

神経線維腫症 1 型に 初めての薬物治療選択肢*



* コセルゴの効能又は効果：神経線維腫症 1 型における叢状神経線維腫



神経線維腫症 1 型治療剤 (MEK 阻害剤) 薬価基準収載

コセルゴ® カプセル 10mg・25mg

Koselugo® 10mg・25mg Capsules / セルメチニブ硫酸塩カプセル

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

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、本剤についての十分な知識と神経線維腫症 1 型の治療の十分な知識・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。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]
- 2.3 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者 [9.3.1、16.6.2 参照]

INDEX

基本情報	p.2
神経線維腫症 1 型 (NF1 : Neurofibromatosis type 1) とは	p.3
PN の臨床問題と診断意義	p.4
PN のスクリーニング方法	p.5
PN に関するガイドラインの記載	p.5
PN の治療選択肢	p.6~7
SPRINT 試験 (D1532C00057 試験) 第 II 相-1 (海外データ)	p.8~13
適正患者の選択	p.14
投与方法	p.15~17
コセルゴの作用機序	p.18

※「コセルゴ® (一般名：セルメチニブ硫酸塩)」は、本冊子では「コセルゴ」と表記する。

コセルゴ

基本情報

● コセルゴカプセル 10mg



28 カプセル入り

● コセルゴカプセル 25mg



28 カプセル入り

※ カプセルは実寸大

4. 効能又は効果

神経線維腫症 1 型における叢状神経線維腫

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 疼痛や外観上の変形等の臨床症状を有し、重大な合併症のリスクを伴うことなく切除できない叢状神経線維腫を有する神経線維腫症 1 型患者に対し投与すること。[17.1.1、17.1.2 参照]

6. 用法及び用量

通常、小児にはセルメチニブとして 1 回 25mg/m² (体表面積) を 1 日 2 回空腹時に経口投与するが、患者の状態により適宜減量する。ただし、1 回量は 50mg を上限とする。

7. 用法及び用量に関連する注意 (一部抜粋)

- 7.1 食事の影響により本剤の C_{max} 及び AUC が低下するため、食事の 1 時間前から食後 2 時間までの間の服用は避けること。[16.2.2 参照]
- 7.2 3 歳未満及び 19 歳以上の患者における有効性及び安全性は確立していない。[9.7、17.1.1、17.1.2 参照]
- 7.3 18 歳以下で本剤により薬物治療を開始した患者において、18 歳を超えて継続投与する場合には、治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に投与すること。

神経線維腫症 1 型(NF1 : Neurofibromatosis type 1)とは

疾患情報

神経線維腫症 1 型(NF1 : Neurofibromatosis type 1)とは

概要

- レックリングハウゼン病とも呼ばれる
- 幼少期からみられる皮膚や神経、骨の問題、新生物が特徴
- 希少な常染色体顕性遺伝疾患

原因

腫瘍抑制たんぱく質であるニューロフィブロミンをコードする *NF1* 腫瘍抑制遺伝子の病的バリエント(17q11.2)

疫学

- 発症率：出生 2,500 から 3,500 人に 1 人^{1) 2)}
- 本邦の推定患者数：約 4 万人³⁾

代表的な症状

- カフェ・オ・レ斑
- 脊柱・胸郭の変形
- 神経線維腫(皮膚、叢状)等

神経線維腫は、2つに大別されます

【皮膚の神経線維腫】

神経の走行に関係なく、皮膚から皮下に発生する神経線維腫

皮膚の神経線維腫^{4) *}



- 正常皮膚から淡紅色の半球状の結節
- 約 95 % の NF1 患者で思春期頃よりみられ、全身に多発する⁵⁾

【^{そうじょう}叢状神経線維腫(plexiform neurofibroma、PN)】

「神経の神経線維腫」と「びまん性神経線維腫」を含む、1 本又は複数の神経幹や神経枝から発生する神経線維腫

神経の神経線維腫^{6) *}



びまん性神経線維腫⁷⁾



- 一般に出生時からみられる⁸⁾
- 生後 10 年間に最も急速に増殖し⁹⁻¹¹⁾、症状は青年後期から成人初期にかけて次々とあらわれることがある(海外データ)¹²⁾

* 海外データ

1) Anderson JL. et al.: Handb Clin Neurol 132: 75-86, 2015

2) Rasmussen SA. et al.: Am J Hum Genet 68(5) : 1110-1118, 2001

3) 高木 廣文ほか: 厚生省特定疾患神経皮膚症候群調査研究 昭和62年度研究報告書: 11-15, 1988

4) Gutmann DH. et al.: Nat Rev Dis Primers 3: 17004, 2017

Translated by permission from Springer Nature: Springer Nature Nat Rev Dis Primers, Neurofibromatosis type 1, Gutmann DH et al., Copyright 2017

5) 神経線維腫症 1 型診療ガイドライン改定委員会(編). 日皮会誌 128(1) : 17-34, 2018

6) Hernandez-Martin A. et al.: Actas Dermosifiliogr 107(6) : 454-464, 2016

7) Ehara Y. et al.: J Dermatol 47(2) : 190-192, 2020

8) Hannema SE. et al.: Reference Module in Biomedical Sciences: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.99498-4>, 2017

9) Dombi E. et al.: Neurology 68(9) : 643-647, 2007

10) Tucker T. et al.: J Med Genet 46(2) : 81-85, 2009

11) Nguyen R. et al.: Orphanet J Rare Dis 7(75), 2012

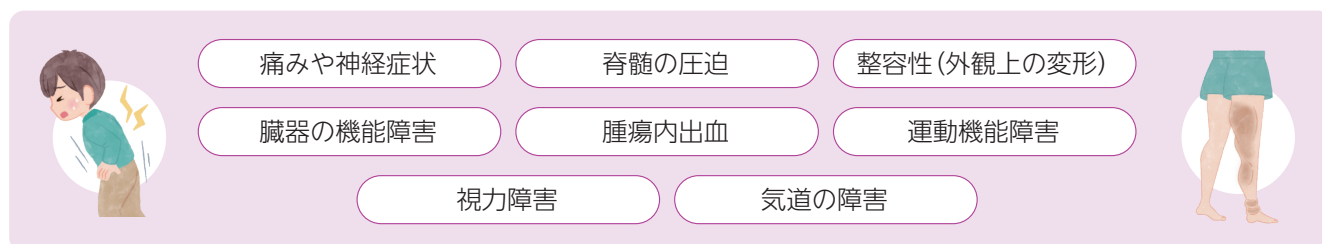
12) Williams VC. et al.: Pediatrics 123(1) : 124-133, 2009

疾患情報

PNの臨床問題と診断意義

PNはさまざまな合併症を引き起こす可能性があります。

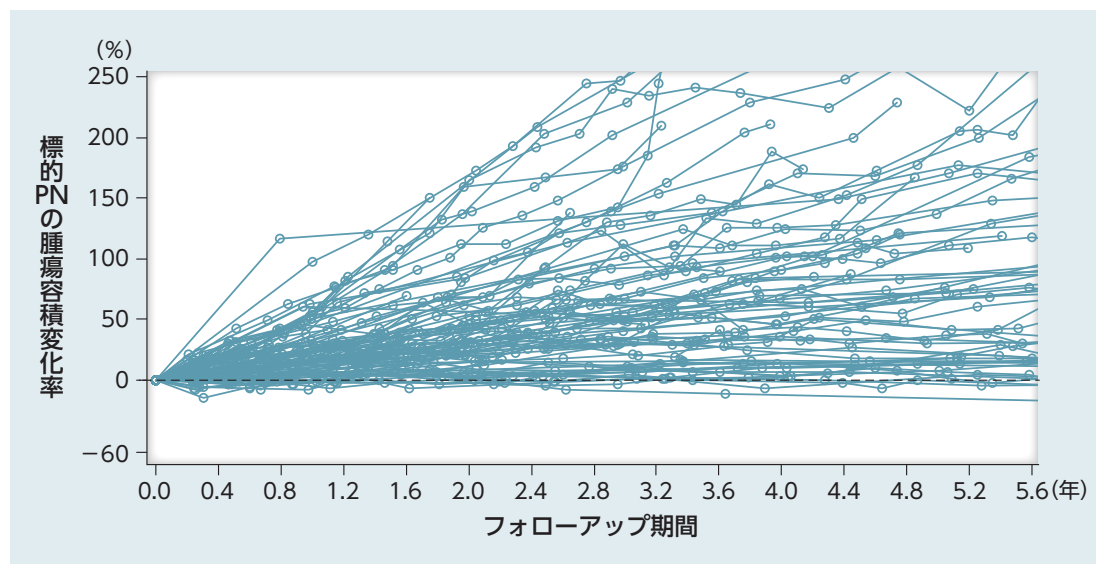
- 発症部位/成長速度/腫瘍の形態等により、さまざまなADL/QOL障害を引き起こします¹⁾。
- まれに腫瘍内出血が生じ、生命を脅かすことがあります^{1) 2)}。



介入しない場合、腫瘍容積は増加傾向です(海外データ)。

- 自然経過観察研究において、PN腫瘍容積は中央値で年間16.0(範囲: -3.2~+136.2)%増加しました³⁾。
- PNは経時的に増大することが多く、身体的な苦痛のみならず、精神的な苦痛も大きいと考えられています(外見の変形等の問題や病状の進行に対する不安等)¹⁾。
- PNの大きさは関連症状の重症度に影響を与え、より大きい腫瘍ほど運動障害を引き起こす傾向があります^{1) 4) 5)}。

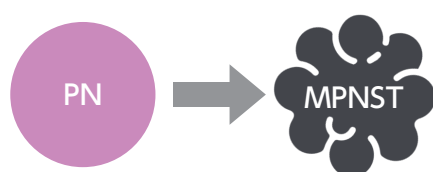
図 標的PN腫瘍容積の経時的変化率のspaghetti plot(5.6年間)(海外データ)



NF1関連の腫瘍及び腫瘍以外の病態の特性を経時的に評価及び解析する試験(試験詳細は12頁を参照)。
SPRINT試験第Ⅱ相-1に年齢を一致させたコホートを示す。
手術やMEK阻害剤の影響を受けない最長期間における各患者の特定のPNを追跡した。
(データカットオフ: 2018年10月15日)

悪性化のリスクがあります。

- PNは悪性末梢神経鞘腫瘍(MPNST)の前駆病態と考えられています¹⁾。

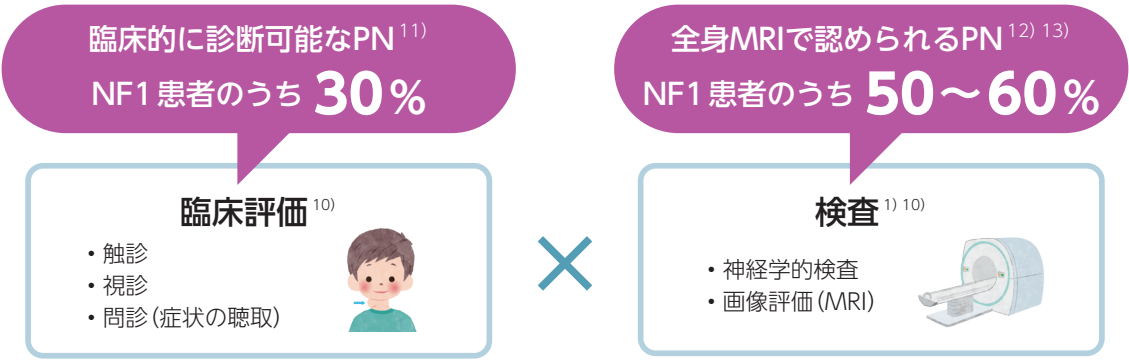


- NF1患者の**8~15%程度**に発症し⁶⁻⁸⁾、発症時の**年齢中央値は26歳**という報告がある⁶⁾(すべて海外データ)
- 軟部肉腫のなかでも**5年生存率が低い(~40%)**^{1) 9)}
- 化学療法や放射線療法に対する反応が不良であり、広範囲切除による手術治療が唯一の治療をめざす治療法である¹⁾

疾患情報

PNのスクリーニング方法

臨床評価は診断時又は出生時から開始し、受診毎の実施が推奨されています¹⁰⁾。
また、検査によるアプローチも重要です。



疾患情報

PNに関するガイドラインの記載

『叢状神経線維腫-悪性末梢神経鞘腫瘍 診療ガイドライン』
PNのスクリーニングについてのClinical Question¹⁾

CQ2 叢状神経線維腫のスクリーニングにWhole Body MRIは有用か？

推奨 神経線維腫症1型患者における叢状神経線維腫のスクリーニングにWhole Body MRIを用いることを条件付きで推奨する。

推奨度	合意率	エビデンスの強さ
弱い*	100% (13/13)	D**

* 行うこと、あるいは行わないことを提案する、あるいは条件付きで推奨する **非常に弱い：効果の推定値がほとんど確信できない

『NF1患者のためのERN GENTURIS ガイドライン』
叢状神経線維腫に関する推奨事項(一部抜粋)¹⁰⁾

3. モニタリングとしての全身MRIは、MPNSTへの悪性化リスクの予測として内部腫瘍の疾病負荷を評価するため、少なくとも小児から成人への移行期に実施すべきである。MPNSTのリスクが高い患者には、頻回な全身MRIを考慮すべきである。(エビデンスレベル：低*)

* 総意ではないが、専門家の多数の支持あり／一貫性のあるエビデンスなし

1) 叢状神経線維腫-悪性末梢神経鞘腫瘍診療ガイドライン作成委員会(編)：叢状神経線維腫-悪性末梢神経鞘腫瘍診療ガイドライン，第1版. 医学図書出版株式会社，東京：16-18，28，33，2024

2) Feng Y. et al.: Eur J Med Res 15(2) : 84-87, 2010

3) 社内資料：SPRINT試験第Ⅱ相-1(承認時評価資料)

4) Gross AM. et al.: Neuro Oncol. 20(12) : 1643-1651, 2018

5) Waggoner D J.: et al. Am J Med Genet 92(2) : 132-135, 2000

6) Evans DG. et al.: J Med Genet 39(5) : 311-314, 2002

7) Gupta G. et al.: Neurosurg Focus 22(6) : E12, 2007

8) Landry JP. et al.: JAMA Network Open 4(3) : e210945, 2021

9) Ducatman BS. et al.: Cancer 57(10) : 2006-2021, 1986

10) Carton C. et al.: EclinicalMedicine 56: 101818, 2023 [COI：著者の中には、アストラゼネカ株式会社より資金提供を受けた者が含まれる]
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

11) Huson SM. et al.: Brain 111(Pt 6) : 1355-1381, 1988

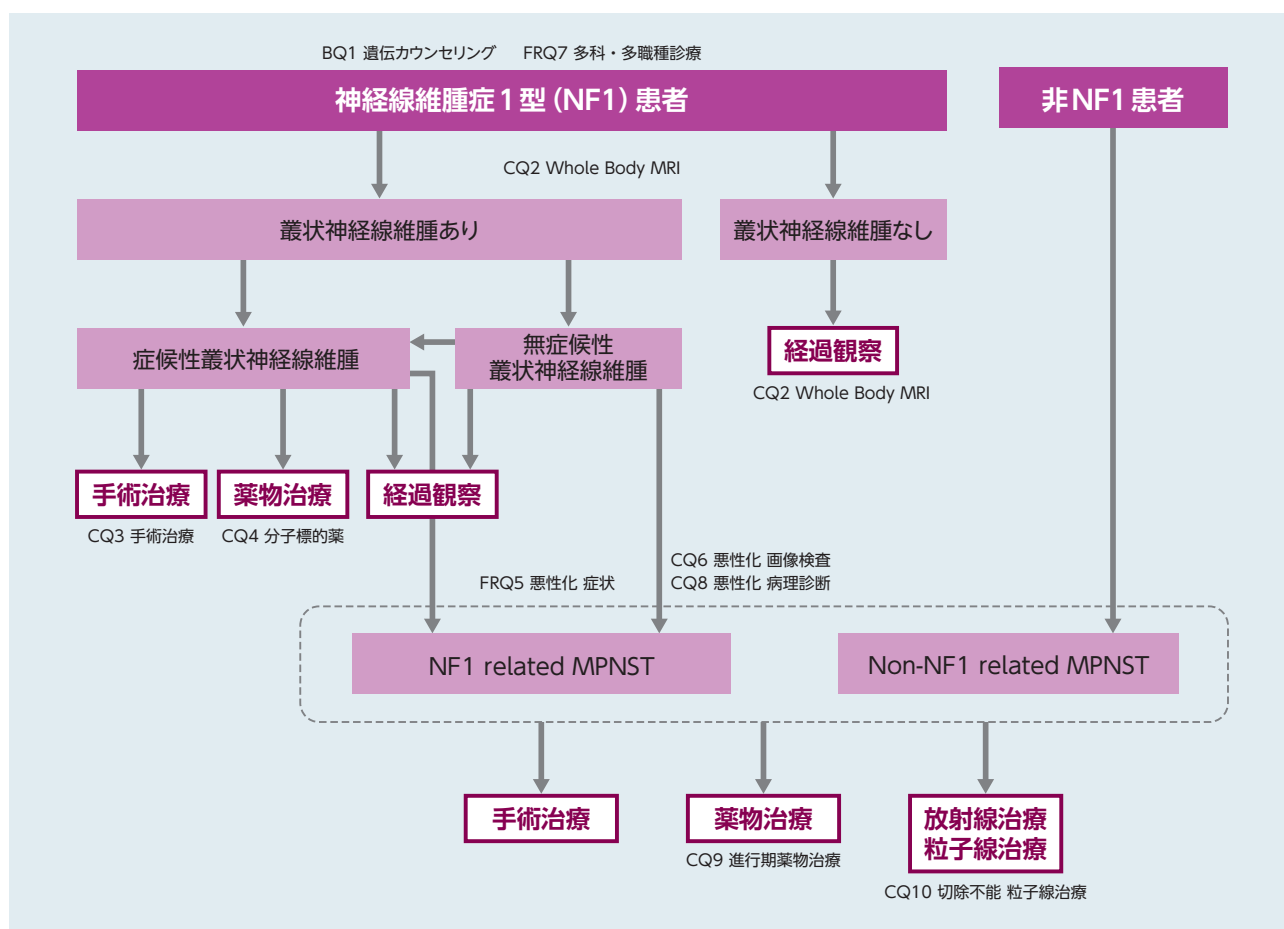
12) Plotkin SR. et al.: Plos One 7(4) : e35711, 2012

13) Jett K. et al.: Am J Med Genet A 167(7) : 1518-1524, 2015

PNの治療選択肢

『叢状神経線維腫-悪性末梢神経鞘腫瘍 診療ガイドライン』のアルゴリズムでは、症候性のPNに対する治療選択肢として手術治療、薬物治療、経過観察の3つが示されています¹⁾。

図 叢状神経線維腫-悪性末梢神経鞘腫瘍診療アルゴリズムにおけるクリニカルクエスチョン¹⁾



1) 叢状神経線維腫-悪性末梢神経鞘腫瘍診療ガイドライン作成委員会(編)：叢状神経線維腫-悪性末梢神経鞘腫瘍診療ガイドライン，第1版．医学図書出版株式会社，東京：2，13-14，19，2024

▶ 同ガイドラインでは、10個のCQ、BQ、FRQが示されており、このうち2個がPNの治療選択肢に関連しています。

表 CQ、BQ、FRQ一覧

BQ1	神経線維腫症1型を有する患者および家族に対する遺伝カウンセリングは有用か？
回答	Background Question
CQ2	叢状神経線維腫のスクリーニングにWhole Body MRIは有用か？
推奨	神経線維腫症1型患者における叢状神経線維腫のスクリーニングにWhole Body MRIを用いることを条件付きで推奨する。 [推奨度：弱い 合意率：100% エビデンスの強さ：D]
CQ3	症候性の叢状神経線維腫に手術治療は有用か？
推奨	症候性の叢状神経線維腫に手術治療を実施することを条件付きで推奨する。 [推奨度：弱い 合意率：81.8% エビデンスの強さ：D]
CQ4	手術不能、症候性の叢状神経線維腫に分子標的薬は有用か？
推奨	手術不能、症候性の叢状神経線維腫に分子標的薬を用いた治療を行うことを提案する。 [推奨度：弱い 合意率：83.3% エビデンスの強さ：C]
FRQ5	神経線維腫症1型患者において悪性末梢神経鞘腫瘍発症の早期発見のために臨床症状を啓発することは有用か？
回答	Future Research Question
CQ6	叢状神経線維腫の悪性化評価に画像検査は有用か？
推奨	神経線維腫症1型患者における叢状神経線維腫の悪性化の評価に画像検査を用いることを推奨する。 [推奨度：強い 合意率：80% エビデンスの強さ：C]
FRQ7	叢状神経線維腫の診療に多科・多職種連携は有用か？
回答	Future Research Question
CQ8	叢状神経線維腫の悪性化評価に病理診断は有用か？
推奨	神経線維腫症1型患者における叢状神経線維腫の悪性化の有無を評価するのに、生検での病理診断を用いることを条件付きで推奨する。 [推奨度：弱い 合意率：90.9% エビデンスの強さ：D]
CQ9	進行期悪性末梢神経鞘腫瘍に薬物治療は有用か？
推奨	進行期悪性末梢神経鞘腫瘍に薬物治療を行うことを提案する。 [推奨度：弱い 合意率：90.9% エビデンスの強さ：D]
CQ10	転移のない、切除不能原発性悪性末梢神経鞘腫瘍に粒子線治療は有用か？
推奨	転移のない、切除不能原発性悪性末梢神経鞘腫瘍に粒子線治療を行うことを提案する。 [推奨度：弱い 合意率：100% エビデンスの強さ：D]

推奨度 強い：行うこと、あるいは行わないことを推奨する、弱い：行うこと、あるいは行わないことを提案する、あるいは条件付きで推奨する/エビデンスの強さ C(弱い)：効果の推定値に対する確信は限定的である、D(非常に弱い)：効果の推定値がほとんど確信できない

※ BQ：Background Question、CQ：Clinical Question、FRQ：Future Research Question

SPRINT試験(D1532C00057試験)第Ⅱ相-1(海外データ)

「警告」、「禁忌」を含む「注意事項等情報」等についてはD.I.頁をご参照ください。

SPRINT試験(D1532C00057試験)第Ⅱ相-1(海外データ)

最大追跡期間 5.6年

試験概要

社内資料：SPRINT試験第Ⅱ相-1(承認時評価資料)

Gross AM. et al.: N Engl J Med 382(15): 1430-1442, 2020 [COI: 本研究はアストラゼネカ株式会社からの支援により実施された]

＜試験デザイン・主な選択基準＞

対象*1	投与
50例 PN関連の病的状態を伴い、手術不能なPNを有する小児期のNF1患者	● 1サイクル28日間とし、コセルゴ25mg/m²(体表面積) 1日2回を、空腹時に水とともに約12時間毎に連日経口投与した ● 食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けた ● サイクル間の休薬期間は設定しなかった ● 臨床的意義が認められる限り、またコントロールできない毒性が認められない限り、投与を継続する*2

*1 2歳以上18歳以下、体表面積が0.55m²以上、1つ以上の測定可能なPN(1次元で3cm以上)を有する等。

*2 投与期間について以下の通りに規定された。

- ・患者にとって最善の利益になると治験担当医師が判断した場合は、早期に中止可能。
- ・非進行性PNで奏効が認められない場合、2年で投与中止。なお、進行性PNとは、組み入れ前約1.5年以内の原疾患の病勢進行(volumetric MRIでPN腫瘍容積が20%以上増加、最長径と直交する径の積が13%以上増加、又は最長径が6%以上増加)と定義した。
- ・毒性又は病勢進行以外の理由で開始から2年後に投与中止した患者では、中止後2年以内に標的PN腫瘍容積が15%以上増加した場合、コセルゴを再投与できるとした。

(データカットオフ1: 2018年6月29日、データカットオフ2: 2021年3月31日)

【目的】

NF1患者のPNに対する抗腫瘍効果及び臨床転帰から有効性を検討し、安全性についても検討する。

【試験デザイン】

海外、多施設共同、単群、非盲検、第Ⅱ相試験

【対象】

PN関連の病的状態を伴い、手術不能なPNを有する小児期のNF1患者50例

【評価項目】

● 主要評価項目(有効性)

REINS基準¹⁾に基づく客観的奏効率(以下、ORR)

● 主な副次評価項目(有効性)

抗腫瘍効果: 腫瘍容積の変化、無増悪生存期間(以下、PFS)等
臨床転帰評価: Global impression of change等

● 副次評価項目(安全性)

有害事象、臨床検査、バイタルサイン等

● 補足的な有効性解析

PNの増殖率及びPFSにおける、外部対照(Natural history study*、海外データ)と本試験との比較(統計解析計画書に基づく追加解析)

【解析計画】

● 解析対象集団

- ・有効性解析対象集団: 1回以上コセルゴの投与を受けた患者(FAS)
- ・臨床転帰評価解析対象集団: FAS、FASの年齢別サブグループ、PN関連の病的状態に基づくFASのサブグループのいずれか
- ・安全性解析対象集団: 1回以上コセルゴの投与を受けた患者

● 主要評価項目(有効性)

ORR: REINS基準¹⁾に基づく完全奏効又は部分奏効(確定)が認められた患者の割合をClopper-Pearson法による正確な両側95%CIとともに示した。最良総合効果は投与開始から進行まで、又は進行が認められない場合は最後の評価可能なvolumetric MRI評価までの期間に認められた最良効果と定義し、抗腫瘍効果別に要約した。副次評価項目も含め全てのPN評価は、標的PNのvolumetric MRIに基づいて米国国立がん研究所の小児腫瘍学部門(以下、NCI POB)で中央判定された。

● 主な副次評価項目(有効性)

腫瘍容積の変化: ベースライン時からの最良変化率(ベースライン時からの最大減少率又は最小増加率)を記述的に要約した。
PFS: コセルゴ初回投与から客観的進行が確認されたpre-Cycle評価までの期間又は進行がない場合は死亡までの期間と定義した。Kaplan-Meier法により解析し、中央値(95%CI)及びCycle 4、8、12、16、20、24、30、36、42、及び48の無増悪生存割合を算出した。

● 副次評価項目(安全性)

有害事象、臨床検査等に基づいて評価した。

【試験期間】

最初の患者の組み入れ日は2015年8月12日、最後の患者の組み入れ日は2016年8月22日であった。

【リミテーション】

NF1患者に対して未検証のアウトカム指標が含まれている。

* 前のサイクルのDay27~28(±14日)をpre-Cycleと定義した。

* NF1関連病態の生物学的特性について理解を深めるためにNF1患者176例を対象に実施された観察研究

7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋)

7.2 3歳未満及び19歳以上の患者における有効性及び安全性は確立していない。[9.7、17.1.1、17.1.2 参照]

1) Dombi E. et al.: Neurology 81(21 Suppl1): S33-40, 2013

患者背景

人口統計学的特性

		50例
年齢(インフォームド Consent 時)、歳	平均値(標準偏差)	10.3(3.92)
	中央値(範囲)	10.2(3.5-17.4)
性別、例(%)	男性	30(60.0)
	女性	20(40.0)
人種、例(%)	白人	42(84.0)
	黒人、アフリカ系アメリカ人	4(8.0)
	アジア人	1(2.0)
	不明/その他	3(6.0)
身長、cm	平均値(標準偏差)	133.78(21.023)
	中央値(範囲)	132.78(100.3-171.2)
体重、kg	平均値(標準偏差)	34.94(16.484)
	中央値(範囲)	29.55(15.7-88.7)

FAS(Full analysis set)

ベースライン時の疾患特性

		50例
PN診断からコセルゴ投与開始までの期間、年	中央値(範囲)	6.34(0.7-16.5)
標的PN腫瘍容積、mL	平均値(標準偏差)	837.11(925.011)
	中央値(範囲)	487.5(5.6-3,820.0)
Lansky performance status	例	47
	平均値(標準偏差)	86.8(8.10)
	中央値(範囲)	90(70-100)
Karnofsky performance status	例	3
	平均値(標準偏差)	83.3(5.77)
	中央値(範囲)	80(80-90)
PN治療歴、例(%)	あり	39(78.0)
標的PNの状態、例(%)	進行性	21(42.0)
	非進行性	15(30.0)
	不明	14(28.0)
標的PN関連の病的状態 ^a 、例(%)	外観上の変形	44(88.0)
	運動機能障害	33(66.0)
	気道機能障害	16(32.0)
	腸管/膀胱機能障害	10(20.0)
	視力障害	10(20.0)
	その他の機能障害	12(24.0)
標的PNによる疼痛、例(%)	あり	26(52.0)
	なし	22(44.0)
	データ欠損	2(4.0)
標的PN関連の病的状態の数 ^b	中央値(範囲)	3.0(1-4)
標的PNの位置、例(%)	首/体幹	12(24.0)
	体幹/四肢	12(24.0)
	頭部	9(18.0)
	頭部と首	8(16.0)
	体幹	5(10.0)
	四肢	4(8.0)

FAS

a 患者は複数のPN関連症状を持つこともある。「その他の機能障害」には、PNによる疼痛、嚥下障害、外観上の変形、感覚神経障害が含まれる。

b 「疼痛」を含む。「その他」と記録されたものは含まない。

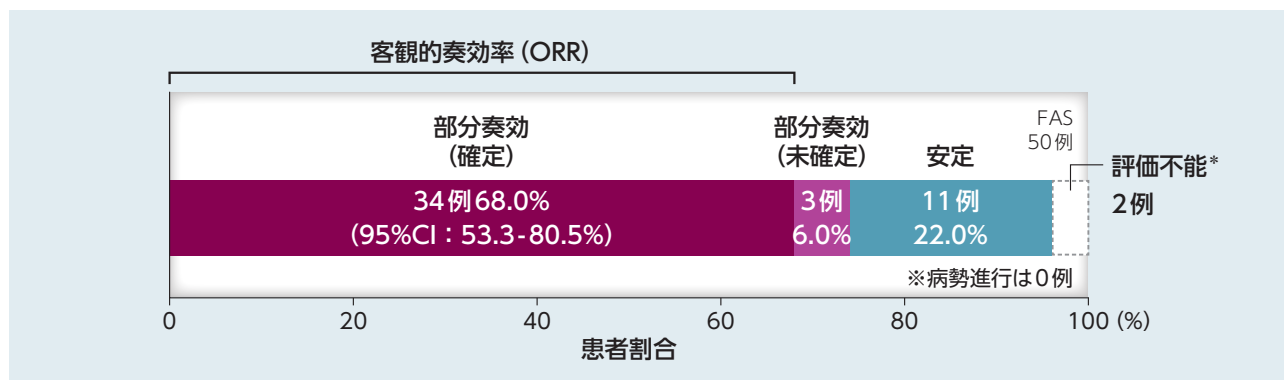
有効性：客観的奏効率 (ORR) (主要評価項目)

最大追跡期間 5.6年

客観的奏効率 (ORR) は 68.0% (95%CI: 53.3-80.5%, 34/50 例) でした。

最良総合効果において、安定を含めた病勢コントロール率は96.0%で、病勢進行例は認められませんでした。

☒ 最良総合効果 (NCI POBの評価)



* 2例はベースライン後に規定されたvolumetric MRIを実施せず、有効性解析に寄与しなかった。

(データカットオフ 2)

注：最良総合効果は「最良の結果」であり、奏効が認められた期間があれば病勢進行があった場合でも病勢進行はカウントされない。

有効性：腫瘍容積の変化 (主な副次評価項目)

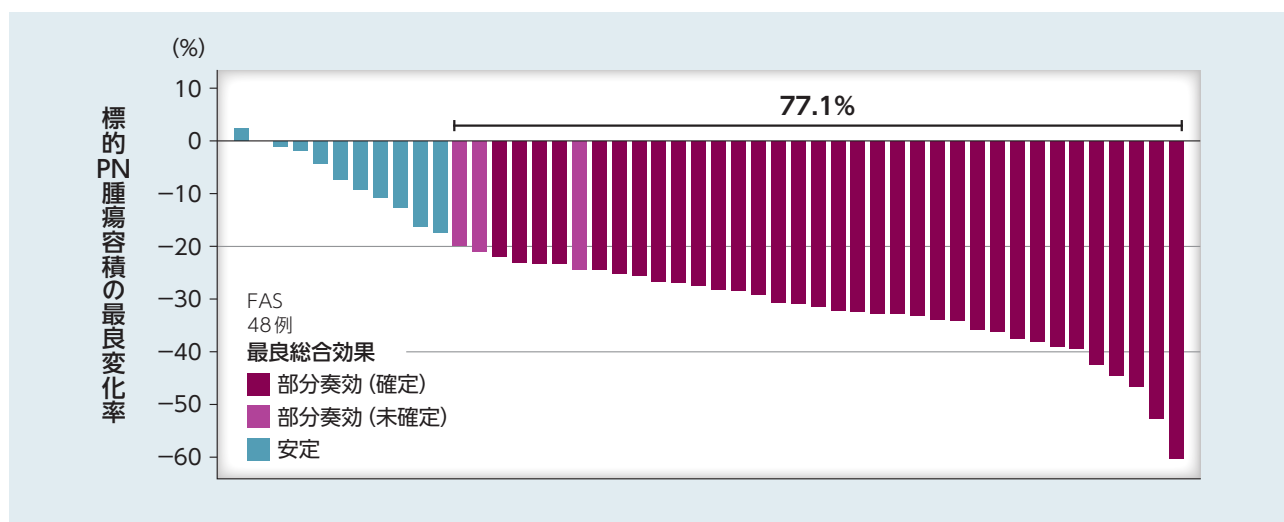
最大追跡期間 5.6年

標的PN腫瘍容積のベースライン時からの最良変化率において、77.1% (37/48 例) で20%以上の減少を認めました。

このうち 10.4% (5/48 例) で40%以上、2.1% (1/48 例) で60%以上の減少を認めました。

※評価不能の2例を除き、48例

☒ 標的PN腫瘍容積のベースライン時からの最良変化率 (waterfall plot)

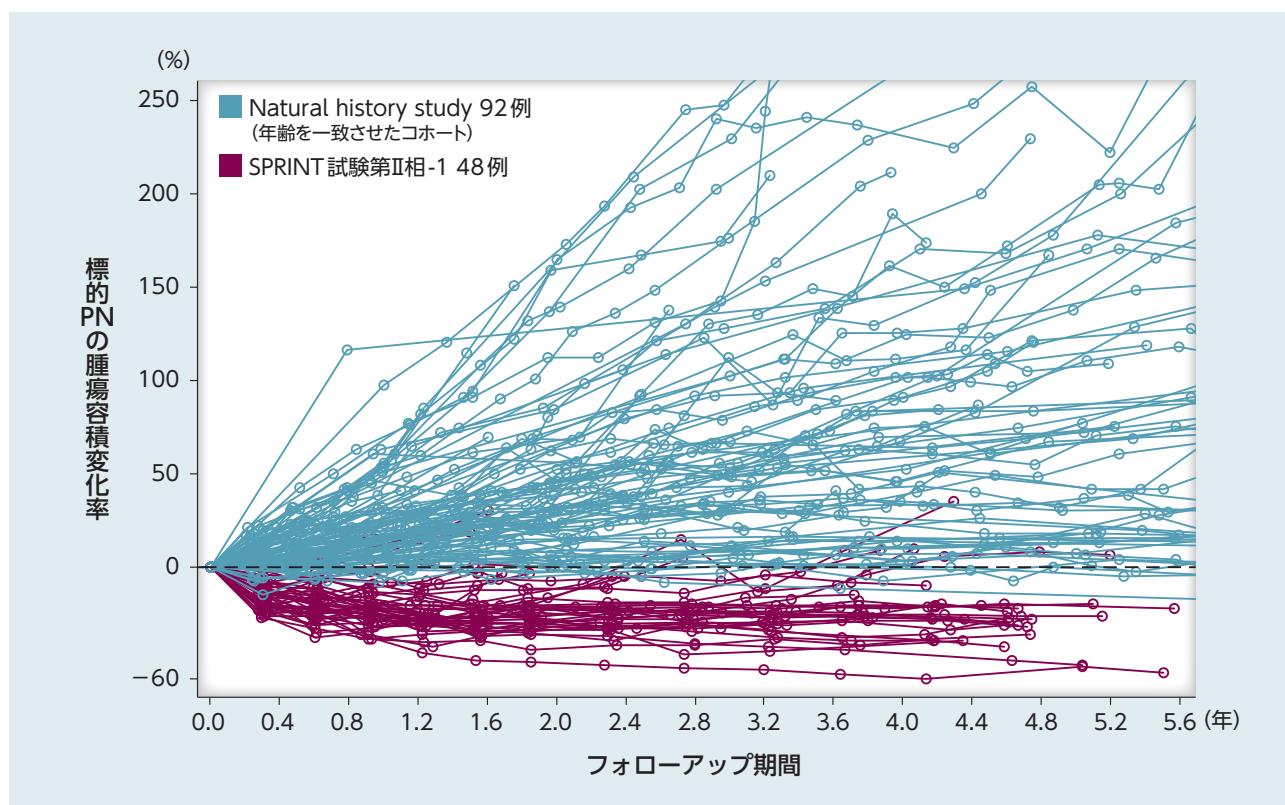


(データカットオフ 2)

Natural history studyの標的PN腫瘍容積は、年間16.0%増加(補足的な有効性解析)したのに対し、SPRINT試験第Ⅱ相-1では、5.1%減少しました(主な副次評価項目)。

※ともに中央値

図 SPRINT試験第Ⅱ相-1とNatural history studyにおける標的PN腫瘍容積の経時的变化率 (spaghetti plot)



Natural history studyでは、手術やMEK阻害剤の影響を受けない最長期間における各患者の特定のPNを追跡した。

両試験とも、少なくとも2回はvolumetric MRIで評価された患者を対象とした。

(データカットオフ：SPRINT試験第Ⅱ相-1 2021年3月31日、Natural history study 2018年10月15日)

PNに対する抗腫瘍効果の分類 (volumetric MRIを用いた標的PNの評価にのみ基づく)

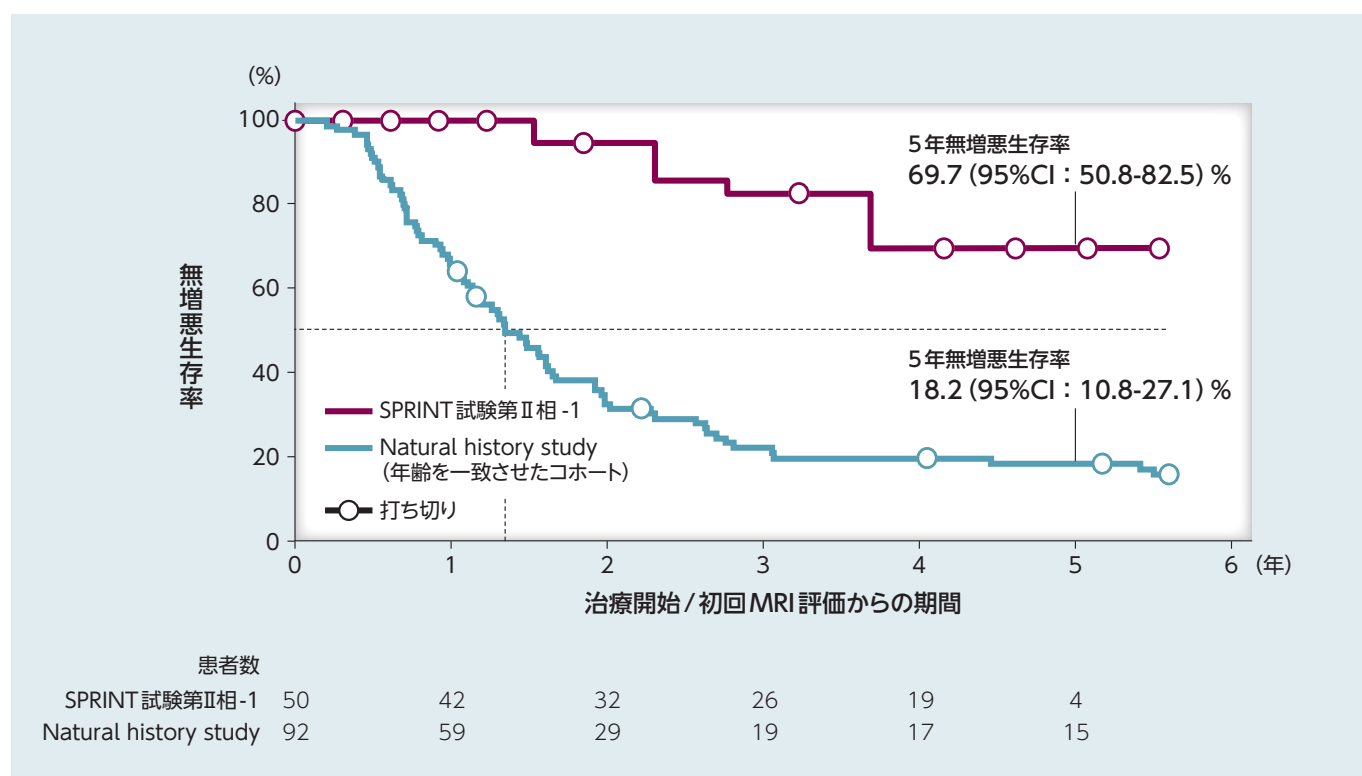
- ・完全奏効：標的病変の消失
- ・部分奏効：標的PN腫瘍容積がベースライン時から20%以上減少 (初回検出時は「未確定」、初回検出から3か月以降に実施した再評価でも部分奏効が検出された場合は「確定」とした)
- ・安定：ベースライン時からの腫瘍容積の変化が部分奏効及び病勢進行の基準に合致しない
- ・病勢進行：標的PN腫瘍容積がベースライン時又は最良効果判定時から20%以上増加、新たなPN (新たな個別の皮下神経線維腫を除く) の出現、既存の臨床的に意義のある非標的PNの明らかな増悪

有効性：PFS(補足的な有効性解析、主な副次評価項目)

最大追跡期間5.6年

Natural history studyのPFS中央値は1.3年、5年時点の無増悪生存率は18.2%(補足的な有効性解析)であったのに対し、SPRINT試験第Ⅱ相-1はそれぞれ未到達、69.7%でした(主な副次評価項目)。

図 SPRINT試験第Ⅱ相-1とNatural history studyにおけるPFS(Kaplan-Meier曲線)



Natural history studyでは、3歳から18歳までの間に少なくとも1回はvolumetric MRIで評価されている患者を対象とした。また、手術やMEK阻害剤の影響を受けない最長期間における各患者の特定のPNを追跡した。

SPRINT試験第Ⅱ相-1では、ベースライン時にvolumetric MRIで評価されている患者を対象とした。PFSのサイクルは年単位に換算した(サイクル数×28/365.25)。(データカットオフ：SPRINT試験第Ⅱ相-1 2021年3月31日、Natural history study 2018年10月15日)

Natural history study(海外データ)

【目的】 NF1関連の腫瘍及び腫瘍以外の病態の特性を経時的に評価及び解析し、NF1関連病態の生物学的特性について理解を深める。

【対象】 臨床診断がついた又はNF1変異が確認されたNF1患者176例(2018年10月15日時点)

【方法】 2008年から約10年間患者の組み入れを行い、最後の患者から最長10年間評価を継続する。患者特性、及びPN評価(18歳になるまでは少なくとも年1回、その後は少なくとも3年に1回のvolumetric MRI評価)のデータを収集する。

【SPRINT試験第Ⅱ相-1における解析計画】 増殖率は、最初のvolumetric MRI評価から最終volumetric MRI評価までの期間(コセルゴを含むMEK阻害剤の初回投与前)におけるPN腫瘍容積の年間変化率と定義した。Natural history study及びSPRINT試験第Ⅱ相-1の患者におけるPN増殖率は、粗推定値及び混合効果モデルを用いて評価した。各試験について調整済み平均値を示し、ベースライン時の年齢及び標的PN腫瘍容積が中央値の患者におけるベースライン時から1年後までの予測PN増殖率を示した(SPRINT試験第Ⅱ相-1の中央値に基づいて算出)。個々の患者の標的PN腫瘍容積及び標的PN腫瘍容積の経時変化率をspaghetti plotに示した。PFSは、初回のvolumetric MRI評価から病勢進行まで、病勢進行がない場合は死亡までの期間と定義した。解析時に病勢進行や死亡が確認されなかった患者では、評価可能な最終(Natural history studyではMEK阻害剤開始前の最終の評価日も含む)のvolumetric MRIで打ち切りとした。SPRINT試験第Ⅱ相-1と年齢を一致させたNatural history studyのコホートにおいて、SPRINT試験第Ⅱ相-1の最大追跡調査期間である5.6年間のPFSの中央値及び95%CIを算出し、Kaplan-Meier曲線を用いてSPRINT試験第Ⅱ相-1のPFSと比較した。

【リミテーション】 記載なし

有害事象が 98.0% に認められ、CTCAE* Grade3 以上の有害事象は 68.0%、投与中止に至った有害事象は 12.0% でした。

*Common Terminology Criteria for Adverse Events

表 有害事象 (概要)

	コセルゴ投与群 (50 例)
有害事象	49 (98.0)
CTCAE Grade3 以上の有害事象	34 (68.0)
治験薬との関連性あり	22 (44.0)
重篤な有害事象	15 (30.0)
治験薬との関連性あり	7 (14.0)
投与中止に至った有害事象	6 (12.0)
治験薬との関連性あり	5 (10.0)
死亡に至った有害事象	0

例 (%)

安全性解析対象集団

重篤な有害事象 (治験薬との関連性あり) : 下痢、貧血 (各 2 例)、骨髄炎、皮膚感染、高カリウム血症、高尿酸血症、低カルシウム血症、便秘、皮膚潰瘍、急性腎障害、蛋白尿、末梢性浮腫、血中CK増加 (各 1 例)

投与中止に至った有害事象 (治験薬との関連性あり) : 体重増加、下痢、爪囲炎、急性腎障害、皮膚潰瘍 (各 1 例)

(データカットオフ 2) CTCAE ver4.0、MedDRA ver.24.0

主な有害事象は、消化器症状 (嘔吐、悪心、下痢)、皮膚症状 (皮膚乾燥、ざ瘡様皮膚炎、爪囲炎)、血中CK増加等でした。

表 発現割合 40% 以上の有害事象 (全Grade/Grade3 以上別)

	コセルゴ投与群 (50 例)	
	全Grade	≥Grade3
有害事象	49 (98.0)	34 (68.0)
嘔吐	43 (86.0)	4 (8.0)
血中CK増加	39 (78.0)	3 (6.0)
下痢	37 (74.0)	8 (16.0)
悪心	36 (72.0)	2 (4.0)
皮膚乾燥	34 (68.0)	1 (2.0)
発熱	31 (62.0)	4 (8.0)
ざ瘡様皮膚炎	28 (56.0)	3 (6.0)
爪囲炎	28 (56.0)	4 (8.0)
頭痛	28 (56.0)	1 (2.0)
疲労	28 (56.0)	0
貧血	27 (54.0)	2 (4.0)
口内炎	26 (52.0)	0
そう痒症	26 (52.0)	0
低アルブミン血症	26 (52.0)	0
口腔咽頭痛	26 (52.0)	0
腹痛	25 (50.0)	0
斑状丘疹状皮疹	25 (50.0)	1 (2.0)
AST増加	23 (46.0)	1 (2.0)
咳嗽	23 (46.0)	0
上腹部痛	21 (42.0)	0
便秘	21 (42.0)	0
鼻閉	20 (40.0)	0

例 (%)

安全性解析対象集団

同一患者で同じ有害事象が複数回発現した場合でも 1 例 1 件として集計した。

コセルゴ投与以前に発現しCTCAE Gradeが悪化したもの、又は初回投与日から最終投与日の 30 日後までに発現した有害事象を集計した。

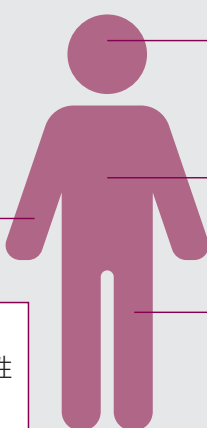
(データカットオフ 2) CTCAE ver4.0、MedDRA ver.24.0

注 : 「重篤な有害事象」とは、下記の基準に 1 つ以上該当した場合を指す。

死に至るもの / 生命を脅かすもの / 治療のために 24 時間以上の入院又は入院期間の延長が必要となるもの / 日常生活能力の永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの / 先天異常・出生異常を来すもの / 被験者を危険にさらすか、又は上記のような結果に至らぬように医学的処置を必要とするような重大な医学的事象

適正患者の選択

症候性かつ手術で完全に切除できないPNを伴う小児期のNF1患者に、コセルゴの使用をご検討ください。

症候性PN	PN関連の病的状態を有していること ▶ SPRINT試験第Ⅱ相-1の組み入れ基準*1  上腕や腰部のPN 神経圧迫や機能喪失を 発現する可能性がある 場合 頭頸部のPN 気道や大血管に障害を発現 する可能性がある場合 傍脊椎のPN 脊髄症を発現する可能性が ある場合 重大な奇形(眼窩のPN等)や 外観上の変形を発現する可能性 があるPN 四肢のPN 肥大や機能喪失を発現する 可能性がある場合 疼痛を伴うPN
手術不能のPN	生命維持に必要な構造を巻き込んでいる／侵襲的／血管に富んでいることから、 重大な合併症のリスクなしには手術で完全除去できないPN
対象年齢*2	3～18歳(3歳未満及び19歳以上の患者における有効性及び安全性は確立していない)

*1 国内第Ⅰ相試験での組み入れ基準を以下に示す。神経圧迫及び機能喪失の原因となりうる腕神経叢もしくは腰神経叢の病変、四肢の肥大や機能喪失の原因となる四肢病変、頭頸部の気道や大血管を巻き込んだ病変、脊髄症の原因となりうる傍脊柱病変、疼痛性の病変、及び変形(例：眼窩病変)又は著明な外観上の変形に至る病変等(ただしこれらに限定されない)。

*2 18歳以下で本剤により薬物治療を開始した患者において、18歳を超えて継続投与する場合には、治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に投与すること

コセルゴ電子添文 2023年12月改訂(第3版)

社内資料：SPRINT試験第Ⅱ相-1(承認時評価資料)

社内資料：国内第Ⅰ相試験(D1346C00013)(承認時評価資料)

まとめ

- コセルゴは「手術不能かつ症候性の神経線維腫症1型における叢状神経線維腫」に対する本邦で初めての経口治療薬です。
- PNは、「神経の神経線維腫」と「びまん性神経線維腫」を含む、1本又は複数の神経幹や神経枝から発生する神経線維腫です。
- 追跡期間が5.6年に延長されたSPRINT試験第Ⅱ相-1では、客観的奏効率は68.0%、最良総合効果における病勢コントロール率は96.0%、5年時点の無増悪生存率は69.7%でした。
- SPRINT試験第Ⅱ相-1では、有害事象は患者の98.0%に認められ、主な有害事象は消化器症状、皮膚症状、血中CK増加等でした。

重大な副作用として、心機能障害(駆出率減少等)、眼障害(網膜色素上皮剥離等)、消化管障害(嘔吐等)、肝機能障害(AST上昇等)、横紋筋融解症、貧血及び血球減少(好中球減少等)、間質性肺疾患があらわれることがあります。10%以上に認められた主な副作用は、口内炎、発疹、ざ瘡様皮膚炎、皮膚乾燥、爪囲炎、脱毛・毛髪変色、血中CK増加、疲労・無力症、低アルブミン血症、発熱、血中クレアチニン増加でした。

詳細については電子添文の副作用及び臨床成績の安全性の結果をご参照ください。

投与方法：投与前・投与中の確認項目と対応方法

コセルゴ投与にあたっては、以下項目の検査をお願いします。

投与開始前に確認

検査項目
妊娠検査*、肝機能検査、心機能検査(心エコー等)

* 妊娠可能な女性：投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導
 パートナーが妊娠する可能性がある男性：投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導
 (妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与は禁忌)

投与中に定期的に確認

検査項目	注意すべき障害
心機能検査(心エコー等)	心機能障害
眼科検査	眼障害
肝機能検査	肝機能障害
CK、クレアチニン等の検査	横紋筋融解症、ミオパチー
血液検査(血球数算定、白血球分画等)	貧血、ヘモグロビン減少、好中球減少、リンパ球減少、血小板減少

副作用発現時の用量調節基準

副作用	程度 ^{※)}	処置*
左室駆出率(LVEF)低下	投与前から10%以上低下かつ正常下限値以下で無症候性	回復するまで休薬し、再開する場合、用量を1段階減量して投与する。
	症候性又はGrade 3以上	投与を中止する。
眼障害	網膜色素上皮剥離又は中心性漿液性網膜症	回復するまで休薬し、再開する場合、用量を1段階減量して投与する。
	網膜静脈閉塞	投与を中止する。
筋障害	Grade 1又は忍容可能なGrade 2のCK上昇又は筋症状	患者の状態に注意しながら投与を継続する。
	忍容不能なGrade 2又はGrade 3のCK上昇又は筋症状	Grade 1以下に回復するまで休薬し、再開する場合、用量を1段階減量して投与する。
	Grade 4のCK上昇	Grade 1以下に回復するまで休薬し、再開する場合、用量を1段階減量して投与する。また、投与中止を検討する。
	横紋筋融解症	投与を中止する。
下痢	Grade 1又は忍容可能なGrade 2	患者の状態に注意しながら投与を継続する。
	忍容不能なGrade 2又はGrade 3	Grade 1以下に回復するまで休薬し、再開する場合、用量を1段階減量して投与する。
	Grade 4	投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade 1又は忍容可能なGrade 2	患者の状態に注意しながら投与を継続する。
	忍容不能なGrade 2又はGrade 3	Grade 1以下に回復するまで休薬し、再開する場合、用量を1段階減量して投与する。
	Grade 4	Grade 1以下に回復するまで休薬し、再開する場合、用量を1段階減量して投与する。また、投与中止を検討する。

^{※)} GradeはCTCAE ver.4.03に準じる。

* 副作用の発現により減量する場合の投与量につきましてはD.I.頁をご参照ください。

コセルゴ

投与方法：用法及び用量

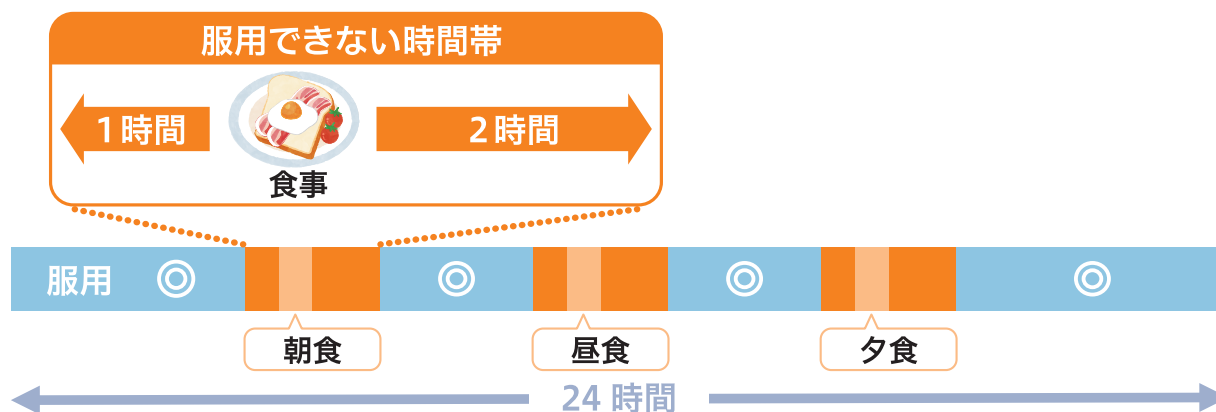
▶ 1回25mg/m²(体表面積)を1日2回、経口投与してください。ただし、1回量は50mgが上限です。

6. 用法及び用量

通常、小児にはセルメチニブとして1回25mg/m²(体表面積)を1日2回空腹時に経口投与するが、患者の状態により適宜減量する。ただし、1回量は50mgを上限とする。

▶ 吸収に影響するため、食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けてください。

図 服用タイミングのイメージ



7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋)

7.1 食事の影響により本剤のC_{max}及びAUCが低下するため、食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けること。[16.2.2 参照]

▶ 安定性の観点からボトルでの管理が必要であり、28カプセル(1ボトル)単位での処方をお願いします。

14. 適用上の注意(一部抜粋)

14.1 薬剤調製時の注意

吸湿により添加剤が加水分解され本剤の品質に影響を及ぼす可能性があるため、分包せずボトルのまま交付すること。

▶ 患者やその保護者には、カプセルはそのまま水とともに服用すること、ボトルから乾燥剤は取り出さず、使用の都度密栓することを指導してください。

14. 適用上の注意(一部抜粋)

14.2 薬剤交付時の注意

患者又は保護者等に対し以下の点に注意するよう指導すること。

- ・カプセルは噛んだり、溶かしたり、開けたりせずに、そのまま水とともに服用すること。
- ・ボトルから乾燥剤は取り出さず、使用の都度密栓すること。[20.1、20.2 参照]

表 体表面積-投与量換算表(通常開始量)



SEL 10 : 10mg

28カプセル入り



SEL 25 : 25mg

28カプセル入り

体表面積 (m ²)	投与量	服用カプセル数	ボトル数(28日分・本)
0.55-0.69	朝 20mg 夜 10mg	朝 SEL 10 × 2	 × 3
		夜 SEL 10 × 1	
0.70-0.89	1回 20mg 1日2回	朝 SEL 10 × 2	 × 4
		夜 SEL 10 × 2	
0.90-1.09	1回 25mg 1日2回	朝 SEL 25 × 1	 × 2
		夜 SEL 25 × 1	
1.10-1.29	1回 30mg 1日2回	朝 SEL 10 × 3	 × 6
		夜 SEL 10 × 3	
1.30-1.49	1回 35mg 1日2回	朝 SEL 10 × 1 SEL 25 × 1	 × 2  × 2
		夜 SEL 10 × 1 SEL 25 × 1	
1.50-1.69	1回 40mg 1日2回	朝 SEL 10 × 4	 × 8
		夜 SEL 10 × 4	
1.70-1.89	1回 45mg 1日2回	朝 SEL 10 × 2 SEL 25 × 1	 × 4  × 2
		夜 SEL 10 × 2 SEL 25 × 1	
≥1.90	1回 50mg* 1日2回	朝 SEL 25 × 2	 × 4
		夜 SEL 25 × 2	

表には28日分を例として記載しています。14日分の場合、処方量は半分になります。

* 10mgカプセルと25mgカプセルの生物学的同等性は示されていないため、1回50mgを投与する際には10mgカプセルを使用しないこと

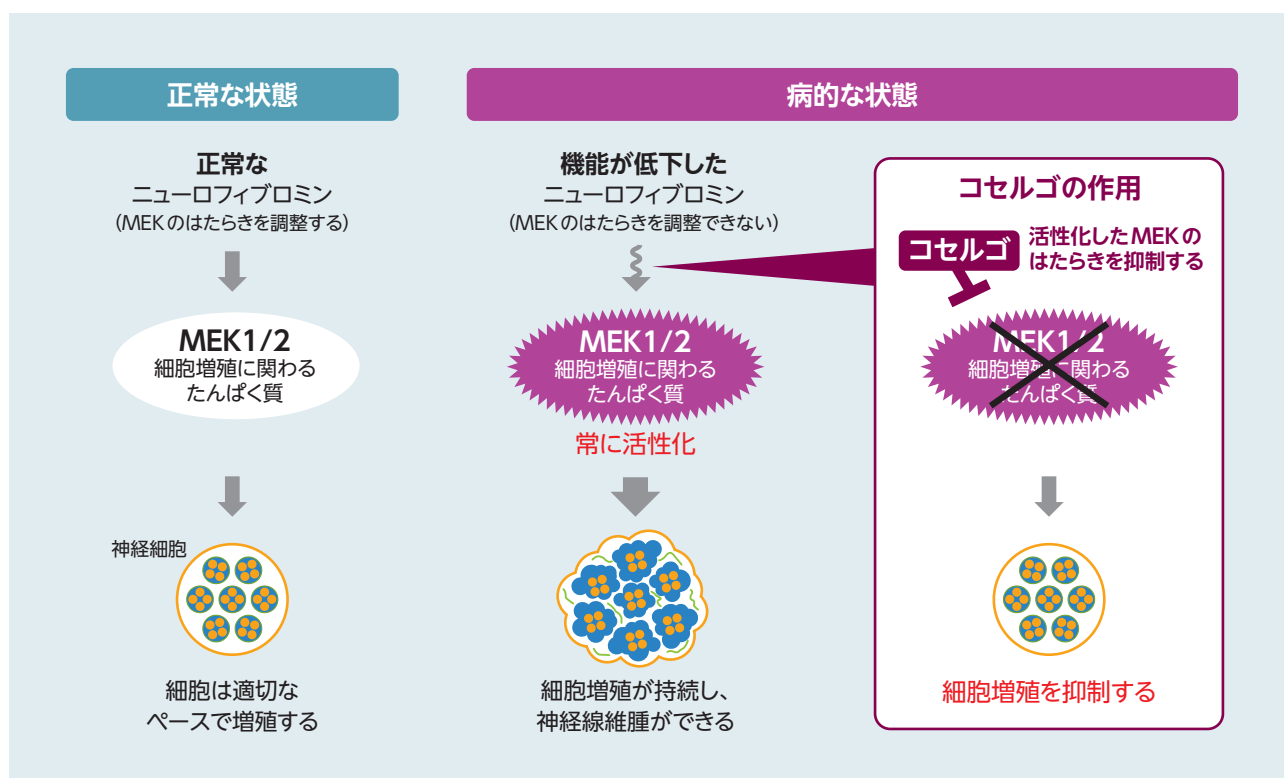
コセルゴの作用機序

コセルゴは、分裂促進因子活性化たんぱく質/細胞外シグナル制御キナーゼ(以下、MAPK/ERK)キナーゼ(以下、MEK) 1/2 阻害剤であり、NF1 におけるPNの増殖を抑制する本邦で初めての経口治療薬です。

MEKは細胞増殖に関わるたんぱく質で、ニューロフィブロミンはMEKのはたらきを調整しています。NF1 患者のニューロフィブロミンは機能が低下しており、MEKのはたらきを十分に調整できないため、細胞増殖が持続します。特に神経系の細胞が過剰に増殖すると神経線維腫が生じ、NF1 患者はPNを発症します^{1) 2)}。

コセルゴは活性化したMEKを阻害することで、PNの増殖を抑制します。

図 NF1 患者の腫瘍増殖とコセルゴの作用機序¹⁾⁻³⁾



1) Gutmann DH. et al.: Nat Rev Dis Primers 3: 17004, 2017

2) Yap YS. et al.: Oncotarget 5(15) : 5873-5892, 2014

3) Caunt CJ. et al.: Nat Rev Cancer 15(10) : 577-592, 2015 [COI : 著者にはアストラゼネカ株式会社の社員が含まれる]



神経線維腫症1型治療剤 (MEK阻害剤) 薬価基準収載

コセルゴ® カプセル
10mg・25mg

Koselugo® 10mg・25mg Capsules / セルメチニブ硫酸塩カプセル

【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

日本標準商品分類番号		874299
承認番号	10mg	30400AMX00430000
	25mg	30400AMX00431000
承認年月	2022年9月	
薬価基準収載年月	2022年11月	
販売開始年月	2022年11月	
国際誕生年月	2020年4月	

貯法: 室温保存
有効期間: 3年

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、本剤についての十分な知識と神経線維腫症1型の治療の十分な知識・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。

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

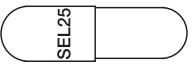
- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]
2.3 重度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 C) のある患者 [9.3.1、16.6.2 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	コセルゴカプセル 10mg	コセルゴカプセル 25mg
有効成分	1カプセル中 セルメチニブ硫酸塩 12.1mg (セルメチニブとして 10mg)	1カプセル中 セルメチニブ硫酸塩 30.25mg (セルメチニブとして 25mg)
添加剤	内容物: コハク酸トコフェロールポリエチレン グリコール カプセル: ヒプロメロース、カラギーナン、塩化 カリウム、酸化チタン	内容物: コハク酸トコフェロールポリエチレン グリコール カプセル: ヒプロメロース、カラギーナン、塩化 カリウム、酸化チタン、青色2号、黄色 三酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名	コセルゴカプセル 10mg	コセルゴカプセル 25mg
剤形	硬カプセル剤	硬カプセル剤
色調	キャップ、ボディ: 白色	キャップ、ボディ: 青色
外形	 4号カプセル	 4号カプセル
大きさ	長径 約14mm 短径 約5mm	約14mm 約5mm
重量	約158mg	約188mg
識別コード	SEL 10	SEL 25

4. 効能又は効果

神経線維腫症1型における叢状神経線維腫

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 疼痛や外観上の変形等の臨床症状を有し、重大な合併症のリスクを伴うことなく切除できない叢状神経線維腫を有する神経線維腫症1型患者に対し投与すること。[17.1.1、17.1.2 参照]

6. 用法及び用量

通常、小児にはセルメチニブとして1回25mg/m² (体表面積) を1日2回空腹時に経口投与するが、患者の状態により適宜減量する。ただし、1回量は50mgを上限とする。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 食事の影響により本剤のC_{max}及びAUCが低下するため、食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けること。[16.2.2 参照]
7.2 3歳未満及び19歳以上の患者における有効性及び安全性は確立していない。[9.7、17.1.1、17.1.2 参照]
7.3 18歳以下で本剤により薬物治療を開始した患者において、18歳を超えて継続投与する場合には、治療上の有益性及び危険性を考慮して慎重に投与すること。

7.4 体表面積から換算した本剤の投与量は以下の表のとおりとする。

体表面積 (m ²)	投与量
0.55 - 0.69	朝20mg/夜10mg
0.70 - 0.89	1回20mg 1日2回
0.90 - 1.09	1回25mg 1日2回
1.10 - 1.29	1回30mg 1日2回
1.30 - 1.49	1回35mg 1日2回
1.50 - 1.69	1回40mg 1日2回
1.70 - 1.89	1回45mg 1日2回
≥ 1.90	1回50mg 1日2回

7.5 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。2段階減量後に忍容性が認められない場合、投与を中止すること。

副作用の発現により減量する場合の投与量

体表面積 (m ²)	1段階減量 (1回用量)		2段階減量 (1回用量)	
	朝	夜	朝	夜
0.55 - 0.69	10mg	10mg	10mg/日	
0.70 - 0.89	20mg	10mg	10mg	10mg
0.90 - 1.09	25mg	10mg	10mg	10mg
1.10 - 1.29	25mg	20mg	20mg	10mg
1.30 - 1.49	25mg	25mg	25mg	10mg
1.50 - 1.69	30mg	30mg	25mg	20mg
1.70 - 1.89	35mg	30mg	25mg	20mg
≥ 1.90	35mg	35mg	25mg	25mg

副作用発現時の用量調節基準

副作用	程度 [※]	処置
左室駆出率 (LVEF) 低下	投与前から10%以上低下かつ正常下限値以下で無症候性	回復するまで休薬し、再開する場合、用量を1段階減量して投与する。
	症候性又はGrade 3以上	投与を中止する。
眼障害	網膜色素上皮剥離又は中心性漿液性網膜症	回復するまで休薬し、再開する場合、用量を1段階減量して投与する。
	網膜静脈閉塞	投与を中止する。
筋障害	Grade 1又は忍容可能なGrade 2のCK上昇又は筋症状	患者の状態に注意しながら投与を継続する。
	忍容不能なGrade 2又はGrade 3のCK上昇又は筋症状	Grade 1以下に回復するまで休薬し、再開する場合、用量を1段階減量して投与する。
	Grade 4のCK上昇	Grade 1以下に回復するまで休薬し、再開する場合、用量を1段階減量して投与する。また、投与中止を検討する。
	横紋筋融解症	投与を中止する。
下痢	Grade 1又は忍容可能なGrade 2	患者の状態に注意しながら投与を継続する。
	忍容不能なGrade 2又はGrade 3	Grade 1以下に回復するまで休薬し、再開する場合、用量を1段階減量して投与する。
	Grade 4	投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade 1又は忍容可能なGrade 2	患者の状態に注意しながら投与を継続する。
	忍容不能なGrade 2又はGrade 3	Grade 1以下に回復するまで休薬し、再開する場合、用量を1段階減量して投与する。
	Grade 4	Grade 1以下に回復するまで休薬し、再開する場合、用量を1段階減量して投与する。また、投与中止を検討する。

※ GradeはCTCAE ver.4.03に準じる。

7.6 中等度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 B) のある患者では、7.7項の表を参考に、本剤1回20mg/m²の1日2回投与とすること。[9.3.2、16.6.2 参照]

7.7 強い又は中程度のCYP3A4阻害剤若しくはフルコナゾールとの併用は可能な限り避けること。やむを得ず併用する場合には、以下の表に従い、1回20mg/m²の1日2回投与とし、併用中に副作用が発現した場合には、1回15mg/m²の1日2回投与に減量すること。[10.2、16.7.1、16.7.2、16.7.4 参照]

1回20mg/m² 1日2回及び1回15mg/m² 1日2回の投与量

体表面積 (m ²)	20mg/m ² (1回用量)		15mg/m ² (1回用量)	
	朝	夜	朝	夜
0.55 - 0.69	10mg	10mg	10mg/日	
0.70 - 0.89	20mg	10mg	10mg	10mg
0.90 - 1.09	20mg	20mg	20mg	10mg
1.10 - 1.29	25mg	25mg	25mg	10mg
1.30 - 1.49	30mg	25mg	25mg	20mg
1.50 - 1.69	35mg	30mg	25mg	25mg
1.70 - 1.89	35mg	35mg	30mg	25mg
≥1.90	40mg	40mg	30mg	30mg

7.8 10mgカプセルと25mgカプセルの生物学的同等性は示されていないため、1回50mgを投与する際には10mgカプセルを使用しないこと。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 心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）を確認すること。[9.1.1、11.1.1 参照]
- 8.2 眼障害があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に眼の異常の有無を確認すること。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。[11.1.2 参照]
- 8.3 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行うこと。[11.1.4 参照]
- 8.4 横紋筋融解症、ミオパチーがあらわれることがあるので、本剤投与中は定期的にCK、クレアチニン等の検査を行い、筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等に十分注意すること。[11.1.5 参照]
- 8.5 貧血、ヘモグロビン減少、好中球減少、リンパ球減少、血小板減少があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を行うこと。[11.1.6 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
- 9.1.1 心疾患又はその既往歴のある患者
症状が悪化するおそれがある。[8.1、11.1.1 参照]
- 9.3 肝機能障害患者
- 9.3.1 重度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 C）
投与しないこと。本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。[2.3、16.6.2 参照]
- 9.3.2 中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 B）
本剤を減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。[7.6、16.6.2 参照]
- 9.4 生殖能を有する者
- 9.4.1 妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5 参照]
- 9.4.2 パートナーが妊娠する可能性がある男性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。
- 9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。マウスを用いた胚・胎児発生に関する試験では、胚・胎児死亡、催奇形性、胎児重量の減少が認められ、臨床曝露量（25mg/m² 1日2回投与、初回投与時）に対する安全減は2.8倍であった。マウスを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験では、出生児に未成熟な開眼及び口蓋裂等の奇形が認められ、臨床曝露量（25mg/m² 1日2回投与、初回投与時）に対する安全減は0.4倍未満であった。[2.2、9.4.1 参照]
- 9.6 授乳婦
授乳しないことが望ましい。本剤又は本剤の代謝物がヒトの母乳中に移行するかどうかは不明であるが、動物試験（マウス）で授乳中の母動物へ本剤を投与した際、本剤及び本剤の代謝物が乳汁中に排泄されることが認められている。
- 9.7 小児等
低出生体重児、新生児、乳児又は3歳未満の幼児、体表面積0.55m²未満の小児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。[7.2、17.1.1、17.1.2 参照]

10. 相互作用

本剤は、主にCYP3Aにより代謝され、CYP2C19も関与する。[16.4 参照]

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強い又は中程度のCYP3A阻害剤 クラリスロマイシン エリスロマイシン イトラコナゾール等 グレープフルーツジュース [7.7、16.7.1、16.7.4 参照]	本剤の副作用が増強され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ること。 やむを得ず併用する場合には、減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤等がCYP3Aを阻害することにより、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
フルコナゾール [7.7、16.7.2 参照]	本剤の副作用が増強され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ること。 やむを得ず併用する場合には、減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	CYP2C19及びCYP3Aを阻害することにより、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
強い又は中程度のCYP3A誘導剤 フェニトイン リファンピシン カルバマゼピン等 [16.7.3、16.7.4 参照]	本剤の効果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ること。	これらの薬剤等がCYP3Aを誘導することにより、本剤の代謝が促進され、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
セイヨウオトギリソウ（St.John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	本剤の効果が減弱するおそれがあるため、摂取しないよう注意すること。	

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
ビタミンE含有製剤（サプリメント等）	ビタミンEの摂取を控えるよう指導すること。	添加剤であるコハク酸トコフェロールポリエチレングリコールとして、本剤10mgには32mg、本剤25mgには36mgのビタミンEが含まれる。ビタミンEの高用量摂取により、出血のリスクを増強させる可能性がある。
抗凝固剤 抗血小板剤 ワルファリン アスピリン等	プロトロンビン時間国際標準比（INR）値等の血液凝固能の検査、臨床症状の観察を頻回に行い、これらの薬剤の用量を調節すること。	

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

- 11.1.1 心機能障害
駆出率減少（14.5%）、左室機能不全（頻度不明）等の心機能障害があらわれることがある。[8.1、9.1.1 参照]
- 11.1.2 眼障害
網膜色素上皮剥離（頻度不明）、中心性漿液性網膜症（頻度不明）、網膜静脈閉塞（頻度不明）等の眼障害があらわれることがある。[8.2 参照]
- 11.1.3 消化管障害
嘔吐（66.1%）、下痢（59.7%）、悪心（53.2%）等の消化管障害があらわれることがある。
- 11.1.4 肝機能障害
AST（33.3%）、ALT（25.8%）、ビリルビン（1.6%）等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。[8.3 参照]
- 11.1.5 横紋筋融解症（頻度不明）
[8.4 参照]
- 11.1.6 貧血及び血球減少
貧血（33.9%）、好中球減少（22.6%）、リンパ球減少（11.3%）、血小板減少（9.7%）等があらわれることがある。[8.5 参照]
- 11.1.7 間質性肺疾患（頻度不明）
- 11.2 その他の副作用

	10%以上	1%～10%未満
眼		霧視
呼吸器		呼吸困難
消化器	□内炎	□内乾燥
皮膚	発疹（75.8%）、ざ瘡様皮膚炎（53.2%）、皮膚乾燥（51.6%）、爪囲炎、脱毛・毛髪変色	
その他	血中CK増加（62.9%）、疲労・無力症、低アルブミン血症、発熱、血中クレアチニン増加	高血圧、末梢性浮腫、顔面浮腫

14. 適用上の注意

- 14.1 薬剤調製時の注意
吸湿により添加剤が加水分解され本剤の品質に影響を及ぼす可能性があるため、分包せずボトルのまま交付すること。
- 14.2 薬剤交付時の注意
患者又は保護者等に対し以下の点に注意するよう指導すること。
• カプセルは噛んだり、溶かしたり、開けたりせずに、そのまま水とともに服用すること。
• ボトルから乾燥剤は取り出さず、使用の都度密栓すること。[20.1、20.2 参照]

15. その他の注意

- 15.2 非臨床試験に基づく情報
マウスを用いた反復投与毒性試験において、臨床曝露量の約22倍で盲腸及び結腸の穿孔が認められ、回復性は確認されていない。また、ラットを用いた反復投与毒性試験において、臨床曝露量の約9倍で骨端軟骨異形成が認められ、回復性は確認されていない。

20. 取扱い上の注意

- 20.1 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、密栓すること。[14.2 参照]
- 20.2 容器から乾燥剤を取り出さないこと。[14.2 参照]

21. 承認条件

- 21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- 21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

〈コセルゴカプセル 10mg〉
28カプセル【ボトル、バラ、乾燥剤入り】
〈コセルゴカプセル 25mg〉
28カプセル【ボトル、バラ、乾燥剤入り】

