

総合製品情報概要



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® 顆粒 5mg・7.5mg

Koselugo® 5mg・7.5mg Granules /セルメチニブ硫酸塩顆粒

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]

目次

略語表	4
I 開発の経緯	6
II 特徴	7
III 製品情報（ドラッグインフォメーション）	8
1. 警告	8
2. 禁忌	8
3. 組成・性状	8
4. 効能又は効果	8
5. 効能又は効果に関連する注意	9
6. 用法及び用量	9
7. 用法及び用量に関連する注意	9
8. 重要な基本的注意	11
9. 特定の背景を有する患者に関する注意	12
10. 相互作用	13
11. 副作用	13
14. 適用上の注意	14
15. その他の注意	14
IV 臨床成績	15
1. 臨床データパッケージ：承認時の評価に用いられた資料	15
2. 1歳以上7歳未満を対象とした国際共同第Ⅰ／Ⅱ相試験 （SPRINKLE試験/D1346C00004試験）	16
V 薬物動態	23
1. 血中濃度	23
2. 吸収	25
3. 分布	25
4. 代謝（外国人データ）	26
5. 排泄（外国人データ）	27
6. 腎機能障害（外国人データ）	28
7. 肝機能障害（外国人データ）	29
8. 薬物相互作用	30
VI 薬効薬理	32
1. 作用機序	32
2. 非臨床試験：効力を裏付ける試験成績	33
3. 非臨床試験：副次的薬理試験（ <i>in vitro</i> ）	40

Ⅶ 安全性薬理試験及び毒性試験	41
1. 安全性薬理試験	41
2. 毒性試験	42
Ⅷ 有効成分に関する理化学的知見／製剤学的事項	47
1. 有効成分に関する理化学的知見	47
2. 製剤学的事項	47
Ⅸ 取扱い上の注意／包装	48
1. 取扱い上の注意	48
2. 包装	48
X 関連情報	49
XI 主要文献	49
XII 製造販売業者の氏名又は名称及び住所	50
コセルゴ顆粒の適正患者像	51

略語表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
ALP	Alkaline phosphatase：アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve：血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _(0-t)	Area under the plasma concentration-time curve from 0 to t：投与後0時間から時間tまでの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _D	Area under the plasma concentration-time curve from 0 to infinity divided by dose：用量補正した投与後0時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{inf}	Area under the plasma concentration-time curve from 0 to infinity：(投与後0時間から)無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _u	Unbound area under the plasma concentration-time curve to infinity：非結合形の投与後無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BSA	Body surface area：体表面積
CI	Confidence interval：信頼区間
CK	Creatine kinase：クレアチンキナーゼ(クレアチンホスホキナーゼ)
C _{max}	Maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
C _{max,D}	Maximum observed concentration in plasma divided by dose：用量補正した最高血漿中濃度
C _{max,u}	Unbound maximum plasma concentration at steady state：非結合形の最高血漿中濃度
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events：有害事象共通用語規準
CYP	Cytochrome P450：シトクロムP450
ERK	Extracellular signal-regulated kinase：細胞外シグナル制御キナーゼ
IC ₅₀	Concentration which results in 50% inhibition：50%阻害濃度
LVEF	Left ventricular ejection fraction：左室駆出率
MAPK	Mitogen-activated protein kinase：分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：ICH国際医薬用語集
MEK	Mitogen-activated protein/extracellular signal-regulated kinase kinase：分裂促進因子活性化タンパク質/細胞外シグナル制御キナーゼキナーゼ
MRI	Magnetic resonance imaging：磁気共鳴画像法
NF1	Neurofibromatosis type 1：神経線維腫症1型
NOEL	No observable effect level：無作用量
PN	Plexiform neurofibroma：叢状神経線維腫

略語及び専門用語	用語の説明
QT	ECG interval measured from the onset of the QRS complex to the end of the T wave : 心電図におけるQRS群の開始からT波終了までの時間
QTc	Corrected QT interval : 心電図における補正QT間隔
RAF	Proto-oncogene serine/threonine-protein kinase : プロトオンコジーンセリン/トレオニンプロテインキナーゼ
RAS	A GTPase-activating protein : GTPアーゼ活性化タンパク質
$t_{1/2}$	Terminal half-life : 半減期
t_{max}	Time to reach maximum concentration : 最高血漿中濃度到達時間

I 開発の経緯

I 開発の経緯

II 特徴

III 製品情報 ドラッグイン フォームション

IV 臨床成績

V 薬物動態

VI 薬効薬理

VII 安全性薬理 試験及び 毒性試験

VIII 有効成分に関する 製剤学的知見

IX 取扱い上の 注意/包装

X 関連情報

XI 主要文献

XII 製造販売業者 の氏名又は 名称及び住所

コセルゴ[®] (一般名：セルメチニブ硫酸塩、以下、コセルゴ) は、アデノシン三リン酸と競合しない選択的な経口の分裂促進因子活性化タンパク質/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 阻害剤です。これまでコセルゴはカプセルとして開発され、叢状神経線維腫 (以下、PN) を有する神経線維腫症 1 型 (以下、NF1) の 3 歳以上 18 歳以下の患者を対象とした臨床試験 (SPRINT 試験/D1532C00057 試験) で有効性と安全性が確認されたことから、2022 年 9 月に本邦で「神経線維腫症 1 型における叢状神経線維腫」の効能又は効果で製造販売承認を取得しました。また、2025 年 8 月には、症候性かつ手術不能な PN を有する 18 歳以上の成人 NF1 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (KOMET 試験/D134BC00001 試験) の成績に基づき、成人 NF1 患者に対する用法及び用量追加の製造販売承認事項一部変更申請が承認されました。その後、コセルゴの薬物動態及び安全性に及ぼす食事 (低脂肪食) の影響を評価した試験 (D1346C00015 試験) が実施され、この試験及び前述の国際共同第Ⅲ相試験の結果より、2025 年 9 月に空腹時投与の規定削除が承認されました。

PN は低年齢の小児でも多くみられます¹⁾。コセルゴカプセルでは 4 号カプセル (長径：約 14mm、短径：約 5mm) を使用していますが、現状、小児では服用が難しいケースが認められます。加えて、コセルゴカプセルの内容物の取り出しや分割は、安定性及び製剤の設計上の観点からできません。さらに、PN を有する NF1 は 3 歳未満の乳幼児でも発症しますが、コセルゴカプセルでは体表面積 (以下、BSA) 0.55m² 未満の患者での用量は設定されていません。

このような医療実態を踏まえ、低年齢 (1 歳以上 7 歳未満) の小児 NF1 患者を対象としたコセルゴ顆粒の国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験 (SPRINKLE 試験/D1346C00004 試験) を実施し、コセルゴ顆粒の薬物動態、安全性/忍容性及び有効性を検討しました。この試験成績に基づき、「神経線維腫症 1 型における叢状神経線維腫」を効能又は効果として、2025 年 9 月にコセルゴ顆粒の製造販売承認を取得しました。

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。[17.1.1-17.1.3 参照]

Ⅱ 特徴

1	コセルゴ顆粒は、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PNを有する1歳以上の小児NF1患者に対して承認された顆粒の治療薬です。
2	MEK1/2を阻害することにより、MEKの基質であるERKのリン酸化を阻害し、RASにより調節されるRAF/MEK/ERK経路のシグナル伝達を抑制することで、コセルゴはNF1における神経線維腫の増殖を抑制します。 (→32頁)
3	通常、小児にはセルメチニブとして1回25mg/m ² (BSA)を1日2回経口投与します(患者の状態により適宜減量、1回量は50mgを上限とする)。 (→9頁)
4	国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験(SPRINKLE試験/D1346C00004試験)(日本人を含む海外データ) 症候性 ^{*1} かつ手術不能 ^{*2} なPNを有する1歳以上7歳未満の小児NF1患者36例を対象に、コセルゴ顆粒1回25mg/m ² (BSA)を1日2回経口投与する非盲検単群試験を実施しました。主要評価項目であるコセルゴ顆粒を25mg/m ² (BSA)で単回経口投与した時の投与12時間後までのセルメチニブの血漿中濃度－時間曲線下面積(以下、AUC ₀₋₁₂)は、本試験開始前に設定した目標曝露量の範囲内でした。 * 1 PNに起因し、臨床的に問題となると治験責任医師が判断した症状、又は合併症。症状には疼痛、運動機能障害、変形等が、合併症には、PNによって引き起こされた気管偏位又は膀胱閉塞及び水腎症等が含まれるが、これらに限定されない。 * 2 PNが重要な器官を取り囲む、近接している、浸潤している、あるいはPNが血管に富んでいること等により、重大な病的状態に陥るリスクを伴わずに手術によって完全に除去することが不可能、又は全身麻酔に許容できないリスクがあると治験責任医師が判断した場合。 (→16～22頁)
5	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(下痢等)、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%以上に認められたその他の副作用は、口内炎、ざ瘡様皮膚炎、爪囲炎、発疹、皮膚乾燥、脱毛・毛髪変色、血中CK増加、疲労・無力症、末梢性浮腫でした。 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。

7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋)

- 7.1 セルメチニブカプセルの服用が困難な患者への投与を考慮すること。セルメチニブカプセルとセルメチニブ顆粒の生物学的同等性は示されていない。セルメチニブカプセルとセルメチニブ顆粒の切替えを行う場合は、患者の状態をより慎重に観察すること。

Ⅲ 製品情報(ドラッグインフォメーション)

「警告・禁忌を含む注意事項等情報」の改訂に十分ご注意ください。

コセルゴ顆粒 電子添文
* 2026年10月改訂(第2版)

1. 警告

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

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	コセルゴ顆粒5mg	コセルゴ顆粒7.5mg
有効成分	カプセル型容器1個中 セルメチニブ硫酸塩6.05mg (セルメチニブとして5mg)	カプセル型容器1個中 セルメチニブ硫酸塩9.08mg (セルメチニブとして7.5mg)
添加剤	ベヘン酸グリセリル、ステアロイルポリオキシシル-32グリセリド、ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、ステアリン酸	

3.2 製剤の性状

販売名	コセルゴ顆粒5mg	コセルゴ顆粒7.5mg
性状・剤形	白色～淡黄色の顆粒剤	白色～淡黄色の顆粒剤
識別コード	sel 5 (カプセル型容器(キャップ：黄色、ボディ：白色)のキャップ部に表示)	sel 7.5 (カプセル型容器(キャップ：ピンク色、ボディ：白色)のキャップ部に表示)

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。[17.1.1-17.1.3 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 セルメチニブカプセルの服用が困難な患者への投与を考慮すること。セルメチニブカプセルとセルメチニブ顆粒の生物学的同等性は示されていない。セルメチニブカプセルとセルメチニブ顆粒の切替えを行う場合は、患者の状態をより慎重に観察すること。

7.2 本製剤のカプセルは容器であることから、カプセル型容器ごと投与せず、容器内の顆粒のみを全量投与すること。[14.2 参照]

7.3 1歳未満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 参照]

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
0.40-0.49	1回10mg 1日2回
0.50-0.59	1回12.5mg 1日2回
0.60-0.69	1回15mg 1日2回
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 ^{注)}	1回30mg 1日2回

注) 体表面積が1.29m²を超え、セルメチニブカプセルの服用が困難な患者に本剤を継続して投与する場合には、その投与量はセルメチニブカプセルで設定されている用量に準じること。

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
0.40-0.49	7.5mg	7.5mg	5mg	5mg
0.50-0.59	10mg	10mg	7.5mg	7.5mg
0.60-0.69	12.5mg	12.5mg	10mg	10mg
0.70-0.89	15mg	15mg	12.5mg	12.5mg
0.90-1.09	20mg	20mg	15mg	15mg
1.10-1.29 ^{注)}	22.5mg	22.5mg	15mg	15mg

注) 体表面積が1.29m²を超え、セルメチニブカプセルの服用が困難な患者に本剤を継続して投与する場合には、その投与量はセルメチニブカプセルで設定されている用量に準じること。

Ⅲ 製品情報(ドラッグインフォメーション)

副作用発現時の用量調節基準

副作用	程度 ^{注)}	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	回復するまで休業し、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	回復するまで休業し、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業し、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業し、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業し、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業し、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業し、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。

注) Gradel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CYP3A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
0.40-0.49	7.5mg	7.5mg	7.5mg	5mg
0.50-0.59	10mg	10mg	7.5mg	7.5mg
0.60-0.69	12.5mg	12.5mg	10mg	7.5mg
0.70-0.89	15mg	15mg	10mg	10mg
0.90-1.09	20mg	20mg	15mg	15mg
1.10-1.29 ^{注)}	25mg	25mg	25mg	10mg

注) 体表面積が1.29m²を超え、セルメチニブカプセルの服用が困難な患者に本剤を継続して投与する場合には、その投与量はセルメチニブカプセルで設定されている用量に準じること。

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]

Ⅲ 製品情報(ドラッグインフォメーション)

I 開発の経緯

II 特徴

III 製品情報
(ドラッグイン
フォメーション)

IV 臨床成績

V 薬物動態

VI 薬効薬理

安全性薬理
VII 試験及び
毒性試験

有効成分に関する
製剤学的知見
VIII 製剤学的事項

IX 取扱い上の
注意/包装

X 関連情報

XI 主要文献

製薬販売業者
の氏名又は
名称及び住所
XII

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1ヵ月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1週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) に対する安全域は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) に対する安全域は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、乳児又は体表面積0.40m²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。[7.3、17.1.1 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'sWort、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。	

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(8.1%)、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

下痢(31.1%)、嘔吐(25.1%)、悪心(21.3%)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(17.4%)、ALT(14.0%)、ビリルビン(0.4%)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]

Ⅲ 製品情報(ドラッグインフォメーション)

11.1.6 貧血及び血球減少

貧血(13.6%)、好中球減少(7.2%)、リンパ球減少(3.8%)、血小板減少(2.6%)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

	20%以上	10%～20%未満	1%～10%未満	頻度不明
* 眼	—	—	霧視	網膜下液
呼吸器	—	—	呼吸困難	—
消化器	口内炎	—	便秘、口内乾燥	—
* 皮膚	ざ瘡様皮膚炎(51.1%)、爪囲炎、発疹、皮膚乾燥、脱毛・毛髪変色	—	—	—
その他	血中CK増加(40.9%)	疲労・無力症、末梢性浮腫	低アルブミン血症、顔面浮腫、発熱、血中クレアチニン増加、高血圧	—

副作用発現頻度はセルメチニブカプセル及び本剤の臨床試験成績に基づく。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

吸湿により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

患者又は保護者に対し以下の点に注意するよう指導すること。[7.2 参照]

- ・ カプセル型容器を開け、容器内の顆粒を pH5 未満の柔らかい投与媒体(服薬補助ゼリー、ヨーグルト、イチゴジャム等)に混ぜて投与すること。pH5 以上の投与媒体(水、ミルク、白粥、野菜ピューレ等)に混合すると顆粒のコーティングが剥がれて味のマスキング効果が低下するおそれがあるので推奨しない。
- ・ カプセル型容器ごと服用しないこと。
- ・ 投与媒体と混合後は 30 分以内に服用させること。
- ・ カプセル型容器の入った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。

IV 臨床成績

「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等については8～14頁をご参照ください。

1. 臨床データパッケージ：承認時の評価に用いられた資料

本邦でのコセルゴ顆粒承認申請における主な臨床データパッケージ(承認時の評価に用いられた資料)の概要を以下に示す。

試験の相/ 実施国	試験の説明 (目的・デザイン)	コセルゴの製剤/ 用法及び用量	対象患者 (例数)
国際共同第Ⅰ/Ⅱ相 SPRINKLE試験 (D1346C00004試験) ドイツ、イタリア、日本、 オランダ、スペイン、 ロシア、米国	コセルゴ顆粒の薬物動態、安全性、忍容性及び有効性を検討する国際共同、非盲検、単群試験	コセルゴ顆粒 コセルゴ1回25mg/m ² (BSA) を1日2回経口投与(1サイクル28日間)	症候性かつ手術不能なPNを有する1歳以上7歳未満の小児NF1患者36例(うち日本人4例)

I
開発の経緯

II
特徴

III
製品情報
ドラッグイン
フォメーション

IV
臨床成績

V
薬物動態

VI
薬効薬理

VII
安全性
試験及び
毒性試験

VIII
有効成分に関する
理化学的知見
製剤学的事項

IX
取扱い上の
注意/包装

X
関連情報

XI
主要文献

XII
製造販売業者
の氏名又は
名称及び住所

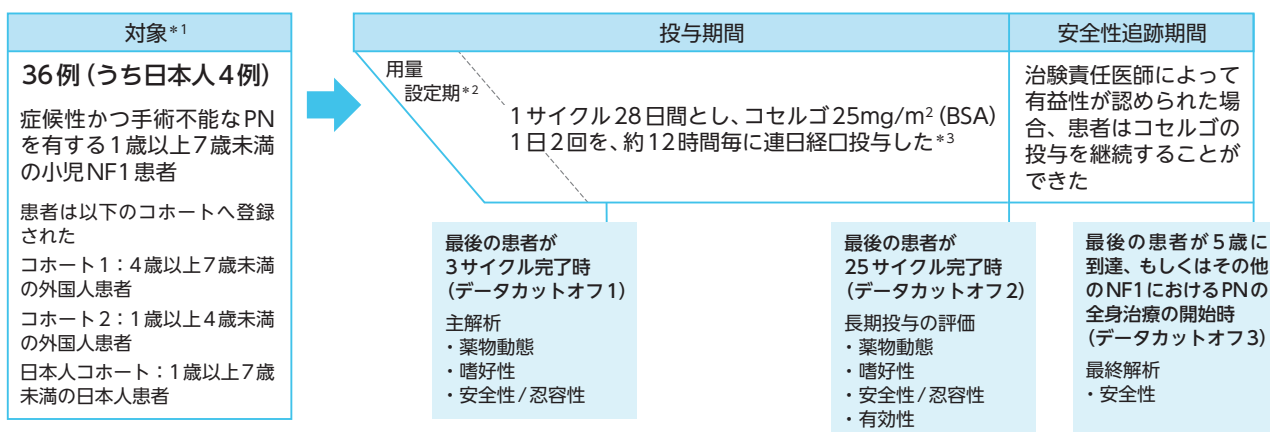
IV 臨床成績

2. 1歳以上7歳未満を対象とした国際共同第I/II相試験 (SPRINKLE試験/D1346C00004試験)²⁾

承認外の用法及び用量の成績を含むデータがありますが、承認時の評価に用いられた資料のため紹介します。

2) 社内資料：SPRINKLE試験（承認時評価資料）

<試験デザイン・主な選択基準>



* 1 BSAが0.4m²以上1.09m²以下、一方向測定で3cm以上の測定可能なPN病変を有する等。

* 2 用量設定期では、コホート1の3例において25mg/m²の1日2回投与に相当する用量でコセルゴ顆粒の投与を開始し、1サイクル後に薬物動態及び安全性のデータを評価した。コホート1における許容可能な用量が特定された後、コホート1全例にて投与を開始し、1サイクル後におよそ6例の患者で、薬物動態及び安全性のデータを評価した。コホート1の3例で許容可能な用量が特定された後、コホート2の3例においても25mg/m²の1日2回投与に相当する用量でコセルゴ顆粒の投与を開始し、1サイクル後に薬物動態及び安全性のデータを評価した。コホート2における許容可能な用量が特定された後、コホート2全例にて投与を開始し、1サイクル後におよそ6例の患者で、薬物動態及び安全性のデータを評価した。日本人コホートでは用量設定期は設定されなかった。

* 3 3サイクル以上の投与が完了した際に、BSAが1.10～1.29m²に達した患者は、コセルゴカプセルへの移行が推奨された。

2. 1歳以上7歳未満を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験 (SPRINKLE試験/D1346C00004試験)

目的	症候性 ^a かつ手術不能 ^b なPNを有する1歳以上7歳未満の小児NF1患者を対象としたコセルゴ顆粒の薬物動態、安全性/忍容性及び有効性を検討する。
試験デザイン	国際共同、非盲検、単群、第Ⅰ/Ⅱ相試験
対象	症候性かつ手術不能なPNを有する1歳以上7歳未満の小児NF1患者36例(うち日本人4例)
試験方法	・1サイクル28日間とし、電子添文に従った用量を1日2回、約12時間毎に連日、経口投与した。 ・Cycle1 Day1は、単回投与後の薬物動態評価のため、コセルゴ顆粒を1回のみ投与した。 ・カプセル型容器から出した顆粒は、やわらかい食物等の投与媒体と混合して服用した。
評価項目	◇主要評価項目 ・コセルゴ顆粒単回投与後のAUC₀₋₁₂ ・安全性及び忍容性(有害事象、安全性に関する臨床検査[血液生化学検査、血液学的検査、尿検査]、身体所見、体重、バイタルサイン、心電図検査、心エコー検査、眼科検査、膝[又は手首]のMRI/X線検査及びPerformance Statusの観点から評価) ◇副次評価項目 ・観察者の嗜好性評価(親代理報告) ・セルメチニブ及びN-脱メチル体の血漿中濃度及び薬物動態パラメータ
解析計画	◇解析対象集団 ・全登録集団：同意説明文書に署名したすべての患者 ・薬物動態解析対象集団：コセルゴ顆粒を1回以上投与され、投与後の血漿中濃度が1回以上定量可能で、薬物動態解析に影響を与える可能性がある治験実施計画書からの重要な逸脱がないすべての患者 ・安全性解析対象集団：コセルゴ顆粒の投与を1回以上受けたすべての患者 ・本試験は外国人コホート(コホート1及び2)及び日本人コホートからなり、コホート1には日本国外の4歳以上7歳未満の患者が組み入れられ、コホート2には日本国外の1歳以上4歳未満の患者が組み入れられた。日本人コホートには1歳以上7歳未満の日本人患者が組み入れられた。 ◇主要評価項目 ・薬物動態：用量設定期では、顆粒を投与された外国人コホートから得られた個々のAUC₀₋₁₂及び中央値を、SPRINT試験(コセルゴカプセルの安全性と有効性を評価した主要試験)で得られたAUC₀₋₁₂の5～95パーセンタイル値と比較した。外国人コホート(コホート1及び2)の最終的な患者数で、AUC₀₋₁₂の幾何平均値及び95%信頼区間(以下、CI)を各年齢群及び全体に対して求めた。この95%CIがSPRINT試験のコセルゴカプセルで得られたAUC₀₋₁₂の幾何平均値の60～140%の範囲内にある場合、全年齢群でコセルゴ顆粒とコセルゴカプセルの曝露量は同程度であると定義され、AUC₀₋₁₂(及びその他の薬物動態パラメータ)を、SPRINT試験で得られたコセルゴカプセルの目標範囲と比較した。日本人コホートの薬物動態解析は外国人コホートとは別に提示した。 ・安全性：連続変数は記述統計量(例数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値)を用いて要約した。カテゴリ変数は度数分布表(度数及び割合)を用いて要約した。 ◇副次評価項目 ・嗜好性：小児患者の親からの報告による嗜好性評価法を用いて、コセルゴ顆粒の嗜好性を評価した。Cycle1及びCycle7の第1週に、親/介護者へ1日2回(各投与後)質問票を記入するよう指示し、小児が顆粒を飲み込む意思、及びその他の観察された行動を評価した。 ◇試験期間 すべての患者がコセルゴ顆粒の3サイクル投与を終了した時点(2024年4月8日)でデータをカットオフして主解析を実施し、薬物動態、安全性及び忍容性、ならびに嗜好性を評価した(データカットオフ1)。

- a PNに起因し、臨床的に問題となると治験責任医師が判断した症状、又は合併症。症状には疼痛、運動機能障害、変形等が、合併症には、PNによって引き起こされた気管偏位又は膀胱閉塞及び水腎症等が含まれるが、これらに限定されない。
- b PNが重要な器官を取り囲む、近接している、浸潤している、あるいはPNが血管に富んでいること等により、重大な病的状態に陥るリスクを伴わずに手術によって完全に除去することが不可能、又は全身麻酔に許容できないリスクがあると治験責任医師が判断した場合。

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。

Ⅰ 開発の経緯

Ⅱ 特徴

Ⅲ 製品情報
ドラッグイン
フォメーション

Ⅳ 臨床成績

Ⅴ 薬物動態

Ⅵ 薬効薬理

Ⅶ 試験及び
安全性試験
安全性薬理

Ⅷ 有効成分に関する
理化学的知見
製剤学的事項

Ⅸ 取扱い上の
注意/包装

Ⅹ 関連情報

Ⅺ 主要文献

Ⅻ 製造販売業者
の氏名又は
名称及び住所

Ⅳ 臨床成績

<患者背景>

		外国人コホート			日本人コホート (1歳以上 7歳未満) (4例)	試験全体 (36例)
		コホート1 (4歳以上 7歳未満) (15例)	コホート2 (1歳以上 4歳未満) (17例)	全体 (32例)		
人口統計学的特性						
年齢、歳	平均値(標準偏差)	5.08 (1.101)	2.49 (0.819)	3.70 (1.619)	4.43 (2.300)	3.78 (1.681)
	中央値(範囲)	4.40 (4.0-7.0)	2.50 (1.1-3.8)	3.70 (1.1-7.0)	5.15 (1.1-6.3)	3.90 (1.1-7.0)
性別、 例数 (%)	男性	10 (66.7)	10 (58.8)	20 (62.5)	2 (50.0)	22 (61.1)
	女性	5 (33.3)	7 (41.2)	12 (37.5)	2 (50.0)	14 (38.9)
人種、 例数 (%)	アジア人	1 (6.7)	0	1 (3.1)	4 (100)	5 (13.9)
	黒人、アフリカ系 アメリカ人	0	1 (5.9)	1 (3.1)	0	1 (2.8)
	白人	9 (60.0)	13 (76.5)	22 (68.8)	0	22 (61.1)
	その他	2 (13.3)	2 (11.8)	4 (12.5)	0	4 (11.1)
	未報告	3 (20.0)	1 (5.9)	4 (12.5)	0	4 (11.1)
BSA、m ²	平均値(標準偏差)	0.771 (0.1073)	0.558 (0.0603)	0.658 (0.1369)	0.605 (0.1234)	0.652 (0.1349)
	中央値(範囲)	0.770 (0.60-0.97)	0.540 (0.44-0.66)	0.635 (0.44-0.97)	0.665 (0.42-0.67)	0.640 (0.42-0.97)
標的PN関連の病的状態						
標的PN関連 の病的状態、 例数 (%)	症状あり	15 (100)	17 (100)	32 (100)	4 (100)	36 (100)
	視力障害	2 (13.3)	1 (5.9)	3 (9.4)	1 (25.0)	4 (11.1)
	聴力低下	2 (13.3)	0	2 (6.3)	0	2 (5.6)
	嚥下困難	1 (6.7)	1 (5.9)	2 (6.3)	0	2 (5.6)
	言語障害	0	1 (5.9)	1 (3.1)	0	1 (2.8)
	気道閉塞	2 (13.3)	6 (35.3)	8 (25.0)	0	8 (22.2)
	呼吸困難	1 (6.7)	1 (5.9)	2 (6.3)	0	2 (5.6)
	膀胱機能障害	0	1 (5.9)	1 (3.1)	0	1 (2.8)
	運動麻痺	1 (6.7)	1 (5.9)	2 (6.3)	1 (25.0)	3 (8.3)
	可動域の減少	2 (13.3)	2 (11.8)	4 (12.5)	1 (25.0)	5 (13.9)
	PN関連の変形	11 (73.3)	10 (58.8)	21 (65.6)	4 (100)	25 (69.4)
	疼痛	6 (40.0)	8 (47.1)	14 (43.8)	2 (50.0)	16 (44.4)
	その他の症状	2 (13.3)	1 (5.9)	3 (9.4)	0	3 (8.3)
PNに対する治療歴						
PNに対する 治療歴を 有する患者、 例数 (%)		5 (33.3)	8 (47.1)	13 (40.6)	1 (25.0)	14 (38.9)

2. 1歳以上7歳未満を対象とした国際共同第 I / II 相試験 (SPRINKLE試験/D1346C00004試験)

◆ 曝露期間

データカットオフ1時点で、コセルゴ顆粒の総投与期間の中央値は、安全性解析対象集団全体で329.5日(範囲：83～771日)であった。コホート別では、コホート1が518.0日(232～771日)、コホート2が224.0日(91～421日)、日本人コホートが251.5日(83～433日)であった。また、コセルゴ顆粒の服薬遵守率はすべての患者で80%を超えており、平均遵守率は99.2%であった。

I
開発の経緯

II
特徴

III
製品情報
ドラッグイン
フォメーション

IV
臨床成績

V
薬物動態

VI
薬効薬理

VII
安全性薬理
試験及び
毒性試験

VIII
有効成分に関する
理化学的知見
製剤学的事項

IX
取扱い上の
注意／包装

X
関連情報

XI
主要文献

XII
製造販売業者
の氏名又は
名称及び住所

Ⅳ 臨床成績

<試験結果>

◆ コセルゴ顆粒単回投与後のAUC₀₋₁₂（主要評価項目）（外国人データ）

コセルゴ顆粒 25mg/m² (BSA) を単回投与した際のセルメチニブのAUC₀₋₁₂の幾何平均値と95%CIは表のとおりであった。これは、本試験開始前に設定した目標曝露量 (SPRINT 試験第Ⅱ相-1での単回投与時のAUC₀₋₁₂の幾何平均値 [2,009h・ng/mL] の60～140% [1,205-2,813h・ng/mL]) の範囲内であった。

表 コセルゴ顆粒を単回経口投与した時 (Cycle1 Day1) のセルメチニブのAUC₀₋₁₂の幾何平均値と95%CI (外国人コホート)

	外国人コホート		
	コホート1 (4歳以上7歳未満) (15例)	コホート2 (1歳以上4歳未満) (17例)	全体 (32例)
評価例数	13	15	28
AUC ₀₋₁₂ の幾何平均値 (h・ng/mL)	1,902	1,699	1,790
AUC ₀₋₁₂ の95%CI (h・ng/mL)	1,647-2,197	1,436-2,009	1,609-1,993

薬物動態解析対象集団

7. 用法及び用量に関連する注意（一部抜粋）

7.1 セルメチニブカプセルの服用が困難な患者への投与を考慮すること。セルメチニブカプセルとセルメチニブ顆粒の生物学的同等性は示されていない。セルメチニブカプセルとセルメチニブ顆粒の切替えを行う場合は、患者の状態をより慎重に観察すること。

2. 1歳以上7歳未満を対象とした国際共同第 I / II 相試験 (SPRINKLE試験/D1346C00004試験)

◆ 安全性 (主要評価項目)

安全性解析対象集団全体 (36 例) での有害事象の発現割合は 100%であった。

表 主な有害事象 (試験全体で発現割合 10%以上を記載)

	例数 (%)				
	外国人コホート			日本人コホート (1歳以上 7歳未満) (4例)	試験全体 (36例)
	コホート 1 (4歳以上 7歳未満) (15例)	コホート 2 (1歳以上 4歳未満) (17例)	全体 (32例)		
有害事象	15 (100)	17 (100)	32 (100)	4	36 (100)
毛包炎	5 (33.3)	4 (23.5)	9 (28.1)	0	9 (25.0)
胃腸炎	2 (13.3)	2 (11.8)	4 (12.5)	1	5 (13.9)
上咽頭炎	4 (26.7)	2 (11.8)	6 (18.8)	0	6 (16.7)
爪囲炎	8 (53.3)	7 (41.2)	15 (46.9)	1	16 (44.4)
鼻炎	2 (13.3)	4 (23.5)	6 (18.8)	0	6 (16.7)
上気道感染	4 (26.7)	7 (41.2)	11 (34.4)	3	14 (38.9)
貧血	2 (13.3)	6 (35.3)	8 (25.0)	0	8 (22.2)
鼻漏	1 (6.7)	3 (17.6)	4 (12.5)	0	4 (11.1)
腹痛	3 (20.0)	2 (11.8)	5 (15.6)	0	5 (13.9)
下痢	6 (40.0)	7 (41.2)	13 (40.6)	1	14 (38.9)
口内炎	2 (13.3)	1 (5.9)	3 (9.4)	2	5 (13.9)
嘔吐	4 (26.7)	8 (47.1)	12 (37.5)	2	14 (38.9)
脱毛症	2 (13.3)	6 (35.3)	8 (25.0)	0	8 (22.2)
皮膚乾燥	9 (60.0)	8 (47.1)	17 (53.1)	0	17 (47.2)
湿疹	6 (40.0)	5 (29.4)	11 (34.4)	3	14 (38.9)
毛髪変色	3 (20.0)	3 (17.6)	6 (18.8)	0	6 (16.7)
疲労	4 (26.7)	2 (11.8)	6 (18.8)	0	6 (16.7)
発熱	7 (46.7)	10 (58.8)	17 (53.1)	0	17 (47.2)
AST増加	2 (13.3)	2 (11.8)	4 (12.5)	0	4 (11.1)
血中CK増加	5 (33.3)	5 (29.4)	10 (31.3)	1	11 (30.6)

同一事象が同一患者に複数回発現した場合は 1 件として取り扱った。
CTCAE ver.5.0、MedDRA/J ver.26.1

安全性解析対象集団

重篤な有害事象は 2 例 (5.6%) に発現し、Grade 1 の発熱が 1 例に、Grade 3 の胃腸炎及び上気道感染が 1 例に認められたが、いずれも治験薬と関連なしと判断された。

コセルゴ顆粒の投与中止に至った有害事象及び死亡に至った有害事象は認められなかった。

日本人コホート (4 例) では有害事象は 4 例に発現した。Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、コセルゴ顆粒の投与中止に至った有害事象、死亡に至った有害事象はいずれも認められなかった。

I
開発の経緯

II
特徴

III
製品情報
ドラッグイン
フォメーション

IV
臨床成績

V
薬物動態

VI
薬効薬理

VII
安全性試験
試験及び
毒性試験

VIII
有効成分に関する
製剤学的知見
製剤学的事項

IX
取扱い上の
注意/包装

X
関連情報

XI
主要文献

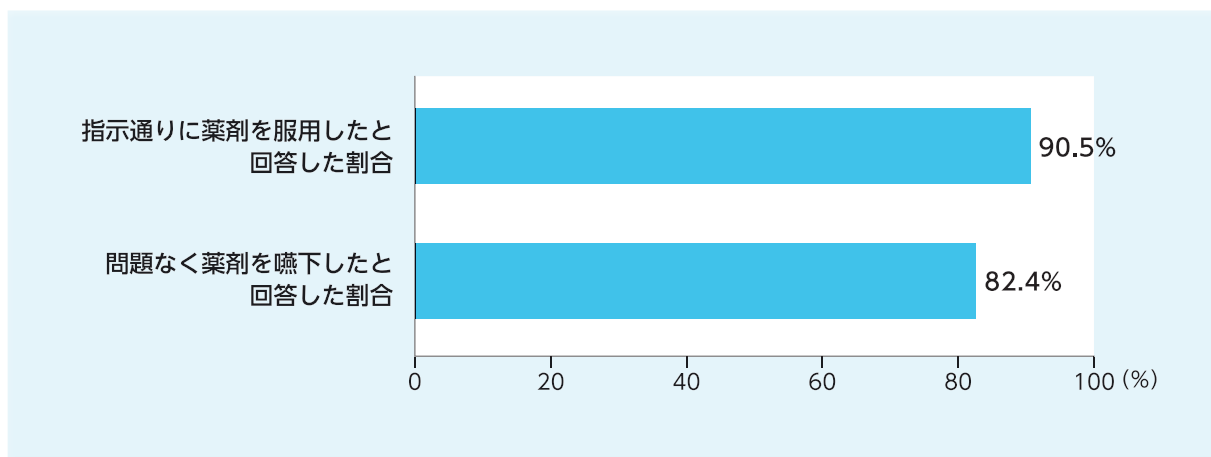
XII
製造販売業者
の氏名又は
名称及び住所

Ⅳ 臨床成績

◆ 嗜好性(副次評価項目)

親が代理報告した嗜好性評価の結果は、図のとおりであった。

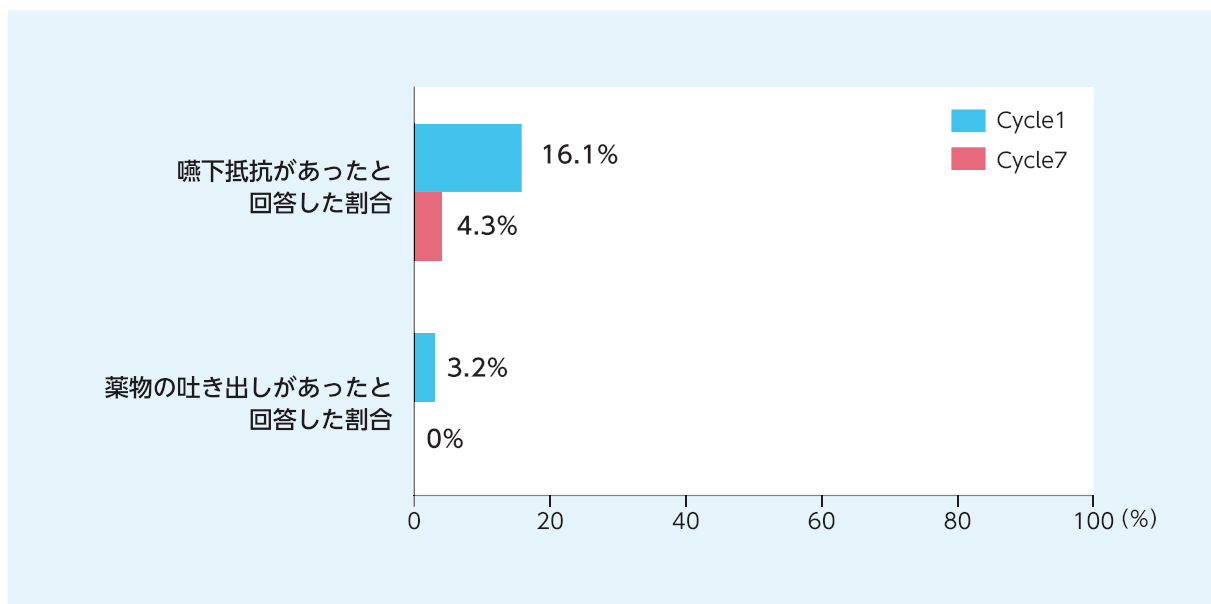
図 親が代理報告した嗜好性の結果



予想される総回答数
服用に関して：896回
嚥下に関して：811回

また、Cycle1、Cycle7における嚥下抵抗及び薬物の吐き出しに関して、図のように報告された。

図 嚥下抵抗及び薬物の吐き出しに関する推移



予想される総回答数
Cycle1：435回
Cycle7：376回

V 薬物動態

1. 血中濃度

1) 単回投与・反復投与(日本人及び外国人データ)²⁾

1歳以上7歳未満のPNを有するNF1患者36例(うち日本人4例)にコセルゴ顆粒25mg/m²(BSA)を1日2回反復経口投与したとき、投与1日目及び29日目のセルメチニブ及び活性代謝物であるN-脱メチル体の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは図表のとおりであった。

図 セルメチニブ及びN-脱メチル体の血漿中濃度推移

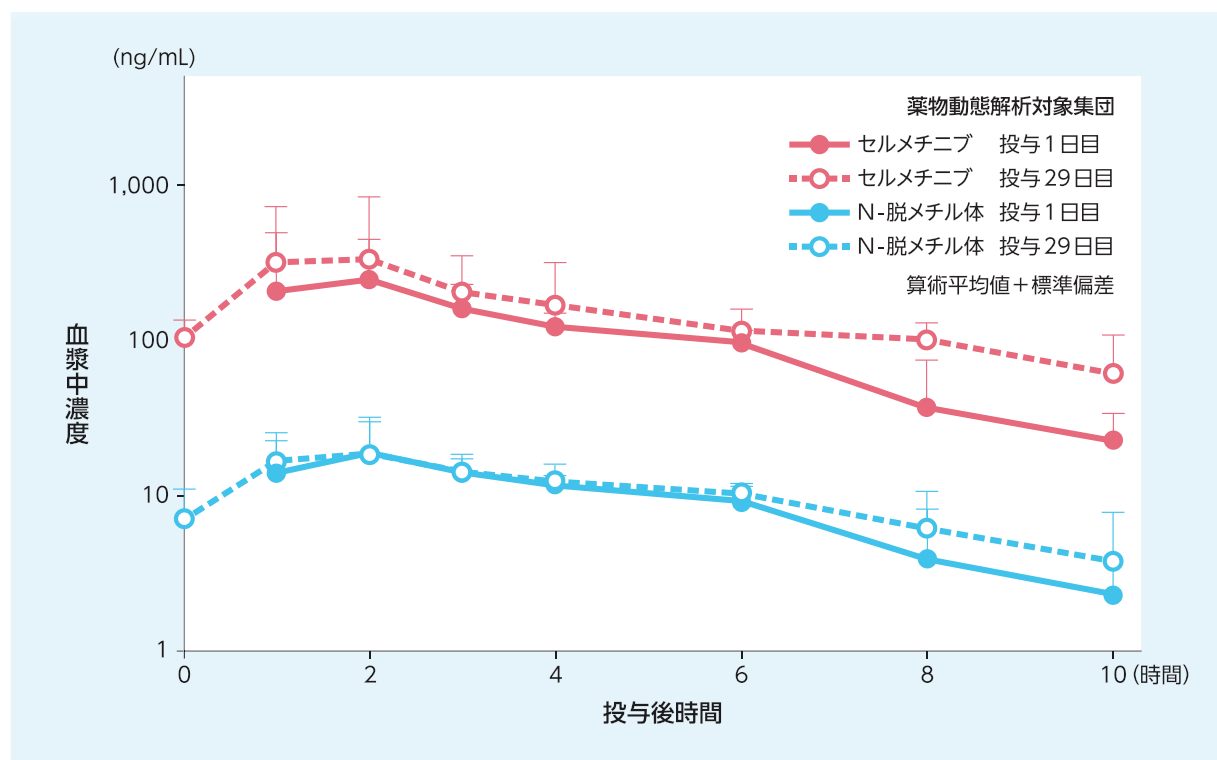


表 セルメチニブ及びN-脱メチル体の薬物動態パラメータ

測定対象	セルメチニブ				N-脱メチル体			
	投与1日目		投与29日目		投与1日目		投与29日目	
患者集団	全体	日本人	全体	日本人	全体	日本人	全体	日本人
例数	32	4	33	4	32	4	33	4
C _{max} (ng/mL)	516.1 (52.17)	618.4 (76.36)	655.3 (54.36)	644.2 (23.68)	36.95 (49.93)	43.11 (54.06)	38.16 (47.75)	43.20 (19.56)
t _{max} ^a (h)	1.99 [0.83-3.88]	2.47 [1.02-2.95]	2.00 [0.92-4.07]	1.05 [0.97-2.00]	2.00 [0.83-5.87]	2.47 [1.02-2.95]	2.00 [0.92-4.07]	1.56 [0.98-2.00]
AUC ₀₋₁₂ (ng・h/mL)	1,755 (27.94)	1,526 (25.09)	2,490 (50.69)	1,952 (32.08)	140.8 (30.03) ^b	118.1 (19.56)	159.5 (35.87) ^c	143.3 (14.64)
t _{1/2} ^d (h)	8.539 ± 6.167 ^b	9.060 ± 3.571 ^e	—	—	5.964 ± 6.591 ^b	3.972 ± 2.813	—	—

幾何平均値(変動係数%)

a 中央値 [範囲]、b 30例、c 32例、d 算術平均値±標準偏差、e 3例

I 開発の経緯

II 特徴

III 製品情報
ドラッグイン
フォメーション

IV 臨床成績

V 薬物動態

VI 薬効薬理

VII 安全性試験
試験及び
毒性試験

VIII 有効成分に関する
理化学的知見
製剤学的事項

IX 取扱い上の
注意/包装

X 関連情報

XI 主要文献

XII 製造販売業者
の氏名又は
名称及び住所

V 薬物動態

I 開発の経緯

II 特徴

III 製品情報
ドラッグイン
フォームション

IV 臨床成績

V 薬物動態

VI 薬効薬理

VII 安全性薬理
試験及び
毒性試験

VIII 有効成分に関する
理化学的知見
製剤学的事項

IX 取扱い上の
注意／包装

X 関連情報

XI 主要文献

XII 製造販売業者
の氏名又は
名称及び住所

2) 食事の影響(外国人データ)³⁾

外国人の健康成人24例を対象に、コセルゴ顆粒投与時のコセルゴカプセル投与時に対する相対的バイオアベイラビリティを検討したD1532C00089試験において、低脂肪・低カロリー食を摂取した30分後に25mgのコセルゴ顆粒を投与し、空腹時に投与した同用量の薬物動態と比較した。コセルゴ顆粒を食後投与したときの t_{max} の中央値は空腹時投与と比較して約1.3時間遅く、食後投与と空腹時投与の C_{max} の幾何平均値の比は60.5%(90%CI: 51.2-71.6%)であった。食後投与時と空腹時投与時の投与後0時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC_{inf})の幾何平均値の比は96.5%(90%CI: 91.3-101.9%)であった。

2. 吸収

1) バイオアベイラビリティ (外国人データ)

コセルゴ顆粒の絶対的バイオアベイラビリティは検討していない。健康成人12例にコセルゴカプセル75mg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62.1%であった⁴⁾。

コセルゴ顆粒の相対的バイオアベイラビリティは、健康成人24例にコセルゴ顆粒25mgを空腹時に単回経口投与したとき、コセルゴカプセル50mgを空腹時に単回経口投与したときと比較して、投与量で補正したC_{max}の幾何平均値の比は65.4% (90%CI : 58.1-73.6%)、AUC_{inf}の幾何平均値の比は86.5% (90%CI : 81.1-92.2%)であり、t_{max}は約0.6時間延長した³⁾。

2) 溶出性 (*in vitro*)⁵⁾

コセルゴ顆粒の溶出性は検討していない。セルメチニブ硫酸塩の過飽和溶液では、3以上のpHで速やかな沈殿生成が認められた。しかしながら、コセルゴカプセルからの溶出はpH非依存的であり、生理学的pHにおける溶出速度及び溶出率は同程度であった。

3. 分布

1) 血漿タンパク結合率 (*in vitro*)⁶⁾

セルメチニブのヒト血漿タンパク結合率は98.4%であった。セルメチニブは主にヒト血清アルブミンに対して結合し(96.1%)、α1-酸性糖タンパクへの結合率は27.2%であった。

2) 分布容積 (日本人及び外国人データ)⁷⁾

SPRINKLE試験を含む、18試験の591例の被験者から得られた血漿中セルメチニブ濃度データ、N-脱メチル体濃度データ、及び [¹⁴C]-セルメチニブ濃度データをもとに行った母集団薬物動態解析より推定された中央コンパートメントの見かけの分布容積は、29.7L (95%CI : 26.6-32.8L) であった。

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。[17.1.1-17.1.3 参照]

6. 用法及び用量

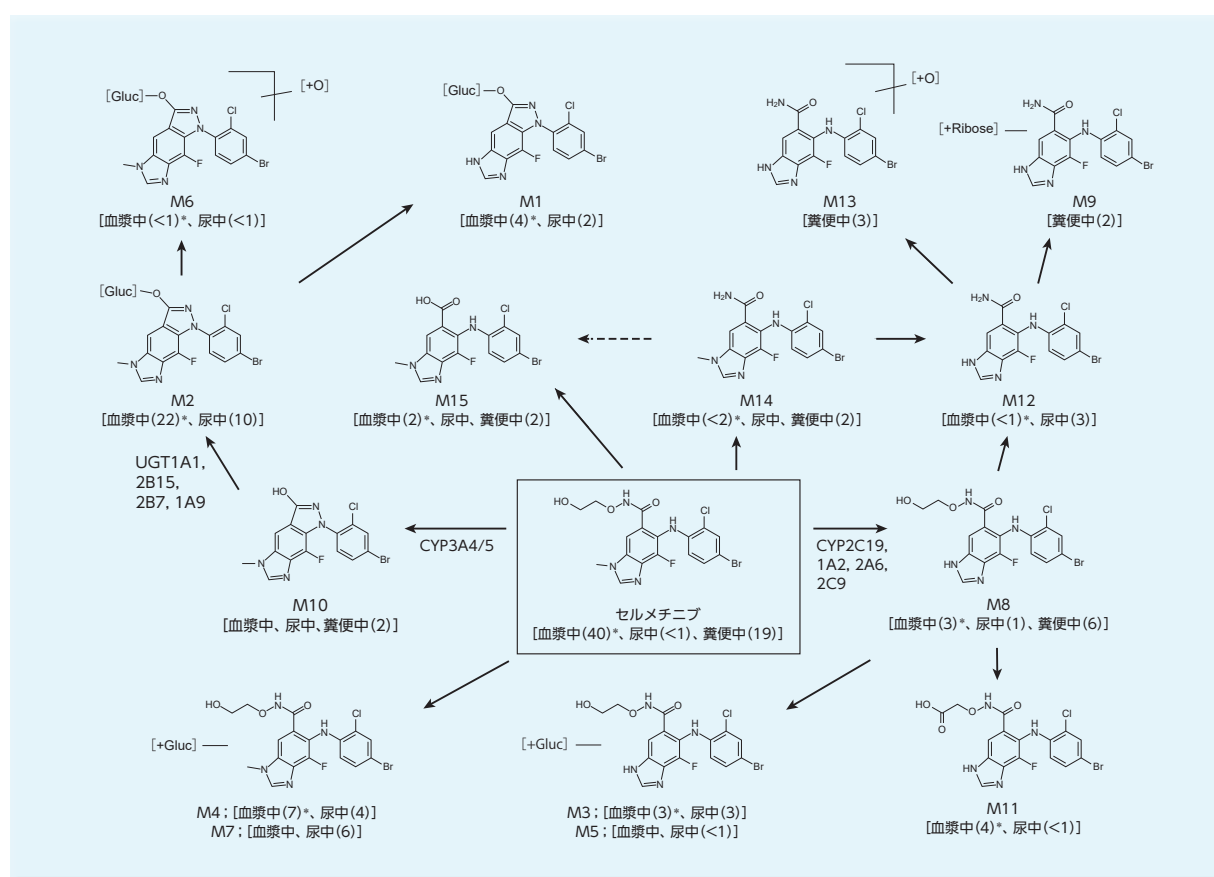
通常、小児にはセルメチニブとして1回25mg/m² (体表面積) を1日2回経口投与するが、患者の状態により適宜減量する。ただし、1回量は50mgを上限とする。

V 薬物動態

4. 代謝 (外国人データ)⁸⁾

セルメチニブは主にCYP3Aにより代謝され、CYP2C19も関与する(代謝における推定寄与率：25%及び15%)⁹⁾。また、セルメチニブのグルクロン酸抱合にはUGT1A1及びUGT1A3 が寄与することが示唆された。成人期の健康被験者6例に^[14C]-セルメチニブ75mgを単回経口投与したとき、ヒト血漿中の主なセルメチニブ関連成分は、未変化体のセルメチニブ(投与放射能の約40%)、イミダゾインダゾール体のグルクロン酸抱合体(22%)であった。その他、セルメチニブのグルクロン酸抱合体(7%)、N-脱メチルカルボン酸体(3.6%)、活性代謝物であるN-脱メチル体(2.9%)等が認められた¹⁰⁾。

図 ヒトにおける推定代謝経路



[]：代謝物の検出場所 ()：各代謝物の排泄量の割合(平均値)

* 血漿中の数値はクロマトグラムで得られた割合のみ表示。

割合の記載がない場合、定量不可能であったことを示す。

*in vitro*試験で確認された代謝酵素を矢印横に示す。

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。[17.1.1-17.1.3 参照]

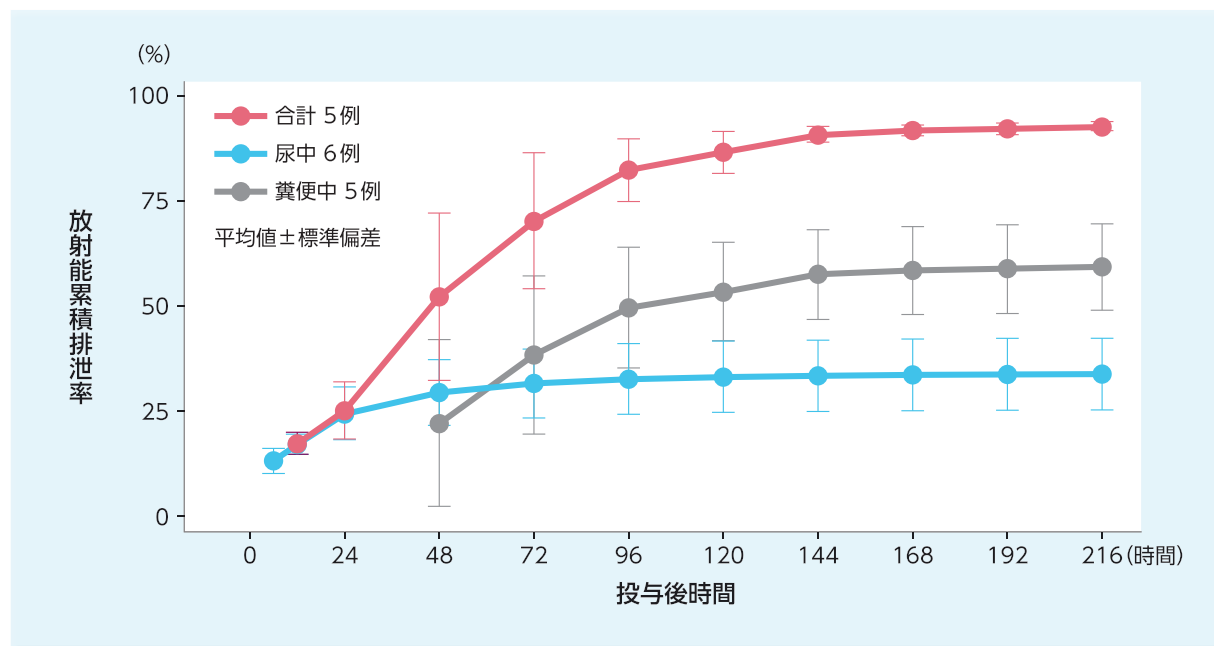
6. 用法及び用量

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。

5. 排泄(外国人データ)¹¹⁾

成人期の健康被験者6例に ^{14}C -セルメチニブ75mgを単回経口投与したとき、投与後9日間で投与量の59%の放射能標識体が糞便中から回収され(未変化体は投与量の19%)、33%が尿中から回収された(未変化体は投与量の1%未満)¹⁰⁾。

図 ^{14}C -セルメチニブ75mgの放射能累積排泄率(尿中、糞便中及び合計)



9) Cohen-Rabbie S. et al.: J Clin Pharmacol 61 (11) : 1493-1504, 2021

[COI: 本研究、及び論文はアストラゼネカ株式会社からの支援により実施され、著者にはアストラゼネカ株式会社の社員が含まれる]

10) Dymond AW. et al.: Clin Ther 38 (11) : 2447-2458, 2016

[COI: 本研究、及び論文はアストラゼネカ株式会社からの支援により実施され、著者にはアストラゼネカ株式会社、及びその関連企業の社員が含まれる]

V 薬物動態

6. 腎機能障害 (外国人データ)¹²⁾

腎機能が正常な成人期の被験者11例及び末期腎不全の成人期の被験者12例にコセルゴ50mgを単回経口投与したとき、腎機能が正常な被験者に比べて末期腎不全の被験者では、AUCは71.89%、C_{max}は83.92%、非結合形のAUCは97.13%、非結合形のC_{max}は113.23%であった¹³⁾。薬物動態パラメータは表のとおりであった。

表 セルメチニブ及びN-脱メチル体の薬物動態パラメータ (腎機能別)

対象	薬物動態パラメータ	腎機能	例数	末期腎不全/正常の比較	
				幾何最小二乗平均値	比率 (90%CI)
セルメチニブ	AUC (ng・h/mL)	末期腎不全	12	1,881	71.89 (58.20-88.79) %
		正常	11	2,617	
	AUC _u (ng・h/mL)	末期腎不全	12	10.25	97.13 (83.36-113.17) %
		正常	11	10.55	
	C _{max} (ng/mL)	末期腎不全	12	724.6	83.92 (62.12-113.37) %
		正常	11	863.4	
N-脱メチル体	C _{max,u} (ng/mL)	末期腎不全	12	3.945	113.23 (86.66-147.95) %
		正常	11	3.484	
	AUC (ng・h/mL)	末期腎不全	11	171.0	91.95 (67.73-124.83) %
		正常	11	185.9	
	C _{max} (ng/mL)	末期腎不全	12	45.15	84.48 (61.60-115.86) %
		正常	11	53.45	

AUC及びC_{max}の対数を変量効果、腎機能障害を固定効果とした、線形固定効果解析による結果。

正常：クレアチニンクリアランス80mL/min以上。

末期腎不全：透析を要する。

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと) (一部抜粋)

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]

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。[17.1.1-17.1.3 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)

7.6 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]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意 (一部抜粋)

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]

7. 肝機能障害(外国人データ)¹⁴⁾

肝機能が正常な成人期の被験者(8例)及び軽度の肝機能障害を有する成人期の被験者(Child-Pugh 分類 A、8例)にコセルゴ50mg、中等度の肝機能障害を有する成人期の被験者(Child-Pugh 分類 B、8例)に50mg又は25mg、並びに重度の肝機能障害を有する成人期の被験者(Child-Pugh 分類 C、8例)に20mgを単回経口投与したとき、肝機能が正常な被験者に比べて軽度の肝機能障害を有する被験者では用量補正AUC及び用量補正非結合形AUCはそれぞれ86%及び69%、中等度の肝機能障害を有する被験者ではそれぞれ159%及び141%、重度の肝機能障害を有する被験者ではそれぞれ157%及び317%であった¹³⁾。薬物動態パラメータは表のとおりであった。

表 セルメチニブ及びN-脱メチル体の薬物動態パラメータ(肝機能別)

対象	薬物動態パラメータ	肝機能障害	例数	肝機能障害/正常の比較	
				幾何最小二乗平均値	比率(90%CI)
セルメチニブ	AUC _D (ng・h/mL/mg)	軽度	8	45.93	85.64 (64.42-113.84) %
		中等度	8	85.11	158.68 (119.36-210.94) %
		重度	8	84.29	157.15 (118.21-208.90) %
		正常	8	53.64	—
	AUC _{u,D} (ng・h/mL/mg)	軽度	8	0.1271	69.18 (48.77-98.15) %
		中等度	8	0.2585	140.69 (99.17-199.59) %
		重度	8	0.5828	317.19 (223.59-449.98) %
		正常	8	0.1837	—
	C _{max,D} (ng/mL/mg)	軽度	8	14.82	78.47 (55.24-111.45) %
		中等度	8	23.57	124.84 (87.89-177.32) %
		重度	8	18.53	98.13 (69.08-139.38) %
		正常	8	18.88	—
N-脱メチル体	AUC _{(0-t),D} (ng・h/mL/mg)	軽度	8	2.445	50.51 (28.28-90.19) %
		中等度	8	1.826	37.72 (21.12-67.37) %
		正常	8	4.841	—
	C _{max,D} (ng/mL/mg)	軽度	8	0.8041	44.44 (25.70-76.85) %
		中等度	8	0.5485	30.31 (17.53-52.42) %
		正常	8	1.809	—

パラメータの対数を変量効果、肝機能障害を固定効果とした、分散分析による結果。
データ不足のため、重度肝機能障害を有する被験者のN-脱メチル体は解析に含まれなかった。

軽度肝機能障害：Child-Pugh 分類 A
中等度肝機能障害：Child-Pugh 分類 B
重度肝機能障害：Child-Pugh 分類 C

13) Dymond AW. et al.: J Clin Pharmacol 57(5) : 592-605, 2017

[COI：本研究、及び論文文化はアストラゼネカ株式会社からの支援により実施され、著者にはアストラゼネカ株式会社の社員が含まれる]

V 薬物動態

I 開発の経緯

II 特徴

III 製品情報
ドラッグイン
フォメーション

IV 臨床成績

V 薬物動態

VI 薬効薬理

VII 安全性薬理
試験及び
毒性試験

VIII 有効成分に関する
理化学的知見
製剤学的事項

IX 取扱い上の
注意(包装)

X 関連情報

XI 主要文献

XII 製造販売業者
の氏名又は
名称及び住所

8. 薬物相互作用

1) イトラコナゾール(外国人データ)¹⁵⁾

成人期の健康被験者24例にイトラコナゾール(強力なCYP3A阻害薬)200mgを1日2回11日間反復経口投与し、投与8日目にコセルゴ25mgを単回経口投与したとき、セルメチニブのAUC及びC_{max}はコセルゴ単独投与時の149%及び119%であった¹⁶⁾。

※ イトラコナゾールの詳細は、イトラコナゾールの電子添文をご参照ください。

2) フルコナゾール(外国人データ)¹⁵⁾

成人期の健康被験者22例にフルコナゾール(強力なCYP2C19阻害薬かつ中程度のCYP3A阻害薬)を投与1日目に400mgの単回経口投与、投与2日目以降は200mgを1日1回10日間反復経口投与、投与8日目にコセルゴ25mgを単回経口投与したとき、セルメチニブのAUC及びC_{max}はコセルゴ単独投与時の153%及び126%であった¹⁶⁾。

※ フルコナゾールの詳細は、フルコナゾールの電子添文をご参照ください。

3) リファンピシン(外国人データ)¹⁷⁾

成人期の健康被験者22例にリファンピシン(強力なCYP3A誘導薬)600mgを1日1回11日間反復経口投与し、投与8日目にコセルゴ75mgを単回経口投与したとき、セルメチニブのAUC及びC_{max}はコセルゴ単独投与時の49%及び74%であった¹⁶⁾。

※ リファンピシンの詳細は、リファンピシンの電子添文をご参照ください。

4) エリスロマイシン、ジルチアゼム、エファビレンツ¹⁸⁾

生理学的薬物速度論モデルによるシミュレーションにおいて、コセルゴ25mgと中程度のCYP3A阻害剤であるエリスロマイシン(500mg 1日3回投与)又はジルチアゼム(60mg 1日3回投与)の併用時では、セルメチニブのAUC及びC_{max}はコセルゴ単独投与時のそれぞれ約130~140%及び約120%であると推定された。また、コセルゴ75mgと中程度のCYP3A誘導剤であるエファビレンツ(600mg 1日1回投与)の併用時では、セルメチニブのAUC及びC_{max}はコセルゴ単独投与時のそれぞれ62%及び78%であると推定された⁹⁾。

※ エリスロマイシン、ジルチアゼム、エファビレンツの詳細は、それぞれの電子添文をご参照ください。

エリスロマイシン(顆粒、錠剤、ドライシロップ)の用法及び用量

通常、成人にはエリスロマイシンとして1日800~1,200mg(力価)を4~6回に分割経口投与する。
小児には1日体重1kgあたり25~50mg(力価)を4~6回に分割経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、小児用量は成人量を上限とする。

ジルチアゼム(除放カプセル)の用法及び用量

・狭心症、異型狭心症
通常、成人にはジルチアゼム塩酸塩として1日1回100mgを経口投与する。
効果不十分な場合には、1日1回200mgまで増量することができる。
・本態性高血圧症(軽症~中等症)
通常、成人にはジルチアゼム塩酸塩として1日1回100~200mgを経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

ジルチアゼム(錠剤)の用法及び用量

・狭心症、異型狭心症
通常、成人にはジルチアゼム塩酸塩として1回30mgを1日3回経口投与する。
効果不十分な場合には、1回60mgを1日3回まで増量することができる。
・本態性高血圧(軽症~中等症)
通常、成人にはジルチアゼム塩酸塩として1回30~60mgを1日3回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

9) Cohen-Rabbie S. et al.: J Clin Pharmacol 61(11): 1493-1504, 2021

[COI: 本研究、及び論文文化はアストラゼネカ株式会社からの支援により実施され、著者にはアストラゼネカ株式会社の社員が含まれる]

16) Dymond AW. et al.: Eur J Clin Pharmacol 73(2): 175-184, 2017

[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、著者にはアストラゼネカ株式会社の社員が含まれる]

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。[17.1.1-17.1.3 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/m ² (体表面積)を1日2回経口投与するが、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。

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'sWort、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。	

Ⅵ 薬効薬理

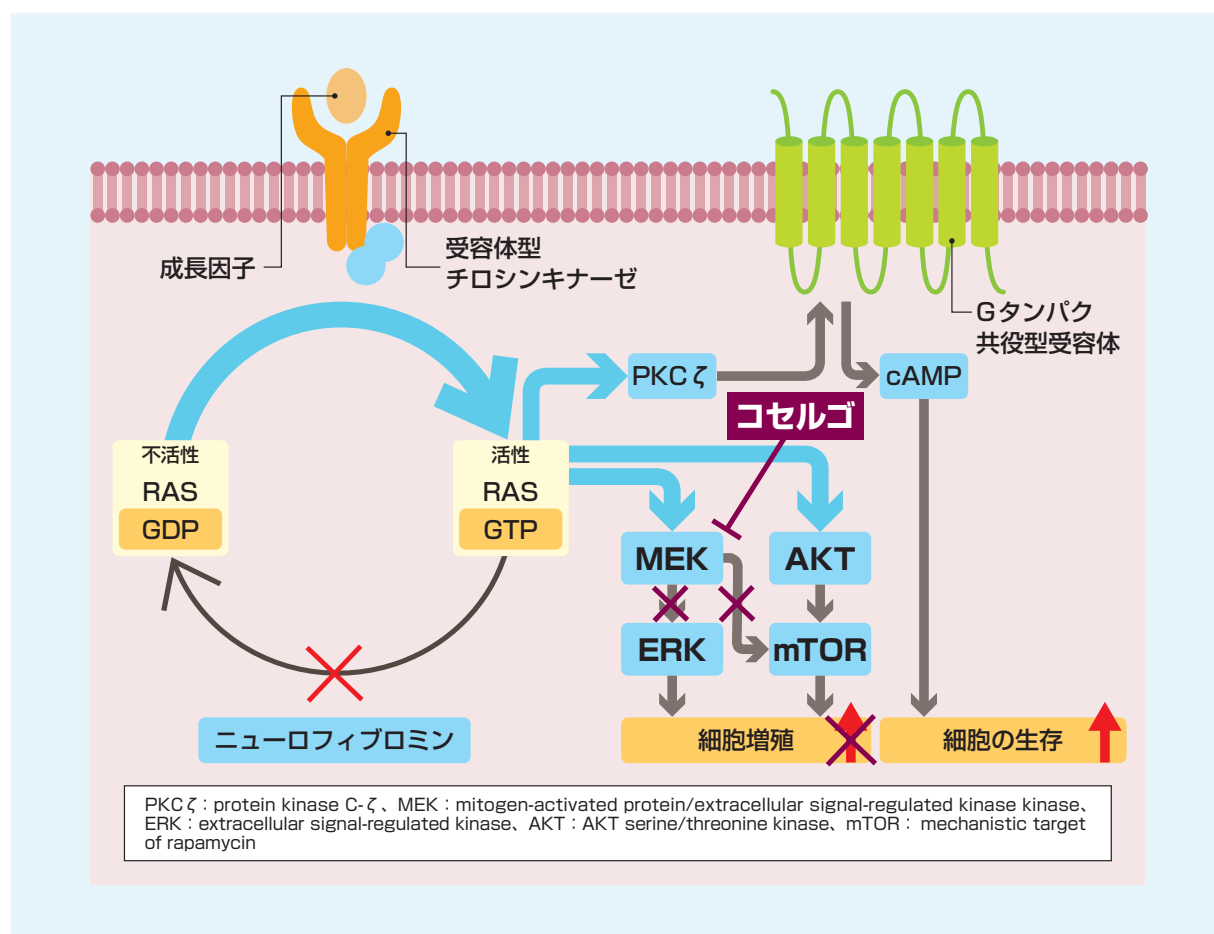
1. 作用機序

NF1は、腫瘍抑制タンパク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ーション(17q11.2)が原因で生じる、希少な常染色体顕性遺伝疾患である。

神経線維腫は、皮膚の神経線維腫又はPNに大別される。PNは大型神経及び神経叢に沿って発生・増殖し¹⁹⁾、出生時からみられるのが一般的で、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²⁰⁾。神経線維腫は、RASとその下流に続くRAF/MEK/ERK経路が活性化することにより、神経系の細胞が増殖し続けて発症する。NF1患者ではRASを不活性型に変換する機能を有しているニューロフィブロミンが正常に機能しないため、RAF/MEK/ERK経路の活性化が持続する。

MEK1/2を阻害することにより、MEKの基質であるERKのリン酸化を阻害し、RASにより調節されるRAF/MEK/ERK経路のシグナル伝達を抑制することで、コセルゴはNF1における神経線維腫の増殖を抑制する²¹⁾。

図 RASの活性化と細胞増殖及びコセルゴの作用点(模式図)²²⁾



22) Gutmann DH. et al.: Nat Rev Dis Primers 3: 17004, 2017より改変

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

21) 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]

2. 非臨床試験：効力を裏付ける試験成績

1) セルメチニブの薬理試験 (抜粋)²³⁾

試験タイプ	テストシステム	方法	試験番号
生化学的酵素アッセイにおけるキナーゼ選択性	複数のキナーゼを用いてIC ₅₀ (50%阻害濃度) 値又は10 µmol/Lでのシングルデータポイントを測定	<i>in vitro</i>	Report 1
ERKリン酸化測定による培養腫瘍細胞におけるセルメチニブのMEK1/2選択的阻害効果	ウエスタンブロット法を用いた培養細胞における経路選択性の測定 (複数の腫瘍細胞株を用いERKリン酸化をPACE*アッセイで測定)	<i>in vitro</i>	Report 2
セルメチニブによるMEK1/2酵素阻害	組換えMEK1/2酵素に対するFRETに基づくZ'-LYTE [®] 酵素アッセイ	<i>in vitro</i>	Report 3
セルメチニブによるMEK1/2酵素阻害	組換えMEK1/2酵素に対する放射測定酵素アッセイ	<i>in vitro</i>	Report 4
神経線維腫 <i>Nf1^{flox/flox};DhhCre</i> マウスモデルにおけるセルメチニブの薬効評価	NF1 関連神経線維腫の遺伝子組換えモデルを用い、ERKリン酸化をウエスタンブロット法により測定	マウス	Report 5
神経線維腫 <i>Nf1^{flox/flox};Postn-Cre</i> マウスモデルにおけるセルメチニブの薬効評価	NF1 関連神経線維腫の遺伝子組換えモデルを用い、ERKリン酸化をウエスタンブロット法及び免疫組織化学染色法により測定	マウス	Report 6
セルメチニブのMEK1 (ヒトMAPK2K1) 酵素阻害、アデノシン三リン酸 (以下、ATP) 競合評価	ヒト遺伝子組換えMEK1 酵素及び[γ- ³³ P]ATPに基づく放射測定アッセイ	<i>in vitro</i>	Report 7

*Probe Assay-Chemiluminescence Enhanced

I
開発の経緯II
特徴III
製品情報
ドラッグイン
フォメーションIV
臨床成績V
薬物動態VI
薬効薬理VII
安全性薬理
試験及び
毒性試験VIII
有効成分に関する
製剤学的知見
事項IX
取扱い上の
注意／包装X
関連情報XI
主要文献XII
製造販売業者
の氏名又は
名称及び住所

Ⅵ 薬効薬理

2) MEK1/2の選択的阻害 (*in vitro*)²⁴⁾

MEK1/2及び他の複数のキナーゼに対するセルメチニブの活性及び特異性について検討した (Report 1、3、4)。

セルメチニブは、単離された変異MEKがERK2をリン酸化する活性を阻害し、IC₅₀値は15.3nmol/Lであった。この生化学的MEK1酵素アッセイにおいて、セルメチニブの2種類の代謝物であるN-脱メチル体及びアミド体のIC₅₀値は、それぞれ6.7nmol/L及び272nmol/Lであった (表)。このアッセイに用いた変異MEK1タンパク質は、野生型MEK1と異なり、制御ループにおける218位と222位のセリンがそれぞれグルタミン酸及びアスパラギン酸に置換されているが、この酵素アッセイで観察されたセルメチニブの活性は、培養細胞中で観察されたMEKシグナル阻害活性と非常に類似していた (Report 2)。

表 セルメチニブとそのN-脱メチル体及びアミド体がMEK1 (ヒトMAP2K1) 酵素活性に及ぼす阻害作用

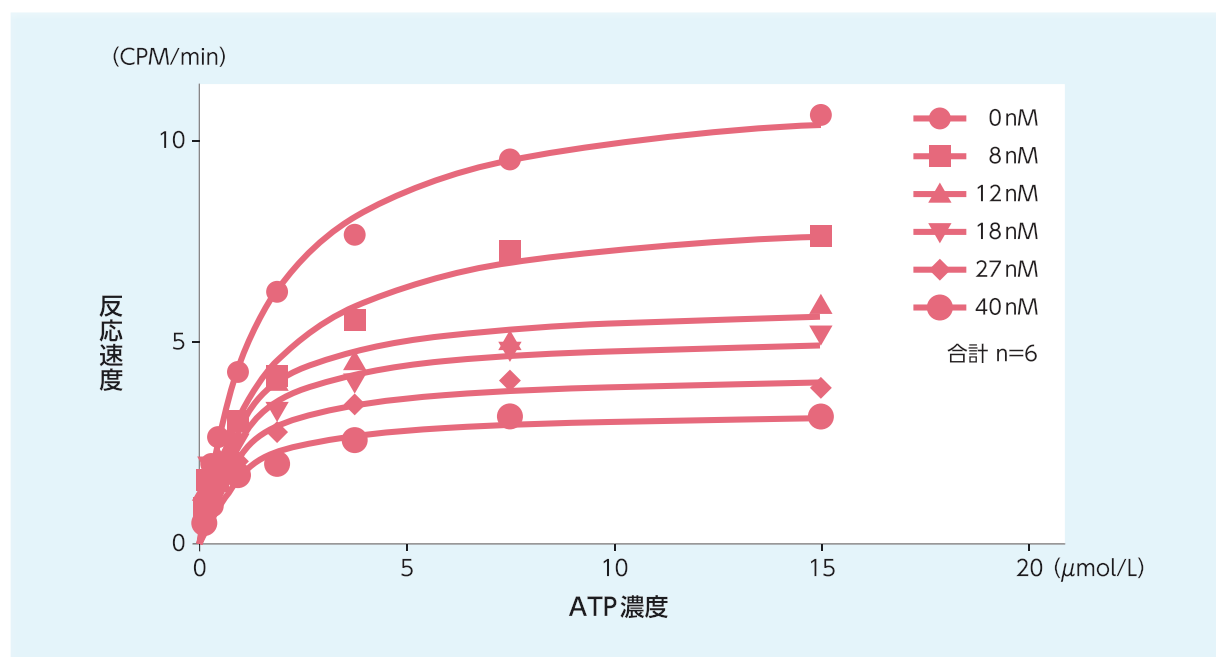
酵素	IC ₅₀ 値	ATP濃度 (μmol/L)
MEK1 (ヒトMAP2K1)	セルメチニブ 15.3nmol/L (標準偏差 0.9nmol/L)	10
	N-脱メチル体 6.7nmol/L (標準偏差 1.3nmol/L)	10
	アミド体 272nmol/L (標準偏差 88nmol/L)	10

n=6

種々のセルメチニブ濃度 (0～40nmol/L) を添加し、リン酸化速度 (CPM/min) に対するATP濃度 (0.12～15 μmol/L) の影響を検討するATP競合試験 (Report 7、n=6) を実施した。

最大反応速度 (V_{max}) はセルメチニブ濃度が高くなるほど減少し、セルメチニブはATPと競合しないことが示された。

図 セルメチニブ濃度別でのATP濃度とリン酸化速度との関係



セルメチニブ存在下で活性化した野生型MEK1/2による不活性型ERK2のリン酸化を2種の測定方法で測定し、MEK1/2に対するセルメチニブのIC₅₀値を求めた(表)(Report 3、4)。

表 セルメチニブによるMEK1/2の酵素活性阻害作用

	MEKアイソフォーム	IC ₅₀ 値 (μmol/L)
測定方法 1 ^a	MEK1	0.222
	MEK2	0.389
測定方法 2 ^b	MEK1	0.417
	MEK2	0.402

a Z'-LYTE[®] 酵素アッセイ、n=2、Report 3 参照。

b Reaction Biology assays、n=4、Report 4 参照。

セルメチニブはATP結合部位ではなく、隣接するアロステリック部位に結合しMEKを阻害する²⁵⁾。セルメチニブは、MEK以外のキナーゼ(p38α、MKK6、EGFR等)に対して阻害作用を示さなかった²⁵⁾(Report 1、3、4、7)。

3) 培養細胞におけるMEK1/2活性の選択的阻害(*in vitro*)²⁶⁾

MEK1/2の直接的基質であるERK1/2のリン酸化を測定することによりセルメチニブのMEK1/2阻害作用を検討した。種々の腫瘍細胞株をプレート上に固定し、セルメチニブで2時間処理した後、膜透過処理を行い、抗リン酸化ERK1/2抗体、ペルオキシダーゼ標識二次抗体及び化学発光基質を用いてERK1/2のリン酸化を検出し、ERK1/2リン酸化に対するセルメチニブのIC₅₀値を算出した(Report 2)。

SKOV3以外の腫瘍細胞株においてセルメチニブのIC₅₀値は10nmol/L未満であった(表)。Calu-6及びMDA-MB-231は、それぞれコドンQ61K及びG13DのKRAS変異を有し、Colo205はコドンV600EにBRAF変異を有する。したがって、さまざまな遺伝子型の腫瘍細胞で、ERK1/2を阻害する経路は類似していると推測される。

培養細胞において、セルメチニブはMEK/ERK経路に選択的に阻害し、mTOR(ERK5や哺乳類ラパマイシン標的タンパク質)、jnk(c-Jun N末端キナーゼ)又はp38キナーゼ(p38マイトジェン活性化プロテインキナーゼ)を介する細胞内のその他のシグナル伝達に対しては、10μmol/L以上の濃度でも阻害作用を示さなかった²⁵⁾。

表 腫瘍細胞株におけるERK1/2のリン酸化に対するセルメチニブの阻害活性

細胞株	腫瘍型	IC ₅₀ 値 (μmol/L) ^a	細胞株	腫瘍型	IC ₅₀ 値 (μmol/L) ^a
Calu-6	肺癌	0.0036	Colo 205	大腸癌	0.0054
SKBR3	乳癌	0.0038	MDA-MB-468	乳癌	0.0099
MDA-MB-231	乳癌	0.0074	Saos-2 ^b	骨肉腫	0.0053
Calu-3	肺癌	0.0018	DU-145	前立腺癌	0.0055
SKOV3	卵巣がん	0.0408	BxPC3	膵臓癌	0.00653

a 独立した測定を2～3回行った平均値。

b 1回のみ測定。

25) Yeh TC. et al.: Clin Cancer Res 13(5): 1576-1583, 2007
[COI: 著者にはArray BioPharma, Inc.の社員が含まれる]

Ⅵ 薬効薬理

4) 遺伝子組換えマウス神経線維腫モデルを用いたセルメチニブの薬効評価 (マウス)²⁷⁾

◆ 神経線維腫 $Nf1^{flox/flox};DhhCre$ マウスモデル (Report 5)

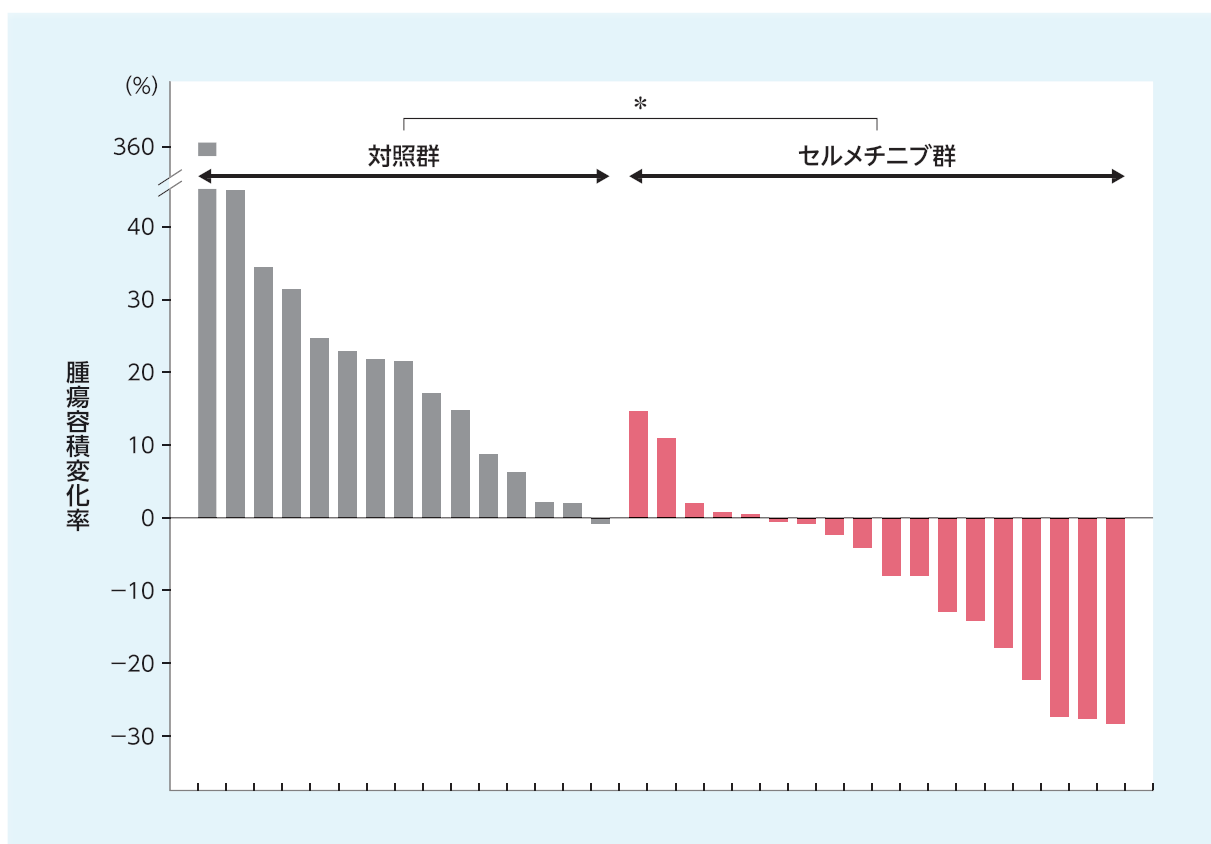
$Nf1^{flox/flox}$ (以下、 $Nf1^{fl/fl}$); $DhhCre$ マウスモデル²⁸⁾は、*Desert Hedgehog (Dhh)* 遺伝子の制御配列下で DNA 組換え酵素 Cre を発現させて、胎生 12.5 日のシュワン前駆細胞で特異的に $Nf1^{fl/fl}$ 対立遺伝子の組換えを可能にした $DhhCre$ マウスを利用したものである。このモデルでは、いずれのマウスも、ヒト神経線維腫と組織学的同一性を示す多発性神経線維腫を発症する。

① 神経線維腫の増殖抑制

$Nf1^{fl/fl};DhhCre$ マウスにセルメチニブ 10mg/kg を 5 日間経口投与した後、2 日間休薬する投与サイクルを 8 週間実施した。ベースライン時 (初回投与 2 か月前) 又は投与前と比較して投与終了後に腫瘍容積が減少した個体数を算出し、ランダム係数モデル解析により、溶媒投与対照群とセルメチニブ投与群の縮小個体数を比較した。

腫瘍がベースライン時 (初回投与 2 か月前) の容積にまで増殖を抑制したマウスの割合は対照群と比較して有意差がなかった (2/15 vs 1/87、 $p = 0.0559$ 、Fisher の直接確率検定) が、投与前の容積へ腫瘍の増殖を抑制した割合は有意に高かった (13/15 vs 14/88、 $p < 0.0001$ 、Fisher の直接確率検定) (図、表)。

図 神経線維腫の腫瘍容積変化率



* : $p < 0.0001$ 、Fisher の直接確率検定
各棒グラフは個々のマウスを示す。

表 ベースライン時及び投与前と比較した腫瘍容積変化

治療	ベースライン時(初回投与2か月前、5か月目)からの腫瘍縮小		投与前(7か月目)からの腫瘍縮小	
	腫瘍が縮小したマウスの数/評価した全マウスの数	p値 (対照群との比較)	腫瘍が縮小したマウスの数/評価した全マウスの数	p値 (対照群との比較)
セルメチニブ群	2/15	0.0559	13/15	<0.0001
対照群	1/87 ^a		14/88	

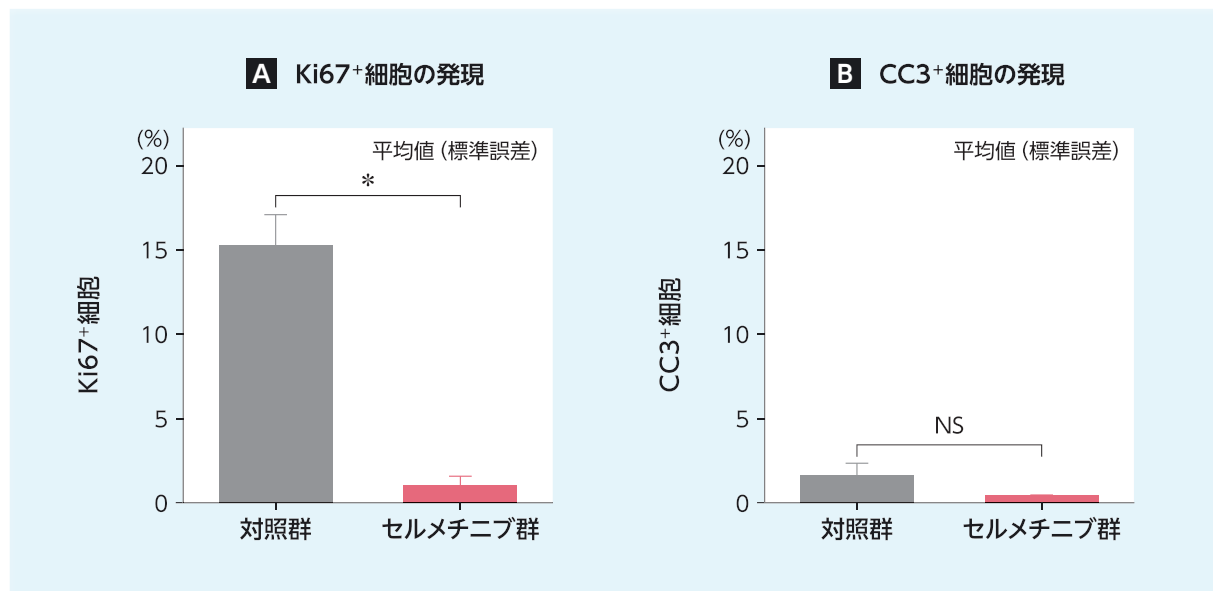
a 対照群ではマウス1例が死亡し、9か月目の腫瘍容積は不明。
Fisherの直接確率検定

② 薬力学試験

Nf1^{fl/fl};DhhCre マウスにセルメチニブ10mg/kgを1日2回、1週間に5日間経口投与し2日間休薬する投与サイクルを8週間実施した。最終投与終了後、薬力学試験を実施した。神経線維腫について、増殖マーカー Ki67の発現及びアポトーシスマーカーであるcleaved caspase-3(CC3)の発現を免疫組織化学染色法にて分析した。

神経線維腫におけるKi67の発現はセルメチニブの投与後、有意に減少したが($p=0.001003$ 、Student's *t*検定、図-A)、CC3データからは、アポトーシスに有意差がないことが示された(図-B)。

図 神経線維腫組織におけるKi67及びCC3の変化(免疫組織化学染色法)



* : $p=0.001003$ 、Student's *t*検定

VI 薬効薬理

I 開発の経緯

II 特徴

III 製品情報
ドラッグイン
フォメーション

IV 臨床成績

V 薬物動態

VI 薬効薬理

VII 安全性薬理
試験及び
毒性試験

VIII 有効成分に関する
製剤学的知見
製剤学的事項

IX 取扱い上の
注意／包装

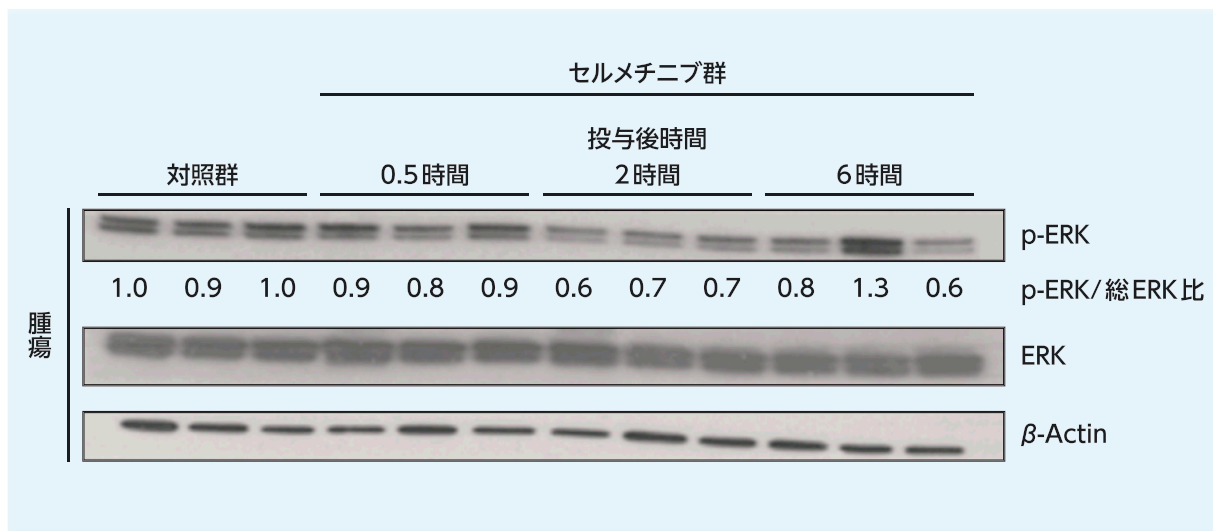
X 関連情報

XI 主要文献

XII 製造販売業者
の氏名又は
名称及び住所

神経線維腫におけるMEK阻害について検討するため、第2の薬力学試験を実施した。この試験では、 $Nf1^{fl/fl};DhhCre$ マウスにセルメチニブ10mg/kgを単回投与した。p-ERK/総ERK比は、投与後0.5時間で0.8～0.9、投与後2時間で0.6～0.7、投与後6時間で0.6～1.3であった(図)。

図 神経線維腫組織内におけるERKリン酸化阻害作用(ウエスタンブロット法)

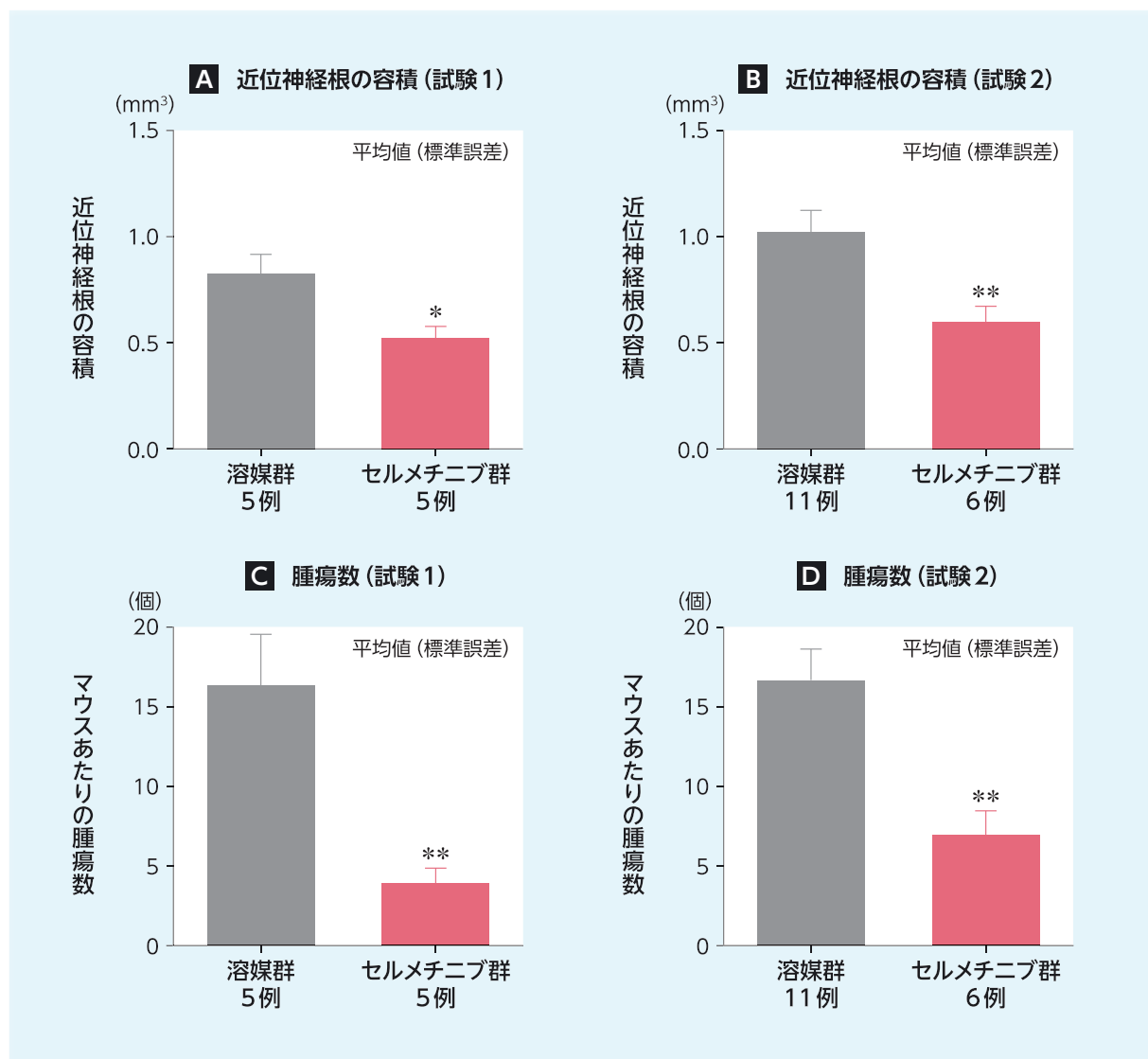


◆ 神経線維腫 $Nf1^{lox/lox};Postn-Cre$ マウスモデル(Report 6)

$Nf1^{lox/lox}$ (以下、 $Nf1^{fl/fl}$); $Postn-Cre$ マウスモデル²⁹⁾は、シュワン細胞におけるヘテロ接合性の消失を遺伝学的に再現するように遺伝子操作されたマウスNF1モデルである。 $NF1$ 遺伝子のエクソン31のフランキング領域にloxP配列($Nf1^{fl/fl}$)を保有するマウスと $Postn-Cre$ マウスとを交配させて、 $Nf1^{fl/fl};Postn-Cre$ マウス及びそれらのCre発現陰性同腹仔(対照マウス)を作製した。これらの $Nf1^{fl/fl};Postn-Cre$ マウスは、4か月齢までにヒト腫瘍の表現型を浸透度100%で精緻に再現した。以前の試験において、 $Postn-Cre$ は胎生10日よりシュワン前駆細胞において頑健なレポーター遺伝子の発現を誘導することが示されている²⁹⁾。

① 神経線維腫の増殖抑制

4か月齢の $Nf1^{fl/fl};Postn-Cre$ マウスにセルメチニブ10mg/kg又は溶媒(0.5% HPMC [ヒドロキシプロピルメチルセルロース]/0.1% Tween80)を1日2回経口投与し、近位神経根容積及び腫瘍数を2つの試験で評価した。12週間の投与終了後、溶媒投与対照群と比較してセルメチニブ投与群では、近位神経根の容積が約37%(試験1: $p < 0.05$ 、対応のない両側Student's t 検定)、及び約41%(試験2: $p < 0.01$ 、対応のない両側Student's t 検定)と、それぞれ有意に縮小した(図)。さらに、有意な腫瘍数の減少(試験1: 75%の減少、試験2: 58%の減少)も認められた($p < 0.01$ 、対応のない両側Student's t 検定)(図)。

 近位神経根の容積及び腫瘍数の変化


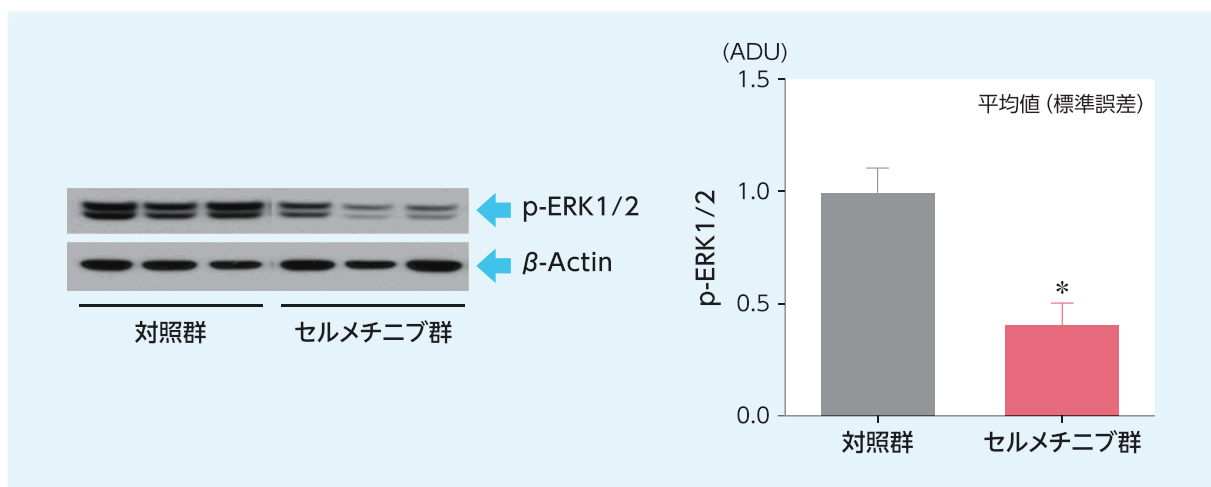
* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$, それぞれ対応のない両側 Student's t 検定

② 薬力学試験

MEK阻害の主要な生化学的標的が調節されていることを確認するため、セルメチニブ10mg/kgの経口投与2時間後に *Nf1^{fl/fl}; Postn-Cre* マウスを安楽死させ、ERKのリン酸化をウエスタンブロット法(図1)及び免疫組織化学染色法(図2)にて評価した。ウエスタンブロット法では、腫瘍組織でERKのリン酸化を約60%阻害したことが示された($p = 0.0142$, 対応のない両側 Student's t 検定)。また、免疫組織化学染色法では、セルメチニブ投与群においてERKのリン酸化が対照群と比較して44%、有意に低下したことが示された($p = 0.003$, 対応のない両側 Student's t 検定)。

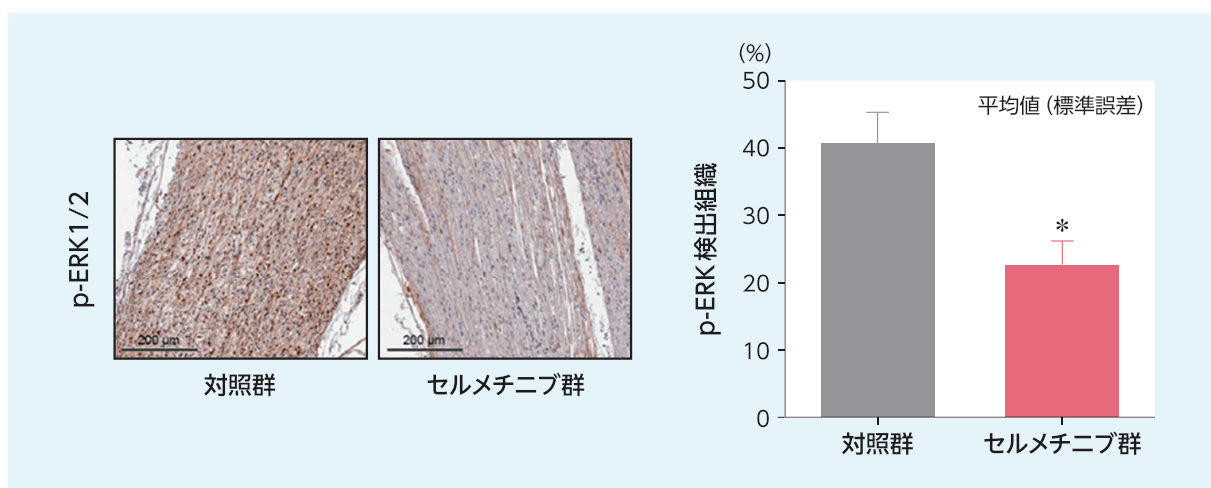
Ⅵ 薬効薬理

図1 神経線維腫組織におけるERKリン酸化阻害作用(ウエスタンブロット法)



* : p=0.0142、対応のない両側Student's t検定

図2 神経線維腫組織におけるERKリン酸化阻害作用(免疫組織化学染色法)



* : p=0.003、対応のない両側Student's t検定

3. 非臨床試験：副次的薬理試験 (*in vitro*)³⁰⁾

セルメチニブ及びN-脱メチル体を対象に、酵素、受容体、トランスポーター及びイオンチャネルを含む分子標的について、*in vitro*放射性リガンド結合アッセイ及び酵素アッセイにより濃度10 μ mol/Lで試験した。セルメチニブ10 μ mol/Lは、実施した305種類のキナーゼのうち、タンパク質セリン/スレオニンキナーゼPRKG1を53%阻害した。N-脱メチル体10 μ mol/Lは実施した336種類のキナーゼのうち、タンパク質セリン/スレオニンキナーゼMEK1を84%阻害した。

セルメチニブの推奨臨床用量25mg/m²(BSA)を1日2回投与したときのセルメチニブの非結合形C_{max}が11.69ng/mL(0.026 μ mol/L)、N-脱メチル体の非結合形C_{max}が1.13ng/mL(0.003 μ mol/L)であることから(コセルゴカプセルの試験であるSPRINT試験第Ⅰ相、第Ⅱ相-Ⅰの25mg/m²[BSA]群より算出)、予定しているヒト最大用量では、PRKG1の占有は無視できると考えられた。

また、N-脱メチル体はMEK1阻害活性を有するが、本試験でN-脱メチル体のMEK1阻害活性が低かったことは、使用した測定方法の違いによるものと考えられた。

VII 安全性薬理試験及び毒性試験

1. 安全性薬理試験³¹⁾

試験項目		動物種/系統	性別 匹数/群	投与期間/ 投与経路	投与量*	試験結果
中枢 神経系	一般行動、自律神経機能、神経筋機能、感覚運動機能及び体温に及ぼすセルメチニブの影響	ラット/ Sprague- Dawley (以下SD)	雄 各5匹/群	単回/ 経口投与	0(溶媒)、10、 30、100mg/kg	変化なし 無作用量(以下、 NOEL)： 100mg/kg
	セルメチニブがhERGカリウムチャンネルに及ぼす影響	hERG発現 HEK-293 細胞	—	<i>in vitro</i>	0.1、0.3、1、3、 10 μ mol	変化なし
	N-脱メチル体がhERGカリウムチャンネルに及ぼす影響	hERG発現 CHO細胞	—	<i>in vitro</i>	0.03、0.1、0.3、 1、3、10、30、 100 μ mol (N-脱 メチル体を使用)	変化なし
心血管系	セルメチニブが動脈血圧、心拍数及び第II誘導心電図(QT間隔、心拍数で補正したQTc間隔及びPR間隔)に及ぼす影響	Göttingen ミニブタ	覚醒 雄 各4匹/群	2回(1日)/ 経口投与	0(溶媒)、3、10、 30mg/kg 1日2回	変化なし NOEL：30mg/kg 1日2回
	セルメチニブが呼吸数、1回換気量、分時換気量、動肺コンプライアンス及び気道抵抗に及ぼす影響	麻酔ラット/ SD	雄 各8～12匹/群	単回/ 経口投与	0(溶媒)、10、 30、100mg/kg	100mg/kg群： 気道抵抗の軽度の 上昇(溶媒群と比 べて18%高値) NOEL：30mg/kg
	セルメチニブが消化管の運動性に及ぼす影響	ラット/SD	雄 10匹/群	単回/ 経口投与	0(溶媒)、10、30、 100mg/kg	有意な変化なし NOEL： 100mg/kg
呼吸器系	セルメチニブが胃に及ぼす刺激性変化	ラット/SD	雄 10匹/群	単回/ 経口投与	0(溶媒)、10、30、 100mg/kg	全群：粘膜に病変 ($\geq$ 30mg/kg 発 現頻度、重症度の 増加) NOEL：10mg/kg
	セルメチニブが胃液分泌に及ぼす影響	麻酔ラット/ SD	雄 10匹/群	単回/ 経口投与	0(溶媒)、10、30、 100mg/kg	変化なし NOEL： 100mg/kg
	セルメチニブが胃液分泌に及ぼす影響	麻酔ラット/ SD	雄 10匹/群	単回/ 経口投与	0(溶媒)、10、30、 100mg/kg	変化なし NOEL： 100mg/kg

*セルメチニブ遊離塩基を使用

I
開発の経緯

II
特徴

III
製品情報
ドラッグイン
フォメーション

IV
臨床成績

V
薬物動態

VI
薬効薬理

VII
安全性薬理
試験及び
毒性試験

VIII
有効成分に関する
理化学的知見
製剤学的事項

IX
取扱い上の
注意/包装

X
関連情報

XI
主要文献

XII
製造販売業者
の氏名又は
名称及び住所

Ⅶ 安全性薬理試験及び毒性試験

2. 毒性試験

非臨床試験では2つの形態のセルメチニブを使用した。初期の試験ではセルメチニブ遊離塩基を使用し、その後、セルメチニブ硫酸塩に切り替えた。セルメチニブ遊離塩基は溶解度が限られることから、投与量を増加させたとき、曝露量の増加が用量比を下回り、バイオアベイラビリティが低下することが非臨床試験で確認された。一方、セルメチニブ硫酸塩は、遊離塩基と比べて曝露量の増加が大きかった。硫酸塩を用いた製剤を開発後、これを用いて追加の毒性試験を実施した。

1) 単回投与毒性試験³²⁾

動物種/系統	性別 匹数/群	投与期間/ 投与経路	投与量*	無影響量	試験結果
ラット/SD	雌雄 各5匹/群	単回/経口投与	0(媒体)、30、100、 300mg/kg	300mg/kg	死亡例なし、変化なし
カニクイザル	雌雄 各3匹/群	1日2回/経口投与	0(媒体)、10、30、 100mg/kg 1日2回	30mg/kg 1日2回	死亡例なし 100mg/kg 1日2回投与群： 血清酵素(特にALT)の一時的 な増加、脾臓において濾胞状 パターンの増加・軽微なリン パ組織過形成及び濾胞肥大

*セルメチニブ遊離塩基を使用

2) 反復投与毒性試験³³⁾

動物種/ 系統	性別 匹数/群	投与期間/ 投与経路	投与量	無毒性量 (/無影響量)	試験結果
ラット/ SD	雌雄 毒性試験群： 各10匹/群 回復性試験群： 各5匹/群	29日間/ 経口投与	毒性試験群： 0(媒体)、10、30、 100mg/kg/日* 回復性試験群： 0、10、100mg/ kg/日*	雌：10mg/kg/ 日 雄：確定不能	セルメチニブに起因する死亡例なし 100mg/kg/日：胃粘膜鉍質化(雄) ≥30mg/kg/日：軟便(雌)、胃粘膜鉍質化 (雌) ≥10mg/kg/日：軟便(雄)
カニク イザル	雌雄 毒性試験群： 各3匹/群 回復性試験群： 各2匹/群	29日間/ 経口投与	0(媒体)、3、10、 30mg/kg 1日2 回*	—	30mg/kg 1日2回の1例(雄)を瀕死状態(持 続的な重度の水様便及び脱水)により早期 屠殺 全群：持続的な水様～液状の便(媒体群の動 物では死亡や重度の脱水が認められなかつ た) ≥10mg/kg 1日2回：脱水(皮膚の張りの 低下及び体重減少)、血清アルブミン減少、 血清グロブリン増加、BUN(血中尿素窒素) 及びクレアチニン増加、並びに血清電解質 減少

動物種/ 系統	性別 匹数/群	投与期間/ 投与経路	投与量	無毒性量 (/無影響量)	試験結果
CD-1 マウス	雌雄 毒性試験群： 各10匹/群 回復性試験群： 各8匹/群	1か月間/ 経口投与	毒性試験群： 0(媒体)、11、 34、103(～8日 目)/69mg/kg 1日2回 回復性試験群： 0、103/69mg/ kg 1日2回	—	103mg/kg 1日2回の1例(雌)が死亡(死 因不明) 103mg/kg 1日2回の3例(雄)、34mg/kg 1日2回の1例(雄)を一般状態悪化(極度の 活動性低下、半眼、立毛、蒼白、泌尿・肛門 生殖器領域周囲の着色、四肢冷感、軟便、 呼吸深度増加等)及び/又は体重・摂餌量減 少のため早期屠殺 103mg/kg 1日2回：一般状態変化(蒼白、 立毛、円背位、腹部膨満、活動性低下、半 眼[眼漏及び眼乾燥を伴う]、泌尿・肛門生 殖器領域周囲の着色、脱毛、痂皮形成) 103/69mg/kg 1日2回：総白血球数及び 好中球数の増加、赤血球分布幅の増加(雄)、 血漿ALP、総/補正カルシウム及び無機リン の増加並びにトリグリセリド、総タンパク、 アルブミン及び/又はアルブミン/グロブリン 比の低下、一般状態変化(腹部膨満、数例 の雄の下腹部表面に腫瘍及び/又はパッチ状 の脱毛) ≥11mg/kg 1日2回：角膜全体にわたる卵 形の混濁、角膜表面の荒れ(一部) 11mg/kg 1日2回、34mg/kg 1日2回： 血漿ALP及びトリグリセリドの変化 11mg/kg 1日2回：立毛及び蒼白等の一般 状態変化(一部)、胃腺上皮細胞変性、腸間 膜リンパ節反応性リンパ組織過形成及びい くつかの組織における鉍質化
カニク イザル	雌雄 毒性試験群： 各2匹/群 回復性試験群： 各5匹/群	28日間/ 経口投与	毒性試験群： 0、1.5、5、 10/7.5mg/kg 1日2回 回復性試験群： 10/5mg/kg 1日2回	1.5mg/kg 1日2回	死亡例なし 10/7.5mg/kg 1日2回：軟便による脱水を 示す変化(眼の軽微なくぼみ)、一部の動物 で持続的な軟便/液状便、立毛、毛づくろい されない外観(減量後も継続) ≥5mg/kg 1日2回：軟便(投与期間が長く なるにつれて液状便)、赤血球/パラメータの 減少、網状赤血球数及び好中球数の増加並 びに血漿総タンパク、アルブミン及び/又は A/G比の低下
カニク イザル	雌雄 各4匹/群	26週間/ 経口投与	0(媒体)、0.5、 1.5、4mg/kg 1日2回	無毒性量 雄：1.5mg/kg 1日2回 雌：確定不能 (無影響量： 0.5mg/kg 1日2回)	死亡例なし 4mg/kg 1日2回：軟便/液状便に伴う脱水 を示す変化及び/又は体重減少(特に雌)、血 漿アルブミン及びA/G比の低下、β及びγグ ロブリンの平均値高値、血漿AST増加並びに コレステロール及びカルシウムの減少 1.5mg/kg 1日2回：潜血を伴う暗色便及 び軽微な脱水1例(雌)
カニク イザル	雌雄 各4匹/群	9か月間/ 経口投与	0(媒体)、0.5、 1.5、2.5mg/kg 1日2回	2.5mg/kg 1日2回	死亡例なし 有意な変化なし

*セルメチニブ遊離塩基を使用
注釈のないものは硫酸塩を使用した。

I
開発の経緯II
特徴III
製品情報
ドラッグイン
フォメーションIV
臨床成績V
薬物動態VI
薬効薬理VII
安全性試験
試験及び
毒性試験VIII
有効成分に関する
理化学的知見
製剤学的事項IX
取扱い上の
注意/包装X
関連情報XI
主要文献XII
製造販売業者
の氏名又は
名称及び住所

VII 安全性薬理試験及び毒性試験

3) 遺伝毒性試験³⁴⁾

試験	動物種/系統	性別 匹数/群	投与期間/ 投与経路	投与量	試験結果
<i>in vitro</i> 復帰突然変異試験	ネズミチフス 菌 (TA98、 TA100、 TA1535及び TA1537株) 大腸菌 (WP2 <i>uvrA</i> 株)	—	—	≤ 5,000µg/プレート*	陰性
<i>in vitro</i> 遺伝子突然変異試験	マウスリン フォーマ L5178Y細胞	—	—	≤ 150µg/mL*	陰性
小核試験	ICR マウス	雌雄 各5匹/群	単回/経口投与	0(媒体)、500、1,000、 2,000mg/kg*	2,000mg/kgで陽性
小核試験	CD-1 マウス	雄7匹/群	単回/経口投与	第1期：0、500、1,000、 2,000mg/kg* 第2期：0、50、160、 500mg/kg*	第1期：≥ 500mg/kgで 陽性 第2期：陰性 無影響量 160mg/kg
小核試験	CD-1 マウス	雄7匹/群	24時間間隔で 2回/経口投与	0、24、121、242mg/ kg/日	≥ 121mg/kg/日で陽性 無影響量 24mg/kg/日
<i>in vitro</i> 遺伝子突然変異試験 及び小核試験	マウスリン フォーマ L5178Y細胞	—	—	遺伝子突然変異試験： ≤ 160µg/mL* <i>in vitro</i> 小核試験： ≤ 275µg/mL*	生物学的意義のある変化 なし
セントロメア標識試験	CD-1 マウス	雄7匹/群	単回/経口投与	0、160、500、1,000、 2,000mg/kg	≥ 500mg/kgで異数性誘 発作用

*セルメチニブ遊離塩基を使用
注釈のないものは硫酸塩を使用した。

4) がん原性試験³⁵⁾

動物種/系統	性別 匹数/群	投与期間/ 投与経路	投与量	試験結果
Han Wistar CRL : WI (Han)系ラット	雌雄 各50匹/群	2年間/ 経口投与	雌：0.1、0.3、1mg/kg/日 雄：0.25、0.8、2.5mg/kg/日	がん原性を示さなかった
CByB6F1/Tg(トラン スジェニック) rasH2 ヘミ接合体(rasH2 Tg) マウス	雌雄 各25匹/群	6か月間/ 経口投与	3、8又は25/15mg/kg 1日2回	がん原性を示さなかった

5) 生殖発生毒性試験³⁶⁾

試験項目	動物種/ 系統	性別 匹数/群	投与期間/ 投与経路	投与量	無毒性量/ 無影響量	試験結果
雄受胎能試験	CD-1 マウス	雄 0、20mg/kg 1日 2回群：各25匹/ 群 1、5mg/kg 1日 2回群：各20匹/ 群	10週間/ 経口投与	0、1、5、 20mg/kg 1日2回	無影響量 20mg/kg 1日2回	雄の交尾行動及び受胎能 に影響なし
受胎能・初期 胚発生及び回 復性評価試験	CD-1 マウス	主試験： 雌22匹/群 回復性評価試験： 雌12匹/群	主試験： 交配前14日 間～妊娠6日 目/経口投与 回復性評価 試験：21日 間/経口投与	主試験： 0(媒体)、 2.5、12.5、 37.5mg/kg 1日2回 回復性評価試 験：0(媒体)、 37.5mg/kg 1日2回	無毒性量 2.5mg/kg 1日2回	≥12.5mg/kg 1日2回： 軽微な母体への毒性(斑 状の脱毛、一過性の体重 変化)
胚・胎児発生 に関する試験	CD-1 マウス	雌22匹/群	妊娠6日目～ 16日目/経口 投与	0、2.5、 37.5mg/kg 1日2回	無毒性量 2.5mg/kg 1日2回	死亡例なし 37.5mg/kg 1日2回： 着床後死亡胚(主に早期 子宮内死亡であるが、後 期子宮内死亡もあり)の増 加を伴う生存胎児数の減 少、胎児体重と同腹児体 重の減少、全生存胎児の 開眼、水晶体硬度の変化 及び網膜の軽度褶曲、口 蓋裂
出生前及び出 生後の発生に 関する試験	CD-1 マウス	雌25匹/群(F0) 各用量群内で非同 腹の出生児を雌雄 で交配させた(F1)	妊娠6日目～ 授乳20日目 (出産したマ ウスの場合) 又は妊娠22 日目(出産し なかったマウ スの場合)/ 経口投与	F0:0(媒体)、 0.5、2、 7.5mg/kg 1日2回	生殖機能に関 する無毒性量： 7.5mg/kg 1日2回 発生に関する 無毒性量： 確定不能	セルメチニブ投与との関 連が明らかな死亡例なし 7.5mg/kg 1日2回の F1：生後21日目に瞳孔 収斂基準を満たした出生 児数の減少 ≥2mg/kg 1日2回投与 群より生まれたF1世代の 出生時：口蓋裂(低頻度) ≥0.5mg/kg 1日2回投 与群より生まれたF1世 代の出生児：時期尚早の 開眼

6) 局所刺激性試験

セルメチニブの臨床における投与経路は経口投与であるため、局所刺激性試験は実施しなかった。

I
開発の経緯II
特徴III
製品情報
ドラッグイン
フォメーションIV
臨床成績V
薬物動態VI
薬効薬理VII
安全性薬理
試験及び
毒性試験VIII
有効成分に関する
理化学的知見
製剤学的事項IX
取扱い上の
注意/包装X
関連情報XI
主要文献XII
製造販売業者
の氏名又は
名称及び住所

VII 安全性薬理試験及び毒性試験

7) その他の特殊毒性 (*in vitro*)³⁷⁾

試験		動物種/系統	投与量	試験結果
代謝物に関する試験	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌株 (TA98、TA100、TA1535 及び TA1537) 並びに大腸菌株 (WP2 <i>uvrA</i>)	N-脱メチル体：≤ 5,000μg/プレート	陰性
	マウスリンフォーマ試験	L5178Yマウスリンフォーマ細胞	N-脱メチル体：≤ 167μg/mL	陰性
不純物に関する試験	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌株 (TA98、TA100、TA1535 及び TA1537) 及び大腸菌株 (WP2 [pKM101] 及び WP2 <i>uvrA</i>)	セルメチニブの工程中間体かつ加水分解産物である Selumetinib side chain sulfate (AZ11910553)：100~5,000μg/プレート	ネズミチフス菌 TA1535 株を用いた S9 存在下の試験で陽性 (復帰変異体コロニー数の増加)
	復帰突然変異試験	3種のヒスチジン要求性ネズミチフス菌株 (TA1535、TA1535NR 及び YG7127) ※YG7127株はTA1535株からニトロ還元酵素遺伝子が欠損した株である ³⁸⁾ 。	AZ11910553：5~5,000μg/mL	YG7127：陰性 TA1535株 (濃度 1,600μg/プレート、S9非存在下) 及び TA1535NR株 (濃度 1,600 及び 5,000μg/プレート、S9非存在下、又は濃度 1,600μg/プレート、S9存在下)：陽性
	マウスリンフォーマ試験	L5178Yマウスリンフォーマ細胞	AZ11910553：≤ 155μg/mL	陰性
	マウスリンフォーマ試験	L5178Yマウスリンフォーマ細胞	AZ11910553：≤ 375μg/mL (2.43mM)	陰性
	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌株 (TA1535、TA1537、TA98 及び TA100) 及び大腸菌株 (WP2 [pKM101] 及び WP2 <i>uvrA</i> [pKM101])	セルメチニブ硫酸塩の製造工程で使用する出発物質 Selumetinib AFBI ester：100~5,000μg/プレート	ネズミチフス菌 TA98 株を用いた代謝活性化系 (ラット S9) 存在下の試験で陽性
	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 (TA100 及び TA98)	Selumetinib AFBI ester 中に潜在的に存在する不純物 Selumetinib DAFN ester (methyl 2,4-diamino-3-fluoro-5-nitrobenzoate)：100~5,000μg/プレート	陰性
	復帰突然変異試験	ヒスチジン要求性のネズミチフス菌 4 菌株 (TA98、TA100、TA1535 及び TA1537) 並びにトリプトファン要求性の 大腸菌株 (WP2 <i>uvrA</i> /pKM101)	出発物質である 4-bromo-2-chloro-1-iodobenzene を製造する際の前駆体 AZ11129886 (4-bromo-2-chloroaniline)：≤ 5,000μg/プレート	陰性
	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 LT2 株 (TA98、TA100、TA1535 及び TA1537) 並びに大腸菌株 (WP2 <i>uvrA</i> /pKM101)	セルメチニブ硫酸塩中の理論的なニトロソアミン不純物 AZ14244823：≤ 5,000μg/プレート	陰性
	光毒性試験	Balb/c 3T3 線維芽細胞	0.316、1.0、3.16、10、31.6、100、316、1,000μg/mL (5J/cm ² の UVA [紫外線 A 波] を照射するか、暗所に放置)	≥ 316μg/mL で陽性 (ICH [医薬品規制調和国際会議] S10 ガイドラインでは推奨最高濃度として 100μg/mL)

VIII 有効成分に関する理化学的知見/製剤学的事項

1. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

セルメチニブ硫酸塩 (Selumetinib Sulfate) (JAN)

化学名

5-[(4-Bromo-2-chlorophenyl)amino]-4-fluoro-*N*-(2-hydroxyethoxy)-1-methyl-1*H*-benzimidazole-6-carboxamide monosulfate

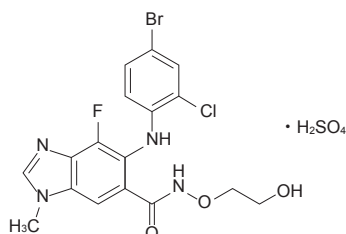
分子式

$C_{17}H_{15}BrClFN_4O_3 \cdot H_2SO_4$

分子量

555.76

化学構造式



性状

白色～黄色の粉末である。メタノールに溶けにくく、エタノールに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

2. 製剤学的事項³⁹⁾

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
安定性試験	5℃	18か月	HDPEボトル (乾燥剤入り)	規格内
	25℃/60%RH	18か月	HDPEボトル (乾燥剤入り)	規格内
	30℃/75%RH	18か月	HDPEボトル (乾燥剤入り)	規格内
苛酷試験	総照度として120万lux・hr以上、 総近紫外放射エネルギーとして 200W・h/m ² 以上	—	無包装	分解生成物、水分 含有量が増加した
			HDPEボトル (乾燥剤入り)	規格内

試験項目：性状、含量、純度試験(分解生成物)、製剤均一性、溶出性、水分

I
開発の経緯

II
特徴

III
製品情報
ドラッグイン
フォメーション

IV
臨床成績

V
薬物動態

VI
薬効薬理

VII
安全性薬理
試験及び
毒性試験

VIII
有効成分に関する
理化学的知見/
製剤学的事項

IX
取扱い上の
注意/包装

X
関連情報

XI
主要文献

XII
製造販売業者
の氏名又は
名称及び住所

IX 取扱い上の注意/包装

I 開発の経緯

II 特徴

1. 取扱い上の注意

取扱い上の注意：

- ・湿気を避けるため、乾燥剤を同封した元のボトルにて保存し、使用の都度、密栓すること。
- ・ボトルから乾燥剤を取り出さないこと。

<補足情報(服用手順)>

注意！本剤のカプセルは容器のため、カプセル型容器ごと飲み込まないこと。

- ・ボトルのふたを押しながら回して開ける。
- ・カプセル型容器を開けて、中の顆粒を取り出す。
- ・やわらかい投与媒体に混ぜて服用する。
- ・投与媒体と混ぜた後は30分以内に服用する。

混ぜてよい投与媒体(pH5未満のもの)

服薬補助ゼリー[※]、ヨーグルト、イチゴジャム等

※使用可能な服薬補助ゼリー

- ・おくすり飲めたね[®]：ぶどう味・いちご味(通常/スティックタイプ)
- ・らくらく服薬ゼリー[®]：レモン味(通常/スティックタイプ)

服薬補助ゼリーの使用法は製品パッケージ、製造販売元のWEBサイト等で確認すること。

注) 服薬補助ゼリーの中には、混ぜない方がよいもの(pH5以上のもの)があるので、使用の際には注意すること。

混ぜない方がよい投与媒体

- ・水、ミルク、白粥、野菜ピューレ等
これら(pH5以上のもの)と混ぜると、薬の味が変わる可能性がある。
- ・グレープフルーツ、サワーオレンジ、これらを含むもの
これらと混ぜると、薬の動きが強まり、副作用が起こる可能性がある。

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)

貯 法：25℃以下に保存

有効期間：24箇月

III 製品情報
ドラッグイン
フォメーション

IV 臨床成績

V 薬物動態

VI 薬効薬理

VII 安全性薬理
試験及び
毒性試験

VIII 有効成分に関する
製剤学的知見
製剤学的事項

2. 包装

<コセルゴ顆粒5mg>

カプセル型容器 28 個 [乾燥剤入りボトル]

<コセルゴ顆粒7.5mg>

カプセル型容器 28 個 [乾燥剤入りボトル]



X 関連情報

XI 主要文献

XII 製造販売業者
の氏名又は
名称及び住所

X 関連情報

承認番号：5mg：30700AMX00221000
7.5mg：30700AMX00222000
承認年月：〔コセルゴカプセル10mg、25mg〕
2022年9月
〔コセルゴ顆粒5mg、7.5mg〕
2025年9月
国際誕生年月：2020年4月
薬価基準収載年月：2025年11月
販売開始年月：2025年11月
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。
再審査期間満了年月：〔コセルゴカプセル10mg、25mg〕
10年：2022年9月～2032年9月(希少疾病用医薬品)
〔コセルゴ顆粒5mg、7.5mg〕
残余期間：2025年9月～2032年9月(希少疾病用医薬品)

XI 主要文献

- 1) Waggoner DJ. et al.: Am J Med Genet 92 (2): 132-135, 2000
- 2) 社内資料：SPRINKLE試験(承認時評価資料)
- 3) 社内資料：血中濃度に対する食事の影響(承認時評価資料)
- 4) 社内資料：バイオアベイラビリティ (承認時評価資料)
- 5) 社内資料：溶出性(承認時評価資料)
- 6) 社内資料：血漿タンパク結合率(承認時評価資料)
- 7) 社内資料：薬物速度論的パラメータ(承認時評価資料)
- 8) 社内資料：代謝経路(承認時評価資料)
- 9) Cohen-Rabbie S. et al.: J Clin Pharmacol 61 (11): 1493-1504, 2021
- 10) Dymond AW. et al.: Clin Ther 38 (11): 2447-2458, 2016
- 11) 社内資料：排泄(承認時評価資料)
- 12) 社内資料：腎機能障害がある患者の薬物動態(承認時評価資料)
- 13) Dymond AW. et al.: J Clin Pharmacol 57 (5): 592-605, 2017
- 14) 社内資料：肝機能障害がある患者の薬物動態(承認時評価資料)
- 15) 社内資料：薬物相互作用 イトラコナゾール及びフルコナゾール(承認時評価資料)
- 16) Dymond AW. et al.: Eur J Clin Pharmacol 73 (2): 175-184, 2017
- 17) 社内資料：薬物相互作用 リファンピシン(承認時評価資料)
- 18) 社内資料：薬物相互作用 生理学的薬物速度論モデルシミュレーション(承認時評価資料)

I
開発の経緯

II
特徴

III
製品情報
ドラッグイン
フォメーション

IV
臨床成績

V
薬物動態

VI
薬効薬理

VII
安全性薬理
試験及び
毒性試験

VIII
有効成分に関する
理化学的知見
製剤学的事項

IX
取扱い上の
注意/包装

X
関連情報

XI
主要文献

XII
製造販売業者
の氏名又は
名称及び住所

XI 主要文献

I 開発の経緯

II 特徴

III 製品情報
ドラッグ
フォーム

IV 臨床成績

V 薬物動態

VI 薬効薬理

VII 安全性薬理
試験及び
毒性試験

VIII 有効成分に関する
製剤学的知見
製剤学的事項

IX 取扱い上の
注意
包装

X 関連情報

XI 主要文献

XII 製造販売業者
の氏名又は住所

- 19) Hannema SE. et al.: Reference Module in Biomedical Sciences: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.99498-4>, 2017
- 20) Williams VC. et al.: Pediatrics 123(1): 124-133, 2009
- 21) Caunt CJ. et al.: Nat Rev Cancer 15(10): 577-592, 2015
- 22) Gutmann DH. et al.: Nat Rev Dis Primers 3: 17004, 2017
- 23) 社内資料：薬理試験一覧表(承認時評価資料)
- 24) 社内資料：MEK1/2の選択的阻害(承認時評価資料)
- 25) Yeh TC. et al.: Clin Cancer Res 13(5): 1576-1583, 2007
- 26) 社内資料：培養細胞におけるMEK1/2活性の選択的阻害(承認時評価資料)
- 27) 社内資料：遺伝子組換えマウス神経線維腫モデルを用いた薬効評価(承認時評価資料)
- 28) Wu J. et al.: Cancer Cell 13(2): 105-116, 2008
- 29) Hirbe AC. et al.: Oncotarget 7(7): 7403-7414, 2016
- 30) 社内資料：副次的薬理試験(承認時評価資料)
- 31) 社内資料：安全性薬理試験(承認時評価資料)
- 32) 社内資料：単回投与毒性試験(承認時評価資料)
- 33) 社内資料：反復投与毒性試験(承認時評価資料)
- 34) 社内資料：遺伝毒性試験(承認時評価資料)
- 35) 社内資料：がん原性試験(承認時評価資料)
- 36) 社内資料：生殖発生毒性試験(承認時評価資料)
- 37) 社内資料：その他の毒性試験(承認時評価資料)
- 38) Yamada M. et al.: Mutat Res 375(1): 9-17, 1997
- 39) 社内資料：製剤の安定性(承認時評価資料)

XII 製造販売業者の氏名又は名称及び住所

製造販売元：

アレクシオンファーマ合同会社

〒108-0023

東京都港区芝浦三丁目1番1号

田町ステーションタワー N

文献請求先及び問い合わせ先：

アレクシオンファーマ合同会社

メディカル インフォメーション センター

〒108-0023

東京都港区芝浦三丁目1番1号

田町ステーションタワー N

TEL：0120-577-657

● コセルゴ顆粒の適正患者像

症候性かつ手術不能なPNを有する、カプセルを服用できない1歳以上の小児NF1患者さんにコセルゴ顆粒の投与をご検討ください。

コセルゴ顆粒の承認根拠となった国際共同第I/II相試験(SPRINKLE試験/D1346C00004試験)では、症候性と手術不能を以下のように定義しています。

症 候 性：PNに起因し、臨床的に問題となると治験責任医師が判断した症状、又は合併症。症状には疼痛、運動機能障害、変形等が、合併症には、PNによって引き起こされた気管偏位又は膀胱閉塞及び水腎症等が含まれるが、これらに限定されない。

手術不能：PNが重要な器官を取り囲む、近接している、浸潤している、あるいはPNが血管に富んでいること等により、重大な病的状態に陥るリスクを伴わずに手術によって完全に除去することが不可能、又は全身麻酔に許容できないリスクがあると治験責任医師が判断した場合。

患者さんが3歳以上でカプセルが服用できる場合、又は現在3歳以上でコセルゴ顆粒を服用しているが、カプセルの服用が可能になったと判断できる場合は、コセルゴカプセルの処方をご検討ください。

7. 用法及び用量に関連する注意 (一部抜粋)

7.1 セルメチニブカプセルの服用が困難な患者への投与を考慮すること。セルメチニブカプセルとセルメチニブ顆粒の生物学的同等性は示されていない。セルメチニブカプセルとセルメチニブ顆粒の切替えを行う場合は、患者の状態をより慎重に観察すること。

製造販売元〔文献請求先及び問い合わせ先〕

アレクシオンファーマ合同会社

メディカル インフォメーション センター
〒108-0023

東京都港区芝浦三丁目1番1号

田町ステーションタワーN

フリーダイヤル 0120-577-657

受付時間 9:00 ~ 17:30 (土日、祝日及び当社休業日を除く)

コセルゴ®製品情報サイト

<https://koselugo.jp/hcp/>

