を中止した患者は適格とした。
3. グループ E：*HER2* 遺伝子活性化変異（ex20ins を含む）陽性であり、HER2 を標的とする抗体薬物複合体（ADC）療法（トラスツズマブ デルクステカンなど）後に病勢進行が確認された患者。*HER2* ex20ins 標的 TKI 療法（poziotinib など）歴がある患者は、治療期間が 2 ヵ月以内で、病勢進行以外の理由で投与を中止した患者を除き、除外した。
4. グループ F：*HER2* 遺伝子活性化変異（ex20ins を含む）陽性であり、局所進行又は転移性がんに対する全身抗がん療法の治療歴がない患者
5. グループ G：*HER2* 遺伝子活性化変異（ex20ins を含む）陽性であり、活動性があり臨床的に安定した中枢神経系（CNS）転移を有し、治験責任（分担）医師の判断に基づき直ちに CNS 指向治療を必要としない患者

除外基準

すべての試験パート

1. 治験薬の初回投与前 8 日以内又は終末相消失半減期の 5 倍以内（いずれか短い方）に EGFR 標的 TKI 療法を受けた患者
2. 治験薬の初回投与前 14 日以内に全身抗がん療法（上記の EGFR 標的 TKI を除く）を受けた患者
3. 治験薬の初回投与前 14 日以内に放射線療法、定位放射線治療及び緩和照射を受けた患者
4. 治験薬の初回投与前 28 日以内に免疫療法による治療を受けた患者
5. 難治性の悪心及び嘔吐、慢性の消化器疾患、吸収不良症候群、薬を飲むことができない、又は BAY 2927088 の適切な吸収を妨げる重大な胃又は腸の切除歴がある患者

6. 脱毛症及び皮膚色素沈着を除く、以前の抗がん療法によるグレード2以上の未回復の毒性がある患者
7. 原発性脳腫瘍若しくは髄膜腫瘍の既往（症候性又は無症候性）、又は症候性のCNS転移若しくは局所治療（放射線療法、手術など）を要するCNS転移がある患者
8. BAY 2927088の投与歴がある又は既知の過敏症を有する患者

バックフィル、用量拡大及び投与拡張パート

1. *EGFR* T790M変異が過去に確認されている、又は現存する患者

有効性の評価項目：

- BICR評価及び治験責任（分担）医師評価によるRECIST v1.1に基づくORR
- BICR評価及び治験責任（分担）医師評価によるRECIST v1.1に基づく病勢コントロール率（DCR）
- BICR評価及び治験責任（分担）医師評価によるRECIST v1.1に基づく奏効期間（DOR）
- BICR評価及び治験責任（分担）医師評価によるRECIST v1.1に基づく無増悪生存期間（PFS）
- 全生存期間（OS）
- BICR評価及び治験責任（分担）医師評価によるRECIST v1.1に基づく奏効までの期間（TTR）

薬物動態の評価項目：

BAY 2927088の単回投与後又は反復投与後のC_{max}及びAUCを算出した。

安全性の評価項目：

用量漸増、バックフィル、用量拡大パート

- 重症度別の治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）及び重篤なTEAEを発現した被験者数
- 治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者数
- 用量漸増パート（バックフィルパートへ移行した被験者を含む）のDLT観察期間のBAY 2927088のMTD又はMAD
- 用量漸増パート（バックフィルパートへ移行した被験者を含む）のDLT観察期間中に各用量レベルでBAY 2927088と関連のあるDLTを発現した被験者数

投与拡張パート

- 重症度別のTEAE及び重篤なTEAEを発現した被験者数

被験者数：

目標被験者数/設定根拠：

用量漸増パート：mCRMを用いたアダプティブ用量漸増デザインにより約39例と予測された。

バックフィルパート：各用量レベルに最大24例の有効性評価可能症例を組み入れ、最大60例と予測された。

用量拡大パート：中間解析で無益性による中止がないと仮定し、グループA、C、Dのうち1グループ及びグループB1、B2、E、Gのうち1グループで2つの用量を投与した場合、有効性評価可能症例として約301例を用量拡大パートに組み入れる可能性があった。その内訳は、グループA、C、Dの用量拡大コホートで推定評価可能例数がそれぞれ31例、グループB1、B2、E、Gの用量拡大コホートでそれぞれ29例、グループFの用量拡大コホートで32例であった。

投与拡張パート：3つのコホートを開始した場合、約101例と予測された。

解析方法：

解析対象集団

本試験では以下の解析対象集団を定義した。

・スクリーニング集団：同意を取得したすべての被験者

・安全性解析対象集団（SAF）：治験薬の投与を1回以上受けた被験者

・MTD解析対象集団：用量漸増パートに組み入れられた被験者、及び用量漸増パート完了前にバックフィルパートに組み入れられた被験者で、治験薬の投与を1回以上受け、以下のいずれかを満たした被験者

・ DLT観察期間を完了し、DLT観察期間中に予定された総投与量の80%以上を投与した。

・ DLT観察期間にDLTを発現した。

・薬物動態解析対象集団（PKS）：治験薬の投与を1回以上受け、初回投与後に有効な薬物濃度のデータを1つ以上有し、PK評価の妥当性に影響を与える重要な治験実施計画書逸脱がなかった被験者

・ NCAサブセット：治験薬の投与を1回以上受け、BAY 2927088のPK評価用検体を頻回採取された被験者のうち、初回投与後に有効な薬物濃度のデータを1つ以上有し、PK評価の妥当性に影響を与える重要な治験実施計画書逸脱がなかった被験者

・最大の解析対象集団（FAS）：治験薬の投与を1回以上受けた被験者

・有効性解析対象集団（EFS）：治験薬の投与を1回以上受け、以下のいずれかを満たした被験者

・ ベースライン後に有効性評価を1回以上実施した

・ 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（無効例）

また、本試験では有効性及び安全性解析のために以下の集団を定義した。

・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

・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 ADCによる治療後に病勢進行が確認され、BAY 2927088を20mg BIDで投与された被験者

・20mg BID安全性解析対象集団（Whole Study 20mg BID）：DE/BF、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

・全安全性解析対象集団（Whole Study SAF）：本試験でBAY 2927088を1回以上投与された全被験者

<u>有効性の解析</u>

・ ORR：最良総合効果が確定された完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）の被験者数及び割合を投与群ごとに示し、その正確な95%信頼区間（CI）を算出した。

・ DCR：最良総合効果が確定されたCR、PR又は安定（SD）の被験者数及び割合を投与群ごとに示し、その正確な95%CIを算出した。

・ DOR、PFS、TTR、OS：Kaplan-Meier法を用いて記述的に要約し、必要に応じてグラフを示した。

<u>薬物動態の解析</u>

各PKパラメータを要約した。また、BAY 2927088の錠剤/液剤及び10mg錠/20mg錠の相対的バイオアベイラビリティを評価した。

<u>安全性の解析</u>

有害事象は、報告された事象名を医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）Ver 27.1を用いてコーディングし、要約した。有害事象の重症度は、米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE）Ver 5.0を用いて治験責任（分担）医師がグレード分類した。
BAY 2927088と有害事象の因果関係は治験責任（分担）医師が治験実施計画書に従って判定した。
TEAEは、BAY 2927088の初回投与後から最終投与後30日までに発現又は悪化した有害事象と定義

した。臨床検査値のうち、肝機能の指標は米国食品医薬品局のガイダンスで規定された Hy's Law に基づき評価した。

2.7.6.6.2 成績

特に断らない限り、以降は 20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータベースカットオフ時点のデータに基づく成績を示す。

2.7.6.6.2.1 試験対象集団

2.7.6.6.2.1.1 被験者の内訳

DE/BF パートの SAF での各用量レベルの被験者数を表 2.7.6.6-3 に示し、用量拡大/投与拡張パートの各グループの被験者の内訳を表 2.7.6.6-4 に示す。

DE/BF パート

102 例をスクリーニングし、77 例（75.5%）を組み入れ、BAY 2927088 を投与した。BAY 2927088 を投与された 77 例のうち、データベースカットオフ時点で 73 例（94.8%）が投与を中止していた。投与中止の主な理由は、画像診断に基づく PD〔52 例（67.5%）〕であった。51 例（66.2%）が能動的追跡調査を開始し、4 例（5.2%）が継続中であった。47 例（61.0%）が長期追跡調査を開始し、18 例（23.4%）が継続中であった（B003047/Table 8.1.1/6）。

DE/BF パートでは、77 例全例を SAF に含め、RP2D の 20mg BID で投与を受けた 24 例を Whole Study 20mg BID 集団に含めた（B003047/Table 8.1.1/4、Table 8.1.3/2）。

用量拡大/投与拡張パート及び試験全体

用量拡大パートのグループ A、D、D1、E、F 及び G、並びに投与拡張パートのグループ D、E 及び F に被験者を組み入れた。表 2.7.6.6-4 に示すとおり、DE/BF パートの被験者（18 例）は用量拡大/投与拡張パートの各グループ及び試験全体の解析にも含めた。

- グループ D には 81 例、グループ E には 55 例を含めた。
- Whole Study 20mg BID には 268 例を含めた。
- Whole Study SAF には 357 例を含めた。

用量拡大/投与拡張パートでは、402 例をスクリーニングし、300 例（74.6%）を組み入れた。用量拡大/投与拡張パートの各グループ（DE/BF からの被験者も含む）において、298 例が BAY 2927088 を投与され、161 例（54.0%）が投与を継続中であった。298 例中 137 例（46.0%）が投与を中止し、投与中止の主な理由は画像診断に基づく PD〔98 例（32.9%）〕であった。94 例（31.5%）が能動的追跡評価を開始し、10 例（3.4%）が継続中であった。108 例（36.2%）が長期追跡調査を開始し、61 例（20.5%）が継続中であった（B003047/Table 8.1.1/7）。

表 2.7.6.6-3 DE/BF パートに含まれた用量レベル別の被験者数（SAF）

Dose level	Number of participants treated in DE/BF (N=77)
10 mg QD LSF	4
20 mg QD LSF	6
40 mg QD LSF	9
40 mg QD tablet	14
60 mg QD tablet	5
20 mg BID tablet	24
30 mg BID tablet	10
40 mg BID tablet	5

BID=*bis in die*, 2 times daily; DE/BF=Dose Escalation/Backfill; LSF=Liquid service formulation, N=Total number of participants; QD=Once daily; SAF=Safety analysis set
Source: B003047/Table 8.1.1/4

表 2.7.6.6-4 各グループの進行 NSCLC 被験者の内訳（SAF）

Group (BAY 2927088 dose)	Main participant criteria	Participants treated in the Expansion/ Extension part (N=280 [a])	Participants treated in the DE/BF part [b] (N=18 [a])	Whole Study, 20 mg BID (N=268 [c])
Group A (20 mg BID)	• Measurable disease by RECIST v1.1 • EGFR ex20ins mutations • Received prior systemic therapy • Naive to *EGFR* ex20ins-targeted therapy	36 *(Expansion only)*	4	40
Group D [d] (20 mg BID)	• Measurable disease by RECIST v1.1 • HER2 activating mutations (including ex20ins) • Received prior systemic therapy • Naive to HER2 ex20ins targeted therapy	71 *(34 Expansion, 37 Extension)*	10	81
Group D1 (10 mg BID)	• Same as Group D	36 *(Expansion only)*	0	0
Group E [e] (20 mg BID)	• Measurable disease by RECIST v1.1 • HER2 activating mutations (including ex20ins) • Received prior systemic therapy • Documented progression to HER2-targeted ADCs	52 *(31 Expansion, 21 Extension)*	3	55
Group F (20 mg BID)	• Measurable disease by RECIST v1.1 • HER2 activating mutations (including ex20ins) • No prior systemic treatment	54 *(38 Expansion, 16 Extension)*	1	55
Group G (20 mg BID)	• Measurable disease by RECIST v1.1 • HER2 activating mutations (including ex20ins) • Received prior systemic therapy • Naive to HER2 ex20ins-TKIs • Active, clinically stable CNS metastases	31 *(Expansion only)*	0	31

ADC=Antibody drug conjugate; BID=*bis in die*, 2 times daily; CNS=Central nervous system; DE/BF=Dose Escalation/Backfill; EGFR=Epidermal growth factor receptor; ex20ins=Exon20 insertion; HER2=Human epidermal growth factor receptor 2; NSCLC=Non-small cell lung cancer; RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SAF=Safety analysis set; TKI=Tyrosine kinase inhibitor

a: Total manually calculated.

b: Participants from DE/BF who were treated with sevabertinib at 20 mg BID and met the eligibility criteria of the corresponding Expansion/Extension groups were included.

c: Whole Study 20 mg BID population includes all participants that received 20 mg BID. A total of 3 participants from Dose Escalation and 3 participants from Backfill did not meet the eligibility criteria for Expansion/Extension groups and were not included in the analysis for Expansion/Extension part but these 6 participants were included in the analysis of the Whole Study 20 mg BID population.

d: Participants who had prior treatment with HER2 ex20ins-targeted therapy for ≤2 months and stopped treatment due to reasons other than progressive disease were also eligible.

e: Prior treatment with HER2 ex20ins-targeted TKIs was exclusionary unless treatment lasted for ≤2 months and was stopped due to reasons other than progressive disease.

Source: B003047/Tables 8.1.3/2, 8.1.4/1 and 8.1.4/2

2.7.6.6.2.1.2 解析対象集団

DE/BF パート

組み入れた 77 例全例を SAF、FAS 及び PKS に含めた。77 例のうち、MTD 解析対象集団では 9 例（11.7%）、EFS では 2 例（2.6%）を除外した（B003047/Table 8.1.1/14）。

試験全体

- グループ D では、81 例を FAS に含め、このうち 80 例（98.8%）を EFS に含めた（B003047/Table 8.1.1/15）。
- グループ D1 では、36 例全例を FAS 及び EFS に含めた。
- グループ E では、55 例を FAS に含め、このうち 54 例（98.2%）を EFS に含めた。

2.7.6.6.2.1.3 人口統計学的及びベースラインの特性

全体として、本試験で BAY 2927088 の投与を受けた被験者は、男性より女性が多く、大多数はアジア人であった（B003047/Table 8.1.3/2）。また、被験者の半数以上が 65 歳未満であった。

被験者の大多数はベースライン時に喫煙歴がなく、米国東海岸がん臨床試験グループ（ECOG）パフォーマンスステータス（PS）が 1 であった（B003047/Table 8.1.4/2）。ほとんどの被験者は、脳転移の既往がなく、腺癌 not otherwise specified（NOS）と診断されており、ベースラインで疾患のステージが IV であった。

DE/BF パート

DE/BF パート（77 例）では、58.4%が女性、71.4%がアジア人であった（B003047/Table 8.1.3/1）。白人は全体の 24.7%であった。その他の人種として、「黒人又はアフリカ系アメリカ人」が 2.6%、「アメリカインディアン又はアラスカ先住民」が 1.3%であった。年齢の中央値は 60.0 歳（範囲：35～81 歳）であった。その他の人口統計学的特性及びベースラインの特性を以下に示す（B003047/Table 8.1.4/1）。

- 喫煙歴なし：72.7%
- *EGFR* 遺伝子変異陽性：68.8%、*HER2/ERBB2* 遺伝子変異陽性：31.2%（いずれも実施医療機関での検査）
- ECOG PS が 1：63.6%
- 脳転移の既往あり：27.3%
- 腺癌 NOS と診断されている：94.8%
- ベースラインで疾患のステージが IV：IV A が 26.0%、IV B が 71.4%

試験全体

Whole Study 20mg BID（268 例）では、64.9%が女性であった（B003047/Table 8.1.3/2）。人種はアジア人が 66.8%、白人が 24.3%、「黒人又はアフリカ系アメリカ人」が 2.2%であった。年齢の中央値は 62.0 歳（範囲：18～91 歳）であった。

グループ D、グループ E 及び Whole Study SAF における人口統計学的特性は Whole Study 20mg BID と一貫していた。

Whole Study 20mg BID におけるその他のベースラインの特性を以下に示す（B003047/Table 8.1.4/2）。

- 喫煙歴なし：66.8%
- ECOG PS が 1：66.8%
- 脳転移の既往あり：28.4%
- *EGFR* 遺伝子変異陽性：16.0%、*HER2/ERBB2* 遺伝子変異陽性：83.2%（いずれも実施医療機関での検査）
- *HER2* Y772_A775dup（YVMA）exon 20ins 変異陽性：57.1%
- 腺癌 NOS と診断されている：92.2%
- ベースラインで疾患のステージが IV：IV A が 33.6%、IV B が 54.1%

グループ D 及びグループ E におけるベースラインの疾患特性は Whole Study 20mg BID 及び Whole Study SAF と一貫していた。

2.7.6.6.2.2 有効性の結果

BAY 2927088 を 20mg BID で投与することにより、*HER2* 遺伝子変異陽性の進行 NSCLC 患者のうち、全身抗がん療法歴はあるが *HER2* ex20ins 標的療法歴のない患者（グループ D）及び HER2 を標的とする ADC 治療後に病勢進行が確認された患者（グループ E）において、速やかで十分かつ持続的な奏効が認められた。用量最適化のためにグループ D1（10mg BID）の結果を評価したところ、グループ D の 20mg BID よりも有効性は低かった。

2.7.6.6.2.2.1 治験薬の投与状況

2.7.6.6.2.4.1 を参照。

2.7.6.6.2.2.2 奏効率

DE/BF パート（75 例、EFS）

治験責任（分担）医師評価による確定された ORR は 26.7%（95%CI:17.1～38.1%）、DCR は 58.7%（95%CI:46.7～69.9%）であった（B003047/Table 8.2.1/1）。

グループ D（81 例、FAS）

- BICR 評価による確定された ORR は 60.5%（95%CI:49.0～71.2%）であった（B003047/Table 8.2.1/6）。奏効例の内訳は CR が 1 例、PR が 48 例であった。BICR 評価による確定された ORR の結果は、事前に規定したすべての部分集団で一貫していた。
- 追跡期間は投与拡張パートと比較して DE/BF/用量拡大パートで長く、より成熟したデータが得られたことから、ORR は試験パート別にも解析した。DE/BF/用量拡大パート（44 例）では、BICR 評価による ORR は 56.8%（95%CI：41.0～71.7%）であった（B003047/Table 8.2.1/7）。投与拡張パート（37 例）の BICR 評価による ORR は 64.9%（95%CI：47.5～79.8%）であった（B003047/Table 8.2.1/8）。
- 奏効例と非奏効例に関して、BICR 評価と治験責任（分担）医師評価の一致率から信頼性のある一貫した結果が示された（B003047/Table 8.2.1/12）。
- BICR 評価による DCR は 81.5%（95%CI:71.3～89.2%）であった。
- 治験責任（分担）医師評価による確定された ORR 及び DCR は、BICR 評価の結果と同様であった。
- グループ D1（10mg BID、36 例）では、治験責任（分担）医師評価による ORR は 36.1%（95%CI：20.8～53.8%）、DCR は 69.4%（95%CI：51.9～83.7%）であり、グループ D と比較して有効性は低かった（B003047/Table 8.2.1/5）。

グループ E（55 例、FAS）

- BICR 評価による確定された ORR は 34.5%（95%CI:22.2～48.6%）であった（B003047/Table 8.2.1/6）。奏効例の内訳は CR が 3 例、PR が 16 例であった。BICR 評価による確定された ORR の結果は、事前に規定したすべての部分集団で一貫していた。
- BICR 評価による DCR は 69.1%（95%CI:55.2～80.9%）であった。
- 治験責任（分担）医師評価による確定された ORR 及び DCR は、BICR 評価の結果と同様であった。

2.7.6.6.2.2.3 奏効期間

グループ D では、奏効例 49 例における Kaplan-Meier 法により推定した BICR 評価による DOR の中央値は 6.8 ヵ月（95%CI:5.2～15.0 ヵ月）であり、打ち切り値を含む範囲は 1.3～21.5 ヵ月であった（B003047/Table 8.2.2/3）。打ち切りとなった被験者の割合は 59.2%であった。試験パート別の DOR の結果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 Kaplan-Meier 法により推定した BICR 評価による DOR の中央値は 9.2 ヵ月（打ち切り値を含む範囲：2.6～21.5 ヵ月）であった。打ち切りとなった被験者の割合は 48.0%であった（B003047/Table 8.2.2/4）。
- 投与拡張パート（37 例）：奏効例 24 例における Kaplan-Meier 法により推定した BICR 評価による DOR の中央値は 5.2 ヵ月（打ち切り値を含む範囲：1.3～5.7 ヵ月）であった。打ち切りとなった被験者の割合は 70.8%であった（B003047/Table 8.2.2/5）。

グループ E では、奏効例 19 例における Kaplan-Meier 法により推定した BICR 評価による DOR の中央値は 8.5 ヵ月（95%CI:4.1 ヵ月～推定不能）であり、打ち切り値を含む範囲は 1.0～13.2 ヵ月であった。打ち切りとなった被験者の割合は 78.9%であった。試験パート別の DOR の結果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 Kaplan-Meier 法により推定した BICR 評価による DOR の中央値は未到達（打ち切り値を含む範囲：1.0～13.2 ヵ月）であった。打ち切りとなった被験者の割合は 75.0%であった（B003047/Table 8.2.2/4）。
- 投与拡張パート（21 例）：奏効例 7 例における Kaplan-Meier 法により推定した BICR 評価による DOR の中央値は未到達（打ち切り値を含む範囲：1.1～4.2 ヵ月）であった。打ち切りとなった被験者の割合は 85.7%であった（B003047/Table 8.2.2/5）。

いずれのグループでも、治験責任（分担）医師評価による DOR の結果は BICR 評価による DOR の結果と同様であった。

2.7.6.6.2.2.4 奏効までの期間

グループ D では、奏効例 49 例における BICR 評価による TTR の中央値は 1.4 ヵ月（95%CI:1.3～1.4 ヵ月）であり、範囲は 1.1～4.2 ヵ月であった（B003047/Table 8.2.2/10）。

グループ E では、奏効例 19 例における BICR 評価による TTR の中央値は 1.3 ヵ月（95%CI:1.2～1.3 ヵ月）であり、範囲は 1.1～2.7 ヵ月であった。

これらの結果は治験責任（分担）医師評価による TTR と一貫していた。

2.7.6.6.2.2.5 無増悪生存期間

グループ D では、BICR 評価による PFS の中央値は 7.1 ヵ月（95%CI:6.5～14.7 ヵ月）で、範囲（打ち切り値を含む）は 0.0～22.8 ヵ月であった（B003047/Table 8.2.2/13）。FAS の 81 例のうち、PFS イベントは 46.9%（死亡：7.4%、PD：39.5%）に認められた。

グループ E では、BICR 評価による PFS の中央値は 5.4 ヵ月（95%CI:4.1～9.7 ヵ月）で、範囲（打ち切り値を含む）は 0.0～14.5 ヵ月であった。FAS の 55 例のうち、PFS イベントは 45.5%（死亡：3.6%、PD：41.8%）に認められた。

治験責任（分担）医師評価による PFS は BICR 評価による PFS と同様であった。

2.7.6.6.2.2.6 全生存期間

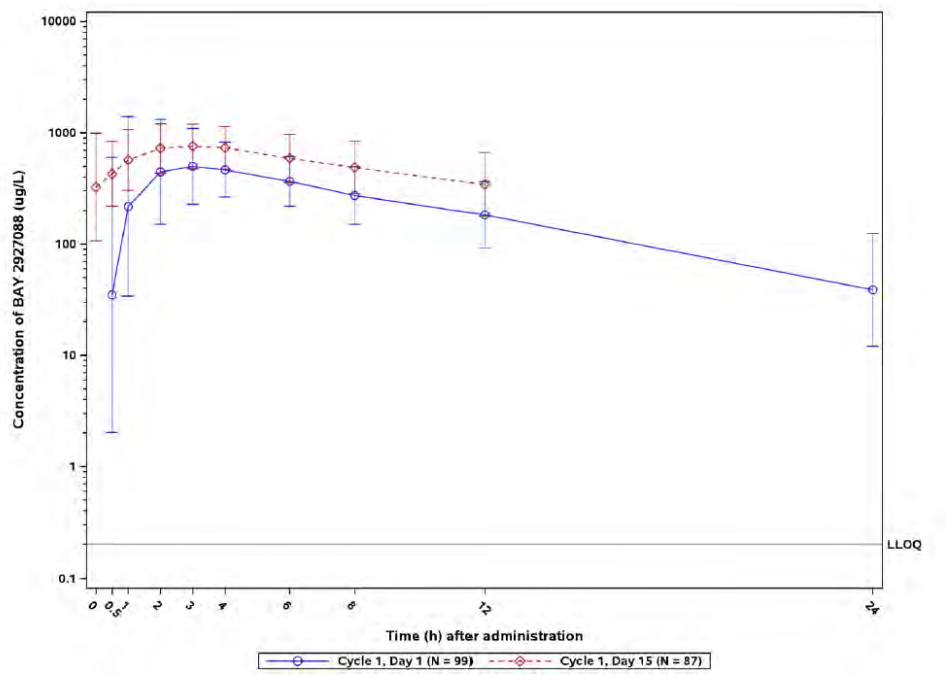
グループ D では、OS の中央値は未到達であり、62 例（76.5%）が打ち切りとなった（B003047/Table 8.2.2/17）。

グループ E の OS の中央値は 12.9 ヵ月（95%CI:11.1 ヵ月～推定不能）であり、41 例（74.5%）が打ち切りとなった。

2.7.6.6.2.3 薬物動態の結果

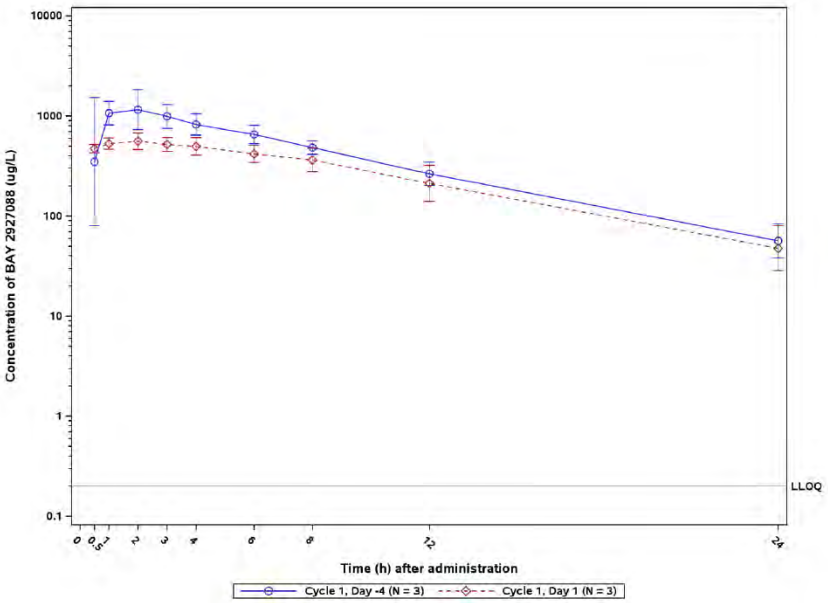
BAY 2927088 20mg 錠を BID 投与したときの血漿中濃度の推移を図 2.7.6.6-1 に、BAY 2927088 のバイオアベイラビリティ（錠剤/液剤及び 10mg 錠/20mg 錠）を評価した被験者における血漿中濃度の推移をそれぞれ図 2.7.6.6-2 及び図 2.7.6.6-3 に示す。

図 2.7.6.6-1 サイクル 1 の第 1 日及び第 15 日における BAY 2927088 の血漿中濃度（幾何平均値±標準偏差）（PKS、NCA サブセット、BAY 2927088 20mg BID）



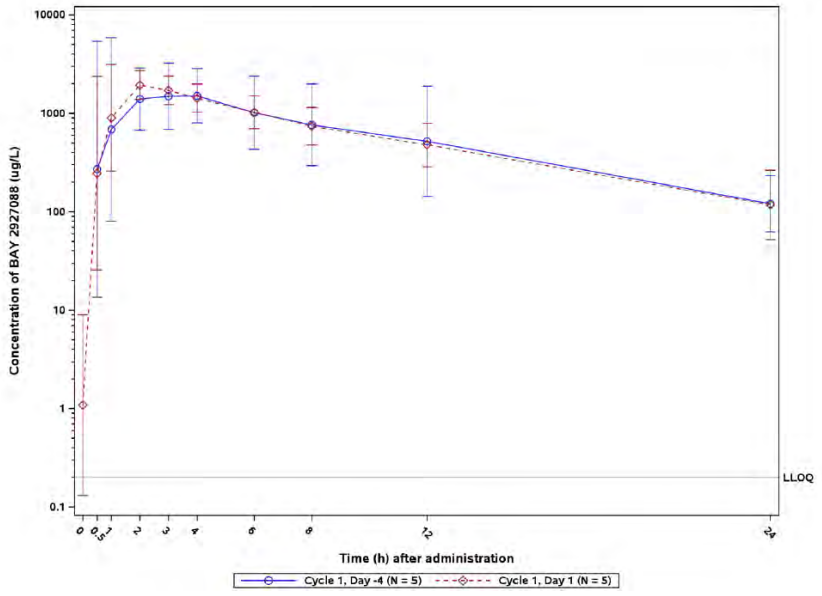
Source: B003047/Figure 8.4.1.1/4

図 2.7.6.6-2 サイクル 1 の第-4 日及び第 1 日における BAY 2927088 の血漿中濃度（幾何平均値±標準偏差）（PKS、NCA サブセット、錠剤/液剤バイオアベイラビリティ）



The solid line represents the plasma concentrations after administration of 2x20 mg sevabertinib tablet(s) (Cycle 1 Day -4).
The dashed line represents the plasma concentrations after administration of 40 mg sevabertinib given as LSF (Cycle 1 Day 1).
Linear and logarithmic scales presented.
Source: B003047/Figure 8.4.5.1/2

図 2.7.6.6-3 サイクル 1 の第-4 日及び第 1 日における BAY 2927088 の血漿中濃度（幾何平均値±標準偏差）（PKS、NCA サブセット、10 mg錠/20mg 錠バイオアベイラビリティ）



The solid line represents the plasma concentrations after administration of 6x10 mg sevabertinib tablet(s) (Cycle 1 Day -4).
The dashed line represents the plasma concentrations after administration of 3x20 mg sevabertinib tablet(s) (Cycle 1 Day 1).
Linear and logarithmic scales presented.
Source: B003047/Figure 8.4.5.1/2

BAY 2927088 を液剤又は錠剤として軽食後に単回経口投与したとき、約 2 時間後（範囲：0.5～8.2 時間）に C_{max} に達した。いずれのグループにおいても、定常状態での t_{max} の中央値は 2～3 時間（範囲：0.5～10.8 時間）であった。

BAY 2927088 を単回投与したときの $t_{1/2}$ の幾何平均値は、いずれのグループでも約 5～6 時間であり、$t_{1/2}$ は投与量に依存しなかった。定常状態での $t_{1/2}$ は、QD 投与群における評価に基づき算出され、約 6～8 時間（幾何平均値）であった。BAY 2927088 を 20mg BID で投与された集団では、BAY 2927088 を単回投与したときの $t_{1/2}$ の幾何平均値は 5.48 時間であった。

BAY 2927088 を液剤として 10、20、40mg QD、錠剤として 10mg BID、20mg BID、40mg QD、30mg BID、60mg QD、40mg BID で投与したとき、BAY 2927088 の全身曝露量〔C_{max}、AUC(0-12)及び AUC(0-24)の幾何平均値〕は、用量依存的に増加した。また、投与量で補正した C_{max}、AUC(0-12)及び AUC(0-24)の個別値はすべての投与コホートで重なっており、投与された用量範囲における曝露量の用量比例的な増加が示された。

BAY 2927088 を液剤又は錠剤として QD で反復投与したとき、サイクル 1 の第 1 日及び第 15 日（定常状態）における C_{max} 及び AUC(0-24)は同程度であり、蓄積がない又は低いことが示された。

BAY 2927088 を 20mg BID（RP2D）で 14 日間反復投与したときの C_{max} 及び AUC(0-12)の蓄積比の幾何平均値はそれぞれ 1.28 及び 1.65 であり、半減期及び投与間隔から予想された通りであった。

BAY 2927088 20mg を単回投与したときの CL/F 及び V_z/F の幾何平均値はそれぞれ 3.56L/h 及び 28.1L であった。

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探索的に評価したときの分散分析の結果、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。このことから、液剤と比較して、錠剤のバイオアベイラビリティが顕著に高いことが示唆された。結果として、用量漸増パートでは経口液剤及び錠剤間は係数 2 を用いて調整した。

10mg 及び 20mg 錠の相対的バイオアベイラビリティ評価では、両錠剤の C_{max} 及び AUC(0-24)は同程度であり、C_{max} 及び AUC(0-24)の比の幾何平均値はそれぞれ 0.93 及び 1.05 であった。90%CI は 1 を含み、統計学的に有意な差がないことを示唆していることから、両錠剤のバイオアベイラビリティが同程度であることが支持された。

各用法・用量における定常状態での C_{max} 及び AUC の個体間変動はそれぞれ 34.8～58.7%及び 21.9～65.0%であった（B003047/Table 5-30）。RP2D（20mg BID）における定常状態での C_{max} 及び AUC(0-12)の個体間変動はそれぞれ 44.9%及び 50.2%であった。

2.7.6.6.2.4 安全性の結果

すべての安全性の解析には SAF を用いた。データベースカットオフ時点（20■年■月■日）で、BAY 2927088 は 20mg BID を含め、40mg/日までおおむね良好な忍容性が認められた。ほとんどの治験薬と関連のある TEAE の重症度は低く、可逆的でモニタリング及び管理可能であった。

2.7.6.6.2.4.1 治験薬の曝露状況

データベースカットオフ時点で、357 例が BAY 2927088 の投与を受けた。グループ D 及びグループ E の投与期間の中央値は比較的短かったが（それぞれ 6.2 ヵ月及び 4.2 ヵ月）、これはデータベースカットオフ時点での投与拡張パートの被験者の投与期間が全体的に短かったためである（B003047/Table 8.1.8/2）。

DE/BF パート

全体の投与期間の中央値（ウォッシュアウトを除き中断/延期を含む）は 4.3 ヵ月（範囲：0～24 ヵ月）、サイクルの中央値は 6.29 サイクル（範囲：0.7～35.4 サイクル）であった（B003047/Table 8.1.8/1）。各被験者の 1 日当たりの実際投与量は 10.0～80.0mg であった（B003047/Table 8.1.8/3）。相対用量強度の中央値は 97.17%であった。40mg BID の錠剤投与では、相対用量強度の中央値が 56.27%であり、減量の必要性が示唆された。

試験全体

- Whole Study SAF（357 例）：投与期間の中央値（ウォッシュアウトを除き中断/延期を含む）は 5.0 ヵ月（範囲：0～24 ヵ月）、サイクルの中央値は 7.24 サイクル（範囲：0.1～35.4 サイクル）であった（B003047/Table 8.1.8/2）。1 日当たりの実際投与量は 7.4～80.0mg であり、相対用量強度の中央値は 99.09%であった（B003047/Table 8.1.8/4）。
- Whole Study 20mg BID（268 例）：投与期間の中央値は 4.8 ヵ月（範囲：0～24 ヵ月）、サイクルの中央値は 7.00 サイクル（範囲：0.1～35.4 サイクル）であった。1 日当たりの実際投与量の中央値は 39.23mg（範囲：7.4～40.0mg）であり、相対用量強度の中央値は 98.06%であった。
- グループ D（81 例）：投与期間の中央値は 6.2 ヵ月（範囲：0～24 ヵ月）、サイクルの中央値は 9.05 サイクル（範囲：0.3～35.4 サイクル）であった。データベースカットオフ時点で 81 例中 41 例（50.6%）が投与を継続していた。1 日当たりの実際投与量の中央値は 39.52mg（範囲：7.4～40.0mg）であり、相対用量強度の中央値は 98.51%であった。
- グループ E（55 例）：投与期間の中央値は 4.2 ヵ月（範囲：0～15 ヵ月）、サイクルの中央値は 6.05 サイクル（範囲：0.6～21.5 サイクル）であった。データベースカットオフ時点で 55 例中 25 例（45.5%）が投与を継続していた。1 日当たりの実際投与量の中央値は 38.09mg（範囲：16.4～40.0mg）であり、相対用量強度の中央値は 95.22%であった。

データベースカットオフ時点で、グループ F 及びグループ G での BAY 2927088 の投与は限定的であった。

2.7.6.6.2.4.2 有害事象の要約

DE/BF パート及び試験全体での有害事象の概要をそれぞれ表 2.7.6.6-5 及び表 2.7.6.6-6 に示す。

DE/BF パートではすべての被験者が 1 件以上の TEAE を発現した。重篤な TEAE は 46.8%に認められ、そのうちグレード 5 の TEAE は 8 例（10.4%）に認められた。グレード 5 の TEAE はいずれも治験薬と関連なしと判断された。治験薬の投与中断又は延期に至った TEAE は 58.4%に認められ、減量に至った TEAE は 33.8%に認められた。治験薬の投与中止に至った TEAE は 1.3%に認められた。

グループ D 及びグループ E のすべての被験者が 1 件以上の TEAE を発現した。このうち、グレード 1 又は 2 の事象はグループ D で 48.1%、グループ E で 54.5%であった。Whole Study 20mg BID 及び Whole Study SAF での結果は、グループ D 及びグループ E と一貫していた。

表 2.7.6.6-5 DE/BF パートでの TEAE の概要（SAF）

	10 mg QD LSF N=4 (100%)	20 mg QD LSF N=6 (100%)	40 mg QD LSF N=9 (100%)	40 mg QD TAB N=14 (100%)	20 mg BID TAB N=24 (100%)	60 mg QD TAB N=5 (100%)	30 mg BID TAB N=10 (100%)	40 mg BID TAB N=5 (100%)	Total N=77 (100%)
Number (%) of participants									
Any TEAE	4 (100.0%)	6 (100.0%)	9 (100.0%)	14 (100.0%)	24 (100.0%)	5 (100.0%)	10 (100.0%)	5 (100.0%)	77 (100.0%)
Worst grade Grade 1	2 (50.0%)	1 (16.7%)	1 (11.1%)	2 (14.3%)	2 (8.3%)	0	0	0	8 (10.4%)
Grade 2	1 (25.0%)	0	0	8 (57.1%)	8 (33.3%)	1 (20.0%)	4 (40.0%)	2 (40.0%)	24 (31.2%)
Grade 3	1 (25.0%)	3 (50.0%)	5 (55.6%)	4 (28.6%)	12 (50.0%)	4 (80.0%)	5 (50.0%)	0	34 (44.2%)
Grade 4	0	0	1 (11.1%)	0	0	0	0	2 (40.0%)	3 (3.9%)
Grade 5 (death)	0	2 (33.3%)	2 (22.2%)	0	2 (8.3%)	0	1 (10.0%)	1 (20.0%)	8 (10.4%)
Serious	1 (25.0%)	5 (83.3%)	7 (77.8%)	3 (21.4%)	8 (33.3%)	4 (80.0%)	6 (60.0%)	2 (40.0%)	36 (46.8%)
Leading to dose reductions	0	0	3 (33.3%)	3 (21.4%)	7 (29.2%)	3 (60.0%)	6 (60.0%)	4 (80.0%)	26 (33.8%)
Leading to dose interruptions/delays	0	3 (50.0%)	7 (77.8%)	7 (50.0%)	12 (50.0%)	4 (80.0%)	9 (90.0%)	3 (60.0%)	45 (58.4%)
Leading to permanent discontinuation of study drug	0	0	0	1 (7.1%)	0	0	0	0	1 (1.3%)
Any drug-related TEAE	3 (75.0%)	5 (83.3%)	8 (88.9%)	12 (85.7%)	23 (95.8%)	4 (80.0%)	9 (90.0%)	5 (100.0%)	69 (89.6%)
Worst grade Grade 1	3 (75.0%)	4 (66.7%)	1 (11.1%)	2 (14.3%)	8 (33.3%)	0	1 (10.0%)	0	19 (24.7%)
Grade 2	0	1 (16.7%)	5 (55.6%)	8 (57.1%)	8 (33.3%)	2 (40.0%)	3 (30.0%)	2 (40.0%)	29 (37.7%)
Grade 3	0	0	2 (22.2%)	2 (14.3%)	7 (29.2%)	2 (40.0%)	5 (50.0%)	2 (40.0%)	20 (26.0%)
Grade 4	0	0	0	0	0	0	0	1 (20.0%)	1 (1.3%)
Grade 5 (death)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Serious	0	0	0	1 (7.1%)	0	0	1 (10.0%)	1 (20.0%)	3 (3.9%)
Leading to dose reductions	0	0	3 (33.3%)	3 (21.4%)	7 (29.2%)	3 (60.0%)	6 (60.0%)	4 (80.0%)	26 (33.8%)
Leading to dose interruptions/delays	0	0	5 (55.6%)	3 (21.4%)	8 (33.3%)	3 (60.0%)	7 (70.0%)	3 (60.0%)	29 (37.7%)
Leading to permanent discontinuation of study drug	0	0	0	1 (7.1%)	0	0	0	0	1 (1.3%)

BID=*bis in die*, 2 times daily; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; DE/BF=Dose Escalation/Backfill; LSF=liquid service formulation; QD=*Quaque die*, once daily; SAF=Safety analysis set; TAB=Tablet; TEAE= Treatment-emergent adverse event

'Any TEAE' also includes participants with grade not available for all treatment-emergent adverse events.

Table contains deaths only if due to a TEAE. For an overview of all deaths, see B003047/Section 5.2.4.1.1.

CTCAE v. 5.0

Source: B003047/Table 8.3.1.1/1

表 2.7.6.6-6 試験全体での TEAE の概要（SAF）

	Group A 20 mg BID N=40 (100%)	Group D1 10 mg BID N=36 (100%)	Group D 20 mg BID N=81 (100%)	Group E 20 mg BID N=55 (100%)	Group F 20 mg BID N=55 (100%)	Group G 20 mg BID N=31 (100%)	Whole Study 20 mg BID N=268 (100%)	Whole Study SAF N=357 (100%)
Number (%) of participants								
Any TEAE	40 (100.0%)	35 (97.2%)	81 (100.0%)	55 (100.0%)	55 (100.0%)	29 (93.5%)	266 (99.3%)	354 (99.2%)
Worst grade Grade 1	2 (5.0%)	9 (25.0%)	9 (11.1%)	6 (10.9%)	9 (16.4%)	7 (22.6%)	35 (13.1%)	50 (14.0%)
Grade 2	13 (32.5%)	13 (36.1%)	30 (37.0%)	24 (43.6%)	31 (56.4%)	11 (35.5%)	111 (41.4%)	140 (39.2%)
Grade 3	19 (47.5%)	9 (25.0%)	34 (42.0%)	21 (38.2%)	12 (21.8%)	10 (32.3%)	98 (36.6%)	129 (36.1%)
Grade 4	2 (5.0%)	0	2 (2.5%)	1 (1.8%)	0	1 (3.2%)	6 (2.2%)	9 (2.5%)
Grade 5 (death)	4 (10.0%)	4 (11.1%)	6 (7.4%)	3 (5.5%)	3 (5.5%)	0	16 (6.0%)	26 (7.3%)
Grade 1 or 2	15 (37.5%)	22 (61.1%)	39 (48.1%)	30 (54.5%)	40 (72.7%)	18 (58.1%)	146 (54.5%)	190 (53.2%)
Serious	14 (35.0%)	10 (27.8%)	26 (32.1%)	16 (29.1%)	8 (14.5%)	6 (19.4%)	72 (26.9%)	110 (30.8%)
Leading to dose reductions	19 (47.5%)	3 (8.3%)	20 (24.7%)	18 (32.7%)	8 (14.5%)	7 (22.6%)	73 (27.2%)	95 (26.6%)
Leading to dose interruptions/delays	27 (67.5%)	8 (22.2%)	35 (43.2%)	28 (50.9%)	13 (23.6%)	9 (29.0%)	113 (42.2%)	154 (43.1%)
Leading to permanent discontinuation of study drug	0	2 (5.6%)	4 (4.9%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	6 (2.2%)	9 (2.5%)
Any drug-related TEAE	38 (95.0%)	33 (91.7%)	78 (96.3%)	54 (98.2%)	53 (96.4%)	28 (90.3%)	257 (95.9%)	336 (94.1%)
Worst grade Grade 1	4 (10.0%)	16 (44.4%)	16 (19.8%)	10 (18.2%)	17 (30.9%)	6 (19.4%)	56 (20.9%)	83 (23.2%)
Grade 2	18 (45.0%)	12 (33.3%)	31 (38.3%)	30 (54.5%)	27 (49.1%)	13 (41.9%)	121 (45.1%)	154 (43.1%)
Grade 3	15 (37.5%)	5 (13.9%)	30 (37.0%)	14 (25.5%)	8 (14.5%)	8 (25.8%)	76 (28.4%)	94 (26.3%)
Grade 4	1 (2.5%)	0	1 (1.2%)	0	0	1 (3.2%)	3 (1.1%)	4 (1.1%)
Grade 5 (death)	0	0	0	0	1 (1.8%)	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Grade 1 or 2	22 (55.0%)	28 (77.8%)	47 (58.0%)	40 (72.7%)	44 (80.0%)	19 (61.3%)	177 (66.0%)	237 (66.4%)
Serious	5 (12.5%)	2 (5.6%)	11 (13.6%)	4 (7.3%)	4 (7.3%)	4 (12.9%)	28 (10.4%)	33 (9.2%)
Leading to dose reductions	19 (47.5%)	3 (8.3%)	19 (23.5%)	17 (30.9%)	8 (14.5%)	6 (19.4%)	70 (26.1%)	92 (25.8%)
Leading to dose interruptions/delays	20 (50.0%)	5 (13.9%)	25 (30.9%)	23 (41.8%)	11 (20.0%)	8 (25.8%)	88 (32.8%)	114 (31.9%)
Leading to permanent discontinuation of study drug	0	1 (2.8%)	4 (4.9%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	6 (2.2%)	8 (2.2%)

AE=Adverse event; BID=*bis in die*, 2 times daily; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; SAF=Safety analysis set; TEAE=Treatment-emergent adverse event
Table contains deaths only if due to a treatment-emergent AE. For an overview of all deaths, see B003047/Section 5.2.4.1.1.
CTCAE v. 5.0
Source: B003047/Table 8.3.1.1/2

2.7.6.6.2.4.3 有害事象

試験全体で発現割合が 10%以上の TEAE（基本語）を表 2.7.6.6-7 に、発現割合が 1%以上のグレード 3 の TEAE（基本語）を表 2.7.6.6-8 に、グレード 4 の TEAE（基本語）を表 2.7.6.6-9 に、発現割合が 5%以上の治験薬と関連のある TEAE（基本語）を表 2.7.6.6-10 に示す。

DE/BF パートで発現割合が 20%以上の TEAE は、下痢（79.2%）、爪囲炎（32.5%）、皮膚乾燥（29.9%）、食欲減退及び悪心（各 27.3%）、ざ瘡様皮膚炎（24.7%）、低カリウム血症（23.4%）、発疹及び嘔吐（各 22.1%）並びに口内炎（20.8%）であった（B003047/Table 8.3.1.1/3）。

グループ D 又はグループ E で発現割合が 20%以上の TEAE（基本語）は、下痢（グループ D：84.0%、グループ E：90.9%、以降同順）、発疹（50.6%、41.8%）、爪囲炎（27.2%、21.8%）、低カリウム血症（25.9%、45.5%）、体重減少（24.7%、10.9%）、貧血（23.5%、14.5%）、悪心（19.8%、21.8%）、アミラーゼ増加（16.0%、20.0%）及びリパーゼ増加（14.8%、20.0%）であった。これらの事象は Whole Study SAF でも同様に認められた。

治験薬と関連ありと判断された TEAE はグループ D で 96.3%、グループ E で 98.2%に認められた。治験薬と関連のある TEAE の大部分はグレード 1 又は 2 であった（グループ D：58.0%、グループ E：72.7%）。グループ D 又はグループ E で発現割合が 20%以上の TEAE（基本語）は、下痢（グループ D：84.0%、グループ E：89.1%、以降同順）、発疹（49.4%、41.8%）、爪囲炎（24.7%、21.8%）、悪心（18.5%、20.0%）及び低カリウム血症（16.0%、27.3%）であった。これらの結果は Whole Study 20mg BID 及び Whole Study SAF と一貫していた。

グレード 3 の TEAE はグループ D で 34 例（42.0%）、グループ E で 21 例（38.2%）に認められた。グループ D 又はグループ E で発現割合が 5%以上のグレード 3 の TEAE（基本語）は、下痢（グループ D：23.5%、グループ E：9.1%、以降同順）及び低カリウム血症（11.1%、9.1%）であった。これらの事象は Whole Study 20mg BID（下痢：14.6%、低カリウム血症：7.8%）及び Whole Study SAF（下痢：14.8%、低カリウム血症：7.3%）でもよく認められた。

グレード 4 の TEAE はグループ D で 2 例（2.5%）、グループ E で 1 例（1.8%）、Whole Study 20mg BID で 6 例（2.2%）、Whole Study SAF で 9 例（2.5%）に認められた（B003047/Table 8.3.1.1/4）。最もよく見られたグレード 4 の TEAE（基本語）は低カリウム血症であり、グループ E で 1.8%、Whole Study 20mg BID で 1.1%、Whole Study SAF で 1.4%に認められ、グループ D では認められなかった。

2.7.6.6.2.4.3.1 DLT

DE/BF パートでは、6 例に DLT が認められた。以下に詳細を示す（B003047/Table 8.3.1.3/3）。

- 40mg BID：グレード 3 の口内炎 1 例、グレード 3 の嘔吐 1 例、グレード 2 の下痢 1 例
- 30mg BID：グレード 3 の下痢 2 例
- 60mg QD：グレード 3 の下痢 1 例

DE/BF パートのデータに基づき、BAY 2927088 の MTD は 1 日用量として 60mg と決定され、続く用量拡大/投与拡張パートの RDE として 20mg 錠 BID（1 日用量 40mg）の用量が選択された。

表 2.7.6.6-7 試験全体で 10%以上に認められた TEAE (SAF)

Preferred Term (PT)	基本語	Group A 20 mg BID N=40 (100%) n (%)	Group D1 10 mg BID N=36 (100%) n (%)	Group D 20 mg BID N=81 (100%) n (%)	Group E 20 mg BID N=55 (100%) n (%)	Group F 20 mg BID N=55 (100%) n (%)	Group G 20 mg BID N=31 (100%) n (%)	Whole Study 20 mg BID N=268 (100%) n (%)	Whole Study SAF N=357 (100%) n (%)
Any TEAE		40 (100.0%)	35 (97.2%)	81 (100.0%)	55 (100.0%)	55 (100.0%)	29 (93.5%)	266 (99.3%)	354 (99.2%)
Diarrhoea	下痢	33 (82.5%)	23 (63.9%)	68 (84.0%)	50 (90.9%)	47 (85.5%)	26 (83.9%)	230 (85.8%)	293 (82.1%)
Rash	発疹	18 (45.0%)	7 (19.4%)	41 (50.6%)	23 (41.8%)	29 (52.7%)	9 (29.0%)	121 (45.1%)	141 (39.5%)
Paronychia	爪囲炎	14 (35.0%)	4 (11.1%)	22 (27.2%)	12 (21.8%)	9 (16.4%)	3 (9.7%)	61 (22.8%)	82 (23.0%)
Hypokalaemia	低カリウム血症	8 (20.0%)	3 (8.3%)	21 (25.9%)	25 (45.5%)	11 (20.0%)	6 (19.4%)	72 (26.9%)	86 (24.1%)
Weight decreased	体重減少	9 (22.5%)	1 (2.8%)	20 (24.7%)	6 (10.9%)	7 (12.7%)	1 (3.2%)	43 (16.0%)	53 (14.8%)
Anaemia	貧血	6 (15.0%)	9 (25.0%)	19 (23.5%)	8 (14.5%)	12 (21.8%)	1 (3.2%)	46 (17.2%)	67 (18.8%)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 (17.5%)	8 (22.2%)	16 (19.8%)	7 (12.7%)	5 (9.1%)	4 (12.9%)	39 (14.6%)	50 (14.0%)
Dry skin	皮膚乾燥	13 (32.5%)	4 (11.1%)	16 (19.8%)	9 (16.4%)	4 (7.3%)	2 (6.5%)	47 (17.5%)	66 (18.5%)
Nausea	悪心	13 (32.5%)	6 (16.7%)	16 (19.8%)	12 (21.8%)	8 (14.5%)	2 (6.5%)	53 (19.8%)	73 (20.4%)
Vomiting	嘔吐	13 (32.5%)	5 (13.9%)	16 (19.8%)	4 (7.3%)	11 (20.0%)	5 (16.1%)	51 (19.0%)	69 (19.3%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (12.5%)	5 (13.9%)	15 (18.5%)	7 (12.7%)	7 (12.7%)	5 (16.1%)	39 (14.6%)	49 (13.7%)
Decreased appetite	食欲減退	11 (27.5%)	1 (2.8%)	15 (18.5%)	10 (18.2%)	5 (9.1%)	4 (12.9%)	46 (17.2%)	63 (17.6%)
Stomatitis	口内炎	10 (25.0%)	4 (11.1%)	15 (18.5%)	6 (10.9%)	15 (27.3%)	10 (32.3%)	57 (21.3%)	71 (19.9%)
Pruritus	そう痒症	5 (12.5%)	5 (13.9%)	14 (17.3%)	5 (9.1%)	5 (9.1%)	2 (6.5%)	32 (11.9%)	48 (13.4%)
Amylase increased	アミラーゼ増加	6 (15.0%)	5 (13.9%)	13 (16.0%)	11 (20.0%)	4 (7.3%)	2 (6.5%)	37 (13.8%)	53 (14.8%)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	12 (30.0%)	3 (8.3%)	12 (14.8%)	2 (3.6%)	5 (9.1%)	3 (9.7%)	34 (12.7%)	46 (12.9%)
Lipase increased	リパーゼ増加	3 (7.5%)	3 (8.3%)	12 (14.8%)	11 (20.0%)	9 (16.4%)	2 (6.5%)	38 (14.2%)	46 (12.9%)
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	8 (20.0%)	2 (5.6%)	10 (12.3%)	6 (10.9%)	2 (3.6%)	2 (6.5%)	28 (10.4%)	41 (11.5%)
Pyrexia	発熱	4 (10.0%)	1 (2.8%)	9 (11.1%)	2 (3.6%)	2 (3.6%)	1 (3.2%)	20 (7.5%)	26 (7.3%)
Dyspnoea	呼吸困難	5 (12.5%)	3 (8.3%)	6 (7.4%)	6 (10.9%)	1 (1.8%)	0	18 (6.7%)	26 (7.3%)
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	4 (10.0%)	3 (8.3%)	5 (6.2%)	7 (12.7%)	2 (3.6%)	3 (9.7%)	21 (7.8%)	33 (9.2%)
Pneumonia	肺炎	5 (12.5%)	0	3 (3.7%)	6 (10.9%)	2 (3.6%)	0	17 (6.3%)	24 (6.7%)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (1.2%)	6 (10.9%)	0	2 (6.5%)	9 (3.4%)	9 (2.5%)

BID=*bis in die,* 2 times daily; MedDRA=Medical dictionary for regulatory activities; PT=Preferred term; SAF=Safety analysis set, TEAE=Treatment-emergent adverse event
Note: 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 (and alphabet) in Group D 20 mg BID. Cut-off ≥10% applies to Group D, Group E and the Whole Study 20 mg BID population.
MedDRA v. 27.1
Source: B003047/Table 8.3.1.1/6

表 2.7.6.6-8 1%以上に認められたグレード3の TEAE (SAF)

Preferred term (PT)	基本語	Group A 20 mg BID N=40 (100%)	Group D1 10 mg BID N=36 (100%)	Group D 20 mg BID N=81 (100%)	Group E 20 mg BID N=55 (100%)	Group F 20 mg BID N=55 (100%)	Group G 20 mg BID N=31 (100%)	Whole Study 20 mg BID N=268 (100%)	Whole Study SAF N=357 (100%)
Any worst Grade 3 TEAE		**19 (47.5%)**	**9 (25.0%)**	34 **(42.0%)**	**21 (38.2%)**	**12 (21.8%)**	**10 (32.3%)**	**98 (36.6%)**	**129 (36.1%)**
Diarrhoea	下痢	8 (20.0%)	3 (8.3%)	19 (23.5%)	5 (9.1%)	1 (1.8%)	5 (16.1%)	39 (14.6%)	53 (14.8%)
Hypokalaemia	低カリウム血症	2 (5.0%)	1 (2.8%)	9 (11.1%)	5 (9.1%)	4 (7.3%)	1 (3.2%)	21 (7.8%)	26 (7.3%)
Vomiting	嘔吐	1 (2.5%)	0	3 (3.7%)	0	4 (7.3%)	0	9 (3.4%)	12 (3.4%)
Decreased appetite	食欲減退	1 (2.5%)	1 (2.8%)	3 (3.7%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	6 (2.2%)	7 (2.0%)
Pericardial effusion	心嚢液貯留	0	1 (2.8%)	2 (2.5%)	0	0	0	2 (0.7%)	3 (0.8%)
Nausea	悪心	1 (2.5%)	1 (2.8%)	2 (2.5%)	0	2 (3.6%)	1 (3.2%)	6 (2.2%)	7 (2.0%)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0	0	2 (2.5%)	0	0	1 (3.2%)	3 (1.1%)	3 (0.8%)
Pneumonia	肺炎	1 (2.5%)	0	2 (2.5%)	4 (7.3%)	0	0	7 (2.6%)	13 (3.6%)
Urinary tract infection	尿路感染	0	0	2 (2.5%)	0	0	0	2 (0.7%)	3 (0.8%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.5%)	1 (2.8%)	2 (2.5%)	0	1 (1.8%)	1 (3.2%)	5 (1.9%)	7 (2.0%)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.5%)	0	2 (2.5%)	0	1 (1.8%)	0	4 (1.5%)	4 (1.1%)
Pruritus	そう痒症	0	0	2 (2.5%)	0	0	0	2 (0.7%)	3 (0.8%)
Anaemia	貧血	1 (2.5%)	0	1 (1.2%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	4 (1.5%)	6 (1.7%)
Arrhythmia	不整脈	0	0	1 (1.2%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Atrioventricular block complete	完全房室ブロック	0	0	1 (1.2%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Pericardial effusion malignant	悪性心嚢液貯留	0	0	1 (1.2%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Pericarditis	心膜炎	0	0	1 (1.2%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Sinus tachycardia	洞性頻脈	0	0	1 (1.2%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Blindness unilateral	片側失明	0	0	1 (1.2%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Corneal epithelial microcysts	角膜上皮小嚢胞	0	0	1 (1.2%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Visual acuity reduced	視力低下	0	0	1 (1.2%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Duodenitis	十二指腸炎	0	0	1 (1.2%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Enterocolitis	腸炎	0	0	1 (1.2%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Oral cavity fistula	口腔瘻	0	0	1 (1.2%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Stomatitis	口内炎	0	0	1 (1.2%)	1 (1.8%)	0	0	2 (0.7%)	3 (0.8%)
Malaise	倦怠感	0	0	1 (1.2%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Conjunctivitis viral	ウイルス性結膜炎	0	0	1 (1.2%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Gastric infection	胃感染	0	0	1 (1.2%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Gastroenteritis	胃腸炎	0	0	1 (1.2%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Vascular device infection	血管デバイス感染	0	0	1 (1.2%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Femur fracture	大腿骨骨折	0	0	1 (1.2%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	0	0	1 (1.2%)	0	0	0	1 (0.4%)	2 (0.6%)

2.7.6.6

Bayer Yakuhin, Ltd. Page 23 of 32

Preferred term (PT)	基本語	Group A 20 mg BID N=40 (100%)	Group D1 10 mg BID N=36 (100%)	Group D 20 mg BID N=81 (100%)	Group E 20 mg BID N=55 (100%)	Group F 20 mg BID N=55 (100%)	Group G 20 mg BID N=31 (100%)	Whole Study 20 mg BID N=268 (100%)	Whole Study SAF N=357 (100%)
Electrocardiogram QT prolonged	心電図ＱＴ延長	0	0	1 (1.2%)	1 (1.8%)	0	0	2 (0.7%)	3 (0.8%)
Lipase increased	リパーゼ増加	1 (2.5%)	0	1 (1.2%)	0	0	0	2 (0.7%)	2 (0.6%)
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	0	0	1 (1.2%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Platelet count decreased	血小板数減少	0	0	1 (1.2%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Weight decreased	体重減少	1 (2.5%)	0	1 (1.2%)	0	0	0	2 (0.7%)	3 (0.8%)
Hyperglycaemia	高血糖	0	1 (2.8%)	1 (1.2%)	0	0	0	1 (0.4%)	2 (0.6%)
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	0	0	1 (1.2%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Hypophosphataemia	低リン血症	0	0	1 (1.2%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Non-small cell lung cancer metastatic	遠隔転移を伴う非小細胞肺癌	0	0	1 (1.2%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Cerebrovascular accident	脳卒中	0	0	1 (1.2%)	0	0	0	1 (0.4%)	2 (0.6%)
Syncope	失神	0	0	1 (1.2%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Pleural effusion	胸水	0	1 (2.8%)	1 (1.2%)	1 (1.8%)	0	0	2 (0.7%)	5 (1.4%)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	0	0	1 (1.2%)	0	0	0	1 (0.4%)	2 (0.6%)
Acute kidney injury	急性腎障害	0	0	0	2 (3.6%)	0	1 (3.2%)	3 (1.1%)	4 (1.1%)
Rash	発疹	1 (2.5%)	0	0	2 (3.6%)	0	0	3 (1.1%)	3 (0.8%)
Hypertension	高血圧	1 (2.5%)	0	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	3 (1.1%)	4 (1.1%)
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	0	0	0	1 (1.8%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Asthenia	無力症	0	1 (2.8%)	0	1 (1.8%)	0	0	1 (0.4%)	2 (0.6%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	0	0	1 (1.8%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
COVID-19	ＣＯＶＩＤ－１９	0	0	0	1 (1.8%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Device related sepsis	医療機器関連敗血症	0	0	0	1 (1.8%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Amylase increased	アミラーゼ増加	0	0	0	2 (3.6%)	0	0	2 (0.7%)	3 (0.8%)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	2 (3.6%)	0	0	2 (0.7%)	2 (0.6%)
Coma	昏睡	0	0	0	1 (1.8%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Seizure	痙攣発作	0	0	0	2 (3.6%)	0	0	2 (0.7%)	4 (1.1%)
Dyspnoea	呼吸困難	0	1 (2.8%)	0	1 (1.8%)	0	0	1 (0.4%)	4 (1.1%)
Hypoxia	低酸素症	0	0	0	1 (1.8%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)

BID=*bis in die*, 2 times daily; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA=Medical dictionary for regulatory activities; PT=Preferred term; SAF=Safety analysis set, TEAE=Treatment-emergent adverse event

Note: 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 (and alphabet) in Group D 20 mg BID. Cut-off ≥1% applies to Group D, Group E and the Whole Study 20 mg BID population.

MedDRA v. 27.1, CTCAE v. 5.0

Source: B003047/Table 8.3.1.1/4

表 2.7.6.6-9 グレード 4 の TEAE (SAF)

Preferred term (PT)	基本語	Group A 20 mg BID N=40 (100%)	Group D1 10 mg BID N=36 (100%)	Group D 20 mg BID N=81 (100%)	Group E 20 mg BID N=55 (100%)	Group F 20 mg BID N=55 (100%)	Group G 20 mg BID N=31 (100%)	Whole Study 20 mg BID N=268 (100%)	Whole Study SAF N=357 (100%)
Any worst Grade 4 TEAE		**2 (5.0%)**	**0**	**2 (2.5%)**	**1 (1.8%)**	**0**	**1 (3.2%)**	**6 (2.2%)**	**9 (2.5%)**
Duodenal ulcer perforation	穿孔性十二指腸潰瘍	0	0	1 (1.2%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	0	0	1 (1.2%)	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Dyspnoea	呼吸困難	1 (2.5%)	0	1 (1.2%)	0	0	0	2 (0.7%)	3 (0.8%)
Hypertransaminasaemia	高トランスアミナーゼ血症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
Hypokalaemia	低カリウム血症	1 (2.5%)	0	0	1 (1.8%)	0	1 (3.2%)	3 (1.1%)	5 (1.4%)
Depression	うつ病	1 (2.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Pneumonitis	肺臓炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)

BID=*bis in die*, 2 times daily; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA=Medical dictionary for regulatory activities; PT=Preferred term; SAF=Safety analysis set, TEAE=Treatment-emergent adverse event

Note: 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.

MedDRA v. 27.1, CTCAE v. 5.0

Source: B003047/Table 8.3.1.1/4

表 2.7.6.6-10 5%以上に認められた治験薬と関連のある TEAE（SAF）

Preferred term (PT)	基本語	Group A 20 mg BID N=40 (100%)	Group D1 10 mg BID N=36 (100%)	Group D 20 mg BID N=81 (100%)	Group E 20 mg BID N=55 (100%)	Group F 20 mg BID N=55 (100%)	Group G 20 mg BID N=31 (100%)	Whole Study 20 mg BID N=268 (100%)	Whole Study SAF N=357 (100%)
Any drug-related TEAE		**38 (95.0%)**	**33 (91.7%)**	**78 (96.3%)**	**54 (98.2%)**	**53 (96.4%)**	**28 (90.3%)**	**257 (95.9%)**	**336 (94.1%)**
Diarrhoea	下痢	33 (82.5%)	21 (58.3%)	68 (84.0%)	49 (89.1%)	45 (81.8%)	25 (80.6%)	226 (84.3%)	285 (79.8%)
Rash	発疹	17 (42.5%)	7 (19.4%)	40 (49.4%)	23 (41.8%)	28 (50.9%)	9 (29.0%)	118 (44.0%)	136 (38.1%)
Paronychia	爪囲炎	14 (35.0%)	3 (8.3%)	20 (24.7%)	12 (21.8%)	8 (14.5%)	3 (9.7%)	58 (21.6%)	76 (21.3%)
Nausea	悪心	12 (30.0%)	3 (8.3%)	15 (18.5%)	11 (20.0%)	7 (12.7%)	2 (6.5%)	48 (17.9%)	58 (16.2%)
Stomatitis	口内炎	10 (25.0%)	4 (11.1%)	15 (18.5%)	6 (10.9%)	15 (27.3%)	7 (22.6%)	54 (20.1%)	67 (18.8%)
Dry skin	皮膚乾燥	12 (30.0%)	4 (11.1%)	14 (17.3%)	8 (14.5%)	4 (7.3%)	1 (3.2%)	41 (15.3%)	60 (16.8%)
Weight decreased	体重減少	6 (15.0%)	1 (2.8%)	14 (17.3%)	5 (9.1%)	5 (9.1%)	0	30 (11.2%)	37 (10.4%)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (15.0%)	6 (16.7%)	13 (16.0%)	5 (9.1%)	5 (9.1%)	4 (12.9%)	33 (12.3%)	41 (11.5%)
Hypokalaemia	低カリウム血症	7 (17.5%)	1 (2.8%)	13 (16.0%)	15 (27.3%)	8 (14.5%)	5 (16.1%)	48 (17.9%)	56 (15.7%)
Pruritus	そう痒症	5 (12.5%)	3 (8.3%)	13 (16.0%)	4 (7.3%)	5 (9.1%)	2 (6.5%)	30 (11.2%)	41 (11.5%)
Vomiting	嘔吐	9 (22.5%)	3 (8.3%)	13 (16.0%)	4 (7.3%)	9 (16.4%)	4 (12.9%)	41 (15.3%)	53 (14.8%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (12.5%)	5 (13.9%)	12 (14.8%)	5 (9.1%)	7 (12.7%)	5 (16.1%)	34 (12.7%)	44 (12.3%)
Amylase increased	アミラーゼ増加	4 (10.0%)	4 (11.1%)	12 (14.8%)	10 (18.2%)	3 (5.5%)	2 (6.5%)	32 (11.9%)	43 (12.0%)
Decreased appetite	食欲減退	9 (22.5%)	1 (2.8%)	12 (14.8%)	10 (18.2%)	5 (9.1%)	3 (9.7%)	39 (14.6%)	49 (13.7%)
Anaemia	貧血	4 (10.0%)	5 (13.9%)	11 (13.6%)	5 (9.1%)	10 (18.2%)	1 (3.2%)	31 (11.6%)	40 (11.2%)
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	8 (20.0%)	2 (5.6%)	10 (12.3%)	6 (10.9%)	1 (1.8%)	2 (6.5%)	27 (10.1%)	40 (11.2%)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	10 (25.0%)	2 (5.6%)	8 (9.9%)	1 (1.8%)	4 (7.3%)	2 (6.5%)	25 (9.3%)	31 (8.7%)
Lipase increased	リパーゼ増加	3 (7.5%)	3 (8.3%)	8 (9.9%)	10 (18.2%)	8 (14.5%)	2 (6.5%)	32 (11.9%)	39 (10.9%)
Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成	1 (2.5%)	0	5 (6.2%)	3 (5.5%)	8 (14.5%)	0	19 (7.1%)	23 (6.4%)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	2 (5.0%)	1 (2.8%)	5 (6.2%)	1 (1.8%)	2 (3.6%)	0	10 (3.7%)	12 (3.4%)
Fatigue	疲労	5 (12.5%)	2 (5.6%)	4 (4.9%)	4 (7.3%)	1 (1.8%)	2 (6.5%)	17 (6.3%)	26 (7.3%)
Mucosal inflammation	粘膜の炎症	2 (5.0%)	2 (5.6%)	4 (4.9%)	3 (5.5%)	1 (1.8%)	0	10 (3.7%)	14 (3.9%)
Muscle spasms	筋痙縮	2 (5.0%)	3 (8.3%)	4 (4.9%)	3 (5.5%)	1 (1.8%)	0	10 (3.7%)	14 (3.9%)
Dysgeusia	味覚不全	3 (7.5%)	0	3 (3.7%)	4 (7.3%)	2 (3.6%)	3 (9.7%)	15 (5.6%)	18 (5.0%)
Eczema	湿疹	0	0	3 (3.7%)	3 (5.5%)	0	0	6 (2.2%)	6 (1.7%)
Nail disorder	爪の障害	2 (5.0%)	3 (8.3%)	3 (3.7%)	4 (7.3%)	0	0	9 (3.4%)	12 (3.4%)
Dry eye	ドライアイ	5 (12.5%)	0	2 (2.5%)	4 (7.3%)	1 (1.8%)	1 (3.2%)	13 (4.9%)	16 (4.5%)
Haematuria	血尿	1 (2.5%)	0	2 (2.5%)	3 (5.5%)	2 (3.6%)	1 (3.2%)	9 (3.4%)	10 (2.8%)

Preferred term (PT)	基本語	Group A 20 mg BID N=40 (100%)	Group D1 10 mg BID N=36 (100%)	Group D 20 mg BID N=81 (100%)	Group E 20 mg BID N=55 (100%)	Group F 20 mg BID N=55 (100%)	Group G 20 mg BID N=31 (100%)	Whole Study 20 mg BID N=268 (100%)	Whole Study SAF N=357 (100%)
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	3 (7.5%)	0	2 (2.5%)	3 (5.5%)	1 (1.8%)	1 (3.2%)	10 (3.7%)	16 (4.5%)
Nasal dryness	鼻乾燥	0	0	2 (2.5%)	5 (9.1%)	1 (1.8%)	0	8 (3.0%)	8 (2.2%)
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	0	2 (5.6%)	1 (1.2%)	4 (7.3%)	3 (5.5%)	0	9 (3.4%)	11 (3.1%)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (1.2%)	3 (5.5%)	0	2 (6.5%)	6 (2.2%)	6 (1.7%)
White blood cell count decreased	白血球数減少	1 (2.5%)	2 (5.6%)	1 (1.2%)	3 (5.5%)	0	0	5 (1.9%)	8 (2.2%)
Platelet count decreased	血小板数減少	2 (5.0%)	2 (5.6%)	0	3 (5.5%)	0	3 (9.7%)	8 (3.0%)	10 (2.8%)

BID= *bis in die*, 2 times daily; MedDRA=Medical dictionary for regulatory activities; PT=Preferred term; SAF=Safety analysis set, TEAE=Treatment-emergent adverse event
Note: 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 PT. Participants may have more than one entry.
Sorted by PT incidences (and alphabet) in Group D 20 mg BID. Cut-off ≥5% applies to Group D, Group E and the Whole Study 20 mg BID population.
MedDRA v. 27.1
Source: B003047/Table 8.3.1.2/4

2.7.6.6.2.4.4 死亡

Whole Study SAFにおける死亡例は357例中90例（25.2%）であった。このうち25例（7.0%）はBAY 2927088の最終投与から30日以内に死亡し、死亡例の大部分（65例、18.2%）は、最終投与から30日以上経過後に死亡した（B003047/Table 8.3.2.1/2）。いずれの安全性解析対象集団でも、ほとんどの死因は病勢進行であった。

グループD：19例（23.5%）が死亡し、このうち6例（7.4%）はBAY 2927088の最終投与から30日以内に死亡した。この6例の死因は病勢進行であった。

グループE：14例（25.5%）が死亡し、このうち2例（3.6%）はBAY 2927088の最終投与から30日以内に死亡した。この2例の死因は、有害事象及び病勢進行（各1.8%）であった。

Whole Study 20mg BID：58例（21.6%）が死亡し、このうち15例（5.6%）はBAY 2927088の最終投与から30日以内に死亡した。この15例の死因は、3例（1.1%）が有害事象、12例（4.5%）が病勢進行であった。死亡に至った有害事象のうち、グループFの心肺停止（1例）は治験薬と関連ありと判断された（B003047/Table 8.3.2.2/6）。

2.7.6.6.2.4.4.1 死亡に至った有害事象

死亡に至ったTEAEはグループDで6例（7.4%）、グループEで3例（5.5%）、Whole Study 20mg BIDで16例（6.0%）、Whole Study SAFで26例（7.3%）に認められた（B003047/Table 8.3.2.2/2）。Whole Study 20mg BIDの1例（心肺停止）を除き、すべての死亡に至った有害事象は治験薬と関連なしと判断された（B003047/Section 5.2.4.1.2）。

2.7.6.6.2.4.5 重篤な有害事象

2例以上に認められた重篤なTEAEを表 2.7.6.6-11に示す。

重篤なTEAEはグループDで26例（32.1%）、グループEで16例（29.1%）、Whole Study 20mg BIDで72例（26.9%）に認められた。グループD又はグループEで3例以上に認められた重篤なTEAE（基本語）は、下痢〔グループD：5例（6.2%）、グループE：2例（3.6%）、以降同順〕、疾患進行〔5例（6.2%）、0例〕及び肺炎〔2例（2.5%）、3例（5.5%）〕であった。Whole Study 20mg BID及びWhole Study SAFにおける重篤なTEAEの発現割合はグループD及びグループEと一貫していた。

治験薬と関連のある重篤なTEAEはグループDで11例（13.6%）、グループEで4例（7.3%）に認められた（B003047/Table 8.3.2.2/6）。グループDの治験薬と関連のある重篤なTEAE（基本語）は、下痢〔5例（6.2%）〕、悪心及び肝機能異常〔各2例（2.5%）〕、並びに不整脈、完全房室ブロック、洞性頻脈、十二指腸炎、嘔吐、肺炎及び呼吸困難〔各1例（1.2%）〕であった。グループEの治験薬と関連のある重篤なTEAE（基本語）は、下痢〔2例（3.6%）〕、並びに食欲減退及び発疹〔各1例（1.8%）〕であった。いずれの安全性解析対象集団でも、最もよく見られた治験薬と関連のある重篤なTEAEは下痢であった。

Whole Study 20mg BIDでは治験薬と関連のある重篤なTEAEは28例（10.4%）に認められ、TEAE（基本語）の内訳は、下痢〔10例（3.7%）〕、嘔吐〔5例（1.9%）〕、悪心及び肝機能異常〔各3例（1.1%）〕、肺炎及び食欲減退〔各2例（0.7%）〕、並びに貧血、不整脈、心房細動、完全房室ブロック、心肺停止、洞性頻脈、十二指腸潰瘍、十二指腸炎、胃潰瘍、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、脱水、てんかん、腎不全、呼吸困難、間質性肺疾患及び発疹〔各1例（0.4%）〕であった。

表 2.7.6.6-11 2例以上に認められた重篤な TEAE（SAF）

Preferred term (PT)	基本語	Group A 20 mg BID N=40 (100%)	Group D1 10 mg BID N=36 (100%)	Group D 20 mg BID N=81 (100%)	Group E 20 mg BID N=55 (100%)	Group F 20 mg BID N=55 (100%)	Group G 20 mg BID N=31 (100%)	Whole Study 20 mg BID N=268 (100%)	Whole Study SAF N=357 (100%)
Any TESAE		**14 (35.0%)**	**10 (27.8%)**	**26 (32.1%)**	**16 (29.1%)**	**8 (14.5%)**	**6 (19.4%)**	**72 (26.9%)**	**110 (30.8%)**
Diarrhoea	下痢	2 (5.0%)	1 (2.8%)	5 (6.2%)	2 (3.6%)	0	1 (3.2%)	10 (3.7%)	13 (3.6%)
Disease progression	疾患進行	2 (5.0%)	2 (5.6%)	5 (6.2%)	0	2 (3.6%)	0	9 (3.4%)	13 (3.6%)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0	0	2 (2.5%)	0	0	1 (3.2%)	3 (1.1%)	3 (0.8%)
Malaise	倦怠感	0	0	2 (2.5%)	0	0	0	2 (0.7%)	2 (0.6%)
Nausea	悪心	1 (2.5%)	1 (2.8%)	2 (2.5%)	0	0	0	3 (1.1%)	4 (1.1%)
Pericardial effusion	心嚢液貯留	0	1 (2.8%)	2 (2.5%)	0	0	0	2 (0.7%)	4 (1.1%)
Pleural effusion	胸水	0	1 (2.8%)	2 (2.5%)	1 (1.8%)	0	1 (3.2%)	4 (1.5%)	9 (2.5%)
Pneumonia	肺炎	2 (5.0%)	0	2 (2.5%)	3 (5.5%)	1 (1.8%)	0	8 (3.0%)	14 (3.9%)
Vomiting	嘔吐	1 (2.5%)	0	2 (2.5%)	0	3 (5.5%)	0	7 (2.6%)	10 (2.8%)
Dyspnoea	呼吸困難	1 (2.5%)	2 (5.6%)	1 (1.2%)	2 (3.6%)	1 (1.8%)	0	5 (1.9%)	10 (2.8%)
Pericarditis	心膜炎	0	0	1 (1.2%)	1 (1.8%)	0	0	2 (0.7%)	2 (0.6%)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	1 (2.5%)	0	1 (1.2%)	0	0	0	2 (0.7%)	3 (0.8%)
Tumour pain	腫瘍疼痛	1 (2.5%)	0	1 (1.2%)	0	0	0	2 (0.7%)	2 (0.6%)
Acute kidney injury	急性腎障害	0	0	0	2 (3.6%)	0	1 (3.2%)	3 (1.1%)	3 (0.8%)
Decreased appetite	食欲減退	1 (2.5%)	1 (2.8%)	0	1 (1.8%)	0	0	2 (0.7%)	3 (0.8%)
Hypokalaemia	低カリウム血症	0	0	0	2 (3.6%)	0	0	2 (0.7%)	2 (0.6%)

BID=*bis in die*, 2 times daily; MedDRA=Medical dictionary for regulatory activities; PT=Preferred term; SAF=Safety analysis set, TESAE=Treatment-emergent serious adverse event
Sorted by PT incidences (and alphabet) in Group D 20 mg BID. Cut-off ≥2 participants applies to Group D, Group E and the Whole Study 20 mg BID population.
MedDRA v. 27.1
Source: B003047/Table 8.3.2.2/2

2.7.6.6.2.4.6 その他の重要な有害事象

グループDでは、治験薬の投与中止に至ったTEAEが4例（4.9%）に認められ、TEAE（基本語）の内訳はグレード3の角膜上皮小嚢胞、心電図ＱＴ延長及び呼吸困難並びにグレード1の視力低下及び肝機能異常（各1例、1.2%）であった（B003047/Table 8.3.1.1/14）。角膜上皮小嚢胞と視力低下は同一症例で認められた。グループEでは、治験薬の投与中止に至ったTEAEが1例（1.8%）に認められ、グレード2の四肢痛（基本語）であった。Whole Study 20mg BID及びWhole Study SAFにおける治験薬の投与中止に至ったTEAEはそれぞれ2.2%及び2.5%に認められた。グループD、グループE、Whole Study 20mg BIDで、すべての治験薬の投与中止に至ったTEAEは治験薬と関連ありと判断された。

治験薬の減量に至ったTEAEの発現割合は、グループDで24.7%、グループEで32.7%、Whole Study 20mg BIDで27.2%、Whole Study SAFで26.6%であった（B003047/Table 8.3.1.1/10）。最もよく見られた治験薬の減量に至ったTEAE（基本語）は下痢のみであり、グループDで11.1%、グループEで10.9%、Whole Study 20mg BIDで11.6%、Whole Study SAFで11.5%であった。ほとんどの治験薬の減量に至ったTEAEは治験薬と関連ありと判断された。

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43.2%、グループEで50.9%、Whole Study 20mg BIDで42.2%、Whole Study SAFで43.1%であった（B003047/Table 8.3.1.1/12）。5%以上に認められた治験薬の投与中断/延期に至ったTEAE（基本語）は、グループDでは下痢（16.0%）及び低カリウム血症（8.6%）、グループEでは下痢（21.8%）、悪心（7.3%）、低カリウム血症（7.3%）並びに食欲減退及び発疹（各5.5%）、Whole Study 20mg BIDでは下痢（15.3%）及び低カリウム血症（6.3%）並びにWhole Study SAFでは下痢（15.4%）及び低カリウム血症（5.9%）であった。ほとんどの治験薬の投与中断/延期に至ったTEAEは治験薬と関連ありと判断された。

2.7.6.6.2.4.7 注目すべき有害事象

注目すべき有害事象は、EGFR/HER2 TKIクラスの毒性に関連する事象/疾患として以下のように定義した。

- 消化器毒性
- 皮膚関連毒性
- 間質性肺疾患（ILD）/肺炎
- 眼毒性
- 心毒性

消化器毒性

Whole Study 20mg BIDにおいて、「消化器毒性」の発現割合は87.3%であり、このうちグレード3が16.8%で、グレード4は認められなかった（21607-Post-Hoc_20[redacted]/Table 8.3.1.4/1s1）。重篤な「消化器毒性」の発現割合は低く、6.3%であった。治験薬の投与中止に至った「消化器毒性」は認められず、治験薬の減量又は投与中断/延期に至った「消化器毒性」の発現割合はそれぞれ13.4%及び18.7%であった。

皮膚関連毒性（発疹）

Whole Study 20mg BIDにおいて、「発疹」の発現割合は62.7%であり、このうちグレード3が1.1%、グレード4は認められなかった（21607-Post-Hoc_20[redacted]/Table 8.3.1.4/6s1）。重篤な「発疹」の発現割合は低く、0.4%であった。治験薬の投与中止に至った「発疹」は認められ

ず、治験薬の減量又は投与中断/延期に至った「発疹」の発現割合はそれぞれ 1.9%及び 2.2%であった。

皮膚関連毒性（爪囲炎）

Whole Study 20mg BID において、「爪囲炎」の発現割合は 28.0%であり、このうちグレード 3 が 0.4%、グレード 4 は認められなかった（21607-Post-Hoc_20[redacted]/Table 8.3.1.4/7s1）。重篤な「爪囲炎」及び治験薬の投与中止に至った「爪囲炎」は認められなかった。治験薬の減量又は投与中断/延期に至った「爪囲炎」の発現割合はいずれも 0.7%であった。

ILD/肺炎

Whole Study 20mg BID において、「ILD/肺炎」の発現割合は 1.1%であり、このうちグレード 3 が 0.4%で、グレード 4 は認められなかった（21607-Post-Hoc_20[redacted]/Table 8.3.1.4/8s1）。重篤な「ILD/肺炎」の発現割合は低く、0.4%であった。治験薬の投与中止又は治験薬の減量に至った「ILD/肺炎」は認められず、治験薬の投与中断/延期に至った「ILD/肺炎」の発現割合は 0.4%であった。

眼毒性

Whole Study 20mg BID において、「眼毒性」の発現割合は 13.1%であり、このうちグレード 3 が 0.4%で、グレード 4 は認められなかった（21607-Post-Hoc_20[redacted]/Table 8.3.1.4/9s1）。重篤な「眼毒性」は認められなかった。治験薬の投与中止に至った「眼毒性」の発現割合は 0.4%であり、治験薬の減量又は投与中断/延期に至った「眼毒性」の発現割合はそれぞれ 0.7%及び 0.4%であった。

心毒性

Whole Study 20mg BID において、「心毒性」の発現割合は 7.8%であり、このうちグレード 3 が 2.2%で、グレード 4 は認められなかった（21607-Post-Hoc_20[redacted]/Table 8.3.1.4/10s1）。重篤な「心毒性」の発現割合は低く、3.4%であった。治験薬の投与中止に至った「心毒性」は認められず、治験薬の減量又は投与中断/延期に至った「心毒性」の発現割合はそれぞれ 0.7%及び 1.9%であった。

2.7.6.6.2.4.8 臨床検査

血液学的検査異常及び血液生化学検査異常の発現状況は、グループ D、グループ E 及び Whole Study 20mg BID でおおむね同様であった。グループ D において、ベースライン後にグレード 3 に悪化した臨床検査値異常は、リパーゼ増加（12.8%）、低カリウム血症（10.0%）、リンパ球数減少（6.6%）、ALT 増加（5.0%）、AST 増加（5.0%）、貧血（1.3%）、高血糖（1.3%）、血清アミラーゼ増加（1.3%）及び白血球減少（1.3%）であった（B003047/Table 8.3.4.3/6）。グループ E において、ベースライン後にグレード 3 に悪化した臨床検査値異常は、低カリウム血症（1.8%）、高カリウム血症（1.8%）、貧血（1.8%）、リンパ球数減少（4.8%）、好中球数減少（2.3%）及びリンパ球数増加（2.4%）であった。グループ D 及びグループ E ではグレード 4 に悪化した臨床検査値はなかった。

2.7.6.6.2.4.8.1 肝機能検査

治験薬投与下で発現した肝機能検査高値の異常（ベースラインで正常又は低値であった被験者における ALT、AST、ALP 増加又はビリルビン増加）は、それぞれグループ D で 40.8%、50.7%、26.8%及び 25.0%、グループ E で 28.8%、29.7%、26.7%及び 30.8%、Whole Study 20mg BID で 34.4%、37.7%、25.7%及び 22.2%に認められた（B003047/Table 8.3.4.3/4）。最もよく見

られた肝機能検査値のベースラインからの悪化はグレード 1 であり、グレード 4 に悪化した検査値はなかった。Hy’s Law 基準に該当した被験者はいなかった。

グループ D、グループ E 及び Whole Study 20mg BID で認められた各肝機能検査の異常は以下のとおりであった。

ALT 増加

- グレード 1：33.8%、25.5%、27.9%（グループ D、グループ E、Whole Study 20mg BID、以降同順）
- グレード 2：2.5%、5.5%、4.5%
- グレード 3：5.0%、0%、2.3%
- グレード 4 以上の異常は認められなかった。

AST 増加

- グレード 1：40.0%、32.7%、32.1%
- グレード 2：1.3%、0%、1.1%
- グレード 3：5.0%、0%、2.3%
- グレード 4 以上の異常は認められなかった。

ALP 増加

- グレード 1：21.3%、16.4%、17.4%
- グレード 2：5.0%、5.5%、4.2%
- グレード 3 以上の異常は認められなかった。

ビリルビン増加

- グレード 1：10.0%、10.9%、9.5%
- グレード 2：2.5%、5.5%、2.3%
- グレード 3 以上の異常は認められなかった。

2.7.6.6.2.4.9 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサイン、心電図及び安全性に関する他の観察項目に臨床的に意味のある所見は認められなかった。

2.7.6.6.3 結論

HER2/EGFR 遺伝子変異陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 患者において、経口投与可能で可逆的な HER2 及び EGFR 阻害剤である BAY 2927088 の有効性及び安全性が本 FiH 試験で示された。

- BAY 2927088 の MTD は 1 日用量として 60mg/日であった。利用可能なデータから総合的に判断した結果、20mg BID 投与を RP2D として選択した。
- BAY 2927088 を液剤又は錠剤として軽食後に投与したとき、投与された用量範囲において PK は線形であった。BAY 2927088 を単回投与したときの t_{max} は約 2 時間であり、$t_{1/2}$ は約 5～6 時間であった。BAY 2927088 を 20mg BID で 14 日間反復投与したときの AUC（0-12）の蓄積比の幾何平均値は 1.65 であり、$t_{1/2}$ の結果と一貫していた。

- BAY 2927088 を 20mg BID で投与することにより、*HER2* 遺伝子変異陽性の進行 NSCLC 患者のうち、全身抗がん療法歴はあるが *HER2* ex20ins 標的療法歴のない患者（グループ D）及び HER2 を標的とする ADC 治療後に病勢進行が確認された患者（グループ E）において、速やかで十分かつ持続的な奏効が認められた。BICR 評価による ORR はグループ D（FAS）で 60.5%、グループ E（FAS）で 34.5%あった。BICR 評価による DOR 及び TTR は、グループ D でそれぞれ 6.8 ヵ月及び 1.4 ヵ月、グループ E でそれぞれ 8.5 ヵ月及び 1.3 ヵ月であった。
- 副次評価項目である治験責任(分担)医師評価による ORR 及び DOR、並びに DCR、PFS は、グループ D 及びグループ E のいずれにおいても主要評価項目の結果を支持した。データベースカットオフ時点では、OS の結果を結論付けるには至らなかった。
- BICR 評価及び治験責任(分担)医師評価による ORR の一致率から、結果の信頼性及び一貫性が示された。
- BAY 2927088 の治療効果はすべての部分集団で認められた。
- BAY 2927088 の 20mg BID 投与はおおむね良好な忍容性を示し、治験薬と関連のあるほとんどの TEAE（下痢、発疹及び爪囲炎）の重症度は低く、可逆的でモニタリングができ、管理可能であった。

2.7.6.7 【国際共同試験】*EGFR/HER2* 遺伝子変異陽性の進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした第 I/II 相試験：試験 21607（2025/3/28 時点での結果）（報告書番号 B004255）

参照項目：5.3.5.2.5 B004255

2.7.6.7.1 試験計画の概要

初回治療例を対象としたグループ F の評価を行うため、全例が投与開始から 12 週間経過しベースライン以降 2 回の画像評価を行った時点（2025/3/28）でカットオフを実施した。本項ではこのカットオフ時点でのグループ D、グループ E、グループ F の有効性及び安全性並びに 20mg BID 安全性解析対象集団（Whole Study 20mg BID）と全安全性解析対象集団（Whole Study SAF）の安全性データを記述する。試験計画の概要は 2.7.6.6.1 を参照のこと。グループ D、グループ E、グループ F の定義は以下のとおりである。

- グループ D：ヒト上皮成長因子受容体 2（*HER2*）遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌（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 1 日 2 回（BID）で投与された被験者
- グループ E：*HER2* 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者で、抗 HER2 抗体薬物複合体（ADC）による治療後に病勢進行が確認され、BAY 2927088 を 20mg BID で投与された被験者
- 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

2.7.6.7.2 成績

2.7.6.7.2.1 試験対象集団

2.7.6.7.2.1.1 被験者の内訳

安全性解析対象集団（SAF）における用量拡大/投与拡張パートの各グループの被験者の内訳を表 2.7.6.7-1 に示す。

用量拡大パートのグループ A、D、D1、E、F 及び G、並びに投与拡張パートのグループ D、E 及び F に被験者を組み入れた。表 2.7.6.7-1 に示すとおり、用量漸増/バックフィル（DE/BF）パートの被験者（17 例）は用量拡大/投与拡張パートの各グループ（グループ F を除く）及び試験全体の解析にも含めた。

- グループ D には 81 例、グループ E には 55 例、グループ F には 73 例を含めた。
- Whole Study 20mg BID には 287 例を含めた。
- Whole Study SAF には 376 例を含めた。

用量拡大/投与拡張パートでは、425 例をスクリーニングし、317 例（74.6%）を組み入れた。用量拡大/投与拡張パートの各グループ（DE/BF からの被験者も含む）において、316 例が BAY 2927088 を投与され、124 例（39.2%）が投与を継続中であった。316 例中 192 例（60.8%）が投与を中止し、投与中止の主な理由は疾患進行（画像診断による評価）〔147 例（46.5%）〕であった。137 例（43.4%）が能動的追跡評価を開始し、16 例（5.1%）が継続中であった。156 例（49.4%）が長期追跡調査を開始し、72 例（22.8%）が継続中であった（B004255/Table 8.1.1/4）。

表 2.7.6.7-1 各グループの進行 NSCLC 被験者の内訳（SAF）

Group (BAY 2927088 dose)	Main participant criteria	Participants treated in the Expansion/ Extension part (N=299 [a])	Participants treated in the DE/BF part [b] (N=17 [f])	Whole Study, 20 mg BID (N=287 [c])
Group A (20 mg BID)	• Measurable disease by RECIST v1.1 • *EGFR* ex20ins mutations • Received prior systemic therapy • Naive to *EGFR* ex20ins-targeted therapy	36 *(Expansion only)*	4	40
Group D [d] (20 mg BID)	• Measurable disease by RECIST v1.1 • *HER2* activating mutations (including ex20ins) • Received prior systemic therapy • Naive to *HER2* ex20ins-targeted therapy	71 *(34 Expansion, 37 Extension)*	10	81
Group D1 (10 mg BID)	• Same as Group D	36 *(Expansion only)*	0	0
Group E [e] (20 mg BID)	• Measurable disease by RECIST v1.1 • *HER2* activating mutations (including ex20ins) • Received prior systemic therapy • Documented progression to *HER2*-targeted ADCs	52 *(31 Expansion, 21 Extension)*	3	55
Group F (20 mg BID)	• Measurable disease by RECIST v1.1 • *HER2* activating mutations (including ex20ins) • No prior systemic treatment	73 *(38 Expansion, 35 Extension)*	0	73
Group G (20 mg BID)	• Measurable disease by RECIST v1.1 • *HER2* activating mutations (including ex20ins) • Received prior systemic therapy • Naive to *HER2* ex20ins-TKIs • Active, clinically stable CNS metastases	31 *(Expansion only)*	0	31

ADC=Antibody drug conjugate; BID=Twice daily; CNS=Central nervous system; DE/BF=Dose Escalation/Backfill; EGFR=Epidermal growth factor receptor; ex20ins=Exon20 insertion; HER2=Human epidermal growth factor receptor 2; NSCLC=Non-small cell lung cancer; RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SAF=Safety analysis set; TKI=Tyrosine kinase inhibitor

a: Total manually calculated.

b: Participants from DE/BF who were treated with sevabertinib at 20 mg BID and met the eligibility criteria of the corresponding Expansion/Extension groups were included.

c: Whole Study 20 mg BID population includes all participants that received 20 mg BID. A total of 3 participants from Dose Escalation and 4 participants from Backfill did not meet the eligibility criteria for Expansion/Extension groups and were not included in the analysis for Expansion/Extension part but these 7 participants were included in the analysis of the Whole Study 20 mg BID population.

d: Participants who had prior treatment with HER2 ex20ins-targeted therapy for ≤2 months and stopped treatment due to reasons other than progressive disease were also eligible.

e: Prior treatment with HER2 ex20ins-targeted TKIs was exclusionary unless treatment lasted for ≤2 months and was stopped due to reasons other than progressive disease.

f: Participant [redacted] previously assigned in Group F based on [redacted] snapshot, now is excluded from Group F since this participant was enrolled and treated in the Backfill part of the study before Expansion/Extension Group F was implemented in the CSP via amendment.

Source: B004255/Table 8.1.3/1

2.7.6.7.2.1.2 解析対象集団

- グループ D では、81 例を最大の解析対象集団（FAS）に含め、このうち 80 例（98.8%）を有効性解析対象集団（EFS）に含めた（B004255/Table 8.1.1/10）。
- グループ E では、55 例を FAS に含め、このうち 54 例（98.2%）を EFS に含めた。
- グループ F では、73 例を FAS に含め、全例を EFS に含めた。

2.7.6.7.2.1.3 人口統計学的及びベースラインの特性

グループ D、グループ E、グループ F では、本試験で BAY 2927088 の投与を受けた被験者は、男性より女性が多く、大多数はアジア人であった（B004255/Table 8.1.3/1）。また、65 歳未満の被験者は、グループ D で 67.9%（55 例）、グループ E で 49.1%（27 例）、グループ F で 47.9%（35 例）であった。

被験者の大多数はベースライン時に喫煙歴がなく、米国東海岸がん臨床試験グループ（ECOG）パフォーマンスステータス（PS）が 1 であった（B004255/Table 8.1.4/1）。ほとんどの被験者は、脳転移の既往がなく、腺癌 not otherwise specified（NOS）と診断されており、ベースラインで疾患のステージが IV であった。

Whole Study 20mg BID（287 例）では、64.1%が女性であった（B004255/Table 8.1.3/1）。人種はアジア人が 67.6%、白人が 23.7%、「黒人又はアフリカ系アメリカ人」が 2.1%であった。年齢の中央値は 62.0 歳（範囲：18～91 歳）であった。

グループ D、グループ E 及びグループ F における人口統計学的特性は Whole Study 20mg BID と一貫していた。

Whole Study 20mg BID におけるその他のベースラインの特性を以下に示す（B004255/Table 8.1.4/1）。

- 喫煙歴なし：67.6%
- ECOG PS が 1：67.2%
- 脳転移の既往あり：28.6%
- 上皮成長因子受容体（*EGFR*）遺伝子変異陽性：15.0%、*HER2/ERBB2* 遺伝子変異陽性：84.3%（いずれも実施医療機関での検査）
- *HER2* Y772_A775dup（YVMA）ex20ins 変異陽性：58.9%
- 腺癌 NOS と診断されている：92.0%
- ベースラインで疾患のステージが IV：IV A が 33.8%、IV B が 55.1%

グループ D、グループ E 及びグループ F におけるベースラインの疾患特性は Whole Study 20mg BID と一貫していた。

2.7.6.7.2.2 有効性の結果

BAY 2927088 を 20mg BID で投与することにより、*HER2* 遺伝子変異陽性の進行 NSCLC 患者のうち、全身抗がん療法歴はあるが *HER2* ex20ins 標的療法歴のない患者（グループ D）、*HER2* を標的とする ADC 治療後に病勢進行が確認された患者（グループ E）及び全身抗がん療法歴のない患者（グループ F）において、速やかで十分かつ持続的な奏効が治療ラインを問わず認められた。

2.7.6.7.2.2.1 治験薬の投与状況

2.7.6.7.2.4.1 を参照。

2.7.6.7.2.2.2 奏効率

グループ D、グループ E 及びグループ F の奏効率の結果を以下に示す。いずれのグループでも追跡期間は投与拡張パートと比較して DE/BF/用量拡大パートで長く、より成熟したデータが得られたことから、客観的奏効率（ORR）は試験パート別にも解析した（B004255/Table 8.2.1/5、Table 8.2.1/6）。

グループD（81例、FAS）

- 盲検下独立中央判定（BICR）評価による確定されたORRは64.2%〔95%信頼区間（CI）:52.8～74.6%〕であった（B004255/Table 8.2.1/4）。奏効例の内訳は完全奏効（CR）が2例、部分奏効（PR）が50例であった。BICR評価による確定されたORRの結果は、事前に規定したすべての部分集団で一貫していた。
- 試験パート別の結果では、DE/BF/用量拡大パート（44例）におけるBICR評価によるORRは56.8%（95%CI：41.0～71.7%）であった（B004255/Table 8.2.1/5）。投与拡張パート（37例）のBICR評価によるORRは73.0%（95%CI：55.9～86.2%）であった（B004255/Table 8.2.1/6）。
- 奏効例と非奏効例に関して、BICR評価と治験責任（分担）医師評価の一致率から信頼性のある一貫した結果が示された（B004255/Table 8.2.1/10）。
- BICR評価による病勢コントロール率（DCR）は81.5%（95%CI:71.3～89.2%）であった（B004255/Table 8.2.1/4）。
- 治験責任（分担）医師評価による確定されたORR及びDCRは、BICR評価の結果と同様であった（B004255/Table 8.2.1/3、Table 8.2.1/4）。

グループE（55例、FAS）

- BICR評価による確定されたORRは38.2%（95%CI:25.4～52.3%）であった。奏効例の内訳はCRが3例、PRが18例であった。BICR評価による確定されたORRの結果は、事前に規定したすべての部分集団で一貫していた。
- 試験パート別の結果では、DE/BF/用量拡大パート（34例）におけるBICR評価によるORRは35.3%（95%CI：19.7～53.5%）であった。投与拡張パート（21例）のBICR評価によるORRは42.9%（95%CI：21.8～66.0%）であった。
- 奏効例と非奏効例に関して、BICR評価と治験責任（分担）医師評価の一致率から信頼性のある一貫した結果が示された。
- BICR評価によるDCRは70.9%（95%CI:57.1～82.4%）であった。
- 治験責任（分担）医師評価による確定されたORR及びDCRは、BICR評価の結果と同様であった。

グループF（73例、FAS）

- BICR評価による確定されたORRは67.1%（95%CI:55.1～77.7%）であった。奏効例の内訳はCRが2例、PRが47例であった。BICR評価による確定されたORRの結果は、事前に規定したすべての部分集団で一貫していた。
- 試験パート別の結果では、DE/BF/用量拡大パート（38例）におけるBICR評価によるORRは81.6%（95%CI：65.7～92.3%）であった。投与拡張パート（35例）のBICR評価によるORRは51.4%（95%CI：34.0～68.6%）であった。DE/BF/用量拡大パートと投与拡張パートの結果の差は、人口統計学的特性やベースライン特性などの他の因子による可能性があった。
- 奏効例と非奏効例に関して、BICR評価と治験責任（分担）医師評価の一致率から信頼性のある一貫した結果が示された。
- BICR評価によるDCRは84.9%（95%CI:74.6～92.2%）であった。
- 治験責任（分担）医師評価による確定されたORR及びDCRは、BICR評価の結果と同様であった。

2.7.6.7.2.2.3 奏効期間

グループ D では、奏効例 52 例における Kaplan-Meier 法により推定した BICR 評価による奏効期間（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（B004255/Table 8.2.2/2）。打ち切りとなった被験者の割合は 46.2%であった。パート別の DOR の結果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 Kaplan-Meier 法により推定した BICR 評価による 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）であった。打ち切りとなった被験者の割合は 36.0%であった（B004255/Table 8.2.2/3）。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 6.3 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 Kaplan-Meier 法により推定した BICR 評価による 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）であった。打ち切りとなった被験者の割合は 55.6%であった（B004255/Table 8.2.2/4）。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 ヵ月であった（B004255/Table 8.2.2/7）。

グループ E では、奏効例 21 例における Kaplan-Meier 法により推定した BICR 評価による 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。打ち切りとなった被験者の割合は 52.4%であった。パート別の DOR の結果は以下のとおりであった。DE/BF/用量拡大パートと投与拡張パートの結果の差は、人口統計学的特性やベースライン特性などの他の因子による可能性があった。

- DE/BF/用量拡大パート（34 例）：奏効例 12 例における Kaplan-Meier 法により推定した BICR 評価による 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）であった。打ち切りとなった被験者の割合は 58.3%であった。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 ヵ月であった。
- 投与拡張パート（21 例）：奏効例 9 例における Kaplan-Meier 法により推定した BICR 評価による 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）であった。打ち切りとなった被験者の割合は 44.4%であった。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 ヵ月であった。

グループ F では、奏効例 49 例における Kaplan-Meier 法により推定した BICR 評価による 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 DOR の範囲は 1.3～9.3 ヵ月であった。打ち切りとなった被験者の割合は 75.5%であった。パート別の DOR の結果は以下のとおりであった。

- DE/BF/用量拡大パート（38 例）：奏効例 31 例における Kaplan-Meier 法により推定した BICR 評価による 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）であった。打ち切りとなった被験者の割合は 64.5%であった。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 ヵ月であった。
- 投与拡張パート（35 例）：奏効例 18 例における Kaplan-Meier 法により推定した BICR 評価による 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）であった。打ち切りとなった被験者の割合は 94.4%であった。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 ヵ月であった。

いずれのグループでも、治験責任（分担）医師評価による DOR の結果は BICR 評価による DOR の結果と同様であった（B004255/Table 8.2.2/1 及び Table 8.2.2/2）。

2.7.6.7.2.2.4 奏効までの期間

グループ D では、奏効例 52 例における BICR 評価による奏効までの期間（TTR）の中央値は 1.4 ヵ月（95%CI:1.3～1.4 ヵ月）であり、範囲は 1.1～5.6 ヵ月であった（B004255/Table 8.2.2/11）。

グループ E では、奏効例 21 例における BICR 評価による TTR の中央値は 1.3 ヵ月（95%CI:1.2～1.5 ヵ月）であり、範囲は 1.1～5.3 ヵ月であった。

グループ F では、奏効例 49 例における BICR 評価による TTR の中央値は 1.4 ヵ月（95%CI:1.3～1.4 ヵ月）であり、範囲は 1.1～4.3 ヵ月であった。

これらの結果は治験責任（分担）医師評価による TTR と一貫していた（B004255/Table 8.2.2/10、Table 8.2.2/11）。

2.7.6.7.2.2.5 無増悪生存期間

グループ D では、BICR 評価による無増悪生存期間（PFS）の中央値は 8.3 ヵ月（95%CI:6.9～14.7 ヵ月）で、範囲（打ち切り値を含む）は 0.0～26.9 ヵ月であった。FAS の 81 例のうち、PFS イベントは 58.0%〔死亡：7.4%、進行（PD）：50.6%〕に認められた（B004255/Table 8.2.2/13）。

グループ E では、BICR 評価による PFS の中央値は 5.5 ヵ月（95%CI:4.3～8.3 ヵ月）であった。PFS の範囲（打ち切り値を含む）は 0.0～18.4 ヵ月であった。FAS の 55 例のうち、PFS イベントは 67.3%（死亡：7.3%、PD：60.0%）に認められた。

グループ F では、BICR 評価による PFS の中央値は未到達（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。PFS の範囲（打ち切り値を含む）は 0.2～10.6 ヵ月であった。FAS の 73 例のうち、PFS イベントは 31.5%（死亡：6.8%、PD：24.7%）に認められた。

いずれのグループでも、治験責任（分担）医師評価による PFS は BICR 評価による PFS と同様であった（B004255/Table 8.2.2/12、Table 8.2.2/13）。

2.7.6.7.2.2.6 全生存期間

グループ D の全生存期間（OS）の中央値は 27.3 ヵ月（95%CI:19.9 ヵ月～推定不能）であり、55 例（67.9%）が打ち切りとなった（B004255/Table 8.2.2/16）。

グループ E の OS の中央値は 13.8 ヵ月（95%CI:11.2 ヵ月～推定不能）であり、31 例（56.4%）が打ち切りとなった。

グループ F の OS の中央値は未到達（95%CI:推定不能）であり、66 例（90.4%）が打ち切りとなった。

2.7.6.7.2.3 薬物動態の結果

2.7.6.6.2.3 を参照のこと。

2.7.6.7.2.4 安全性の結果

すべての安全性の解析には SAF を用いた。データベースカットオフ時点（2025 年 3 月 28 日）で、BAY 2927088 20mg BID（1 日用量 40mg/日）はおおむね良好な忍容性が認められた。ほとん

どの治験薬と関連のある治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の重症度は低く、可逆的でモニタリング及び管理可能であった。

2.7.6.7.2.4.1 治験薬の曝露状況

データベースカットオフ時点で、376 例が BAY 2927088 の投与を受けた。グループ D、グループ E 及びグループ F の投与期間の中央値（ウォッシュアウトを除き中断/遅延を含む）は比較的短かったが（それぞれ 9.8 ヵ月、5.6 ヵ月及び 6.5 ヵ月）、これはデータカットオフ時点での投与拡張パートの被験者の投与期間が全体的に短かったためである（B004255/Table 8.1.8/1）。

- Whole Study SAF（376 例）：投与期間の中央値（ウォッシュアウトを除き中断/遅延を含む）は 6.5 ヵ月（範囲：0～30 ヵ月）、サイクルの中央値は 9.43 サイクル（範囲：0.1～43.2 サイクル）であった（B004255/Table 8.1.8/1）。1 日当たりの実際投与量は 7.4～80.0mg であり、相対用量強度の中央値は 97.96%であった（B004255/Table 8.1.8/2）。
- Whole Study 20mg BID（287 例）：投与期間の中央値（ウォッシュアウトを除き中断/遅延を含む）は 6.9 ヵ月（範囲：0～30 ヵ月）、サイクルの中央値は 10.00 サイクル（範囲：0.1～43.2 サイクル）であった。1 日当たりの実際投与量の中央値は 38.87mg（範囲：7.4～42.1mg）であり、相対用量強度の中央値は 97.17%であった。
- グループ D（81 例）：投与期間の中央値（ウォッシュアウトを除き中断/遅延を含む）は 9.8 ヵ月（範囲：0～30 ヵ月）、サイクルの中央値は 14.28 サイクル（範囲：0.3～43.2 サイクル）であった。データベースカットオフ時点で 81 例中 30 例（37.0%）が投与を継続していた（B004255/Table 8.1.1/4）。1 日当たりの実際投与量の中央値は 39.52mg（範囲：7.4～42.1mg）であり、相対用量強度の中央値は 98.58%であった。
- グループ E（55 例）：投与期間の中央値（ウォッシュアウトを除き中断/遅延を含む）は 5.6 ヵ月（範囲：0～19 ヵ月）、サイクルの中央値は 8.19 サイクル（範囲：0.6～28.1 サイクル）であった。データベースカットオフ時点で 55 例中 15 例（27.3%）が投与を継続していた。1 日当たりの実際投与量の中央値は 37.58mg（範囲：15.3～40.0mg）であり、相対用量強度の中央値は 94.02%であった。
- グループ F（73 例）：投与期間の中央値（ウォッシュアウトを除き中断/遅延を含む）は 6.5 ヵ月（範囲：0～12 ヵ月）、サイクルの中央値は 9.48 サイクル（範囲：0.1～18.1 サイクル）であった。データベースカットオフ時点で 73 例中 53 例（72.6%）が投与を継続していた。1 日当たりの実際投与量の中央値は 39.64mg（範囲：10.0～40.0mg）であり、相対用量強度の中央値は 99.11%であった。

2.7.6.7.2.4.2 有害事象の要約

TEAE の要約を表 2.7.6.7-2 に示す。

グループ D、グループ E 及びグループ F のすべての被験者が 1 件以上の TEAE を発現した。このうち、グレード 1 又は 2 の事象はグループ D で 48.1%、グループ E で 47.3%、グループ F で 61.6%であった（B004255/Table 8.3.1.1/1）。Whole Study 20mg BID 及び Whole Study SAF での結果は、グループ D、グループ E 及びグループ F と概ね一貫していた。

表 2.7.6.7-2 TEAE の要約（SAF）

Number (%) of participants	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 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 (death)	6 (7.4%)	5 (9.1%)	5 (6.8%)	23 (8.0%)	33 (8.8%)
Serious	27 (33.3%)	19 (34.5%)	15 (20.5%)	92 (32.1%)	132 (35.1%)
Leading to dose reductions	22 (27.2%)	19 (34.5%)	18 (24.7%)	88 (30.7%)	110 (29.3%)
Leading to dose interruptions/delays	36 (44.4%)	32 (58.2%)	26 (35.6%)	131 (45.6%)	172 (45.7%)
Leading to permanent discontinuation of study drug	4 (4.9%)	3 (5.5%)	1 (1.4%)	9 (3.1%)	12 (3.2%)
Any drug-related TEAE [a]	**78 (96.3%)**	**55 (100.0%)**	**71 (97.3%)**	**279 (97.2%)**	**358 (95.2%)**
Worst grade 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 (death)	0	0	1 (1.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Serious	11 (13.6%)	5 (9.1%)	6 (8.2%)	32 (11.1%)	37 (9.8%)
Leading to dose reductions	21 (25.9%)	18 (32.7%)	17 (23.3%)	85 (29.6%)	107 (28.5%)
Leading to dose interruptions/delays	25 (30.9%)	27 (49.1%)	21 (28.8%)	102 (35.5%)	128 (34.0%)
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
a: Any TEAE also includes participants with grade not available for all TEAEs.
Table contains deaths only if due to a TEAE.
CTCAE v. 5.0
Source: B004255/Table 8.3.1.1/1

2.7.6.7.2.4.3 有害事象

全グレードで発現割合が 10%以上の TEAE（基本語）を表 2.7.6.7-3 に、発現割合が 2%以上のグレード 3 の TEAE（基本語）を表 2.7.6.7-4 に、グレード 4 の TEAE（基本語）を表 2.7.6.7-5 に、発現割合が 10%以上の治験薬と関連のある TEAE（基本語）を表 2.7.6.7-6 に示す。

グループ D、グループ E 又はグループ F で発現割合が 20%以上の TEAE（基本語）は、下痢（グループ D：86.4%、グループ E：92.7%、グループ F：87.7%、以降同順）、発疹（51.9%、49.1%、50.7%）、爪囲炎（29.6%、29.1%、21.9%）、貧血（27.2%、18.2%、27.4%）、低カリウム血症（25.9%、47.3%、24.7%）、体重減少（24.7%、14.5%、12.3%）、悪心（22.2%、23.6%、13.7%）、そう痒症（22.2%、14.5%、12.3%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（21.0%、16.4%、15.1%）、食欲減退（19.8%、21.8%、11.0%）、嘔吐（19.8%、9.1%、20.5%）、アミラーゼ増加（18.5%、21.8%、13.7%）、リパーゼ増加（18.5%、21.8%、21.9%）及び口内炎（18.5%、10.9%、27.4%）であった。これらの事象は Whole Study SAF でも同様に認められた。

治験薬と関連ありと判断された TEAE はグループ D で 96.3%、グループ E で 100.0%、グループ F で 97.3%に認められた。治験薬と関連のある TEAE の大部分はグレード 1 又は 2 であった（グループ D：58.0%、グループ E：69.1%、グループ F：75.3%）。グループ D、グループ E 又はグループ F で発現割合が 20%以上の治験薬と関連ありと判断された TEAE（基本語）は、下痢（グループ D：86.4%、グループ E：90.9%、グループ F：83.6%、以降同順）、発疹（50.6%、47.3%、47.9%）、爪囲炎（27.2%、29.1%、20.5%）、悪心（18.5%、21.8%、11.0%）、口内炎（18.5%、10.9%、26.0%）、低カリウム血症（17.3%、29.1%、17.8%）、貧血（16.0%、12.7%、20.5%）、アミラーゼ増加（14.8%、20.0%、11.0%）、食欲減退（14.8%、20.0%、11.0%）及びリパーゼ増加（12.3%、20.0%、16.4%）であった。これらの結果は Whole Study 20mg BID 及び Whole Study SAF と一貫していた。

グレード 3 の TEAE はグループ D で 34 例（42.0%）、グループ E で 23 例（41.8%）、グループ F で 22 例（30.1%）に認められた。グループ D、グループ E 又はグループ F で発現割合が 5%以上のグレード 3 の TEAE（基本語）は、下痢（グループ D：23.5%、グループ E：10.9%、グループ F：5.5%、以降同順）、低カリウム血症（11.1%、10.9%、5.5%）、嘔吐（3.7%、0%、6.8%）、肺炎（2.5%、7.3%、0%）、貧血（1.2%、5.5%、4.1%）及び高血圧（0%、5.5%、1.4%）であった。これらの事象は Whole Study 20mg BID 及び Whole Study SAF でもよく認められた。

グレード 4 の TEAE はグループ D で 2 例（2.5%）、グループ E で 1 例（1.8%）、グループ F で 1 例（1.4%）、Whole Study 20mg BID で 9 例（3.1%）、Whole Study SAF で 13 例（3.5%）に認められた（B004255/Table 8.3.1.1/2）。最もよく見られたグレード 4 の TEAE（基本語）は低カリウム血症であり、グループ E で 1.8%、Whole Study 20mg BID で 1.4%、Whole Study SAF で 1.6%に認められ、グループ D 及び F では認められなかった。

表 2.7.6.7-3 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（SAF）

Preferred term (PT)	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		**81 (100.0%)**	**55 (100.0%)**	**73 (100.0%)**	**287 (100.0%)**	**375 (99.7%)**
Diarrhoea	下痢	70 (86.4%)	51 (92.7%)	64 (87.7%)	254 (88.5%)	317 (84.3%)
Rash	発疹	42 (51.9%)	27 (49.1%)	37 (50.7%)	136 (47.4%)	158 (42.0%)
Hypokalaemia	低カリウム血症	21 (25.9%)	26 (47.3%)	18 (24.7%)	83 (28.9%)	97 (25.8%)
Paronychia	爪囲炎	24 (29.6%)	16 (29.1%)	16 (21.9%)	77 (26.8%)	100 (26.6%)
Anaemia	貧血	22 (27.2%)	10 (18.2%)	20 (27.4%)	65 (22.6%)	86 (22.9%)
Stomatitis	口内炎	15 (18.5%)	6 (10.9%)	20 (27.4%)	62 (21.6%)	76 (20.2%)
Nausea	悪心	18 (22.2%)	13 (23.6%)	10 (13.7%)	61 (21.3%)	81 (21.5%)
Vomiting	嘔吐	16 (19.8%)	5 (9.1%)	15 (20.5%)	57 (19.9%)	75 (19.9%)
Decreased appetite	食欲減退	16 (19.8%)	12 (21.8%)	8 (11.0%)	53 (18.5%)	70 (18.6%)
Dry skin	皮膚乾燥	16 (19.8%)	10 (18.2%)	8 (11.0%)	53 (18.5%)	72 (19.1%)
Lipase increased	リパーゼ増加	15 (18.5%)	12 (21.8%)	16 (21.9%)	52 (18.1%)	61 (16.2%)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	17 (21.0%)	9 (16.4%)	11 (15.1%)	52 (18.1%)	63 (16.8%)
Amylase increased	アミラーゼ増加	15 (18.5%)	12 (21.8%)	10 (13.7%)	50 (17.4%)	67 (17.8%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	16 (19.8%)	8 (14.5%)	13 (17.8%)	50 (17.4%)	60 (16.0%)
Weight decreased	体重減少	20 (24.7%)	8 (14.5%)	9 (12.3%)	48 (16.7%)	58 (15.4%)
Pruritus	そう痒症	18 (22.2%)	8 (14.5%)	9 (12.3%)	43 (15.0%)	60 (16.0%)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	12 (14.8%)	3 (5.5%)	11 (15.1%)	42 (14.6%)	54 (14.4%)
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	11 (13.6%)	6 (10.9%)	4 (5.5%)	33 (11.5%)	46 (12.2%)
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	6 (7.4%)	10 (18.2%)	5 (6.8%)	29 (10.1%)	41 (10.9%)
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	4 (4.9%)	4 (7.3%)	10 (13.7%)	25 (8.7%)	29 (7.7%)
Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成	6 (7.4%)	3 (5.5%)	12 (16.4%)	24 (8.4%)	29 (7.7%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	6 (7.4%)	7 (12.7%)	7 (9.6%)	24 (8.4%)	31 (8.2%)
Pyrexia	発熱	9 (11.1%)	3 (5.5%)	3 (4.1%)	24 (8.4%)	30 (8.0%)
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	5 (6.2%)	5 (9.1%)	8 (11.0%)	24 (8.4%)	30 (8.0%)
Dyspnoea	呼吸困難	6 (7.4%)	6 (10.9%)	3 (4.1%)	23 (8.0%)	34 (9.0%)
Dysgeusia	味覚不全	3 (3.7%)	7 (12.7%)	6 (8.2%)	22 (7.7%)	25 (6.6%)
Cough	咳嗽	5 (6.2%)	6 (10.9%)	6 (8.2%)	22 (7.7%)	33 (8.8%)
Pneumonia	肺炎	3 (3.7%)	6 (10.9%)	3 (4.1%)	20 (7.0%)	28 (7.4%)
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	5 (6.2%)	3 (5.5%)	8 (11.0%)	18 (6.3%)	21 (5.6%)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.2%)	6 (10.9%)	0	9 (3.1%)	9 (2.4%)

BID=Twice daily; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=Total number of participants; SAF=Safety analysis set; TEAE=Treatment-emergent adverse event
Note: 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 PT. Participants may have more than one entry.
Sorted by PT incidences in Whole Study 20 mg BID.
a: The cut-off ≥10% applies to TEAEs that occurred in ≥10% of participants either in Group D, E, F, or Whole Study 20 mg BID population.
MedDRA v. 27.1
Source: B004255/Table 8.3.1.1/3

表 2.7.6.7-4 発現割合が 2%以上[a]のグレード 3 の TEAE（SAF）

Preferred term (PT)	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		**34 (42.0%)**	**23 (41.8%)**	**22 (30.1%)**	**113 (39.4%)**	**144 (38.3%)**
Diarrhoea	下痢	19 (23.5%)	6 (10.9%)	4 (5.5%)	45 (15.7%)	59 (15.7%)
Hypokalaemia	低カリウム血症	9 (11.1%)	6 (10.9%)	4 (5.5%)	22 (7.7%)	27 (7.2%)
Vomiting	嘔吐	3 (3.7%)	0	5 (6.8%)	10 (3.5%)	13 (3.5%)
Anaemia	貧血	1 (1.2%)	3 (5.5%)	3 (4.1%)	8 (2.8%)	10 (2.7%)
Pneumonia	肺炎	2 (2.5%)	4 (7.3%)	0	7 (2.4%)	13 (3.5%)
Decreased appetite	食欲減退	3 (3.7%)	1 (1.8%)	1 (1.4%)	6 (2.1%)	7 (1.9%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.5%)	0	2 (2.7%)	6 (2.1%)	8 (2.1%)
Nausea	悪心	2 (2.5%)	0	2 (2.7%)	6 (2.1%)	7 (1.9%)
Hypertension	高血圧	0	3 (5.5%)	1 (1.4%)	5 (1.7%)	6 (1.6%)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.5%)	0	2 (2.7%)	5 (1.7%)	5 (1.3%)
Dyspnoea	呼吸困難	0	2 (3.6%)	2 (2.7%)	4 (1.4%)	7 (1.9%)
Asthenia	無力症	0	2 (3.6%)	1 (1.4%)	3 (1.0%)	4 (1.1%)
Seizure	痙攣発作	0	2 (3.6%)	0	3 (1.0%)	5 (1.3%)
Acute kidney injury	急性腎障害	0	2 (3.6%)	0	3 (1.0%)	4 (1.1%)
Rash	発疹	0	2 (3.6%)	0	3 (1.0%)	3 (0.8%)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	2 (2.5%)	0	0	3 (1.0%)	3 (0.8%)
Amylase increased	アミラーゼ増加	0	2 (3.6%)	0	2 (0.7%)	3 (0.8%)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	2 (3.6%)	0	2 (0.7%)	2 (0.5%)
Pruritus	そう痒症	2 (2.5%)	0	0	2 (0.7%)	3 (0.8%)
Urinary tract infection	尿路感染	2 (2.5%)	0	0	2 (0.7%)	3 (0.8%)
Pericardial effusion	心嚢液貯留	2 (2.5%)	0	0	2 (0.7%)	3 (0.8%)

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

Note: 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 PT. 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 ≥2% of participants either in Group D, E, F, or Whole Study 20 mg BID population.

MedDRA v. 27.1, CTCAE v. 5.0

Source: B004255/Table 8.3.1.1/2

表 2.7.6.7-5 グレード 4 の TEAE (SAF)

Preferred term (PT)	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		**2 (2.5%)**	**1 (1.8%)**	**1 (1.4%)**	**9 (3.1%)**	**13 (3.5%)**
Hypokalaemia	低カリウム血症	0	1 (1.8%)	0	4 (1.4%)	6 (1.6%)
Dyspnoea	呼吸困難	1 (1.2%)	0	0	2 (0.7%)	3 (0.8%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (1.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Duodenal ulcer perforation	穿孔性十二指腸潰瘍	1 (1.2%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	1 (1.2%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Depression	うつ病	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Hypertransaminasaemia	高トランスアミナーゼ血症	0	0	0	0	1 (0.3%)
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	0	0	0	0	1 (0.3%)
Pneumonitis	肺臓炎	0	0	0	0	1 (0.3%)

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

Note: 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 PT. Participants may have more than one entry.

MedDRA v. 27.1

CTCAE v. 5.0

Source: B004255/Table 8.3.1.1/2

表 2.7.6.7-6 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（SAF）

Preferred term (PT)	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		**78 (96.3%)**	**55 (100.0%)**	**71 (97.3%)**	**279 (97.2%)**	**358 (95.2%)**
Diarrhoea	下痢	70 (86.4%)	50 (90.9%)	61 (83.6%)	249 (86.8%)	308 (81.9%)
Rash	発疹	41 (50.6%)	26 (47.3%)	35 (47.9%)	131 (45.6%)	151 (40.2%)
Paronychia	爪囲炎	22 (27.2%)	16 (29.1%)	15 (20.5%)	74 (25.8%)	94 (25.0%)
Stomatitis	口内炎	15 (18.5%)	6 (10.9%)	19 (26.0%)	58 (20.2%)	71 (18.9%)
Hypokalaemia	低カリウム血症	14 (17.3%)	16 (29.1%)	13 (17.8%)	57 (19.9%)	65 (17.3%)
Nausea	悪心	15 (18.5%)	12 (21.8%)	8 (11.0%)	52 (18.1%)	62 (16.5%)
Vomiting	嘔吐	13 (16.0%)	5 (9.1%)	13 (17.8%)	47 (16.4%)	59 (15.7%)
Dry skin	皮膚乾燥	14 (17.3%)	8 (14.5%)	7 (9.6%)	45 (15.7%)	64 (17.0%)
Decreased appetite	食欲減退	12 (14.8%)	11 (20.0%)	8 (11.0%)	44 (15.3%)	54 (14.4%)
Anaemia	貧血	13 (16.0%)	7 (12.7%)	15 (20.5%)	42 (14.6%)	51 (13.6%)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	14 (17.3%)	6 (10.9%)	10 (13.7%)	42 (14.6%)	50 (13.3%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	13 (16.0%)	6 (10.9%)	11 (15.1%)	42 (14.6%)	52 (13.8%)
Lipase increased	リパーゼ増加	10 (12.3%)	11 (20.0%)	12 (16.4%)	41 (14.3%)	49 (13.0%)
Amylase increased	アミラーゼ増加	12 (14.8%)	11 (20.0%)	8 (11.0%)	41 (14.3%)	53 (14.1%)
Pruritus	そう痒症	16 (19.8%)	5 (9.1%)	9 (12.3%)	38 (13.2%)	50 (13.3%)
Weight decreased	体重減少	14 (17.3%)	6 (10.9%)	7 (9.6%)	33 (11.5%)	40 (10.6%)
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	11 (13.6%)	6 (10.9%)	3 (4.1%)	32 (11.1%)	45 (12.0%)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	9 (11.1%)	2 (3.6%)	8 (11.0%)	32 (11.1%)	38 (10.1%)
Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成	5 (6.2%)	3 (5.5%)	12 (16.4%)	23 (8.0%)	27 (7.2%)

BID=Twice daily; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N=Total number of participants; SAF=Safety analysis set; TEAE=Treatment-emergent adverse event
Note: 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 PT. Participants may have more than one entry.
Sorted by PT incidences in Whole Study 20 mg BID.
a: The cut-off ≥10% applies to TEAEs that occurred in ≥10% of participants either in Group D, E, F, or Whole Study 20 mg BID population.
MedDRA v. 27.1
Source: B004255/Table 8.3.1.2/2

2.7.6.7.2.4.4 死亡

Whole Study SAF における死亡例は 376 例中 134 例（35.6%）であった。このうち 33 例（8.8%）は BAY 2927088 の最終投与から 30 日以内に死亡し、死亡例の大部分（101 例、26.9%）は、最終投与から 30 日後以降に死亡した（B004255/Table 8.3.2.1/1）。いずれの安全性解析対象集団でも、ほとんどの死因は病勢進行であった。

グループ D：26 例（32.1%）が死亡し、このうち 6 例（7.4%）は BAY 2927088 の最終投与から 30 日以内に死亡した。この 6 例の死因はいずれも病勢進行であった。

グループ E：24 例（43.6%）が死亡し、このうち 5 例（9.1%）は BAY 2927088 の最終投与から 30 日以内に死亡した。この 5 例の死因は、病勢進行が 3 例（5.5%）、有害事象及びその他が各 1 例（1.8%）であった。

グループ F：7 例（9.6%）が死亡し、このうち 5 例（6.8%）は BAY 2927088 の最終投与から 30 日以内に死亡した。この 5 例の死因は、3 例（4.1%）が病勢進行、2 例（2.7%）が有害事象であった。グループ F の心肺停止（1 例）は治験薬と関連ありと判断された。

Whole Study 20mg BID：93 例（32.4%）が死亡し、このうち 23 例（8.0%）は BAY 2927088 の最終投与から 30 日以内に死亡した。この 23 例の死因は、18 例（6.3%）が病勢進行、4 例（1.4%）が有害事象及び 1 例（0.3%）がその他であった。

2.7.6.7.2.4.4.1 死亡に至った有害事象

死亡に至った TEAE はグループ D で 6 例（7.4%）、グループ E で 5 例（9.1%）、グループ F で 5 例（6.8%）、Whole Study 20mg BID で 23 例（8.0%）、Whole Study SAF で 33 例（8.8%）に認められた（B004255/Table 8.3.1.1/1）。グループ F の 1 例（心肺停止）を除き、すべての死亡に至った有害事象は治験薬と関連なしと判断された（B004255/Table 8.3.2.2/3）。

2.7.6.7.2.4.5 重篤な有害事象

全グレードで 2 例以上に発現した因果関係を問わない重篤な TEAE を表 2.7.6.7-7 に示す。

重篤な TEAE はグループ D で 27 例（33.3%）、グループ E で 19 例（34.5%）、グループ F で 15 例（20.5%）、Whole Study 20mg BID で 92 例（32.1%）に認められた。グループ D、グループ E 又はグループ F で 3 例以上に認められた重篤な TEAE（基本語）は、下痢〔グループ D：5 例（6.2%）、グループ E：2 例（3.6%）、グループ F：2 例（2.7%）以降同順〕、疾患進行〔5 例（6.2%）、1 例（1.8%）、3 例（4.1%）〕、倦怠感〔3 例（3.7%）、0 例、0 例〕、悪心〔3 例（3.7%）、0 例、0 例〕、肺炎〔2 例（2.5%）、3 例（5.5%）、1 例（1.4%）〕、嘔吐〔2 例（2.5%）、0 例、5 例（6.8%）〕及び呼吸困難〔1 例（1.2%）、3 例（5.5%）、2 例（2.7%）〕であった。Whole Study 20mg BID 及び Whole Study SAF における重篤な TEAE の発現割合はグループ D、グループ E 及びグループ F と一貫していた。Whole Study 20mg BID で最もよく見られた治験薬と関連のある重篤な TEAE は下痢であった（B004255/Table 8.3.2.2/3）。

治験薬と関連のある重篤な TEAE はグループ D で 11 例（13.6%）、グループ E で 5 例（9.1%）、グループ F で 6 例（8.2%）に認められた（B004255/Table 8.3.2.2/3）。グループ D で 2 例以上に認められた治験薬と関連のある重篤な TEAE（基本語）は、下痢〔5 例（6.2%）〕、悪心及び肝機能異常〔各 2 例（2.5%）〕であった。グループ E で 2 例以上に認められた治験薬と関連のある重篤な TEAE（基本語）は、下痢〔2 例（3.6%）〕のみであった。グループ F で 2 例以上に認められた治験薬と関連のある重篤な TEAE（基本語）は嘔吐〔5 例（6.8%）〕及び下痢〔2 例（2.7%）〕であった。

Whole Study 20mg BIDでは治験薬と関連のある重篤なTEAEは32例（11.1%）に認められ、2例以上に認められた治験薬と関連のある重篤なTEAE（基本語）の内訳は、下痢〔12例（4.2%）〕、嘔吐〔7例（2.4%）〕、悪心及び肝機能異常〔各3例（1.0%）〕並びに貧血、肺炎及び食欲減退〔各2例（0.7%）〕であった。

表 2.7.6.7-7 全グレードで 2 例以上[a]に発現した因果関係を問わない重篤な TEAE の要約（SAF）

Preferred term (PT)	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		**27 (33.3%)**	**19 (34.5%)**	**15 (20.5%)**	**92 (32.1%)**	**132 (35.1%)**
Disease progression	疾患進行	5 (6.2%)	1 (1.8%)	3 (4.1%)	14 (4.9%)	18 (4.8%)
Diarrhoea	下痢	5 (6.2%)	2 (3.6%)	2 (2.7%)	12 (4.2%)	15 (4.0%)
Vomiting	嘔吐	2 (2.5%)	0	5 (6.8%)	9 (3.1%)	12 (3.2%)
Dyspnoea	呼吸困難	1 (1.2%)	3 (5.5%)	2 (2.7%)	8 (2.8%)	14 (3.7%)
Pneumonia	肺炎	2 (2.5%)	3 (5.5%)	1 (1.4%)	8 (2.8%)	14 (3.7%)
Nausea	悪心	3 (3.7%)	0	0	4 (1.4%)	5 (1.3%)
Pleural effusion	胸水	2 (2.5%)	1 (1.8%)	0	4 (1.4%)	9 (2.4%)
Malaise	倦怠感	3 (3.7%)	0	0	3 (1.0%)	3 (0.8%)
Acute kidney injury	急性腎障害	0	2 (3.6%)	0	3 (1.0%)	3 (0.8%)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	2 (2.5%)	0	0	3 (1.0%)	3 (0.8%)
Pericardial effusion	心嚢液貯留	2 (2.5%)	0	0	2 (0.7%)	4 (1.1%)
Seizure	痙攣発作	0	1 (1.8%)	0	2 (0.7%)	4 (1.1%)
Metastases to meninges	髄膜転移	0	1 (1.8%)	0	2 (0.7%)	3 (0.8%)
Decreased appetite	食欲減退	0	1 (1.8%)	0	2 (0.7%)	3 (0.8%)
General physical health deterioration	全身健康状態悪化	1 (1.2%)	0	0	2 (0.7%)	3 (0.8%)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	1 (1.2%)	0	0	2 (0.7%)	3 (0.8%)
Hypokalaemia	低カリウム血症	0	2 (3.6%)	0	2 (0.7%)	2 (0.5%)
Pericarditis	心膜炎	1 (1.2%)	1 (1.8%)	0	2 (0.7%)	2 (0.5%)
Anaemia	貧血	0	1 (1.8%)	1 (1.4%)	2 (0.7%)	2 (0.5%)
Femur fracture	大腿骨骨折	1 (1.2%)	0	0	2 (0.7%)	2 (0.5%)
Tumour pain	腫瘍疼痛	1 (1.2%)	0	0	2 (0.7%)	2 (0.5%)

BID=Twice daily; MedDRA=Medical dictionary for regulatory activities; N=Total number of participants; SAF=Safety analysis set; TEAE=Treatment-emergent adverse event
Sorted by PT incidences in Whole Study 20 mg BID.
a: Cut-off ≥2 participants applies to the Whole Study 20 mg BID population.
MedDRA v. 27.0
Source: B004255/Table 8.3.2.2/2

2.7.6.7.2.4.6 その他の重要な有害事象

グループDでは、治験薬の投与中止に至ったTEAEが4例（4.9%）に認められ、TEAE（基本語）の内訳はグレード3の角膜上皮小嚢胞、心電図QT延長及び呼吸困難並びにグレード1の視力低下及び肝機能異常（各1例、1.2%）であった（B004255/Table 8.3.1.1/7）。角膜上皮小嚢胞と視力低下は同一症例で認められた。グループEでは、治験薬の投与中止に至ったTEAEが3例（5.5%）に認められ、内訳はグレード3の髄膜転移、グレード2のリンパ球数減少及び四肢痛（各1例、1.8%）であった。グループFでは、治験薬の投与中止に至ったTEAEが1例（1.4%）に認められ、グレード3の腎不全であった。Whole Study 20mg BID及びWhole Study SAFにおける治験薬の投与中止に至ったTEAEはそれぞれ3.1%及び3.2%に認められた。グループEの髄膜転移を除くすべての治験薬の投与中止に至ったTEAEは、治験薬と関連ありと判断された（B004255/Table 8.3.1.2/6）。

治験薬の減量に至ったTEAEは、グループDで22例（27.2%）、グループEで19例（34.5%）、グループFで18例（24.7%）、Whole Study 20mg BIDで88例（30.7%）、Whole Study SAFで110例（29.3%）に認められた（B004255/Table 8.3.1.1/5）。最もよく見られた治験薬の減量に至ったTEAE（基本語）は下痢であり、発現割合はグループDで12.3%、グループEで10.9%、グループFで6.8%、Whole Study 20mg BIDで13.2%、Whole Study SAFで12.8%であった。ほとんどの治験薬の減量に至ったTEAEは治験薬と関連ありと判断された（B004255/Table 8.3.1.2/4）。

治験薬の投与中断/延期に至ったTEAEは、グループDで36例（44.4%）、グループEで32例（58.2%）、グループFで26例（35.6%）、Whole Study 20mg BIDで131例（45.6%）、Whole Study SAFで172例（45.7%）に認められた（B004255/Table 8.3.1.1/6）。5%以上に認められた治験薬の投与中断/延期に至ったTEAE（基本語）は、グループDでは下痢（14.8%）及び低カリウム血症（8.6%）、グループEでは下痢（21.8%）、低カリウム血症及び発疹（各7.3%）、悪心（5.5%）、並びに食欲減退（5.5%）、グループFでは嘔吐（5.5%）、Whole Study 20mg BIDでは下痢（15.0%）及び低カリウム血症（5.9%）、Whole Study SAFでは下痢（15.2%）及び低カリウム血症（5.6%）であった。ほとんどの治験薬の投与中断/延期に至ったTEAEは治験薬と関連ありと判断された（B004255/Table 8.3.1.2/5）。

2.7.6.7.2.4.7 注目すべき有害事象

注目すべき有害事象は、EGFR/HER2 チロシンキナーゼ阻害剤（TKI）のクラス毒性に関連する事象/疾患として以下のように定義した。

- 消化器毒性
- 皮膚関連毒性
- 間質性肺疾患（ILD）/肺炎
- 眼毒性
- 心毒性

消化器毒性

Whole Study 20mg BIDにおいて、「消化器毒性」の発現割合は90.2%であり、このうちグレード3が17.8%で、グレード4は認められなかった（B004255/Table 8.3.1.4/1）。重篤な「消化器毒性」の発現割合は低く、7.0%であった（B004255/Table 8.3.2.2/4）。治験薬の投与中止に至った「消化器毒性」は認められず、治験薬の減量又は投与中断/延期に至った「消化器毒性」の発現割合はそれぞれ15.7%及び18.5%であった（B004255/Table 8.3.1.4/3、Table 8.3.1.4/4、Table 8.3.1.4/5）。

皮膚関連毒性（発疹）

Whole Study 20mg BID において、「発疹」の発現割合は 65.9%であり、このうちグレード 3 が 1.0%、グレード 4 は認められなかった。重篤な「発疹」の発現割合は低く、0.3%であった。治験薬の投与中止に至った「発疹」は認められず、治験薬の減量又は投与中断/延期に至った「発疹」の発現割合はそれぞれ 2.1%及び 2.8%であった。

皮膚関連毒性（爪囲炎）

Whole Study 20mg BID において、「爪囲炎」の発現割合は 32.8%であり、このうちグレード 3 が 0.3%、グレード 4 は認められなかった。重篤な「爪囲炎」及び治験薬の投与中止に至った「爪囲炎」は認められなかった。治験薬の減量又は投与中断/延期に至った「爪囲炎」の発現割合はそれぞれ 1.4%及び 1.7%であった。

ILD/肺炎

Whole Study 20mg BID において、「ILD/肺炎」の発現割合は 1.4%であり、このうちグレード 3 が 0.3%で、グレード 4 は認められなかった。重篤な「ILD/肺炎」の発現割合は低く、0.3%であった。治験薬の投与中止又は治験薬の減量に至った「ILD/肺炎」は認められず、治験薬の投与中断/延期に至った「ILD/肺炎」の発現割合は 0.3%であった。

眼毒性

Whole Study 20mg BID において、「眼毒性」の発現割合は 15.0%であり、このうちグレード 3 が 0.7%で、グレード 4 は認められなかった。重篤な「眼毒性」は認められなかった。治験薬の投与中止に至った「眼毒性」の発現割合は 0.3%であり、治験薬の減量又は投与中断/延期に至った「眼毒性」の発現割合はそれぞれ 0.7%及び 0.7%であった。

心毒性

Whole Study 20mg BID において、「心毒性」の発現割合は 10.1%であり、このうちグレード 3 が 2.4%で、グレード 4 は認められなかった。重篤な「心毒性」の発現割合は低く、3.5%であった。治験薬の投与中止に至った「心毒性」の発現割合は 0.3%であり、治験薬の減量又は投与中断/延期に至った「心毒性」の発現割合はそれぞれ 0.7%及び 1.7%であった。

2.7.6.7.2.4.8 臨床検査

血液学的検査異常及び血液生化学検査異常の発現状況は、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。

グループ D でベースライン後にグレード 3 に悪化した臨床検査値異常は、リンパ球数減少（6.6%）、ALT 増加及び AST 増加（各 5.0%）、並びに高カリウム血症、貧血、高血糖、血小板数減少、及び白血球減少（各 1.3%）であった（B004255/Table 8.3.4.3/3）。グループ E でベースライン後にグレード 3 に悪化した臨床検査値異常は、貧血（5.5%）、リンパ球数減少（4.8%）、好中球数減少（4.7%）、高カリウム血症（3.6%）、及び白血球減少（1.8%）であった。グループ F でベースライン後にグレード 3 に悪化した臨床検査値異常は、貧血（4.2%）、リンパ球数減少（1.6%）、並びに ALT 増加、ALP 増加、AST 増加、血中ビリルビン増加、クレアチニン増加、及び血小板数減少（各 1.4%）であった。

グレード 4 に悪化した臨床検査値異常は、グループ E でクレアチニン増加（1.8%）、グループ F で ALT 増加及びクレアチニン増加（各 1.4%）であった。グループ D ではグレード 4 に悪化した臨床検査値異常は認められなかった。

2.7.6.7.2.4.8.1 肝機能検査

治験薬投与下で発現した肝機能検査高値の異常（ベースラインで正常又は低値であった被験者におけるALT、AST、ALP増加又はビリルビン増加）は、それぞれグループDで40.8%、52.2%、26.8%及び12.7%、グループEで30.8%、29.7%、30.0%及び13.5%、グループFで44.8%、41.5%、28.0%及び16.2%、Whole Study 20mg BIDで39.6%、44.0%、28.5%及び11.6%に認められた（B004255/Table 8.3.4.3/2）。最もよく見られた肝機能検査値のベースラインからの悪化はグレード1であり、グレード4に悪化した検査値はグループFのALT増加（1.4%）であった（B004255/Table 8.3.4.3/3）。また、投与期間中に肝機能検査値の平均値に顕著な変化は認められなかった。潜在的なHy's Law症例はWhole Study 20mg BIDにおいて2例（グループE及びグループF）に認められた（B004255/Table 8.3.4.3/6）。

グループD、グループE、グループF及びWhole Study 20mg BIDで認められた各肝機能検査の異常は以下のとおりであった。

ALT増加

- グレード1：32.5%、27.3%、33.3%、31.6%（グループD、グループE、グループF、Whole Study 20mg BID、以降同順）
- グレード2：3.8%、5.5%、6.9%、4.9%
- グレード3：5.0%、0%、1.4%、2.5%
- グレード4：0%、0%、1.4%、0.4%

AST増加

- グレード1：40.0%、32.7%、33.3%、36.1%
- グレード2：2.5%、0%、4.2%、2.1%
- グレード3：5.0%、0%、1.4%、2.5%
- グレード4以上の異常は認められなかった。

ALP増加

- グレード1：21.3%、18.2%、18.1%、18.9%
- グレード2：5.0%、5.5%、2.8%、4.2%
- グレード3：0%、0%、1.4%、0.4%
- グレード4以上の異常は認められなかった。

ビリルビン増加

- グレード1：11.3%、12.7%、16.7%、11.6%
- グレード2：2.5%、5.5%、2.8%、2.5%
- グレード3：0%、0%、1.4%、0.4%
- グレード4以上の異常は認められなかった。

2.7.6.7.2.4.9 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサイン、心電図及び安全性に関する他の観察項目に臨床的に意味のある所見は認められなかった。

2.7.6.7.3 結論

*HER2*遺伝子変異陽性の局所進行又は転移性NSCLC患者において、経口投与可能で可逆的なHER2受容体阻害剤である BAY 2927088 の有効性及び安全性が First-in-human (FiH) である本試験で示された。

- BAY 2927088 を 20mg BID で投与することにより、*HER2*遺伝子変異陽性の進行 NSCLC 患者のうち、全身抗がん療法歴はあるが *HER2* ex20ins 標的療法歴のない患者（グループ D）、*HER2* を標的とする ADC 治療後に病勢進行が確認された患者（グループ E）及び全身抗がん療法歴のない患者（グループ F）において、速やかで十分かつ持続的な奏効が治療ラインを問わず認められた。BICR 評価による ORR はグループ D（FAS）で 64.2%、グループ E（FAS）で 38.2%、グループ F（FAS）で 67.1%であった。BICR 評価による DOR 及び TTR は、グループ D でそれぞれ 9.2 ヵ月及び 1.4 ヵ月、グループ E でそれぞれ 7.0 ヵ月及び 1.3 ヵ月、グループ F で未到達及び 1.4 ヵ月であった。
- 副次評価項目の結果は、グループ D、グループ E 及びグループ F のいずれにおいても主要評価項目の結果を支持した。データベースカットオフ時点では、OS の結果を結論付けるには至らなかった。
- BICR 評価及び治験責任(分担)医師評価による ORR の一致率から、結果の信頼性及び一貫性が示された。
- BAY 2927088 の治療効果はすべての部分集団で認められた。
- BAY 2927088 の 20mg BID 投与はおおむね良好な忍容性を示し、治験薬と関連のあるほとんどの TEAE（下痢、発疹及び爪囲炎）の重症度は低く、可逆的でモニタリングができ、管理可能であった。グループ D、グループ E 及びグループ F の安全性プロファイルは Whole study 20mg BID と同様であった。