

市販直後調査

2025年8月～2026年2月

対象：成人

医薬品リスク管理計画対象製品

日本標準商品分類番号 874299

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[®] 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 注意一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	9
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. 2歳以上18歳以下を対象にした海外第Ⅱ相試験 （SPRINT試験 [D1532C00057試験] 第Ⅱ相-1）（海外データ）	16
3. 3歳以上18歳以下を対象にした国内第Ⅰ相試験（D1346C00013試験）	24
4. 18歳以上を対象にした国際共同第Ⅲ相試験（KOMET試験/D134BC00001試験）	30
V 薬物動態	44
1. 血中濃度	44
2. 吸収	49
3. 分布	49
4. 代謝（外国人データ）	50
5. 排泄（外国人データ）	51
6. 腎機能障害（外国人データ）	52
7. 肝機能障害（外国人データ）	53
8. 薬物相互作用	54

VI 薬効薬理	56
1. 作用機序	56
2. 非臨床試験：効力を裏付ける試験成績	57
3. 非臨床試験：副次的薬理試験 (<i>in vitro</i>)	65
VII 安全性薬理試験及び毒性試験	66
1. 安全性薬理試験	66
2. 毒性試験	67
VIII 有効成分に関する理化学的知見／製剤学的事項	72
1. 有効成分に関する理化学的知見	72
2. 製剤の安定性	72
IX 取扱い上の注意／包装	73
1. 取扱い上の注意	73
2. 包装	73
X 関連情報	74
XI 主要文献	74
XII 製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)	75

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
ATP	Adenosine triphosphate：アデノシン三リン酸
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
$AUC_{(0-t),ss}$	Area under the plasma concentration-time curve from 0 to t at steady state：定常状態での投与後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_{last}	Area under the plasma concentration-time curve from 0 to the last measurable concentration：投与後0時間から測定可能最終時点までの血漿中濃度－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
$C_{max,ss}$	Maximum plasma concentration at steady state：定常状態での最高血漿中濃度
$C_{max,u}$	Unbound maximum plasma concentration at steady state：非結合形の最高血漿中濃度
CMT	Clinically meaningful threshold：臨床的に意義のある閾値
COA	Clinical outcome assessment：臨床転帰評価
CR	Complete response：完全奏効
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
FAS	Full analysis set：最大解析対象集団
GIC	Global impression of change：全般的評価
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

略語及び専門用語	用語の説明
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
MMRM	Mixed Model Repeated Measures : 混合効果モデルによる反復測定解析法
MRI	Magnetic resonance imaging : 磁気共鳴画像法
NCI	National Cancer Institute : 米国国立がん研究所
NF1	Neurofibromatosis type 1 : 神経線維腫症 1 型
NOEL	No observable effect level : 無作用量
NRS-11	Numeric rating scale-11 : 疼痛強度スコア
ORR	Objective response rate : 客観的奏効率
PAINS-pNF	Pain Intensity Scale for Plexiform Neurofibroma : 叢状神経線維腫の疼痛強度尺度
PD	Progressive disease : 病勢進行
PedsQL	Pediatric quality of life inventory
PFS	Progression-free survival : 無増悪生存期間
PII	Pain interference index
PlexiQoL	Plexiform Neurofibroma Quality of Life scale : 叢状神経線維腫のQOL尺度
PN	Plexiform neurofibroma : 叢状神経線維腫
POB	Pediatric Oncology Branch : (NCIの)小児腫瘍学部門
PR	Partial response : 部分奏効
QOL	Quality of life : 生活の質
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
REINS	Response evaluation in neurofibromatosis and schwannomatosis
SD	Stable disease : 安定
$t_{1/2}$	Terminal half-life : 半減期
t_{last}	Time to the last quantifiable concentration : 最終濃度到達時間
t_{max}	Time to reach maximum concentration : 最高血漿中濃度到達時間
$t_{max,ss}$	Time to reach maximum concentration at steady state : 定常状態での最高血漿中濃度到達時間
TTR	Time to response : 奏効までの期間

I 開発の経緯

I 開発の経緯

II 特徴

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。

III 製品情報 ドラッグイン フォメーション

神経線維腫症1型(以下、NF1)の代表的な症状である神経線維腫は、GTPアーゼ活性化タンパク質(以下、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します。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します。コセルゴは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、NF1における神経線維腫の増殖を抑制します¹⁾。

IV 臨床成績

コセルゴカプセルは、NF1の治療薬として2020年4月に米国で承認されて以降、欧州をはじめ40以上の国又は地域で承認されています。本邦でも「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、2022年9月に製造販売承認を取得しましたが、用法及び用量は「通常、小児にはセルメチニブとして1回25mg/m²(体表面積[以下、BSA])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。」であり、小児期の患者のみが対象となっていました。

V 薬物動態

VI 薬効薬理

一方、NF1に伴う叢状神経線維腫(以下、PN)は主に出生時に認められるものの、青年期後期から成人期早期まで持続することがあり²⁾、疼痛や運動機能障害等の重大な臨床症状を伴うことが多いと報告されています³⁾。またPNの自然縮小や、PNに伴う症状が自然寛解する可能性は低く^{3,4)}、PNを有する成人期のNF1患者でも病態は深刻です。

VII 安全性薬理 試験及び 毒性試験

このような医療実態を踏まえ、症候性かつ手術不能なPNを有する18歳以上のNF1患者を対象とした本剤の国際共同第Ⅲ相試験(KOMET試験/D134BC00001試験)を実施し、有効性及び安全性が検討されたことから、2024年12月に成人期のNF1患者に対する用法及び用量の設定を目的とした製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、2025年8月に承認を取得しました。

VIII 有効成分に関する 製剤学的事項

また、小児NF1患者に対する初回承認時の用法及び用量では、国内外ともに空腹時に投与することが規定されていました。新たな臨床薬理試験(D1346C00015試験)が実施され、この結果より、欧州では2023年10月に、米国では2024年1月にそれぞれ空腹時投与の規定が削除されています。本邦でも、空腹時投与の規定削除を目的とした製造販売承認事項一部変更申請を行い、2025年9月に承認されました。

IX 取扱い上の 注意/包装

X 関連情報

XI 主要文献

1) 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]

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]

XII 製造販売業者 の氏名又は 名称及び住所

II 特徴

1	コセルゴは、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NF1におけるPNに対して本邦で初めて承認された治療薬です。
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。(→ 56頁)
3	通常、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が上限)。(→ 9頁)
4	海外第II相試験 (SPRINT試験 [D1532C00057試験] 第II相-1) (海外データ) PN関連の病的状態^{*1}を伴い、手術不能なPN^{*2}を有する2歳以上18歳以下のNF1患者50例を対象に、本剤1回25mg/m²(BSA)を1日2回空腹時に経口投与する非盲検試験を実施しました。主要評価項目であるResponse Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis (REiNS) 基準に基づく奏効率(例数) [95%CI] は68.0%(34/50例) [53.3-80.5%] でした^{*3}。(→ 16～23頁) 国際共同第III相試験 (KOMET試験/D134BC00001試験) 症候性かつ手術不能なPN^{*4}を有する18歳以上のNF1患者145例を対象に、本剤1回25mg/m²(BSA)又はプラセボを1日2回空腹時に経口投与するランダム化、二重盲検、並行群間試験を実施しました。主要評価項目(検証的な解析項目)であるREiNS基準に基づくサイクル16までの奏効率の群間差(95.3%CI)は14.3(3.7-26.0)%であり、コセルゴ群とプラセボ群の間に有意な差が認められました(p=0.0112、有意水準：両側0.047、Fisherの正確検定)。(→ 30～43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主な副作用は、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。

- * 1 気道又は大血管に障害を発現する可能性がある頭頸部のPN、脊髄症を発現する可能性がある傍脊椎のPN、神経圧迫及び機能喪失を発現する可能性がある上腕又は腰部のPN、重大な奇形(眼窩のPN等)又は外観上の変形を発現する可能性があるPN、四肢の肥大又は機能喪失を発現する可能性があるPN、及び疼痛を伴うPN等。
- * 2 生命維持に必要な構造を巻き込んでいる、侵襲的、又は血管に富んでいる状態であるために、重大な合併症のリスクを伴うことなく手術で完全除去できないPN。
- * 3 完全奏効は標的病変の消失、部分奏効は標的PN腫瘍容積がベースライン時から20%以上減少と定義し、初回部分奏効後3か月以降に実施した再評価で奏効を確定した。奏効率は、完全奏効又は部分奏効(確定)が認められた患者の割合とした。
- * 4 症候性とは、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と定義される。症状は疼痛、運動機能障害、変形等であるが、これらに限定されない。手術不能とは、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である場合、又は全身麻酔による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と定義する。

7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋)

7.1 3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、17.1.2 参照]

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
製剤学的事項
理化学的知見

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

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。

[2025年9月改訂(第5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、黄色三二酸化鉄

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
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。[17.1.1-17.1.3 参照]

** 6. 用法及び用量

通常、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 3 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、17.1.2 参照]

7.2 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

Ⅲ 製品情報(ドラッグインフォメーション)

7.3 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 ^{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。

注) GradeはCTCAE ver.4.03に準じる。

7.4 中等度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 B) のある患者では、7.5 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]

7.5 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
0.55-0.69	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

7.6 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。

** 7.7 本剤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。本剤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。

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

製造販売業者
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。[7.4、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。[7.1、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 [7.5、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 [7.5、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。	
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(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。

Ⅲ 製品情報(ドラッグインフォメーション)

** 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]

** 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
眼	—	—	霧視
呼吸器	—	—	呼吸困難
** 消化器	□内炎	—	便秘、□内乾燥
** 皮膚	ざ瘡様皮膚炎(46.4%)、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

副作用発現頻度は本剤及びセルメチニブ顆粒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。

- ・ カプセルは嚥んだり、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。

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

本邦でのコセルゴカプセル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。

表 臨床データパッケージ

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)
海外第Ⅱ相 SPRINT試験 (D1532C00057試験) 第Ⅱ相-1 米国	コセルゴの有効性、安全性を 検討する多施設共同、非盲 検、単群試験	コセルゴカプセル 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)	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)
国内第Ⅰ相 D1346C00013試験 日本	コセルゴの安全性、有効性、 及び薬物動態を検討する多 施設共同、非盲検、単群試験	コセルゴカプセル 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)	PN関連の病的状態を伴い、 手術不能なPNを有する小児 期の日本人NF1患者(12例)
国際共同第Ⅲ相 KOMET試験 (D134BC00001試験) 米国、英国、中国、日本 等	コセルゴの有効性、安全性 及び薬物動態を検討する多 施設共同、ランダム化、二重 盲検、プラセボ対照、並行 群間試験	コセルゴカプセル 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 する成人期のNF1患者(145 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

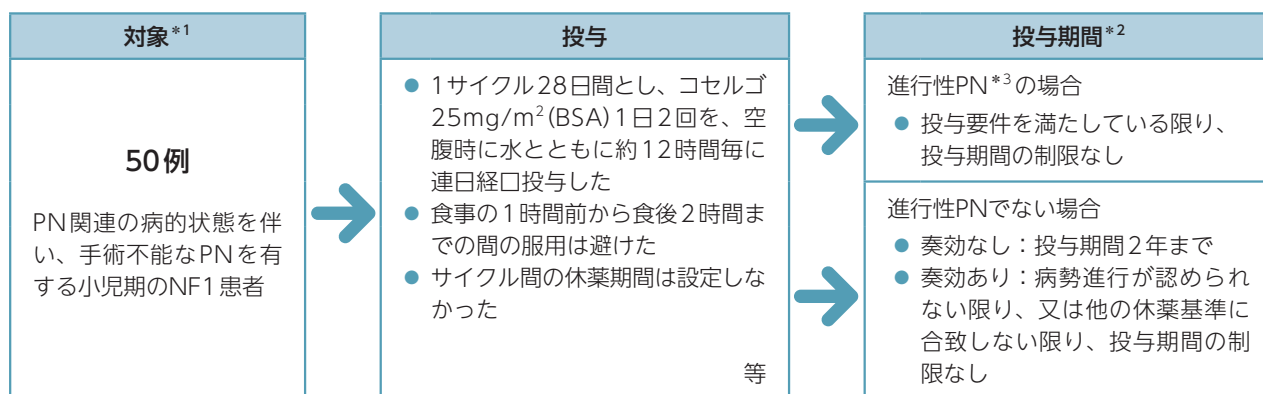
XII
製造販売業者
の氏名又は
名称及び住所

Ⅳ 臨床成績

2. 2歳以上18歳以下を対象にした海外第Ⅱ相試験 (SPRINT試験 [D1532C00057試験] 第Ⅱ相-1) (海外データ)⁵⁾

5) 社内資料：SPRINT試験第Ⅱ相-1 (承認時評価資料)

<試験デザイン・主な選択基準>



*1 2歳以上18歳以下、BSA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 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。毒性又は病勢進行(以下、PD)以外の理由で開始から2年後に投与中止した患者では、中止後約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こととした。

*3 組み入れ前約1.5年以内に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%以上増加した場合と定義した。

(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、非盲検、単群、第Ⅱ相試験
対象	PN関連の病的状態 ^a を伴い、手術不能なPN ^b を有する小児期のNF1患者50例 <主な組み入れ基準> - 組み入れ時に2歳以上18歳以下 1つ以上の測定可能なPN(1次元で3cm以上のPNと定義)を有する - PN切除手術を受けた患者は、完全切除できず残存PNが測定可能であった場合に限り適格 - BSAが0.55m²以上 - コセルゴカプセルをそのまま飲み込むことができる 17歳以上の場合はKarnofsky Performance Statusが70以上、16歳以下の場合はLansky Performance Statusが70以上^c <主な除外基準> - 視神経腫、悪性神経腫、悪性末梢神経鞘腫瘍、化学療法や放射線療法による治療が必要なその他の癌が認められる - 試験開始前少なくとも4週間以内に大手術を受けた(ただし、血管アクセスを確保するための留置術は除く)
試験方法	1サイクル28日間とし、コセルゴ25mg/m²(BSA)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。 - 投与量はBSAに基づいて算出し、投与量ノモグラムで算出した投与量に最も近い5mg又は10mg単位の用量(BSAが1.9m²以上の場合はすべて50mg)を投与した。 - PN抗腫瘍効果評価時(投与前、pre-Cycle5、9、13、17、21、及び25とその後6サイクル毎、並びに可能であればコセルゴ投与終了時)に、投与量ノモグラムに従ってBSAの変化に応じてコセルゴの投与量を調整した。

7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋)

7.1 3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、17.1.2 参照]

2. 2歳以上18歳以下を対象にした海外第Ⅱ相試験 (SPRINT試験 [D1532C00057試験] 第Ⅱ相-1) (海外データ)

評価項目^d	◇主要評価項目 - 有効性：米国国立がん研究所の小児腫瘍学部門(以下、NCI POB)がresponse evaluation in neurofibromatosis and schwannomatosis(以下、REINS)基準^{e)}に基づいて解析した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)、奏効までの期間(以下、TTR)等臨床転帰の評価(以下、COA [患者報告アウトカム及び機能的アウトカム])；疼痛、PN関連の病的状態に起因する機能的アウトカム(気道機能等)、QOL、全般的評価(以下、GIC)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、心電図/心臓超音波検査/心臓MRI、身長、体重、眼科診察 等 ◇補足的な有効性解析 - PN増殖率及びPFSにおける、外部対照(Natural history study)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(最大解析対象集団、以下、FAS) - COA解析対象集団：FAS、FASの年齢別サブグループ(疼痛は8歳以上、身体機能は5歳以上)、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 ORR：REINS基準に基づく完全奏効(以下、CR)又は部分奏効(以下、PR)(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すべてのPN評価は、標的PNのvolumetric MRIに基づいてNCI POBで中央判定された。 ◇主な副次評価項目 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)は、記述的に要約し、waterfall plotを用いて図示した。標的PN腫瘍容積のベースライン時から所定のpre-Cycle評価までの変化率を評価し、また経時的推移をbox plotで図示した。 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。 TTR：コセルゴ初回投与から最初にCR又は後にPR(確定)が認められたpre-Cycle評価までの期間と定義し、評価にはCR又はPR(確定)が得られた患者のみを含めた。Kaplan-Meier法により解析し、中央値(95%CI)及びCycle 5、9、13、17、21、25、29、33、37、41、及び45までに奏効が得られなかった患者の割合を算出した。 COA：疼痛はNRS-11(対象：8～18歳 小児自己報告、治験担当医師が選択した標的PNにおける疼痛[患者が自己選択した場合、治験担当医師の選択と一致する場合のみ評価])、pain interference index(以下、PII、対象：8～18歳 小児自己報告、5～18歳 親代理報告)、気道機能は1秒量(対象：気道に影響するPNを有する患者)、健康関連QOLはpediatric quality of life inventory(以下、PedsQL、対象：8～18歳 小児自己報告、2～18歳 親代理報告、総スコアで評価)、全般的評価はGIC(対象：8～18歳 小児自己報告、5～18歳 親代理報告、腫瘍に関連する病的状態で評価)の指標を用いて、記述統計量で要約し、混合効果モデルによる反復測定解析法(以下、MMRM)で評価した。MMRMでは、応答変数をpre-Cycle3、5、9、13、25、及び49時点におけるベースライン時からの変化とした。また、pre-Cycle時の来院、ベースライン時のスコア・年齢・病的状態の数、及びベースライン時とpre-Cycleの交互作用をモデルに含めた。臨床的に意義のある変化の閾値(以下、CMT)は、分布に基づく方法(標準偏差の50%)及びアンカーに基づく方法(GICをアンカーとして使用)の両方で推定した。可能な場合は、公表文献の閾値も使用した。評価タイミングは、pre-Cycle3、5、9、13、以降12サイクル毎とした(気道機能はpre-Cycle3での評価なし)。

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

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

I 開発の経緯

II 特徴

III 製品情報
ドラッグ名
フォーム（剤形）

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
製剤学的知見
製剤学的事項

IX 取り扱い上の
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

解析計画 (つづき)

◇外部対照 (Natural history study) との比較 (PN増殖率及びPFS)

NCI POBが実施したNatural history studyと本試験との比較は、統計解析計画書に基づく追加解析であった。

PNの増殖率：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腫瘍容積の経時的変化率をspaghetti plotに示した。

PFS：初回のvolumetric MRI評価からPDまで、PDがない場合は死亡までの期間と定義した。解析時にPD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。

<Natural history study概要 (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年間組み入れを行い、最後の患者組み入れから最長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。

◇安全性に関する副次評価項目

有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図/心臓超音波検査/心臓MRI、身長、体重、眼科診察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。1回目のデータカットオフ(データカットオフ1)は2018年6月29日まで、2回目のデータカットオフ(データカットオフ2)は2021年3月31日までのデータに基づき解析した。

◇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。

a 気道又は大血管に障害を発現する可能性がある頭頸部のPN、脊髄症を発現する可能性がある傍脊椎のPN、神経圧迫及び機能喪失を発現する可能性がある上腕又は腰部のPN、重大な奇形(眼窩のPN等)又は外観上の変形を発現する可能性があるPN、四肢の肥大又は機能喪失を発現する可能性があるPN、及び疼痛を伴うPN等。

b 生命維持に必要な構造を巻き込んでいる、侵襲的、又は血管に富んでいる状態であるために、重大な合併症のリスクを伴うことなく手術で完全除去できないPN。

c 日常生活活動を行う能力を評価(10～100の範囲で、スコアが高いほど優れている)。

d 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)。

分類	定義	
完全奏効(CR)	標的病変の消失	
部分奏効(PR)	標的PN腫瘍容積がベースライン時から20%以上減少	
	未確定	初回検出
	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とき
安定(SD)	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(PD)	・ 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	

2. 2歳以上18歳以下を対象にした海外第Ⅱ相試験 (SPRINT試験 [D1532C00057試験] 第Ⅱ相-1) (海外データ)

<患者背景>

		50例
人口統計学的特性		
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、例数(%)	男性	30 (60.0)
	女性	20 (40.0)
人種、例数(%)	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)
ベースライン時の疾患特性		
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 (925.01)
	中央値(範囲)	487.5 (5.6-3820.0)
Lansky Performance Status	例数	47
	平均値(標準偏差)	86.8 (8.10)
	中央値(範囲)	90 (70-100)
Karnofsky Performance Status	例数	3
	平均値(標準偏差)	83.3 (5.77)
	中央値(範囲)	80 (80-90)
PNの治療歴、例数(%)	あり	39 (78.0)
標的PNの状態、例数(%)	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 、例数(%)	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、例数(%)	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 (1.0-4.0)
標的PNの発症部位、例数(%)	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。

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
製剤学的知見
の事項

IX
注意
取り扱い上の
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

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 取り扱い上の
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

◆ 曝露期間

データカットオフ1：総曝露期間の中央値は約2.2年(801.5日[26.3か月]、範囲：28-1,053日)、コセルゴ休薬を考慮した総曝露期間の中央値は約2.0年(721.5日[23.7か月]、範囲：26-1,022日)であった(安全性解析対象集団)。

データカットオフ2：総曝露期間の中央値は約4.3年(1,583.0日[51.9か月]、範囲：28-2,036日)、コセルゴ休薬を考慮した総曝露期間の中央値は約4.1年(1,496.5日[49.1か月]、範囲：26-2,001日)であった(安全性解析対象集団)。

<試験結果>

◆ ORR(主要評価項目)

ORRは68.0%(95%CI：53.3-80.5%、34/50例)であった。奏効例は全例PR(確定)であった。

(データカットオフ2)

◆ 腫瘍容積の変化(主な副次評価項目)

pre-Cycle5の標的PN腫瘍容積のベースライン時からの変化率の中央値は-14.31(範囲：-27.0-+5.2)%であった。この時点で、評価不能の2例を除く48例中46例(95.8%)でPN腫瘍容積の減少が認められた。データカットオフ2における標的PN腫瘍容積のベースライン時からの最良変化率は、評価不能の2例を除く48例中37例(77.1%)で20%以上の減少であった。このうち5例(10.4%)は40%以上、1例(2.1%)は60%以上の減少であった。最良変化率の中央値は-27.85(範囲：-60.3-+2.2)%であった。

◆ PFS(主な副次評価項目)

PDまでの追跡期間の中央値は48サイクル、PFSの中央値は未到達であった。

データカットオフ2時点でPDが10例(20.0%)に認められた。無増悪生存率はCycle24で94.9(95%CI：81.0-98.7)%、Cycle48で69.7(95%CI：50.8-82.5)%であった。

(データカットオフ2)

◆ TTR(主な副次評価項目)

TTRの中央値は8.0(95%CI：4.0-8.0)サイクルであった。

奏効例34例中14例(41.2%)は初回投与からCycle4までに、24例(70.6%)は初回投与からCycle8までに奏効が認められた。

(データカットオフ2)

◆ PN増殖率及びPFSの外部対照 (Natural history study) との比較 (補足的な有効性解析)

・PN増殖率

SPRINT試験第Ⅱ相-1の最大追跡調査期間である5.6年間で、Natural history studyの年齢を一致させたコホートにおける標的PN腫瘍容積の年間変化率の中央値は、+16.0 (範囲：-3.2-+136.2) %であったのに対し、SPRINT試験第Ⅱ相-1では-5.1 (-27.3-+19.0) %であった。

(Natural history study：2018年10月15日、本試験：データカットオフ2)

・PFS

SPRINT試験第Ⅱ相-1の最大追跡調査期間である5.6年間において、Natural history studyの年齢を一致させたコホートでは、患者の81.5%でPDが認められ、PFS中央値は1.3 (95%CI：1.1-1.6) 年であり、5年時点の無増悪生存率は18.2 (95%CI：10.8-27.1) %であった。

これに対し、SPRINT試験第Ⅱ相-1では、5年時点の無増悪生存率は69.7 (95%CI：50.8-82.5) %であった。

(Natural history study：2018年10月15日、本試験：データカットオフ2)

◆ COAに対する影響 (主な副次評価項目)

プロトコル改訂により、評価スケジュールに従ったCOAデータの収集はpre-Cycle49まで継続され、それ以降は臨床上の必要性に応じて収集された。そのため、pre-Cycle49までのデータを提示する。

・疼痛への影響 (NRS-11 による評価)

小児自己報告

pre-Cycle49における、治験担当医師が選択した標的PNのNRS-11スコアのベースライン時からの調整済み平均変化量は-2.43 (95%CI：-3.47- -1.40、 $p < 0.001$ 、名目上のp値、MMRM) であった。

ベースライン時及びpre-Cycle49で治験担当医師が選択した標的PNの疼痛評価を完了した19例のうち、12例 (63.2%) でCMTである2以上の減少が認められ、6例 (31.6%) では変化なし、増加した患者は1例 (5.3%) であった。

(pre-Cycle49)

疼痛緩和までの期間

鎮痛剤の増加なくNRS-11スコアが2以上減少した場合を「疼痛緩和」と定義した場合、ベースライン時にスコアが2以上であった有症状患者の16例中14例 (87.5%) で疼痛緩和が認められた。疼痛緩和が認められなかった2例のうち、1例はベースライン以降に診察がなく、もう1例は7.5か月時点でも1点の減少であった。疼痛緩和までの期間中央値はpre-Cycle3 (Kaplan-Meier法で1.9か月) であり、これは規定された1回目の受診日であった。

(データカットオフ2)

NRS-11

治験担当医師が選択した標的PNの疼痛について、0 = 「痛みなし」～10 = 「想像し得る最大の痛み」の11段階で評価する。

IV 臨床成績

I 開発の経緯

II 特徴

III 製品情報
ドラッグイン
フォームシリンジ

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

・全般的評価への影響(GICによる評価)

腫瘍関連の病的状態について、下記のような結果が得られた。プロトコルの改定により、可能であれば3年目(Cycle37以前)までデータ収集を行うべきと規定が変更された。そのため、pre-Cycle37における情報を提示する。

小児自己報告

ベースライン時及びpre-Cycle37の評価を完了した21例のうち、9例(42.9%)でベースライン時より「著明改善」、5例(23.8%)で「中等度改善」、4例(19.0%)で「軽度改善」、3例(14.3%)で「不変」であった。「軽度悪化」、「中等度悪化」、「著明悪化」の患者は認められなかった。

(pre-Cycle37)

親代理報告

ベースライン時及びpre-Cycle37の評価を完了した28例のうち、8例(28.6%)でベースライン時より「著明改善」、14例(50.0%)で「中等度改善」、5例(17.9%)で「軽度改善」、1例(3.6%)で「軽度悪化」であった。「不変」、「中等度悪化」、「著明悪化」の患者は認められなかった。

(pre-Cycle37)

GIC

3つの質問を7点満点(1 = 「著明改善」～7 = 「著明悪化」)で採点するGICスケールを使用し、腫瘍関連の病的状態についてベースライン時と比較し評価する。

2. 2歳以上18歳以下を対象にした海外第Ⅱ相試験 (SPRINT試験 [D1532C00057試験] 第Ⅱ相-1) (海外データ)

◆ 安全性

安全性解析対象集団の50例中49例(98.0%)で有害事象が報告された。

表 主な有害事象(発現割合40%以上を記載)

	例数(%)
評価例数	50(100.0)
有害事象	49(98.0)
嘔吐	43(86.0)
血中CK増加	39(78.0)
下痢	37(74.0)
悪心	36(72.0)
皮膚乾燥	34(68.0)
発熱	31(62.0)
ざ瘡様皮膚炎	28(56.0)
爪囲炎	28(56.0)
頭痛	28(56.0)
疲労	28(56.0)
貧血	27(54.0)
口内炎	26(52.0)
そう痒症	26(52.0)
低アルブミン血症	26(52.0)
口腔咽頭痛	26(52.0)
腹痛	25(50.0)
斑状丘疹状皮疹	25(50.0)
AST増加	23(46.0)
咳嗽	23(46.0)
上腹部痛	21(42.0)
便秘	21(42.0)
鼻閉	20(40.0)

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。
MedDRA ver.24.0

(データカットオフ2)

重篤な有害事象が15例(30.0%)で報告され、そのうち7例(14.0%)が治験薬との関連性ありと判断された。その内訳は、下痢、貧血(各2例)、骨髓炎、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)であった。

投与中止に至った有害事象は6例(12.0%)で報告され、そのうち5例(10.0%)が治験薬との関連性ありと判断された。その内訳は、体重増加、下痢、爪囲炎、皮膚潰瘍、急性腎障害(各1例)であった。

コセルゴ投与期間中又は最終投与後30日間の追跡調査期間中に死亡に至った有害事象は認められなかった。

I 開発の経緯

II 特徴

III 製品情報
ドラッグイン
フォームーション

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

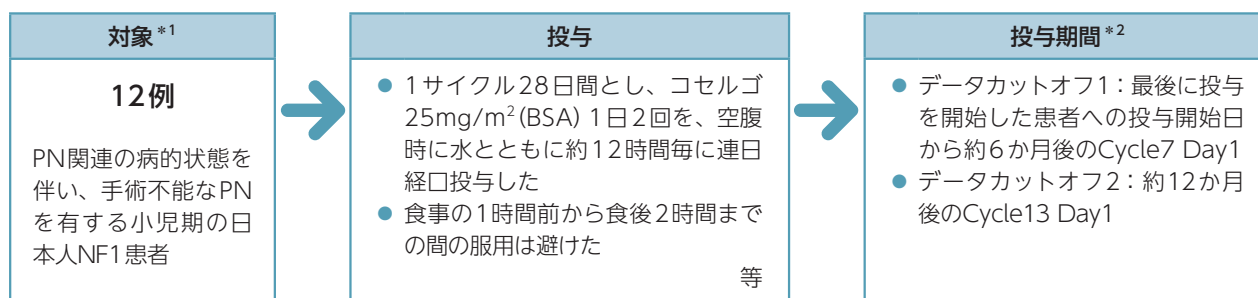
XII 製造販売業者
の氏名又は
名称及び住所

IV 臨床成績

3.3歳以上18歳以下を対象にした国内第Ⅰ相試験 (D1346C00013試験)⁷⁾

7) 社内資料：国内第Ⅰ相試験(D1346C00013)(承認時評価資料)

<試験デザイン・主な選択基準>



* 1 3歳以上18歳以下、BSAが0.55m²以上、volumetric MRIで評価可能なPNを有する等。

* 2 試験担当医師によって臨床的利益が認められている限り、又は忍容できない毒性の発現やその他の中止基準に合致するまで継続した。

(データカットオフ1：2021年6月16日、データカットオフ2：2021年12月8日)

目的	PN関連の病的状態 ^a を伴い、手術不能なPN ^b を有する小児期の日本人NF1患者を対象にコセルゴの安全性、有効性、及び薬物動態について検討する。
試験デザイン	国内、多施設共同、非盲検、単群、第Ⅰ相試験
対象	PN関連の病的状態を伴い、手術不能なPNを有する小児期の日本人NF1患者12例 <主な組み入れ基準> - 同意取得時に3歳以上18歳以下 - BSAが0.55m²以上 - コセルゴカプセルをそのまま飲み込むことができる 17歳以上の場合はKarnofsky Performance Statusが70以上、16歳以下の場合はLansky Performance Statusが70以上^cで、十分な血液学的機能及び臓器機能を有する - volumetric MRIで評価可能なPNを有する <主な除外基準> - 悪性末梢神経鞘腫瘍の所見が認められる。また、悪性腫瘍の既往歴(十分に治療された基底細胞癌や皮膚有棘細胞癌、子宮頸部上皮内癌、全身治療を必要としないNF1に関連する低悪性度の視神経路の神経膠腫、又はその他の癌で無病期間2年以上に及ぶもの、もしくは生存期間を2年未満に限定しないものを除く)を有する患者、あるいは化学療法又は放射線療法による治療を必要とするその他の癌を有する患者 - 試験開始前少なくとも4週間以内に大手術を受けた、又は治療期間中に大手術が予定されている(ただし、血管アクセスを確保するための留置術は除く)
試験方法	1サイクル28日間とし、コセルゴ25mg/m²(BSA) 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。 - BSAはスクリーニング時及びvolumetric MRIによる腫瘍評価時(Cycle25までは4サイクル毎、Cycle25終了以降は6サイクル毎[なお、Cycle25終了以降は、治験薬の投与を継続している限り、又は試験担当医師の判断によりPDに至るまで実施])に算出し、投与量ノモグラムに従い、個別に投与量を調整した。BSAが1.9m²以上の場合はすべて50mgとした。なお、特に注目すべき事象(例：下痢、呼吸困難、発疹、無症候性LVEF低下、及び視覚障害等)が発現した場合は、休薬又は減量可能とした。
評価項目 ^d	◇主要評価項目 - 安全性：有害事象、臨床的安全性に関わる臨床検査値、身体所見、バイタルサイン、身長、体重、心電図所見、心臓超音波検査、眼科診察、骨成長、及びタナー段階 ◇副次評価項目 - 有効性：REINS基準に基づくvolumetric MRI評価を用いて、独立中央判定により評価する抗腫瘍効果(ORR：CR又はPR[確定]が確認された患者割合)、腫瘍容積の変化 患者報告アウトカム；PedsQL(小児自己報告及び親代理報告) GIC(試験担当医師によるPN評価) - 薬物動態：セルメチニブの未変化体及びN-脱メチル体

3. 3歳以上18歳以下を対象にした国内第Ⅰ相試験(D1346C00013試験)

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

解析計画

◇解析対象集団

- ・安全性解析対象集団：コセルゴの投与を1回以上受けた患者

◇主要・副次評価項目

患者背景、安全性、有効性全般は安全性解析対象集団を用いて検討し、記述統計量を用いて要約した。ベースライン時からの最良の変化率はwaterfall plotで図示し、Clopper-Pearson法に基づくORR及び95%CIを算出した。

健康関連QOLはPedsQL(対象：5～18歳 小児自己報告、3～4歳 親代理報告、総スコアで評価)、全般的評価はGIC(治験担当医師による腫瘍に関連する病的状態を評価)の指標を用いて評価した。

PedsQLでは、評価タイミングをベースライン時及びCycle3～13まで2サイクル毎、Cycle13～25まで4サイクル毎、Cycle25終了以降は6サイクル毎とした。なお、Cycle25終了以降は治験薬の投与を継続している限り、又は治験担当医師の判断によりPDに至るまで評価を実施した。GICの評価は、腫瘍評価時に行った。

薬物動態評価用検体は、Cycle1 Day1の投与前、投与0.5、1.5、3、6時間後、及び10～12時間後(2回目の投与前)並びにCycle2 Day1の投与前、投与0.5、1.5、3時間後、及び6時間後に採取した。

◇データカットオフ

本試験では中間解析のデータカットオフを2回、及び最終解析のデータカットオフを設定した。1回目の中間解析のデータカットオフ1は、最後に投与を開始した患者への投与開始日から約6か月後にあたるCycle7 Day1(来院許容範囲の最終日)、2回目の中間解析のデータカットオフ2は、約12か月後のCycle13 Day1(来院許容範囲の最終日)に設定した。

データカットオフ1及び2では、2種類のデータを用いた解析を実施した。

- ・All data：データカットオフ1であるCycle7 Day1、データカットオフ2であるCycle13 Day1に基づいて、最終データカットオフを決定し、その時点のデータをAll dataとした。
- ・Cycle X Day1：データカットオフ1では各患者のCycle7 Day1までのデータのみ、データカットオフ2では各患者のCycle13 Day1までのデータのみを解析対象とし、いずれのデータカットオフについても当該期間外に収集されたデータは含まないとした。

データカットオフ2における長期有効性及び安全性の評価に基づく結果は、各患者のCycle13 Day1までのデータのみに基づく解析結果を主要な解析結果とした。データカットオフ2時点でのすべてのデータに基づく解析結果に言及する際は、本文で明確にした。

◇試験期間

最初の患者の組み入れ日は2020年8月31日、最後の患者の組み入れ日は2020年12月8日であった。1回目のデータカットオフ(データカットオフ1)は2021年6月16日、2回目のデータカットオフ(データカットオフ2)は2021年12月8日であった。

◇リミテーション

患者数が少ないため、まれな有害事象の検出率が限られていた可能性がある。フォローアップ期間が短期である。第Ⅰ相試験であり、有効性は予備的な評価である。

- a 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、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、変形(例：眼窩病変)又は著明な外観上の変形に至る病変、四肢の肥大や機能喪失の原因となる四肢病変、及び有痛性の病変等(ただしこれらに限定されない)。
- b 生命維持にとって重要な器官の内部又は近傍に病変が存在するため、あるいは侵襲性の高い血管に富む腫瘍であるために、病的状態に陥るリスクを伴わずに手術によって完全に切除することが不可能であるPN。
- c 日常生活活動を行う能力を評価(10～100の範囲で、スコアが高いほど優れている)。
- d PNに対する抗腫瘍効果の分類。

分類	定義	
完全奏効(CR)	標的病変の消失	
部分奏効(PR)	標的PN腫瘍容積がベースライン時から20%以上減少	
	未確定	初回検出
	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とき
安定(SD)	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(PD)	・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 ・新規PN病変の出現(孤立性皮下神経線維腫の新たな出現は除く) ・既存する非標的PN病変の明白な増悪(ベースライン時と比較して非標的PN腫瘍容積が20%以上の増加)	

Ⅳ 臨床成績

<患者背景>

		12例
人口統計学的特性		
年齢、歳	平均値(標準偏差)	12.62 (3.146)
	中央値(範囲)	13.25 (7.5-18.2)
性別、例数(%)	男性	3 (25.0)
	女性	9 (75.0)
身長、cm	平均値(標準偏差)	139.81 (13.185)
	中央値(範囲)	142.40 (117.4-156.8)
体重、kg	平均値(標準偏差)	35.00 (11.774)
	中央値(範囲)	34.00 (20.7-58.9)
BSA、m ²	平均値(標準偏差)	1.159 (0.2412)
	中央値(範囲)	1.170 (0.82-1.59)
ベースライン時の疾患特性		
NF1 の診断からコセルゴ投与までの期間、年	平均値(標準偏差)	10.37 (4.052)
	中央値(範囲)	9.28 (4.2-17.9)
NF1 診断基準 ^a 、例数(%)	6 個以上のカフェ・オ・レ斑	12 (100.0)
	腋窩/鼠径の雀卵斑様色素斑	9 (75.0)
	視神経膠腫	1 (8.3)
	2 個以上の虹彩小結節	6 (50.0)
	特徴的な骨病変	4 (33.3)
	第一度近親者がNF1	5 (41.7)
標的PNの発症部位 ^b 、例数(%)	首/体幹	4 (33.3)
	体幹/四肢	0
	頭部と首	1 (8.3)
	頭部	2 (16.7)
	四肢	2 (16.7)
	全身	0
	体幹	3 (25.0)
	その他	0

3. 3歳以上18歳以下を対象にした国内第Ⅰ相試験(D1346C00013試験)

		12例	
標的PN関連の病的状態、例数 (%)	症状あり		12 (100.0)
	視力障害		0
	顔面運動機能障害		1 (8.3)
	聴力障害		1 (8.3)
	嚥下障害		0
	構音障害		2 (16.7)
	気道閉塞		2 (16.7)
	呼吸困難		2 (16.7)
	腸管/膀胱機能障害		0
	運動機能の低下		4 (33.3)
	可動域の減少		2 (16.7)
	感覚障害		2 (16.7)
	PN関連の外観上の変形		11 (91.7)
	疼痛		7 (58.3)
	その他の症状		0
	総合的な 病的状態	気道障害	2 (16.7)
		腸管/膀胱機能障害	0
		外観上の変形	11 (91.7)
運動機能障害		5 (41.7)	
疼痛		7 (58.3)	
視力障害		0	
その他		0	
PN関連又はNF1 関連の手術歴、例数 (%)	あり	7 (58.3)	

安全性解析対象集団

各患者のCycle7 Day1までのすべての使用可能データ。

a 患者は複数の診断基準に該当する可能性がある。

b 標的PNは複数の解剖学的部位を含んでいる可能性がある。

◆ 曝露期間

Cycle7 Day1：総曝露期間の中央値は5.8(範囲：5.8-5.8)か月、コセルゴ休薬を考慮した総曝露期間の中央値は5.8(範囲：3.3-5.8)か月であった(安全性解析対象集団)。

Cycle13 Day1：総曝露期間の中央値は11.5(範囲：11.5-11.5)か月、コセルゴ休薬を考慮した総曝露期間の中央値は11.5(範囲：9.0-11.5)か月であった(安全性解析対象集団)。

I 開発の経緯
II 特徴
III 製品情報 ドラッグイン フォーム
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

Ⅳ 臨床成績

<試験結果>

◆ 安全性(主要評価項目)

Cycle13 Day1時点で、安全性解析対象集団の12例全例に有害事象が報告された。

表 主な有害事象(発現割合10%以上を記載)

	例数(%)
評価例数	12(100.0)
有害事象	12(100.0)
湿疹	7(58.3)
ざ瘡様皮膚炎	6(50.0)
爪囲炎	5(41.7)
下痢	5(41.7)
口内炎	4(33.3)
嘔吐	4(33.3)
皮膚乾燥	4(33.3)
腹痛	3(25.0)
口唇炎	3(25.0)
悪心	3(25.0)
脱毛症	3(25.0)
発熱	3(25.0)
膿痂疹	2(16.7)
頭痛	2(16.7)
眼窩周囲浮腫	2(16.7)
鼻出血	2(16.7)
不規則月経	2(16.7)
駆出率減少	2(16.7)

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投与期間中に悪化したもの、又は投与期間中に発現した有害事象を集計した。

MedDRA ver.24.1

安全性解析対象集団

(Cycle13 Day1)

重篤な有害事象として1例(8.3%)の爪囲炎が報告され、これは治験薬との関連性ありと判断された。
投与中止に至った有害事象は報告されず、死亡例も認められなかった。

◆ ORR(副次評価項目)

ORRは33.3%(95%CI: 9.9-65.1%、12例中4例)であった。奏効例は全例PR(確定)であった。

(Cycle13 Day1)

◆ 腫瘍容積の変化(副次評価項目)

最良変化率の中央値は-28.1(範囲: -91.2- +28.3)%であった。

(Cycle13 Day1)

◆ 患者報告アウトカムに対する影響(副次評価項目)

・ 健康関連QOLへの影響(PedsQLによる評価)

対象患者は全例5歳以上であったため、小児自己報告のPedsQL総スコアを主要アウトカムとした。全例から回答が得られ、Cycle13 Day1時点における総スコアのベースライン時からの変化量(平均値±標準偏差)は 6.43 ± 6.069 であった。

(Cycle13 Day1)

PedsQL

身体的機能、感情の機能、社会的機能、学校機能の質問に、0 = 「全く問題なし」～4 = 「ほとんどいつも問題あり」の5段階から回答し、0 = 100点、1 = 75点、2 = 50点、3 = 25点、4 = 0点に換算し、その合計の平均点を総スコア(0～100の範囲で、数値が高いほどQOLは良好)として算出する。

・ 全般的評価への影響(GICによる評価)

腫瘍関連の病的状態に対する治験担当医師の評価は、12例中2例(16.7%)でベースライン時より「著明改善」、3例(25.0%)で「中等度改善」、3例(25.0%)で「軽度改善」、4例(33.3%)で「不変」であった。「軽度悪化」、「中等度悪化」、「著明悪化」と判断された患者は認められなかった。

(Cycle13 Day1)

GIC

3つの質問を7点満点(1 = 「著明改善」～7 = 「著明悪化」)で採点するGICスケールを使用し、腫瘍関連の病的状態についてベースライン時と比較し評価する。

IV 臨床成績

4. 18歳以上を対象にした国際共同第Ⅲ相試験 (KOMET試験/D134BC00001試験)

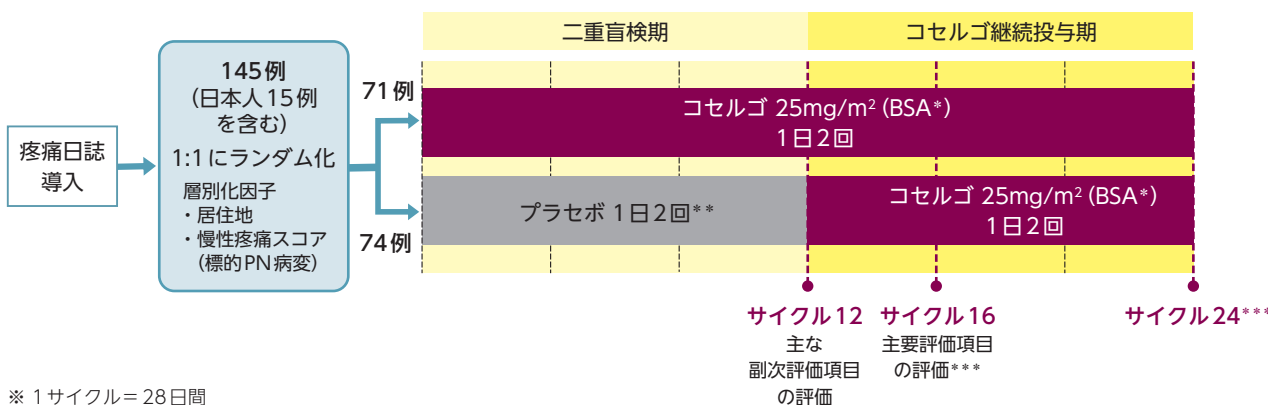
8) 社内資料：KOMET試験(承認時評価資料)

9) Chen AP. et al.: Lancet 405 (10496): 2217-2230, 2025

[COI：本研究は、アストラゼネカ株式会社より資金提供を受けた。アストラゼネカ株式会社は、試験デザイン等にも関与した。

著者の中には、Alexion, AstraZeneca Rare Diseaseの社員や株主、Alexion, AstraZeneca Rare Disease又はアストラゼネカ株式会社より諮問委員会の報酬やコンサルタント料、講演料、謝礼金等を受領している者が含まれる]

<試験デザイン・主な選択基準>



※ 1サイクル＝28日間

* 1.9m²以上の場合はすべて50mg 1日2回とした。

** プラセボ投与時にMRIで進行が認められた場合は、早期にコセルゴ投与に移行した。

*** データカットオフ1(中間解析)：100例目がサイクル16を完了した時点

データカットオフ2(主解析)：全患者がサイクル16を完了した時点

データカットオフ3(最終解析)：全患者がサイクル24までの評価を終了した以降に最終解析を実施

(データカットオフ1：2024年4月26日、データカットオフ2：2024年8月5日)

目的	症候性かつ手術不能なPNを有する成人期のNF1患者に、コセルゴを投与したときの有効性、安全性及び薬物動態を評価する。
試験デザイン	国際共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、第Ⅲ相試験(検証試験)
対象	症候性かつ手術不能なPN^aを有する18歳以上のNF1患者145例(うち日本人15例を含む) <主な組み入れ基準> ・スクリーニング時の年齢が18歳以上 ・基準(一方向測定で3cm以上測定可能、かつ、3枚以上の画像スライスで認められ適度に明確な輪郭がある)に該当するPNを1つ以上有する ・カプセルをそのまま飲み込むことができる ・ECOG(米国東海岸がん臨床試験グループ) Performance Statusが0又は1であり、ベースライン時又は初回投与日の前2週間に悪化がみられない <主な除外基準> ・悪性神経膠腫又は悪性末梢神経鞘腫瘍が確認されている、又は疑われる ・MAPK阻害剤の投与歴がある ・試験薬初回投与前4週間以内に大手術又は重大な外傷を受けた、又は試験期間中に大手術が必要になると予想される ・治療をしているにもかかわらず症候性もしくはコントロール不良の心房細動を有する、又は無症候性持続性心室性頻脈を有する
試験方法	・1サイクル28日間とした。 ・二重盲検期(～12サイクル)：コセルゴ25mg/m²(BSAが1.9m²以上の場合はすべて50mg) 1日2回(コセルゴ群)、又はプラセボ1日2回(プラセボ群)を空腹時(投与前2時間と投与後1時間は水以外の飲食不可)に水とともに約12時間毎に連日経口投与した。 ・コセルゴ継続投与期(13～24サイクル)：プラセボ群の患者を含む全患者に、二重盲検期と同じ用量及び用法でコセルゴを投与した。

4. 18歳以上を対象にした国際共同第Ⅲ相試験(KOMET試験/D134BC00001試験)

評価項目 ^{a)}	◇主要評価項目(検証的な解析項目) ・ サイクル16までの標的PN腫瘍容積のORR：独立中央判定がREINS基準^{b)}に基づき判定したCR(確定)又はPR(確定)をサイクル16終了時まで達成した患者の割合 ◇主な副次評価項目 ・ 叢状神経線維腫の疼痛強度尺度(以下、PAINS-pNF)標的PN病変慢性疼痛強度スコアのサイクル12時点でのベースライン時からの変化量：ベースライン時のスコアが3以上であり、PNの慢性疼痛に対する鎮痛薬の変更の有無を問わず、ベースライン後のスコアのサイクル平均値が1つ以上得られている患者を対象にしたときの、スコア変化量のコセルゴ群とプラセボ群との差 ・ 叢状神経線維腫のQOL尺度(以下、PlexiQoL)^{c)}総スコアのサイクル12時点でのベースライン時からの変化量：ベースライン時及びベースライン後の総スコアが1回以上得られている患者での、サイクル12時点におけるPlexiQoL総スコアのベースライン時からの変化量のコセルゴ群とプラセボ群との差 ◇その他の副次評価項目 ・ 薬物動態：セルメチニブ及びN-脱メチル体 ・ 安全性：有害事象、バイタルサイン、臨床検査、尿検査、身体所見、心電図検査(臨床的に必要な場合)、心エコー/心臓MRI検査、及び眼科診察等
解析計画	◇解析対象集団 有効性解析対象集団 ・ Full analysis set (FAS)：ランダム化された全患者(二重盲検期) ・ Pain FAS：ベースライン時のPAINS-pNF標的PN病変慢性疼痛強度スコアが3以上であった全患者(二重盲検期で「PAINS-pNF標的PN病変慢性疼痛強度スコアのベースライン時からの変化量」を評価する場合) 安全性解析対象集団 ・ Randomised period safety analysis set：二重盲検期にコセルゴ又はプラセボが投与された患者集団 ・ On-selumetinib safety analysis set：二重盲検期又はその後のコセルゴ継続投与期(全コセルゴ投与期間)にコセルゴが投与された患者集団 ◇主要評価項目 ・ サイクル16までの標的PN腫瘍容積のORR：独立中央判定に基づくORRをFisherの正確検定によりコセルゴ群とプラセボ群で比較した。Clopper-Pearson法に基づいてORRの推定値及び両側95.3%CIを示した。サブグループ解析として、人口統計学的特性(年齢、性別、人種、民族、居住地)及び疾患特性(ベースライン時の標的PN腫瘍容積、標的PN発症部位)別の評価、及び日本人集団の結果も要約した。 ◇主な副次評価項目 ・ 1番目) PAINS-pNF標的PN病変慢性疼痛強度スコアのサイクル12時点でのベースライン時からの変化量：MMRM(固定効果：治療、サイクル、居住地、共変量：ベースライン時のPAINS-pNF標的PN病変慢性疼痛強度スコア、交互作用項：治療/サイクル、ベースライン時のPAINS-pNFスコア/サイクル)を用いて、サイクル12時点でのベースライン時からの変化量の最小二乗平均値のコセルゴ群とプラセボ群との差及び95%CIを解析し、仮説検定を行う。日本人集団における変化量も評価した(サブグループ解析)。 ・ 2番目) PlexiQoL総スコアのサイクル12時点でのベースライン時からの変化量：MMRM(固定効果：治療、サイクル、居住地、共変量：ベースライン時のPlexiQoL総スコア、交互作用項：治療/サイクル、ベースライン時のPlexiQoL総スコア/サイクル)を用いて、サイクル12時点でのベースライン時からの変化量の最小二乗平均値のコセルゴ群とプラセボ群との差及び95%CIを解析し、仮説検定を行う。日本人集団における変化量も評価した(サブグループ解析)。 なお、主要評価項目及び主な副次評価項目は、多重検定手順を実施した。

I
開発の経緯

II
特徴

III
製品情報
ドラッグイン
フォームシリン

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
安全性薬理

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

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

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

解析計画 (つづき)

◇多重検定手順

有効性の仮説検定は、主要評価項目、主な副次評価項目の1番目、2番目の順に行い、全体の第一種の過誤(ファミリーワイズエラー率)を厳密に5%(両側)に保持するべく、解析実施時期も考慮したゲートキーピング法による多重検定手順を実施した。具体的には、データカットオフ1又は2で主要評価項目が統計学的に有意である場合、主な副次評価項目の1番目に対して全体の有意水準を0.05(両側)に再割り当てして検定する。その結果、統計学的に有意である場合には、主な副次評価項目の2番目に対して全体の有意水準0.05(両側)を再割り当てして検定する。一方、順番に検定を行い、統計学的に有意でない結果が得られた場合には、それ以降のp値は名目上の値として算出した。

主要評価項目	
サイクル16終了時までのORR	
対象集団	測定可能なPN病変を有するFAS

$\alpha = 0.05$
 データカットオフ1: $\alpha_1 = 0.003$
 データカットオフ2: $\alpha_2 = 0.047$

主な副次評価項目 1番目	
PAINS-pNF 標的PN病変慢性疼痛強度スコアのサイクル12時点でのベースライン時からの変化量	
対象集団	Pain FAS

$\alpha = 0.05$
 データカットオフ1: $\alpha_1 = 0.02^*$
 データカットオフ2: $\alpha_2 = 0.049647668^*$

主な副次評価項目 2番目	
PlexiQoL 総スコアのサイクル12時点でのベースライン時からの変化量	
対象集団	ベースライン時の総スコア、その後1つ以上の総スコアのデータがあるFAS

$\alpha = 0.05$
 データカットオフ1: $\alpha_1 = 0.02^*$
 データカットオフ2: $\alpha_2 = 0.049566079^*$

* 1番目及び2番目の主な副次評価項目のデータカットオフ1でのinformation fractionをそれぞれ95.2%及び94.8%と仮定した場合の有意水準。最終的な α_2 はEASTでHaybittle-Petoプロシジャを用いて、実際のinformation fractionに基づきデータカットオフ1時点で決定する。データカットオフ1時点のinformation fractionが100%の場合、 $\alpha_1 = 0.05$ 。

◇その他の副次評価項目

- ・薬物動態：セルメチニブ及びN-脱メチル体の反復投与時の血漿中濃度を求め、薬物動態パラメータを算出した。
- ・安全性：Randomised period safety analysis set、On-selumetinib safety analysis setを対象に評価した。有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図検査、心エコー／心臓MRI検査、眼科検査、ECOG Performance Status及び曝露量は、記述統計量を用いて要約した。また、日本人の有害事象も要約した。

◇試験期間

最初の患者の組み入れ日は、2021年11月19日であった。ランダム化され試験薬が投与された最初の100名がサイクル16までの評価を終了した時点(2024年4月26日)で中間解析を実施した(データカットオフ1)。当該中間解析結果を独立審査委員会が審査した結果、主解析まで盲検性を維持することが決定された。その後、ランダム化され試験薬が投与された全患者がサイクル16までの評価を終了した時点(2024年8月5日)で主解析を実施した(データカットオフ2)。全患者がサイクル24までの評価を終了した以降に最終解析を実施することとした(データカットオフ3)。

◇リミテーション

検証が十分でないアウトカム指標が含まれている。

4. 18歳以上を対象にした国際共同第Ⅲ相試験(KOMET試験/D134BC00001試験)

a 症候性とは、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と定義される。症状は疼痛、運動機能障害、変形等であるが、これらに限定されない。

手術不能とは、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である場合、又は全身麻酔による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と定義する。

b PNに対する抗腫瘍効果の分類。

分類	定義	
完全奏効 (CR)	標的PN病変の消失	
	未確定	最初に認められた時点
	確定	3～6か月以内に画像診断で再度認められた場合
部分奏効 (PR)	ベースライン時と比較して標的PN腫瘍容積が20%以上減少	
	未確定	最初に認められた時点
	確定	3～6か月以内に画像診断で再度認められた場合
安定 (SD)	PR又はPDとするには腫瘍容積の変化量が不十分	
病勢進行 (PD)	- ベースライン時又はPR記録後の最良効果時点と比較して標的PN腫瘍容積が20%以上増加 - 既存する非標的PN病変の明白な増悪(ベースライン時と比較して20%以上増加した場合) - 標的PN病変及び非標的PN病変とは明白かつ完全に区別できる新規PN病変の出現(孤立性皮下神経線維腫の新たな出現は除く)	

c NF1におけるPNが基本的ニーズに及ぼす影響を評価するPNを有する成人期のNF1患者のためのQOL尺度

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

<患者背景>

		コセルゴ群 (71例)	プラセボ群 (74例)
人口統計学的特性			
年齢、歳	平均値(標準偏差)	32.6(11.42)	29.8(8.72)
	中央値(範囲)	31.0(18-60)	28.0(18-53)
性別、例数(%)	男性	33(46.5)	42(56.8)
	女性	38(53.5)	32(43.2)
人種、例数(%)	アジア人	22(31.0)	23(31.1)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	6(8.5)	3(4.1)
	白人	38(53.5)	43(58.1)
	その他	2(2.8)	3(4.1)
	未報告	3(4.2)	2(2.7)
民族、例数(%)	ヒスパニック系又はラテン系	5(7.0)	9(12.2)
	ヒスパニック系及びラテン系以外	63(88.7)	63(85.1)
	不明	3(4.2)	2(2.7)
居住地、例数(%)	中国	11(15.5)	13(17.6)
	日本	7(9.9)	8(10.8)
	欧州	31(43.7)	30(40.5)
	その他	22(31.0)	23(31.1)
ベースライン時の疾患特性			
標的PNの病的分類、 例数(%)	気道	3(4.2)	3(4.1)
	腸／膀胱	2(2.8)	2(2.7)
	変形	23(32.4)	17(23.0)
	運動機能	30(42.3)	27(36.5)
	疼痛	62(87.3)	61(82.4)
	視覚	3(4.2)	3(4.1)
	その他	11(15.5)	20(27.0)

FAS

4. 18歳以上を対象にした国際共同第Ⅲ相試験(KOMET試験/D134BC00001試験)

◆ 曝露期間

表 曝露期間(二重盲検期)

	コセルゴ群 (71例)	プラセボ群 (74例)
治験薬の総曝露期間(日) ^a		
平均値(標準偏差)	302.6(88.44)	313.2(63.71)
中央値(範囲)	336.0(11-371)	335.0(54-350)
治験薬の休薬を考慮した総曝露期間(日) ^b		
平均値(標準偏差)	294.9(88.54)	310.2(63.37)
中央値(範囲)	334.0(10-361)	332.0(54-350)

Randomised period safety analysis set

a: 総曝露期間=最終投与日-初回投与日+1

b: 治験薬の休薬を考慮した総曝露期間=総曝露期間-休薬期間

表 曝露期間(二重盲検期又はその後のコセルゴ継続投与期にコセルゴが投与された患者集団)

	コセルゴ/コセルゴ群 (71例)	プラセボ/コセルゴ群 (66例)	合計 (137例)
コセルゴの総曝露期間(日) ^a			
平均値(標準偏差)	523.5(223.91)	276.2(145.92)	404.4(226.63)
中央値(範囲)	554.0(11-958)	267.0(10-620)	364.0(10-958)
コセルゴの休薬を考慮した総曝露期間(日) ^b			
平均値(標準偏差)	511.1(221.42)	267.6(146.45)	393.8(224.50)
中央値(範囲)	528.0(10-935)	258.5(10-620)	348.0(10-935)

On-selumetinib safety analysis set

a: 総曝露期間=最終投与日-初回投与日+1

b: コセルゴの休薬を考慮した総曝露期間=総曝露期間-休薬期間

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
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

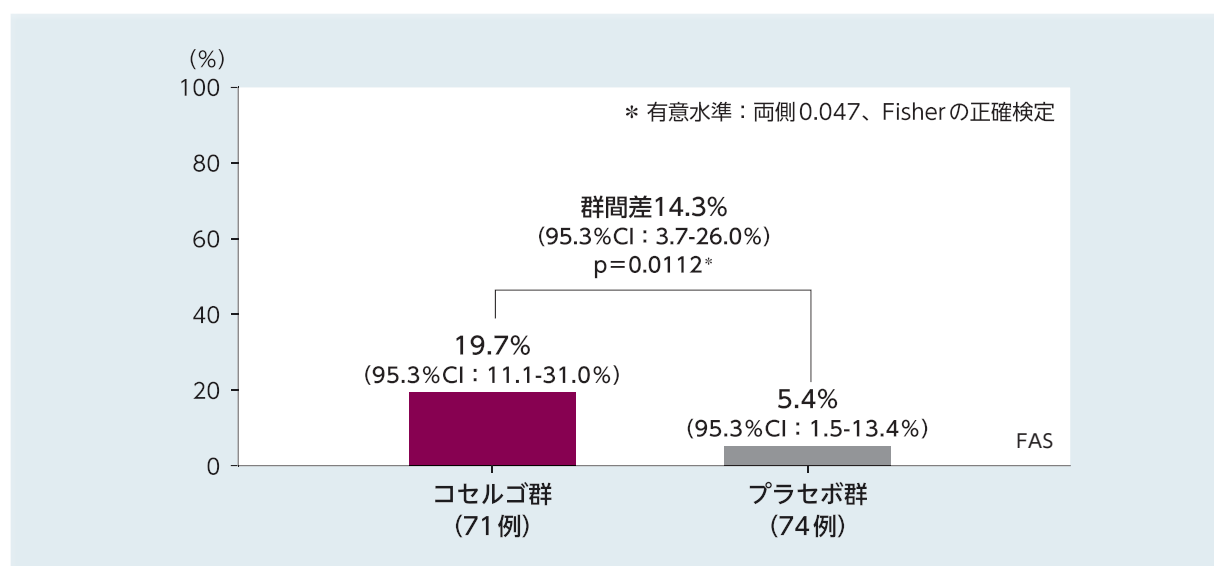
<試験結果>

本試験では、主解析であるデータカットオフ2の結果のみを記載する。

◆ ORR(主要評価項目：検証的な解析結果)

サイクル16までの標的PN腫瘍容積のORRは、コセルゴ群で19.7(95.3%CI：11.1-31.0)％、プラセボ群で5.4(1.5-13.4)％であった。群間差は14.3(3.7-26.0)％であり、コセルゴ群とプラセボ群の間に有意な差が認められた(p=0.0112、有意水準：両側0.047、Fisherの正確検定)。奏効例は全例PR(確定)であった。

図 サイクル16までの標的PN腫瘍容積のORR



日本人集団のORRは、表のとおりであった(サブグループ解析)。

表 サイクル16までの標的PN腫瘍容積のORR(サブグループ解析：日本人集団)

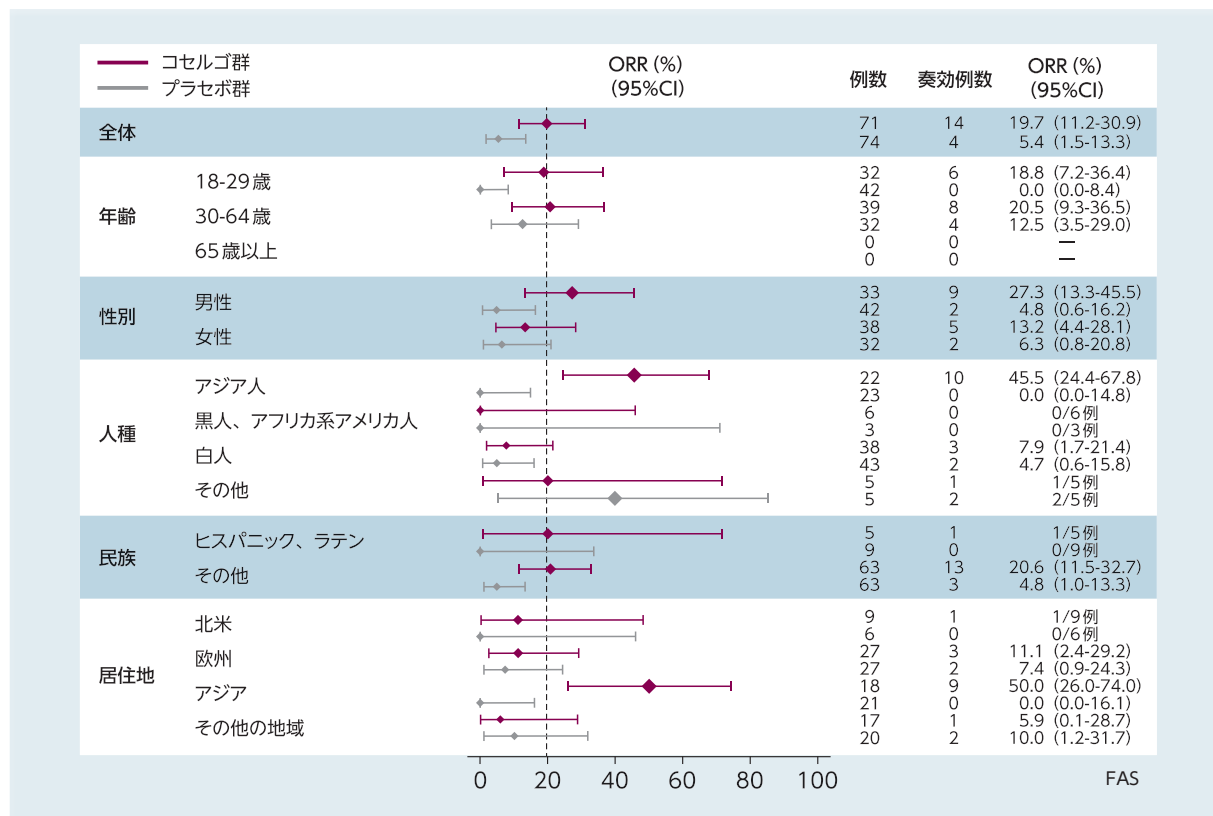
	コセルゴ群	プラセボ群
客観的奏効を達成した患者	3/7例	0/8例

4. 18歳以上を対象にした国際共同第Ⅲ相試験 (KOMET試験/D134BC00001 試験)

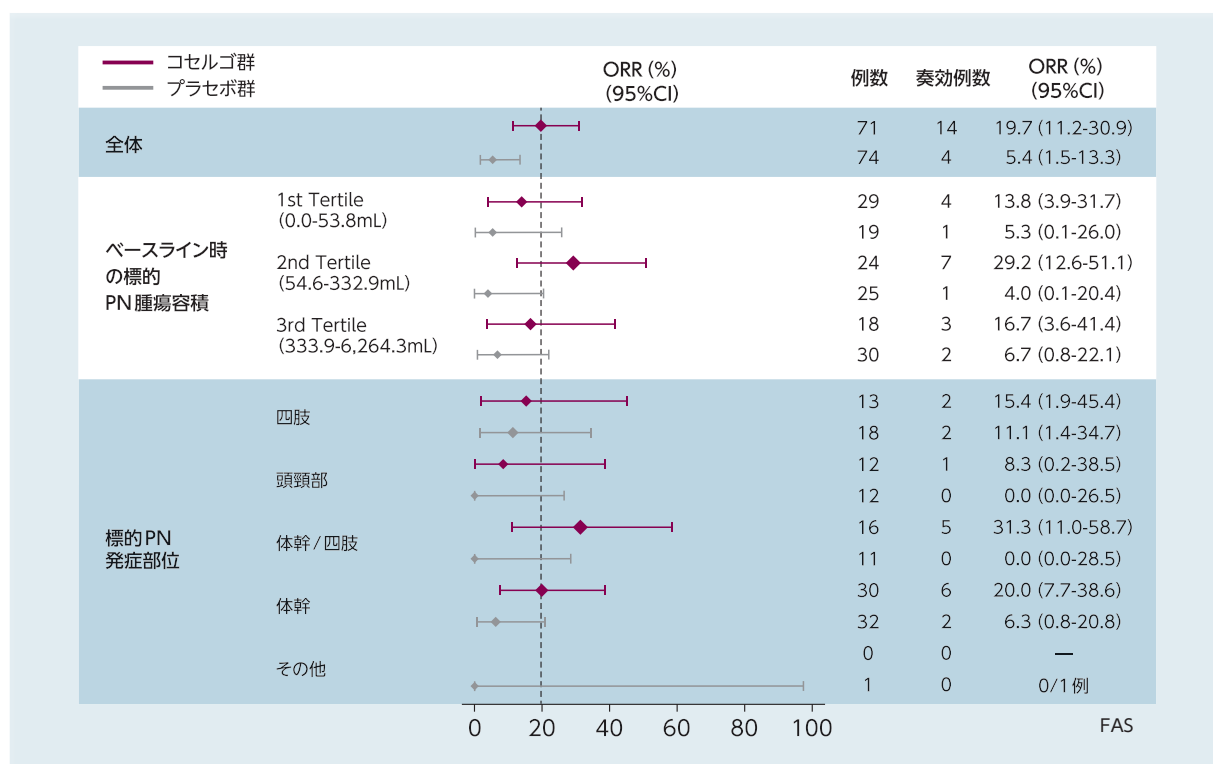
人口統計学的特性及び疾患特性格別のORRは図のとおりであった(サブグループ解析)。

図 サイクル16までの標的PN腫瘍容積のORR (サブグループ解析)

人口統計学的特性格別



疾患特性格別



I 開発の経緯
II 特徴
III 製品情報
IV 臨床成績
V 薬物動態
VI 薬効薬理
VII 安全性試験
VIII 有効成分に関する製剤学的知見
IX 試験及び包装
X 関連情報
XI 主要文献
XII 製造販売業者の名称及び住所

IV 臨床成績

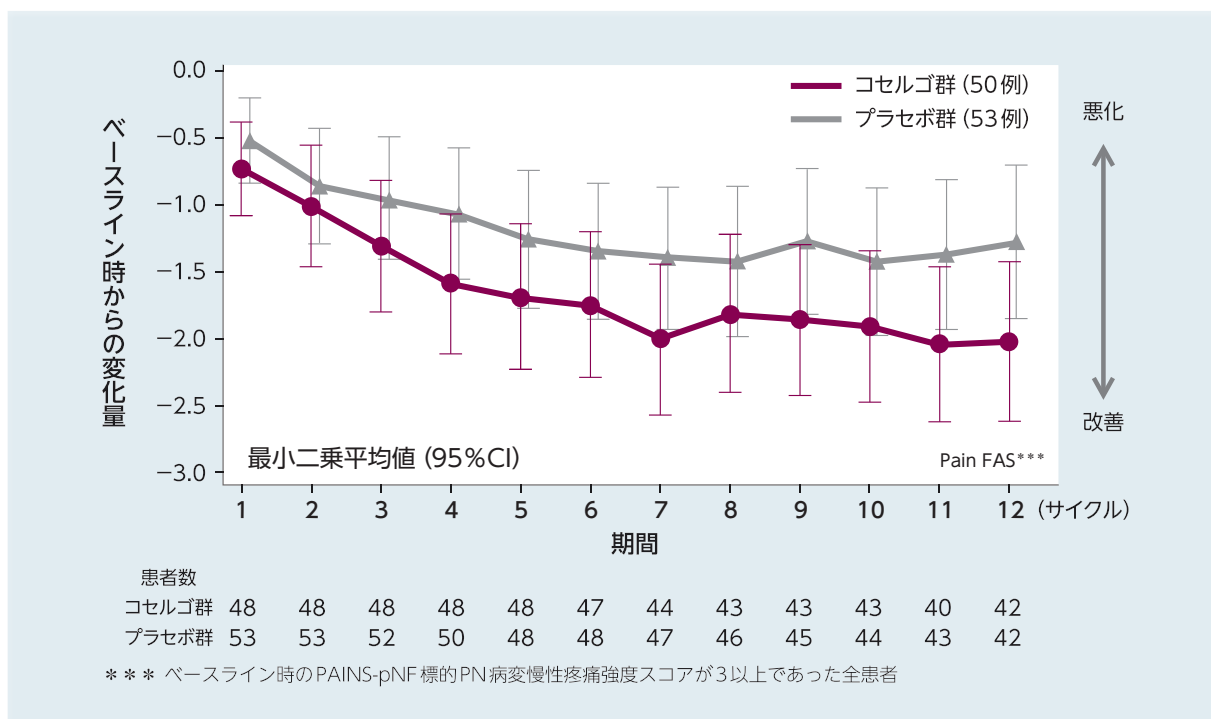
◆ PAINS-pNF標的PN病変慢性疼痛強度スコアの変化量(主な副次評価項目)

Pain FASにおけるサイクル12時点でのベースライン時からの変化量の最小二乗平均値(95%CI)*は、コセルゴ群で-2.0(-2.6 - -1.4)、プラセボ群で-1.3(-1.8 - -0.7)であり、その群間差は-0.8(-1.6 - 0.1)であった($p=0.07$ 、MMRM***)。p値が有意水準の両側0.05を上回ったため、多重検定手順を終了した。

* 本試験において、12サイクル時点でベースライン時より2ポイント以上減少が認められた場合、「臨床的に意義のある改善」とされた。

** 固定効果: 治療、サイクル、居住地、共変量: ベースライン時のPAINS-pNF標的PN病変慢性疼痛強度スコア、交互作用項: 治療/サイクル、ベースライン時のPAINS-pNFスコア/サイクル

図 PAINS-pNF標的PN病変慢性疼痛強度スコアのベースライン時からの変化量



日本人集団での変化量は、表のとおりであった(サブグループ解析)。

表 PAINS-pNF標的PN病変慢性疼痛強度スコアのサイクル12時点でのベースライン時からの変化量(サブグループ解析: 日本人集団)

評価時点	投与群(Pain FAS)	評価例数	変化量の平均値	標準偏差
サイクル12	コセルゴ群(5例)	4	-3.362	1.6806
	プラセボ群(6例)	6	-1.158	2.0959

PAINS-pNF(叢状神経線維腫の疼痛強度尺度)

PNを有するNF1患者を対象としたNRS-11尺度に基づく指標である。PNに伴う突出痛・慢性疼痛の2項目があり、いずれも標的とするPN部位について評価する。被験者は、0[腫瘍疼痛(突出痛)なし/腫瘍疼痛なし(通常/慢性)]から10[考えられる最悪の腫瘍疼痛(突出痛)/考えられる最悪の腫瘍疼痛(通常/慢性)]までの整数を選んで疼痛強度を報告する。

4. 18 歳以上を対象にした国際共同第Ⅲ相試験(KOMET試験/D134BC00001 試験)

I	開発の経緯
II	特徴
III	製品情報 （ドラッグイン フォームリン
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

◆ 安全性

- ・二重盲検期(二重盲検期に治験薬が投与された患者集団：Randomised period safety analysis set)

全体集団

コセルゴ群で71例全例、プラセボ群で91.9%(68/74例)の有害事象が報告された。

表 主な有害事象(いずれかの群で発現割合10%以上を記載)

	例数(%)	
	コセルゴ群 (71例)	プラセボ群 (74例)
有害事象	71(100)	68(91.9)
ざ瘡様皮膚炎	42(59.2)	8(10.8)
血中CK増加	32(45.1)	4(5.4)
下痢	30(42.3)	9(12.2)
悪心	18(25.4)	12(16.2)
嘔吐	18(25.4)	6(8.1)
疲労	14(19.7)	10(13.5)
脱毛症	13(18.3)	8(10.8)
AST増加	13(18.3)	4(5.4)
皮膚乾燥	13(18.3)	4(5.4)
COVID-19	11(15.5)	15(20.3)
ALT増加	11(15.5)	5(6.8)
発疹	11(15.5)	3(4.1)
末梢性浮腫	11(15.5)	1(1.4)
爪囲炎	9(12.7)	3(4.1)
頭痛	8(11.3)	9(12.2)
貧血	5(7.0)	8(10.8)
四肢痛	5(7.0)	8(10.8)
関節痛	3(4.2)	8(10.8)
食欲減退	1(1.4)	8(10.8)

Randomised period safety analysis set

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。
MedDRA/J ver.26.1

重篤な有害事象はコセルゴ群で14.1%(10例)に認められ、その内訳は蜂巣炎2例、肺炎、神経線維肉腫、再発神経線維肉腫、精神的機能代償不全、頭痛、不全対麻痺、呼吸困難、関節脱臼が各1例であった。プラセボ群では12.2%(9例)に認められ、その内訳は神経線維肉腫3例、細菌性尿路感染、食欲減退、痙攣発作、急性呼吸不全、齲歯、腎結石症、事故が各1例であった。

投与中止に至った有害事象はコセルゴ群で12.7%(9例)に認められ、その内訳はざ瘡様皮膚炎2例、蜂巣炎、神経線維肉腫、再発神経線維肉腫、精神的機能代償不全、潰瘍性角膜炎、悪心、爪の障害、創傷が各1例であった。プラセボ群では6.8%(5例)に認められ、その内訳は神経線維肉腫3例、食欲減退、口内炎が各1例であった。

死亡に至った有害事象はいずれの群でも認められなかった。

4. 18歳以上を対象にした国際共同第Ⅲ相試験(KOMET試験/D134BC00001試験)

日本人集団

コセルゴ群及びプラセボ群のいずれも全例で有害事象が報告された。

表 主な有害事象(日本人集団、いずれかの群で発現例数2例以上を記載)

	例数	
	コセルゴ群 (7例)	プラセボ群 (8例)
有害事象	7	8
感染症および寄生虫症	1	5
COVID-19	0	2
上気道感染	0	2
神経系障害	0	2
頭痛	0	2
胃腸障害	5	3
下痢	2	2
悪心	2	1
口内炎	3	0
皮膚および皮下組織障害	7	1
ざ瘡様皮膚炎	7	1
皮膚乾燥	3	1
筋骨格系および結合組織障害	2	3
関節痛	1	2
一般・全身障害および投与部位の状態	2	2
倦怠感	0	2
臨床検査	5	2
AST増加	2	0
血中CK増加	5	0
駆出率減少	0	2
傷害、中毒および処置合併症	1	2
転倒	0	2

Randomised period safety analysis set、日本人集団

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。
MedDRA/J ver.26.1

投与中止に至った有害事象はコセルゴ群で1例(悪心、ざ瘡様皮膚炎)に認められ、プラセボ群では認められなかった。

重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象はいずれの群で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
の事項

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

- ・二重盲検期又はその後のコセルゴ継続投与期(全コセルゴ投与期間)にコセルゴが投与された患者集団 (On-selumetinib safety analysis set)

全体集団

コセルゴ/コセルゴ群で71例全例、プラセボ/コセルゴ群で93.9% (62/66例)、全体で97.1% (133/137例)の有害事象が報告された。

表 主な有害事象(全体で発現割合10%以上を記載)

	例数(%)		
	コセルゴ/コセルゴ群 (71例)	プラセボ/コセルゴ群 (66例)	全体 (137例)
有害事象	71 (100)	62 (93.9)	133 (97.1)
ざ瘡様皮膚炎	42 (59.2)	22 (33.3)	64 (46.7)
血中CK増加	33 (46.5)	18 (27.3)	51 (37.2)
下痢	32 (45.1)	9 (13.6)	41 (29.9)
嘔吐	20 (28.2)	7 (10.6)	27 (19.7)
発疹	13 (18.3)	14 (21.2)	27 (19.7)
悪心	18 (25.4)	5 (7.6)	23 (16.8)
爪囲炎	14 (19.7)	9 (13.6)	23 (16.8)
脱毛症	15 (21.1)	5 (7.6)	20 (14.6)
皮膚乾燥	13 (18.3)	5 (7.6)	18 (13.1)
末梢性浮腫	11 (15.5)	7 (10.6)	18 (13.1)
疲労	16 (22.5)	1 (1.5)	17 (12.4)
AST増加	13 (18.3)	4 (6.1)	17 (12.4)
ALT増加	11 (15.5)	4 (6.1)	15 (10.9)
貧血	6 (8.5)	9 (13.6)	15 (10.9)
COVID-19	12 (16.9)	2 (3.0)	14 (10.2)

On-selumetinib safety analysis set

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。
MedDRA/J ver.26.1

重篤な有害事象はコセルゴ/コセルゴ群で18.3% (13例)に認められ、その内訳は蜂巣炎2例、COVID-19、肺炎、皮膚感染、腎明細胞癌、神経線維肉腫、再発神経線維肉腫、精神的機能代償不全、頭痛、不全対麻痺、呼吸困難、背部痛、陰嚢腫脹、関節脱臼が各1例であった。プラセボ/コセルゴ群では7.6% (5例)に認められ、その内訳は腎感染、敗血症、腫瘍出血、霧視、血腫、薬剤離脱症候群、穿刺部位出血、発熱が各1例であった。

投与中止に至った有害事象はコセルゴ/コセルゴ群で12.7% (9例)に認められ、ざ瘡様皮膚炎2例、蜂巣炎、神経線維肉腫、再発神経線維肉腫、精神的機能代償不全、潰瘍性角膜炎、悪心、爪の障害、創傷が各1例であった。プラセボ/コセルゴ群では1.5% (1例)に術後創合併症が認められた。

死亡に至った有害事象はいずれの群でも認められなかった。

4. 18歳以上を対象にした国際共同第Ⅲ相試験(KOMET試験/D134BC00001試験)

日本人集団

コセルゴ/コセルゴ群及びプラセボ/コセルゴ群のいずれも全例で有害事象が報告された。

表 主な有害事象(日本人集団、全体で発現例数2例以上を記載)

	例数		
	コセルゴ/コセルゴ群 (7例)	プラセボ/コセルゴ群 (8例)	全体 (15例)
有害事象	7	8	15
感染症および寄生虫症	3	8	11
胃腸炎	1	1	2
インフルエンザ	0	2	2
爪囲炎	1	3	4
胃腸障害	7	3	10
下痢	2	1	3
悪心	2	0	2
口内炎	3	0	3
嘔吐	0	2	2
皮膚および皮下組織障害	7	6	13
ざ瘡様皮膚炎	7	4	11
皮膚乾燥	3	3	6
発疹	1	2	3
臨床検査	5	4	9
ALT増加	1	1	2
AST増加	2	1	3
血中CK増加	5	4	9
駆出率減少	0	2	2

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。
MedDRA/J ver.26.1

On-selumetinib safety analysis set、日本人集団

投与中止に至った有害事象はコセルゴ/コセルゴ群で1例(悪心、ざ瘡様皮膚炎)に認められ、プラセボ/コセルゴ群では認められなかった。

重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象はいずれの群でも認められなかった。

V 薬物動態

1. 血中濃度

1) 単回投与・反復投与¹⁰⁾

◆ 小児期のNF1患者(外国人データ)

3歳以上18歳以下のPNを有する外国人NF1患者4例にコセルゴ25mg/m²(BSA)(上限は50mg)を空腹時に単回経口投与したとき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

薬物動態パラメータ		セルメチニブ (4例)	N-脱メチル体 (4例)
AUC ₀₋₁₂ (ng・h/mL)	幾何平均値 (変動係数%)	2,199(14.83)	150.9(24.33)
C _{max} (ng/mL)		928.4(18.17)	56.02(35.27)
t _{max} (h)	中央値[範囲]	1.04[1.00-2.00]	1.04[1.00-2.00]
t _{1/2} (h)	算術平均値±標準偏差	6.16±0.88	4.474±2.492

◆ 小児期のNF1患者(日本人データ)

3歳以上18歳以下のPNを有する日本人NF1患者12例にコセルゴ25mg/m²(BSA)(上限は50mg)を1日2回空腹時に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

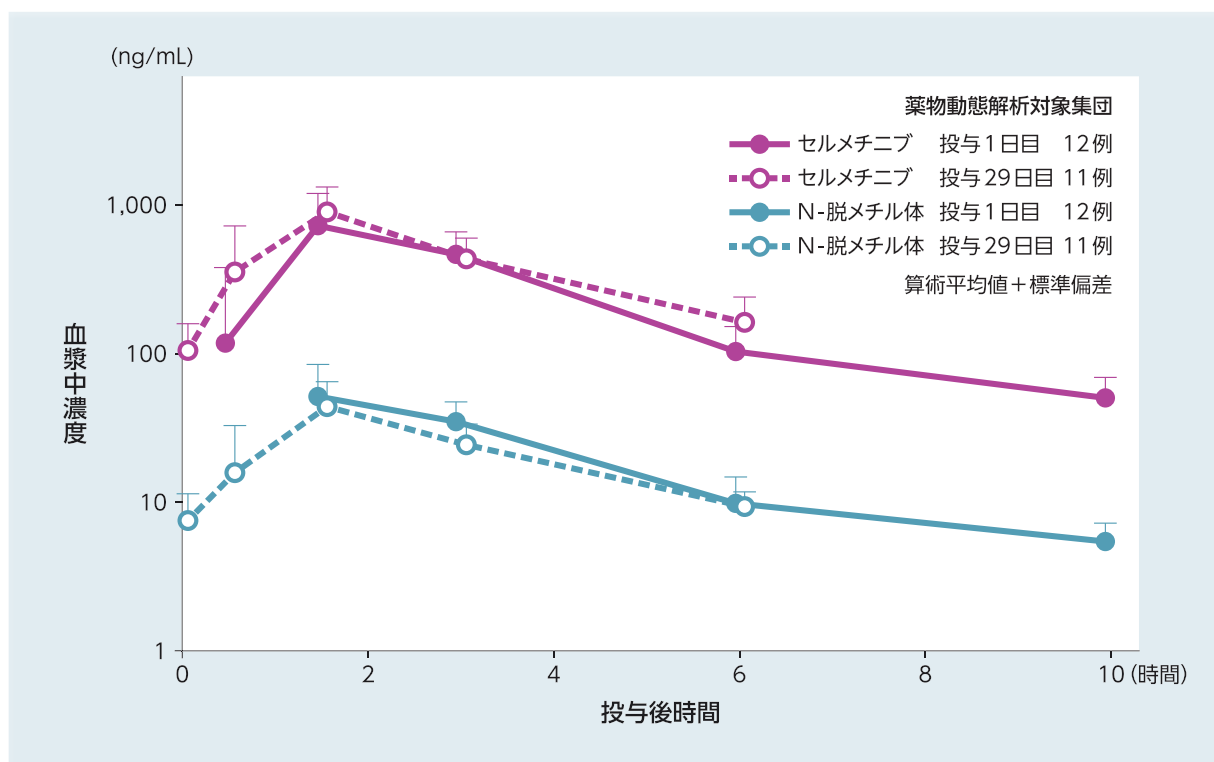


表 セルメチニブ及びN-脱メチル体の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ		セルメチニブ		N-脱メチル体	
		投与1日目 (12例)	投与29日目 (11例)	投与1日目 (12例)	投与29日目 (11例)
AUC ₀₋₆ (ng・h/mL)	幾何平均値 (変動係数%)	1,926 (41.64)	2,396 (40.32)	140.8 (38.86)	123.6 (37.34)
AUC ₀₋₁₂ (ng・h/mL)		2,523 (24.23) ^a	—	188.7 (24.32) ^b	—
C _{max} (ng/mL)		783.1 (52.70)	869.4 (53.53)	55.47 (49.13)	40.90 (53.10)
t _{max} (h)	中央値 [範囲]	1.49 [0.50-3.05]	1.47 [0.42-2.87]	1.52 [1.37-3.05]	1.47 [0.42-2.87]

a 8例

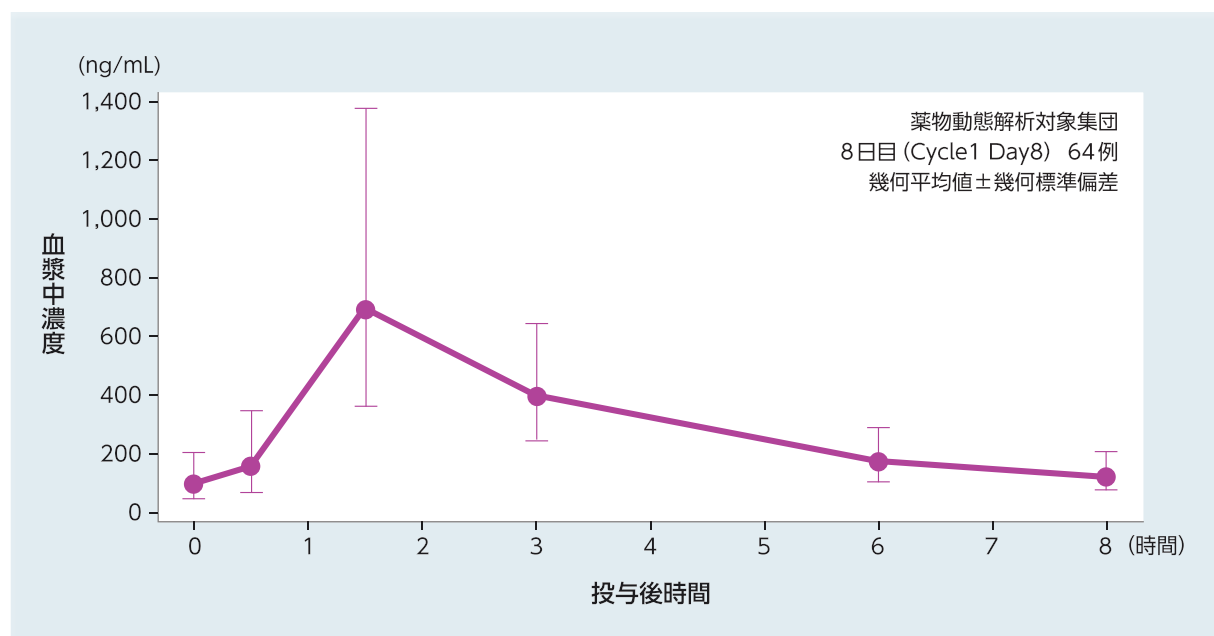
b 7例

—：評価せず

◆ 成人期のNF1患者(日本人及び外国人データ)

18歳以上のPNを有するNF1患者64例にコセルゴ25mg/m²(BSA)(上限は50mg)を1日2回空腹時に反復経口投与したとき、8日目(Cycle1 Day8)のセルメチニブ及び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 セルメチニブの血漿中濃度推移



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]

V 薬物動態

図 N-脱メチル体の血漿中濃度推移

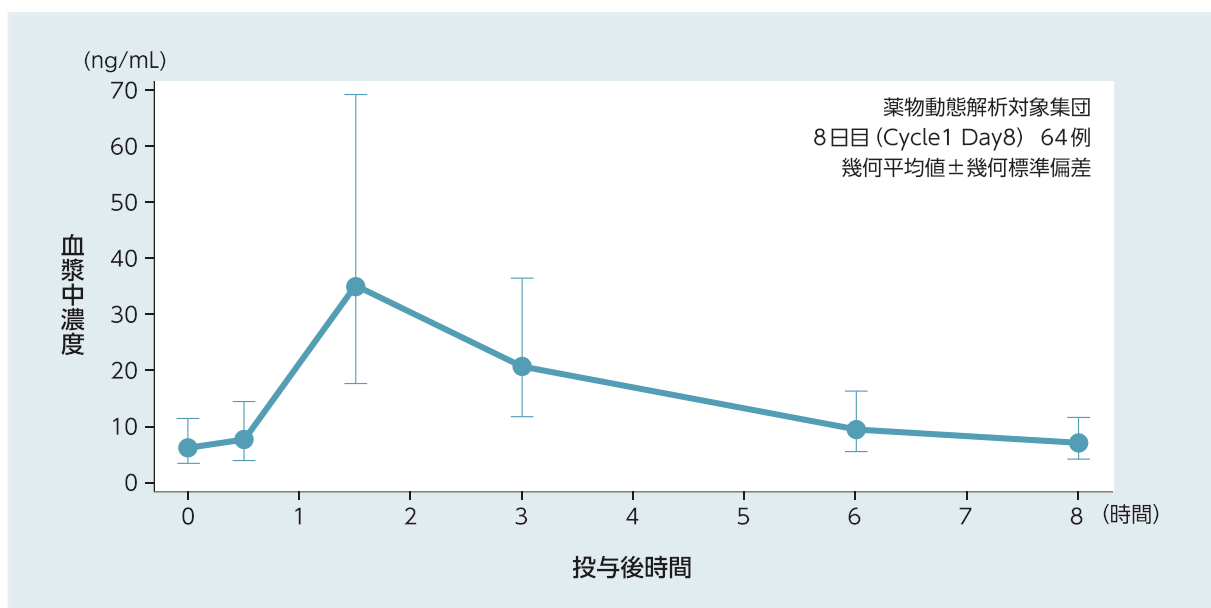


表 セルメチニブ及びN-脱メチル体の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ		セルメチニブ (64例)	N-脱メチル体 (64例)
AUC _{0-6,ss} (ng・h/mL)	幾何平均値 (gCV%) 範囲[例数]	2,224 (41.56) 852-5,580 [63]	114.3 (49.48) 34.5-266 [63]
AUC _{0-8,ss} (ng・h/mL)	幾何平均値 (gCV%) 範囲[例数]	2,526 (41.66) 971-6,280 [63]	131.3 (48.82) 39.3-302 [63]
AUC _{0-12,ss} (ng・h/mL)	幾何平均値 (gCV%) 範囲[例数]	2,986 (42.65) 1,180-7,820 [63]	159.3 (49.15) 45.5-381 [62]
AUC _{last,ss} (ng・h/mL)	幾何平均値 (gCV%) 範囲[例数]	2,518 (41.56) 969-6,270 [63]	130.9 (48.85) 38.8-301 [63]
C _{max,ss} (ng/mL)	幾何平均値 (gCV%) 範囲[例数]	788.8 (46.88) 225-2,630 [64]	39.47 (54.68) 14.1-98.7 [64]
t _{max,ss} (h)	中央値 範囲[例数]	1.50 0.50-5.97 [64]	1.50 1.38-5.97 [64]
t _{last,ss} (h)	中央値 範囲[例数]	8.00 7.75-8.17 [64]	8.00 7.75-8.17 [64]

2) 食事の影響

◆ 高脂肪食(外国人データ)^{11,12)}

成人期の健康被験者 34 例にコセルゴ75mgを高脂肪食の摂取後に単回経口投与したとき、AUC及びC_{max}は絶食下投与の84%及び50%であった。t_{max}の中央値は絶食下投与では1時間、高脂肪食摂取後では2.50時間であった¹²⁾。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 セルメチニブの血漿中濃度推移

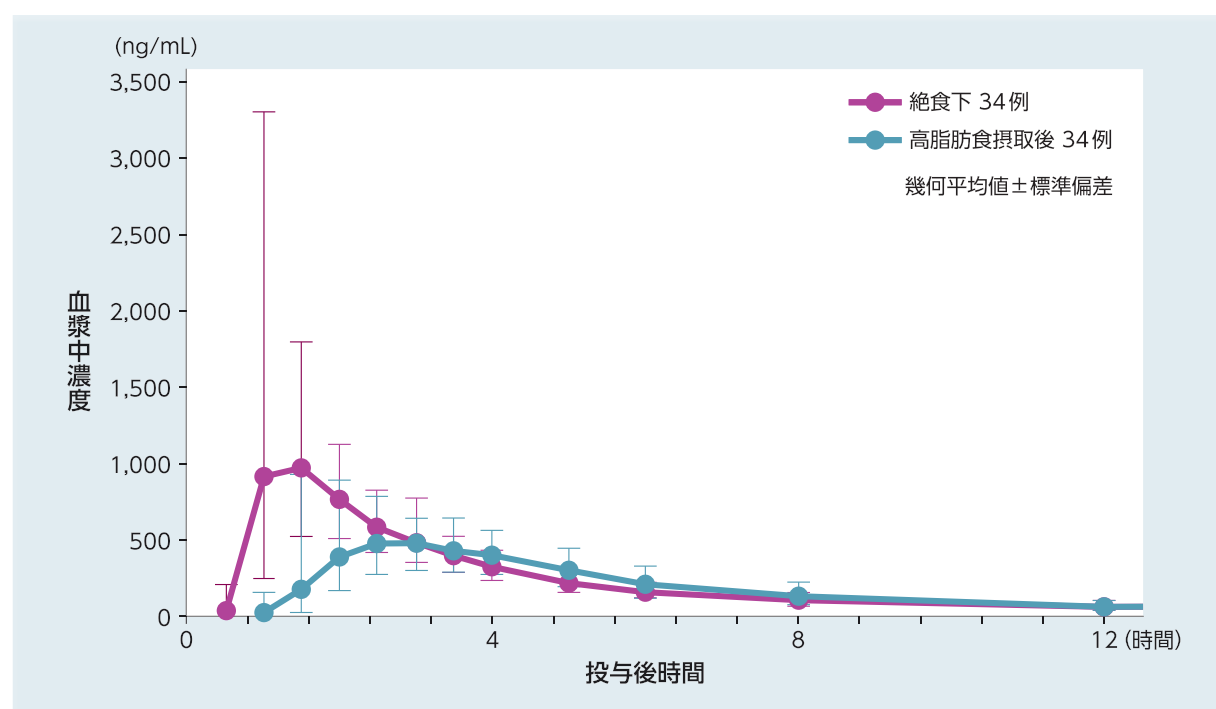


表 セルメチニブの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	投与タイミング	例数	幾何最小二乗平均値 (95%CI)	Pairwise comparison	
				Pair	比率 (90%CI)
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	絶食下	34	4,156 (3,828-4,513)	高脂肪食摂取後/ 絶食下	84 (81-88) %
	高脂肪食摂取後	34	3,495 (3,218-3,795)		
C _{max} (ng/mL)	絶食下	34	1,428 (1,272-1,603)	高脂肪食摂取後/ 絶食下	50 (44-57) %
	高脂肪食摂取後	34	710.6 (633.2-797.5)		

12) Tomkinson H. et al.: Clin Ther 39(11): 2260-2275, 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]

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、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 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

V 薬物動態

◆ 低脂肪食(外国人データ)¹³⁾

12歳以上18歳未満の手術不能なPNを有するNF1患者25例に、コセルゴ25mg/m²(BSA)(上限は50mg)を1日2回低脂肪食摂取後に反復経口投与したとき(T1期)、空腹時投与(T2期)と比較して、8日目のAUC_{0-12,ss}(定常状態でのAUC₀₋₁₂)は8%、C_{max}は24%低下し、t_{max}は約1時間延長した。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 セルメチニブの血漿中濃度推移

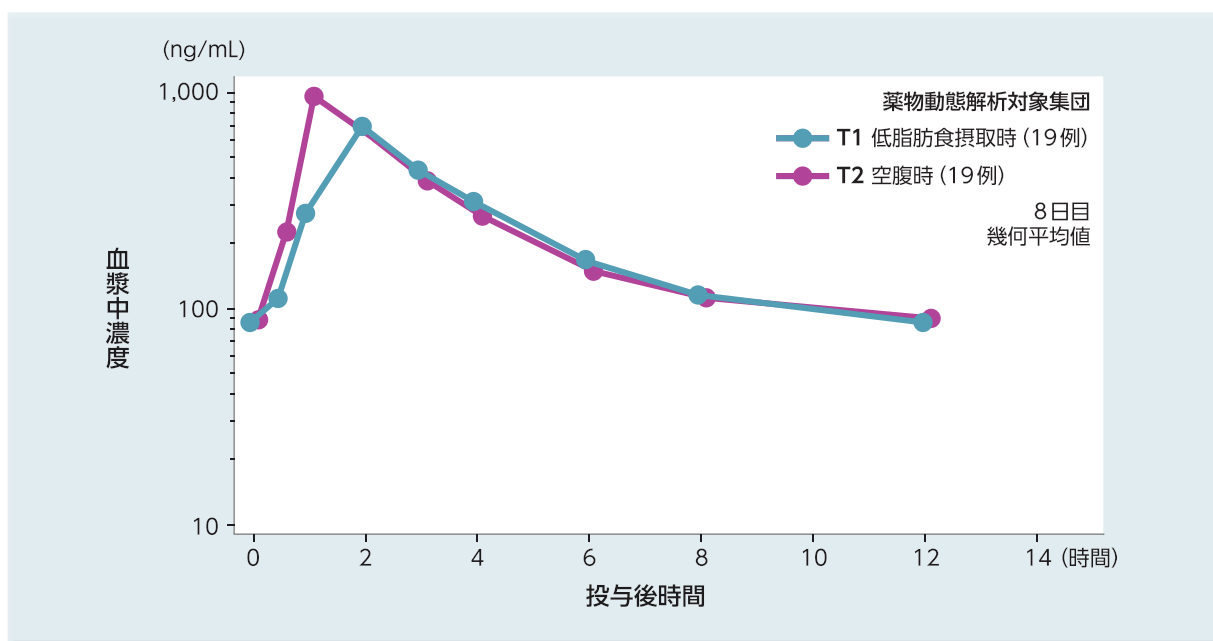


表 セルメチニブの薬物動態パラメータ

		例数 ^C	幾何最小二乗平均値	幾何平均比(T1/T2)	片側90%CIの下限值
AUC _{0-12,ss} (ng・h/mL) ^a	T1 低脂肪食摂取時	19	2,909.88	0.9190	0.8406
	T2 空腹時	19	3,166.45		
AUC _{last} (ng・h/mL) ^a	T1 低脂肪食摂取時	19	2,909.07	0.9311	0.8503
	T2 空腹時	19	3,124.25		
C _{max} (ng/mL) ^a	T1 低脂肪食摂取時	19	850.95	0.7628	0.6674
	T2 空腹時	19	1,115.52		

		例数 ^C	中央値	差(推定値)	両側90%CI
t _{max} (時間) ^b	T1 低脂肪食摂取時	19	2.00	0.57	0.46-1.00
	T2 空腹時	19	1.00		

a 対数変換した薬物動態パラメータのANOVA(固定効果:治療期間、ランダム効果:患者)に基づく結果である。幾何最小二乗平均値や幾何平均比、対応するCIは、逆変換により算出した。

b Wilcoxon符号付順位検定に基づく結果であり、ホッジス・レーマン点推定値(中央値の差)と関連するCIを算出した。

c 試験途中でセルメチニブが減量された、投与後に嘔吐した等の理由から5例は評価から除外された。

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、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。

2. 吸収

1) バイオアベイラビリティ (外国人データ)¹⁴⁾

成人期の健康被験者 12 例にコセルゴ75mgを単回経口投与したときの絶対バイオアベイラビリティは62%であった。

2) 溶出性 (*in vitro*)¹⁵⁾

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、セルメチニブ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*)¹⁶⁾

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%)、 α 1-酸性糖タンパクへの結合率は27.2%であった。

2) 分布容積 (外国人データ)¹⁷⁾

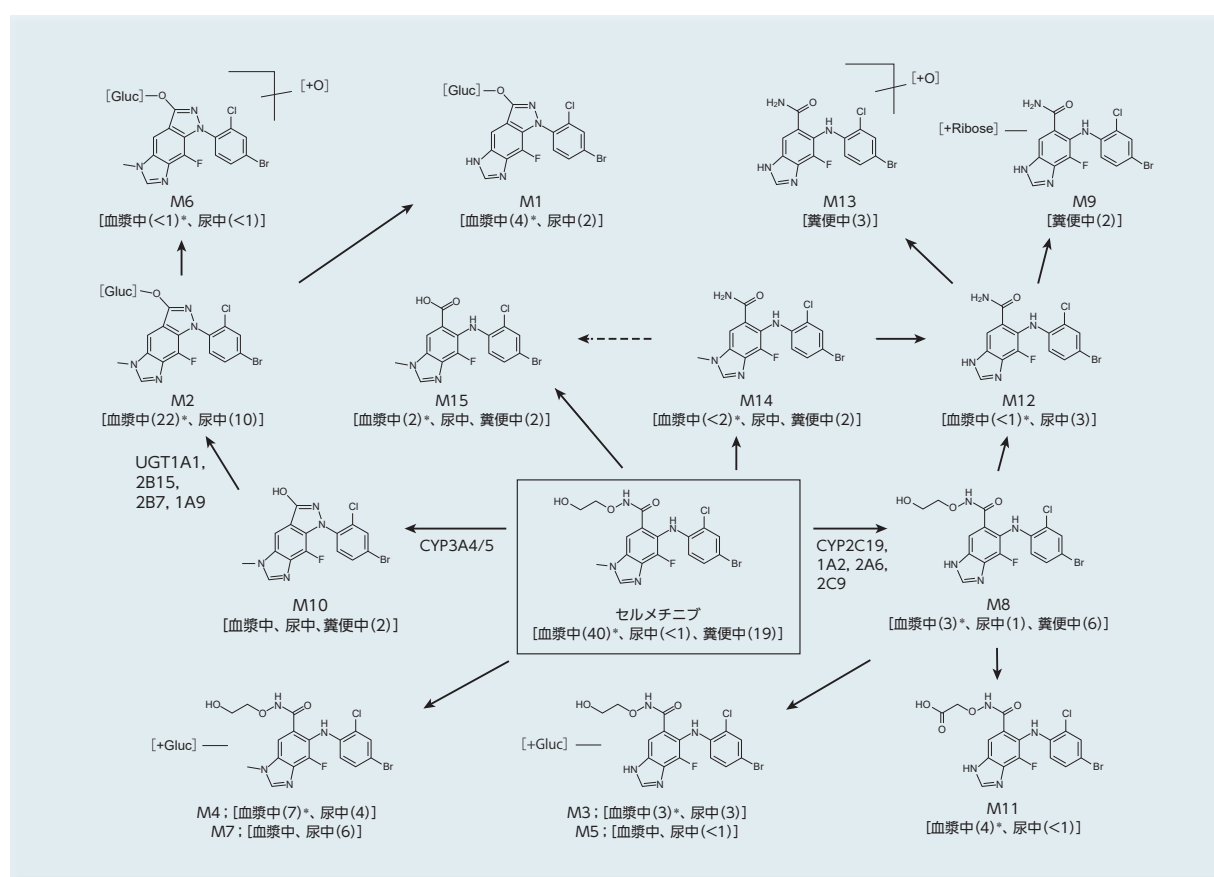
コセルゴ20～30mg/m² (BSA) (上限は50mg) の用量範囲において、みかけの終末相分布容積の平均値は78.0～171Lであった。

V 薬物動態

4. 代謝(外国人データ)¹⁸⁾

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%)¹⁹⁾。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²⁰⁾。

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 疼痛や外観上の变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]

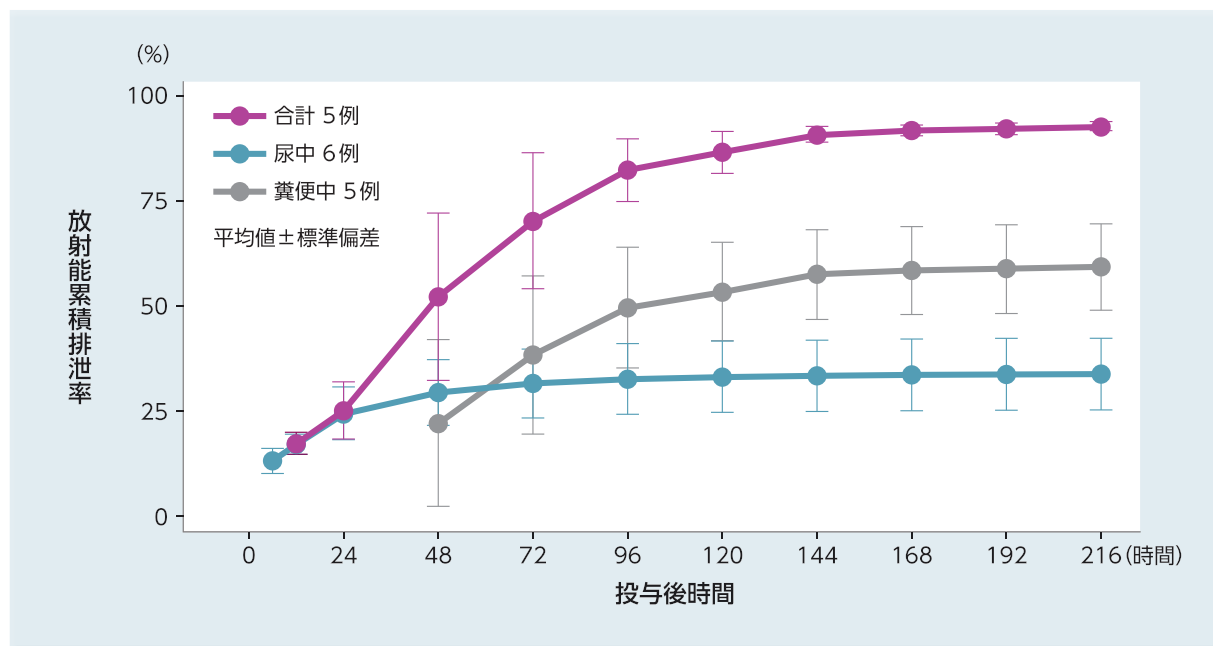
6. 用法及び用量

通常、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)²¹⁾

成人期の健康被験者6例に $[^{14}\text{C}]$ -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)²⁰⁾。

図 $[^{14}\text{C}]$ -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)



19) 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]

20) 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)²²⁾

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²³⁾。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、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)

7.4 中等度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 B) のある患者では、7.5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。[7.4、16.6.2 参照]

7. 肝機能障害(外国人データ)²⁴⁾

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²³⁾。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	—
	C _{max,u,D} (ng/mL/mg)	軽度	8	0.04094	63.25 (41.13-97.26) %
		中等度	8	0.07165	110.68 (71.98-170.19) %
		重度	8	0.1280	197.66 (128.54-303.95) %
		正常	8	0.06473	—
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

23) 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
薬理学的知見
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)²⁵⁾

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²⁶⁾。

※ 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)²⁵⁾

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²⁶⁾。

※ 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)²⁷⁾

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²⁶⁾。

※ 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²⁸⁾

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¹⁹⁾。

※ 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。

19) 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]

26) 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、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 [7.5、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 [7.5、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。	
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。	

Ⅵ 薬効薬理

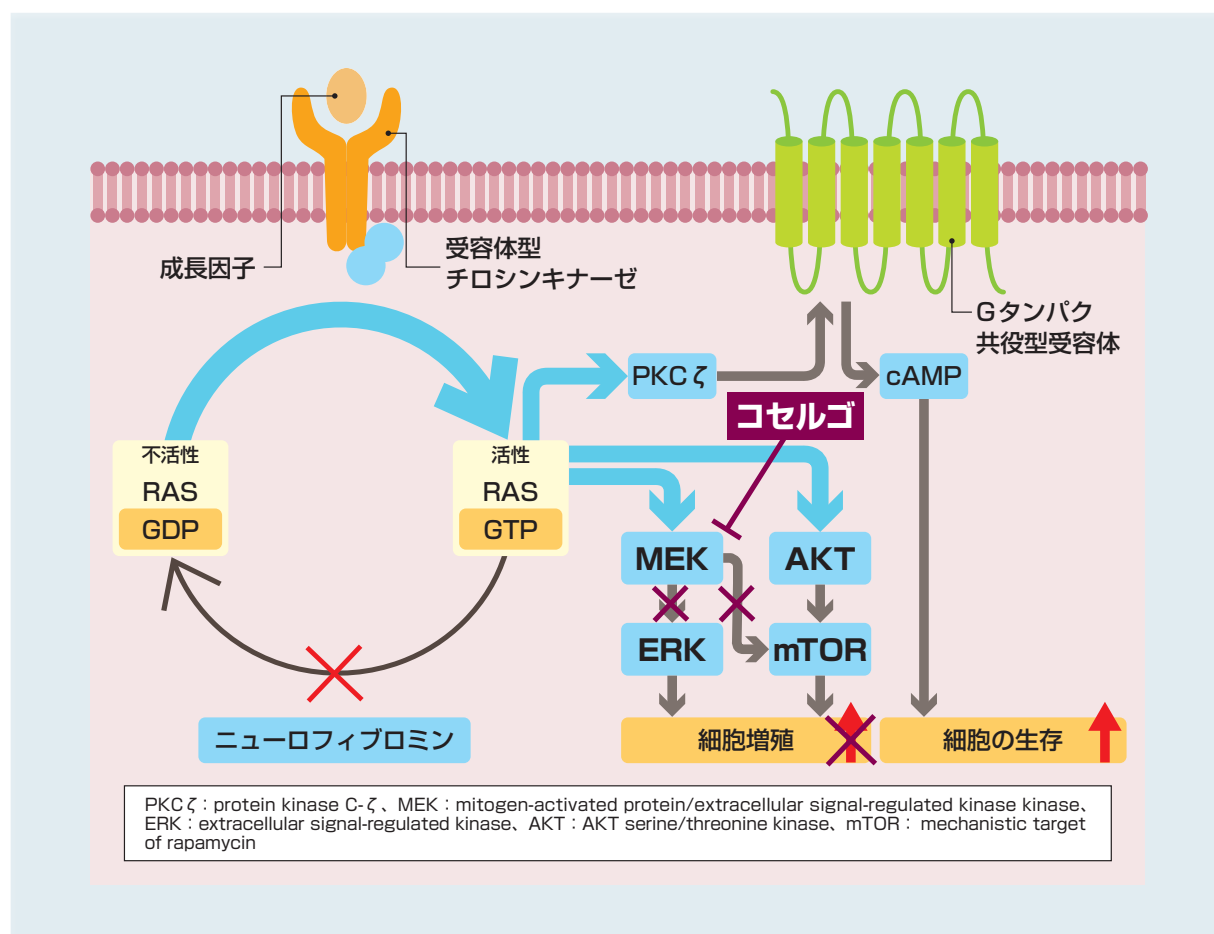
1. 作用機序

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²⁹⁾、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²⁾。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¹⁾。

図 RASの活性化と細胞増殖及びコセルゴの作用点(模式図)³⁰⁾



30) 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)

1) 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)³¹⁾

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*)³²⁾

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

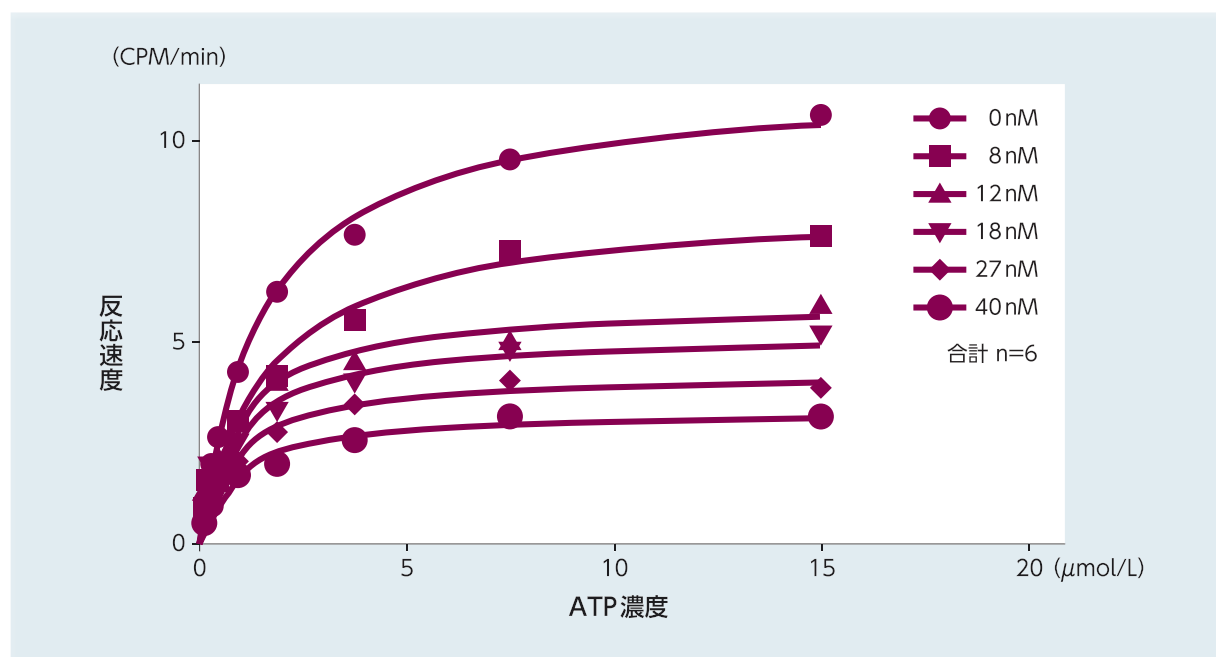
酵素	IC ₅₀ 値	ATP濃度 (μmol/L)
MEK1 (ヒトMAP2K1)	セルメチニブ 15.3nmol/L (標準偏差 0.9nmol/L)	10
	N-脱メチル体 6.7nmol/L (標準偏差 1.3nmol/L)	10
	アミド体 272nmol/L (標準偏差 88nmol/L)	10

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³³⁾。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³³⁾(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*)³⁴⁾

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³³⁾。

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。

33) 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)³⁵⁾

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

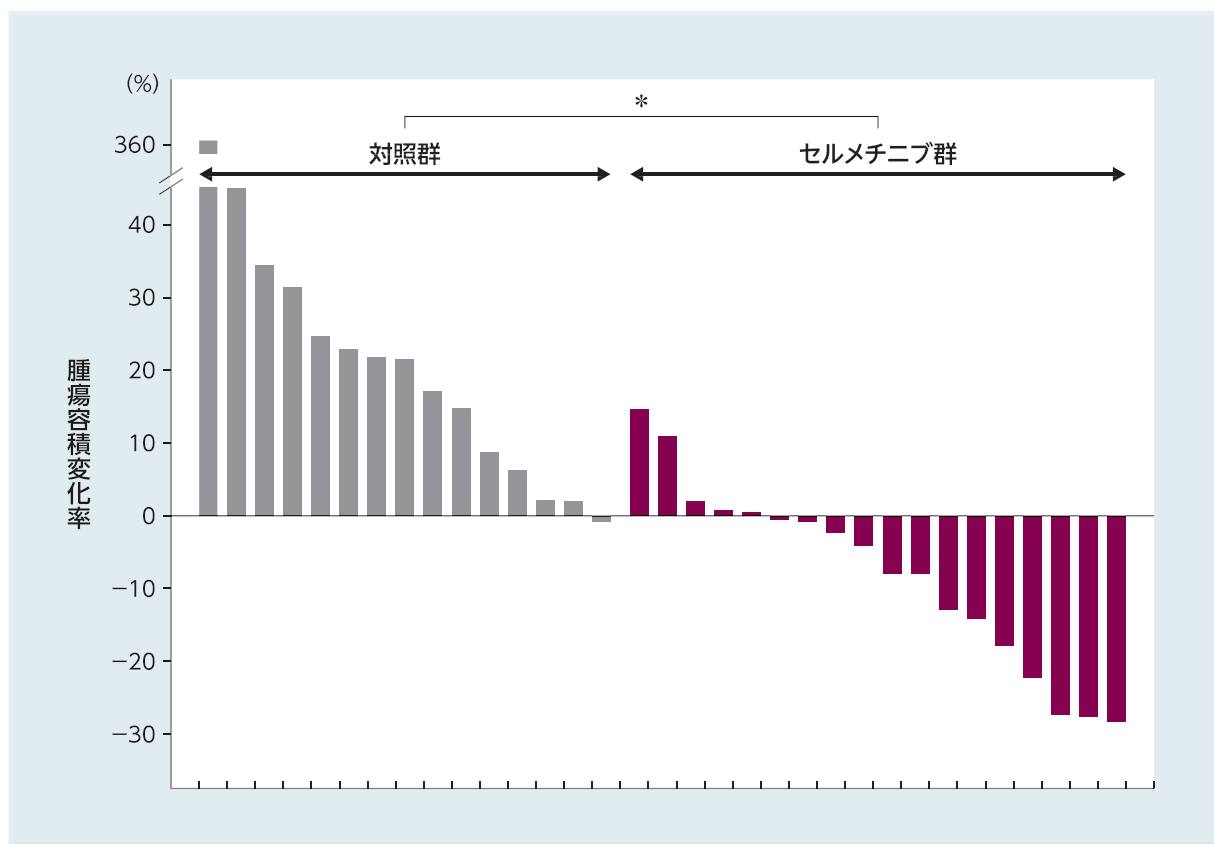
$Nf1^{lox/lox}$ (以下、 $Nf1^{fl/fl}$); $DhhCre$ マウスモデル³⁶⁾は、*Desert Hedgehog* (*Dhh*) 遺伝子の制御配列下で DNA 組換え酵素 Cre を発現させて、胎生 12.5 日のシュワン前駆細胞で特異的に $Nf1^{fl/fl}$ 対立遺伝子の組換えを可能にした $DhhCre$ マウスを利用したものである。このモデルでは、いずれのマウスも、ヒト神経線維腫と組織学的同一性を示す多発性神経線維腫を発症する。

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	

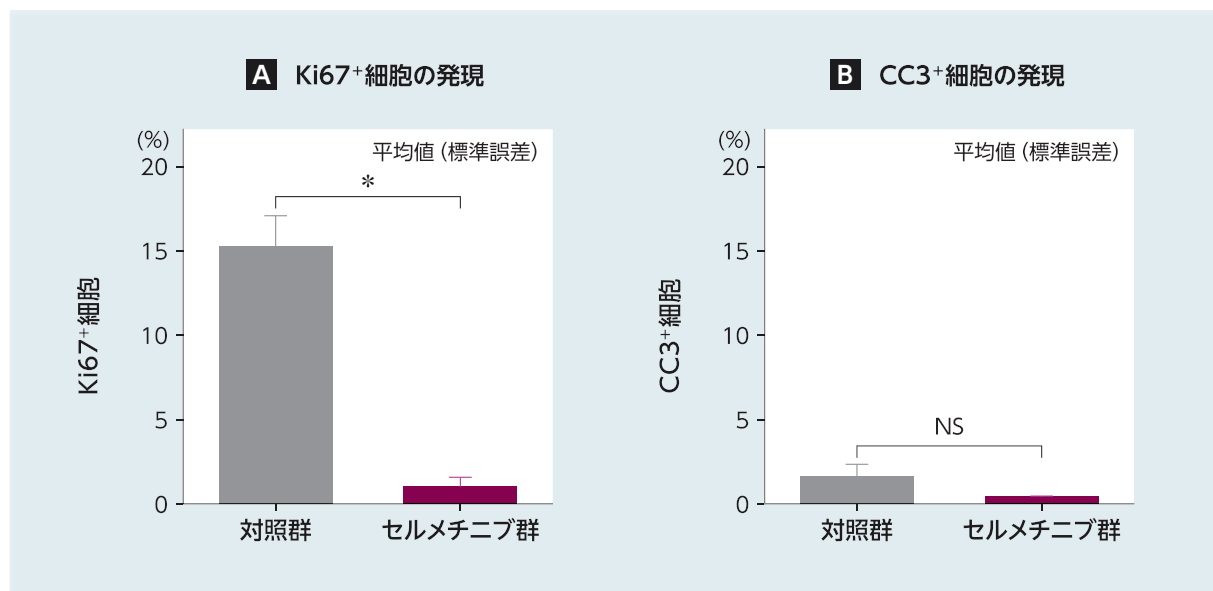
a 対照群ではマウス1例が死亡し、9か月目の腫瘍容積は不明。
Fisherの直接確率検定

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

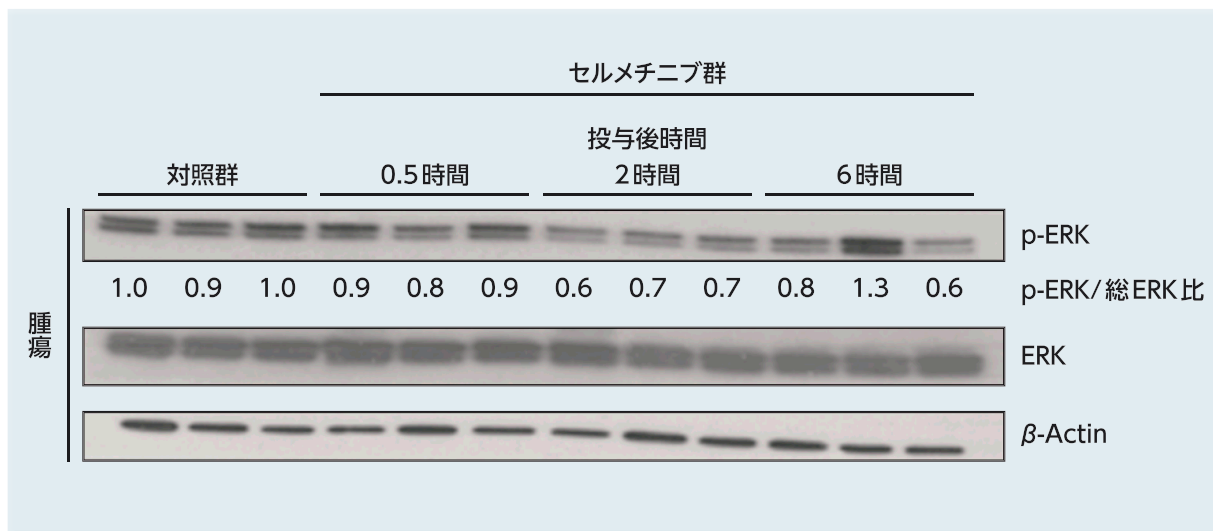
Ⅹ 関連情報

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)



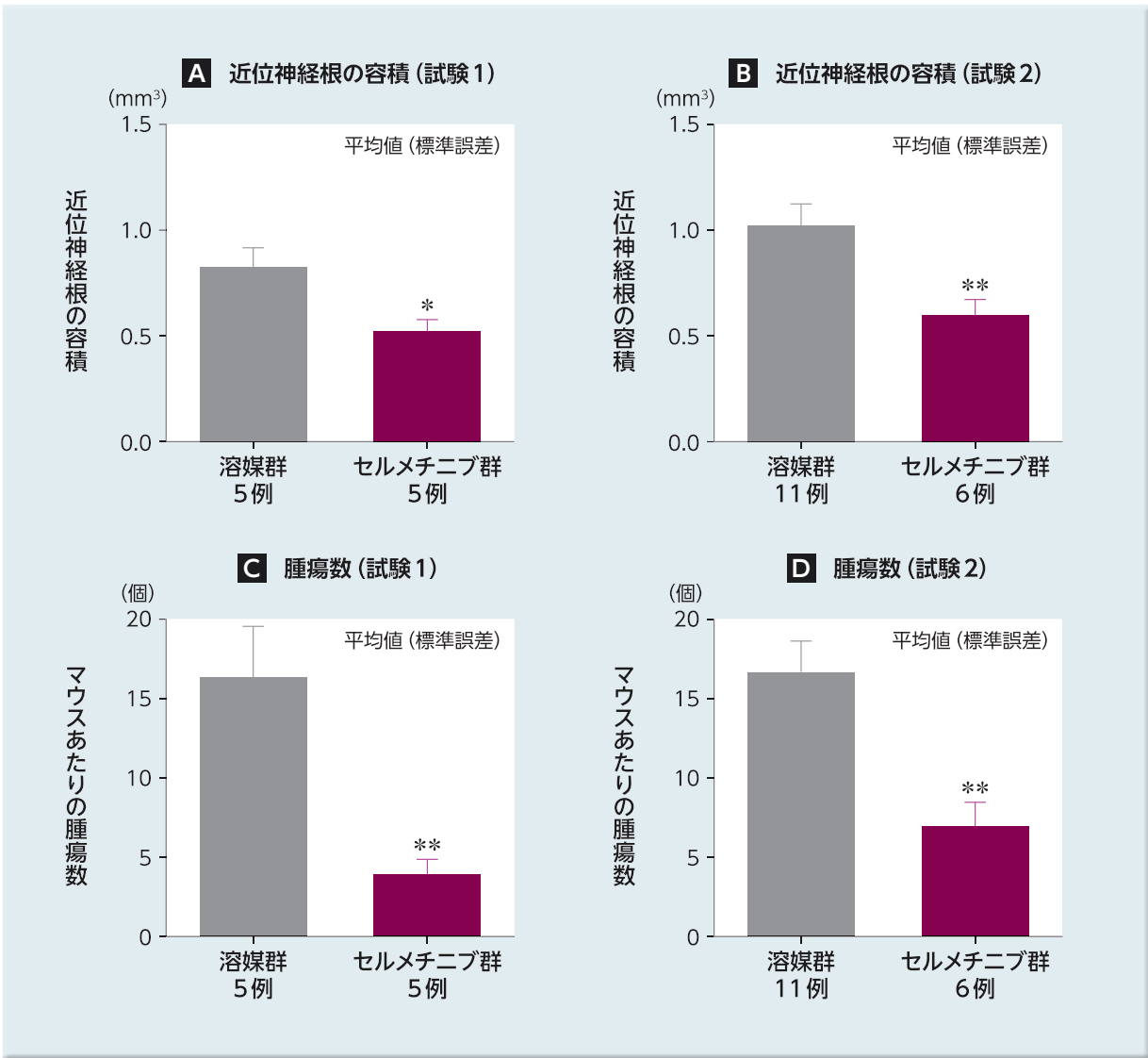
◆ 神経線維腫 $Nf1^{lox/lox};Postn-Cre$ マウスモデル(Report 6)

$Nf1^{lox/lox}$ (以下、 $Nf1^{fl/fl}$); $Postn-Cre$ マウスモデル³⁷⁾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³⁷⁾。

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)。

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

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
フォームーション

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

Ⅸ 取扱い上の
注意／包装

X 関連情報

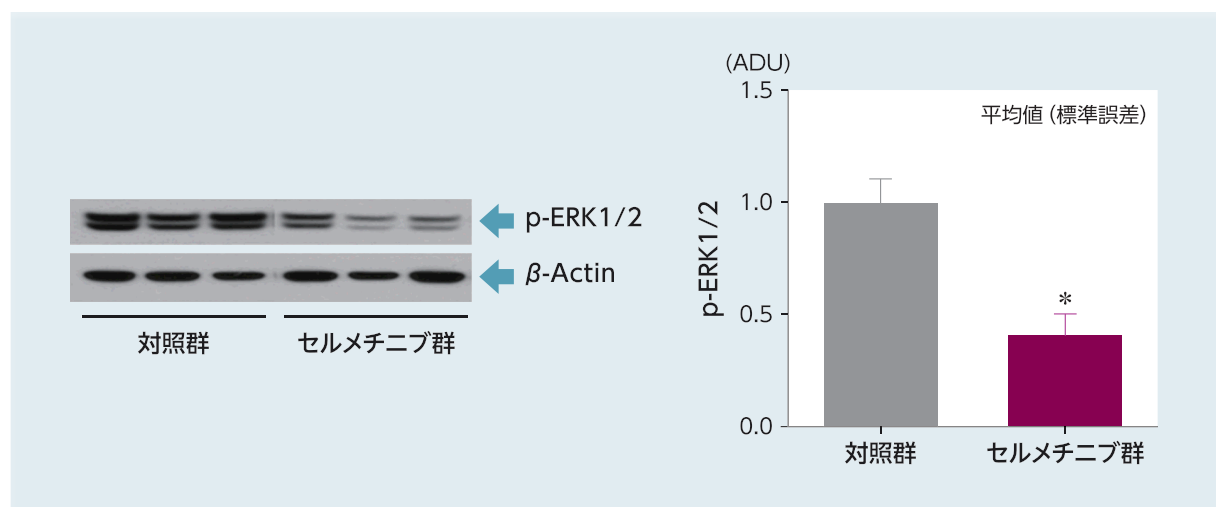
XI 主要文献

XII 製造販売業者
の氏名又は
名称及び住所

② 薬力学試験

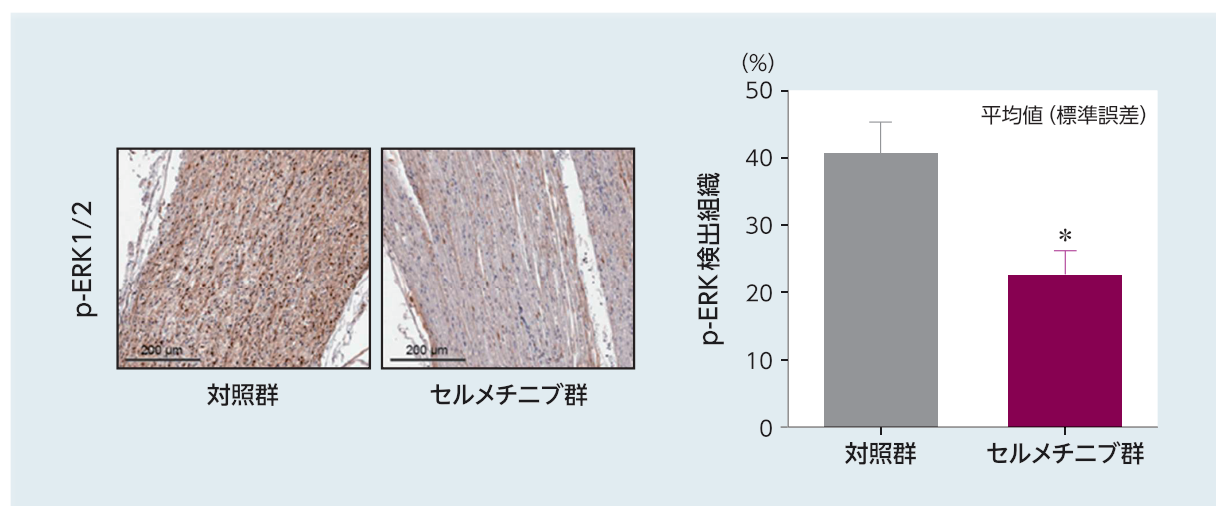
MEK阻害の主要な生化学的標的が調節されていることを確認するため、セルメチニブ10mg/kgの経口投与2時間後に*Nf1^{fl/fl}*;*Postn-Cre*マウスを安楽死させ、ERKのリン酸化をウエスタンブロット法(図1)及び免疫組織化学染色法(図2)にて評価した。ウエスタンブロット法では、腫瘍組織でERKのリン酸化を約60%阻害したことが示された($p=0.0142$ 、対応のない両側Student's *t*検定)。また、免疫組織化学染色法では、セルメチニブ投与群においてERKのリン酸化が対照群と比較して44%、有意に低下したことが示された($p=0.003$ 、対応のない両側Student's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

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リン酸化の阻害作用(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*)³⁸⁾

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(SPRINT試験第I相、第II相-1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。

I 開発の経緯

II 特徴

III 製品情報
ドラッグイン
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
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

1. 安全性薬理試験³⁹⁾

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
心血管系	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
	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
呼吸器系	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
消化器系	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
	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

* セルメチニブ遊離塩基を使用

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⁴⁰⁾

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⁴¹⁾

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

VII 安全性薬理試験及び毒性試験

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鉱質化
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。

3) 遺伝毒性試験⁴²⁾

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)	—	—	≤ 5,000 µg/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	—	—	≤ 150 µg/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： ≤ 160 µg/mL* <i>in vitro</i> 小核試験： ≤ 275 µg/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⁴³⁾

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

VII 安全性薬理試験及び毒性試験

5) 生殖発生毒性試験⁴⁴⁾

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 収縮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。

7) その他の特殊毒性 (*in vitro*)⁴⁵⁾

	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 ⁴⁶⁾ 。	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	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)

I 開発の経緯

II 特徴

III 製品情報
ドラッグイン
フォームーション

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

VIII 有効成分に関する理化学的知見/製剤学的事項

I 開発の経緯

II 特徴

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)

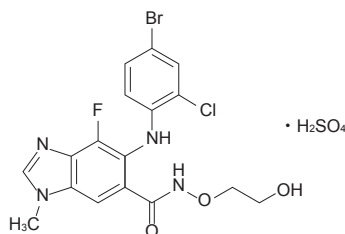
化学名：5-[(4-Bromo-2-chlorophenyl) amino]-4-fluoro-N-(2-hydroxyethoxy)-1-methyl-1H-benzimidazole-6-carboxamide monosulfate

分子式：C₁₇H₁₅BrClFN₄O₃・H₂SO₄

分子量：555.76

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。

化学構造式：



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

2. 製剤の安定性⁴⁷⁾

長期保存試験、中間的試験、加速試験、苛酷試験 (光安定性)

試験	保存条件	保存期間/照射量	保存形態	結果
長期保存試験	25℃/60%RH	36 か月	HDPEボトル (乾燥剤入り)	規格内
中間的試験	30℃/75%RH	36 か月	HDPEボトル (乾燥剤入り)	規格内
加速試験	40℃/75%RH	6 か月	HDPEボトル (乾燥剤入り)	溶出性が低下した (規格外)。
苛酷試験 (光安定性)	総照度として120万 lux・hr及び総近紫外 放射エネルギーとし て200W・h/m ²	規定の総照度及び総 エネルギー量以上	無包装	分解生成物が増加した (規格外)。
			HDPEボトル (乾燥剤入り)	規格内

試験項目：性状、純度試験 (分解生成物)、溶出性、定量法

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

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。

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：室温保存

有効期間：3年

2. 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]



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

X 関連情報

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

承認番号：30400AMX00430000(10mg)
30400AMX00431000(25mg)

承認年月：2022年9月

国際誕生年月：2020年4月

薬価基準収載年月：2022年11月

販売開始年月：2022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。

＜小児＞

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。

再審査期間満了年月：2032年9月(10年)(希少疾病用医薬品)

XI 主要文献

- 1) Caunt CJ. et al.: Nat Rev Cancer 15(10) : 577-592, 2015
- 2) Williams VC. et al.: Pediatrics 123(1) : 124-133, 2009
- 3) Gross AM. et al.: Neuro Oncol 20(12) : 1643-1651, 2018
- 4) Akshintala S. et al.: Neuro Oncol 22(9) : 1368-1378, 2020
- 5) 社内資料：SPRINT試験第Ⅱ相-1(承認時評価資料)
- 6) Dombi E. et al.: Neurology 81(21 Suppl 1) : S33-40, 2013
- 7) 社内資料：国内第Ⅰ相試験(D1346C00013)(承認時評価資料)
- 8) 社内資料：KOMET試験(承認時評価資料)
- 9) Chen AP. et al.: Lancet 405(10496) : 2217-2230, 2025
- 10) 社内資料：単回投与・反復投与時の血中濃度(承認時評価資料)
- 11) 社内資料：血中濃度に対する食事の影響(承認時評価資料)
- 12) Tomkinson H. et al.: Clin Ther 39(11) : 2260-2275, 2017
- 13) 社内資料：血中濃度に対する低脂肪食の影響(承認時評価資料)
- 14) 社内資料：バイオアベイラビリティ(承認時評価資料)
- 15) 社内資料：溶出性(承認時評価資料)
- 16) 社内資料：血漿タンパク結合率(承認時評価資料)
- 17) 社内資料：分布容積(承認時評価資料)
- 18) 社内資料：代謝経路(承認時評価資料)
- 19) Cohen-Rabbie S. et al.: J Clin Pharmacol 61(11) : 1493-1504, 2021
- 20) Dymond AW. et al.: Clin Ther 38(11) : 2447-2458, 2016
- 21) 社内資料：排泄(承認時評価資料)
- 22) 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)
- 23) Dymond AW. et al.: J Clin Pharmacol 57(5) : 592-605, 2017
- 24) 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)
- 25) 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)

- 26) Dymond AW. et al.: Eur J Clin Pharmacol 73(2) : 175-184, 2017
- 27) 社内資料：薬物相互作用 リファンピシン(承認時評価資料)
- 28) 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)
- 29) Hannema SE. et al.: Reference Module in Biomedical Sciences: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.99498-4>, 2017
- 30) Gutmann DH. et al.: Nat Rev Dis Primers 3: 17004, 2017
- 31) 社内資料：薬理試験一覧表(承認時評価資料)
- 32) 社内資料：MEK1/2の選択的阻害(承認時評価資料)
- 33) Yeh TC. et al.: Clin Cancer Res 13(5) : 1576-1583, 2007
- 34) 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)
- 35) 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)
- 36) Wu J. et al.: Cancer Cell 13(2) : 105-116, 2008
- 37) Hirbe AC. et al.: Oncotarget 7(7) : 7403-7414, 2016
- 38) 社内資料：副次的薬理試験(承認時評価資料)
- 39) 社内資料：安全性薬理試験(承認時評価資料)
- 40) 社内資料：単回投与毒性試験(承認時評価資料)
- 41) 社内資料：反復投与毒性試験(承認時評価資料)
- 42) 社内資料：遺伝毒性試験(承認時評価資料)
- 43) 社内資料：がん原性試験(承認時評価資料)
- 44) 社内資料：生殖発生毒性試験(承認時評価資料)
- 45) 社内資料：その他の毒性試験(承認時評価資料)
- 46) Yamada M. et al.: Mutat Res 375(1) : 9-17, 1997
- 47) 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 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)

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

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/>

