

市販直後調査

2025年11月～2026年5月

2025年11月改訂（第2版）

日本標準商品分類番号  
874291

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤／HER2<sup>注1)</sup>阻害剤

# ヘルネクシオス<sup>®</sup> 錠60mg HERNEXEOS<sup>®</sup> Tablets 60mg

注1) HER2 : Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2  
(ヒト上皮増殖因子受容体2型、別称 : c-erbB-2)  
(ゾンゲルチニブ製剤)

®=登録商標

剤 形	フィルムコート錠
製 剤 の 規 制 区 分	劇薬、処方箋医薬品（注意 - 医師等の処方箋により使用すること）
規 格 ・ 含 量	1錠中：ゾンゲルチニブ 60mg
一 般 名	和 名：ゾンゲルチニブ (JAN) 洋 名：Zongertinib (JAN), zongertinib (INN)
製 造 販 売 承 認 年 月 日	製造販売承認年月日：2025年9月19日
薬 價 基 準 収 載 年 月 日	薬価基準収載年月日：2025年11月12日
販 売 開 始 年 月	販売開始年月：2025年11月12日
製 造 販 売 （輸 入）・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売：日本ベーリングインターナショナルハイム株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問 い 合 わ せ 窓 口	日本ベーリングインターナショナルハイム株式会社 DIセンター TEL: 0120-189-779 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.bij-kusuri.jp/">https://www.bij-kusuri.jp/</a>

本IFは2025年11月改訂の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき改訂した。  
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要—日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って IF を作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、隨時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならぬ。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目 次

## I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMP の概要	3

## II. 名称に関する項目

1. 販売名	4
2. 一般名	4
3. 構造式又は示性式	4
4. 分子式及び分子量	4
5. 化学名(命名法)又は本質	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5

## III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	6
2. 有効成分の各種条件下における安定性	7
3. 有効成分の確認試験法、定量法	7

## IV. 製剤に関する項目

1. 効能	8
2. 製剤の組成	8
3. 添付溶解液の組成及び容量	8
4. 力価	9
5. 混入する可能性のある夾雑物	9
6. 製剤の各種条件下における安定性	9
7. 調製法及び溶解後の安定性	9
8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	9
9. 溶出性	9
10. 容器・包装	9
11. 別途提供される資材類	10
12. その他	10

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	11
2. 効能又は効果に関連する注意	12
3. 用法及び用量	12
4. 用法及び用量に関連する注意	14
5. 臨床成績	16

## VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	36
2. 薬理作用	36

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移	48
2. 薬物速度論的パラメータ	54
3. 母集団(ポピュレーション) 解析	57
4. 吸収	58
5. 分布	58
6. 代謝	59
7. 排泄	61
8. トランスポーターに関する情報	61
9. 透析等による除去率	62

10. 特定の背景を有する患者	62
11. その他	63

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由	66
2. 禁忌内容とその理由	66
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	66
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	66
5. 重要な基本的注意とその理由	67
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	67
7. 相互作用	69
8. 副作用	70
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	88
10. 過量投与	88
11. 適用上の注意	88
12. その他の注意	88

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	89
2. 毒性試験	91

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	95
2. 有効期間	95
3. 包装状態での貯法	95
4. 取扱い上の注意	95
5. 患者向け資材	95
6. 同一成分・同効薬	95
7. 國際誕生年月日	95
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	95
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	95
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	95
11. 再審査期間	96
12. 投薬期間制限に関する情報	96
13. 各種コード	96
14. 保険給付上の注意	96

## XI. 文 献

1. 引用文献	97
2. その他の参考文献	98

## XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	99
2. 海外における臨床支援情報	102

## XIII. 備 考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	105
2. その他の関連資料	105

略語一覧

略語	英語	日本語
5-HT <sub>3</sub>	5-hydroxytryptamine type-3 receptor	5-HT <sub>3</sub> 受容体
ADC	Antibody-drug-conjugate	抗体薬物複合体
ADME	absorption, distribution, metabolism, excretion	吸收、分布、代謝及び排泄
AESI	Adverse event of special interest	特に注目すべき有害事象
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration-time curve in plasma (or tissue)	血漿(又は組織)中濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>0-24</sub>	area under the concentration-time curve in plasma over the time interval from 0 to 24 hours	投与後時間0から24時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>0-24,norm</sub>	area under the concentration-time curve in plasma over the time interval from 0 to 24 hours normalised for dose	用量に対して正規化補正後の投与後時間0から24時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>0-∞</sub>	area under the concentration-time curve in plasma over the time interval from 0 extrapolated to infinity	投与後時間0から無限大時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>0-t</sub>	area under the concentration-time curve in plasma (or serum or tissue) over the time interval from 0 to t	投与後時間0からtまでの血漿中濃度-時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BID	Bis in die (twice daily)	1日2回
BMX	bone marrow kinase on chromosome X	骨髄チロシンキナーゼ
Caco-2	human colonic adenocarcinoma cell line	ヒト結腸癌由来細胞株
CCDS	Company Core Data Sheet	企業中核データシート
CDK	cyclin-dependent kinase	サイクリンキナーゼ
CDX	cell line-derived xenograft	細胞株由来異種移植
CI	Confidence interval	信頼区間
C <sub>max</sub>	Maximum concentration	最高血漿中濃度
C <sub>max,norm</sub>	Maximum concentration normalised for dose	用量補正後の最高血漿中濃度
C <sub>max,ss</sub>	maximum concentration in plasma at steady state	定常状態における最高血漿中濃度
CYP	cytochrome P450	チトクロームP450
CNS	Central nervous system	中枢神経系
CR	Complete response	完全奏効
CTCAE	Common terminology criteria for adverse events	有害事象共通用語規準
DC	Disease control	病勢コントロール
DCR	Disease control rate	病勢コントロール率
DLT	Dose limiting toxicity	用量制限毒性
DOR	Duration of response	奏効期間
DUSP6	dual-specificity phosphatase 6	二重特異性fosファターゼ6
EC <sub>50</sub>	Concentration that yields 50% of the maximum effect	最大効果の50%の効果をもたらす濃度
EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮成長因子受容体
ERBB	erythroblastic leukaemia oncogene B	赤芽球性白血病がん遺伝子B
ERBB2	Human epidermal growth factor receptor 2 (also known as HER2)	ヒト上皮成長因子受容体2
ERK	extracellular signal-regulated kinase	細胞外シグナル調節キナーゼ
GFR	Glomerular filtration rate	糸球体濾過量

略語	英語	日本語
GR	glucocorticoid receptor	グルココルチコイド受容体
HEK	human embryonic kidney	ヒト胎児腎
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2 (also known as ERBB2)	ヒト上皮成長因子受容体 2
HER4	human epidermal growth factor receptor 4	ヒト上皮成長因子受容体 4
HH3	histone H3	ヒストン H3
IC <sub>50</sub>	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
KOP	kappa-type opioid receptor	κオピオイド受容体
KRAS	Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog	Kirsten ラット肉腫ウイルスがん遺伝子ホモログ
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際医薬用語集
MTD	Maximum tolerated dose	最大耐量
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NSCLC	Non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
OR	Objective response	客観的奏効
ORR	Objective response rate	客観的奏効率
PD	Progressive disease	進行
PD	pharmacodynamic	薬力学
PDE4D2	phosphodiesterases 4D2	ホスホジエステラーゼ 4D2
PDX	patient-derived xenograft	患者由来異種移植
pERK	phosphorylated extracellular signalregulated kinase	リン酸化細胞外シグナル調節キナーゼ
PFS	Progression-free survival	無増悪生存期間
P <sub>app</sub>	apparent permeability	見かけの透過係数
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PopPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	Partial response	部分奏効
PRO	Patient reported outcome	患者報告アウトカム
PS	Performance status	パフォーマンスステータス
QD	Quique die (once a day)	1日1回
QOL	Quality of life	生活の質
RANO-BM	Response Assessment in Neuro-Oncology brain metastasis	Response Assessment in Neuro-Oncology 脳転移基準
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
RIPK3	receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 3	受容体相互作用セリン／スレオニンタンパク質リン酸化酵素
SD	Stable disease	安定
TGI	tumor growth inhibition	腫瘍増殖抑制
TKD	Tyrosine kinase domain	チロシンキナーゼドメイン
t <sub>max</sub>	Timepoint of maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
UGT	uridine diphosphate glucuronosyltransferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
WT	wild type	野生型

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

ヘルネクシオス<sup>®</sup>錠 60mg (一般名: ゾンゲルチニブ, 以下, 本剤) は, ベーリングガーイングルハイム社が開発した, HER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌 (NSCLC) 患者を対象とした, 新規の HER2 選択的チロシンキナーゼ阻害剤である。

肺癌は死亡率の高いがんの一つであり, 特に NSCLC は肺癌の多くを占める。HER2 遺伝子変異は NSCLC 患者の約 2~4%に認められ, 特に非喫煙者や女性, 腺癌患者で多くみられる。また, HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC は予後不良であり, 脳転移のリスクも高いことが知られている。しかし, これまで HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC に対する選択的な治療薬は限られており, 新たな治療選択肢の開発が求められていた。

本剤は野生型 HER2 及び TKD 内に限定されない広範な HER2 ドライバー変異 (HER2 エクソン 20挿入変異を含む) に対して阻害活性を有する新規の分子標的療法である。また, 本剤は HER2 のキナーゼ活性を不可逆的に阻害し, 標的とすることが困難な HER2 YVMA挿入変異による HER2 のキナーゼ活性も標的としている。本剤は, HER2 に対して高い結合親和性を示すように設計された。

本剤の開発は, 2019 年より開始され, 2021 年から実施された第 Ia/Ib 相非盲検国際多施設共同試験である Beamion LUNG-1 試験 [検証試験 (1479-0001 試験)]において, 進行／転移性の HER2 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者を対象に, 有効性と安全性が検討された。この結果に基づき, 本邦において 2024 年 12 月 25 日に「HER2 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」を予定される効能・効果として厚生労働大臣より希少疾病用医薬品の指定 [指定番号: (R6 薬) 第 657 号] を受け, その後 2025 年 1 月に承認申請を行い, 2025 年 9 月に「がん化学療法後に増悪した HER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」を効能又は効果として, 承認を取得した。なお, 海外では米国において 2024 年 12 月に医薬品製造販売承認申請を行い, 2025 年 8 月に承認されている。

### 2. 製品の治療学的特性

(1) 本剤は, 新規の HER2 選択的チロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) である (*in vitro*)。

(VI. 2.(1) 作用部位・作用機序の項参照)

(2) 国際共同第I相試験 : Beamion LUNG-1 試験 [検証試験 (1479-0001 試験)] の第Ib 相コホート 1 において, 主要評価項目である客観的奏効率 (ORR) は 66.7%<sup>※</sup>と, 事前に規定された基準を上回った (片側  $p < 0.0001$ , 検証的な解析結果, 1 標本 z 検定)。

※RECIST 第 1.1 版に基づく中央独立判定による評価 (データカットオフ日 : 2024 年 5 月 23 日)

・追加解析において, 主要評価項目である客観的奏効率 (ORR) は 70.7%, 副次評価項目である PFS 中央値は 12.4 カ月, 奏効期間 (DOR) 中央値は 14.1 カ月であった<sup>※</sup>。

※RECIST 第 1.1 版に基づく中央独立判定による評価 (データカットオフ日 : 2024 年 11 月 29 日)

(V. 5. 臨床成績の項参照)

## (3) 安全性

重大な副作用として、重度の下痢（3.0%），肝機能障害（35.2%），血球減少（発熱性好中球減少症（頻度不明），好中球減少症（0.8%），貧血（17.8%）、血小板減少症（0.8%）など），間質性肺疾患（1.3%）が報告されている。

主な副作用として、悪心、発疹、口内炎、皮膚乾燥、そう痒症、爪の障害、駆出率減少が報告されている。

(VIII. 8. 副作用の項参照)

## (4) 1日1回120mgの経口剤である。

(V. 3. 用法及び用量，V. 5. 臨床成績の項参照)

**3. 製品の製剤学的特性**

即放性フィルムコート錠である。

(IV. 1. 剤形，VI. 1. 血中濃度の推移)

**4. 適正使用に関して周知すべき特性**

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参考先
RMP	有	(「I. 概要に関する項目 6. RMP の概要」の項を参照すること)
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	・医療従事者向け資材（適正使用ガイド） ・患者向け資材（ヘルネクシオス®を服用する患者さんとご家族の方へ）
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

<希少疾病用医薬品>

ゾンゲルチニブは、2024年12月25日に「HER2遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」を予定される効能・効果として、厚生労働大臣より希少疾病用医薬品の指定〔指定番号：(R6薬)第657号〕を受けている。

**5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項**

## (1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

医薬品リスク管理計画：

本剤の「医薬品リスク管理計画」はPMDAホームページに公表されている。

「RMP 提出品目一覧」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0001.html>

## (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

## I. 概要に関する項目

### 6. RMP の概要

#### 医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
・肝機能障害 ・重度の下痢 ・血球減少	・間質性肺疾患 ・心機能障害（心不全、左室駆出率低下） ・胚・胎児毒性	・中等度以上の肝機能障害患者における使用
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
・市販直後調査 ・化学療法歴のない HER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者を対象とした国際共同第III相試験 (Beamion LUNG-2 試験)
有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化ための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 ・患者向け資材（ヘルネクシオス®を服用する患者さんとご家族の方へ）の作成と提供

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販 売 名

#### (1) 和 名

ヘルネクシオス<sup>®</sup>錠 60mg

#### (2) 洋 名

HERNEXEOS<sup>®</sup> Tablets 60mg

#### (3) 名称の由来

HER2 を標的とする作用機序 (HER), 次世代 (NEXT), 夜明けや新たな始まりの象徴であるギリシャ神話の女神 (EOS) からヘルネクシオス<sup>®</sup> (HERNEXEOS<sup>®</sup>) と命名した。

### 2. 一 般 名

#### (1) 和 名 (命名法)

ゾンゲルチニブ (JAN)

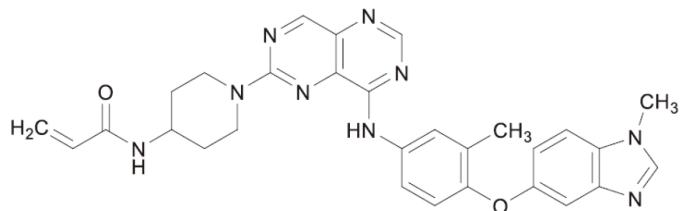
#### (2) 洋 名 (命名法)

Zongertinib (JAN), zongertinib (INN)

#### (3) ス テ ム

表皮成長因子受容体 (EGFR) 阻害薬 : -ertinib

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式 : C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub>

分子量 : 535.60g/mol

### 5. 化 学 名 (命名法) 又は本質

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

## II. 名称に関する項目

---

### **6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号**

開発コード : BI 1810631 (又は BI 1810631 XX)

### III. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

黄色～暗黄色又は橙色の粉末

##### (2) 溶解性

各種有機溶媒におけるゾンゲルチニブの溶解度（実験室室温）

溶媒	溶解度 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	溶解度
N-メチル-2-ピロリドン	89.6	溶けやすい
エタノール	0.1	極めて溶けにくい
メタノール	1.0	溶けにくい
ジクロロメタン	0.9	溶けにくい

各種 pH 水溶液におけるゾンゲルチニブの溶解度（37°C）

溶媒	溶解度 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	溶解度
0.1 mol/L 塩酸, pH 1.2	3457.8	溶けにくい
20 mmol/L クエン酸緩衝液, pH 3.6	17.1	ほとんど溶けない
20 mmol/L 酢酸緩衝液, pH 4.5	2.2	ほとんど溶けない
20 mmol/L クエン酸緩衝液, pH 5.4	1.6	ほとんど溶けない
20 mmol/L リン酸緩衝液, pH 6.8	1.1	ほとんど溶けない
水	該当しない	ほとんど溶けない

##### (3) 吸湿性

わずかに吸湿性を有する。

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：232.4°C

##### (5) 酸塩基解離定数

$\text{pK}_{\text{a}1}$  (basic) = 3.6 (ピリミドピリミジンのプロトン化)

$\text{pK}_{\text{a}2}$  (basic) = 5.4 (ベンゾイミダゾールのプロトン化)

##### (6) 分配係数

$\log P = \log D (\text{pH}7.4) = 4.7$

##### (7) その他の主な示性値

該当資料なし

### III. 有効成分に関する項目

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	12 カ月	二重の低密度ポリエチレン製バッグ +高密度ポリエチレン製ドラム	規格内
加速試験	40°C/75%RH	6 カ月		規格内
苛酷試験（温湿度）	90°C/78%RH	21 日間	ガラス瓶（開放）	規格内
苛酷試験（光）	総照度：120 万 lux·hr 総近紫外放射エネルギー：200W·h/m <sup>2</sup>		ガラス瓶（開放）	規格内

測定項目：性状、純度試験（類縁物質）、水分及び定量法

苛酷試験（温湿度）では性状及び純度試験（類縁物質）を、苛酷試験（光）では定量法及び純度試験（類縁物質）を測定した。

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：赤外吸収スペクトル法、液体クロマトグラフィー

定量法：液体クロマトグラフィー

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤 形

(1) 剤形の区別

フィルムコート錠

(2) 製剤の外観及び性状

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

(3) 識別コード

 L6

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

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

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

#### IV. 製剤に関する項目

#### 4. 力価

該当しない

#### 5. 混入する可能性のある夾雜物

製剤に混在する可能性のある夾雜物は、有効成分の製造工程不純物（合成中間体、副生成物）及び製剤由来分解生成物である。

#### 6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	18 カ月	高密度ポリエチレンボトル (乾燥剤入り)	規格内
加速試験	40°C/75%RH	6 カ月		規格内
苛酷試験（温度）	60°C	4 週間		規格内
	-20°C	2 週間		規格内
苛酷試験（湿度）	25°C/60%RH 30°C/75%RH 40°C/75%RH	3 カ月	高密度ポリエチレンボトル (開栓：乾燥剤無し)	規格内
苛酷試験（光）	総照度：120 万 lux・hr 総近紫外放射エネルギー：200W・h/m <sup>2</sup>		ガラス皿（開放）	規格内

測定項目：性状、純度試験（類縁物質）、水分、溶出性及び定量法

#### 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

#### 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

#### 9. 溶出性

日局「溶出試験法」のパドル法により試験を行う。

分析法：液体クロマトグラフィー

#### 10. 容器・包装

##### (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

##### (2) 包装

14 錠（ボトル、乾燥剤入り）

##### (3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

ボトル : 高密度ポリエチレン

キャップ : 高密度ポリエチレン, ポリプロピレン

**11. 別途提供される資材類**

該当資料なし

**12. その他**

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

#### 4. 効能又は効果

がん化学療法後に増悪した HER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

(解説)

ゾンゲルチニブは、野生型 EGFR（上皮成長因子受容体）を阻害しない、共有結合型の経口 HER2 (ヒト上皮増殖因子受容体 2 型 [以下、HER2] [ERBB2]) 選択的チロシンキナーゼ阻害剤である。本剤は HER2 チロシンキナーゼドメイン (TKD) 内に限定されない広範な HER2 ドライバー変異 (挿入変異、欠失挿入変異、点変異) に対して強力な阻害活性を有する新規の分子標的薬であり、1479-0001 試験 (Beamion LUNG-1 試験) の有効性及び安全性に基づき設定した。

本試験は、開始時から日本も参加する国際共同試験として実施され、第 Ia 相（用量漸増パート）と第 Ib 相（用量拡大パート）の 2 つのパートで構成される。第 Ib 相では、前治療歴（前治療なし／プラチナベースの化学療法による治療歴あり／抗 HER2 抗体薬物複合体による治療歴あり）、HER2 遺伝子変異ドメイン (TKD 変異／非 TKD 変異)、脳転移の状況（脳転移なし／非活動性/活動性）が異なる様々な「HER2 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・転移性の非小細胞肺癌患者」を 5 つのコホートに組入れ、本剤の有効性及び安全性を検討する目的で実施した。

プラチナベース併用化学療法による治療歴のある HER2 TKD 変異陽性非小細胞肺癌患者に対する奏効率は、120mg 1 日 1 回投与群全集団解析で 70.7%（治験薬を投与 53/75 例、95%信頼区間：59.6, 79.8、片側  $p < 0.0001$ ）であり、日本人集団では 77.8%（治験薬を投与 7/9 例、95%信頼区間：45.3, 93.7）であり、日本人集団においても本剤の高い抗腫瘍効果が確認された (Beamion LUNG-1 試験：コホート 1、データカットオフ日：2024 年 11 月 29 日)。

HER2 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・転移性の NSCLC 患者の一次治療の標準治療として現在使用されているプラチナベース化学療法と免疫チェックポイント阻害剤との併用療法の有効性成績 [奏効率：35%，DCR：76%，PFS の中央値：8.5 カ月、LC-SCRUM-Asia からの報告<sup>※</sup>] を上回るものであった。

本剤 120mg 1 日 1 回投与群（75 例）において発現した有害事象は全グレードで 74 例（98.7%）であり、グレード 3 以上で因果関係のある有害事象は 13 例（17.3%）、重篤な有害事象は 3 例（4.0%）であった。投与中止を要した因果関係のある有害事象は、120mg 1 日 1 回投与群で 2 例（2.7%）であり、休薬・減量により管理可能であった。また、本剤投与による死亡例はなかった。日本人集団においても全体集団と同様の有害事象発現プロファイルが確認され、人種による発現状況の違いは確認されず、全体として本剤の忍容性は良好であった (Beamion LUNG-1 試験：コホート 1、データカットオフ日：2024 年 8 月 29 日)。

承認審査の過程において、本剤の効能又は効果を「がん化学療法後に増悪した HER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」と設定した。

※LC-SCRUM-Asia の大規模臨床ゲノムデータベースを使用した、一次治療の標準療法であるプラチナベースの化学療法と免疫チェックポイント阻害薬の併用化学療法を受けた患者と、プラチナベースの化学療法後に免疫チェックポイント阻害薬の投与を受けた患者の治療転帰の調査<sup>1)</sup>

注) 本邦の承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

<効能又は効果>がん化学療法後に増悪した HER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

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

## 2. 効能又は効果に関連する注意

### 5. 効能又は効果に関連する注意

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

<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>

5.2 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。

5.3 本剤の術前・術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.4 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1 参照]

(解説)

- 5.1 本剤は *HER2* に結合してチロシンキナーゼ活性を抑制し、*HER2* 下流のシグナル伝達を抑制することにより腫瘍の増殖を抑制する作用機序を有することから、投与に際しては、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*HER2 (ERBB2)* 遺伝子変異陽性が確認された患者に投与すること、又検査に際しての注意事項をそれぞれ記載した。
- 5.2 申請時点で得られている本剤の臨床試験の結果より、本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していないことから記載した。
- 5.3 *HER2* 遺伝子変異陽性の NSCLC を対象とした術前・術後補助療法としての投与経験はないことから、本項を設定した。
- 5.4 *HER2* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC に対する本剤の生存期間の延長効果を示した検証的試験成績は得られていないことから、適応患者の選択に関し本項を設定した。また、*HER2* 遺伝子変異の種類により本剤の有効性は異なるため、「17. 臨床成績」の項には、Beamion LUNG-1 試験の第Ib 相パートの *HER2* 遺伝子変異の種類と有効性のデータを示し注意喚起することとした。

## 3. 用法及び用量

### (1) 用法及び用量の解説

#### 6. 用法及び用量

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

(解説)

「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照

## (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の用法及び用量は、非臨床試験及び $HER2$  ( $ERBB2$ ) 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者を対象とした 1479-0001 試験 (Beamion LUNG-1 試験) の成績に基づき設定した。

本試験の第 Ia 相用量漸増パートにおいて、本剤を 15mg 1 日 2 回から 150mg 1 日 2 回、及び 60mg 1 日 1 回から 360mg 1 日 1 回までの漸増投与が行われた結果、いずれの投与方法でも最大耐量 (MTD) には達しなかった。このため、第 Ib 相コホート 1 での用量最適化のための用量選択では、PopPK 及び曝露-反応解析に加え、有効性、安全性、薬物動態及びバイオマーカーのデータを含むすべてのデータに基づき検討した。さらに、上述の非臨床試験の成績において 1 日あたりの総投与量が同じ場合、1 日 1 回投与と 1 日 2 回投与で腫瘍増殖抑制作用は同程度であることが示されたことから、患者への負担を軽減できることなどを考慮し、1 日 1 回投与を選択した。これらのことから、第 Ib 相コホート 1 (データカットオフ日 : 2024 年 8 月 29 日) では、2 用量群での偏りのない比較を可能にするため、ランダム化した患者集団 (120mg 1 日 1 回投与群 : 58 例、240mg 1 日 1 回投与群 : 55 例) において、有効性及び安全性を比較検討した。有効性の主要評価項目並びに副次評価項目は、ランダム化した患者集団の両群で類似していた。確定された奏効率は 2 用量群で同様であり、信頼区間の大部分が重なっていた (120mg 1 日 1 回投与群 : 74.1% [95% 信頼区間 : 61.6, 83.7], 240mg 1 日 1 回投与群 : 80.0% [95% 信頼区間 : 67.6, 88.4])。奏効が認められてから 6 カ月後時点での DOR の Kaplan-Meier 法による推定値は、120mg 1 日 1 回投与群と 240mg 1 日 1 回投与群でわずかな差であった (120mg 1 日 1 回投与群 : 75% [95% 信頼区間 : 57, 86], 240mg 1 日 1 回投与群 : 77% [95% 信頼区間 : 61, 88])。さらに、治験薬を投与されてから 6 カ月後時点での PFS、DOR 及び PFS の Kaplan-Meier 曲線は、240mg 1 日 1 回投与群と 120mg 1 日 1 回投与群で類似していた。安全性については、2 群間のいずれの用量においても、安全で良好な耐容性を示した。下痢、貧血などの一部の有害事象、及び治験薬の用量減量又は投与中断に至った有害事象の頻度は、120mg 1 日 1 回の用量で低い傾向がみられた。

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

注) 本邦の承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

<効能又は効果>がん化学療法後に増悪した $HER2$  ( $ERBB2$ ) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

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

#### 4. 用法及び用量に関する注意

##### 7. 用法及び用量に関する注意

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

7.2 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に本剤を休薬、減量又は中止すること。1日1回60mgに減量しても忍容性が認められない場合は、本剤の投与を中止すること。

###### 本剤の休薬、減量又は中止基準

副作用	重症度 <sup>注)</sup>	処置
肝機能障害	Grade 3 又は 4 の ALT 又は AST 増加	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後は 60mg で再開できる。
	Grade 3 の総ビリルビン増加	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後は 60mg で再開できる。
	Grade 4 の総ビリルビン増加	投与を中止する。
	ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍 以上かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上	投与を中止する。
下痢	Grade 2 かつ止瀉薬の投与を行っても症状が 2 日以上継続する場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬し、回復後は 60mg で再開できる。
	Grade 3 又は 4	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。 14 日以内に回復した場合は 60mg で再開できる。支持療法を行っても 14 日以内に回復しない場合は、投与を中止する。
発熱性好中球減少症	全 Grade	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後は 60mg で再開できる。ただし、必要に応じて投与を中止することも考慮する。
駆出率減少	Grade 2	Grade 1 以下に回復するまで休薬し、回復後は 120 mg で再開できる。ただし、休薬後 4 週間以内に正常範囲又はベースラインから 5 ポイント以内に回復しなかった場合、再開後にベースラインから 10 ポイント以上低下した場合は 60 mg に減量する。
	Grade 3 又は 4	Grade 1 以下に回復するまで休薬し、回復後は 60mg で再開できる。ただ

## V. 治療に関する項目

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

注) Grade は NCI-CTCAE v5.0 に準じる。

(解説)

7.1 Beamion LUNG-1 試験では、他の抗悪性腫瘍剤との併用投与を行うコホートは設けていないため、他の抗悪性腫瘍剤との併用については注意喚起を行う必要があることから、本項を設定した。

7.2 本剤の休薬、減量及び中止するための目安を掲載するため、本剤を用いた臨床試験の実施計画及び安全性の結果を基に設定した。

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

評価資料

試験区分 試験番号 (実施国)	試験デザイン	対象 治験薬投与被験者数 (日本人)	目的	用法又は用量 投与期間
第I相試験 1479-0010 (海外)	ランダム化 非盲検 2-way クロスオーバー	健康成人男性 16例	食事の影響	単回経口投与 ゾンゲルチニブ 240mg
第I相試験 1479-0003 (海外)	ランダム化 非盲検 4-way クロスオーバー	健康成人男性 13例	相対的バイオアベイラビリティ 食事の影響 ラベプラゾールとの併用	単回経口投与 ・ゾンゲルチニブ 30mg ・ゾンゲンチニブ 30mg+ラベプラゾール 40mg
第I相試験 1479-0019 (海外)	ランダム化 非盲検 2順序クロスオーバー	健康成人 56例	生物学的同等性	単回経口投与 ゾンゲルチニブ 60mg
第I相試験 1479-0006 (海外)	非盲検 非ランダム化 2群並行群間比較試験	健康成人男性 ADME : 8例 絶対的バイオアベイラビリティ : 7例	ADME 絶対的バイオアベイラビリティ	単回経口投与 ゾンゲルチニブ 60mg  静脈内投与 ゾンゲルチニブ 100μg点滴静脈内投与
第I相試験 1479-0004 (海外)	非ランダム化 非盲検 固定順序クロスオーバー	健康成人男性 16例	薬物相互作用 薬物動態 安全性	単回経口投与 ・ゾンゲルチニブ 15mg ・ゾンゲルチニブ 15mg+イトラコナゾール 200mgQD を 14日間
第I相試験 1479-0011 (海外)	非ランダム化 非盲検 固定順序クロスオーバー	健康成人男性 ゾンゲンチニブ : 16例 ゾンゲンチニブ+カルバマゼピン : 15例	薬物相互作用	単回経口投与 ・ゾンゲルチニブ 60mg ・ゾンゲルチニブ 60mg+カルバマゼピン (200mgQD, 400mgQD, 600mgQD) 反復経口投与
第I相試験 1479-0014 (海外)	非ランダム化 非盲検 固定順序クロスオーバー	健康成人男性 Test 投与 1 : 16例 Test 投与 2 : 14例 Test 投与 3 : 14例 Test 投与 4 : 14例	薬物相互作用	単回経口投与 ・ゾンゲルチニブ 120mg+レバグリニド 0.5 mg ・ゾンゲルチニブ 120mg+ミダゾラム 1 mg+オメプラゾール 20 mg

注) 本邦の承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

<効能又は効果>がん化学療法後に増悪した HER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

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

## V. 治療に関する項目

試験区分 試験番号 (実施国)	試験デザイン	対象 被験者数 (日本人)	目的	用法又は用量 投与期間
第 I 相試験 1479-0015 (海外)	非ランダム化 非盲検 固定順序クロスオーバー	健康成人男性 パート 1 : 16 例  パート 2 : 16 例	薬物相互作用	パート 1 : 単回経口投与 ゾンゲルチニブ 120mg + ダビガトランエテキシラート 150mg パート 2 : 12 日間反復経口投与 ゾンゲルチニブ QD 120mg + カクテル
第 I 相試験 1479-0001 (海外／日本を含む) <sup>b)</sup>	非盲検 非対照 多施設共同試験 用量漸増（第 Ia 相） 用量拡大（第 Ib 相） 5 つのグローバルコホート及び 2 つのローカルコホート <sup>a)</sup>	用量漸増パート： HER2 異常転移性固形がん患者 126 例 (53 例)  拡大パート： HER2 遺伝子変異陽性 NSCLC 322 例 <sup>*</sup> (13 例 <sup>**</sup> ) <sup>c)</sup>	有効性 安全性 薬物動態	反復経口投与、3 週サイクル 用量漸増パート： ゾンゲルチニブ BID (15mg～150mg) 又は QD (60mg～360mg)  拡大パート： ゾンゲルチニブ QD (120mg 及び 240mg)

※コホート 2, コホート 3, コホート 4 はデータ解析進行中

- a) 2 つの追加コホート（第 Ib 相コホート 1 と同様の適格基準を定義）を米国及び日本での治験実施計画書の改訂で追加した。
- b) オーストラリア、オーストリア、ベルギー、中国、フランス、ドイツ、香港、イスラエル、イタリア、日本、オランダ、ポルトガル、シンガポール、韓国、スペイン、スウェーデン、英国、米国
- c) データカットオフ日：2024 年 8 月 29 日

注) 本邦の承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

<効能又は効果>がん化学療法後に増悪した HER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

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

## (2) 臨床薬理試験

### 1) 海外第I相臨床試験 (1479-0006 試験)<sup>2)</sup>

外国人健康成人男性15例を対象とした非盲検、非ランダム化、単群、1期、2群並行群間（パートA、パートB）比較第I相オープンラベル試験である。

#### <パートA>

健康成人男性8例に対し、<sup>14</sup>C標識された本剤60mgを溶液として単回経口投与した際のADME及び薬物動態を検討した。尿、糞及び血液試料の採取は退院基準を満たすまで、少なくとも投与後15日間採取した。総回収率( $f_{e0-tz}$ )の幾何平均(gMean)は投与量の93.8%（幾何変動係数[gCV]:3.62%）であり、範囲は90.8%～100%であった。標識された薬物原料は主に糞中に排泄され(92.5%，範囲：89.8%～98.9%)、尿中に回収されたのは少量であった(1.30%，範囲：1.09%～1.79%)。安全性の結果では、治験薬との因果関係ありと判断された有害事象の腹痛及び下痢が報告された。死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び治験実施計画書に規定された特に注目すべき有害事象(AESI)は報告されなかった。

#### <パートB>

健康成人男性7例に対し、本剤60mg錠を単回経口投与後、本剤100μgを静脈内投与し、絶対的バイオアベイラビリティを検討した。静脈内投与に対する経口投与の相対比は、投与量で補正した調整後 gMean AUC<sub>0-∞,norm</sub> 及び AUC<sub>0-tz,norm</sub> で同様であり、それぞれ約 76.18% (90%信頼区間：70.21, 82.65) 及び 76.99% (90%信頼区間：70.92, 83.59) であった。

安全性の結果では、治験薬との因果関係ありと判断された有害事象の下痢が1件報告された。死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び治験実施計画書に規定されたAESIは報告されなかった。

いずれの治験参加者においても、バイタルサイン、心電図記録及び臨床検査値の評価では、臨床的に問題となる所見は認められなかった。

全体として、本剤は本治験の健康男性被験者において忍容性が良好であった。

注) 本邦の承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

<効能又は効果>がん化学療法後に増悪したHER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

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

## V. 治療に関する項目

### 2) 海外第I相臨床試験（1479-0004 試験）<sup>3)</sup>

外国人健康成人男性16例を対象とした非ランダム化、非盲検、2剤、2期、固定順序クロスオーバー試験として実施した。本剤15mg単回経口投与後、14日以上の休薬期間を設け、Day1に本剤15mg単回経口投与、Day3～11にイトラコナゾール200mg経口溶液を投与した。曝露は、本剤とイトラコナゾールの併用投与時のほうが本剤単剤投与時よりも高かった。イトラコナゾールの影響はC<sub>max</sub>よりもAUCで顕著であり、gMeanはC<sub>max</sub>で27%，AUC<sub>0-∞</sub>で41%，AUC<sub>0-tz</sub>で43%高かつた。これらの曝露パラメータの個体内変動（幾何変動係数[gCV] %）は低かった（表1）。

安全性の結果では、全体として、本剤単剤投与（R）及びイトラコナゾールとの併用投与（T）は安全で、忍容性も良好であった。治験薬との因果関係ありと判断された有害事象は、本剤（単剤又はイトラコナゾール併用）投与中に16例中7例（43.8%）に発現し、最もよくみられた事象は下痢（5例、31.3%）及び頭痛（2例、12.5%）であった。

死亡、重篤な有害事象、CTCAEグレード3、4又は5の有害事象、及び治験実施計画書に規定された特に注目すべき有害事象は報告されなかつたが、治験薬との因果関係ありと判断されたグレード1の有害事象（複視）により、1例（6.3%）がイトラコナゾールの投与中止に至った。当該1例は無治療で回復した。臨床検査値、バイタルサイン又は心電図に関連する変化は有害事象として報告されなかつた。

全体として、本治験で単剤又はイトラコナゾールと併用して健康被験者に単回投与したときの本剤は安全で、忍容性も良好であると判断された。

表1 イトラコナゾール200mg反復投与時に本剤15mgを単回で併用投与した時と、  
本剤15mgを単独で単回投与した時の投与群別の調整後gMean及び相対的バイオアベイラビリティ

PK parameter	Zongertinib + itraconazole (T) N=16		Zongertinib alone (R) N=16		Adjusted gMean ratio T/R	90%CI of gMean ratio		Intra-individual gCV [%]
	Adjusted gMean	gSE	Adjusted gMean	gSE		Lower	Upper	
<b>Primary endpoints</b>								
AUC <sub>0-∞</sub> [h・nmol/L]	4255	1.068	3014	1.068	1.41	1.26	1.58	18.0
C <sub>max</sub> [nmol/L]	175	1.094	138	1.094	1.27	1.07	1.51	28.7
<b>Secondary endpoint</b>								
AUC <sub>0-tz</sub> [h・nmol/L]	4130	1.071	2892	1.071	1.43	1.26	1.62	20.4

注) 本邦の承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

<効能又は効果>がん化学療法後に増悪したHER2(ERBB2)遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

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

3) QT 間隔に対する影響（国際共同第 Ia/Ib 相 用量漸増パート，1479-0001 試験：Beamion LUNG-1）<sup>4)</sup>  
 本剤の投与を受けた癌患者を対象に、15～150 mg BID 及び 60～360 mg QD の用量範囲全体にわたり、心電図の曝露－反応解析を実施した。QTcF のベースラインからの平均変化量の予測値の最大値は、360 mg QD 群での  $C_{max,ss}$  (gMean) の最高値に相当する値で、2.2msec (両側 90% 信頼区間の上限の最大値は 3.6msec) であり、心拍数については 4.5 回／分であったことから、120 mg QD での曝露量による催不整脈作用の可能性は極めて低いことが結論づけられた。

4) 海外第 I 相臨床試験（1479-0014 試験）<sup>5)</sup>

本治験は健康男性被験者（16 名）を対象とした非ランダム化、非盲検、2 期、固定順序試験として実施した。Reference 投与では、Day1 (R1) でレパグリニド 0.5mg を単回投与、Day2 (R2) でミダゾラム 1mg 及びオメプラゾール 20mg を単回投与した。Test 投与では、ゾンゲルチニブ 120mg QD を反復投与するとともに、Day1 (T1) 及び Day14 (T3) ではレパグリニド 0.5mg を併用投与した。

ゾンゲルチニブの反復投与と併用してミダゾラムを投与したとき、Day2 では、ミダゾラム単剤投与時と比較して、ミダゾラムの調整後幾何平均  $AUC_{0-\infty}$  及び  $AUC_{0-tz}$  は、それぞれ約 8% 及び 9% 増加し、 $C_{max}$  は約 11% 増加した。Day15 では、ミダゾラム単剤投与時と比較して、ゾンゲルチニブと併用時のミダゾラムの  $AUC_{0-\infty}$  及び  $AUC_{0-tz}$  は約 6% 増加し、 $C_{max}$  は約 17% 増加した。

ゾンゲルチニブの単回投与とレパグリニドを併用投与したとき、Day1 では、レパグリニド単剤投与と比較して、レパグリニドの調整後幾何平均  $AUC_{0-\infty}$  及び  $AUC_{0-tz}$  は約 11% 増加し、レパグリニドの  $C_{max}$  は約 17% 増加した。Day14 の併用投与後には、レパグリニド単剤投与時と比較してレパグリニドの  $AUC_{0-\infty}$  及び  $AUC_{0-tz}$  は、いずれも約 30% 増加し、 $C_{max}$  は約 44% 増加した。

ゾンゲルチニブの反復投与と併用してオメプラゾールを投与したとき、Day2 では、オメプラゾール単剤投与時と比較して、オメプラゾールの調整後幾何平均  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  は、それぞれ約 21% 及び 3% 減少し、 $AUC_{0-tz}$  は約 8% 増加した。Day15 では、オメプラゾール単剤投与時と比較して、ゾンゲルチニブと併用時のオメプラゾールの  $AUC_{0-\infty}$  及び  $AUC_{0-tz}$  は約 10% 及び 2% 減少し、 $C_{max}$  は約 38% 減少し。

ゾンゲルチニブとの併用の結果、感度の高いチトクローム P450 (CYP) 3A4 基質であるミダゾラムの曝露に対し、臨床的に意味のある影響は認められなかった。ゾンゲルチニブの単回及び反復経口投与との併用時において、感度の高い CYP2C8 基質であるレパグリニドの曝露がわずかに増加したことから、ゾンゲルチニブによる弱い阻害作用が示唆された。オメプラゾールについては、結果のばらつきが大きかったため、結果の解釈が困難であった。

注) 本邦の承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

<効能又は効果>がん化学療法後に増悪した HER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

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

## V. 治療に関する項目

---

### 5) 海外第I相臨床試験（1479-0015 試験）<sup>6)</sup>

本治験は健康男性被験者（16名）を対象とした非ランダム化、非盲検、2期、固定順序試験として実施した。すべての被験者が固定順序（R-T）で2つの投与法にて行った。Part1において健康男性被験者（16名）にReference投与（R）でダビガトランエテキシラート150mgを単剤投与し、Test投与（T）でダビガトランエテキシラート150mgとゾンゲルチニブ120mgを併用投与した。Part2において健康男性被験者（16名）にReference投与（R）でロスバスタチン10mg、メトホルミン10mg、フロセミド1mgを含む基質カクテルを投与し、Test投与（T）ではゾンゲルチニブ120mgの1日1回反復投与（12日間）と併用して基質の薬剤をカクテル投与した。Part1において、ダビガトランとゾンゲルチニブを併用投与したとき、ダビガトラン単剤投与時と比較して、ダビガトランの調整後幾何平均AUC<sub>0-∞</sub>及びAUC<sub>0-tz</sub>は、どちらも約34%増加し、C<sub>max</sub>は約24%増加した（図1、表2）。Part2において基質カクテルとゾンゲルチニブ反復投与後の併用投与時、フロセミドの調整後幾何平均値はC<sub>max</sub>で50%，AUC<sub>0-∞</sub>で38%，AUC<sub>0-tz</sub>で43%増加した。腎クリアランス(CL<sub>R,0-24</sub>)はわずかに7%減少した一方で、尿中排泄率(fe<sub>0-24</sub>)は約40%増加した。メトホルミンの調整後幾何平均AUC<sub>0-∞</sub>及びAUC<sub>0-tz</sub>は17%減少、C<sub>max</sub>は24%減少した。腎クリアランス(CL<sub>R,0-24</sub>)は8%とわずかに減少し、尿中排泄率(fe<sub>0-24</sub>)は約24%減少した。ロスバスタチンの調整後幾何平均値は、ゾンゲルチニブを併用投与したとき、C<sub>max</sub>で202%（3倍）、AUC<sub>0-∞</sub>で130%（2.3倍）、AUC<sub>0-tz</sub>で149%（2.5倍）増加した（図2、表3）。なお、腎クリアランス(CL<sub>R,0-24</sub>)はわずかに7%減少し、尿中排泄率(fe<sub>0-24</sub>)は約148%（2.5倍）増加した。なお、OATP1Bの内因性基質バイオマーカーのCPIの曝露はゾンゲルチニブとの併用による低下がみられ、調整後幾何平均値はC<sub>max</sub>で約6%（93.87%，90%CI：89.48%，98.48%），AUC<sub>0-tz</sub>で約14%（86.13%，90%CI：81.93%，90.54%）減少した。ゾンゲルチニブはダビガトランの曝露をわずかに増加させ、それはP-糖タンパク質（P-gp）阻害を介していると考えられる。ゾンゲルチニブと併用投与すると、フロセミドの曝露は軽度な増加を示し、メトホルミンの曝露はわずかに減少したが、いずれも腎クリアランスの変化を伴わないことから、ゾンゲルチニブはOAT1、OAT3、OCT2、MATE-1及びMATE-2Kトランスポーターを問題となる程度まで阻害しないことが示唆された。また、ゾンゲルチニブはロスバスタチンの曝露を顕著に増加させたが、腸管の乳癌耐性タンパク質（BCRP）の阻害を介した作用であり、OATP1Bトランスポーターを介した作用はないと考えられる。

注) 本邦の承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

<効能又は効果>がん化学療法後に増悪したHER2（ERBB2）遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

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

図1 ゾンゲルチニブ 120 mg を単回経口投与併用下 (T) 及び非併用下 (R) でダビガトラン 150 mg を投与したときのダビガトランの血漿中濃度（幾何平均）時間推移（片対数軸）

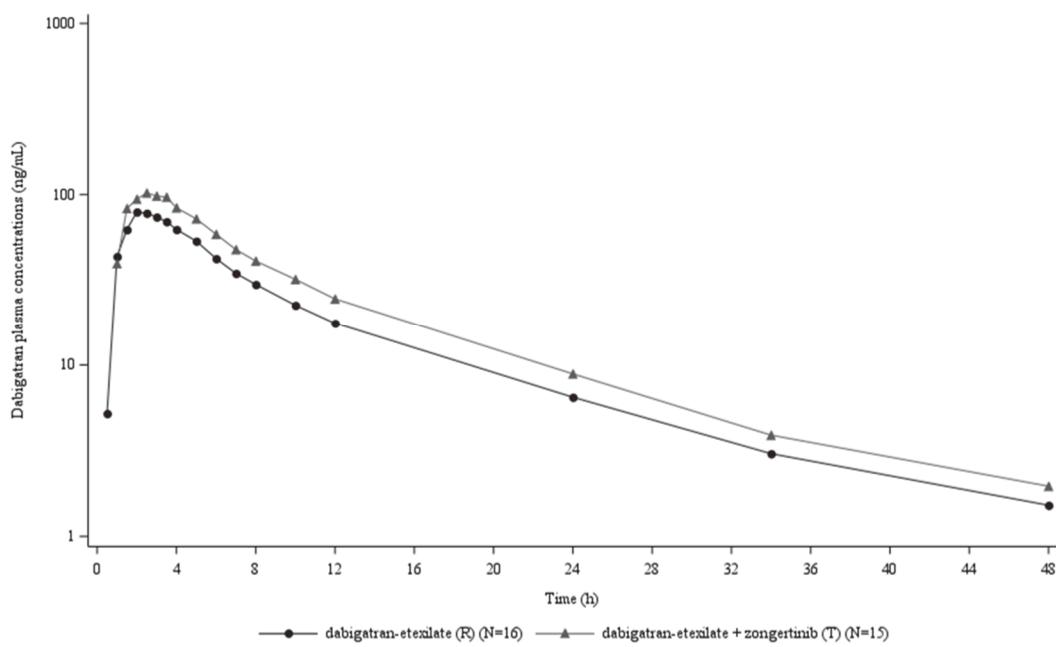
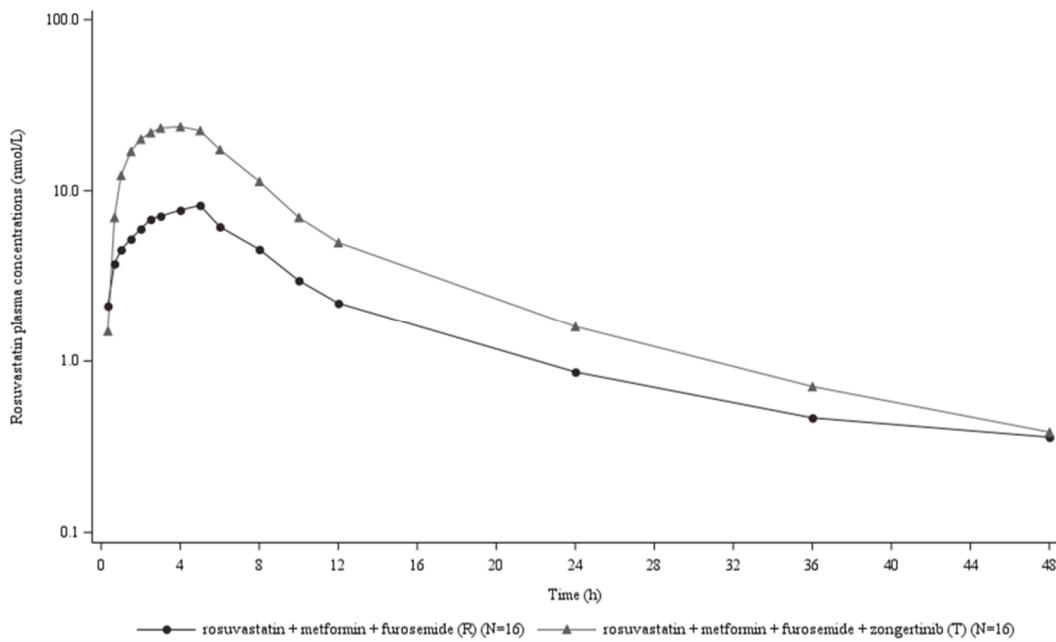


図2 ゾンゲルチニブ 120 mg を 1 日 1 回反復経口投与併用下 (T) 及び非併用下 (R) でロスバスタチン 10 mg を投与したときのロスバスタチンの血漿中濃度（幾何平均）時間推移（片対数軸）



注) 本邦の承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

<効能又は効果>がん化学療法後に増悪した HER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

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

## V. 治療に関する項目

表2 ゾンゲルチニブ 120mg を単回経口投与併用下 (T) 及び非併用下 (R) で  
ダビガトラン 150 mg を単回経口投与したときの投与別のダビガトラン PK パラメータの  
調整後幾何平均 (gMean) 及び相対的バイオアベイラビリティ

Endpoint/ PK parameter	Dabigatran + zongertinib (T) N = 15		Dabigatran (R) N = 16		Adjusted gMean ratio of T to R	Adjusted 90% CI of gMean ratio		Intra- individual gCV [%]
	Adjusted gMean	gSE	Adjusted gMean	gSE		Lower	Upper	
<b>Primary endpoints</b>								
C <sub>max</sub> [ng/mL]	110.53	1.13	89.01	1.13	1.24	0.96	1.60	42.0
AUC <sub>0-∞</sub> [h·ng/mL]	971.67	1.12	725.25	1.12	1.34	1.06	1.70	39.0
<b>Secondary endpoint</b>								
AUC <sub>0-tz</sub> [h·ng/mL]	942.02	1.13	700.45	1.12	1.34	1.06	1.71	39.5

gSE : 幾何標準誤差, gCV : 幾何変動係数, CI : 信頼区間, (gMean : 幾何平均)

表3 ゾンゲルチニブ 120mg を1日1回反復経口投与併用下 (T) 及び非併用下 (R) で  
ロスバスタチン 10mg を単回経口投与したときの投与別のロスバスタチンの PK パラメータの  
調整後幾何平均 (gMean) 及び相対的バイオアベイラビリティ

Endpoint/ PK parameter	Rosuvastatin + zongertinib (T) N = 16		Rosuvastatin (R) N = 16		Adjusted gMean ratio of T to R	Adjusted 90% CI of gMean ratio		Intra- individual gCV [%]
	Adjusted gMean	gSE	Adjusted gMean	gSE		Lower	Upper	
<b>Primary endpoints</b>								
C <sub>max</sub> [nmol/L]	26.75	1.12	8.87	1.12	3.02	2.47	3.68	33.0
AUC <sub>0-∞</sub> [h·nmol/L]	237.15	1.10	102.98	1.10	2.30	1.96	2.71	26.7
<b>Secondary endpoint</b>								
AUC <sub>0-tz</sub> [h·nmol/L]	231.53	1.10	93.10	1.10	2.49	2.11	2.93	27.0

gSE : 幾何標準誤差, gCV : 幾何変動係数, CI : 信頼区間, (gMean : 幾何平均)

注) 本邦の承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

<効能又は効果>がん化学療法後に増悪した HER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の  
非小細胞肺癌

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

## (3) 用量反応探索試験

国際共同第 Ia 相試験（1479-0001 試験：Beamion LUNG-1、用量漸増パート）<sup>7)</sup>

目的	HER2 異常を有する進行及び／又は転移性固形がん患者を対象として、本剤の最大耐量 (MTD)，以降の試験に用いる推奨用量、安全性、忍容性及び薬物動態を検討する。
試験デザイン	非盲検、非対象、用量漸増、多施設共同試験
対象	HER2 遺伝子に異常を有する切除不能、進行及び／又は転移性固形がん患者 121 例
主な適格基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・測定可能病変を少なくとも 1 つ有する進行、切除不能及び／又は転移性固形がんが確定診断された患者</li> <li>・ホルマリン固定パラフィン包埋保存腫瘍組織検体が入手可能であり、提供する意思のある患者</li> <li>・PK、薬力学及びバイオマーカー解析のための採血及び腫瘍生検の要件を遵守する意思のある患者</li> <li>・HER2 遺伝子の異常 (HER2 の過剰発現、HER2 遺伝子増幅、HER2 の非同義変異、又は HER2 若しくはニューレグリン 1 の遺伝子再構成) が確定診断された患者</li> <li>・従来の治療が無効であった患者、有効性が実証されている治療法がない患者、又は確立された治療選択肢に不適格な患者。自身の疾患に対して生存期間を延長させることができられている利用可能な治療選択肢を試行したが効果が得られなかつたか、そうした治療選択肢が適さない患者であること。</li> </ul>
投与方法	<p>開始用量は、BID スケジュールで 15mg～150mg を 1 日 2 回、QD スケジュールで 60mg～360mg を 1 日 1 回投与した。用量漸増ステップは用量漸増委員会 (DEC) が決定し、用量漸増ステップ間の最大許容幅は 100% とした。</p> <p>投与サイクルは、患者が臨床的ベネフィットを受けている限り、又は許容できない薬物毒性が発現するか同意が撤回されるかのいずれか早い時点まで、3 週ごとに繰り返し実施した。</p>
評価方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>・有効性 CNS 病変及び非 CNS 病変を探索的に解析した。第 Ia 相では、有効性の主要評価項目及び副次評価項目は規定しなかつた。</li> <li>・臨床薬理 副次評価項目として、本剤の以下の PK パラメータを検討した： －サイクル 1 Day1 及びサイクル 1 Day15 の最高血漿中濃度 (<math>C_{max}</math>) －投与時間 0 から <math>t_2</math> までの血漿中濃度－時間曲線下面積 (<math>AUC_{0-t_2}</math>)。</li> </ul>

注) 本邦の承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

&lt;効能又は効果&gt;がん化学療法後に増悪した HER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

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

## V. 治療に関する項目

評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・安全性 本剤を投与されたすべての患者から得られた有害事象、用量制限毒性（DLT）、臨床検査、身体所見、バイタルサイン及び心電図データの解析に基づいて評価した。治験依頼者が定義した有害事象カテゴリー（UDAEC）及び特に注目すべき有害事象（AESI）も評価した。AESIは、DLT 又は薬物性肝障害（DILI、重度の薬物性肝障害を引き起こす可能性があると考えられる有害事象）と定義した。 主要評価項目は以下のとおりであった。           <ul style="list-style-type: none"> <li>－MTD 評価期間中の用量制限毒性（DLT）数に基づく MTD</li> <li>－MTD 評価期間中に DLT が認められた患者数</li> </ul>           副次評価項目は、投与期間全体で DLT が認められた患者数とした。</li> </ul>
解析方法	2 値のアウトカム（毒性【DLT】の有無）に当てはめた、過量投与制御を伴う用量漸増（EWOC）の原則に基づくベイズ流ロジスティック回帰モデル（BLRM）に従って行った。データの集積に伴い、BLRM を用いて、パラメータの推定値を更新した。中間解析では、各用量レベルでの毒性の発現確率を算出し、MTD の推定値を決定できるかどうか評価した。
結果 (有効性)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・データカットオフ日：2024 年 8 月 29 日 非 CNS 病変での OR が認められたすべての NSCLC 患者（ORR=43.4%，23/53 例，95%信頼区間：31.0, 56.7）において、DOR の中央値の Kaplan-Meier 法による推定値が 15.80 カ月（95%信頼区間：6.93, NC）であった。4 例（17.4%）は DOR が 18 カ月以上であった。</li> </ul>
結果 (臨床薬理)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・データカットオフ日：2024 年 6 月 10 日 本剤 15～360mg の単回経口投与後、約 2 時間で <math>t_{max}</math> 達し、QD レジメンの用量群の累積係数は、<math>C_{max}</math> で 1.01～1.76、AUC で 1.10～2.06 の範囲であった。曝露量 (<math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-\infty}</math>, <math>AUC_{0-tz}</math>) は用量に伴い増加した。</li> </ul>
結果 (安全性)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・データカットオフ日：2024 年 8 月 29 日 QD 投与を受けた NSCLC 患者 42 例のうち、38 例（90.5%）に治験担当医師により本剤との因果関係ありと判断された有害事象が認められ、そのうち 20%以上の有害事象は、下痢（54.8%）及び発疹（23.8%）、5%以上に発現したグレード 3 以上の有害事象として ALT 増加（7.1%）であった。42 例中 2 例（4.8%）で本剤の投与中止に至った有害事象が認められ、そのうち 1 例（2.4%）（180mgQD 群）の有害事象は、治験担当医師により治療薬との因果関係ありと判断されたグレード 3 の ALT 増加が認められた。また、治療薬と因果関係ありと判断された重篤な有害事象として、ALT 増加並びに AST 増加（各 2 例、4.8%）、及び急性間質性肺炎（1 例、2.4%）が認められ、重篤な有害事象の大部分は、病勢進行又は基礎疾患であるがんの有害事象と関連していた。 治験中、42 例中 5 例（11.9%）が死亡した。5 例の死亡はすべて、病勢進行又は基礎疾患であるがんの有害事象によるものであった。治験薬投与期間中、4 例（9.5%）で死亡に至った有害事象が発現した（肺の悪性新生物 3 例、低酸素性虚血性脳症 1 例）。有害事象プロファイルは、BID 投与を受けた第 Ia 相の NSCLC 患者（11 例）と同様であった。</li> </ul>
結果 (まとめ)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・データカットオフ日：2024 年 8 月 29 日 BID 投与を受けた患者（15 例）では、MTD 評価期間中に DLT が発現した患者はいなかった。QD 投与を受けた患者（103 例）では、MTD 評価期間中に 2 例で DLT が発現した（240mgQD 群の 1 例：グレード 3 の下痢、360mgQD 群の 1 例：グレード 3 の血小板数減少）。データカットオフ時点で、BID 及び QD のいずれの投与方法でも MTD には達しなかった。検討されたすべての用量の DLT の発現割合が 33%を超える確率は 25%未満であった。この結果から、以降の試験（第 Ib 相試験）に用いる推奨用量として、120mgQD 及び 240mgQD と結論づけた。</li> </ul>

注) 本邦の承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

<効能又は効果>がん化学療法後に増悪した HER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・転移性の非小細胞肺癌

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

## (4) 検証的試験

## 1) 有効性検証試験

国際共同第 Ib 相試験（1479-0001 試験：Beamion LUNG-1、用量拡大パート）<sup>7), 8)</sup>

目的	<i>HER2 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌患者を対象として、有効性及び安全性を評価する。</i>
試験デザイン	非盲検、非対照、用量拡大、5つのグローバルコホート、多施設共同試験
対象	<p><i>HER2 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌患者 320 例※（日本人：33 例）</i></p> <p>コホート 1：132 例（18 例）、コホート 2：89 例（13 例）、コホート 3：31 例、コホート 4：31 例（1 例）、コホート 5：39 例（1 例）</p> <p>※データカットオフ日：2024 年 11 月 29 日、コホート 2、コホート 3、コホート 4 はデータ解析進行中</p>
主な選択基準	<p>全体</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・測定可能病変を少なくとも 1 つ有する進行、切除不能及び／又は転移性固形がんが確定診断された患者</li> <li>・ホルマリン固定パラフィン包埋保存腫瘍組織検体が入手可能であり、提供する意思のある患者</li> <li>・PK、薬力学及びバイオマーカー解析のための採血及び腫瘍生検の要件を遵守する意思のある患者</li> </ul> <p>コホート 1（本申請での有効性評価の主要データ対象集団）</p> <p>HER2 TKD 変異陽性非扁平上皮 NSCLC が確定診断され、進行／転移性がんに対する治療として、プラチナ製剤併用化学療法を含む全身療法を少なくとも 1 ライン受けた患者</p> <p>コホート 2（一次治療の患者集団、有効性解析時点は未達）</p> <p>HER2 TKD 変異陽性非扁平上皮 NSCLC が確定診断された患者で、NSCLC に対する全身治療歴のない患者（ただし、術前／術後補助化学療法、化学放射線療法又は放射線療法を実施後、疾患進行までに 6 カ月以上経過している場合は許容した）</p> <p>コホート 3（本申請での有効性評価の補助データ対象集団）</p> <p>TKD 変異以外の HER2 遺伝子変異陽性（非扁平上皮及び扁平上皮）NSCLC が確定診断された患者、及び HER2 TKD 変異陽性扁平上皮 NSCLC が確定診断された患者で、進行／転移性がんに対する治療として、プラチナ製剤併用化学療法を含む全身治療を少なくとも 1 ライン受けた患者</p> <p>コホート 4（本申請での有効性評価の補助データ対象集団）</p> <p>活動性の脳転移を有する HER2 TKD 変異陽性 NSCLC が確定診断され、未治療又は進行／転移性がんに対する治療として NSCLC の治療歴（ライン数は不問）がある患者</p> <p>コホート 5（本申請での有効性評価の補助データ対象集団）</p> <p>HER2 TKD 変異陽性非扁平上皮 NSCLC が確定診断された患者で、プラチナ製剤併用化学療法を含む全身治療を少なくとも 1 ライン受けしており、同じ進行／転移性がんに対する治療として HER2 を標的とした ADC の治療歴があり、ADC による治療中又は治療後に進行が認められた患者</p>

注）本邦の承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

&lt;効能又は効果&gt;がん化学療法後に増悪した HER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

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

## V. 治療に関する項目

投与方法	<p>120mg QD*を、患者が臨床的ベネフィットを受けている限り、又は許容できない薬物毒性が発現するか同意が撤回されるかのいずれか早い時点まで、3週ごとに繰り返し実施した。</p> <p>*コホート2、コホート3、コホート4及びコホート5の用量決定前に組み入れられた少數例の患者には240mg QDが投与された。</p> <p>※：プラチナ製剤併用化学療法を含む全身治療を少なくとも1ライン受けた患者。</p>
評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>有効性（コホート1及びコホート3並びにコホート5）</li> </ul> <p>主要評価項目：中央独立判定によるOR (コホート4はCNS病変でのRANO-BMに従った中央独立判定によるORとした)</p> <p>副次評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-RECIST第1.1版に従った中央独立判定による奏効期間(DOR)</li> <li>-RECIST第1.1版に従った中央独立判定による病勢コントロール(DC)</li> <li>-RECIST第1.1版に従った中央独立判定による無増悪生存期間(PFS)</li> <li>-ベースライン時にCNS病変を有する患者でのRANO-BMに従った中央独立判定によるOR</li> <li>-ベースライン時にCNS病変を有する患者のRANO-BMに従った中央独立判定によるDC</li> <li>-初回投与から原因を問わない死亡までの全生存期間(OS)(OSの主解析は、治験実施計画書で規定したタイムポイントで実施し、解析結果は本申請に含めない。)</li> <li>-身体機能ドメインスコア(欧州がん研究治療機関[EORTC]が開発した生活の質に関する質問票[EORTCQLQ-C30]の身体機能ドメイン[EORTC IL19])のサイクル5 Day1(C5D1)時のベースラインからの変化量</li> <li>-非小細胞肺癌症状評価質問票(NSCLC-SAQ)合計スコアのC5D1時のベースラインからの変化量</li> <li>-European Organisation for Research and Treatment of Cancer Item List 46(EORTC IL46)項目スコアのC5D1時のベースラインからの変化量</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>臨床薬理 本剤のPKパラメータを検討した。</li> </ul>

注) 本邦の承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

<効能又は効果>がん化学療法後に増悪したHER2(ERBB2)遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

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

評価項目 (続き)	<ul style="list-style-type: none"> <li>安全性 本剤を投与されたすべての患者から得られた有害事象、用量制限毒性（DLT）、臨床検査、身体所見、バイタルサイン及び心電図データの解析に基づいて評価した。治験依頼者が定義した有害事象カテゴリー（UDAEC）及び特に注目すべき有害事象（AESI）も評価した。AESIは、DLT又はDILIと定義した。 主要安全性評価項目を設定せず、副次安全性評価項目として、すべてのコホートの投与期間全体で DLT が認められた患者数とした。</li> </ul>
解析方法	<p>コホート 1 本剤を少なくとも 1 回投与されたすべての患者を対象とした。有効性評価項目の主要解析は、第 Ib 相コホート 1 の最後の患者の治験薬投与開始から約 6 カ月後に、中央独立判定による画像評価のデータカットオフを用いて実施した。このデータカットオフは、奏効がみられた患者の大多数で奏効後のフォローアップ期間が 6 カ月に確実に到達できることを考慮して設定した。OR は、Wilson 法に基づく点推定値及び信頼区間を用いて記述的に解析した。</p> <p>コホート 3（中間データ）及びコホート 4（中間解析） 検証的な統計検定は実施せず、記述的解析のみを実施した。</p> <p>コホート 5 －主解析：統計検定は、中央独立判定による ORR（確定された ORR）に基づき、1 標本 z 検定（有意水準は片側 0.025）を用いて、2 段階の階層的検定を実施した。具体的には、第 1 検定は第 Ib 相コホート 5 で治験薬の投与を受けたすべての患者、第 2 検定は HER2 エクソン 20 変異を有する患者を対象として検証的検定を実施した。ORR は、基準とする ORR の 25%に対して検定した。120mgQD 投与を受けた患者のみを解析対象とした。</p>
結果 (有効性)	<p>◆コホート 1 : 120mgOD</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>データカットオフ日 : 2024 年 5 月 23 日</li> </ul> <p>ORR は 66.7% (50/75 例, 97.5% 信頼区間 : 53.8, 77.5, RECIST 第 1.1 版に基づく BICR による評価) であり、事前に規定された基準 (ORR 30%) を上回った (片側 <math>p &lt; 0.0001</math>, 検証的解析結果、1 標本 z 検定)。また、DCR は 92.0% (69/75 例、95% 信頼区間 : 83.6, 96.3) であった (表 4)。</p>

表 4 最良総合効果及び奏効率

最良総合効果	例数 (%)	
	120mg QD 群	75 例
CR	1	(1.3)
PR	49	(65.3)
SD	19	(25.3)
PD	3	(4.0)
NE	3	(4.0)
奏効 (CR+PR)	50	
(奏効率 [97.5% 信頼区間*] (%) )	(66.7 [53.8, 77.5])	

\*: Wilson 法

RECIST 第 1.1 版に基づく BICR 判定による評価。

注) 本邦の承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

&lt;効能又は効果&gt;がん化学療法後に増悪した HER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

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

## V. 治療に関する項目

結果 (有効性 : 続き)	<p>・データカットオフ日：2024年11月29日          ORRは70.7%（53/75例, 95%信頼区間：59.6, 79.8, 片側 <math>p &lt; 0.0001</math>）であり、PFSの中央値は12.4ヶ月（95%信頼区間：8.2, NC）であった（95%信頼区間：8.25ヶ月, NC）(図3)。DOR中央値は、14.13ヶ月（95%信頼区間：6.93, NC）であった(図4)。</p>
	<p style="text-align: center;"><b>図3 PFS の Kaplan-Meier 曲線</b></p> <p style="text-align: center;">無増悪生存率 (%)</p> <p style="text-align: center;">期間 (ヶ月)</p> <p style="text-align: center;">ヘルネクシオス® 120mg QD群 75 75 69 65 65 57 49 43 43 37 26 21 19 9 6 6 3 0</p> <p>RECIST 第1.1版に基づく BICR 判定による評価。Kaplan-Meier 法による推定値。 追跡期間中央値：11.3ヶ月（95%信頼区間：10.2, 12.3）。</p> <p style="text-align: center;"><b>図4 DOR の Kaplan-Meier 曲線</b></p> <p style="text-align: center;">奏効患者割合 (%)</p> <p style="text-align: center;">期間 (ヶ月)</p> <p style="text-align: center;">ヘルネクシオス® 120mg QD群 53 53 51 49 47 39 39 31 24 22 16 13 11 8 5 2 1 0</p> <p>RECIST 第1.1版に基づく BICR 判定による評価。Kaplan-Meier 法による推定値。 追跡期間中央値：11.3ヶ月（95%信頼区間：10.2, 12.3）</p>

注) 本邦の承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

<効能又は効果>がん化学療法後に増悪した HER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

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

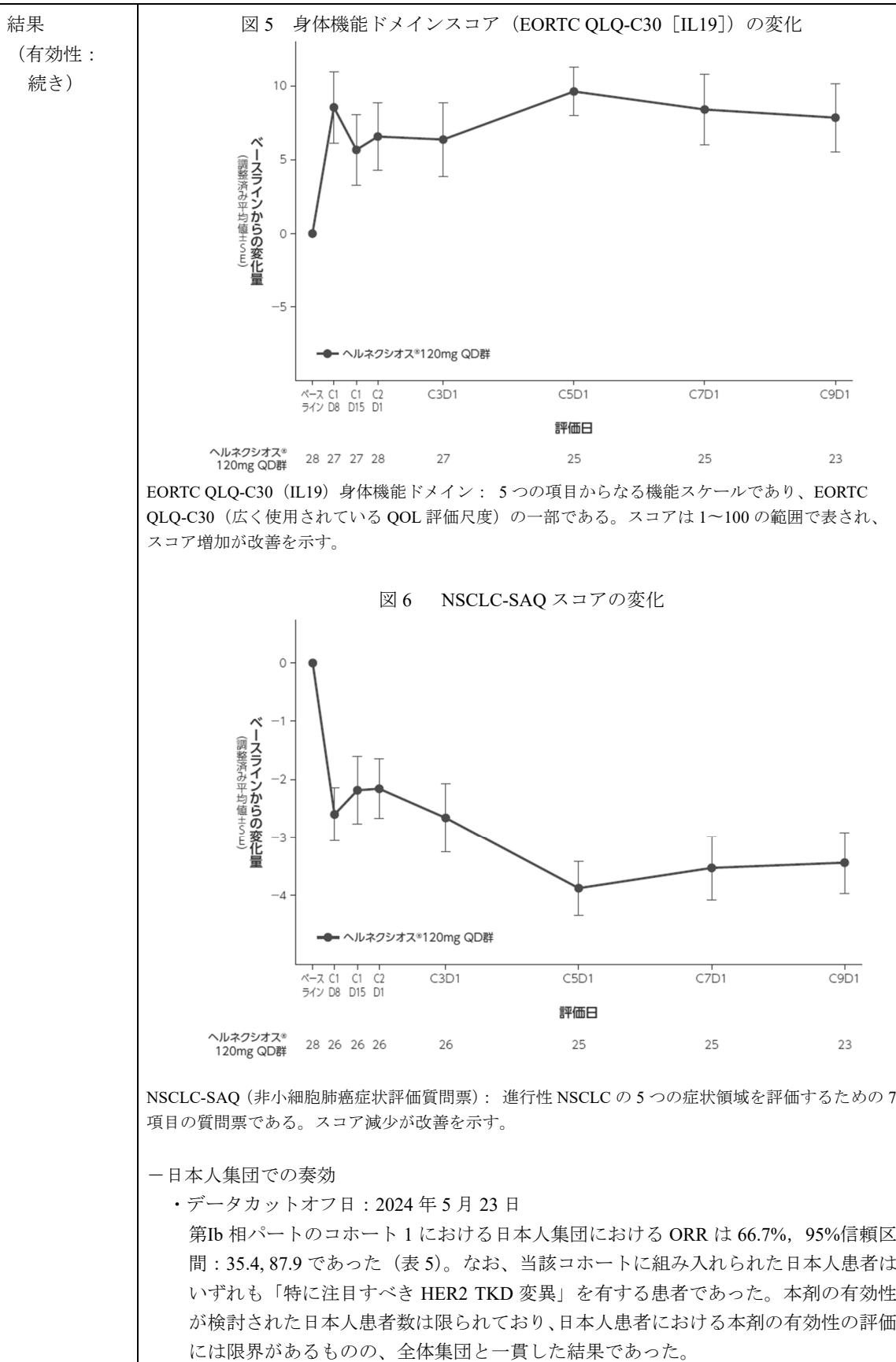
結果 (有効性 : 続き)	<p>– HER2 エクソン 20 に変異を有する患者のサブグループ解析</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・データカットオフ日 : 2024 年 5 月 23 日 ORR = 70.0%, 49/70 例, 97.5% 信頼区間 : 56.7, 80.6 であった。</li> <li>・データカットオフ日 : 2024 年 11 月 29 日 ORR = 72.9%, 51/70 例, 95% 信頼区間 : 61.5, 81.9, 片側 <math>p &lt; 0.0001</math> であり, 6 カ月時点での DOR の Kaplan-Meier 法による推定値は 72% (95% 信頼区間 : 55, 83) であった。DOR の中央値の Kaplan-Meier 法による推定値は, 未到達であった (95% 信頼区間 : 8.35 カ月, NC)。評価可能であった 27 例の患者の CNS 病変での ORR は, 37.0% (10/27 例, 95% 信頼区間 : 21.5, 55.8) であった。OR が認められた患者の 70% (7/10 例) で DOR が 6 カ月以上であった。</li> </ul> <p>– CNS を有する患者</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・データカットオフ日 : 2024 年 7 月 22 日 RANO-BM で評価可能であった 27 名の患者の CNS 病変での ORR は, 37.0% (10/27 例, 95% 信頼区間 : 21.5, 55.8) であった。OR が認められた患者の 70% (7/10 名) で DOR が 6 カ月以上であった。</li> <li>・データカットオフ日 : 2024 年 11 月 29 日 RANO-BM で評価可能であった 27 名の患者の CNS 病変での ORR は, 40.7% (11/27 例, 95% 信頼区間 : 24.5, 59.3) であった。</li> </ul> <p>– 脳転移を有する患者</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・データカットオフ日 : 2024 年 7 月 22 日 ベースライン時に安定している脳転移が認められ, RECIST 第 1.1 版に基づいて評価された 28 例の ORR は 67.9% (19/28 例, 95% 信頼区間 : 49.3, 82.1) であった。このうち 19 例中 7 例 (36.8%) は DOR が 6 カ月以上であり, 19 例中 2 例 (7.1%) は奏効が持続していたが, 6 カ月には達していなかった。</li> <li>・データカットオフ日 : 2024 年 11 月 29 日 ベースライン時に安定している脳転移が認められ, RECIST 第 1.1 版に基づいて評価された 28 例の ORR は 64.3% (18/28 例, 95% 信頼区間 : 45.8, 79.3) であった。</li> </ul> <p>– PRO データ</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・データカットオフ日 : 2024 年 8 月 29 日 ベースラインと比較して EORTC QLQ-C30 の身体機能ドメイン及び NSCLC 関連症状 (NSCLC-SAQ) が改善したことが示された (図 5, 図 6)。</li> </ul>
---------------------	---

注) 本邦の承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

<効能又は効果>がん化学療法後に増悪した HER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

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

## V. 治療に関する項目



注) 本邦の承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

<効能又は効果>がん化学療法後に増悪したHER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

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

結果 (有効性 : 続き)	表 5 日本人集団における最良総合効果及び奏効率	
	最良総合効果	例数 (%)
CR	1 (11.1)	120mg QD 群 9 例
PR	5 (55.6)	
SD	3 (33.3)	
PD	0	
NE	0	
奏効 (CR+PR)	6	
(奏効率 [95%信頼区間*] (%) )	(66.7 [35.4, 87.9])	

\* : Wilson 法

RECIST 第 1.1 版に基づく BICR 判定による評価。

- ・データカットオフ日 : 2024 年 8 月 29 日

日本人集団における ORR, 病勢コントロール, PFS, DOR は表 6 のとおりであった。

表 6 日本人集団における ORR, 病勢コントロール, PFS, DOR	
	120mg QD 群 9 例
<b>客観的奏効</b>	
ORR [CR+PR], n	7
<b>病勢コントロール</b>	
病勢コントロール [CR+PR+SD], n	9
<b>最良総合効果, n</b>	
CR	1
PR	6
SD	2
PD	0
NE	0
<b>PFS</b>	
PFS 中央値, 月 (95%信頼区間) **	未到達 (6.77, NC)
<b>DOR</b>	
DOR 中央値, 月 (95%信頼区間) **	未到達 (5.55, NC)
<b>RANO-BM</b>	
スクリーニング時に CNS 病変を有する患者	2
<b>CNS 病変での客観的奏効</b>	
客観的奏効 [CR+PR], n	1/2
<b>CNS 病変での病勢コントロール</b>	
病勢コントロール [CR+PR+SD], n	2/2
<b>CNS 病変での最良総合効果, n</b>	
CR	0
PR	1
SD	1
PD	0
NE	0
<b>CNS 病変での DOR</b>	
DOR 中央値, 月 (95%信頼区間) **	6.93 (NC, NC)

RECIST 第 1.1 版, RANO-BM に基づく中央独立判定による評価。PD 又は打ち切り後の奏効は無視した。

※ : Kaplan-Meier 法による推定値。

注) 本邦の承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

<効能又は効果>がん化学療法後に増悪した HER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

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

## V. 治療に関する項目

結果 (有効性 : 続き)	<p>◆コホート 3 (中間データ)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・データカットオフ日 : 2024 年 8 月 29 日 TKD 変異以外の HER2 遺伝子変異を有する非扁平上皮 NSCLC 患者で評価可能な 12 例の ORR は 41.7% (5/12 例), DCR は 66.7% (8/12 例) であった。全体として、本剤は HER2 遺伝子の TKD 以外の複数の変異に対して臨床効果を示し、特に V659E 変異を有する患者で顕著な効果を示した。</li> <li>・データカットオフ日 : 2024 年 11 月 29 日 追加解析による ORR は 30.0% (6/20 例, 95%信頼区間 : 14.5, 51.9) であった。</li> </ul> <p>◆コホート 4 (中間データ)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・データカットオフ日 : 2024 年 8 月 29 日 活動性の脳転移を有する患者 30 例を含む中間解析の結果、ORR は 26.7% (8/30 例, 95%信頼区間 : 14.2, 44.4) であった。CR の患者は 1 例 (3.3%), PR の患者は 7 例 (23.3%), SD の患者は 13 例 (43.3%), PD の患者は 1 例 (3.3%), NE の患者は 8 例 (26.7%) であった。DCR は 70.0% (95%信頼区間 : 52.1, 83.3) であり、ベースライン時に活動性の脳転移が認められた患者の ORR は 33.3% (10/30 例, 95%信頼区間 : 19.2, 51.2) であった。</li> </ul> <p>◆コホート 5</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・データカットオフ日 : 2024 年 8 月 29 日 HER2 を標的とした ADC による治療歴がある HER2 TKD 変異陽性非扁平上皮 NSCLC 患者での ORR は 41.9% (13/31 例, 95%信頼区間 : 26.4, 59.2, 片側 <math>p=0.0147</math>) であった。この結果は、基準となる ORR 25%よりも統計学的に有意に高かった。DCR は 90.3% であった。PRO データは第 Ib 相コホート 1 と同様であった。</li> <li>・データカットオフ日 : 2024 年 11 月 29 日 追加解析による ORR は 48.4% (15/31 例, 95%信頼区間 : 32.0, 65.2) であった。</li> </ul>
結果 (臨床薬理)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・データカットオフ日 : 2024 年 6 月 10 日</li> <li>・<math>t_{max}</math> の中央値は 2.07～2.17h であった。C<sub>max</sub> の gMean は 120mgQD 群で 2560nmol/L, 240mgQD 群で 4440nmol/L であった。</li> <li>・120mgQD, 240mgQD のいずれの用量群でも、QD レジメンの初回投与から Day15 までの間に本剤の軽度な蓄積が認められた。C<sub>max</sub> の gMean は 120mgQD 投与で 3180nmol/L, 240mgQD 投与で 4810nmol/L であり、対応する累積係数はそれぞれ 1.28 及び 1.10 であった。</li> <li>・個体間変動は 36.5%～73.5% と大きかった。</li> <li>・全体として、薬物動態パラメータは様々な第 Ib 相コホートの患者集団間で同様であり、第 Ia 相パートの患者集団と同様であった。</li> </ul>

注) 本邦の承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

<効能又は効果>がん化学療法後に増悪した HER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

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

結果 (安全性 : コホート 1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・データカットオフ日 : 2024 年 8 月 29 日</li> </ul> <p>治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象は、120mgQD 群の 96.0%で発現した。</p> <p>治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された比較的よくみられた有害事象(全グレード)は、120mgQD 群において、下痢 (50.7%)、AST 増加 (21.3%)、発疹 (21.3%)、ALT 増加 (20.0%) 及び貧血 (12.0%) であった。</p> <p>治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 120mgQD 群において 2.7%であり、その内訳として、ALT 増加、AST 増加、ALP 増加、GGT 増加並びに発熱 (各 1.3%) であった。治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された重篤な有害事象は、120mgQD 群において 4.0%で発現し、ALT 増加 (4.0%)、AST 増加 (2.7%) は 2 例以上で報告された。</p> <p>重篤な有害事象が発現した第 Ib 相コホート 1 の 120mgQD 群患者の 43.9%のうち、7 例 (第 Ib 相コホート 1 の全体集団の 5.3%) で、入院若しくは入院の延長を要する、又は生命を脅かすと考えられる、治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された重篤な有害事象が 1 件以上発現した。その内訳は、ALT 増加並びに AST 増加 (各 2 例)、高トランスマニナーゼ血症並びに DILI の疑い (いずれも同じ患者) であった。</p> <p>治験期間中に第 Ib 相コホート 1 の患者 132 例中 12 例 (9.1%) が死亡したが、いずれも病勢進行又は基礎疾患であるがんの有害事象により死亡に至ったものであった。その内訳は、120mgQD 群において 5 例 (6.7%) であった。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・データカットオフ日 : 2024 年 11 月 29 日</li> </ul> <p>本剤 120mgQD 群において、5 例中 75 例 (100.0%) に有害事象が認められた。主な有害事象は下痢 43 例 (57.3%)、AST 増加 19 例 (25.3%)、発疹 18 例 (24.0%)、ALT 増加及び悪心各 17 例 (22.7%) などであった。治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象は 73 例 (97.3%) に認められ、主な有害事象は下痢 41 例 (54.7%)、AST 増加 18 例 (24.0%)、発疹 17 例 (22.7%)、ALT 増加 16 例 (21.3%) などであった。重篤な有害事象は 27 例 (36.0%) に認められ、2 例以上にみられた有害事象は悪性新生物進行 5 例 (6.7%)、ALT 増加及び呼吸困難各 3 例 (4.0%)、AST 増加、中枢神経系転移、腹痛、譫妄、非小細胞肺癌及び嘔吐各 2 例 (2.7%) であった。</p> <p>治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された重篤な有害事象は 3 例 (4.0%) に認められ、ALT 增加、AST 増加であった。</p> <p>死亡に至った有害事象は 7 例 (9.3%) に認められ、その内訳は悪性新生物進行 5 例 (6.7%)、疾患進行及び急性呼吸不全各 1 例 (1.3%) であったが、治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された死亡に至った有害事象は報告はなかった。</p> <p>間質性肺疾患に関連する有害事象は、コホート 1 の 120mg QD 群 75 例中 1 例 (1.3%)、コホート 1-5 の 120mgQD 群 236 例中 3 例 (1.3%) に認められた。</p>
結果 (まとめ)	<p>第 Ib 相コホート 1 の ORR は、120mgQD 群で 70.7% (95%信頼区間 : 59.6, 79.8) であり、奏効が持続した。また、CNS 病変に安定した脳転移を有する患者や活動性の脳転移を有する患者においても RANO-BM に基づく有効性が認められた。さらに、TKD 変異以外の HER2 遺伝子変異を有する患者や、HER2 を標的とした ADC による治療歴がある患者においても奏効が認められた。安全性については、本剤と因果関係があると判断された死亡例は認められず、発現した有害事象は管理可能であり、おおむね可逆的であることから、HER2 (ERBB2) 変異を有する、全身治療の治療歴がある、進行、切除不能又は転移性 NSCLC 成人患者の治療に対する本剤 120mgQD のベネフィット・リスクプロファイルは良好であると結論づけた。</p>

注) 本邦の承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

<効能又は効果>がん化学療法後に増悪した HER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

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

## V. 治療に関する項目

---

### 2) 安全性試験

該当資料なし

### (5) 患者・病態別試験

該当資料なし

### (6) 治療的使用

#### 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当しない

#### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

### (7) その他

該当資料なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

HER2 (ヒト上皮成長因子受容体 2) 阻害剤

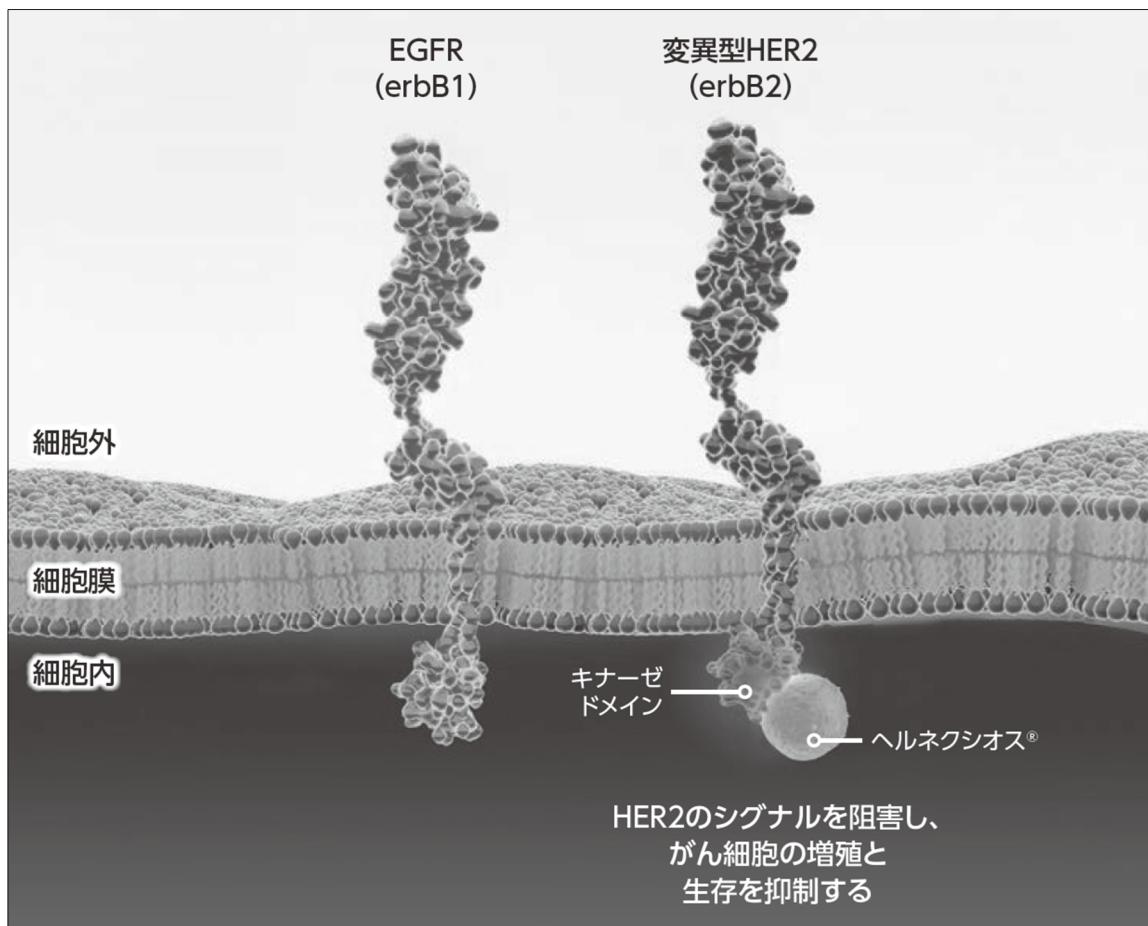
(トラスツズマブ, ペルツズマブ, トラスツズマブ エムタンシン, トラスツズマブ デルクステカン, トラスツズマブ デュオカルマジン)

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

ゾンゲルチニブは野生型 EGFR を阻害しない、経口投与可能な新規の共有結合性選択的 HER2 チロシンキナーゼ阻害剤であり、HER2 WT 及びエクソン 20挿入変異を含むすべての主要な変異型 HER2 に対する強力な阻害活性を有する。ゾンゲルチニブは、HER2 に結合してチロシンキナーゼ活性を抑制し、HER2 下流のシグナル伝達を抑制することにより、腫瘍の増殖を抑制すると考えられる。



## (2) 薬効を裏付ける試験成績

1) *in vitro* 試験<sup>9)</sup>

## ①キナーゼ阻害作用

397種類のヒトキナーゼに対するゾンゲルチニブの阻害作用をFRET法により検討した。1μmol/Lの濃度で55%以上の阻害を示したキナーゼにおけるゾンゲルチニブのキナーゼ阻害作用の50%阻害濃度（IC<sub>50</sub>）を表1に示す。これらの分子アッセイの条件下において、HER2に対するIC<sub>50</sub>値（8nmol/L）は、EGFRに対するIC<sub>50</sub>値（410nmol/L）の約1/50倍であった。このことから、ゾンゲルチニブのEGFR WTに対する阻害活性は弱く、ゾンゲルチニブがHER2を選択的に阻害することが示された。

表1 ゾンゲルチニブにより阻害されるキナーゼに対するIC<sub>50</sub>値

Kinase	IC <sub>50</sub> [nmol/L]
ERBB2 (HER2)	8
ERBB4 (HER4)	49
RIPK3	98
CDK11 (inactive)	157
BMX	170
EGFR	410
CDK8 Cyclin C	437
CDK11 Cyclin C	748

BMX: bone marrow kinase on chromosome X, CDK: cyclin-dependent kinase,

RIPK3: receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 3

## ②HER2 遺伝子変異の腫瘍形成能の評価

HER2 WT又は181種類のHER2バリアントを発現させたNIH 3T3細胞を用いてフォーカス形成アッセイを実施し、HER2 WT及びHER2バリアントによる細胞の形質転換を評価した。その結果、約93%のHER2バリアントが中等度から強度の腫瘍形成能を示した。HER2遺伝子であるERBB2コーディング領域のあらゆる部位の変異でHER2の活性化及び形質転換が認められ、単一塩基変異及びエクソン20の挿入／重複変異を含む多様な変異が活性化と形質転換を引き起こした。さらに、COSMICデータベース※から選択した8つのHER2バリアントを発現させたNIH 3T3細胞のうち、R34W, R756S, K762N, G776A, E698\_P699insLL発現細胞が形質転換を示し、他は形質転換を示さなかった。これらの結果は、HER2遺伝子変異の多くが悪性腫瘍の発生に関連するという概念に一致するものであった。

※COSMICデータベース：Catalogue of Somatic Mutations in Cancer Database

### ③Ba/F3 細胞におけるゾンゲルチニブの増殖抑制作用

ゾンゲルチニブの *HER2* 遺伝子変異依存的な細胞増殖に対する増殖抑制作用を、 Ba/F3 細胞を用いた次世代シーケンシング (NGS) で評価した。 NIH3T3 細胞を用いた試験で形質転換能が認められた *HER2* バリアントを発現させた Ba/F3 細胞を、ゾンゲルチニブ存在下又は非存在下で培養し、細胞増殖を評価した。 Ba/F3 細胞は IL-3 依存的な増殖を示すことから、 *HER2* シグナルのみに依存する細胞増殖に対する抑制作用を評価するために、 IL-3 非存在下で試験を実施した。 *HER2* バリアント発現細胞は、 IL-3 非存在下で増殖し、その増殖はゾンゲルチニブにより抑制された。この試験において、ゾンゲルチニブは EGFR 又は KRAS バリアント発現細胞の増殖は抑制しない、もしくは弱い抑制であった。発現させた様々な *HER2* バリアントに対するゾンゲルチニブの IC<sub>50</sub> 値は 44nmol/L 以下であった。 *HER2* エクソン 20 挿入変異や、細胞外ドメインの変異など、多様な *HER2* 遺伝子変異に対して増殖抑制効果が認められた。

フォーカス形成アッセイで腫瘍形成能を示した 5 種類の *HER2* バリアント (R34W, R756S, K762N, G776A, E698\_P699insLL) 発現細胞においても増殖抑制が同様に認められた。これらの結果から、ゾンゲルチニブは *HER2* 遺伝子のコーディング領域におけるあらゆる部位の遺伝子変異に対して細胞増殖抑制作用を有することが示された。

さらに、 *HER2* のエクソン 8, 17, 18, 19, 20, 21 及び 23 に変異を有する Ba/F3 細胞を用いて増殖アッセイを行い、ゾンゲルチニブの *HER2* 阻害作用を IL-3 非存在下で確認した。その結果、 *HER2* バリアント発現細胞の増殖に対するゾンゲルチニブの IC<sub>50</sub> 値は 24nmol/L 以下であり、 EGFR WT 発現細胞の IC<sub>50</sub> 値は約 1.5μmol/L であった (表 2)。この結果から、ゾンゲルチニブが細胞系において *HER2* を高感度かつ選択的に阻害することが示された。

## VI. 薬効薬理に関する項目

表 2 Ba/F3 細胞増殖アッセイにおけるゾンゲルチニブの抑制作用

Ba/F3 cell line	Exon	IC <sub>50</sub> [nmol/L]
Empty vector (IL-3-dependent)	not applicable	2185
EGFR WT (EGF-dependent)	not applicable	1541
HER2 WT	not applicable	7
HER2 S310F	8	4
HER2 S310Y	8	2
HER2 S335C	8	4
HER2 V659D	17	2
HER2 G660D	17	3
HER2 V697L	18	3
HER2 G727A	18	1
HER2 T733I	18	1
HER2 L755A	19	9
HER2 L755P	19	25
HER2 I767M	19	2
HER2 D769H	19	1
HER2 D769Y	19	4
HER2 A775_G776insYVMA	20	16
HER2 A775_G776insVVMA	20	7
HER2 A775_G776insSVMA	20	3
HER2 G776delinsVC	20	15
HER2 G776V	20	1
HER2 G776delinsVV	20	11
HER2 G776delinsLC	20	4
HER2 G776delinsAVGC	20	4
HER2 G776S_V777_G778insE	20	5
HER2 V777L	20	1
HER2 V777_G778insCG	20	1
HER2 G778_S779insCPG	20	3
HER2 P780_Y781insGSP	20	3
HER2 V842I	21	7
HER2 T862A	21	11
HER2 L869R	21	2
HER2 R929W	23	4

④がん細胞増殖抑制作用<sup>10)</sup>

EGFR WT 又は HER2 WT の増幅を有するがん細胞、並びに HER2 の変異を有するがん細胞を用いて、ゾンゲルチニブの細胞増殖抑制作用を評価した。様々ながん種由来の細胞株を、ゾンゲルチニブの存在下又は非存在下で 3 日間培養し、がん細胞の増殖に対するゾンゲルチニブの抑制作用を評価した。IC<sub>50</sub> 値は個々のアッセイから得られた幾何平均値であり、アッセイに用いた細胞株ごとの用量反応曲線から算出した。ゾンゲルチニブは、EGFR WT の増幅を有する細胞株である A431 の増殖には影響しなかった (IC<sub>50</sub>>5000nmol/L)。一方、HER2 WT の増幅を有する複数のがん種由来の細胞株では、ゾンゲルチニブによって細胞増殖が強く抑制され、その IC<sub>50</sub> 値は 6nmol/L 以下であった。

HER2 の挿入変異である HER2 A775\_G776insYVMA による細胞増殖に対するゾンゲルチニブの作用を評価するために、HER2 A775\_G776insYVMA バリアントを発現する PC-9\_YVMA 細胞及び NCI-H2170\_YVMA 細胞を作製した。PC-9\_YVMA 細胞は、HER2A775\_G776insYVMA を過剰発現しており、EGFR del19 のノックアウトにより HER2A775\_G776insYVMA 依存的な増殖をするように改変した PC-9 細胞である。また、NCI-H2170\_YVMA 細胞は、内因性 HER2 の代わりに HER2 A775\_G776insYVMA バリアントを発現するように改変した NCI-H2170 細胞である。ゾンゲルチニブは PC-9\_YVMA 及び NCI-H2170\_YVMA 細胞の増殖を *in vitro* で抑制し、その IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 36 及び 33nmol/L であった。また、ゾンゲルチニブは HER2 エクソン 20 挿入変異を有する肺がん細胞株である NCI-H1781 細胞の増殖を抑制し、その IC<sub>50</sub> 値は 34nmol/L であった (表3)。EGFR WT の増幅を有する細胞に対する IC<sub>50</sub> 値は腫瘍形成能を示す HER2 を有する細胞に対する IC<sub>50</sub> 値より 100 倍高く、ゾンゲルチニブは EGFR WT を抑制しないことが示された。

表 3 細胞増殖アッセイにおけるゾンゲルチニブの増殖抑制作用

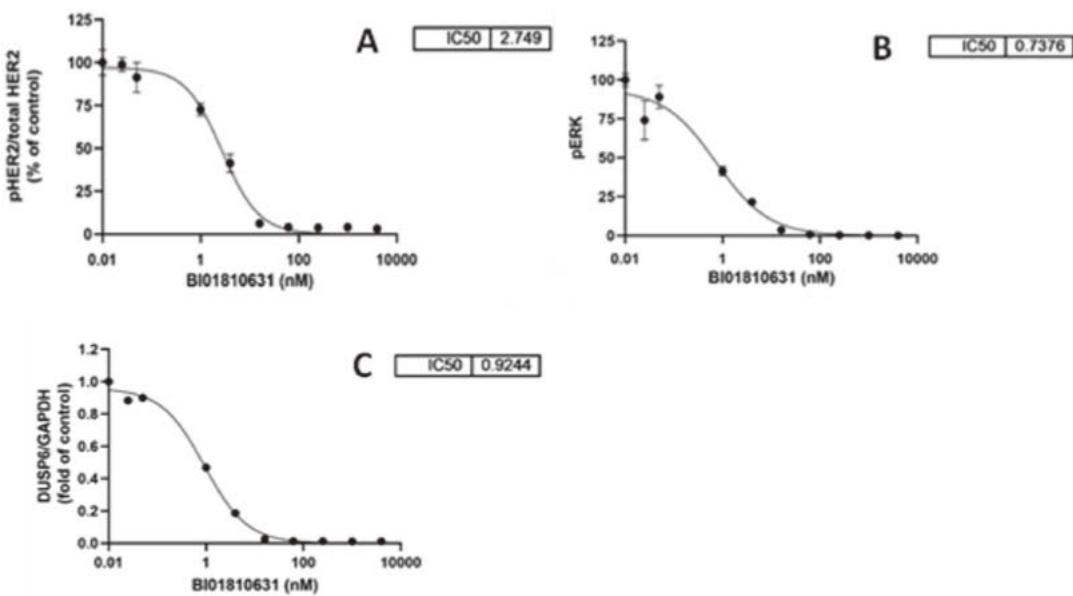
Cell line	Tumor tissue	ERBB aberration	IC <sub>50</sub> [nmol/L]
A431	Epidermis	EGFR WT amplification	>5000
PC-9_YVMA	Lung	HER2 YVMA (ERBB2 A775_G776insYVMA)	36
NCI-H2170_YVMA	Lung	HER2 YVMA (ERBB2 A775_G776insYVMA)	33
NCI-H1781	Lung	HER2 G776delinsVC	34
BT-474	Breast	HER2 WT amplification	4
AU565	Breast	HER2 WT amplification	6
NCI-N87	Stomach	HER2 WT amplification	1
OE19	Esophagus	HER2 WT amplification	6

## VI. 薬効薬理に関する項目

### ⑤ゾンゲルチニブによる *in vitro* での薬力学的バイオマーカーの変化<sup>11)</sup>

PC-9\_YVMA 細胞（「VI-2. (1) 2) ③がん細胞増殖抑制作用」項参照）を様々な濃度のゾンゲルチニブの存在下又は非存在下で短時間培養し、薬力学（PD）バイオマーカーの変化を評価した。直接的な HER2 の標的結合のバイオマーカーとして HER2 のリン酸化を、間接的な標的結合のバイオマーカーとして HER2 シグナル伝達の下流エフェクターである pERK 及び DUSP6 を測定した。PC-9\_YVMA 細胞をゾンゲルチニブで 2 時間処理したところ、HER2 のリン酸化（IC<sub>50</sub> 値：2.7nmol/L）、pERK（IC<sub>50</sub> 値：0.7nmol/L）及び DUSP6（IC<sub>50</sub> 値：0.9nmol/L）が用量依存的に減少した（図 1）。

図 1 PC-9\_YVMA 細胞における PD バイオマーカーの変化

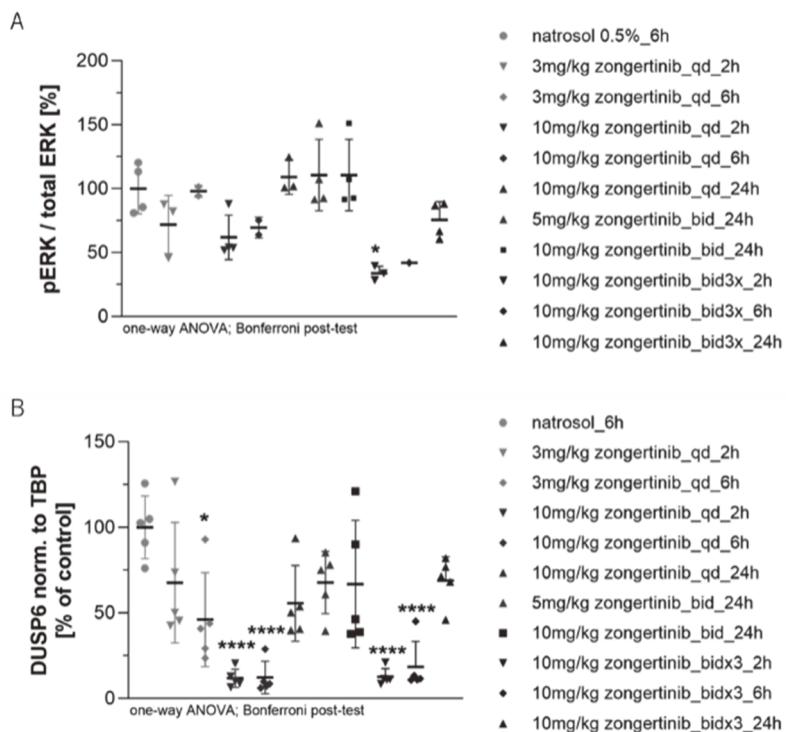


2) *in vivo* 試験

①PC-9\_YVMA 細胞を用いた CDX モデルマウスにおけるゾンゲルチニブ投与による PD バイオマーカー変化<sup>12)</sup>

HER2 エクソン 20 変異を有する PC-9\_YVMA 細胞（「VI-2. (1) 2) ③がん細胞増殖抑制作用」項参照）を用いた CDX モデルマウス（5 例／群）にゾンゲルチニブを投与したときの PD バイオマーカーの変化を評価した。PC-9\_YVMA 細胞を皮下に移植したマウスにゾンゲルチニブを 3, 5 及び 10mg/kg の用量で 1 日 1 回、若しくは 1 日 2 回で 1 日又は 3 日間経口投与した。溶媒対照群には 0.5%ヒドロキシエチルセルロースを投与した。投与後 2, 6 及び 24 時間に、腫瘍サンプルを採取し、ERK 及び DUSP6 を測定した。また、腫瘍サンプル中の pERK 量及び総 ERK 量を測定し、MAPK 経路の活性度（図 2, A）及び DUSP6 の遺伝子発現量を測定した（図 2, B）。いずれの投与群においても、溶媒対照群と比較して、ゾンゲルチニブ投与後 2 及び 6 時間に pERK の減少傾向がみられ、DUSP6 発現量の有意な減少が認められた。このことから、ゾンゲルチニブ投与により MAPK 経路が強く抑制されることが示唆された。また、10mg/kg 群では、1 日 1 回及び 1 日 2 回投与のいずれにおいても、投与後 24 時間に pERK 及び DUSP6 発現量の回復が認められた。

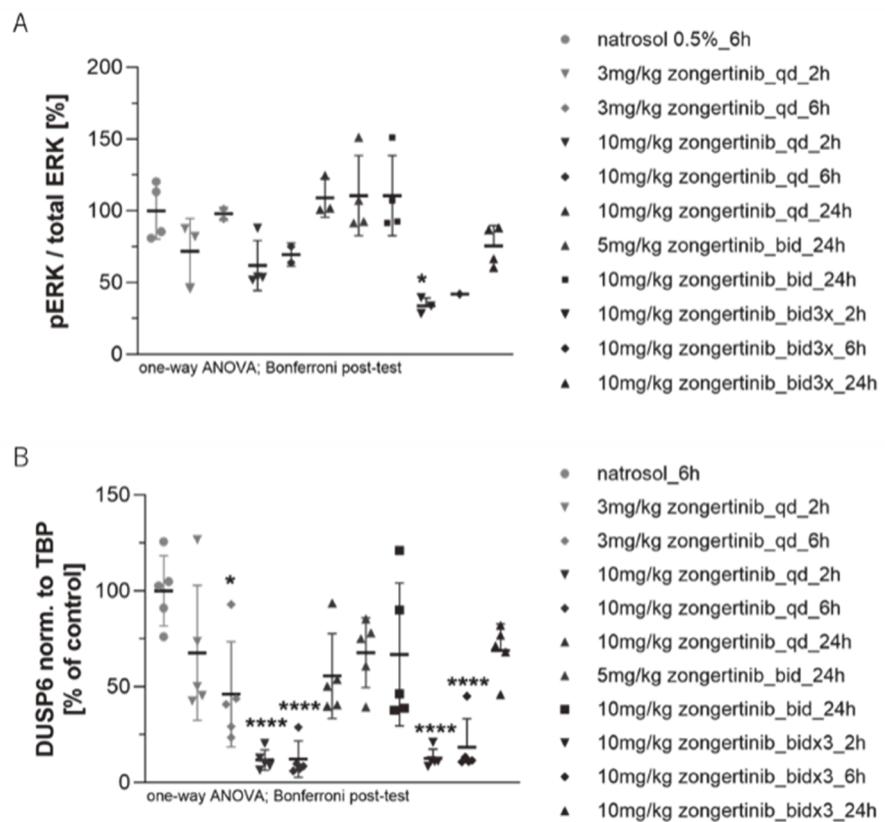
図 2 HER2 エクソン 20 変異を有する PC-9\_YVMA 肺がん細胞株由来異種移植モデルマウスにおけるゾンゲルチニブ投与による PD バイオマーカーの変化



\*p<0.05, \*\*\*\*p<0.0001.

また、ゾンゲルチニブ投与後の腫瘍の増殖を、Ki67 及びリン酸化 HH3 の陽性細胞数を指標に免疫組織化学より評価した（図 3）。ゾンゲルチニブを 10mg/kg の用量で、1 日 1 回又は 1 日 2 回経口投与したとき、単回投与後 24 時間における Ki67 陽性細胞及びリン酸化 HH3 陽性細胞の割合は、溶媒対照群ではそれぞれ約 40%及び約 4%であったが、10mg/kg 群ではそれぞれ約 20%及び約 1.3%と有意に低かった。ゾンゲルチニブを 10mg/kg の用量で 1 日 2 回、3 日間反復投与したとき、Ki67 及びリン酸化 HH3 陽性細胞の割合はいずれも、溶媒対照群と比較して低く、PC-9\_YVMA 肺がん CDX モデルマウスにゾンゲルチニブを経口投与したとき、ゾンゲルチニブは腫瘍増殖に対して強い抑制作用を示した。

図 3 HER2 エクソン 20 変異を有する PC-9\_YVMA 肺がん細胞株由来異種移植モデルマウスにおけるゾンゲルチニブによる腫瘍増殖抑制作用



\*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001, \*\*\*\*p<0.0001.

②PC-9\_YVMA 細胞を用いたCDX モデルマウスを用いたゾンゲルチニブの腫瘍増殖抑制作用と投与スケジュールの評価<sup>13)</sup>

PC-9\_YVMA 細胞を皮下に移植したマウス（8例／群）にゾンゲルチニブを5, 10 及び20mg/kg の用量で1日1回、又は2.5, 5 及び10mg/kg の用量で1日2回経口投与したときの腫瘍の大きさを測定し、腫瘍増殖抑制作用と投与12日目のTGIを評価した。溶媒対照群には0.5%ヒドロキシエチルセルロースを投与した。さらに、これら2つの投与スケジュールにおけるゾンゲルチニブの腫瘍増殖抑制作用を比較した。

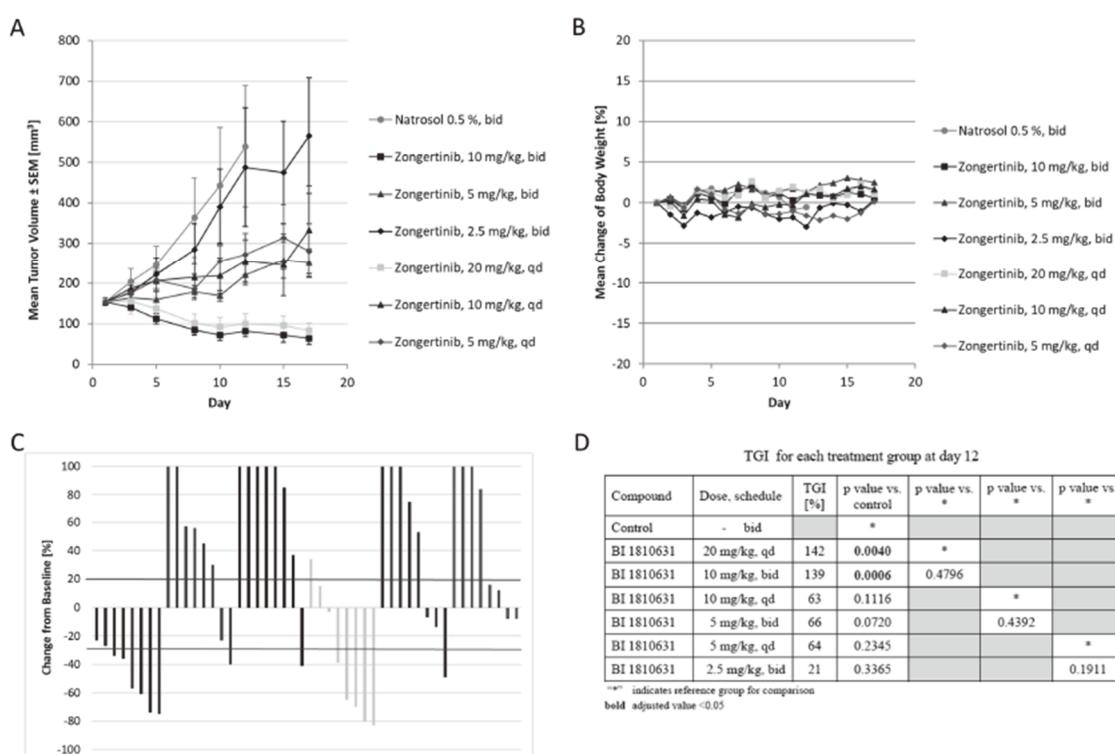
ゾンゲルチニブは用量依存的に腫瘍の増殖を抑制した（図4A, C, D）。ゾンゲルチニブを1日1回投与したところ、5, 10 及び20mg/kg 群のそれぞれ8例中2, 3 及び6例で腫瘍退縮が認められた。TGIの中央値はそれぞれ64%, 63%及び142%で、20mg/kg 群では対照群と比較して腫瘍増殖が有意に抑制された。

ゾンゲルチニブを1日2回投与したところ、2.5, 5 及び10mg/kg 群のそれぞれ8例中1, 2 及び全例で腫瘍退縮が認められた。TGIの中央値はそれぞれ21%, 66%及び139%であり、10mg/kg 群では対照群と比較して腫瘍増殖が有意に抑制された。

1日1回及び1日2回の投与スケジュール間で腫瘍増殖抑制作用を比較したところ、1日あたりの投与量が同じ群では同程度の作用を示した。また、評価したすべての用法・用量で良好な忍容性を示し、対照群と比較して、動物の体重増加に統計学的に有意な差はみられなかった（図4B）。

これらの結果から、1日あたりの総投与量が同じ場合、1日1回投与及び1日2回投与で腫瘍増殖抑制作用は同程度であることが示唆された。

図4 HER2 エクソン 20 変異を有する PC-9\_YVMA 肺がん細胞株由来異種移植モデルマウスにおけるゾンゲルチニブの異なる用法・用量での腫瘍増殖抑制作用及び体重増加への影響



## VI. 薬効薬理に関する項目

本試験でみられたゾンゲルチニブの抗腫瘍作用について、別途独立したPC-9\_YVMA肺がんCDXモデルを用いた試験を行った。PC-9\_YVMA細胞を皮下に移植したマウスにゾンゲルチニブを1日1回投与したところ、10mg/kg群ではTGIの中央値は98%であった（p=0.003）。ゾンゲルチニブを1日2回投与したところ、TGIの中央値は、1及び3mg/kg群ではそれぞれ42%及び48%で溶媒対照群と比較して有意な差はみられなかったが、5及び10mg/kg群ではそれぞれ104%（p=0.0062）及び113%（p<0.0003）であり、溶媒対照群と比較して有意な差が認められた。また、体重の変化に溶媒対照群と比較して統計学的に有意な差は認められなかった。これらのことから、ゾンゲルチニブの抗腫瘍作用の再現性が示された。

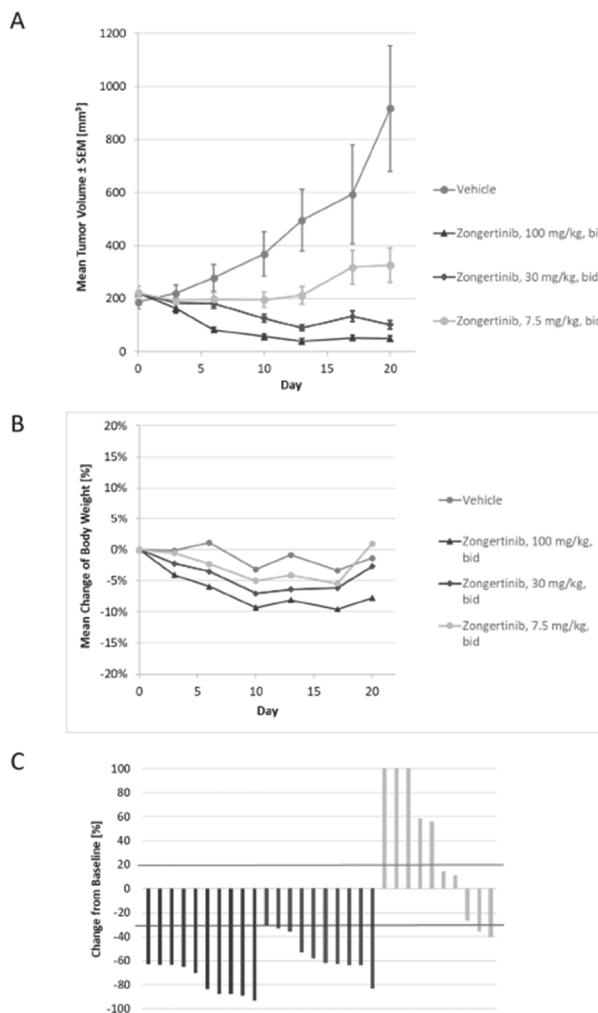
さらに、HER2増幅型の腫瘍モデルのひとつであるHER2増幅NCI-N87胃がんCDXモデル用いて、ゾンゲルチニブの腫瘍増殖抑制作用を評価した。さらに、異なる2つの投与スケジュールにおけるゾンゲルチニブの腫瘍増殖抑制作用を比較した。NCI-N87細胞を皮下に移植したマウスにゾンゲルチニブを1日1回投与したところ、TGIの中央値は5, 10及び20mg/kg群でそれぞれ76%（p=0.0014）、114%（p=0.0006）及び121%（p=0.0006）であった。ゾンゲルチニブを1日2回投与したところ、TGIの中央値は2.5, 5及び10mg/kg群でそれぞれ56%（p=0.0015）、115%（p=0.0006）及び121%（p=0.0006）であった。1日1回及び1日2回の投与スケジュール間で腫瘍増殖抑制作用を比較したところ、1日あたりの投与量が同じ群では同程度の作用を示した。すべての用法・用量で忍容性は良好であった。これらのことから、ゾンゲルチニブはHER2増幅型のCDXモデルにおいても腫瘍増殖抑制作用を示した。また、本試験においてもゾンゲルチニブの1日あたりの投与量が同じ場合には同程度の抗腫瘍作用が認められたことから、PC-9\_YVMA肺がんCDXモデルにおける結果が支持された。

③PDX モデルマウスにおけるゾンゲルチニブの腫瘍増殖抑制作用<sup>14)</sup>

HER2 YVMA 変異型の腫瘍増殖に対するゾンゲルチニブの抑制作用を、患者由来肺がん細胞である ST3107 細胞及び CTG-2543 細胞を移植した PDX モデルマウスを用いて評価した。

ST3107 細胞を皮下に移植したマウス（10 例／群）にゾンゲルチニブを 7.5, 30 及び 100mg/kg の用量で、1 日 2 回経口投与したときの腫瘍増殖抑制作用を評価した（図 5）。溶媒対照群には 0.5%ヒドロキシエチルセルロースを投与した。30 及び 100mg/kg 群では 10 例全例で、7.5mg/kg 群では 10 例中 2 例で、腫瘍退縮が認められた（図 5, C）。TGI は 7.5, 30 及び 100mg/kg 群でそれぞれ 92%, 119% 及び 130% であり、溶媒対照群と比較して腫瘍の増殖が有意に抑制された（ $p < 0.0001$ ）。ゾンゲルチニブの忍容性は良好で、10%を超えない程度の体重減少がみられたが、投与に関連した死亡は認められなかった（図 5, B）。

図 5 HER2 エクソン 20 変異を有する ST3107 を用いた患者由来異種移植モデルにおけるゾンゲルチニブの腫瘍増殖抑制作用

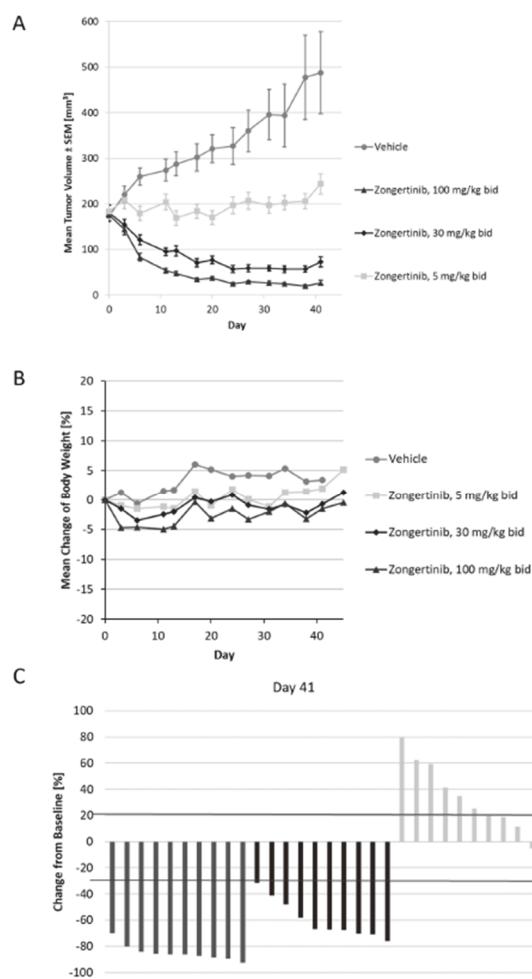


>20% progressive disease, 20% to -30% stable disease, <-30% partial response, -100% complete response

## VI. 薬効薬理に関する項目

2つ目の HER2 エクソン 20 YVMA 変異を有する CTG-2543 細胞を皮下に移植したマウス（10例／群）に、ゾンゲルチニブを 5, 30 又は 100mg/kg の用量で 1 日 2 回経口投与し（図 6），溶媒対照群に 0.5% ヒドロキシエチルセルロースを投与した。ゾンゲルチニブは、腫瘍増殖を抑制し、30 及び 100mg/kg 群で、それぞれ 10 例中 3 例及び全例で腫瘍退縮が認められ、TGI はそれぞれ 134% 及び 148% であった（図 6C）。5mg/kg 群では、TGI が 81% で腫瘍増殖を抑制したが、腫瘍退縮は認められなかった。ゾンゲルチニブの忍容性は良好で、10% を超えない程度の体重減少がみられたが、投与に関連した死亡は認められなかった（図 6B）。

図 6 HER2 エクソン 20 変異を有する CTG-2543 を用いた患者由来異種移植モデルにおけるゾンゲルチニブの腫瘍増殖抑制作用



>20% progressive disease, 20% to -30% stable disease, <-30% partial response, -100% complete response

### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

「VII-1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

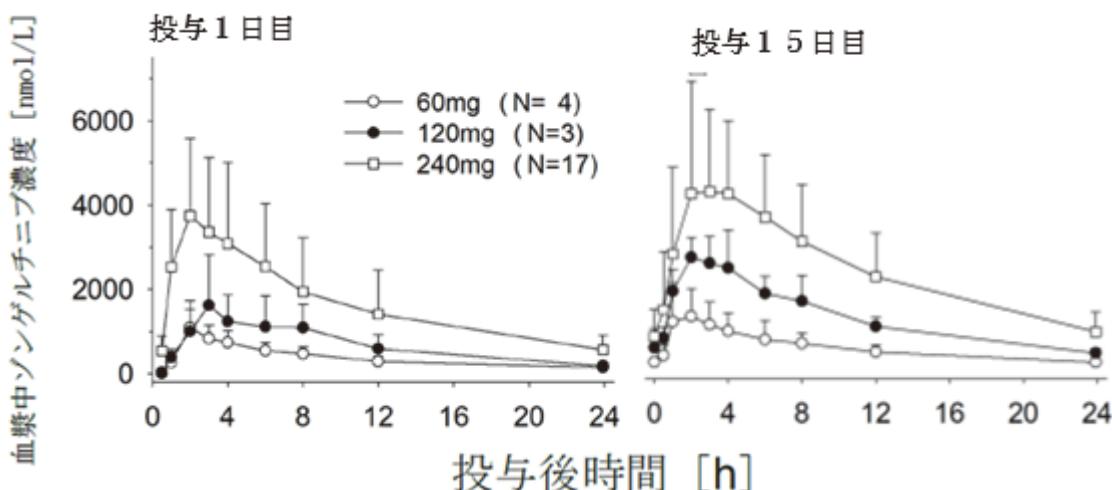
#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

反復投与（日本人を含む外国人データ）<sup>7)</sup>

*HER2 (ERBB2) 遺伝子異常を有する進行固体癌患者 24 例（日本人患者 6 例含む）に本剤 60, 120, 又は 240mg を空腹時に 1 日 1 回 15 日間反復経口投与したときのゾンゲルチニブの血漿中濃度の時間推移及び薬物動態パラメータを以下に示す（図 1, 表 1, 表 2）。*

本剤 60mg～360mg 1 日 1 回反復投与後、ほぼ用量比例性の曝露の上昇を示した。投与開始後 2.5 日目には定常状態に到達していると考えられ、少なくとも 12 カ月間トラフ濃度は維持される。本剤の 1 日 1 回反復投与時の累積係数は AUC では 1.5, C<sub>max</sub> では 1.3 であった。

図 1 本剤 60、120 又は 240 mg を 1 日 1 回反復経口投与後の血漿中ゾンゲルチニブ濃度推移  
(算術平均±標準偏差)



注) 本邦の承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

<効能又は効果>がん化学療法後に増悪した *HER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌*

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

VII. 薬物動態に関する項目

表 1 本剤初回経口投与後のゾンゲルチニブの薬物動態パラメータ

Treatment (N)	60mgQD (4)	120mgQD (3)	180mgQD (24)	240mgQD (17)	300mgQD (26)	360mgQD (10)
t <sub>max</sub> <sup>1</sup> (h)	1.99 (1.97–2.05)	3.03 (2.03–3.95)	2.97 (0.983–7.98)	2.07 (0.967–5.95)	2.52 (0.567–6.17)	2.54 (1.98–3.08)
t <sub>1/2</sub> (h)	9.41 (17.4)	9.51 (9.87)	9.03 (19.5) <sup>2</sup>	9.19 (29.3) <sup>3</sup>	9.04 (27.5) <sup>4</sup>	8.97 (18.5)
C <sub>max</sub> (nmol/L)	1020 (44.2)	1610 (75.1)	4050 (45.0)	3630 (45.1)	3950 (51.5)	6760 (31.2)
AUC <sub>0-24</sub> (nmol*h/L)	8240 (37.0)	14000 (61.8)	37600 (45.8) <sup>2</sup>	33900 (48.9) <sup>3</sup>	40900 (53.2) <sup>4</sup>	70000 (23.2)
C <sub>max,norm</sub> (nmol/mg)	17.1 (44.2)	13.4 (75.1)	22.5 (45.0)	15.1 (45.1)	13.2 (51.5)	18.8 (31.2)
AUC <sub>0-24,norm</sub> (nmol*h/L/mg)	137 (37.0)	117 (61.8)	209 (45.8) <sup>2</sup>	141 (48.9) <sup>3</sup>	136 (53.2) <sup>4</sup>	194 (23.2)

幾何平均値（幾何変動係数%）

1：中央値（最小値 - 最大値）

2 : n=22

3 : n=15

4 : n=25

5 : n=24

注) 本邦の承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

<効能又は効果>がん化学療法後に増悪した HER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

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

表2 本剤反復経口投与後（15日目）のゾンゲルチニブの薬物動態パラメータ

Treatment (N)	60mgQD (4)	120mgQD (3)	180mgQD (4)	240mgQD (17)	300mgQD (22)	360mgQD (9)
t <sub>max,ss</sub> <sup>1</sup> (h)	2.04 (1.07 – 2.93)	2.05 (1.03 – 3.97)	2.54 (1.08 – 3.03)	2.95 (1.03 – 6.00)	2.08 (1.08 – 11.8)	2.98 (1.02 – 4.00)
t <sub>1/2,ss</sub> (h)	9.37 (15.2)	8.52 (9.39)	8.63 (13.5)	9.58 (30.1)	9.86 (23.7) <sup>7</sup>	11.3 (30.9)
C <sub>max,ss</sub> (nmol/L)	1230 (54.3)	2830 (20.6)	3770 (58.0)	4760 (41.4)	5170 (44.7)	7150 (42.0)
AUC <sub>t,ss</sub> (nmol*h/L)	11600 (48.4)	28900 (23.2)	35800 (41.5)	52100 (43.2)	56400 (42.6) <sup>7</sup>	79800 (30.6)
C <sub>pre,ss</sub> C1D15 (nmol/L)	171 (55.5)	419 (100)	860 (48.9) <sup>4</sup>	598 (107)	964 (67.4) <sup>4</sup>	1240 (55.4)
CL/F <sub>ss</sub> (mL/min)	161 (48.4)	129 (23.2)	157 (41.5)	143 (43.2)	165 (42.6) <sup>7</sup>	140 (30.6)
V <sub>z/F<sub>ss</sub></sub> (L)	130 (51.9)	95.3 (26.6)	117 (55.4)	119 (46.6)	141 (51.9) <sup>7</sup>	138 (53.2)
R <sub>A,C<sub>max</sub></sub> <sup>2</sup> (23.3)	1.20 (23.3)	1.76 (70.6)	1.21 (12.3)	1.34 (43.9) <sup>5</sup>	1.41 (68.4)	1.01 (45.7)
R <sub>A,AUC<sub>t</sub></sub> <sup>3</sup> (36.9)	1.41 (43.4)	2.06 (25.5)	1.39 (51.2) <sup>6</sup>	1.54 (66.6) <sup>7</sup>	1.56 (42.4)	1.10
C <sub>max,ss,nom</sub> (nmol/L/mg)	20.5 (54.3)	23.6 (20.6)	20.9 (58.0)	19.8 (41.4)	17.2 (44.7)	19.9 (42.0)
AUC <sub>t,ss,norm</sub> (nmol*h/L/mg)	194 (48.4)	241 (23.2)	199 (41.5)	217 (43.2)	188 (42.6) <sup>7</sup>	222 (30.6)

幾何平均値（幾何変動係数%）

1：中央値（最小値 - 最大値）

2 : C<sub>max,ss</sub>/C<sub>max</sub>3 : AUC<sub>t,ss</sub>/AUC<sub>t,0-24</sub>

4 : n=21

5 : n=16

6 : n=14

7 : n=20

RA : 累積係数, C1D15 : Cycle 1 Day 15

## (3) 中毒域

該当資料なし

注) 本邦の承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

&lt;効能又は効果&gt;がん化学療法後に増悪した HER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

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

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響<sup>15)</sup>

(外国人データ)

16例の健康成人男性を対象として、一晩（10時間以上）絶食後又は高脂肪・高カロリーの朝食摂取30分後に本剤60mg錠を4錠投与した結果、食後投与では空腹時投与と比べて、ゾンゲルチニブの吸収が遅延し（ $t_{max}$ 中央値：空腹時投与2時間、食後投与4時間）、曝露量（AUC、 $C_{max}$ ）が26%増加した。空腹時投与と比べて食後投与での個体間変動が明らかに小さく、AUCのgCVは空腹時投与37.1%に対し食後投与では15.3%、 $C_{max}$ のgCVは空腹時投与45.5%に対し食後投与では15.7%であった。また、 $AUC_{0-t}$ 及び $C_{max}$ の幾何平均値の比（食後投与時／空腹時投与時）は、それぞれ1.27及び1.26であった。臨床的に問題となるような食事による曝露量への影響はなかったため、本剤は食事の有無にかかわらず投与可能である。

2) 併用薬の影響<sup>16)～20)</sup>

(外国人データ)

健康成人を対象とした臨床薬物相互作用試験から得られた、ゾンゲルチニブの薬物動態に及ぼす併用薬の影響及び併用薬の薬物動態に及ぼすゾンゲルチニブの影響は、表3、表4のとおりであった（「VIII. 7. 相互作用」の項参照）。

表3 ゾンゲルチニブの薬物動態に及ぼす併用薬の影響

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

※1：併用／非併用時

※2：幾何平均値の比（90%信頼区間）

※3：カルバマゼピンは200mgを4日間QD、400mgを7日間QD、600mgを13日間QDの順に投与

注) 本邦の承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

<効能又は効果>がん化学療法後に増悪したHER2(ERBB2)遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

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

表4 併用薬の薬物動態に及ぼすゾンゲルチニブの影響

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

※1：併用／非併用時

※2：幾何平均値の比（90%信頼区間）

※3：AUC<sub>0-∞</sub>では 9/10

※4：ゾンゲルチニブ非併用投与時に対する併用投与時のコプロポルフィリン I (OATP1B1 及び OATP1B3 の内因性バイオマーカー) の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-72h</sub> の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、それぞれ 0.94 (0.89, 0.98) 及び 0.86 (0.82, 0.91) であった。

※5：フロセミドは BCRP 基質でもあることが報告されている。

注) 本邦の承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

<効能又は効果>がん化学療法後に増悪した HER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

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

### ゾンゲルチニブに対する他剤の作用

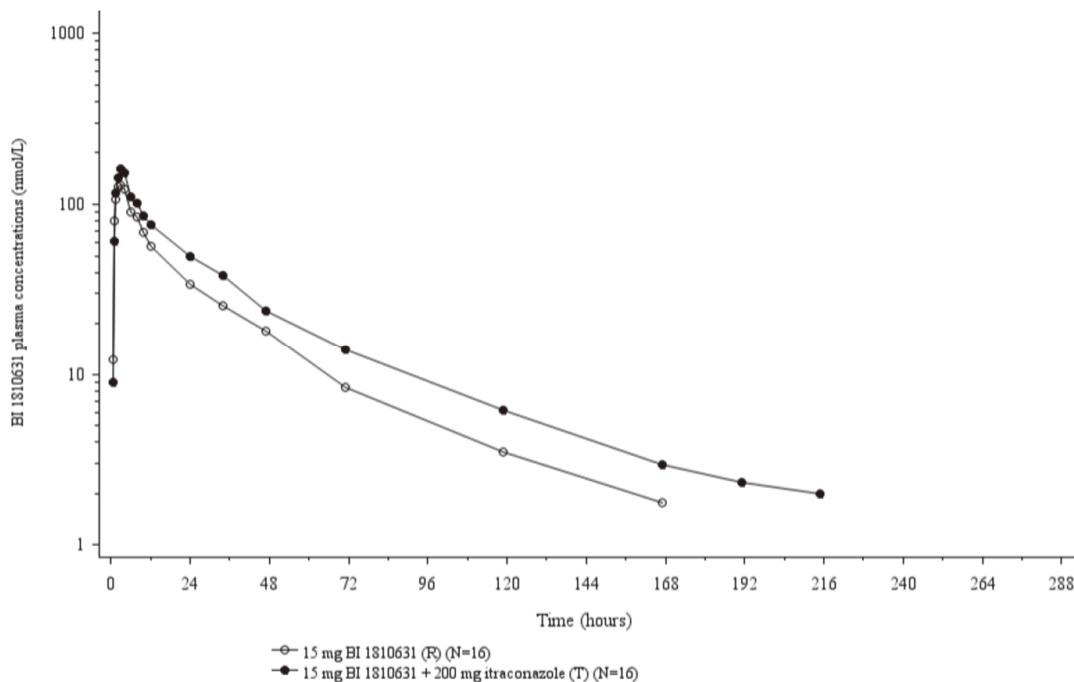
#### ①イトラコナゾールとの併用<sup>16)</sup>

(外国人データ)

16例の健康成人男性を対象として、強力なCYP3A4阻害剤であり、P-gp阻害剤として推奨されているイトラコナゾールの200mg QD 14日間反復投与が、ゾンゲルチニブ SDD iCF 製剤15mgを単回投与したときのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-∞</sub>に及ぼす影響を検討した。イトラコナゾールとの併用によるゾンゲルチニブの相対的バイオアベイラビリティの増加はわずかであった(C<sub>max</sub>: 27%増加 [90%信頼区間: 7%, 51%]; AUC<sub>0-∞</sub>: 41%増加 [90%信頼区間: 26%, 58%])。イトラコナゾールは、P-gp及びCYP3A4に加えて、BCRPも強力に阻害することが示されている(図2)<sup>21)</sup>。

ゾンゲルチニブの曝露量に対するイトラコナゾールの影響は弱いため、強力な、中程度の又は弱いCYP3A4、P-gp又はBCRP阻害剤が臨床的に問題となる影響は及ぼさないと考えられる。

図2 イトラコナゾール 200mg QD 併用下及び非併用下で本剤 15mg を経口投与 (n=16) したときのゾンゲルチニブの血漿中濃度 (幾何平均) 時間推移 (片対数軸)



注) 本邦の承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

<効能又は効果>がん化学療法後に増悪したHER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

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

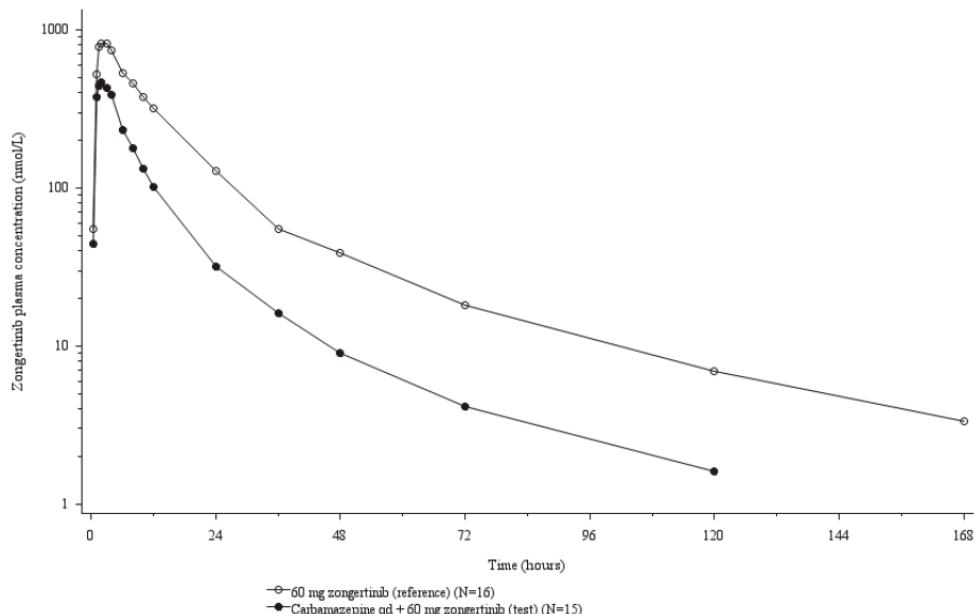
②カルバマゼピン<sup>17)</sup>

(外国人データ)

16例の健康成人男性を対象として、固定順序（R-T）で単回投与を2回行った。Reference投与では、本剤60mgを、一晩（10時間以上）絶食後、240mLの水とともに単回経口投与した。Test投与では、カルバマゼピン錠を夕食後、1日1回反復経口投与（200mgQDを4日間、400mgQDを7日間、600mgQDを13日間）し、カルバマゼピン18日間投与後に本剤60mgの単回経口投与を行った。

結果、カルバマゼピンの反復投与と併用して本剤を投与したときのゾンゲルチニブのAUC<sub>0-∞</sub>及びAUC<sub>0-tz</sub>は、本剤単剤投与と比べて約63%減少し、C<sub>max</sub>は約43%減少した（図3）。また、併用時のゾンゲルチニブのt<sub>1/2</sub>は、14.8時間短く（T：23.9時間、R：38.7時間）、CL/Fは2.75倍、Vz/Fは1.69倍であった。

図3 カルバマゼピン1日1回反復経口投与併用下及び非併用下で本剤60mgを単回経口投与したときのゾンゲルチニブの血漿中濃度（幾何平均）時間推移（片対数軸）



注) 本邦の承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

<効能又は効果>がん化学療法後に増悪したHER2（ERBB2）遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

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

③エファビレンツ (PBPK)<sup>22)</sup>

ゾンゲルチニブの曝露量に対する中程度の CYP3A 誘導剤の作用を検討するため、バリデートされたエファビレンツの PBPK モデルを用いて、エファビレンツがゾンゲルチニブ 120 mg の経口投与時の薬物動態に及ぼす影響を予測した。モデル予測にはイトラコナゾールとの DDI から最適化された CYP3A 活性を用いた。その結果、エファビレンツによる中程度の CYP3A4 誘導により、ゾンゲルチニブの AUC<sub>0-∞</sub>が約 28%～30%，C<sub>max</sub> が約 15%～20% 減少することが示された。したがって、エファビレンツなど中程度の CYP3A 誘導剤又は弱い誘導剤の併用は臨床的に問題となる影響を生じさせないことから、中程度又は弱い CYP3A4 誘導剤と併用する場合にゾンゲルチニブの用量調整の必要はない。

④リファンピシン (PBPK)<sup>23)</sup>

カルバマゼピンよりも更に強い CYP3A 誘導剤と考えられるリファンピシンとの薬物相互作用を PBPK モデルで予測した。600mg のリファンピシンを 1 日 1 回 14 日間投与時に併用すると、ゾンゲルチニブの C<sub>max</sub> は 61.3%，AUC<sub>0-∞</sub> は 80.5% 減少することが示され、リファンピシンはゾンゲルチニブの曝露を臨床的に問題となる程度まで減少させると予想された。ゾンゲルチニブと強力な CYP3A 誘導剤との併用は避ける必要がある。

⑤ラベプラゾール<sup>18)</sup>

(外国人データ)

ゾンゲルチニブは pH 依存性の水溶性を示し、酸性条件下での溶解性は高かった。ゾンゲルチニブの SDD 製剤と胃内 pH を上昇させるプロトンポンプ阻害剤ラベプラゾールの併用を検討した結果、ラベプラゾール非併用下と併用下で同程度であり、AUC 比は 97.1% (90% 信頼区間 : 86%，110%)，C<sub>max</sub> 比は 87% (90% 信頼区間 : 67%，113%) と、ゾンゲルチニブの曝露に影響を及ぼさなかった。したがって、ゾンゲルチニブは胃内 pH を上昇させる薬剤と併用することができる。

### 他剤に対するゾンゲルチニブの作用

健康成人男性を対象とした二つの薬物相互作用試験で、相互作用薬としてのゾンゲルチニブ 120 mg の反復投与が CYP 及びトランスポーターに及ぼす影響を検討した。

①ミダゾラム<sup>5)</sup>

(外国人データ)

ゾンゲルチニブの併用投与は、影響を受けやすい CYP3A4 の基質であるミダゾラムの曝露に問題となる影響を及ぼさなかった。また、Beamion LUNG-1 試験で得られた CYP3A4 誘導のバイオマーカーである 4β-OH-コレステロールの探索的データによると、120mg QD の用量での、4β-OH-コレステロールの増加は約 10% と軽微であり、問題となるような正味の CYP3A4 誘導作用はないことが示唆された。

注) 本邦の承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

<効能又は効果>がん化学療法後に増悪した HER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

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

②レパグリニド<sup>5)</sup>

(外国人データ)

CYP2C8 の感度の高い基質であるレパグリニドの曝露はやや増加 ( $C_{max}$  が 44%, AUC が 30% の増加) し, ゾンゲルチニブの CYP2C8 に対する弱い阻害作用が示唆された。オメプラゾールについては, ゾンゲルチニブの投与にかかわらずオメプラゾールの変動が大きかったため, ゾンゲルチニブが CYP2C19 に及ぼす影響については解釈できなかったが, *in vitro* の試験結果に基づくと, *in vivo* でのゾンゲルチニブと CYP2C19 の基質となる薬剤との相互作用の可能性は低いと考えられる。

③ダビガトラン<sup>6)</sup>

(外国人データ)

ゾンゲルチニブの単回投与はダビガトランの曝露をわずかに増加させ ( $C_{max}$  が 24%, AUC が 34% の増加), P-gp に対する弱い阻害作用が示唆された。この結果に基づくと, ゾンゲルチニブは, 吸収が腸管の P-gp に依存することが知られている併用薬のバイオアベイラビリティを臨床的に意義のある程度に変化させることはないと予想される。

④ロスバスタチン<sup>6)</sup>

(外国人データ)

ゾンゲルチニブ QD 併用下で, BCRP, OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であるロスバスタチンを単回投与した結果, ゾンゲルチニブ非併用下と比較して, ロスバスタチンの  $C_{max}$  が 3 倍, AUC が 2.3 倍増加した。一方, 腎クリアランス及びコプロポルフィリン I (CPI) (肝有機アニオン輸送ポリペプチド 1B1/1B3 [OATP1B1/1B3] 阻害を評価するための内因性バイオマーカー) の曝露は増加しなかった。これより, ゾンゲルチニブは OATP1B1/1B3 には臨床的に問題となる影響を及ぼす可能性は低いものの, 感受性の高い BCRP 基質には臨床的に意義のある程度まで曝露を増加させると予想される。

⑤メトホルミン, フロセミド<sup>6)</sup>

(外国人データ)

ゾンゲルチニブ 1 日 1 回反復投与の併用により, フロセミドの曝露量が軽度に増加し, メトホルミンの曝露量がわずかに減少したが, 腎クリアランスに問題となる変化は認められなかつた。これらの結果より, 腎臓の有機アニオン輸送体 1/3 (OAT1/3), 有機カチオン輸送体 2 (OCT2) 又は多剤排出輸送体 1/2-K (MATE1/2-K) に対してゾンゲルチニブの影響は問題ないことが示された。ロスバスタチンについては, ゾンゲルチニブ 1 日 1 回反復投与の併用により曝露量が中程度増加したが, 腎クリアランス又は CPI/CPIII (肝有機アニオン輸送ポリペプチド 1B1/1B3 [OATP1B1/1B3] 阻害を評価するための内因性バイオマーカー) の曝露量に問題となるような変化は認めらなかつた。これより, ゾンゲルチニブは腸管の乳癌耐性タンパク質 (BCRP) に対して阻害するものの, OATP1B1/1B3 に対して問題となるような影響はないことが示唆された。

注) 本邦の承認されている効能又は効果, 用法及び用量は以下のとおりである。

<効能又は効果>がん化学療法後に増悪した HER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

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

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

「VII.3. 母集団（ポピュレーション）解析」の項参照

### (2) 吸収速度定数<sup>24)</sup>

（日本人を含む外国人データ）

最終母集団薬物動態解析の結果、ゾンゲルチニブの一次吸収速度定数（Ka）は 1.22/h と推定された。

### (3) 消失速度定数

該当資料なし

### (4) クリアランス

（日本人を含む外国人データ）<sup>25)</sup>

最終母集団薬物動態解析の結果、ゾンゲルチニブの見かけの経口クリアランス（CL/F）は 7.22L/h と推定された。

（外国人データ）<sup>26)</sup>

ゾンゲルチニブ 60mg を単回経口投与し、2 時間後に [<sup>14</sup>C]ゾンゲルチニブ 10μg を含有する放射能標識溶液 100μg を静脈内投与したときの血漿クリアランスは 106mL/min であった。

### (5) 分布容積

（外国人データ）

本剤はヒトで多相性の分布を示し、静脈内投与後の定常状態の分布容積は 138L であった<sup>27)</sup>。

### (6) その他

該当資料なし

## 3. 母集団（ポピュレーション）解析

### (1) 解析方法<sup>27)</sup>

0 次及び 1 次の逐次吸収過程と中心コンパートメントからの 1 次消失過程を有する 2 コンパートメントモデル

注) 本邦の承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

<効能又は効果>がん化学療法後に増悪した HER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

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

(2) パラメータ変動要因<sup>28)</sup>

Beamion LUNG-1 試験の患者 396 例から得られたデータにおける母集団 PK 解析での最終 PK モデルにおける母集団薬物動態解析によると、年齢（30 - 88 歳）、性別、体重（33.6 - 122kg）人種（白人、アジア人、黒人／アフリカ系アメリカ人）、軽度の腎機能障害（推算糸球体濾過量（eGFR）60mL/min 以上及び 90mL/min 未満）あるいは軽度の肝機能障害（NCI-ODWG 基準：AST が施設基準値上限を超えるかつ総ビリルビン値が施設基準値上限以下、又は総ビリルビン値が施設基準値上限の 1.0 倍超 1.5 倍以下）による臨床的に問題となるような本剤の薬物動態への影響はなかった<sup>27)</sup>。

年齢、アジア人種が有意な共変量として特定されたものの CL/F に対する非アジア人の共変量効果は 9%と小さく、体重が最大の共変量効果であった。実測値を比較したときに日本人と外国人の曝露に大きな違いではなく、臨床的に問題となるようなゾングルチニブの PK の差異はないと考えられる。また、体重によるゾングルチニブの曝露量（AUC<sub>0-24,ss</sub>）の推定値は、体重 70kg の患者と比べて、体重 50kg の患者では 29%高く、体重 90kg の患者では 17%低かったが、曝露 - 反応関係に基づくとゾングルチニブの曝露量に対する体重の影響は、臨床評価項目に対して軽微な影響しかないと考えられる。したがって、体重による用量調整の必要はない。

4. 吸 収<sup>29)</sup>

（外国人データ）

健康成人（7 例）に本剤 60mg 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、約 76.2%（90%信頼区間：70.2, 82.7）であった。

## 5. 分 布

## (1) 血液－脳関門通過性

「VII-5. (5) その他の組織への移行性」の項参照

## (2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

## (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

## (4) 髄液への移行性

該当資料なし

注) 本邦の承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

<効能又は効果>がん化学療法後に増悪した HER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

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

## VII. 薬物動態に関する項目

### (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考> (*in vivo*, ラット)<sup>30)</sup>

雄のラットに [<sup>14</sup>C]ゾンゲルチニブを 10mg/kg の用量で単回経口投与したときの [<sup>14</sup>C]ゾンゲルチニブ由来放射能の組織分布を定量的全身オートラジオグラフィーにより検討した。

身体質量を構成する主要な組織への放射能の分布は低い又は中程度であり、放射能の AUC に対する組織中 AUC 比は筋肉で 0.19, 白色脂肪で 0.18, 褐色脂肪で 0.63, 肺で 0.62, 皮膚で 0.85 であった。中枢神経系組織における放射能濃度は非常に低かったが、投与後 24 時間まで定量可能であった。中枢神経系組織における放射能濃度は血液中濃度の 2.2%以下であった。眼球全体及び眼内のメラニン含有組織への放射能の分布は高く、放射能の組織中/血漿中 AUC 比は眼球全体で 4.5, 眼内のメラニン含有組織で 26 であった。放射能の消失半減期は、眼球全体では 660 時間、眼内のメラニン含有組織では 740 時間であった。また、皮膚の有色部分での放射能の消失半減期は 180 時間であった。一方、血液中での放射能の消失半減期は 79 時間であった。有色組織での消失半減期は血液と比べて長かったことから、ゾンゲルチニブ及びその代謝物のメラニンへの高い親和性が示唆された。

### 血球移行性<sup>31)</sup>

(*in vitro*)

ヒトの新鮮血に [<sup>14</sup>C]ゾンゲルチニブを添加したときの [<sup>14</sup>C]ゾンゲルチニブ由来放射能の血球／血漿分配率は 0.700 であった。

### (6) 血漿蛋白結合率<sup>32)</sup>

ゾンゲルチニブのヒト血漿蛋白結合率は 99%超であり、主にアルブミンに結合した (*in vitro*)。

ゾンゲルチニブの血液／血漿中濃度比は 0.7 であった (*in vitro*)。

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路<sup>33)</sup>

(外国人データ)

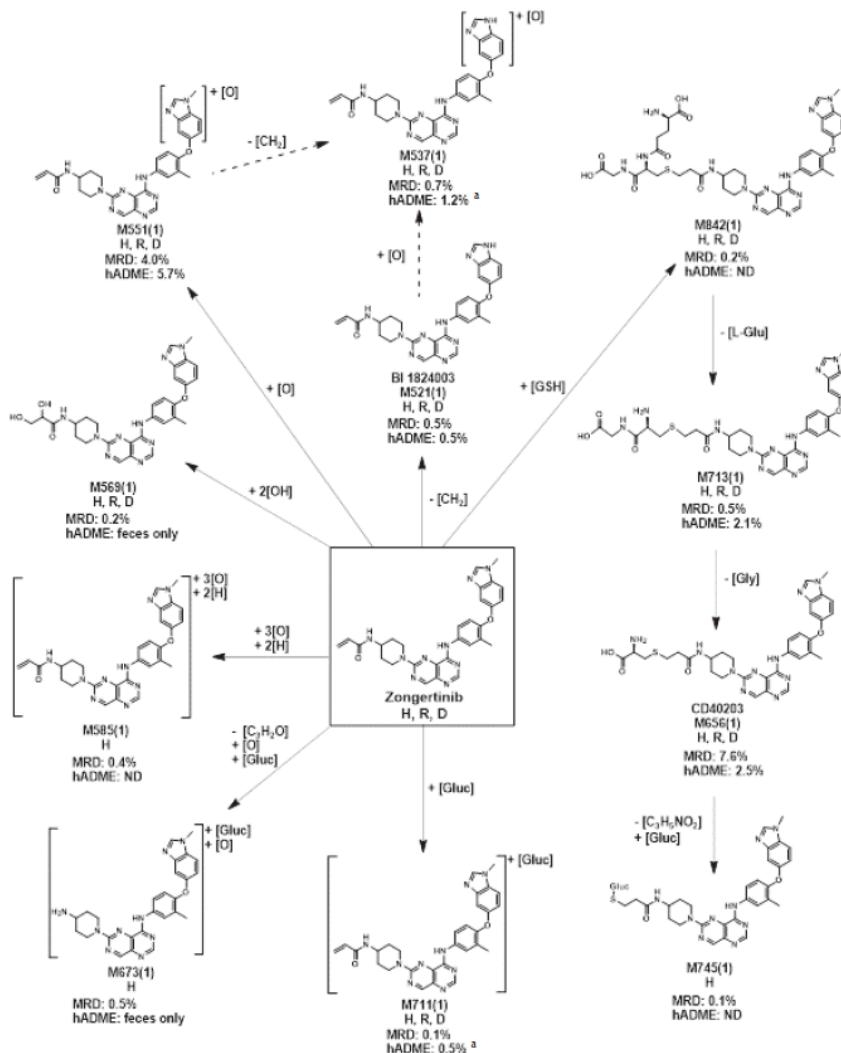
ゾンゲルチニブは酸化（主に CYP3A4/5, *in vitro* 肝代謝に対する寄与率 48%～62%）、グルクロン酸抱合（主にウリジンニリン酸グルクロン酸転移酵素 [UGT] 1A4, 同 13%～25%）及びグルタチオン抱合（同 13%～26%）によって代謝される。健康成人（8 例）に [<sup>14</sup>C]ゾンゲルチニブ 60 mg を単回経口投与したとき、血漿中に未変化体及び 6 種類の代謝物が検出され、血漿中総放射能量 (AUC<sub>0-168h</sub>) の 75%が未変化体であった。

注) 本邦の承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

<効能又は効果>がん化学療法後に増悪した HER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

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

図4 ゾンゲルチニブの推定代謝経路



H : ヒト, R : ラット, D : イヌ, Cys : システイン, Gluc : グルクロロン酸, Gly : グリシン, GSH : グルタチオン, L-Glu : L-グルタミン酸, MRD : 反復漸増投与, hADME : <sup>14</sup>C 標識ヒト ADME 試験, ND : 検出せず

## (2) 代謝に関する酵素 (CYP 等) の分子種, 寄与率<sup>17)</sup>

### 1) 代謝酵素の同定

遺伝子組換えヒト CYP 分子種及びヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* での検討により, ゾンゲルチニブの代謝にはCYP1A1, CYP3A4 及びCYP3A5が関与するが, 固有クリアランス値はCYP1A1よりも CYP3A4 及び CYP3A5 で非常に高かったことから, ゾンゲルチニブの代謝に関与する CYP 分子種は主に CYP3A4 及び CYP3A5 であることが示された。遺伝子組み換えヒト UGT 分子種及びヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* での検討により, ゾンゲルチニブのグルクロロン酸抱合代謝には主に UGT1A4 が関与し, UGT1A1, UGT1A3 及び UGT2B17 もわずかに関与することが示された。

## VII. 薬物動態に関する項目

### 2) CYP 及び UGT 阻害

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* での検討において、ゾンゲルチニブは CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 及び CYP3A を阻害し, IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 1.90, 3.02, 1.95, 9.64 及び 36.1 μmol/L であった。また、ゾンゲルチニブは CYP3A に対する時間依存的阻害作用を示した。ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* での検討において、ゾンゲルチニブは UGT1A4, UGT2B7 及び UGT2B17 を阻害し, IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 1.1, 19 及び 0.71 μmol/L であった。

### 3) CYP 誘導

サンドイッチ培養ヒト初代肝細胞中で、CYP2C8 及び CYP3A4 のメッセンジャー RNA (mRNA) 発現量はゾンゲルチニブの濃度依存的にそれぞれ 2.7 及び 3.9 倍増加し、ゾンゲルチニブによる CYP2C8 及び CYP3A4 の誘導作用が示された。

#### (3) 初回通過効果の有無及びその割合<sup>34)</sup>

初回通過時の肝抽出率は 10% と算出された。

#### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

## 7. 排泄

(日本人を含む外国人データ)

単回静脈内投与したときのゾンゲルチニブの（総）血漿クリアランスは 106mL/min であった。ゾンゲルチニブの腎クリアランスは 0.25mL/min であった。母集団薬物動態解析から、有効半減期は 11.7 時間と見積もられた<sup>27)</sup>。

健康成人男性（8 例）に [<sup>14</sup>C]ゾンゲルチニブ 60mg を単回経口投与したとき、投与後 11 日までに投与量の 94% が排泄され、糞便中には 93%（未変化体として 31%）、尿中には 1.3%（未変化体として 0.2%）が排泄された<sup>29)</sup>。

## 8. トランスポーターに関する情報<sup>35), 36)</sup>

ヒト結腸癌由来細胞株（Caco-2）単層膜におけるゾンゲルチニブの efflux ratio は 2.16 であり、P-gp 阻害剤又は BCRP 阻害剤の存在下で 1.68～1.76 に低下したことから、ゾンゲルチニブは P-gp 及び BCRP の弱い基質であることが示された。OATP1B1 又は OATP1B3 を発現させたヒト胎児腎（HEK 293）細胞におけるゾンゲルチニブの取り込み比は 2 未満であり、ゾンゲルチニブは OATP1B1 又は OATP1B3 の基質ではなかった。

Caco-2 細胞又はトランスポーター発現 HEK293 細胞を用いた *in vitro* での検討において、ゾンゲルチニブは P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, MATE1 及び MATE2-K を阻害し、IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 0.14, 0.080, 0.18, 0.094, 0.74 及び 0.60 μmol/L であった。

注) 本邦の承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

<効能又は効果>がん化学療法後に増悪した HER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

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

## 9. 透析等による除去率

該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

### 1) 腎機能障害患者<sup>27)</sup>

母集団薬物動態解析を用いて、腎機能<sup>注1)</sup>が正常（187例）、軽度（120例）及び中等度（23例）の腎機能障害患者にゾンゲルチニブ 120mg を1日1回反復経口投与したときの曝露量を推定した結果、①C<sub>max</sub> 及び②AUC<sub>0-24h</sub> の幾何平均値は、それぞれ①2730, 2690 及び 2600 nmol/L、並びに②30800, 31700 及び 31200 nmol·h/L と推定された（表5）。

注 1) eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) が①90以上、②60以上90未満及び③30以上60未満の場合、それぞれ①正常、②軽度及び③中等度とされた。

表5 PopPK 解析による、腎機能別のゾンゲルチニブの各曝露のパラメータ（定常状態）の  
幾何平均及び幾何変動係数（Beamion LUNG-1 試験）

	Normal N=187	Mild renal impairment N=120	Moderate renal impairment N=23	Unknown N=56
eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	≥90	60 to 90	30 to 60 <sup>a</sup>	—
Weight (kg)	61.0 (22.2)	66.5 (23.6)	67.5 (23.7)	73.4 (22.7)
AUC <sub>0-24,ss</sub> (nmol*h/L)	30800 (38.0)	31700 (36.9)	31200 (32.5)	28900 (32.6)
C <sub>max,ss</sub> (nmol*h/L)	2730 (40.6)	2690 (40.7)	2600 (36.4)	2520 (38.8)
C <sub>trough,ss</sub> (nmol*h/L)	484 (52.7)	538 (46.9)	541 (40.2)	480 (41.1)

a 1479-0001 試験での eGFR に関する選択基準は 50 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>以上であった。

注) 本邦の承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

<効能又は効果>がん化学療法後に増悪した HER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

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

## VII. 薬物動態に関する項目

### 2) 肝機能障害患者<sup>27)</sup>

母集団薬物動態解析を用いて、肝機能<sup>注2)</sup>が正常（288例）及び軽度（90例）の肝機能障害患者にゾンゲルチニブ120mgを1日1回反復経口投与したときの曝露量を推定した結果、①C<sub>max</sub>及び②AUC<sub>0-24h</sub>の幾何平均値は、それぞれ①2700及び2630 nmol/L、並びに②31000及び30500 nmol·h/Lと推定された（表6）。

注2) NCI-ODWG (National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group) 基準による分類

表6 PopPK解析より算出した、肝機能別のゾンゲルチニブの各曝露のパラメータ（定常状態）の幾何平均及び幾何変動係数

	Normal N=288	Mild hepatic impairment N=90	Moderate hepatic impairment N=7	Severe hepatic impairment N=1
NCI-ODWG criteria	Total bilirubin ≤ upper limit of normal (ULN) and AST ≤ ULN	Total bilirubin ≤ ULN and AST > ULN or Total bilirubin > 1.0 to 1.5 x ULN and any AST	Total bilirubin > 1.5 to 3.0 x ULN and any AST	Total bilirubin > 3.0x ULN and any AST
Weight (kg)	64.9 (23.4)	64.2 (24.1)	61.4 (25.4)	110 (NA)
AUC <sub>0-24,ss</sub> (nmol*h/L)	31000 (35.9)	30500 (37.0)	32500 (50.4)	12600 (NA)
C <sub>max,ss</sub> (nmol*h/L)	2700 (39.0)	2630 (41.5)	2970 (50.3)	929 (NA)
C <sub>trough,ss</sub> (nmol*h/L)	504 (48.7)	505 (48.0)	499 (60.2)	206 (NA)

注) 本邦の承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

<効能又は効果>がん化学療法後に増悪したHER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

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

## 11. その他

曝露 - 応答解析<sup>37)</sup>

### (1) 有効性

OR, DOR 及び PFS を評価のため 171 例の癌患者<sup>a)</sup> から得られたデータと、6 週目及び 12 週目の早期腫瘍縮小並びに非 CNS 病変の最大腫瘍縮小率の評価のため 222 例の NSCLC 患者<sup>b)</sup> から得られたデータを対象として解析を行った。

曝露量と OR の関係では、ゾンゲルチニブの曝露量が高いほど、奏効例の割合が高かった。四分位別に解析したところ、最低曝露量群（ORR : 46%）では増加関係が顕著であったものの、他の群における増加は緩やかであった（ORR : 75～87%）。曝露 - OR 関係のロジスティック回帰分析に基づくと、120mg 及び 240mgQD における曝露の中央値での推定奏効率はそれぞれ 65% (90%PI : 35%, 85%) 及び 87% (90%PI : 68%, 95%) であった。

コホート 1 では、120 mg QD 及び 240 mg QD での曝露量の範囲を通じて、臨床的に意味のある曝露-DOR 又は曝露-PFS 関係は認められなかった。解析時点では治療期間が十分でないためコホート 5 の DOR/PFS は評価不能であった。6 週目及び 12 週目の早期腫瘍縮小及び最大腫瘍縮小に関する視覚的な解析では、血漿中曝露量とこれらの評価項目との間に正の相関が認められ、120 mg QD 及び 240 mg QD での曝露量レベル付近ではプラトードに達し始めた。

ゾンゲルチニブの曝露量が減少すると有効性の結果に影響を及ぼし得る。高体重（110 kg 以上）又は中程度の CYP3A4 誘導剤を併用している患者では、ゾンゲルチニブの曝露量が最大 30% 減少すると予測された。臨床的に意味のある曝露 DOR は認められなかつたため、曝露量が 30% 減少しても DOR に対する重要な影響はないと考えられる。ORR については、120 mg QD での曝露量（中央値）での ORR 推定値は 65% (90%信頼区間 : 55%, 73%) であるのに対し、曝露量が 30% 減少すると ORR 推定値は 47% (90%信頼区間 : 33%, 65%) となった。また、曝露量が 30% 減少したときの ORR の結果は、評価した曝露量範囲の下端付近の結果であるため、慎重に解釈する必要がある。これらの結果を総合すると、ゾンゲルチニブの曝露量を減少させる共変量（高体重又は中程度の CYP3A4 誘導剤の併用）は、ゾンゲルチニブの有効性に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと結論付けられた。

a) Beamion LUNG-1 試験の第Ib 相コホート 1 及びコホート 5 (120 mg QD 又は 240 mg QD)

b) Beamion LUNG-1 試験の第Ia 相 (15～150 mg BID 及び 60～360 mg QD) 及び第Ib 相コホート 1 及びコホート 5 (120 mg QD 又は 240 mg QD)

注) 本邦の承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

<効能又は効果>がん化学療法後に増悪した HER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

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

## (2) 安全性

Beamion LUNG-1 試験に参加した 441 例の患者のデータを解析した結果、曝露量が高いほど、下痢（すべてのグレード及びグレード 2 以上）、発疹（すべてのグレード及びグレード 2 以上）、すべての有害事象（グレード 2 以上）及び用量減量又は投与中断に至った有害事象発現までの期間が短く、発現リスクが高かった。下痢（すべてのグレード）の発現期間については、わずかな曝露依存性が認められた。用量制限毒性、発疹（すべてのグレード及びグレード 2 以上）及び特に注目すべき有害事象については、主に 240mgQD 以上での曝露量群において、発現までの期間が短く、発現割合が高かった。その他の安全性事象には明らかな曝露量依存性は認められなかった。曝露 - 安全性関係に対する内因性要因及び外因性要因の影響を評価したところ、コホート 5 の患者（N=39）は、Beamion LUNG-1 のその他の患者（N=402）と比べて、解析データセットの生存期間の中央値の時点における本剤投与期間中の用量減量又は投与中断に至る有害事象発現のリスクが 13%低いと推定された。また、肝転移のある患者は、肝転移のない患者と比べて、すべての有害事象（グレード 3 以上）の発現リスクが平均 7.4%高く（絶対変化）、PS が 1 の患者は、0 の患者と比べて、すべての有害事象（グレード 3 以上）の発現リスクが 9.3%高いと推定された。全体として、これらの共変量効果は、臨床的に意味があるとはみなされなかつた。

本剤の曝露量を増加させる要因は、主に安全性の結果に影響を及ぼすと考えられるため、これらの共変量効果について以下に考察する。低体重（50kg 未満）の患者又は強力な CYP3A4 阻害剤の併用を要する患者については本剤の曝露量が最大 30%及び 40%増加すると推定された。25 週以内に下痢（グレード 2 以上）を発現する確率は、120mg QD での曝露量（中央値）が 40%増加すると、10%（90%信頼区間：7.0%，13%）から 13%（90%信頼区間：10%，15%）に増加すると推定された。25 週目までに用量減量又は投与中断に至る有害事象を発現する確率は、120mgQD での曝露量（中央値）が 40%増加すると、27%（90%信頼区間：22%，31%）から 30%（90%信頼区間：26%，34%）に増加すると推定された。全体として、本剤の曝露を増加させる共変量（低体重又は強力な CYP3A4 阻害剤の併用）は、本剤の安全性に、臨床的に問題となる影響を及ぼさないと結論付けられた。以上より、120mgQD 投与での曝露は、軽度又は中等度の安全性事象に関して、240mgQD 投与よりも良好な忍容性プロファイルを示すと考えられる。Beamion LUNG-1 試験での頻度は限られていたが、発疹や下痢などグレードの高い（グレード 3 以上）安全性事象については、120mgQD と 240mgQD で安全性プロファイルは同様であった。

注) 本邦の承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

<効能又は効果>がん化学療法後に増悪した HER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

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

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

#### 1. 警告

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

(解説)

既承認のEGFR TKIでは、治療初期は入院又はそれに準ずる管理の下で副作用の発現の観察が行われている。本剤の投与に際しても、適正使用並びに安全確保の観点から緊急時に必要なあらゆる対応が可能な医療施設において、EGFR TKIを含むがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで投与を行う必要がある。また、患者あるいはその家族等に本剤の有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得たうえで投与を行う必要があるため設定した。

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、過敏症を起こす可能性があることから、一般的な注意として設定している。本剤の投与に際しては問診等を行い、本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある場合には、本剤を投与しないこと。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

## 5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意
  - 8.1 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.2 参照]
  - 8.2 血球減少があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.3 参照]
  - 8.3 間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部画像検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。また、患者に対して、初期症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう説明すること。[11.1.4 参照]
  - 8.4 左室駆出率（LVEF）低下があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は適宜心機能検査（心エコー等）を行い、患者の状態（LVEF の変動を含む）を十分に観察すること。[9.1.1 参照]

（解説）

- 8.1 臨床試験で得られた結果から、肝機能検査を定期的に行うよう注意喚起する目的で、CCDSに基づき本項を設定した。
- 8.2 臨床試験で得られた結果から、血液検査を定期的に行うよう注意喚起する目的で、CCDSに基づき本項を設定した。
- 8.3 本剤の国内外臨床試験において投与後に間質性肺疾患が認められている。しかしながら、間質性肺疾患様事象の発症予測因子が明らかではないこと、及び発現時期について一貫した傾向が認められていない。間質性肺疾患様事象を早期発見するためには、適切な検査の実施や十分な観察を行うことが必要であることから設定した。
- 8.4 本剤の国内外臨床試験において投与後に左室駆出率（LVEF）低下が認められている。左室駆出率（LVEF）低下を早期発見するためには、適切な検査の実施や十分な観察を行うことが必要であることから設定した。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### （1）合併症・既往歴等のある患者

- 9.1. 合併症・既往歴等のある患者
  - 9.1.1 左室駆出率（LVEF）が低下している患者  
LVEF 低下を悪化させるおそれがある。[8.4 参照]

（解説）

本剤の国内外臨床試験において投与後に左室駆出率（LVEF）低下が認められている。左室駆出率（LVEF）低下を早期発見するためには、適切な検査の実施や十分な観察を行うことが必要であることから設定した。

### （2）腎機能障害患者

設定されていない

## (3) 肝機能障害患者

## 9.3 肝機能障害患者

## 9.3.1 中等度以上の肝機能障害を有する患者

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

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

(解説)

本剤は主に肝臓で代謝されることから、中等度以上の肝機能障害を有する患者に本剤を投与した場合血中濃度が上昇する可能性があること、又、中等度以上の肝機能障害を有する患者を対象とした臨床試験は実施していないことから、本剤の投与について注意喚起を行った。

## (4) 生殖能を有する者

## 9.4 生殖能を有する者

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

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

(解説)

本剤がヒトの受胎能に及ぼす影響に関するデータはないが、ゾンゲルチニブのラット 13 週間反復投与毒性試験において、子宮の萎縮、並びに子宮頸部及び膿の過形成／過角化が認められたことから、生殖可能な女性の受胎能を損なう可能性があるとしてこれらの項を設定した。

生殖能を有する者に対し、本剤投与中及び最終投与後 10 日間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明することについては、FDA (Oncology Pharmaceuticals: Reproductive Toxicity Testing and Labeling Recommendations Guidance for Industry) 及び厚生労働省（「医薬品の投与に関する避妊の必要性等に関するガイダンスについて」）の両ガイダンスに基づき、ゾンゲルチニブの半減期(45.2 時間)から、安全性を考慮した保守的な半減期を採用して算出し、10 日と設定した。本剤を静脈内投与した際の血漿クリアランスは 106mL/min (6.36L/h) であり、クリアランスが低いことが示された。また、[<sup>14</sup>C]ゾンゲルチニブを健康成人に投与した際の半減期は 42.7 時間で、本剤 60mg を経口投与時の半減期は 45.2 時間であった。以上のことから、避妊期間については本剤投与中止後 10 日のウォッシュアウト期間の確保が適切であるとした。なお、ICH S9 ガイドラインに従い、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験は実施していない。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (5) 妊婦

#### 9.5 妊婦

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

(解説)

「VIII. 6. (4) 生殖能を有する者」の項参照

### (6) 授乳婦

#### 9.6 授乳婦

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

(解説)

「VIII. 6. (4) 生殖能を有する者」の項参照

### (7) 小児等

#### 9.7 小児等

小児等を対象とした本剤の有効性及び安全性は確立していない。

(解説)

小児等を対象とした臨床試験は実施していないことから記載した。

### (8) 高齢者

設定されていない

## 7. 相互作用

### 10. 相互作用

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

### (1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

## (2) 併用注意とその理由

## 10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

(解説)

本剤の薬物相互作用試験の結果に基づき、併用する薬剤により本剤の血中濃度が低下する可能性があることから設定した〔「VII.1. (4) 2) 併用薬の影響」の項参照〕。また、本剤との併用により本剤の血中濃度が低下する、あるいは併用する薬剤の曝露に影響を及ぼす可能性があるものを記載した。なお、「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」に従い、臨床での併用の可能性などを考慮した上で注意が必要と考えられる代表的な併用薬剤の一般的な名称を「薬剤名等」の欄にそれぞれ記載した。

## 8. 副作用

## 11. 副作用

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

(解説)

一般的な注意喚起として設定した。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (1) 重大な副作用と初期症状

#### 11.1 重大な副作用

##### 11.1.1 重度の下痢（3.0%）

##### 11.1.2 肝機能障害（35.2%）

[8.1 参照]

##### 11.1.3 血球減少

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

##### 11.1.4 間質性肺疾患（1.3%）

[8.3 参照]

（解説）

11.1.1 Beamion LUNG-1 試験コホート 1～5（データカットオフ日：2024 年 11 月 29 日）で本剤 120mg が投与された患者 236 例中、Grade3 以上の下痢が 7 例（3.0%）報告された（CTCAEver5.0）。本剤との因果関係が否定できない入院を要する重篤な下痢が複数例認められていること等を考慮すると、適切な注意喚起を行うことが必要と判断した。このため、重大な副作用として設定した。

11.1.2 Beamion LUNG-1 試験コホート 1～5（データカットオフ日：2024 年 11 月 29 日）で本剤 120mg が投与された患者 236 例中、83 例（35.2%）に肝機能障害（ALT 増加 43 例（18.2%）、AST 増加 43 例（18.2%）を含む）が報告された。これらの事象の一部では本剤の投与中止を要し、発現頻度も高かったことから、適切な注意喚起が重要であると判断した。このため、重大な副作用として設定した。

11.1.3 Beamion LUNG-1 試験コホート 1～5（データカットオフ日：2024 年 11 月 29 日）で本剤 120mg が投与された患者 236 例中、42 例（17.8%）に貧血、2 例（0.8%）に好中球減少症、2 例（0.8%）に血小板減少症が報告された。なお、発熱性好中球減少症は報告されなかつた。血球減少は重篤な感染症や出血を引き起こす可能性があることから、臨床的に重要な副作用であると判断した。このため、重大な副作用として設定した。

11.1.4 Beamion LUNG-1 試験コホート 1～5（データカットオフ日：2024 年 11 月 29 日）で本剤 120mg が投与された患者 236 例中、3 例（1.3%）報告された。間質性肺疾患は、早期に発見・対応しなければ致死的な転帰をたどる可能性がある重篤な副作用であることから、十分な注意喚起が必要と判断した。このため、重大な副作用として設定した。

## (2) その他の副作用

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

(解説)

企業が副作用と判断した事象並びに類薬に記載されている情報を参考に記載し、Beamion LUNG-1 試験 コホート 1～5（データカットオフ日：2024 年 11 月 29 日）で本剤 120mg が投与された患者 236 例において、それらの発現頻度を記載した。なお、各事象の発現頻度は、企業が副作用と判断した発現頻度である。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### ◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1) 国際共同第I相試験 : Beamion LUNG-1 試験 (1479-0001 試験) の第Ib相－用量拡大パート－コホート1-5 の 120mgQD 群の全体集団の併合データ (データカットオフ日 : 2024年11月29日)

安全性評価対象例数	236 例
副作用発現例数	210 例
副作用発現率	89.0%

全ての副作用（器官別大分類（SOC）及び基本語（PT））

副作用	発現件数（%）					
	全 Grade	Grade 3 以上	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
全ての副作用	210 (89.0)	38 (16.1)	104 (44.1)	68 (28.8)	36 (15.3)	2 (0.8)
<b>感染症および寄生虫症</b>						
爪園炎	18 (7.6)	1 (0.4)	12 (5.1)	5 (2.1)	1 (0.4)	0 (0.0)
毛包炎	3 (1.3)	0 (0.0)	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚感染	2 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路感染	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
膿疱性皮疹	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
無症候性細菌尿	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
COVID-19	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔ヘルペス	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
<b>血液およびリンパ系障害</b>						
貧血	24 (10.2)	4 (1.7)	12 (5.1)	8 (3.4)	4 (1.7)	0 (0.0)
リンパ球減少症	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
白血球減少症	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球減少症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
鉄欠乏性貧血	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
赤血球減少症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
<b>代謝および栄養障害</b>						
食欲減退	11 (4.7)	0 (0.0)	6 (2.5)	5 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
低カリウム血症	10 (4.2)	2 (0.8)	5 (2.1)	3 (1.3)	2 (0.8)	0 (0.0)
低アルブミン血症	7 (3.0)	0 (0.0)	5 (2.1)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
低マグネシウム血症	5 (2.1)	1 (0.4)	4 (1.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
高トリグリセリド血症	5 (2.1)	0 (0.0)	4 (1.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
低リン血症	4 (1.7)	0 (0.0)	3 (1.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
高コレステロール血症	3 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
低カルシウム血症	2 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
高脂血症	2 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
低ナトリウム血症	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血糖症	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低血糖症	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低蛋白血症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
高カルシウム血症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高尿酸血症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
<b>神経系障害</b>						
味覚異常	23 (9.7)	0 (0.0)	22 (9.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	3 (1.3)	0 (0.0)	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
味覚障害	3 (1.3)	0 (0.0)	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮動性めまい	3 (1.3)	0 (0.0)	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感覺鈍麻	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
錯感覚	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用	発現件数 (%)					
	全 Grade	Grade 3 以上	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
末梢性感覺ニューロパシー	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
多発ニューロパシー	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性ニューロパシー	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傾眠	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害						
ドライアイ	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼の障害	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
羞明	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼球乾燥症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼紅斑	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
涙液増加	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害						
洞性徐脈	6 (2.5)	0 (0.0)	6 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心嚢液貯留	2 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
僧帽弁閉鎖不全症	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上室性期外収縮	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不整脈	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
上室性頻脈	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
三尖弁閉鎖不全症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上室性不整脈	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心房細動	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
第一度房室ブロック	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
右脚ブロック	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心筋損傷	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動悸	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
洞性不整脈	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
洞性頻脈	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害						
高血圧	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
潮紅	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽	3 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻出血	3 (1.3)	0 (0.0)	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻の炎症	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
間質性肺疾患	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸水	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺臓炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻乾燥	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻漏	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
縦隔腫瘍	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道咳症候群	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喘鳴	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害						
下痢	113 (47.9)	4 (1.7)	95 (40.3)	14 (5.9)	4 (1.7)	0 (0.0)
悪心	31 (13.1)	1 (0.4)	27 (11.4)	3 (1.3)	1 (0.4)	0 (0.0)
口内炎	16 (6.8)	0 (0.0)	12 (5.1)	4 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	11 (4.7)	1 (0.4)	8 (3.4)	2 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)
消化不良	7 (3.0)	0 (0.0)	4 (1.7)	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

### VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用	発現件数 (%)					
	全 Grade	Grade 3 以上	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
口腔内潰瘍形成	5 (2.1)	0 (0.0)	3 (1.3)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患	5 (2.1)	0 (0.0)	5 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹痛	4 (1.7)	0 (0.0)	3 (1.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内乾燥	4 (1.7)	0 (0.0)	4 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アフタ性潰瘍	3 (1.3)	0 (0.0)	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃炎	2 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
上腹部痛	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼓腸	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃拡張	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
おくび	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
下部消化管出血	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部膨満	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
空気嚥下	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯周病	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肛門の炎症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口角口唇炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉出血	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇腫脹	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔腫脹	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔内痛	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
舌腫脹	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害						
薬物性肝障害	4 (1.7)	4 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.7)	0 (0.0)
高トランスマニナーゼ血症	2 (0.8)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)
薬物性肝障害の疑い	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
肝不全	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
高ビリルビン血症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆囊炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝腫瘍	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害						
発疹	39 (16.5)	0 (0.0)	32 (13.6)	7 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	33 (14.0)	0 (0.0)	28 (11.9)	5 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚乾燥	29 (12.3)	0 (0.0)	29 (12.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪の障害	12 (5.1)	0 (0.0)	12 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ざ瘡様皮膚炎	7 (3.0)	0 (0.0)	6 (2.5)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
脱毛症	7 (3.0)	0 (0.0)	7 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
斑状丘疹状皮疹	6 (2.5)	0 (0.0)	5 (2.1)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪破損	4 (1.7)	0 (0.0)	4 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚炎	3 (1.3)	0 (0.0)	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪毒性	3 (1.3)	0 (0.0)	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚亀裂	3 (1.3)	0 (0.0)	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅斑性皮疹	2 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪甲剥離症	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蕁麻疹	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用	発現件数 (%)					
	全 Grade	Grade 3 以上	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
皮膚剥脱	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
中毒性皮疹	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿疹	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅色症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ざ瘡	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
異汗性湿疹	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脂肪織炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚浮腫	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臍紅斑	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害						
筋痙攣	7 (3.0)	0 (0.0)	7 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
背部痛	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節痛	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢痛	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害						
アルブミン尿	2 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性腎臓病	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血尿	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害						
外陰部の炎症	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
乳房痛	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳房腫脹	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳頭痛	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労	12 (5.1)	0 (0.0)	10 (4.2)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
無力症	11 (4.7)	0 (0.0)	10 (4.2)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	6 (2.5)	0 (0.0)	4 (1.7)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
粘膜の炎症	4 (1.7)	0 (0.0)	4 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性浮腫	4 (1.7)	0 (0.0)	4 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
倦怠感	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
冷感	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮腫	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸部不快感	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
疲労	12 (5.1)	0 (0.0)	10 (4.2)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査						
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	39 (16.5)	13 (5.5)	22 (9.3)	4 (1.7)	11 (4.7)	2 (0.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	39 (16.5)	8 (3.4)	25 (10.6)	6 (2.5)	8 (3.4)	0 (0.0)
白血球数減少	17 (7.2)	0 (0.0)	10 (4.2)	7 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	16 (6.8)	0 (0.0)	16 (6.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	15 (6.4)	0 (0.0)	9 (3.8)	6 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
駆出率減少	14 (5.9)	5 (2.1)	3 (1.3)	6 (2.5)	5 (2.1)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	14 (5.9)	3 (1.3)	9 (3.8)	2 (0.8)	3 (1.3)	0 (0.0)
好中球数減少	14 (5.9)	1 (0.4)	6 (2.5)	7 (3.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	11 (4.7)	1 (0.4)	9 (3.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)

### VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用	発現件数 (%)					
	全 Grade	Grade 3 以上	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
血中クレアチニンホスホキナーゼ増加	10 (4.2)	0 (0.0)	9 (3.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板数減少	9 (3.8)	0 (0.0)	6 (2.5)	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
リバーゼ増加	9 (3.8)	0 (0.0)	6 (2.5)	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
アミラーゼ増加	8 (3.4)	0 (0.0)	4 (1.7)	4 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球数減少	7 (3.0)	2 (0.8)	2 (0.8)	3 (1.3)	2 (0.8)	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	7 (3.0)	0 (0.0)	7 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆汁酸増加	6 (2.5)	0 (0.0)	6 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
抱合ビリルビン増加	5 (2.1)	0 (0.0)	4 (1.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重減少	3 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
心電図 QT 延長	2 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中尿素增加	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重増加	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸通過時間延長	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸通過時間短縮	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中赤血球陽性	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
C-反応性蛋白增加	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心電図 PR 延長	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球数増加	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
m-AST 増加	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿円柱陽性	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中白血球陽性	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA ver. 27.1

2) 国際共同第I相試験 : Beamion LUNG-1 試験 (1479-0001 試験) の第Ib相－用量拡大パート－コホート1-5の120mgQD群の日本人集団の併合データ（データカットオフ日：2024年11月29日）

安全性評価対象例数	23例
副作用発現例数	19例
副作用発現率	82.6%

全ての副作用（器官別大分類（SOC）及び基本語（PT））

副作用	発現件数 (%)					
	全 Grade	Grade 3 以上	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
全ての副作用	19 (82.6)	2 (8.6)	10 (43.4)	7 (30.4)	2 (8.6)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症						
爪園炎	2 (8.6)	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害						
食欲減退	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害						
味覚異常	2 (8.6)	0 (0.0)	2 (8.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
間質性肺疾患	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	2 (8.6)	0 (0.0)	2 (8.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害						
下痢	12 (52.1)	0 (0.0)	10 (43.4)	2 (8.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内炎	7 (30.4)	0 (0.0)	6 (26.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
口角口唇炎	1 (4.3)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	1 (4.3)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害						
皮膚乾燥	1 (4.3)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	2 (8.6)	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
斑状丘疹状皮疹	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労	1 (4.3)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査						
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	5 (21.7)	2 (8.6)	3 (13.0)	0 (0.0)	2 (8.6)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (21.7)	2 (8.6)	3 (13.0)	0 (0.0)	2 (8.6)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	2 (8.6)	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板数減少	1 (4.3)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (4.3)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球数減少	1 (4.3)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)
白血球数減少	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

3) 国際共同第 I 相試験 : Beamion LUNG-1 試験 (1479-0001 試験) の第 I b 相一用量拡大パート－コホート 1 の 120mgQD 群の全体集団のデータ（データカットオフ日：2024 年 11 月 29 日）

安全性評価対象例数	75 例
副作用発現例数	73 例
副作用発現率	97.3%

主な副作用（発現頻度 10%以上）

副作用	発現件数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全副作用	73 (97.3)	13 (17.3)
下痢	41 (54.7)	1 (1.3)
AST 増加	18 (24.0)	4 (5.3)
発疹	17 (22.7)	0 (0.0)
ALT 増加	16 (21.3)	6 (8.0)
悪心	11 (14.7)	0 (0.0)
貧血	9 (12.0)	0 (0.0)
白血球数減少	10 (13.3)	0 (0.0)
好中球数減少	9 (12.0)	1 (1.3)
皮膚乾燥	11 (14.7)	0 (0.0)
そう痒症	10 (13.3)	0 (0.0)
爪の障害	8 (10.7)	0 (0.0)

MedDRA ver. 27.1

4) 国際共同第 I 相試験 : Beamion LUNG-1 試験 (1479-0001 試験) の第 I b 相一用量拡大パート－コホート 1 の 120mgQD 群の日本人集団のデータ（データカットオフ日：2024 年 8 月 29 日）

安全性評価対象例数	9 例
副作用発現例数	8 例
副作用発現率	88.9%

## 全ての副作用

副作用	発現件数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全副作用	8 (88.9)	1 (11.1)
下痢	5 (55.6)	0 (0.0)
ALT 増加	3 (33.3)	1 (11.1)
AST 増加	3 (33.3)	1 (11.1)
口内炎	3 (33.3)	0 (0.0)
リンパ球数減少	1 (11.1)	1 (11.1)
発熱	1 (11.1)	0 (0.0)
発疹	1 (11.1)	0 (0.0)
皮膚乾燥	1 (11.1)	0 (0.0)
血小板数減少	1 (11.1)	0 (0.0)
血中 ALP 増加	1 (11.1)	0 (0.0)
疲労	1 (11.1)	0 (0.0)
GGT 増加	1 (11.1)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	1 (11.1)	0 (0.0)
斑状丘疹状皮疹	1 (11.1)	0 (0.0)
白血球数減少	1 (11.1)	0 (0.0)

MedDRA ver. 27.1

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 5) 国際共同第 I 相試験 : Beamion LUNG-1 試験 (1479-0001 試験) の第 I b 相一用量拡大パート－コホート 3 の 120mgQD 群の全体集団のデータ（データカットオフ日：2024 年 11 月 29 日）

安全性評価対象例数	26 例
副作用発現例数	20 例
副作用発現率	76.9%

#### 主な副作用（発現頻度 10%以上）

副作用	発現件数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	20 (76.9)	7 (26.9)
下痢	10 (38.5)	1 (3.8)
貧血	3 (11.5)	1 (3.8)
そう痒症	5 (19.2)	0 (0.0)
低カリウム血症	3 (11.5)	0 (0.0)
ALT 増加	3 (11.5)	2 (7.7)
血中クレアチニン増加	3 (11.5)	0 (0.0)

MedDRA ver. 27.1

### 6) 国際共同第 I 相試験 : Beamion LUNG-1 試験 (1479-0001 試験) の第 I b 相一用量拡大パート－コホート 5 の 120mgQD 群の全体集団のデータ（データカットオフ日：2024 年 11 月 29 日）

安全性評価対象例数	31 例
副作用発現例数	24 例
副作用発現率	77.4%

#### 主な副作用（発現頻度 10%以上）

副作用	発現件数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	24 (77.4)	1 (3.2)
下痢	10 (32.3)	0 (0.0)
悪心	4 (12.9)	1 (3.2)
AST 増加	4 (12.9)	0 (0.0)
発疹	6 (19.4)	0 (0.0)
駆出率減少	4 (12.9)	0 (0.0)

MedDRA ver. 27.1

7) 国際共同第I相試験 : Beamion LUNG-1 試験 (1479-0001 試験) の第Ia相－用量漸増パート－NSCLC set の QD 群の全体集団のデータ（データカットオフ日：2024年11月29日）

安全性評価対象例数	42 例
副作用発現例数	38 例
副作用発現率	90.5%

主な副作用（発現頻度 10%以上）

副作用	発現件数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	38 (90.5)	9 (21.4)
下痢	23 (54.8)	1 (2.4)
発疹	10 (23.8)	1 (2.4)
ALT 増加	7 (16.7)	3 (7.1)
AST 増加	6 (14.3)	2 (4.8)
悪心	6 (14.3)	1 (2.4)
爪園炎	8 (19.0)	0 (0.0)
血中クレアチニンホスホキナーゼ増加	5 (11.9)	0 (0.0)
食欲減退	5 (11.9)	1 (2.4)
そう痒症	6 (14.3)	0 (0.0)

MedDRA ver. 27.1

### VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8) 国際共同第 I 相試験 : Beamion LUNG-1 試験 (1479-0001 試験) の第 I b 相一用量拡大パート－コホート 1-5 並びに 1479-0009 試験の 120mgQD 群の全体集団の併合データ（データカットオフ日：2024 年 11 月 29 日）

安全性評価対象例数	277 例
副作用発現例数	229 例
副作用発現率	82.7%

全ての副作用（器官別大分類（SOC）及び基本語（PT））

副作用	発現件数（%）					
	全 Grade	Grade 3 以上	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
全ての副作用	229 (82.7)	39 (14.1)	117 (42.2)	73 (26.4)	37 (13.4)	2 (0.7)
<b>感染症および寄生虫症</b>						
爪園炎	19 (6.9)	1 (0.4)	12 (4.3)	6 (2.2)	1 (0.4)	0 (0.0)
毛包炎	3 (1.1)	0 (0.0)	3 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膿疱性皮疹	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚感染	2 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
カンジダ感染	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
無症候性細菌尿	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
COVID-19	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔ヘルペス	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎盂腎炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
尿路感染	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
<b>血液およびリンパ系障害</b>						
貧血	24 (8.7)	4 (1.4)	12 (4.3)	8 (2.9)	4 (1.4)	0 (0.0)
好中球減少症	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球減少症	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球減少症	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
赤血球減少症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鉄欠乏性貧血	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ節痛	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
<b>代謝および栄養障害</b>						
食欲減退	12 (4.3)	0 (0.0)	7 (2.5)	5 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
低カリウム血症	10 (3.6)	2 (0.7)	5 (1.8)	3 (1.1)	2 (0.7)	0 (0.0)
低アルブミン血症	7 (2.5)	0 (0.0)	5 (1.8)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
高トリグリセリド血症	5 (1.8)	0 (0.0)	4 (1.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
低マグネシウム血症	5 (1.8)	1 (0.4)	4 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
低リン血症	4 (1.4)	0 (0.0)	3 (1.1)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
高コレステロール血症	3 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血糖症	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低カルシウム血症	2 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
低ナトリウム血症	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高脂血症	2 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
低血糖症	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高カルシウム血症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高尿酸血症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低蛋白血症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
<b>精神障害</b>						
不安	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
うつ病	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用	発現件数 (%)					
	全 Grade	Grade 3 以上	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
<b>神経系障害</b>						
味覚異常	24 (8.7)	0 (0.0)	23 (8.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	3 (1.1)	0 (0.0)	3 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮動性めまい	3 (1.1)	0 (0.0)	3 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
味覚障害	3 (1.1)	0 (0.0)	3 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性感覺ニューロパシー	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感覺鈍麻	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
錯感覚	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傾眠	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性ニューロパシー	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
多発ニューロパシー	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
<b>眼障害</b>						
ドライアイ	3 (1.1)	0 (0.0)	3 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼紅斑	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼の障害	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
流涙増加	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
羞明	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼球乾燥症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
<b>心臓障害</b>						
洞性徐脈	6 (2.2)	0 (0.0)	6 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
僧帽弁閉鎖不全症	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心嚢液貯留	2 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
上室性期外収縮	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
三尖弁閉鎖不全症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
第一度房室ブロック	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不整脈	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
上室性不整脈	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心房細動	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
右脚ブロック	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心筋損傷	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動悸	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
洞性不整脈	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
洞性頻脈	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上室性頻脈	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
<b>血管障害</b>						
高血圧	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
潮紅	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>						
鼻出血	3 (1.1)	0 (0.0)	3 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咳嗽	3 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻の炎症	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻漏	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻乾燥	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
間質性肺疾患	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸水	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺臓炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿性咳嗽	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
縦隔腫瘍	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

### VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用	発現件数 (%)					
	全 Grade	Grade 3 以上	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
上気道咳症候群	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喘鳴	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害						
下痢	123 (44.4)	4 (1.4)	105 (37.9)	14 (5.1)	4 (1.4)	0 (0.0)
悪心	33 (11.9)	1 (0.4)	29 (10.5)	3 (1.1)	1 (0.4)	0 (0.0)
口内炎	16 (5.8)	0 (0.0)	12 (4.3)	4 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	11 (4.0)	1 (0.4)	8 (2.9)	2 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)
消化不良	7 (2.5)	0 (0.0)	4 (1.4)	3 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔内潰瘍形成	5 (1.8)	0 (0.0)	3 (1.1)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患	5 (1.8)	0 (0.0)	5 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹痛	5 (1.8)	0 (0.0)	4 (1.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内乾燥	4 (1.4)	0 (0.0)	4 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アフタ性潰瘍	3 (1.1)	0 (0.0)	3 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上腹部痛	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼓腸	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃炎	2 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃拡張	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔内痛	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部膨満	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口角口唇炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
空気嚥下	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肛門の炎症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
おくび	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉出血	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇腫脹	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下部消化管出血	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔腫脹	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯周病	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
舌腫脹	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害						
薬物性肝障害	4 (1.4)	4 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.4)	0 (0.0)
高トランスマニナーゼ血症	2 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)
肝不全	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
肝炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆囊炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝腫瘤	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高ビリルビン血症	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
薬物性肝障害の疑い	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害						
発疹	42 (15.2)	0 (0.0)	34 (12.3)	8 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	34 (12.3)	0 (0.0)	29 (10.5)	5 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚乾燥	33 (11.9)	0 (0.0)	33 (11.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪の障害	14 (5.1)	0 (0.0)	14 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
斑状丘疹状皮疹	7 (2.5)	0 (0.0)	6 (2.2)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
ざ瘡様皮膚炎	7 (2.5)	0 (0.0)	6 (2.2)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
脱毛症	7 (2.5)	0 (0.0)	7 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用	発現件数 (%)					
	全 Grade	Grade 3 以上	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
爪破損	4 (1.4)	0 (0.0)	4 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚炎	3 (1.1)	0 (0.0)	3 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪毒性	3 (1.1)	0 (0.0)	3 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚亀裂	3 (1.1)	0 (0.0)	3 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪甲剥離症	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅斑性皮疹	2 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿疹	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
手掌・足底発赤知覚不全 症候群	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蕁麻疹	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
ざ瘡	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
異汗性湿疹	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅色症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
多汗症	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脂肪織炎	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚剥脱	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚浮腫	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中毒性皮疹	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
臍紅斑	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害						
筋痙攣	7 (2.5)	0 (0.0)	7 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節痛	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
背部痛	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢痛	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害						
アルブミン尿	2 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性腎臓病	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血尿	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害						
乳房痛	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳房腫脹	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳頭痛	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外陰腔の炎症	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労	15 (5.4)	0 (0.0)	12 (4.3)	3 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
無力症	11 (4.0)	0 (0.0)	10 (3.6)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	6 (2.2)	0 (0.0)	4 (1.4)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
粘膜の炎症	5 (1.8)	0 (0.0)	5 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性浮腫	4 (1.4)	0 (0.0)	4 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
倦怠感	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
浮腫	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸部不快感	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸痛	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
冷感	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査						
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	41 (14.8)	8 (2.9)	27 (9.7)	6 (2.2)	8 (2.9)	0 (0.0)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	40 (14.4)	13 (4.7)	23 (8.3)	4 (1.4)	11 (4.0)	2 (0.7)

### VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用	発現件数 (%)					
	全 Grade	Grade 3 以上	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
白血球数減少	19 (6.9)	0 (0.0)	11 (4.0)	8 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	16 (5.8)	0 (0.0)	9 (3.2)	7 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	16 (5.8)	0 (0.0)	16 (5.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球数減少	14 (5.1)	1 (0.4)	6 (2.2)	7 (2.5)	1 (0.4)	0 (0.0)
駆出率減少	14 (5.1)	5 (1.8)	3 (1.1)	6 (2.2)	5 (1.8)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	14 (5.1)	3 (1.1)	9 (3.2)	2 (0.7)	3 (1.1)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	11 (4.0)	1 (0.4)	9 (3.2)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)
血中クレアチニンホスホキナーゼ増加	11 (4.0)	0 (0.0)	10 (3.6)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板数減少	11 (4.0)	0 (0.0)	8 (2.9)	3 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
リバーゼ増加	9 (3.2)	0 (0.0)	6 (2.2)	3 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
アミラーゼ増加	8 (2.9)	0 (0.0)	4 (1.4)	4 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球数減少	7 (2.5)	2 (0.7)	2 (0.7)	3 (1.1)	2 (0.7)	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	7 (2.5)	0 (0.0)	7 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆汁酸増加	6 (2.2)	0 (0.0)	6 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
抱合ビリルビン増加	5 (1.8)	0 (0.0)	4 (1.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
心電図 QT 延長	3 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重減少	3 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中尿素增加	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸通過時間延長	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
C-反応性蛋白增加	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心電図 PR 延長	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸通過時間短縮	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球数増加	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
m-AST 増加	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中赤血球陽性	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿円柱陽性	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重増加	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中白血球陽性	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA ver. 27.1

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

設定されていない

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤交付時の注意

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

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

(解説)

湿気を避ける目的で、薬剤交付時及び患者が使用の都度注意すべき事項として設定した。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」参照

#### (2) 安全性薬理試験<sup>38)</sup>

結果一覧

試験項目	動物種／細胞	投与方法	投与量／濃度	結果
中枢神経系に及ぼす影響	Irwin 変法：ラット (雄 6 例／群) 夜間自発運動量測定： ラット (雄 7 例／群)	単回経口投与	0, 1, 3, 10mg/kg	ゾンゲルチニブ投与による影響はみられなかつた。
	Irwin 変法：ラット (雄 6 例／群)	単回経口投与	0, 30, 90, 270mg/kg	ゾンゲルチニブ投与による影響はみられなかつた。
心血管系に及ぼす影響	hERG 試験： HEK293 細胞	<i>In vitro</i>	0.3, 1, 3, 10μmol/L	hERG チャンネル電流阻害に対するゾンゲルチニブの IC <sub>50</sub> 値は 11.41 μmol/L であった。
	ラット (雄 7 又は 8 例／群)	単回経口投与	0, 1, 3, 10 mg/kg	ゾンゲルチニブ 10mg/kg の投与により、拡張期動脈血圧の統計学的に有意ではあるが軽微な減少が認められた。
	イヌ (雌雄 2 例／群)	単回経口投与	0, 3, 10, 30g/kg	ゾンゲルチニブ投与による影響はみられなかつた。
	イヌ (雌雄 4 例／群)	単回経口投与	0, 5, 10, 20mg/kg	ゾンゲルチニブ投与による影響はみられなかつた。
	イヌ (雌雄 5 又は 6 例／群)	反復経口投与 (4 週間)	10, 20, 50 mg/kg/日	ゾンゲルチニブ 50 mg/kg/日の投与により、心拍数の減少及びRR間隔の延長がみられた。
呼吸器系に及ぼす影響	イヌ (雌雄 5 又は 6 例／群)	反復経口投与 (13 週間)	0, 1.5, 3, 6mg/kg/日	ゾンゲルチニブ投与による影響はみられなかつた。
	ラット (雄 7 又は 8 例／群)	単回経口投与	0, 1, 3, 10 mg/kg	ゾンゲルチニブ投与による影響はみられなかつた。
腎・泌尿器及び肝臓系に及ぼす影響	ラット (雄 8 例／群)	単回経口投与	0, 30, 90, 270mg/kg	ゾンゲルチニブ投与による影響はみられなかつた。
	胃腸管系に及ぼす影響	ラット (雄 8 例／群)	単回経口投与	0, 3, 10, 30mg/kg

## (3) その他の薬理試験

(参考情報)

副次的薬理試験<sup>39)</sup>

44種類の受容体、トランスポーター、イオンチャネル及びに対するゾンゲルチニブの阻害作用を、放射性標識リガンド結合試験及び酵素活性試験により評価した。その結果、κオピオイド受容体、5-HT<sub>3</sub>受容体、グルココルチコイド受容体、ナトリウムチャネル(site 2)及びホスホジエステラーゼ4D2において、ゾンゲルチニブ 10μmol/Lにより50%以上の阻害作用を示した(下表)。

表 ゾンゲルチニブの受容体リガンド結合と酵素に対する阻害活性

Assay	% Inhibition at 10 μmol/L	
	Binding Assay	Enzymatic Assay
kappa (h) (KOP) (agonist radioligand)	52.9%	—
5-HT <sub>3</sub> (h) (antagonist radioligand)	88.9%	—
GR (h) (agonist radioligand)	53.0%	—
Na <sup>+</sup> channel (site 2) (antagonist radioligand)	61.3%	—
PDE4D2 (h) (enzymatic assay)	—	79.1%

-: not evaluated, h: human

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験

ゾンゲルチニブの単回投与毒性試験は実施しなかったが、ラットを用いた小核・コメットアッセイ併合試験及びイスを用いた反復投与毒性試験における初回投与時の結果に基づき、ゾンゲルチニブの経口投与における急性毒性を評価したところ、ラット及びイスのいずれにおいても最高用量（それぞれ 2000 及び 1000mg/kg/日）までゾンゲルチニブに起因する死亡は認められず、忍容性は良好であった。

### (2) 反復投与毒性試験<sup>40)</sup>

動物種 (性別、動物数)	投与方法 投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	特記すべき所見
ラット (雄 5 例/群)	経口投与 2 週間	0, 40, 130, 420	420	いずれの用量においても死亡例はみられなかった。 130mg/kg/日：総ビリルビン及びコレステロールの増加、トリグリセリド及び AST の減少 420mg/kg/日：被毛の黄色化、体重増加量減少、摂餌量減少、網状赤血球数減少、総ビリルビン及びコレステロールの増加、トリグリセリド及び AST の減少、並びに肝臓及び脾臓の絶対重量減少
ラット (雌雄各 10 例/群)	経口投与 4 週間 (4 週間の回復期間：0, 270mg/kg/日群 雌雄各 5 例)	0, 30, 90, 270	90	いずれの用量においても死亡例はみられなかった。 30mg/kg/日以上：被毛の黄色化、体重増加量減少、摂餌量減少、クレアチニンホスホキナーゼ減少 90mg/kg/日以上：白血球数及び好中球数の増加 <sup>1</sup> 、並びに AST 減少 270mg/kg/日：網状赤血球数増加、プロトロンビン時間延長 <sup>1</sup> 、グルコース増加、並びに副腎の重量増加、束状帶及び網状帯のびまん性空胞化、単細胞壊死及びびまん性肥大 <u>回復期間終了後</u> 30mg/kg/日以上：被毛の黄色化 270mg/kg/日：副腎の重量増加
ラット (雌雄各 12 例/群)	経口投与 13 週間 (4 週間の回復期間：0, 90mg/kg/日群 雌雄各 10 例)	0, 10, 30, 90	30	いずれの用量においても死亡例はみられなかった。 30 mg/kg/日以上：体重増加量減少、摂餌量減少、精巣の間質細胞空胞化 <sup>1</sup> 、乳腺及び前立腺の腺房萎縮 <sup>1</sup> 、舌下腺の前房分泌減少 <sup>1</sup> 、並びに各種臓器のマクロファージ内金褐色色素 90 mg/kg/日：子宮の重量減少及びびまん性萎縮、並びに子宮頸部及び膣の過形成/過角化 <u>回復期間終了後</u> 90mg/kg/日：体重増加量減少、摂餌量減少、子宮の重量減少、精巣の間質細胞空胞化及び各種臓器のマクロファージ内金褐色色素 <sup>2</sup>

動物種 (性別、動物数)	投与方法 投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	特記すべき所見
イヌ (用量漸増： 雌雄各1例/群) (固定用量： 雌雄各1～2例/ 群)	経口投与 2週間 (用量漸増：1 ～6日間 [回復 期間有り又は 無し] 後，固定 用量)	用量漸増： 10, 30, 60, 200, 600, 1000 固定用量： 60, 100	NA	いずれの用量においても死亡例はみられなかつた。 30mg/kg/日以上(用量漸増)及び60mg/kg/日 以上(固定用量)：糞便性状の異常，口腔 内変化(小胞及び/又はびらん/潰瘍)， 100mg/kg/日(固定用量)：コレステロール経 路の誘導 600mg/kg/日以上(用量漸増)及び60mg/kg/ 日以上(固定用量)：一過性の震え/振戦， 自発運動低下，体重減少，摂餌量減少，軟 口蓋粘膜のびらん/潰瘍，好中球数増加， 血漿タンパク濃度増加及び軟口蓋粘膜の 混合細胞浸潤を部分的に伴うびらん/潰瘍
イヌ (雌雄各3例/群)	経口投与 4週間 (4週間の 回復期間：0, 50mg/kg/日群 雌雄各2例)	0, 10, 20, 50	10	いずれの用量においても死亡例はみられなかつた。 10mg/kg/日以上：糞便性状の異常，口腔粘膜 のびらん/潰瘍 <sup>1</sup> 20mg/kg/日以上：体重減少，摂餌量減少，白 血球数，好中球数，血小板数増加及び，フィ ブリノゲンの増加，アルブミン，総タンパ ク及びアルブミン/グロブリン比の減少， 並びに副腎のびまん性副腎皮質球状帶過 形成 50mg/kg/日：自発運動量減少，振戦，歯肉の 蒼白化，被毛の黄色化，小腸及び大腸のび まん性杯細胞過形成 <sup>3</sup> ，空腸の黄色化液状 内容物，血中カリウム減少，尿比重減少， 心拍数減少 <u>回復期間終了後</u> 50 mg/kg/日：被毛の黄色化
イヌ (雌雄各1～2例/ 群)	経口投与 28日間	1, 5, 10	NA	5mg/kg/日以上：口腔内変化(小胞及び/又は びらん/潰瘍)，体重減少，摂餌量減少， 好中球增加，白血球增加(雌)，軟口蓋粘 膜の潰瘍，小腸及び/又は大腸のびまん性 杯細胞過形成
イヌ (雌雄 各3例/群)	経口投与 13週間 (4週間の 回復期間：0, 6mg/kg/日群 雌雄各2例)	0, 1.5, 3, 6	6	いずれの用量においても死亡例はみられなかつた。 6mg/kg/日：頬粘膜，歯肉及び口唇の発赤 <sup>4</sup> <u>回復期間終了後</u> 所見なし

NA : not applicable

1 軽度であり毒性学的意義は低いと判断された。

2 マクロファージの機能低下を示唆するリポフスチン顆粒と考えられた。

3 関連する病理組織学的变化を伴わず，回復性が認められ，毒性学的意義は低いと判断された。なお，糞便  
性状の異常との関連について，低用量群での発現状況を踏まえ，主たる要因ではないと考えられた。

4 回復性が認められ，毒性学的意義は低いと判断された。

## IX. 非臨床試験に関する項目

### (3) 遺伝毒性試験<sup>41)</sup>

ゾンゲルチニブの遺伝毒性を、細菌を用いる復帰突然変異試験 (Ames 試験) 及びラットを用いた小核・コメットアッセイ併合試験で評価した結果、ゾンゲルチニブは、Ames 試験、*in vivo* コメット（肝臓及び十二指腸）試験及び *in vivo* 末梢血小核試験において陰性であった。したがって、ゾンゲルチニブに遺伝毒性は認められなかった。

### (4) がん原性試験

該当資料なし

### (5) 生殖発生毒性試験<sup>42)</sup>

妊娠ラット及びウサギを用いたゾンゲルチニブの胚・胎児発生に関する試験を実施した。

ラットでは、ヒトにゾンゲルチニブの 120mg を 1 日 1 回投与したときの血漿中非結合形ゾンゲルチニブの AUC<sub>0-24</sub> の約 4.4 倍に相当する用量で、胚・胎児致死が認められた。しかし、ヒトにゾンゲルチニブの 120mg を 1 日 1 回投与したときの血漿中非結合形ゾンゲルチニブの AUC<sub>0-24</sub> の約 2.8 倍に相当する用量まで、母体毒性及び形態異常誘発性はみられず、胎児体重減少、骨化遅延及び尿路系の発育遅延が認められたのみであった。なお、ラットでは、血漿中におけるゾンゲルチニブの非結合形分率がヒトの約 6 分の 1 (ラット : 0.074%，ヒト : 0.46%) であったことから、曝露量比は非結合形分率で補正して算出した。ウサギでは、ゾンゲルチニブのすべての用量で軽度かつ用量依存的な母体毒性 (摂餌量減少及び体重減少) がみられたが、ヒトに 120mg を 1 日 1 回投与したときの AUC<sub>0-24</sub> の約 1.1 倍に相当する用量で、胚・胎児毒性は認められなかった。

以上のことから、ゾンゲルチニブを妊婦に投与した場合、胚・胎児への影響が生じる可能性がある。

### (6) 局所刺激性試験<sup>43)</sup>

ウサギにゾンゲルチニブを単回静脈内、動脈内、静脈周囲、皮下又は筋肉内投与した結果、ゾンゲルチニブの局所刺激性を示唆する所見は認められなかった。

### (7) その他の特殊毒性

#### 1) 免疫otoxicity<sup>44)</sup>

雌雄ラットにゾンゲルチニブを 0, 30, 90 及び 270mg/kg/日の用量で経口投与し、免疫otoxicity 検査 (血液、脾臓及び胸腺のリンパ球サブ集団フェノタイプ、並びに脾臓の NK 細胞活性の測定を含む) を実施した。血液、脾臓及び胸腺細胞集団に軽度から中等度の変化がみられ、変化は 270 mg/kg/日群で顕著であったが、回復期間終了後には部分的又は完全な回復が認められたことから、毒性ではないと判断した。

#### 2) リンパ系組織の組織形態学検査<sup>45)</sup>

ラット及びイヌでそれぞれ 270mg/kg/日及び 6mg/kg/日の用量まで、リンパ細網系の一貫した変化は認められなかった。

3) 光毒性試験<sup>46)</sup>

ゾンゲルチニブの光毒性を、3T3 ニュートラルレッド取込み光毒性試験により *in vitro* で評価した。本実験条件下で許容される 37.5μg/mL までの濃度で評価したところ、ゾンゲルチニブの光毒性は示唆されなかった。

4) 溶血性試験<sup>47)</sup>

本剤の溶血、赤血球凝集及び血漿沈殿への影響を *in vitro* で評価した。エタノール及び 0.9% 塩化ナトリウム溶液（1 : 15 の比率）中では 5.00μg/mL の濃度まで、PBS 10mM 中 3% (w/v) HP-β-CD 中では 30μg/mL の濃度まで、溶血、赤血球凝集及び血漿沈殿は認められなかった。

5) 代謝物の安全性評価<sup>48)</sup>

ゾンゲルチニブのヒト代謝物はいずれも、血漿中曝露量が薬物関連物質の総曝露量の 10%未満であったことから、非臨床試験による特徴づけが必要となる主要代謝物は存在しなかった。ヒト検体中に微量に検出された代謝物である CD 40413 (M553) 及び CD 40203 (M656) 並びに理論上、代謝物として生成し得る CD 40204 は、Ames 試験で不溶の濃度まで評価したところ、いずれの試験も陰性であった。

## X. 管理的事項に関する項目

### X. 管理的事項に関する項目

#### 1. 規制区分

製 剤 : ヘルネクシオス錠 60mg 効薬, 処方箋医薬品

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

有効成分 : ゾンゲルチニブ 効薬

#### 2. 有効期間

有効期間 : 30 カ月

#### 3. 包装状態での貯法

室温保存

#### 4. 取扱い上の注意

設定されていない

#### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド : 有り

くすりのしおり : 有り

その他の患者向け資材 :

ヘルネクシオス®を服用する患者さんとご家族の方へ (RMP のリスク最小化活動のために作成された資材)

「I. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照。

#### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬 : 先発品, 一物二名称の製品はない

同 効 薬 : トラスツズマブ デルクステカン (遺伝子組換え), ソトラシブ, ロルラチニブ, ペム プロリズマブ (遺伝子組換え), ニボルマブ (遺伝子組換え)

#### 7. 国際誕生年月日

2025 年 8 月 8 日 (米国)

#### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号, 薬価基準収載年月日, 販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ヘルネクシオス錠 60mg	2025 年 9 月 19 日	30700AMX00225000	2025 年 11 月 12 日	2025 年 11 月 12 日

#### 9. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

#### 10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

**11. 再審査期間**

10年：2025年9月19日～2035年9月18日（希少疾病用医薬品）

**12. 投薬期間制限に関する情報**

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

**13. 各種コード**

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理シ ステム用コード
ヘルネクシオス錠 60mg	4291096F1020	4291096F1020	129957101	622995701

**14. 保険給付上の注意**

該当しない

## XI. 文 献

### 1. 引用文献

- 1) Kato Y, et al. Lung Cancer. 2024;197: 107992. (PMID : 39423763) [0005007492]
- 2) 社内資料:海外第I相臨床試験(1479-0006 試験)(2025年9月19日承認、CTD2.7.6.2)[0005007511]
- 3) 社内資料:海外第I相臨床試験(1479-0004 試験)(2025年9月19日承認、CTD2.7.6.2)[0005007510]
- 4) 社内資料:QC間隔に対する影響(2025年9月19日承認、CTD 2.7.2.3) [0005007495]
- 5) 社内資料:海外第I相臨床試験(1479-0014 試験)(2025年9月19日承認、CTD2.7.6.2)[0005007552]
- 6) 社内資料:海外第I相臨床試験(1479-0015 試験)(2025年9月19日承認、CTD2.7.6.2)[0005007553]
- 7) 社内資料:国際共同第I相試験(Beamion LUNG-1)(2025年9月19日承認、CTD 2.7.6.3)[0005007515]
- 8) Heymach JV, et al.: N Engl J Med 2025; 392 (23) : 2321-2333. (PMID : 40293180) [0005007307]
- 9) 社内資料:非臨床薬効薬理試験(*in vitro*、キナーゼ阻害作用)(2025年9月19日承認、CTD 2.6.2.2)[0005007524]
- 10) 社内資料:非臨床薬効薬理試験(*in vitro*、がん細胞株における増殖阻害作用)(2025年9月19日承認、CTD 2.6.2.2)[0005007523]
- 11) 社内資料:非臨床薬効薬理試験(*in vitro*、薬理学的バイオマーカーの変化)(2025年9月19日承認、CTD 2.6.2.2)[0005007525]
- 12) 社内資料:非臨床薬効薬理試験(*in vivo*、CDX モデルマウスにおけるPDバイオマーカーの変化)(2025年9月19日承認、CTD 2.6.2.2)[0005007526]
- 13) 社内資料:非臨床薬効薬理試験(*in vivo*、CDX モデルマウスにおける腫瘍増殖抑制作用)(2025年9月19日承認、CTD 2.6.2.2)[0005007527]
- 14) 社内資料:非臨床薬効薬理試験(*in vivo*、PDX モデルマウスにおける腫瘍増殖抑制作用)(2025年9月19日承認、CTD 2.6.2.2)[0005007528]
- 15) 社内資料:食事の影響試験(2025年9月19日承認、CTD 2.7.1.2) [0005007517]
- 16) 社内資料:イトラコナゾールとの薬物相互作用試験(2025年9月19日承認、CTD 2.7.2.3)[0005007496]
- 17) 社内資料:カルバマゼピンとの薬物相互作用試験(2025年9月19日承認、CTD 2.7.2.3)[0005007498]
- 18) 社内資料:ラベプラゾールとの薬物相互作用試験(2025年9月19日承認、CTD 2.7.2.1)[0005007505]
- 19) 社内資料:CYP基質とのカクテル薬物相互作用(2025年9月19日承認、CTD 2.7.2.2)[0005007554]
- 20) 社内資料:トランスポーター基質とのカクテル薬物相互作用(2025年9月19日承認、CTD 2.7.2.2)[0005007555]
- 21) Vermeer LMM, et al. Drug Metab Dispos. 2016 ; 44(3):453-9. (PMID : 26668209) [0005007493]
- 22) 社内資料:エファビレンツとの薬物相互作用試験(2025年9月19日承認、CTD 2.7.2.1)[0005007497]
- 23) 社内資料:リファンピシンとの薬物相互作用試験(2025年9月19日承認、CTD 2.7.2.1)[0005007506]
- 24) 社内資料:吸収速度定数(2025年9月19日承認、CTD 2.7.2.5) [0005007512]
- 25) 社内資料:クリアランス(2025年9月19日承認、CTD 2.7.2.5) [0005007500]
- 26) 社内資料:クリアランス(2025年9月19日承認、CTD 2.7.2.2) [0005007499]
- 27) 社内資料:母集団薬物動態解析(2025年9月19日承認、CTD 2.7.2.3) [0005007536]
- 28) 社内資料:内因性要因の影響(2025年9月19日承認、CTD 2.7.2.3) [0005007520]
- 29) 社内資料:ヒトADME試験(2025年9月19日承認、CTD 2.7.2.3) [0005007503]
- 30) 社内資料:非臨床薬物動態試験(定量的全身オートラジオグラフィー、2025年9月19日承認、CTD 2.6.4.4) [0005007534]
- 31) 社内資料:非臨床薬物動態試験(*in vitro* 血球移行性) 2025年9月19日承認、CTD 2.6.4.4)[0005007529]
- 32) 社内資料:非臨床薬物動態試験(*in vitro* 血漿タンパク結合)(2025年9月19日承認、CTD 2.6.4.4)[0005007530]
- 33) 社内資料:ヒトADME試験における代謝物同定(2025年9月19日承認、CTD 2.6.4.5)[0005007504]
- 34) 社内資料:初回通過効果(2025年9月19日承認、CTD 2.7.1.3) [0005007516]
- 35) 社内資料:非臨床薬物動態試験(*in vitro* 薬物代謝酵素誘導及び阻害)(2025年9月19日承認、CTD 2.6.4.5) [0005007531]
- 36) 社内資料:非臨床薬物動態試験(薬物トランスポーターによる輸送)(2025年9月19日承認、CTD 2.6.4.7) [0005007532]

- 37) 社内資料：曝露 - 応答解析（2025年9月19日承認、CTD 2.7.2.3）[0005007521]
- 38) 社内資料：安全性薬理試験（2025年9月19日承認、CTD 2.6.2.4）[0005007508]
- 39) 社内資料：副次的薬理試験（2025年9月19日承認、CTD 2.6.2.3）[0005007533]
- 40) 社内資料：反復投与毒性試験（2025年9月19日承認、CTD 2.6.6.3）[0005007522]
- 41) 社内資料：遺伝毒性試験（2025年9月19日承認、CTD 2.6.6.4）[0005007509]
- 42) 社内資料：生殖発生試験（2025年9月19日承認、CTD 2.6.6.6）[0005007518]
- 43) 社内資料：局所刺激性試験（2025年9月19日承認、CTD 2.6.6.7）[0005007519]
- 44) 社内資料：免疫毒性試験（2025年9月19日承認、CTD 2.4.4.7、CTD 2.6.6.8）[0005007537]
- 45) 社内資料：リンパ細網系毒性試験（2025年9月19日承認、CTD 2.6.6.8）[0005007507]
- 46) 社内資料：光毒性試験（2025年9月19日承認、CTD 2.6.6.8）[0005007513]
- 47) 社内資料：溶血性試験（2025年9月19日承認、CTD 2.6.6.8）[0005007556]
- 48) 社内資料：変異原性試験（2025年9月19日承認、CTD 2.6.6.8）[0005007535]

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

米国では2025年8月に承認され、発売されている。2025年11月現在、世界3カ国で承認されている。

なお、本邦における承認された効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

#### 4. 効能又は効果

がん化学療法後に増悪した HER2 (ERBB2) 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

#### 6. 用法及び用量

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

本剤の主な外国での承認状況は以下のとおりである。(2025年11月時点)

国名	米国
販売名	HERNEXEOS® (zongertinib tablets), for oral use
発売年	2025
剤形・規格	<p><b>3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS</b>            60 mg tablets: yellow, oval, biconvex, film-coated tablets, debossed with “L6” on one side and the Boehringer Ingelheim company symbol on the other side. Each tablet contains 60 mg of zongertinib.</p>
効能又は効果	<p><b>1 INDICATIONS AND USAGE</b>            HERNEXEOS is indicated for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) whose tumors have HER2 (ERBB2) tyrosine kinase domain activating mutations, as detected by an FDA-approved test, and who have received prior systemic therapy.            This indication is approved under accelerated approval based on objective response rate and duration of response. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial.</p>
用法及び用量	<p><b>2 DOSAGE AND ADMINISTRATION</b>  <b>2.1 Patient Selection</b>            Select patients for treatment of unresectable or metastatic NSCLC based on the presence of HER2 (ERBB2) tyrosine kinase domain activating mutations in tumor specimens. Information on FDA-approved tests for HER2 (ERBB2) tyrosine kinase domain activating mutations is available at: <a href="http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics">http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics</a>.</p> <p><b>2.2 Recommended Dosage and Administration</b>            The recommended dosage of HERNEXEOS is based on body weight:            • &lt; 90 kg: 120 mg            • ≥ 90 kg: 180 mg</p> <p>Take HERNEXEOS orally once daily with or without food until disease progression or unacceptable toxicity. Swallow HERNEXEOS tablets whole with water. Do not split, crush, or chew tablets.</p> <p><i>Missed Dose</i></p>

	If a dose is missed within 12 hours, take the dose. If a dose is missed by more than 12 hours, skip the missed dose and take the next scheduled dose. <i>Vomited Dose</i> If a dose is vomited, do not take an additional dose. Take the next dose at the regularly scheduled time.																													
	<b>2.3 Dosage Modifications for Adverse Reactions</b>																													
	The recommended dose reductions for adverse reactions are presented in Table 1.																													
	<b>Table 1 Recommended HERNEXEOS Dose Reductions for Adverse Reactions</b>																													
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Current HERNEXEOS Dose</th><th>First Reduction</th><th>Second Reduction</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>180 mg</td><td>120 mg</td><td>60 mg</td></tr> <tr> <td>120 mg</td><td>60 mg</td><td>Permanently discontinue</td></tr> <tr> <td colspan="2">Permanently discontinue HERNEXEOS in patients who are unable to tolerate 60 mg once daily.</td><td></td></tr> </tbody> </table>		Current HERNEXEOS Dose	First Reduction	Second Reduction	180 mg	120 mg	60 mg	120 mg	60 mg	Permanently discontinue	Permanently discontinue HERNEXEOS in patients who are unable to tolerate 60 mg once daily.																			
Current HERNEXEOS Dose	First Reduction	Second Reduction																												
180 mg	120 mg	60 mg																												
120 mg	60 mg	Permanently discontinue																												
Permanently discontinue HERNEXEOS in patients who are unable to tolerate 60 mg once daily.																														
	The recommended dosage modifications for adverse reactions are presented in Table 2.																													
	<b>Table 2 Recommended HERNEXEOS Dosage Modifications for Adverse Reactions</b>																													
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Adverse Reaction</th><th>Severity</th><th>Dosage Modification</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">Hepatotoxicity</td><td>Grade 3 or 4 ALT and/or AST without increased total bilirubin</td><td> <ul style="list-style-type: none"> <li>Interrupt HERNEXEOS until recovered to <math>\leq</math> Grade 1 or baseline.</li> <li>Resume HERNEXEOS at reduced dose level.</li> </ul> </td></tr> <tr> <td>Grade 3 total bilirubin</td><td> <ul style="list-style-type: none"> <li>Interrupt HERNEXEOS until recovered to <math>\leq</math> Grade 1 or baseline.</li> <li>Resume HERNEXEOS at reduced dose level.</li> </ul> </td></tr> <tr> <td>Grade 4 total bilirubin</td><td> <ul style="list-style-type: none"> <li>Permanently discontinue HERNEXEOS.</li> </ul> </td></tr> <tr> <td>ALT or AST <math>\geq</math> 3x ULN with total bilirubin <math>\geq</math> 2x ULN</td><td> <ul style="list-style-type: none"> <li>Permanently discontinue HERNEXEOS.</li> </ul> </td></tr> <tr> <td rowspan="3">Left Ventricular Dysfunction</td><td>LVEF 40 to 50% and decrease from baseline of 10 to 19%</td><td> <ul style="list-style-type: none"> <li>Interrupt HERNEXEOS until recovered to <math>\leq</math> Grade 1 or within 10% from baseline.</li> <li>If recovered to <math>\leq</math> Grade 1 in <math>\leq</math> 4 weeks, resume HERNEXEOS at the same dose level.</li> <li>If not recovered to <math>\leq</math> Grade 1 within 4 weeks, permanently discontinue HERNEXEOS.</li> </ul> </td></tr> <tr> <td>LVEF 20 to 39% or <math>\geq</math> 20% decrease from baseline</td><td> <ul style="list-style-type: none"> <li>Interrupt HERNEXEOS until recovered to <math>\leq</math> Grade 1 or within 10% from baseline.</li> <li>If recovered to <math>\leq</math> Grade 1 in <math>\leq</math> 4 weeks, resume HERNEXEOS at the reduced dose level.</li> <li>If not recovered to <math>\leq</math> Grade 1 within 4 weeks, permanently discontinue HERNEXEOS.</li> </ul> </td></tr> <tr> <td>Symptomatic Congestive Heart Failure</td><td> <ul style="list-style-type: none"> <li>Permanently discontinue HERNEXEOS.</li> </ul> </td></tr> <tr> <td rowspan="2">Interstitial Lung Disease/Pneumonitis</td><td>Grade 2</td><td> <ul style="list-style-type: none"> <li>Withhold HERNEXEOS until resolution.</li> <li>Resume HERNEXEOS at reduced dose level.</li> <li>Permanently discontinue HERNEXEOS for recurrent ILD/pneumonitis.</li> </ul> </td></tr> <tr> <td>Grade 3 or Grade 4</td><td> <ul style="list-style-type: none"> <li>Permanently discontinue HERNEXEOS.</li> </ul> </td></tr> <tr> <td rowspan="2">Diarrhea</td><td>Grade 2</td><td> <ul style="list-style-type: none"> <li>Maintain HERNEXEOS dose.</li> <li>Initiate anti-diarrheal treatment.</li> </ul> </td></tr> <tr> <td>Grade 2 lasting <math>\geq</math> 2 days despite anti-diarrheal treatment</td><td> <ul style="list-style-type: none"> <li>Interrupt HERNEXEOS until recovered to <math>\leq</math> Grade 1.</li> <li>Resume HERNEXEOS at reduced dose</li> </ul> </td></tr> </tbody> </table>		Adverse Reaction	Severity	Dosage Modification	Hepatotoxicity	Grade 3 or 4 ALT and/or AST without increased total bilirubin	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interrupt HERNEXEOS until recovered to <math>\leq</math> Grade 1 or baseline.</li> <li>Resume HERNEXEOS at reduced dose level.</li> </ul>	Grade 3 total bilirubin	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interrupt HERNEXEOS until recovered to <math>\leq</math> Grade 1 or baseline.</li> <li>Resume HERNEXEOS at reduced dose level.</li> </ul>	Grade 4 total bilirubin	<ul style="list-style-type: none"> <li>Permanently discontinue HERNEXEOS.</li> </ul>	ALT or AST $\geq$ 3x ULN with total bilirubin $\geq$ 2x ULN	<ul style="list-style-type: none"> <li>Permanently discontinue HERNEXEOS.</li> </ul>	Left Ventricular Dysfunction	LVEF 40 to 50% and decrease from baseline of 10 to 19%	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interrupt HERNEXEOS until recovered to <math>\leq</math> Grade 1 or within 10% from baseline.</li> <li>If recovered to <math>\leq</math> Grade 1 in <math>\leq</math> 4 weeks, resume HERNEXEOS at the same dose level.</li> <li>If not recovered to <math>\leq</math> Grade 1 within 4 weeks, permanently discontinue HERNEXEOS.</li> </ul>	LVEF 20 to 39% or $\geq$ 20% decrease from baseline	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interrupt HERNEXEOS until recovered to <math>\leq</math> Grade 1 or within 10% from baseline.</li> <li>If recovered to <math>\leq</math> Grade 1 in <math>\leq</math> 4 weeks, resume HERNEXEOS at the reduced dose level.</li> <li>If not recovered to <math>\leq</math> Grade 1 within 4 weeks, permanently discontinue HERNEXEOS.</li> </ul>	Symptomatic Congestive Heart Failure	<ul style="list-style-type: none"> <li>Permanently discontinue HERNEXEOS.</li> </ul>	Interstitial Lung Disease/Pneumonitis	Grade 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Withhold HERNEXEOS until resolution.</li> <li>Resume HERNEXEOS at reduced dose level.</li> <li>Permanently discontinue HERNEXEOS for recurrent ILD/pneumonitis.</li> </ul>	Grade 3 or Grade 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Permanently discontinue HERNEXEOS.</li> </ul>	Diarrhea	Grade 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Maintain HERNEXEOS dose.</li> <li>Initiate anti-diarrheal treatment.</li> </ul>	Grade 2 lasting $\geq$ 2 days despite anti-diarrheal treatment	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interrupt HERNEXEOS until recovered to <math>\leq</math> Grade 1.</li> <li>Resume HERNEXEOS at reduced dose</li> </ul>
Adverse Reaction	Severity	Dosage Modification																												
Hepatotoxicity	Grade 3 or 4 ALT and/or AST without increased total bilirubin	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interrupt HERNEXEOS until recovered to <math>\leq</math> Grade 1 or baseline.</li> <li>Resume HERNEXEOS at reduced dose level.</li> </ul>																												
	Grade 3 total bilirubin	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interrupt HERNEXEOS until recovered to <math>\leq</math> Grade 1 or baseline.</li> <li>Resume HERNEXEOS at reduced dose level.</li> </ul>																												
	Grade 4 total bilirubin	<ul style="list-style-type: none"> <li>Permanently discontinue HERNEXEOS.</li> </ul>																												
	ALT or AST $\geq$ 3x ULN with total bilirubin $\geq$ 2x ULN	<ul style="list-style-type: none"> <li>Permanently discontinue HERNEXEOS.</li> </ul>																												
Left Ventricular Dysfunction	LVEF 40 to 50% and decrease from baseline of 10 to 19%	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interrupt HERNEXEOS until recovered to <math>\leq</math> Grade 1 or within 10% from baseline.</li> <li>If recovered to <math>\leq</math> Grade 1 in <math>\leq</math> 4 weeks, resume HERNEXEOS at the same dose level.</li> <li>If not recovered to <math>\leq</math> Grade 1 within 4 weeks, permanently discontinue HERNEXEOS.</li> </ul>																												
	LVEF 20 to 39% or $\geq$ 20% decrease from baseline	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interrupt HERNEXEOS until recovered to <math>\leq</math> Grade 1 or within 10% from baseline.</li> <li>If recovered to <math>\leq</math> Grade 1 in <math>\leq</math> 4 weeks, resume HERNEXEOS at the reduced dose level.</li> <li>If not recovered to <math>\leq</math> Grade 1 within 4 weeks, permanently discontinue HERNEXEOS.</li> </ul>																												
	Symptomatic Congestive Heart Failure	<ul style="list-style-type: none"> <li>Permanently discontinue HERNEXEOS.</li> </ul>																												
Interstitial Lung Disease/Pneumonitis	Grade 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Withhold HERNEXEOS until resolution.</li> <li>Resume HERNEXEOS at reduced dose level.</li> <li>Permanently discontinue HERNEXEOS for recurrent ILD/pneumonitis.</li> </ul>																												
	Grade 3 or Grade 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Permanently discontinue HERNEXEOS.</li> </ul>																												
Diarrhea	Grade 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Maintain HERNEXEOS dose.</li> <li>Initiate anti-diarrheal treatment.</li> </ul>																												
	Grade 2 lasting $\geq$ 2 days despite anti-diarrheal treatment	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interrupt HERNEXEOS until recovered to <math>\leq</math> Grade 1.</li> <li>Resume HERNEXEOS at reduced dose</li> </ul>																												

		level.
	Grade 3 or Grade 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interrupt HERNEXEOS until recovered to <math>\leq</math> Grade 1.</li> <li>Resume HERNEXEOS at reduced dose level.</li> <li>Permanently discontinue HERNEXEOS if diarrhea does not resolve to <math>\leq</math> Grade 1 within 14 days, despite optimal supportive care (including anti-diarrheal treatment) and treatment interruption.</li> </ul>
Other Adverse Reactions	Grade 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interrupt HERNEXEOS until recovered to <math>\leq</math> Grade 1 or baseline.</li> <li>Resume HERNEXEOS at reduced dose level.</li> </ul>
	Grade 4	• Permanently discontinue HERNEXEOS.

ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate aminotransferase; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; ULN=upper limit of normal

**2.4 Dosage Modifications for Drug Interactions**

**Strong CYP3A Inducers**

Avoid concomitant use of strong CYP3A inducers with HERNEXEOS.

If concomitant use cannot be avoided, increase the HERNEXEOS dose based on body weight:

- $< 90$  kg: from 120 mg to 240 mg
- $\geq 90$  kg: from 180 mg to 360 mg

After discontinuing a CYP3A inducer, resume the HERNEXEOS dose (7 to 14 days after discontinuing the CYP3A inducer) that was taken prior to initiating the CYP3A inducer.

(2025年8月作成)

## 2. 海外における臨床支援情報

### (1) 妊婦に関する海外情報

日本の電子添文の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。国内の承認内容の範囲内で使用すること

#### 9.4 生殖能を有する者

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

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

#### 9.5 妊婦

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

#### 9.6 授乳婦

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

出典	記載内容
米国の添付文書 (2025年8月)	<p><b>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</b></p> <p><b>8.1 Pregnancy</b></p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>Based on findings from animal studies and its mechanism of action, HERNEXEOS can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no available data on the use of HERNEXEOS in pregnant women to inform a drug-associated risk. Oral administration of zongertinib to pregnant rats during the period of organogenesis caused structural abnormalities and alterations to growth at maternal exposures <math>\geq</math> 19 times the human exposure based on AUC at the recommended dose. Advise pregnant women and females of reproductive potential of the potential risk to a fetus.</p> <p>In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.</p> <p><u>Data</u></p> <p><i>Animal Data</i></p> <p>In an embryo-fetal development study, pregnant rats received oral doses of 10, 30, or 60 mg/kg/day of zongertinib during the period of organogenesis (gestation day 7 to 18). Zongertinib caused decreased fetal weights, delayed development of the urinary system, and kidney hydronephrosis at 60 mg/kg/day (approximately 19 times the human exposure based on AUC at the recommended dose). In an embryo-fetal development study in rabbits, there were no adverse embryo-fetal findings in pregnant animals administered oral doses of zongertinib up to 120 mg/kg/day (2.4 times the human exposure based on AUC at the recommended dose) during the</p>

	<p>period of organogenesis (gestation day 6 to 19).</p> <p>A literature-based assessment of the effects on reproduction demonstrated that mice expressing catalytically inactive HER2 die at mid-gestation due to cardiac dysfunction.</p>
	<p><b>8.2 Lactation</b></p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>There are no data on the presence of zongertinib or its metabolites in human milk, the effects on the breastfed child, or the effects on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions in breastfed children, advise women not to breastfeed during treatment with HERNEXEOS and for 2 weeks after the last dose.</p> <p><b>8.3 Females and Males of Reproductive Potential</b></p> <p>Based on findings from animal studies and its mechanism of action, HERNEXEOS can cause embryo-fetal harm when administered to a pregnant woman.</p> <p><u>Pregnancy Testing</u></p> <p>Verify the pregnancy status of females of reproductive potential prior to initiating HERNEXEOS.</p> <p><u>Contraception</u></p> <p><i>Females</i></p> <p>Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with HERNEXEOS and for 2 weeks after the last dose.</p> <p><u>Infertility</u></p> <p><i>Females</i></p> <p>Based on findings from animal studies, HERNEXEOS may impair fertility in females. The effects in female animals were reversible.</p> <p><i>Males</i></p> <p>Based on findings from animal studies, HERNEXEOS may impair fertility in males of reproductive potential. The effect on testes in animals was not reversible within a 4-week recovery period.</p>

## (2) 小児等に関する記載

日本の電子添文の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。国内の承認内容の範囲内で使用すること

## 9.7 小児等

小児等を対象とした本剤の有効性及び安全性は確立していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2025年8月)	<b>8.4 Pediatric Use</b> The safety and effectiveness of HERNEXEOS have not been established in pediatric patients.

## XIII. 備考

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する Q&A について（その 3）」令和元年 9 月 6 日付厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課事務連絡)

#### (1) 粉碎

該当資料なし

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

シリンジに本剤 1 個と約 55°C の水 20 mL を入れ、錠剤の崩壊性を調査した。次いで懸濁液が経管投与チューブを通過できるかどうかを評価した。懸濁液の調製直後及び 10 分間放置後の含量並びに pH を測定した。

試験の結果、本剤は 10 分以内に崩壊し、懸濁液は 8Fr サイズのチューブを通過した（表 1）。懸濁液の含量と pH の 10 分間放置後の変動は認められなかった（表 2）。

表 1 崩壊・懸濁液性及び経管投与チューブの通過性

評価項目	試験結果
崩壊	10 分以内に崩壊した
チューブ通過	8 Fr サイズのチューブを通過した

表 2 懸濁液の pH 及び含量の変動

評価項目	調製直後	10 分間放置後	
		シリンジ内	シリンジ及びチューブ内
pH	7.3	7.2	7.3
含量	100.1%	99.6%	102.5%

### 2. その他の関連資料

RMP：追加のリスク最小化活動として作成されている資材

- ・医療従事者向け資材：

  - ヘルネクシオス錠 60mg 適正使用ガイド

- ・患者向けの資材：

  - ヘルネクシオス®を服用する患者さんとご家族の方へ



【資料請求先】  
日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社  
DIセンター  
〒141-6017 東京都品川区大崎 2-1-1  
ThinkPark Tower  
TEL:0120-189-779, FAX:0120-189-255  
(受付時間)9:00~18:00(土・日・祝日・弊社休業日を除く)



日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社