

日本標準商品分類番号

874299

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018(2019 年更新版)に準拠して作成

神経線維腫症 1 型治療剤(MEK 阻害剤) セルメチニブ硫酸塩 コセルゴ® 顆粒 5mg コセルゴ® 顆粒 7.5mg Koselugo® Granules

剤形	顆粒剤
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品(注意－医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	5mg:カプセル型容器 1 個中セルメチニブ 5mg 含有 7.5mg:カプセル型容器 1 個中セルメチニブ 7.5mg 含有
一般名	和名:セルメチニブ硫酸塩(JAN) 洋名:Selumetinib Sulfate(JAN)
製造販売承認年月日	製造販売承認年月日:2025 年 9 月 19 日
薬価基準収載・ 販売開始年月日	薬価基準収載年月日:2025 年 11 月 12 日 販売開始年月日:2025 年 11 月 12 日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元:アレクシオンファーマ合同会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	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 フリーダイヤル:0120-577-657 受付時間:9:00～17:30(土日祝日および弊社休業日を除く) 医療関係者向けホームページ https://koselugo.jp/hcp/

本 IF は 2026 年 10 月改訂の電子化された添付文書の記載に基づき作成した。

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

IF 利用の手引きの概要 ― 日本病院薬剤師会 ―

(2020 年 4 月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

2. IF とは

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

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

IF の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って IF を作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供

する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

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

4. 利用に際しての留意点

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

目 次

I. 概要に関する項目	1	2. 効能又は効果に関連する注意	12
1. 開発の経緯	1	3. 用法及び用量	13
2. 製品の治療学的特性	2	4. 用法及び用量に関連する注意	14
3. 製品の製剤学的特性	2	5. 臨床成績	17
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3		
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	VI. 薬効薬理に関する項目	59
6. RMP の概要	4	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	59
		2. 薬理作用	59
II. 名称に関する項目	5		
1. 販売名	5	VII. 薬物動態に関する項目	67
2. 一般名	5	1. 血中濃度の推移	67
3. 構造式又は示性式	5	2. 薬物速度論的パラメータ	75
4. 分子式及び分子量	5	3. 母集団（ポピュレーション）解析	76
5. 化学名（命名法）又は本質	6	4. 吸収	76
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	6	5. 分布	77
		6. 代謝	80
III. 有効成分に関する項目	7	7. 排泄（外国人データ）	82
1. 物理化学的性質	7	8. トランスポーターに関する情報	83
2. 有効成分の各種条件下における安定性	8	9. 透析等による除去率	83
3. 有効成分の確認試験法、定量法	8	10. 特定の背景を有する患者	84
		11. その他	84
IV. 製剤に関する項目	9	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	85
1. 剤形	9	1. 警告内容とその理由	85
2. 製剤の組成	9	2. 禁忌内容とその理由	85
3. 添付溶解液の組成及び容量	10	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	85
4. 力価	10	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	85
5. 混入する可能性のある夾雑物	10	5. 重要な基本的注意とその理由	86
6. 製剤の各種条件下における安定性	10	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	86
7. 調製法及び溶解後の安定性	10	7. 相互作用	88
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	10	8. 副作用	90
9. 溶出性	11	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	91
10. 容器・包装	11	10. 過量投与	91
11. 別途提供される資材類	11		
12. その他	11		
V. 治療に関する項目	12		
1. 効能又は効果	12		

11. 適用上の注意	91	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	102
12. その他の注意	92	11. 再審査期間	102
IX. 非臨床試験に関する項目	93	12. 投薬期間制限に関する情報	102
1. 薬理試験	93	13. 各種コード	102
2. 毒性試験	94	14. 保険給付上の注意	102
X. 管理的事項に関する項目	101	XI. 文献	103
1. 規制区分	101	1. 引用文献	103
2. 有効期間	101	2. その他の参考文献	104
3. 包装状態での貯法	101	XII. 参考資料	105
4. 取扱い上の注意	101	1. 主な外国での発売状況	105
5. 患者向け資材	101	2. 海外における臨床支援情報	107
6. 同一成分・同効薬	101	XIII. 備考	112
7. 国際誕生年月日	101	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	112
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準 収載年月日、販売開始年月日	102	2. その他の関連資料	112
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加 等の年月日及びその内容	102		

略語表

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
acAUC	Average cumulative area under the plasma concentration time curve: 平均累積血漿中濃度－時間曲線下面積
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 time zero 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
BOR	Best objective response: 最良総合効果
BSA	Body surface area: 体表面積
CCDS	Company core data sheet: 企業中核データシート
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
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
DLT	Dose limiting toxicity: 用量制限毒性
DoR	Duration of response: 奏効期間
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
FDA	Food and Drug Administration: 米国食品医薬品局

gCV	geometric coefficient of variation:幾何変動係数
GIC	Global impression of change:全般的評価
IC ₅₀	Concentration which results in 50% inhibition:50%阻害濃度
ICR	independent central review:独立中央判定
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
MTD	Maximum tolerated dose:最大耐量
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
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
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
RP2D	Recommended phase II dose:第Ⅱ相試験推奨用量
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
TTP	Time to progression:無増悪期間
TTR	Time to response:奏効までの期間

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

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 阻害剤である。

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た。

PN は低年齢の小児でも多くみられる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)を使用しているが、現状、小児では服用が難しいケースが認められる。加えて、安定性及び製剤の設計上、コセルゴカプセルの内容物の取り出しや分割はできない。さらに、PN を有する NF1 は 3 歳未満の乳幼児でも発症するが、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ない。

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、顆粒の薬物動態、安全性/忍容性及び有効性を検討した。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た。

2. 製品の治療学的特性

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(うち日本人患者 4 名)を対象とした国際共同第 I / II 相試験 (SPRINKLE 試験/D1346C00004 試験)において、本剤の薬物動態、安全性及び忍容性が評価された。

- ・ SPRINKLE 試験の薬物動態データから、セルメチニブ顆粒投与時の曝露量が、セルメチニブカプセルと同程度であることが確認された。主要評価項目であるセルメチニブ顆粒を 25mg/m² 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(AUC₀₋₁₂)は、本試験開始前に設定した目標曝露量 (SPRINT 試験[D1532C00057 試験]第 II 相-1 における単回投与時の 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。

※¹ 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又は合併症と定義される。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 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。

(「V. 5. 臨床成績」の項参照)

- ・ 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る。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、末梢性浮腫であった。

(「VIII. 8. 副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

- (1) 本剤は、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ある。

(「I. 1. 開発の経緯」の項参照)

- (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、本剤は NF1 における神経線維腫の増殖を抑制する。

(「VI. 2. 薬理作用」の項参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有・無	タイトル、参照先
RMP	有	(「Ⅰ. 6. RMP の概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として 作成されている資材	有	医療従事者向け資材(適正使用ガイド) 患者向け資材(コセルゴを服用される患者様とご家族 へ) (「XⅢ. 備考」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

本剤は「神経線維腫症1型」を予定効能・効果として2020年6月22日に厚生労働大臣により、希少疾病医薬品の指定(指定番号:(R2薬)第475号)を受けている。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

安全性検討事項										
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】								
・心機能障害 ・肝機能障害 ・消化管障害 ・貧血及び血球減少 ・眼障害	・横紋筋融解症・ミオパチー ・間質性肺疾患 ・重篤な皮膚障害 ・骨成長の異常	該当なし								
有効性に関する検討事項										
該当なし										
↓上記に基づく安全性監視のための活動		↓上記に基づくリスク最小化のための活動								
<table><tr><th>医薬品安全性監視計画</th></tr><tr><td>通常の医薬品安全性監視活動 ・副作用、文献・学会情報及び外国措置報告書等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）</td></tr><tr><td>追加の医薬品安全性監視活動 ・特定使用成績調査(カプセル小児)</td></tr><tr><th>有効性に関する調査・試験の計画</th></tr><tr><td>該当なし</td></tr></table>		医薬品安全性監視計画	通常の医薬品安全性監視活動 ・副作用、文献・学会情報及び外国措置報告書等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）	追加の医薬品安全性監視活動 ・特定使用成績調査(カプセル小児)	有効性に関する調査・試験の計画	該当なし	<table><tr><th>リスク最小化計画</th></tr><tr><td>通常のリスク最小化活動 ・電子添文及び患者向医薬品ガイドによる、本剤投与のリスクに関する情報提供</td></tr><tr><td>追加のリスク最小化活動 ・医療従事者向け資材(適正使用ガイド)の作成及び提供 ・患者向け資材(コセルゴを服用される患者様とご家族へ)の作成と提供</td></tr></table>	リスク最小化計画	通常のリスク最小化活動 ・電子添文及び患者向医薬品ガイドによる、本剤投与のリスクに関する情報提供	追加のリスク最小化活動 ・医療従事者向け資材(適正使用ガイド)の作成及び提供 ・患者向け資材(コセルゴを服用される患者様とご家族へ)の作成と提供
医薬品安全性監視計画										
通常の医薬品安全性監視活動 ・副作用、文献・学会情報及び外国措置報告書等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）										
追加の医薬品安全性監視活動 ・特定使用成績調査(カプセル小児)										
有効性に関する調査・試験の計画										
該当なし										
リスク最小化計画										
通常のリスク最小化活動 ・電子添文及び患者向医薬品ガイドによる、本剤投与のリスクに関する情報提供										
追加のリスク最小化活動 ・医療従事者向け資材(適正使用ガイド)の作成及び提供 ・患者向け資材(コセルゴを服用される患者様とご家族へ)の作成と提供										

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

Ⅱ．名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

コセルゴ®顆粒 5mg

コセルゴ®顆粒 7.5mg

(2) 洋名

Koselugo® Granules 5mg

Koselugo® Granules 7.5mg

(3) 名称の由来

Koselugo の selu はセルメチニブを由来として命名している。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

セルメチニブ硫酸塩(JAN)

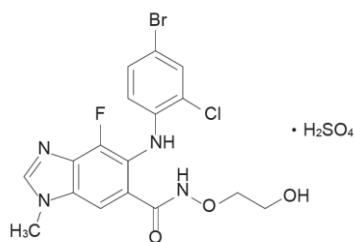
(2) 洋名（命名法）

Selumetinib Sulfate (JAN)

(3) ステム

tinib:チロシンキナーゼ阻害剤

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{BrClFN}_4\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$

分子量: 555.76

5. 化学名（命名法）又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発番号: AZD6244

Ⅲ. 有効成分に関する項目²⁾

1. 物理化学的性質

(1) 外観・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) 溶解性

種々の溶媒及び pH 条件における本薬の溶解性を以下に示す。硫酸塩は水性溶媒中で速やかに解離するため、水及び水性緩衝液ではセルメチニブ遊離塩基の溶解度、有機溶媒ではセルメチニブ硫酸塩の溶解度を示している。

溶媒	1g を溶かすのに要する溶媒量(mL)	日本薬局方の溶解度表記
テトラヒドロフラン	100～1,000	溶けにくい
メタノール	100～1,000	溶けにくい
アセトニトリル	1,000～10,000	極めて溶けにくい
エタノール	1,000～10,000	極めて溶けにくい
水	>10,000	ほとんど溶けない

条件	1g を溶かすのに要する溶媒量(mL)	日本薬局方の溶解度表記
pH 1.2	>10,000	ほとんど溶けない
pH 1.6	>10,000	ほとんど溶けない
pH 2.0	>10,000	ほとんど溶けない
pH 3.0	>10,000	ほとんど溶けない
pH 4.5	>10,000	ほとんど溶けない
pH 6.5	>10,000	ほとんど溶けない
pH 6.8	>10,000	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

相対湿度 0～90%までの水分吸着測定において、非吸湿性であった。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点:160℃ 以上(分解)

(5) 酸塩基解離定数

pKa₁=2.8、pKa₂=8.4

(6) 分配係数

log D=2.4 (pH 7.4)

(7) その他の主な示性値

旋光性:アキラルである。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間/ 光照射量	保存形態	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	84 か月	二重ポリエチレン 袋/硬質容器	規格内
加速試験	40°C/75%RH	6 か月	二重ポリエチレン 袋/硬質容器	規格内
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)
			二重ポリエチレン 袋/硬質容器	規格内

試験項目:性状、確認試験、純度試験(有機不純物)、水分含量、定量法

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法:赤外吸収スペクトル測定法、粉末 X 線回折測定法

定量法:液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

顆粒剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	コセルゴ顆粒 5mg	コセルゴ顆粒 7.5mg
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)

(3) 識別コード

上記「IV. 1. (2)製剤の外観及び性状」参照

(4) 製剤の物性³⁾

顆粒はコーティングされており、pH が中性かそれより高い条件で速やかに溶解し、薬物が溶出される。

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	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 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	ベヘン酸グリセリル、ステアロイルポリオキシ 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

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤に混在する可能性のある夾雑物は有効成分の合成不純物及び分解生成物である。

6. 製剤の各種条件下における安定性³⁾

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
安定性試験	5°C	18 か月	HDPE ボトル(乾燥剤入り)	規格内
	25°C/60%RH	18 か月	HDPE ボトル(乾燥剤入り)	規格内
	30°C/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

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

9. 溶出性

回転バスケット法

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

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。

(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〕

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

キャップ:ポリプロピレン、紙

ボトル:ポリエチレン

インナーシール:ポリエチレン、アルミホイル

乾燥剤:シリカゲル、ポリエチレン

5mg カプセル型容器:ヒプロメロース、酸化チタン、黄色三二酸化鉄

7.5mg カプセル型容器:ヒプロメロース、酸化チタン、三二酸化鉄

11. 別途提供される資材類

X. 5. 患者向け資材の項参照

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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

(解説)

本剤の効能又は効果は、SPRINKLE試験の試験結果より、既承認のコセルゴカプセルでの効能又は効果と同じ「神経線維腫症1型における叢状神経線維腫」と設定した。

SPRINKLE試験は、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患者を対象に、薬物動態、安全性、忍容性及び有効性を評価した国際共同、単群、非盲検、第 I / II 相試験である。本試験の主解析の結果、コセルゴ顆粒の曝露量はコセルゴカプセルと同程度であり、その安全性及び忍容性も既知のコセルゴカプセルのプロファイルと同様であった。そのためコセルゴ顆粒はコセルゴカプセルと同様の有効性及び安全性を示すと考えられ、カプセルによる治療が困難なPNを有するNF1患者にとって治療機会の提供に寄与する治療選択肢になると考えられた。

(「V. 5. 臨床成績」の項参照)

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 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]

(解説)

コセルゴ顆粒の治療対象患者が「症候性かつ手術不能な PN を有する小児 NF1 患者」であることを明確にする目的で設定した。当該効能又は効果に関連する注意は、既承認であるコセルゴカプセルでの効能又は効果に関連する注意と同じである。

3. 用法及び用量

6. 用法及び用量

通常、小児にはセルメチニブとして 1 回 $25\text{mg}/\text{m}^2$ (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。

(解説)

SPRINKLE 試験では、外国人コホートでの用量設定期で、コセルゴ顆粒を $25\text{mg}/\text{m}^2$ の 1 日 2 回に相当する曝露量となるように設定した用法及び用量で単回投与し適切性を確認した。Safety Review Committee による評価の結果、コホート 1 (4 歳以上 7 歳未満)、コホート 2 (1 歳以上 4 歳未満) のいずれでも目標曝露量が達成されると判断した。また、安全性及び忍容性が認められたため、用量設定期以降のコセルゴ顆粒の投与は開始用法及び用量を変更することなく継続された。

その後、すべての患者がコセルゴ顆粒の 3 サイクルの投与を終了した時点 (2024 年 4 月 8 日) でデータカットオフを行い、主解析を実施して薬物動態及び安全性を評価した。その結果、単回投与時のコホート 1 (4 歳以上 7 歳未満)、コホート 2 (1 歳以上 4 歳未満) 及び外国人コホート全体の AUC_{0-12} の幾何平均値とその 95% 信頼区間 (以下、CI) はすべて、本試験開始前に設定した目標曝露量 (コセルゴカプセルの SPRINT 試験での単回投与後の AUC_{0-12} における幾何平均値の 60~140%) の範囲内であった。また、安全性及び忍容性が認められた。

以上より、PN を有する小児 NF1 患者の治療における用法及び用量を、本剤 1 回 $25\text{mg}/\text{m}^2$ 、1 日 2 回投与と設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

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 本剤のカプセルは容器であることから、カプセルごと投与せず、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 10mg1 日 2 回
0.50-0.59	1 回 12.5mg1 日 2 回
0.60-0.69	1 回 15mg1 日 2 回
0.70-0.89	1 回 20mg1 日 2 回
0.90-1.09	1 回 25mg1 日 2 回
1.10-1.29 ^{注)}	1 回 30mg1 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拠すること。

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拠すること。

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。

7.6 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拠すること。

(解説)

7.1 項

コセルゴカプセルと本剤との生物学的同等性は示されていないことから、コセルゴカプセルへの切替えを行う場合に患者の状態をより慎重に観察する注意喚起を設定した。

7.2 項

本剤はカプセル型容器から内容物の顆粒のみを取り出して服用するため、誤ってカプセル型容器ごと飲むことがないように注意喚起を設定した。

7.3 項

SPRINKLE 試験では PN を有する 1 歳以上 7 歳未満の小児 NF1 患者を対象としていたことから設定した。

7.4 項

SPRINKLE 試験では、BSA から換算した投与量を設定しており、当該投与量を明確にするために設定した。また、SPRINKLE 試験では、BSA が 1.10～1.29 m² に達した場合にはコセルゴカプセルへ移行することが推奨されていたこと、BSA が 1.10～1.29 m² に達してもカプセルの服用が困難な場合にはコセルゴカプセルで設定されている用法及び用量にて顆粒剤の投与を継続することが可能であったことから設定した。

7.5 項、7.6 項、7.7 項

既承認のコセルゴカプセルでの用法及び用量に関連する注意を参照し、設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

表 臨床データパッケージ一覧⁴⁾

試験の相	試験番号	試験の概要			有効性	安全性	薬物動態
		対象患者 (例数)	目的	デザイン			
国際共同 I / II (評価資料)	SPRINKLE 試験 (D1346C0000 4 試験)	PN を有する 1 歳以上 7 歳未満の小児 NF1 患者 (36 例、うち日本人患者 4 例)	本剤の薬物動態、安全性、忍容性、及び有効性を検討する	国際共同 (実施国: ドイツ、イタリア、日本、オランダ、スペイン、ロシア、米国)、単群、非盲検試験	●	●	●

(2) 臨床薬理試験

表 臨床薬理試験一覧⁴⁾

試験番号	目的	試験の相	試験デザイン	被験者数
SPRINKLE 試験 D1346C00004 試験	薬物動態 安全性 忍容性 有効性	国際共同 I / II	1 歳以上 7 歳未満の小児 NF1 患者を対象とした国際共同、単群、非盲検試験	36 例 (うち日本人患者 4 例)

1) 忍容性試験

本剤の忍容性は、コセルゴ顆粒の試験である SPRINKLE 試験によって示された。SPRINKLE 試験は P.42 を参照すること。

2) 薬力学的試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験⁵⁾

3歳以上18歳以下を対象にした海外第 I 相試験 (SPRINT試験 [D1532C00057試験] 第 I 相: 用量漸増試験) (海外データ)⁵⁾

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、承認時参考資料のため紹介します。

目的	手術不能なPN ^a を有する小児期のNF1患者における、最大耐量(以下、MTD)、第 II 相試験推奨用量(以下、RP2D)、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	海外、多施設共同、単群、非盲検、用量漸増第 I 相試験
対象	手術不能なPNを有する小児期のNF1患者24例
主な組み入れ基準	・組み入れ時に3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 ・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^b
主な除外基準	・視神経膠腫、悪性神経膠腫、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、コセルゴカプセルを1日2回、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、投与量ノモグラムに従い算出した投与量に最も近い 5mg 又は 10mg 単位の用量を投与した。 ・PN抗腫瘍効果評価時(投与前、pre-Cycle^{*6}、及び11とその後6サイクル毎、並びに可能であればコセルゴカプセル投与終了時)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カプセルの投与量を調整した。
評価項目 ^c	◇主要評価項目 ・安全性: MTD及びRP2D ・薬物動態: 投与初日及び定常状態におけるコセルゴカプセルの体内動態 ◇主な副次評価項目 ・有効性: 腫瘍容積の変化 (volumetric MRIを使用し、米国国立がん研究所の小児腫瘍学部門[以下、NCI POB]で判定) ・安全性: 服薬遵守状況、有害事象、臨床検査、尿検査、バイタルサイン、身体所見、身長、体重、心電図/心臓超音波検査/心臓MRI、眼科診察、及び患者日誌

	◇主な探索的評価項目 ・有効性:volumetric MRIを用いた標的PNのみの評価に基づく客観的奏効率(以下、ORR)、奏効期間(以下、DoR)、奏効までの期間(以下、TTR)
解析計画	◇解析対象集団 ・有効性解析対象集団:1回以上コセルゴカプセルの投与を受けた患者(最大解析対象集団、以下、FAS) ・用量制限毒性(以下、DLT)解析対象集団:DLT評価期間を完了した患者、又は1回以上コセルゴカプセルの投与を受けDLT評価期間中にDLTが認められた患者 ・安全性解析対象集団:1回以上コセルゴカプセルの投与を受けた患者 ・薬物動態解析対象集団:1回以上コセルゴカプセルの投与を受け、投与後の薬物動態評価用サンプルが1つ以上得られている患者 ◇主要評価項目 MTD及びRP2D:標準的な3+3用量漸増デザインを用い、3用量(20、25、又は30mg/m² [BSA]1日2回)群に3〜6例の患者を組み入れ、RP2Dの用量群は可能であれば12例に拡大した。開始用量はコセルゴカプセル20mg/m² (BSA)1日2回とし、その後に用量を漸増することで安全性を確認した。各用量の最初の3サイクルにおけるDLTの要約及び血中濃度からRP2Dを評価した。 投与初日及び定常状態におけるコセルゴカプセルの体内動態:薬物動態パラメータはノンコンパートメント法により算出した。血漿中濃度は、測定対象、群(用量)、サイクル/日、及び予定採血時間別に要約した。算出した薬物動態パラメータは、測定対象、用量、及びサイクル/日別に要約した。 ◇主な副次評価項目 腫瘍容積の変化:標的PN腫瘍容積のベースライン時から所定のpre-Cycle(前のサイクルのDay27〜28[±14日])評価までの変化率を要約し評価した。ベースライン時からの最良変化率を記述的に要約し、waterfall plotを用いて図示した。ベースライン時からの最良変化率としては、ベースライン時からの最大減少率又は最小増加率を求めた。 ◇主な探索的評価項目 ORR: CR又はPR(確定)が認められた患者の割合と定義し、FASで画像評価を受けなかった患者は非奏効例として算出した。Clopper-Pearson法で算出した両側95%CIとともに示した。BORは投与開始から進行まで、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。 DoR:最初に奏効が確認された(後に確定された)pre-Cycle評価から、病勢進行(以下、PD)が確認されたpre-Cycle評価又は死亡までの期間と定義した。解析時点でPDが認められなかった又は生存が確認できた患者は、最後の評価可能なpre-Cycle評価の時点で打ち切りとした。Kaplan-Meier法を用いてDoRの中央値及び95%CI

を算出した。なお、本解析にはCR又はPR(確定)が認められた患者のみを含めた。

TTR:コセルゴカプセル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た。Kaplan-Meier曲線を作成し、中央値、95%CIを算出した。

◇安全性に関する副次評価項目

有害事象は、他に記載がない限り、全サイクルのデータを統合した。すべての有害事象について、MedDRAの器官別大分類、基本語、及びCTCAE Grade別に、発現数及び発現割合(%)を一覧に示し、記述的に要約した。報告された個々のDLTを患者別に示し、CTCAE Grade及びMedDRA基本語別に要約した。最初の3サイクルの服薬遵守状況を、患者日誌のデータに基づき記述統計量を用いて要約した。また、個々の心電図/心臓超音波検査(心臓MRIを含む)データ、バイタルサイン、Performance Statusスコア、身体所見データ、及び眼科診察データの一覧表を作成した。

◇試験期間

最初の患者の組み入れ日は2011年9月21日、最後の患者の組み入れ日は2014年2月27日であった。MTD及びRP2D、薬物動態、有効性は1回目のデータカットオフ(データカットオフ1)である2018年6月29日、安全性は2回目のデータカットオフ(データカットオフ2)である2021年2月27日までのデータを示した。

◇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 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。
- b 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)。
- c 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	
部分奏効(PR)	腫瘍容積がベースライン時から20%以上減少	
	未確定	初回検出から4週間未満
	確定	初回検出から4週間以上維持されたとき
安定(SD)	4週間以上持続する、ベースライン時から20%未満の腫瘍容積の減少又は増加	
病勢進行(PD)	腫瘍容積がベースライン時から20%以上増加 (既存症状の悪化、又は明らかに標的PNに関連があると考えられる7日を超えても持続する新たな症状が出現した場合は、volumetric MRIを再度実施して評価した。治験担当医師と相談することなく、新たな症状や症状の進行のみに基づいてPDに分類しないと。新たな個別の皮下神経線維腫の出現はPDとはみなされなかった。)	

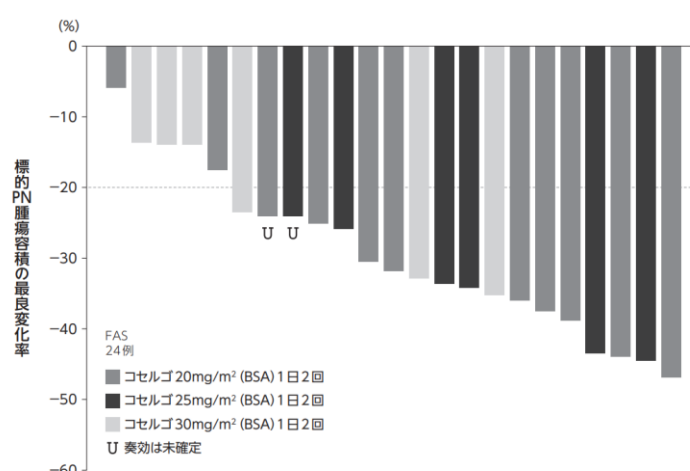
試験結果	<患者背景>		
			24 例
	人口統計学的特性		
	年齢、歳	平均値(標準偏差)	10.9(4.68)
		中央値(範囲)	10.9(3.0-18.5)
	性別、例数(%)	男性	13(54.2)
		女性	11(45.8)
	人種、例数(%)	白人	18(75.0)
		黒人、アフリカ系アメリカ人	2(8.3)
		アジア人	2(8.3)
		不明/その他	2(8.3)
	身長、cm	平均値(標準偏差)	136.31(24.158)
		中央値(範囲)	135.60(98.5-173.6)
	体重、kg	平均値(標準偏差)	37.85(19.958)
		中央値(範囲)	30.34(16.8-88.7)
	ベースライン時の疾患特性		
	PN 診断からコセルゴカプセル投与開始までの期間、年	中央値(範囲)	8.28(0.8-17.0)
	標的 PN 腫瘍容積、mL	平均値(標準偏差)	1,817.21(2,229.470)
		中央値(範囲)	1,205(29.4-8,744.0)
	標的PNの発症部位、例数(%)	骨盤	6(25.0)
		頭部-顔面又は首-特定不能	2(8.3)
		首	2(8.3)
		首/胸部	2(8.3)
		腹部	1(4.2)
		腕	1(4.2)
		胸部	1(4.2)
		眼	1(4.2)
		頭部と首	1(4.2)
		眼窩	1(4.2)
		後腹膜	1(4.2)
		脊椎	1(4.2)
		大腿	1(4.2)
		体幹	1(4.2)
		全身	1(4.2)
		その他	1(4.2)
		Lansky Performance Status	例数
	平均値(標準偏差)		89.5(10.50)
	中央値(範囲)		90(70-100)

	Karnofsky Performance	例数	4
	Status	平均値(標準偏差)	87.5 (5.00)
		中央値(範囲)	90 (80-90)
	PNの治療歴、例数(%) ^a	あり	23 (95.8)
FAS			
a 他のNF1腫瘍への治療歴を含む場合がある。			
◇曝露期間			
データカットオフ 1:総曝露期間の中央値は約 4.4 年(1,606 日[52.7 か月]、範囲:158-2,169 日)、コセルゴカプセルの休薬を考慮した総曝露期間の中央値は約 4.1 年(1,488.5 日[48.8 か月]、範囲:138.5-1,995.0 日)、最長投与期間は約 5.5 年(1,995 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 6.0 年(2,189.5 日[71.8 か月]、範囲:158-2,941 日)、コセルゴカプセルの休薬を考慮した総曝露期間の中央値は約 5.4 年(1,969.75 日[64.6 か月]、範囲:138.5-2,907.5 日)、最長投与期間は約 8 年(2907.5 日)であった(安全性解析対象集団)。			
<試験結果>			
◇MTD及びRP2D(主要評価項目)			
開始用量20mg/m²(BSA)1日2回では3例全例でDLTは発現しなかった。用量を30mg/m²(BSA)1日2回に増量したところ、6例中2例にDLT(CTCAE Grade 3の血中CK増加及びCTCAE Grade 3の駆出率減少)が発現した。最初は20mg/m²(BSA)1日2回がRP2Dとされ、本用量でさらに9例が投与を受け、最初の3例を含む12例中2例でDLT(CTCAE Grade 3の蕁麻疹及びCTCAE Grade 3の女性外陰部蜂巣炎)が発現した。その後、治験実施計画書改訂に従って25mg/m²(BSA)1日2回の用量が追加された。本用量で忍容性が確認され、新たなRP2Dとされた。			
※CTCAE ver.4.0			
◇投与初日及び定常状態におけるコセルゴカプセルの体内動態(主要評価項目)			
20～30mg/m²(BSA)の用量範囲において、t_{max}中央値は1.00～1.08時間であった(20mg/m²群 9例、25mg/m²群 4例、30mg/m²群 5例)。投与30～36時間後までの採血期間における終末相のt_{1/2}は、6.16～9.41時間であった。20及び25mg/m²(BSA)の用量群では、20mg/m²(BSA)のC_{max}に大きな個体間変動(幾何変動係数:47.5%)が認められた以外はAUC及びC_{max}の個体間変動は小さかった(幾何変動係数:13.7～18.8%)。30mg/m²(BSA)群では、曝露量に中程度以上の個体間変動が認められ、AUC及びC_{max}の幾何変動係数は38.7～51.3%であった。経口クリアランス及びみかけの終末相分布容積の平均値は、それぞれ8.86～15.0L/h及び78.0～171Lであった。 定常状態の薬物動態の評価が計画されていたが、試料が採取されず評価ができなかった。			

◇腫瘍容積の変化(主な副次評価項目)

ベースライン時からpre-Cycle6まで評価した21例中20例(95.2%)で標的PN腫瘍容積の減少が認められ、変化率の中央値は-17.05%であった。Pre-Cycle29(初回投与から2年超)では、18例中17例(94.4%)で標的PN腫瘍容積の減少が認められ、変化率の中央値は-25.96%であった。データカットオフ1時点で、12例がpre-Cycle53(初回投与から4年超)に達し、変化率の中央値は-29.45%であった。

24例のうち最良変化率を評価した23例全例でベースライン時からの標的PN腫瘍容積の減少が認められ、そのうち18例(75.0%)の患者でベースライン時から20%以上、4例(16.7%)の患者で40%以上減少した。最良変化率の中央値は-31.72(範囲:-46.5 - -5.7)%であった。



1例において、評価タイミング以外で受診したこと等により、腫瘍の変化を評価できなかった。
(データカットオフ1)

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

◇ORR(主な探索的評価項目)

データカットオフ1時点で、24例中16例にPR(確定)が認められ、ORRは66.7(95%CI: 44.7-84.4)%であった。

表 BOR(NCI POBの評価)

	例数(%)			
	20mg/m ² (BSA) 1日2回 (12例)	25mg/m ² (BSA) 1日2回 (6例)	30mg/m ² (BSA) 1日2回 (6例)	合計 (24例)
PR(確定)	8 (66.7)	5	3	16 (66.7)
PR(未確定)	1 (8.3)	1	0	2 (8.3)
SD	2 (16.7)	0	3	5 (20.8)
評価なし ^a	1 (8.3)	0	0	1 (4.2)

FAS

a 1例において、評価タイミング以外で受診したこと等により、腫瘍の変化を評価できなかった。
(データカットオフ1)

◇DoR (主な探索的評価項目)

データカットオフ1時点でPR (確定) を認めた患者16例について、奏効が確認された時点から18サイクル以上の追跡調査を実施した。DoRの中央値は未達で、16例全例で16サイクル以降も奏効が持続した。52サイクル後も奏効が持続している患者の推定割合は、Kaplan-Meier法で100%であった。

(データカットオフ1)

◇TTR (主な探索的評価項目)

データカットオフ1時点においてPR (確定) を認めた患者16例のうち、13例 (81.3%) で10サイクルまでに標的PN腫瘍容積がベースライン時から20%以上減少した。1回目と2回目のpre-Cycle評価の間隔は5サイクルであったため、TTRの中央値は7.5 (95%CI: 5.0-10.0) サイクルであった。

(データカットオフ1)

◇安全性

安全性解析対象集団の24例全例 (100.0%) 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	24 (100.0)
有害事象	24 (100.0)
下痢	23 (95.8)
悪心	21 (87.5)
嘔吐	21 (87.5)
血中 CK 増加	18 (75.0)
湿疹様皮膚炎	17 (70.8)
咳嗽	17 (70.8)
頭痛	17 (70.8)
リンパ球数減少	16 (66.7)
疲労	16 (66.7)
鼻閉	16 (66.7)
口内炎	15 (62.5)
AST 増加	15 (62.5)
好中球数減少	14 (58.3)
高血糖	14 (58.3)
皮膚乾燥	14 (58.3)
発熱	14 (58.3)
爪囲炎	14 (58.3)
背部痛	14 (58.3)
腹痛	13 (54.2)

	白血球数減少	13 (54.2)
	貧血	13 (54.2)
	上腹部痛	12 (50.0)
	低アルブミン血症	12 (50.0)
	斑状丘疹状皮疹	12 (50.0)
	血中 ALP 増加	11 (45.8)
	ALT 増加	10 (41.7)
	脱毛症	10 (41.7)
	そう痒症	10 (41.7)
MedDRA ver.24.0		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。 コセルゴカプセル初回投与日から最終投与日の 30 日後までに発現した有害事象を集計した。 (データカットオフ 2) 重篤な有害事象が 5 例 (20.8%) で報告され、そのうち 2 例 (8.3%) 3 件が治験薬との関連性ありと判断された。その内訳は、発熱、女性外陰部蜂巣炎、血中 CK 増加 (各 1 例) であった。 治験薬との関連性ありと判断され投与中止に至った有害事象が 3 例 (12.5%) で 5 件報告され、その内訳は、胃食道逆流性疾患、悪心、口内炎、疲労、筋肉痛 (各 1 例) であった。 コセルゴカプセル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。		

(4) 検証的試験⁶⁾

1) 有効性検証試験

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)⁶⁾

目的	NF1患者のPNに対する抗腫瘍効果及び臨床転帰から有効性を検討し、安全性についても検討する。
試験デザイン	海外、多施設共同、単群、非盲検、第 II 相試験
対象	PN関連の病的状態 ^{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0.55m^2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	・視神経膠腫、悪性神経膠腫、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、コセルゴカプセル$25\text{mg}/\text{m}^2$ (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1.9m^2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-Cycle^{*5}、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カプセル投与終了時)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カプセルの投与量を調整した。
評価項目 ^{d)}	◇主要評価項目 ・有効性: NCI POBが³⁾response evaluation in neurofibromatosis and schwannomatosis (以下、REINS) 基準⁷⁾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、PFS、TTR、無増悪期間 (以下、TTP) (PFS及びTTPはtipifarnib試験 [01-C-0222試験] のプラセボ群との比較を含む) 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回以上コセルゴカプセルの投与を受けた患者 (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回以上コセルゴカプセルの投与を受けた患者 ◇主要評価項目 ORR:REiNS 基準に基づく CR 又は 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。BOR 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:コセルゴカプセルの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 Cycle4、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:コセルゴカプセルの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 Cycle5、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)、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、及び25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。pre-Cycle13におけるベースライン時からの変化が主要な解析であった。 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。 COAに対するコセルゴカプセルの影響と標的PN腫瘍容積の減少との関連性を明らかにするため、主要なCOAの変化とベースライン時からpre-Cycle13までの標的PN腫瘍容積の変化率との相関性を、Spearmanの順位相関係数⁸⁾を用いて解析した。NRS-11では、ベースライン時の標的PNのスコアが2以上の患者で解析した。 ◇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(コセルゴカプセルを含む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。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 のデータカットオフ 1 の最大追跡調査期間である 2.8 年間の PFS の中央値及び 95%CI を算出し、傾向スコア解析を行い、Cox 比例ハザード回帰モデル(共変量:年齢、性別、人種、体重、身長、標的 PN 腫瘍容積・位置)及び 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。 ◇tipifarnib試験[01-C-0222試験]のプラセボ群との比較(PFS及びTTPの外部対照) tipifarnib試験(01-C-0222試験)A相のプラセボ群におけるPFSの結果を、SPRINT試験第Ⅱ相-1の外部対照として使用した。なお、本解析ではSPRINT試験第Ⅱ相-1群として進行性のPNを有する患者21例のデータを使用した。 tipifarnib試験(01-C-0222試験)のプラセボ群とSPRINT試験第Ⅱ相-1の比較可能性を高めるため、標的PN病変のみを考慮した補足的解析として、プログラムによって標的PN病変のみを対象にPDを導出し、追加のPFS/TTP解析を実施した。 <tipifarnib 試験 概要(海外データ)> 目的:tipifarnib(本邦未承認)の PN に対する有効性、安全性を評価する。 対象:重大な合併症を発現する可能性のある切除不能な進行性PNを有するNF1と臨床診断された小児及び青年期患者29例 方法:tipifarnib 試験(01-C-0222 試験)への組み入れは 2001 年に開始された。対象を tipifarnib 群又はプラセボ群のいずれかに無作為割付け後、最初の治験薬投与期間(A 相)において PN の PD まで追跡調査を実施した。PN の PD が確認された時点で、もう一方の投与群にクロスオーバーした(B 相)。本解析では SPRINT 試験第Ⅱ相-1 の外部対照として A 相のプラセボ群に関するデータのみ使用した。 tipifarnib 試験(01-C-0222 試験)A 相のプラセボ群のうち 4 例において、非標的 PN の増殖に基づいて PD が認められた。SPRINT 試験第Ⅱ相-1 と条件を揃えるため、本解析ではこの 4 例のデータを非標的病変の PD が認められた日(最終の volumetric MRI 評価日)で打ち切りとした。 ◇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。有効性は 1 回目のデータカットオフ(データカットオフ 1)である 2018 年 6 月 29 日、安全性は 2 回目のデータカットオフ(データカットオフ 2)である 2021 年 3 月 31 日までのデータを示した。
--	---

	◇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)。 <table><tr><th>分類</th><th colspan="2">定義</th></tr><tr><td>完全奏効 (CR)</td><td colspan="2">標的病変の消失</td></tr><tr><td rowspan="3">部分奏効 (PR)</td><td colspan="2">標的PN腫瘍容積がベースライン時から20%以上減少</td></tr><tr><td>未確定</td><td>初回検出</td></tr><tr><td>確定</td><td>初回検出から3か月以降に実施した再評価でもPRが検出されたとき</td></tr><tr><td>安定 (SD)</td><td colspan="2">ベースライン時からの腫瘍容積の変化がPR及びPDの基準に合致しない</td></tr><tr><td>病勢進行 (PD)</td><td colspan="2">・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</td></tr></table>			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PR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PR及びPD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																							
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PR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PR及びPD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																																											
試験結果	<患者背景> <table><tr><td colspan="2"></td><td>50例</td></tr><tr><td colspan="3">人口統計学的特性</td></tr><tr><td rowspan="2">年齢(インフォームドコンセント時)、歳</td><td>平均値(標準偏差)</td><td>10.3(3.92)</td></tr><tr><td>中央値(範囲)</td><td>10.2(3.5-17.4)</td></tr><tr><td rowspan="2">性別、例数(%)</td><td>男性</td><td>30(60.0)</td></tr><tr><td>女性</td><td>20(40.0)</td></tr><tr><td rowspan="4">人種、例数(%)</td><td>白人</td><td>42(84.0)</td></tr><tr><td>黒人、アフリカ系アメリカ人</td><td>4(8.0)</td></tr><tr><td>アジア人</td><td>1(2.0)</td></tr><tr><td>不明/その他</td><td>3(6.0)</td></tr><tr><td rowspan="2">身長、cm</td><td>平均値(標準偏差)</td><td>133.78(21.023)</td></tr><tr><td>中央値(範囲)</td><td>132.78(100.3-171.2)</td></tr><tr><td rowspan="2">体重、kg</td><td>平均値(標準偏差)</td><td>34.94(16.484)</td></tr><tr><td>中央値(範囲)</td><td>29.55(15.7-88.7)</td></tr><tr><td colspan="3">ベースライン時の疾患特性</td></tr><tr><td>PN診断からコセルゴカプセルの投与開始までの期間、</td><td>中央値(範囲)</td><td>6.34(0.7-16.5)</td></tr></table>					50例	人口統計学的特性			年齢(インフォームドコンセント時)、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診断からコセルゴカプセルの投与開始までの期間、	中央値(範囲)	6.34(0.7-16.5)
		50例																																										
人口統計学的特性																																												
年齢(インフォームドコンセント時)、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診断からコセルゴカプセルの投与開始までの期間、	中央値(範囲)	6.34(0.7-16.5)																																										

	年		
	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 (5.6-3,820.0)
	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。

◇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)、コセルゴカプセルの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)。

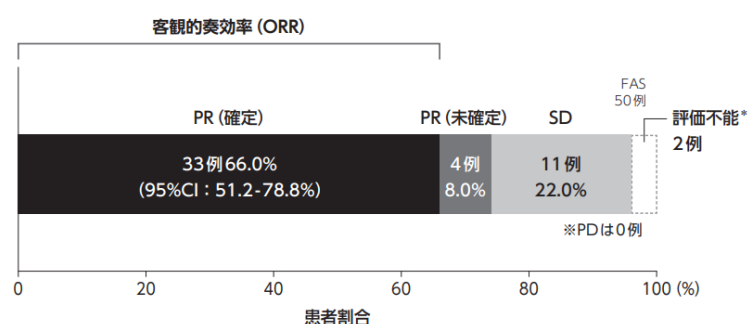
データカットオフ2:総曝露期間の中央値は約4.3年(1,583.0日[51.9か月]、範囲:28-

2,036日)、コセルゴカプセルの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66.0%(95%CI:51.2-78.8%、50例中33例)であった。50例のBORの内訳は、33例(66.0%)がPR(確定)、4例(8.0%)がPR(未確定)、11例(22.0%)がSDであり、BORがPDであった患者は認められなかった。

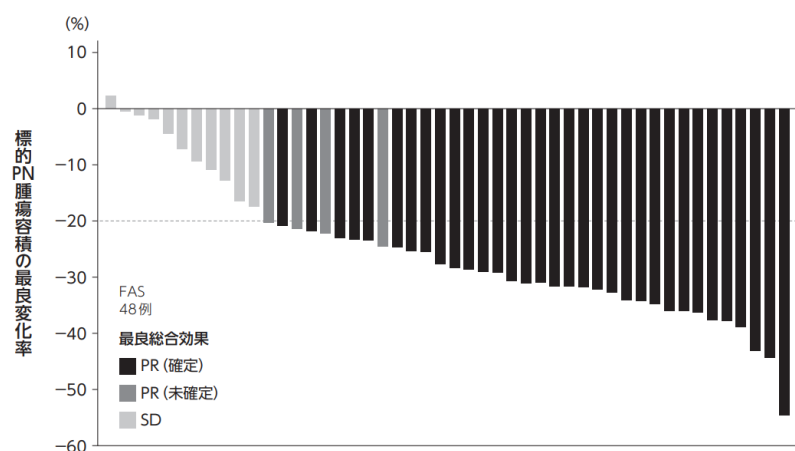


*2例はベースライン後に規定されたvolumetric MRIを実施せず、有効性解析に寄与しなかった。(データカットオフ1)
注: BORは「最良の結果」であり、奏効が認められた期間があればPDがあった場合でもPDはカウントされない。

図 BOR (NCI POBの評価)

◇腫瘍容積の変化(主な副次評価項目)

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%以上減少し、このうち3例(6.3%)では40%以上減少した。最良変化率の中央値は-27.85(範囲: -54.5 - +2.2)%であった。

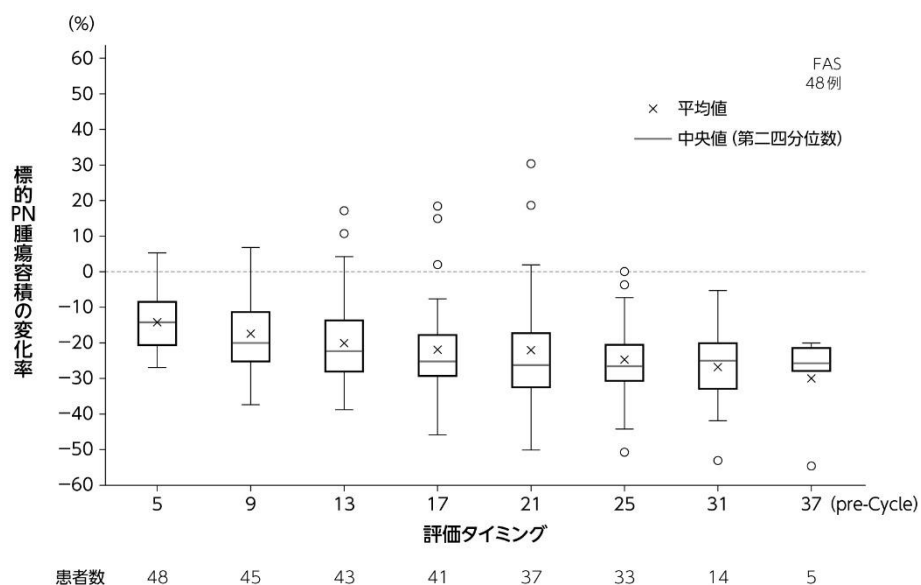


(データカットオフ1)

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

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1)

box: 第一四分位数-第三四分位数

I: 上端は第三四分位数+四分位範囲の1.5倍における最大値、下端は第一四分位数-四分位範囲の1.5倍における最小値

○: 外れ値(直近の四分位数±四分位範囲の1.5倍から外れる数値)

図 標的PN腫瘍容積のベースライン時からの変化率(box plot)

◇PFS(主な副次評価項目)

PDまでの追跡期間の中央値は24サイクル、PFSの中央値は未達であった。

PDはpre-Cycle20に2例、pre-Cycle30に1例認められ、無増悪生存率はCycle24で94.7(95%CI:80.6-98.7)%, Cycle30・36で88.8(95%CI:66.4-96.6)%であった。

(データカットオフ1)

◇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33例中14例(42.4%)では初回投与からpre-Cycle5までに、24例(72.7%)では初回投与からpre-Cycle9までに奏効が認められた。

(データカットオフ1)

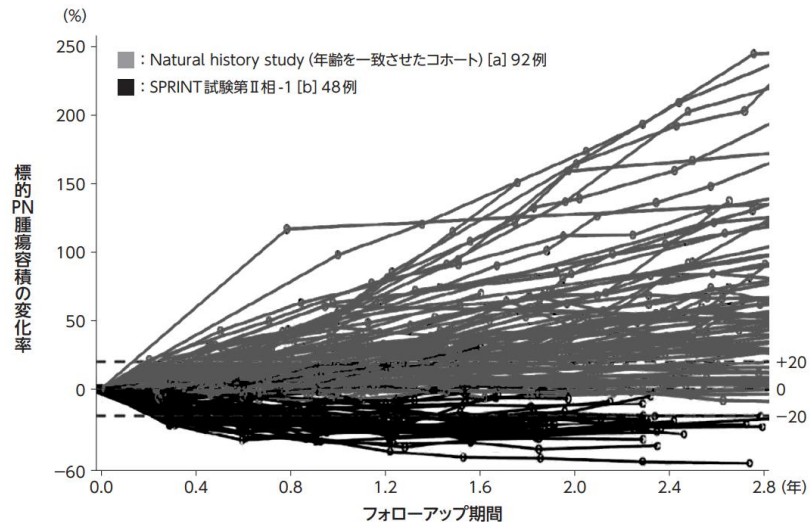
◇PN増殖率及びPFSの外部対照(Natural history study)との比較(補足的な有効性解析)

・PN増殖率

SPRINT試験第Ⅱ相-1のデータカットオフ1時点の最大追跡調査期間と一致させた2.8年間で、Natural history studyの年齢を一致させたコホートにおけるPN腫瘍容積の年間変化率の中央値は+21.3(範囲:-4.1 - +147.9)%, これに対しSPRINT試験第Ⅱ相-1では-10.2(範囲:-27.3 - +19.0)%であった。年間PN変化率の調整済み平均値はNatural history studyでは+21.3(95%CI:15.9-26.8)%, これに対しSPRINT試験第Ⅱ相-

1では-16.9(95%CI: -20.2 - -13.5)%であった。

2.8年間における個々の患者の標的PN腫瘍容積の経時的変化率をspaghetti plot(y軸の範囲: -60 - +250%)で示した。Natural history studyでは、1年以内にPNの20%以上の自然縮小は認められなかった。



両試験とも、少なくとも2回はvolumetric MRIで評価された患者を対象とした([a]3歳から18歳までの間に少なくとも1回、[b]ベースライン時も含む)。

この図では2.8年間で評価が1回である2例を含んでいるが、腫瘍増殖に関する解析には含んでいない。(データカットオフ:[a] 2018年10月15日、[b] 2018年6月29日)

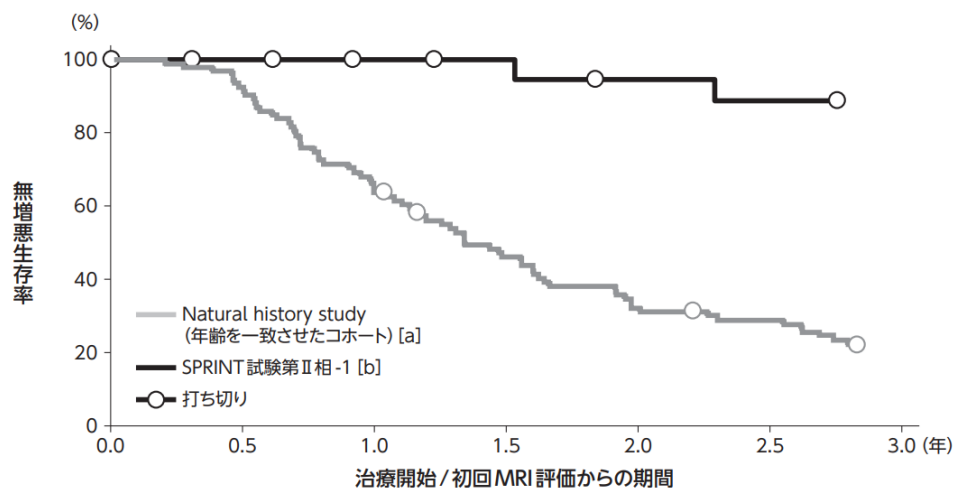
図 SPRINT試験第Ⅱ相-1とNatural history studyの標的PN腫瘍容積の経時的変化率(個々の患者データ)

・ PFS

SPRINT試験第Ⅱ相-1のデータカットオフ1時点の最大追跡調査期間と一致させた2.8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76.1%でPDが認められ、PFS中央値は1.3(95%CI:1.1-1.6)年であり、2年後にPDが認められない確率は30.4(95%CI:21.0-40.3)%であった。

SPRINT試験第Ⅱ相-1では、2年後にPDが認められない確率は94.7(95%CI:80.6-98.7)%であった。

Natural history studyコホートに対するSPRINT試験第Ⅱ相-1群のPFSのハザード比は、1:1の傾向スコアマッチングでは0.08(95%CI:0.02-0.29、 $p < 0.001$ 、名目上のp値)、症例の復元抽出を伴う傾向スコアマッチングでは0.09(95%CI:0.03-0.24、 $p < 0.001$ 、名目上のp値)、IPTW(inverse probability of treatment weighting)法では0.09(95%CI:0.03-0.27、 $p < 0.001$ 、名目上のp値)であった(Cox比例ハザード回帰モデル、共変量:年齢、性別、人種、体重、身長、標的PN腫瘍容積・位置)。



[a] 3歳から18歳までの間に少なくとも1回はvolumetric MRIで評価されている患者を対象とした。
 [b] ベースライン時にvolumetric MRIで評価されている患者を対象とした。PFSのサイクルは年単位に換算した(サイクル数×28/365.25)。
 両試験とも解析時にPDや死亡が確認されなかった患者では、評価可能な最終([a]MEK阻害剤開始前の最後の評価日も含む)のvolumetric MRIで打ち切られた。
 (データカットオフ:[a] 2018年10月15日、[b] 2018年6月29日)

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

◇tipifarnib試験[01-C-0222試験]のプラセボ群との比較

tipifarnib(本邦未承認)試験のプラセボ群(標的PNが認められた場合のみ※1)において、PFS中央値は1.1年と推定された。この群において死亡は認められなかったことから、TTP及びPFSのデータは同一であった。2年後にPDが認められない確率は、tipifarnib試験のプラセボ群で23.5(95%CI:8.8-42.3)%であり、SPRINT試験第Ⅱ相-1において組み入れ時に進行性PNを有する患者サブグループ※2で88.9(95%CI:62.4-97.1)%であった。

※1 tipifarnib試験(01-C-0222試験)A相のプラセボ群のうち4例において、非標的PNの増殖に基づいてPDが認められた。SPRINT試験第Ⅱ相-1と条件を揃えるため、本解析ではこの4例データを非標的病変のPDが認められた日(最終のvolumetric MRI評価日)で打ち切りとした。

※2 本解析ではSPRINT試験第Ⅱ相-1群として進行性のPNを有する患者21例のデータを使用した。

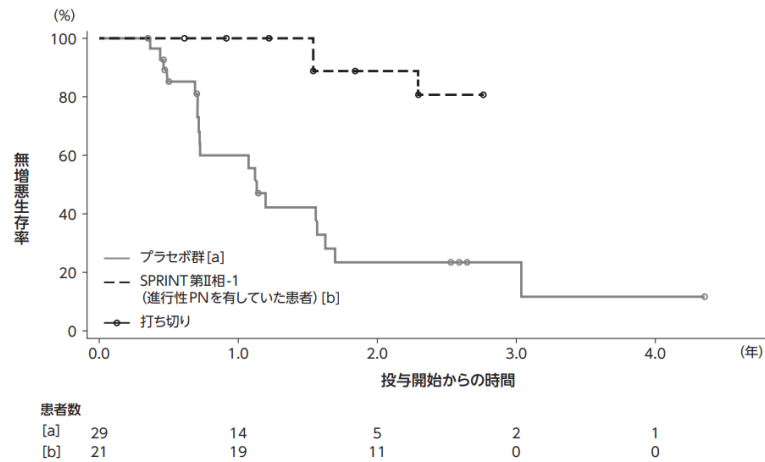
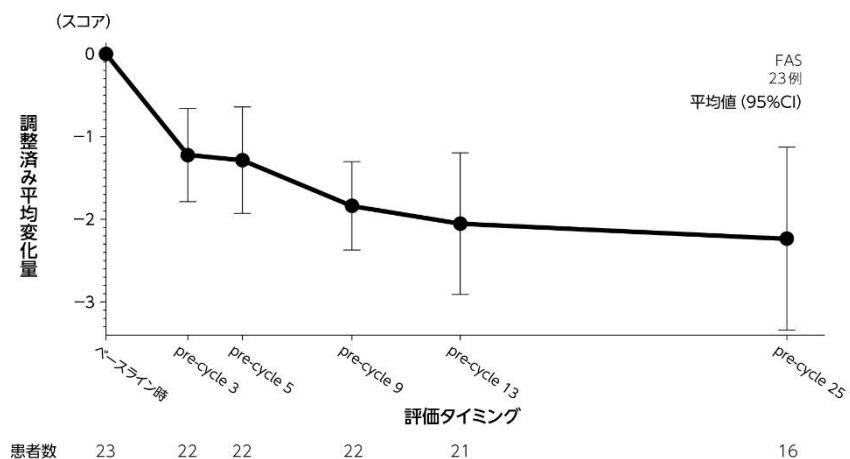


図 SPRINT試験第Ⅱ相-1(進行性PNを有する患者サブグループ)とtipifarnib試験のプラセボ群(標的PNが認められた場合のみ)におけるPFS (Kaplan-Meier曲線)

◇COAに対する影響(主な副次評価項目)

■疼痛への影響(NRS-11による評価)

小児自己報告のpre-Cycle13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 -2.07 (95%CI: $-2.84 - -1.31$, $p < 0.001$ 、名目上の p 値、MMRM)であった。



MMRM

(データカットオフ1)

図 標的PNのNRS-11スコアのベースライン時からの調整済み変化量

ベースライン時及びpre-Cycle13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24例のうち、12例(50.0%)でCMTである2以上の減少が認められ、12例(50.0%)では変化なし(このうち、10例はベースライン時のスコアが0又は1であったため、CMTである2以上の減少は不可能)であり、増加した患者は認められなかった。

標的PN腫瘍容積の変化率と小児自己報告のNRS-11スコアの変化量の相関(ベースライン時からpre-Cycle13まで)^{※1}

弱い相関(相関係数=0.13、 $p<0.001$ 、名目上のp値、Spearmanの順位相関係数 [Cohenの方法⁹⁾に従い評価^{※2)})

※1 ベースライン時の標的PNのNRS-11スコアが2以上の患者を解析対象とした。

※2 相関係数=0~0.3は弱い相関、相関係数=0.3~0.5は中等度の相関、相関係数=0.5~1.0は強い相関に該当。

(pre-Cycle13)

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。

■疼痛への影響(PIIによる評価)

小児自己報告

pre-Cycle13におけるPIIスコアのベースライン時からの調整済み平均変化量は、-0.65 (95%CI: -0.89 - -0.42、 $p<0.001$ 、名目上のp値、MMRM)であった。

ベースライン時及びpre-Cycle13の評価を完了した29例のうち、10例(34.5%)でCMTである0.75以上の減少が認められ、18例(62.1%)では変化なし(このうち、15例はベースライン時のスコアが0.75未満であったため、CMTである0.75以上の減少は不可能)、1例(3.4%)で増加が認められた。

(pre-Cycle13)

親代理報告

pre-Cycle13におけるPIIスコアのベースライン時からの調整済み平均変化量は、-0.82 (95%CI: -1.17 - -0.47、 $p<0.001$ 、名目上のp値、MMRM)であった。

ベースライン時及びpre-Cycle13の評価を完了した42例のうち、14例(33.3%)でCMTである1.78以上の減少が認められ、25例(59.5%)では変化なし(このうち、22例はベースライン時のスコアが1.78未満であったため、CMTである1.78以上の減少は不可能)、3例(7.1%)で増加が認められた。

(pre-Cycle13)

PII

過去7日間、痛みが日常生活にどの程度支障をきたしたかを評価する6項目を7段階のLikertスケール(0=「全く支障がない」~6=「完全に支障がある」、得点が高いほど生活への支障が大きい)で評価。合計得点は記入された項目の平均値で、少なくとも50%の項目が回答された場合(例えば、6項目中4項目)に計算される。

■健康関連QOLへの影響(PedsQLによる評価)

小児自己報告

pre-Cycle13におけるPedsQL総スコアのベースライン時からの調整済み平均変化量は、6.68(95%CI: 1.34-12.02、 $p=0.016$ 、名目上のp値、MMRM)であった。

ベースライン時及びPre-Cycle13の評価を完了した29例のうち、11例(37.9%)でCMTである10.33以上の増加が認められ、12例(41.4%)では変化なし(このうち、2例はベースラ

イン時の総スコアが89.67超であったため、CMTである10.33以上の増加は不可能)、6例(20.7%)で減少が認められた。

(pre-Cycle13)

親代理報告

pre-Cycle13におけるPedsQL総スコアのベースライン時からの調整済み平均変化量は、12.73 (95%CI:8.91-16.55、 $p<0.001$ 、名目上のp値、MMRM)であった。

ベースライン時及びPre-Cycle13の評価を完了した45例のうち、24例(53.3%)でCMTである11.90以上の増加が認められ、20例(44.4%)では変化なし(このうち、2例はベースライン時の総スコアが88.10超であったため、CMTである11.90以上の増加は不可能)、1例(2.2%)で減少が認められた。

(pre-Cycle13)

PedsQL

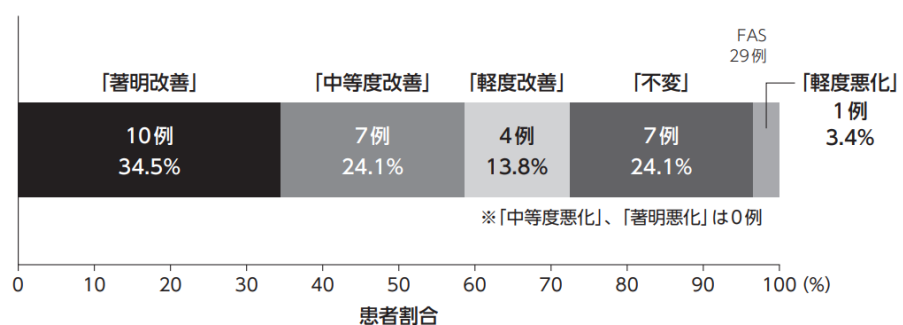
身体的機能、感情の機能、社会的機能、学校機能の質問に、0=「全く問題なし」～4=「ほとんどいつも問題あり」の5段階から回答する。0=100点、1=75点、2=50点、3=25点、4=0点に換算し、その合計の平均点を総スコア(0～100の範囲で、数値が高いほどQOLは良好)として算出する。

■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ついて、下記のような結果が得られた。

小児自己報告

ベースライン時及びpre-Cycle13の評価を完了した29例のうち、10例(34.5%)でベースライン時より「著明改善」、7例(24.1%)で「中等度改善」、4例(13.8%)で「軽度改善」、7例(24.1%)で「不変」、1例(3.4%)で「軽度悪化」が認められた。「中等度悪化」、「著明悪化」の患者は認められなかった。

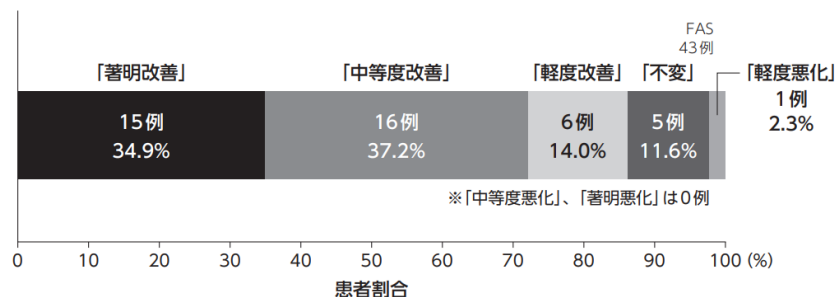


(pre-Cycle13)

図 GIC 小児自己報告:腫瘍関連の病的状態

親代理報告

ベースライン時及びpre-Cycle13の評価を完了した43例のうち、15例(34.9%)でベースライン時より「著明改善」、16例(37.2%)で「中等度改善」、6例(14.0%)で「軽度改善」、5例(11.6%)で「不変」、1例(2.3%)で「軽度悪化」が認められた。「中等度悪化」、「著明悪化」の患者は認められなかった。



(pre-Cycle13)

図 GIC 親代理報告:腫瘍関連の病的状態

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。

◇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)
ご瘡様皮膚炎	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)	
MedDRA ver.24.0			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。 コセルゴカプセル投与以前に発現しCTCAE Gradeが悪化したもの、又は初回投与から最終投与日の30日後までに発現した有害事象を集計した。 (データカットオフ2)			
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。 コセルゴカプセルの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。			

2) 安全性試験

①1 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]）（日本人を含む海外データ）⁴⁾

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、承認時参考資料のため紹介します。

目的	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患者を対象とした本剤の薬物動態、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、単群、非盲検、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）
主な組み入れ基準	・代諾者（親又は保護者）が同意文書に署名した時点で1歳以上7歳未満の男女 ・一方向測定で3cm以上の測定可能なPN病変で、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ものを1つ以上有する患者。PNの切除術を既に受けている患者は、PNが完全に切除されておらず、かつ測定可能であれば、組入れ可とした ・LanskyのPerformance Statusが70以上である患者。ただし、車椅子で生活しているか、人工呼吸器の補助（気管切開又は持続的陽圧呼吸療法を必要とする気道PN等）が必要なために可動域が制限されている患者ではLanskyのPerformance Statusが40以上 ・登録時（同意説明文書署名日）のBSAが0.4m²以上1.09m²以下の患者
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患者 - 悪性腫瘍の既往歴がある患者 - 妊娠中、妊娠の予定がある、又は授乳中の患者 - 網膜色素上皮剥離/中心性漿液性網膜症又は網膜静脈閉塞の現病歴、又は既往歴がある患者 - 眼圧が21mmHgを超える（又は年齢で調整した基準値上限を超える場合）又はコントロール不良の緑内障（眼圧を問わず）の患者 - 狭心症又は急性冠動脈症候群の既往歴がある患者 - New York Heart Association（ニューヨーク心臓協会）の心機能分類でClass II～IVの症候性心不全患者 - 心筋症の既往歴又は合併歴がある患者 - 重症の心臓弁膜症がある患者 - 心房細動の既往歴又は合併歴がある患者 - PNを伴うNF1の前治療に起因するGrade2以上の毒性が持続している患者（脱毛症や毛髪の変化は除く） - 本剤の初回投与前4週間以内に大手術（血管アクセスのための外科的留置を除く）を受けた患者、または投与期間中に大手術を予定している患者

	・MEK阻害剤(コセルゴを含む)による治療歴があり、病勢進行が認められた患者、又は毒性のために投与を中止した患者及び/又は用量減量を必要とした患者		
試験方法	・1サイクル28日間とし、BSAに基づく用量を1日2回、約12時間毎に連日、経口投与した。		
	BSA (m ²)	顆粒用量 (約 12 時間間隔で 1 日 2 回)	用量(mg/m ²)
	0.40-0.49	10mg	20.4～25.0
	0.50-0.59	12.5mg	21.2～25.0
	0.60-0.69	15mg	21.7～25.0
	0.70-0.89	20mg	22.5～28.9
	0.90-1.09	25mg	22.9～27.8
	1.10-1.29	30mg	23.3～27.3
	・Cycle1のDay1は、単回投与後の薬物動態評価のため、本剤を1回のみ投与した。		
・カプセル型容器から出した顆粒は、柔らかい食物等の投与媒体と混合して服用した。			
・患者は本剤の投与を少なくとも25サイクル継続した。			
評価項目	◇主要評価項目		
	・本剤単回投与後のAUC ₀₋₁₂		
	・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(以下を含むがこれらに限定されない):		
	-反復投与後のセルメチニブのAUC ₀₋₁₂		
	-単回及び反復投与後のセルメチニブの最高血漿中濃度(C _{max})、投与6時間後までの血漿中濃度一時間曲線下面積(AUC ₀₋₆)、測定可能最終時点までの血漿中濃度一時間曲線下面積(AUC _{last})、見かけの全身クリアランス(CL/F)、最高血漿中濃度到達時間(t _{max})、最高定量可能時間(t _{last})		
	-単回及び反復投与後のN-脱メチル体のC _{max} 、AUC ₀₋₆ 、AUC ₀₋₁₂ 、AUC _{last} 、t _{max} 、t _{last}		
	-単回投与後の投与24時間後までの血漿中濃度一時間曲線下面積(AUC ₀₋₂₄)、非静脈内投与後の見かけの分布容積(V _z /F:セルメチニブのみ)、終末相の消失半減期(t _{1/2λz})		
-反復投与後のC _{max} の蓄積係数(RacC _{max})、AUC ₀₋₁₂ の蓄積係数(RacAUC ₀₋₁₂)、定常状態での見かけの分布容積(V _{ss} /F:セルメチニブのみ)			
・本剤単回投与後のAUC ₀₋₂₄ 、並びに単回及び反復投与後のAUC ₀₋₆ 、AUC ₀₋₁₂ 、C _{max} の未変化体に対する代謝物の比			

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:本剤を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:本剤の投与を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 AUC_{0-12} 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 AUC_{0-12} 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、AUC_{0-12} の幾何平均値及び95%CIを各年齢群及び全体に対して求めた。この95%CIがSPRINT試験のカプセルで得られた AUC_{0-12} の幾何平均値の60～140%の範囲内にある場合、全年齢群で本剤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、AUC_{0-12} (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:安全性解析は安全性解析対象集団を対象に実施した。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。カテゴリー変数は度数分布表(度数及び割合)を用いて要約した。有害事象は、ICH 国際医薬用語集(MedDRA) 器官別大分類(SOC)及び基本語(PT)別、本剤との関連性別、重症度別に示した。また、重篤な有害事象及び本剤の投与中止に至った有害事象は一覧表に示した。 ◇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、本剤の嗜好性を評価した。Cycle1及びCycle7の第1週に、親/介護者に1日2回(各投与後)質問票に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 SPRINKLE 試験では、すべての患者が本剤の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、並びに嗜好性を評価した(データカットオフ1)。また、2024年10月4日時点で追加のデータカットオフを実施して有効性を評価した。
------	---

試験結果

＜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)
	黒人又はアフリ 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(0.107 3)	0.558(0.060 3)	0.658(0.136 9)	0.605(0.123 4)	0.652(0.134 9)
	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)
ベースライン時の疾患特性						
標的 PN の位 置、 例数 (%)	頭部	2 (13.3)	4 (23.5)	6 (18.8)	1 (25.0)	7 (19.4)
	頭頸部	5 (33.3)	5 (29.4)	10 (31.3)	0	10 (27.8)
	手足	1 (6.7)	2 (11.8)	3 (9.4)	0	3 (8.3)
	頸部/体幹	1 (6.7)	1 (5.9)	2 (6.3)	1 (25.0)	3 (8.3)
	体幹	3 (20.0)	3 (17.6)	6 (18.8)	0	6 (16.7)
	体幹/四肢	3 (20.0)	1 (5.9)	4 (12.5)	2 (50.0)	6 (16.7)
	その他	0	1 (5.9)	1 (3.1)	0	1 (2.8)
標的 PN の症 状、 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)
標的 PN の病 的 分 類、 例数 (%)	気道	3 (20.0)	6 (35.3)	9 (28.1)	0	9 (25.0)
	腸/膀胱	0	1 (5.9)	1 (3.1)	0	1 (2.8)
	変形	12 (80.0)	10 (58.8)	22 (68.8)	4 (100)	26 (72.2)
	運動機能	4 (26.7)	3 (17.6)	7 (21.9)	1 (25.0)	8 (22.2)
	疼痛	6 (40.0)	8 (47.1)	14 (43.8)	2 (50.0)	16 (44.4)
	視覚	2 (13.3)	1 (5.9)	3 (9.4)	1 (25.0)	4 (11.1)
	その他	1 (6.7)	2 (11.8)	3 (9.4)	0	3 (8.3)
PN に対する治療歴						
治療 歴あり、 例数 (%)		5 (33.3)	8 (47.1)	13 (40.6)	1 (25.0)	14 (38.9)

安全性解析対象集団

◇曝露期間

データカットオフ1時点で、本剤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、本剤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。

<試験結果>

◇コセルゴ顆粒単回投与後の AUC₀₋₁₂（主要評価項目）

コセルゴ顆粒を単回投与した際のセルメチニブのAUC₀₋₁₂の幾何平均値（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 本剤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

◇安全性の結果(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(試験全体での発現割合が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。

MedDRA/J ver.26.1、安全性解析対象集団

安全性解析対象集団全体(36例)では重篤な有害事象は2例(5.6%)に発現し、Grade1の発熱が1例に、Grade3の胃腸炎及び上気道感染が1例に認められたが、いずれも本剤と関連なしと判断された。本剤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)では重篤な有害事象は認められなかった。Grade3以上の有害事象、重篤な有害事象、死亡に至った有害事象、本剤の投与中止に至った有害事象、本剤の休薬又は減量に至った有害事象はいずれも認められなかった。

◇嗜好性の結果(副次評価項目)

親が代理報告した嗜好性評価の結果は、以下のとおりであった。

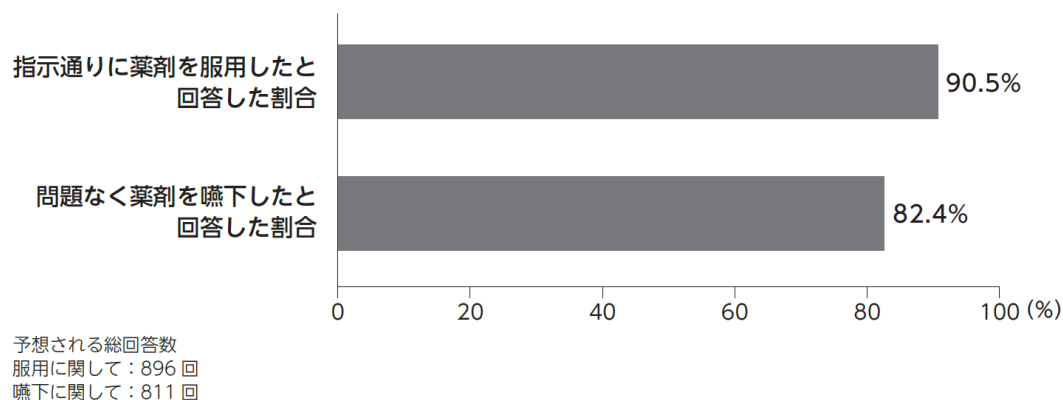


図 親が代理報告した嗜好性の結果

また、Cycle1、Cycle7における、嚥下抵抗及び薬物の吐き出しに関する回答結果は以下のとおりであった。

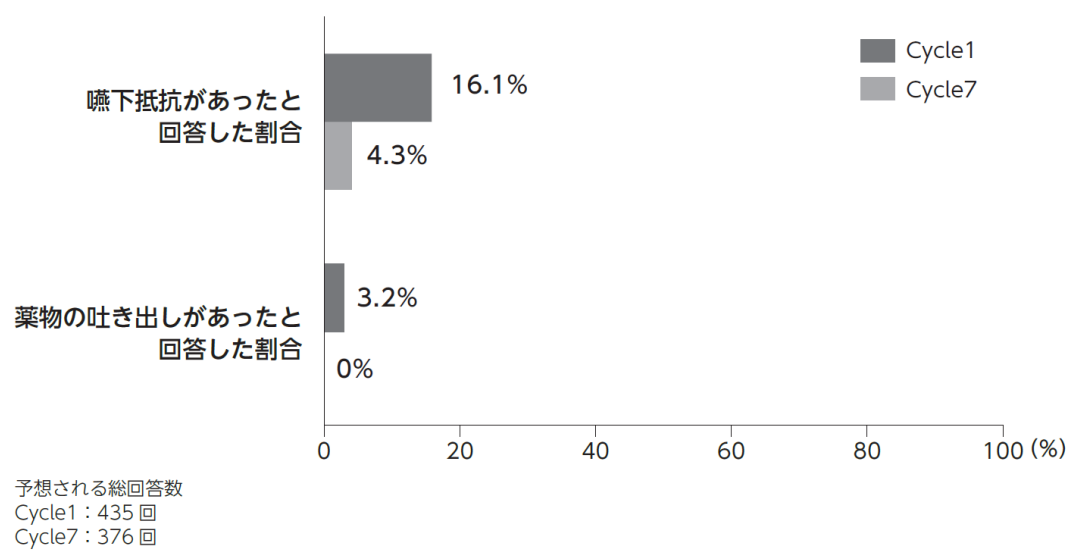


図 嚥下に対する抵抗、及び嚥下障害に関する推移

②3 歳以上 18 歳以下を対象にした国内第 I 相試験 (D1346C00013 試験) ¹⁰⁾

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カプセルの安全性、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、単群、非盲検、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、コセルゴカプセル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、又は治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 (治験担当医師による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
解析計画	◇解析対象集団 ・安全性解析対象集団: コセルゴカプセルの投与を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。 ◇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と定義した。 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)。 dPNに対する抗腫瘍効果の分類。 <table><tr><th>分類</th><th colspan="2">定義</th></tr><tr><td>完全奏効 (CR)</td><td colspan="2">標的病変の消失</td></tr><tr><td rowspan="2">部分奏効 (PR)</td><td>未確定</td><td>初回検出</td></tr><tr><td>確定</td><td>初回検出から3か月以降に実施した再評価でもPRが検出されたとき</td></tr><tr><td>安定 (SD)</td><td colspan="2">ベースライン時からの腫瘍容積の変化がPR及びPDの基準に合致しない</td></tr><tr><td>病勢進行 (PD)</td><td colspan="2">・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)</td></tr></table>	分類	定義		完全奏効 (CR)	標的病変の消失		部分奏効 (PR)	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PR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PR及びPD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)																														
分類	定義																																														
完全奏効 (CR)	標的病変の消失																																														
部分奏効 (PR)	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PR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PR及びPD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)																																														
試験結果	<患者背景> <table><tr><td colspan="2"></td><td>12 例</td></tr><tr><td colspan="3">人口統計学的特性</td></tr><tr><td rowspan="2">年齢、歳</td><td>平均値(標準偏差)</td><td>12.62 (3.146)</td></tr><tr><td>中央値(範囲)</td><td>13.25 (7.5-18.2)</td></tr><tr><td rowspan="2">性別、例数(%)</td><td>男性</td><td>3 (25.0)</td></tr><tr><td>女性</td><td>9 (75.0)</td></tr><tr><td rowspan="2">身長、cm</td><td>平均値(標準偏差)</td><td>139.81 (13.185)</td></tr><tr><td>中央値(範囲)</td><td>142.40 (117.4-156.8)</td></tr><tr><td rowspan="2">体重、kg</td><td>平均値(標準偏差)</td><td>35.00 (11.774)</td></tr><tr><td>中央値(範囲)</td><td>34.00 (20.7-58.9)</td></tr><tr><td rowspan="2">BSA、m²</td><td>平均値(標準偏差)</td><td>1.159 (0.2412)</td></tr><tr><td>中央値(範囲)</td><td>1.170 (0.82-1.59)</td></tr><tr><td colspan="3">ベースライン時の疾患特性</td></tr><tr><td rowspan="2">NF1 の診断からコセルゴカプセル投与までの期間、年</td><td>平均値(標準偏差)</td><td>10.37 (4.052)</td></tr><tr><td>中央値(範囲)</td><td>9.28 (4.2-17.9)</td></tr><tr><td rowspan="3">NF1 診断基準 ^a、例数(%)</td><td>6 個以上のカフェ・オ・レ斑</td><td>12 (100.0)</td></tr><tr><td>腋窩/鼠径部の雀卵斑様色素斑</td><td>9 (75.0)</td></tr><tr><td>視神経膠腫</td><td>1 (8.3)</td></tr></table>			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カプセル投与までの期間、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/鼠径部の雀卵斑様色素斑	9 (75.0)	視神経膠腫	1 (8.3)
		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カプセル投与までの期間、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/鼠径部の雀卵斑様色素斑	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	
	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。

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、コセルゴカプセルの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、コセルゴカプセルの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)。

<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)
下痢	5(41.7)
爪囲炎	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)

MedDRA ver.24.1

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。

コセルゴカプセル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。

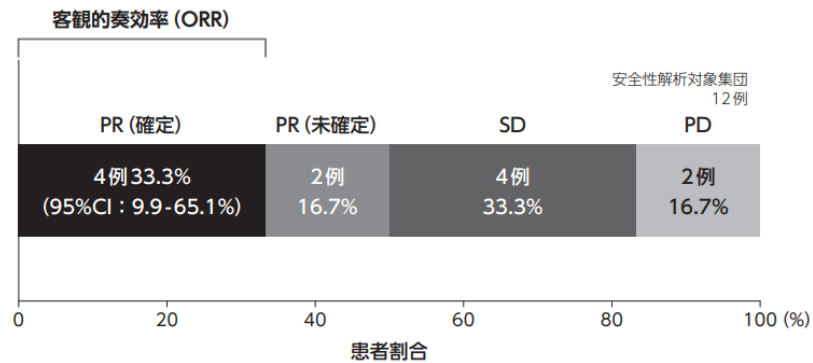
(Cycle13 Day1)

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)

Cycle13 Day1時点でORRは33.3% (95%CI:9.9-65.1%、12例中4例)であった。12例のBORの内訳は、4例(33.3%)がPR(確定)、2例(16.7%)がPR(未確定)、4例(33.3%)がSD、2例(16.7%)がPDであった。

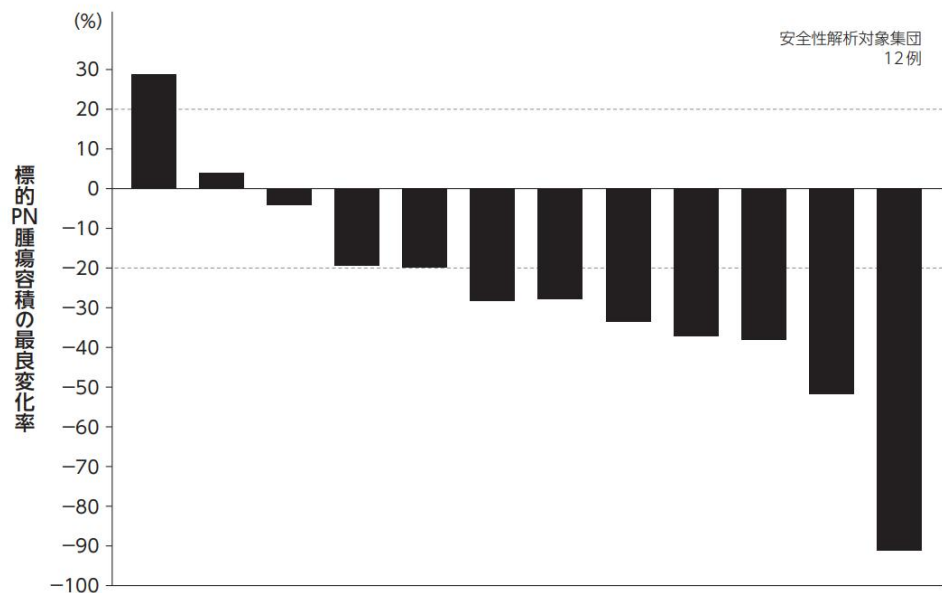


(Cycle13 Day1)

図 BOR (独立中央判定の評価)

◇腫瘍容積の変化 (副次評価項目)

Cycle13 Day1までのデータにおける、最良変化率の中央値は-28.1 (範囲: -91.2 - +28.3)%であった。



最良変化率とは、標的PN腫瘍容積のベースライン時からの最大減少率又は最小増加率とした。

最初のPDや死亡、又は評価可能な最後のMRIまでのすべての評価を対象とした(計画外の評価含む)。

(Cycle13 Day1)

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

◇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。

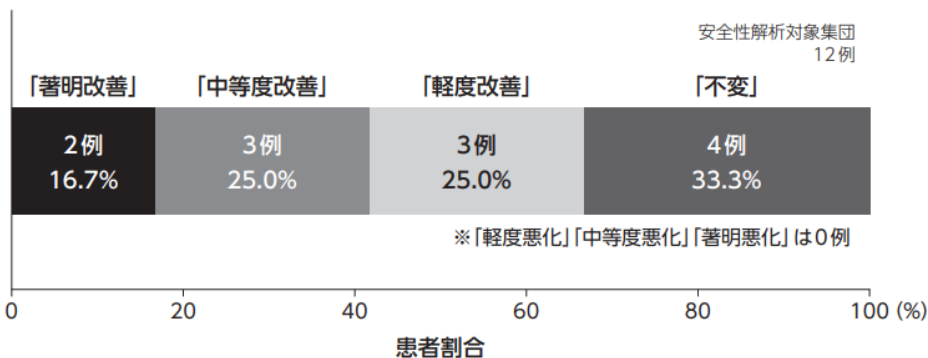
(Cycle13 Day1)

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段階から回答する。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)

Cycle13 Day1時点における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)

図 GIC 治験担当医師の評価:腫瘍関連の病的状態

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。

(5) 患者・病態別試験

1) 腎機能障害（外国人データ）¹¹⁾

腎機能が正常な成人被験者11例及び末期腎不全の成人被験者12例にセルメチニブカプセル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¹²⁾。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
		正常	11	2,617	(58.20-88.79)%
	AUC _u (ng・h/mL)	末期腎不全	12	10.25	97.13
		正常	11	10.55	(83.36-113.17)%
	C_{max} (ng/mL)	末期腎不全	12	724.6	83.92
		正常	11	863.4	(62.12-113.37)%
N-脱メチル体	AUC (ng・h/mL)	末期腎不全	12	3,945	113.23
		正常	11	3,484	(86.66-147.95)%
	C_{max} (ng/mL)	末期腎不全	11	171.0	91.95
		正常	11	185.9	(67.73-124.83)%
	C_{max} (ng/mL)	末期腎不全	12	45.15	84.48
		正常	11	53.45	(61.60-115.86)%

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) 肝機能障害（外国人データ）¹³⁾

肝機能が正常な成人被験者(8例)及び軽度の肝機能障害を有する成人被験者(Child-Pugh 分類 A、8例)にセルメチニブカプセル50mg、中等度の肝機能障害を有する成人被験者(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¹²⁾。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

(6) 治療的使用

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

該当資料なし

- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

① 通常の医薬品安全性監視活動

通常の医薬品安全監視活動の概要:副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討(及び実行)

② 追加の医薬品安全性監視活動

該当なし

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

MEK1/2

2. 薬理作用

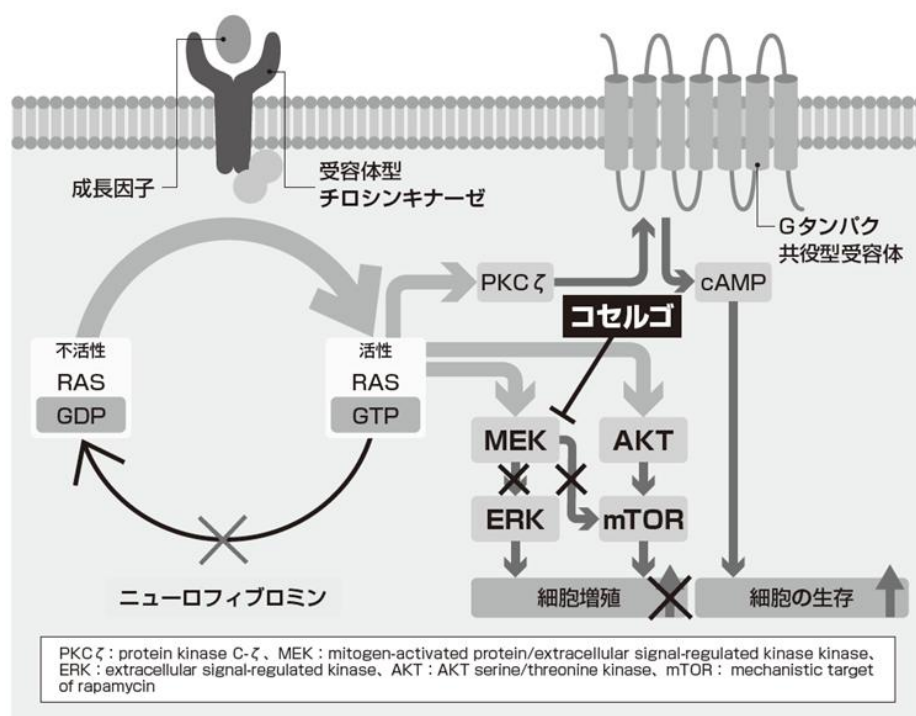
(1) 作用部位・作用機序¹⁴⁻¹⁷⁾

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ント (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¹⁴⁾、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¹⁵⁾。

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、本剤は NF1 における神経線維腫を縮小させる¹⁶⁾。



17) 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)

図 RAS の活性化と細胞増殖及び本剤の作用点 (模式図)

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) セルメチニブの薬理試験 (抜粋) ¹⁸⁾

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10μmol/Lでのシングルデータポイントを測定	<i>in vitro</i>	Report 1 (P.58～60)
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 (P.58～60)
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 (P.58～60)
セルメチニブによるMEK1/2酵素阻害	組み換えMEK1/2酵素に対する放射測定酵素アッセイ	<i>in vitro</i>	Report 4 (P.58～60)
神経線維腫 <i>Nf1^{flax/flax};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 (P.60～62)
神経線維腫 <i>Nf1^{flax/flax};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 (P.62～64)
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 (P.59)

*Probe Assay-Chemiluminescence Enhanced

2) MEK1/2 の選択的阻害 (*in vitro*) ¹⁹⁾

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、P.58参照)。

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、P58参照)。

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(0.12~15μmol/L)の影響を検討するATP競合試験(Report 7、P.58 参照、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。

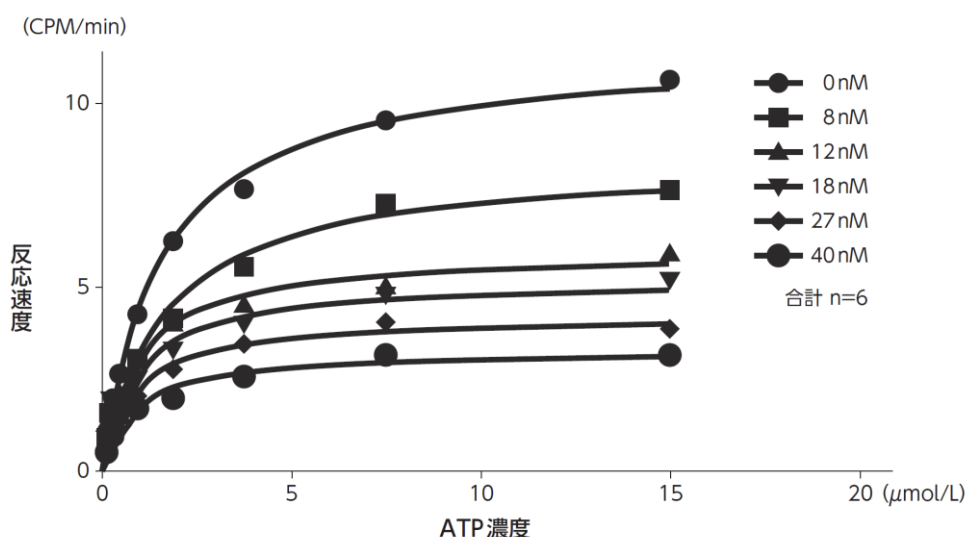


図 セルメチニブ濃度別でのATP濃度とリン酸化速度との関係

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、P.58参照)。

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、Report3参照。

b 放射測定酵素アッセイ、n=4、Report4参照。

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¹⁷⁾。セルメチニブは、MEK以外のキナーゼ (p38 α 、MKK6、EGFR等) に対して阻害作用を示さなかった²⁰⁾ (Report 1、3、4、7、P.58参照)。

3) 培養細胞における MEK1/2 活性の選択的阻害 (*in vitro*)²¹⁾

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、P.58参照)。

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、10 μ mol/L以上の濃度でも阻害作用を示さなかった¹⁹⁾。

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 (μ mol/L) ^a	細胞株	腫瘍型	IC ₅₀ 値 (μ mol/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。

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)²²⁾

◇神経線維腫 *Nf1*^{flx/flx};*DhhCre* マウスモデル (Report 5、P.58 参照)

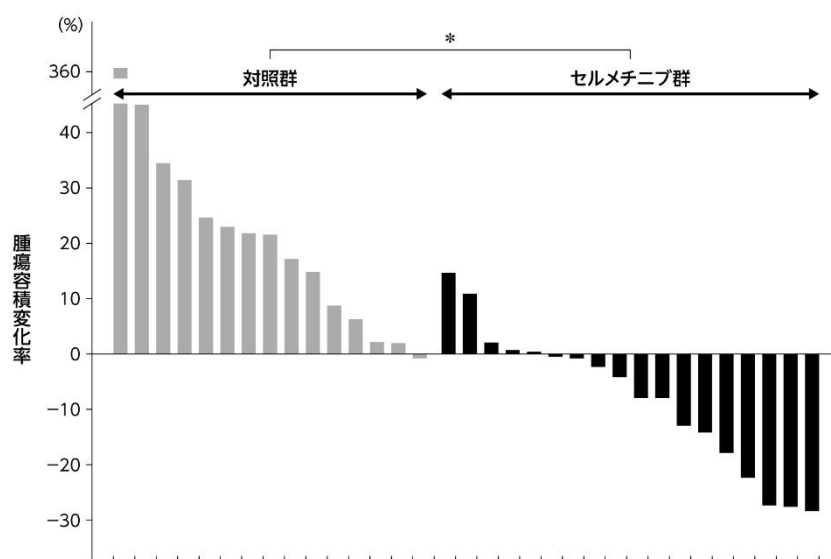
Nf1^{flx/flx} (以下、*Nf1*^{fl/fl});*DhhCre*マウスモデル²⁰⁾は、*Desert Hedgehog* (*Dhh*) 遺伝子の制御配列下でDNA組換え酵素Creを発現させて、胎生12.5日のシュワン前駆細胞で特異的に*Nf1*^{fl/fl}対立遺伝子の組換えを可能にした*DhhCre*マウスを利用したものである。このモデルでは、いずれのマウスも、ヒト神経線維腫と組織学的同一性を示す多発性神経線維腫を発症する。

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(2/15vs1/87、 $p=0.0559$ 、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(13/15vs14/88、 $p<0.0001$ 、Fisherの直接確率検定)(図、表)。



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

図 神経線維腫の腫瘍容積変化率

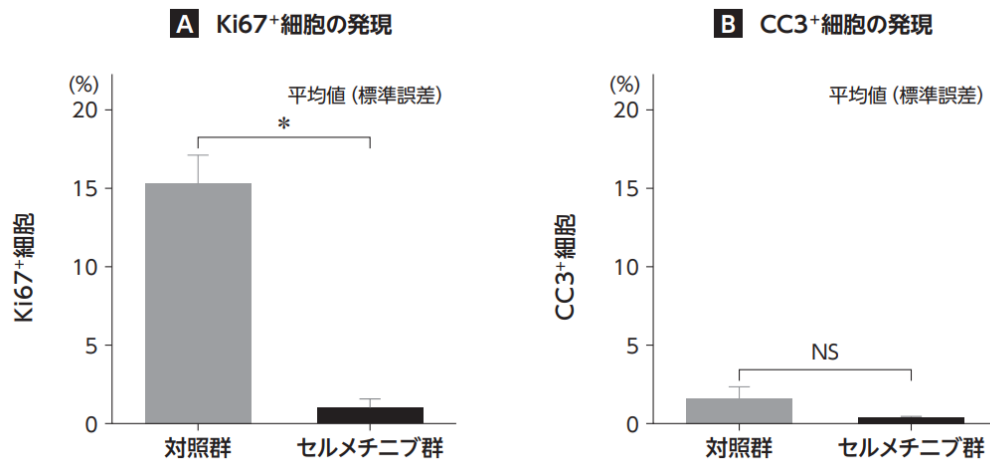
表 ベースライン時及び投与前と比較した腫瘍容積変化

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)。



*: $p=0.001003$, Student's t 検定

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)

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)。

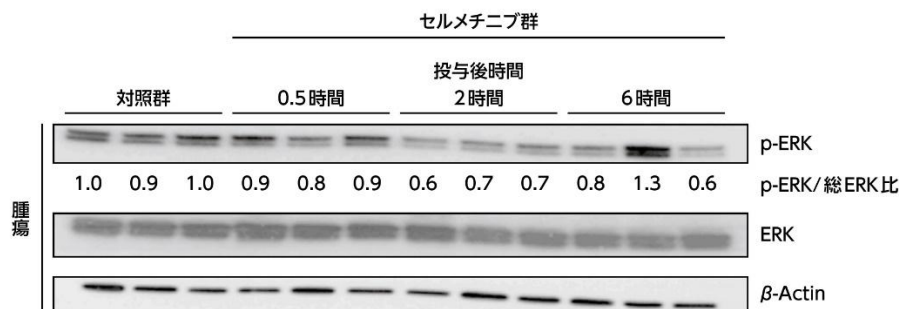


図 神経線維腫組織内におけるERKリン酸化阻害作用(ウェスタンブロット法)

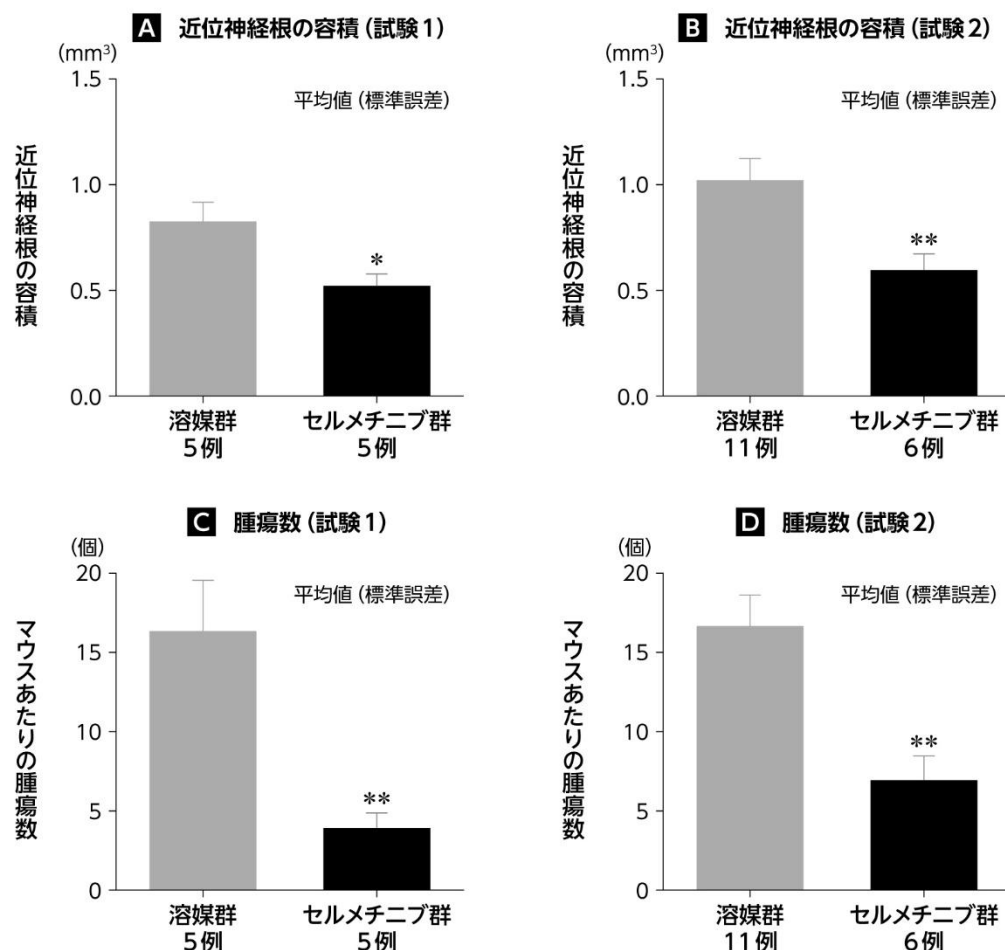
◇神経線維腫 *Nf1^{fl/fl};Postn-Cre* マウスモデル (Report 6, P.58 参照)

Nf1^{fl/fl} (以下、*Nf1^{fl/fl}*);*Postn-Cre*マウスモデル²³⁾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のフランキンゲン領域に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²⁴⁾。

③ 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。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)。

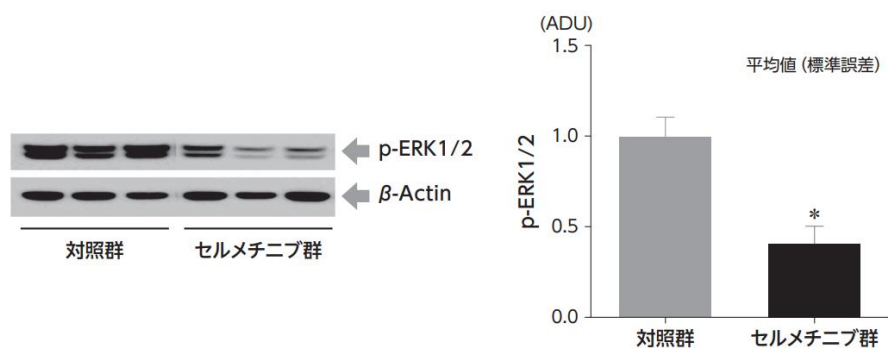


*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, それぞれ対応のない両側 Student's t 検定

図 近位神経根の容積及び腫瘍数の変化

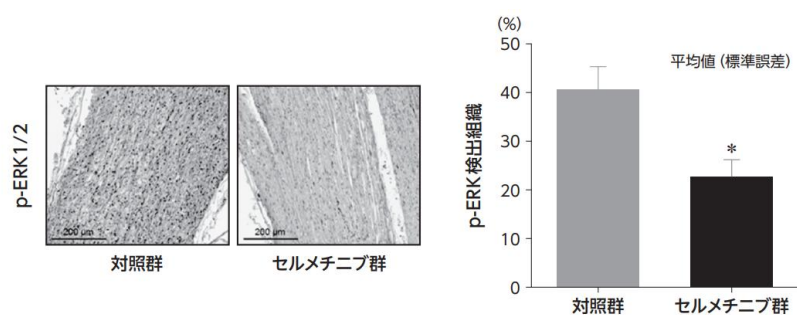
④ 薬力学試験

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)。



*: $p=0.0142$, 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)



*: $p=0.003$, 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)

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度²⁵⁾

1) 外国人小児 NF1 患者（外国人データ）

・単回投与

症候性かつ手術不能の PN を有する 1 歳以上 7 歳未満の外国人小児 NF1 患者 32 例に本剤 25mg/m² (BSA) を単回投与したときのセルメチニブの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

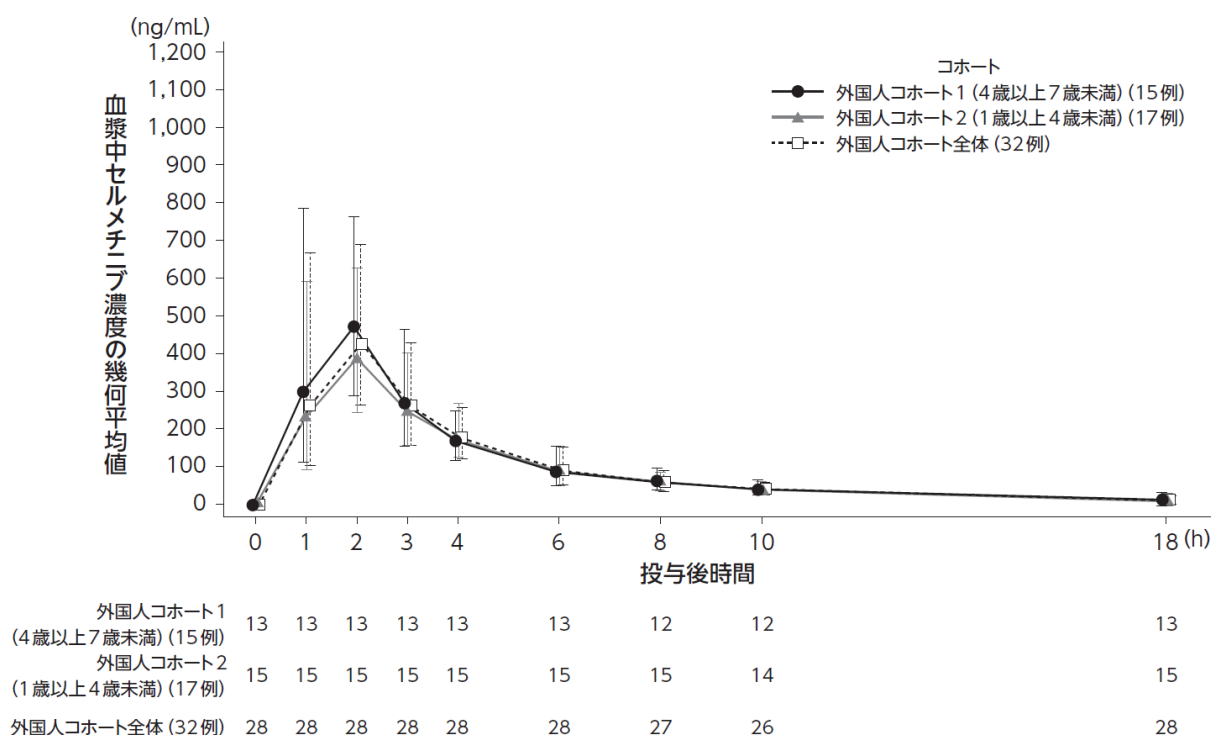


図 外国人小児 NF1 患者に本剤を単回投与した時のセルメチニブの血漿中濃度－時間推移

表 外国人小児 NF1 患者に本剤を単回投与した時のセルメチニブの薬物動態パラメータ

パラメータ	統計値	外国人コホート		
		コホート 1 (4 歳以上 7 歳 未満)	コホート 2 (1 歳以上 4 歳 未満)	全体
C _{max}	幾何平均値 (gCV%)	551.1 (44.21%)	464.7 (54.05%)	503.0 (49.58%)

(ng/mL)	最小値－最大値[例]	247-1,300[13]	225-1,130[15]	225-1,300[28]
$t_{\max}$	中央値	1.83	2.00	1.97
(h)	最小値－最大値[例]	0.83-2.98[13]	1.00-3.88[15]	0.83-3.88[28]
AUC_{0-6}	幾何平均値 (gCV%)	1,516 (30.42%)	1,352 (37.13%)	1,426 (34.05%)
(h•ng/mL)	最小値－最大値[例]	841-3,000[13]	808-2,630[15]	808-3,000[28]
AUC_{0-12}	幾何平均値 (gCV%)	1,902 (24.19%)	1,699 (31.02%)	1,790 (28.15%)
(h•ng/mL)	最小値－最大値[例]	1,480-3,520[13]	1,040-2,970[15]	1,040-3,520[28]
AUC_{0-24}	幾何平均値 (gCV%)	2,222 (24.72%)	1,942 (29.73%)	2,067 (27.91%)
(h•ng/mL)	最小値－最大値[例]	1,680-4,150[13]	1,160-3,220[15]	1,160-4,150[28]
AUC_{last}	幾何平均値 (gCV%)	2,208 (24.81%)	1,932 (29.59%)	2,055 (27.85%)
(h•ng/mL)	最小値－最大値[例]	1,670-4,150[13]	1,160-3,190[15]	1,160-4,150[28]
$t_{1/2\lambda z}$	幾何平均値 (gCV%)	7.551 (41.21%)	7.230 (58.00%)	7.371 (49.98%)
(h)	最小値－最大値[例]	4.28-15.0[12]	4.33-37.6[15]	4.28-37.6[27]

症候性かつ手術不能の PN を有する 1 歳以上 7 歳未満の外国人小児 NF1 患者 32 例に本剤 25mg/m² (BSA) を単回投与したときのセルメチニブの活性代謝物である N-脱メチル体の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

表 外国人小児 NF1 患者に本剤を単回投与した時の N-脱メチル体の薬物動態パラメータ

パラメータ	統計値	外国人コホート		
		コホート 1 (4 歳以上 7 歳未満)	コホート 2 (1 歳以上 4 歳未満)	全体
C _{max} (ng/mL)	幾何平均値(gCV%)	40.53 (45.76%)	32.73 (52.62%)	36.14 (49.99%)
	最小値－最大値[例]	16.7-109[13]	14.8-92.9[15]	14.8-109[28]
t _{max} (h)	中央値	1.83	2.02	2.00
	最小値－最大値[例]	0.83-2.98[13]	1.00-5.87[15]	0.83-5.87[28]
AUC ₀₋₁₂ (h・ng/mL)	幾何平均値(gSD%)	156.1 (25.76%)	134.0 (34.21%)	144.6 (30.69%)
	最小値－最大値[例]	116-318[13]	71.2-202[13]	71.2-318[26]
t _{1/2λz} (h)	幾何平均値(gCV%)	5.198 (79.02%)	3.912 (94.73%)	4.509 (86.77%)
	最小値－最大値[例]	2.07-15.6[13]	1.54-35.7[13]	1.54-35.7[26]
MPAUC ₀₋₁₂	幾何平均値(gCV%)	0.08204 (17.91%)	0.07722 (17.19%)	0.07960 (17.48%)
	最小値－最大値[例]	0.0627-0.125[13]	0.0588-0.101[13]	0.0588-0.125[26]
MPC _{max}	幾何平均値(gCV%)	0.07353 (20.68%)	0.07044 (17.43%)	0.07186 (18.76%)
	最小値－最大値[例]	0.0516-0.120[13]	0.0534- 0.0942[15]	0.0516-0.120[28]

・反復投与

症候性かつ手術不能のPNを有する1歳以上7歳未満の外国人小児NF1患者32例に本剤25mg/m²(BSA)を1日2回反復投与したときのセルメチニブの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

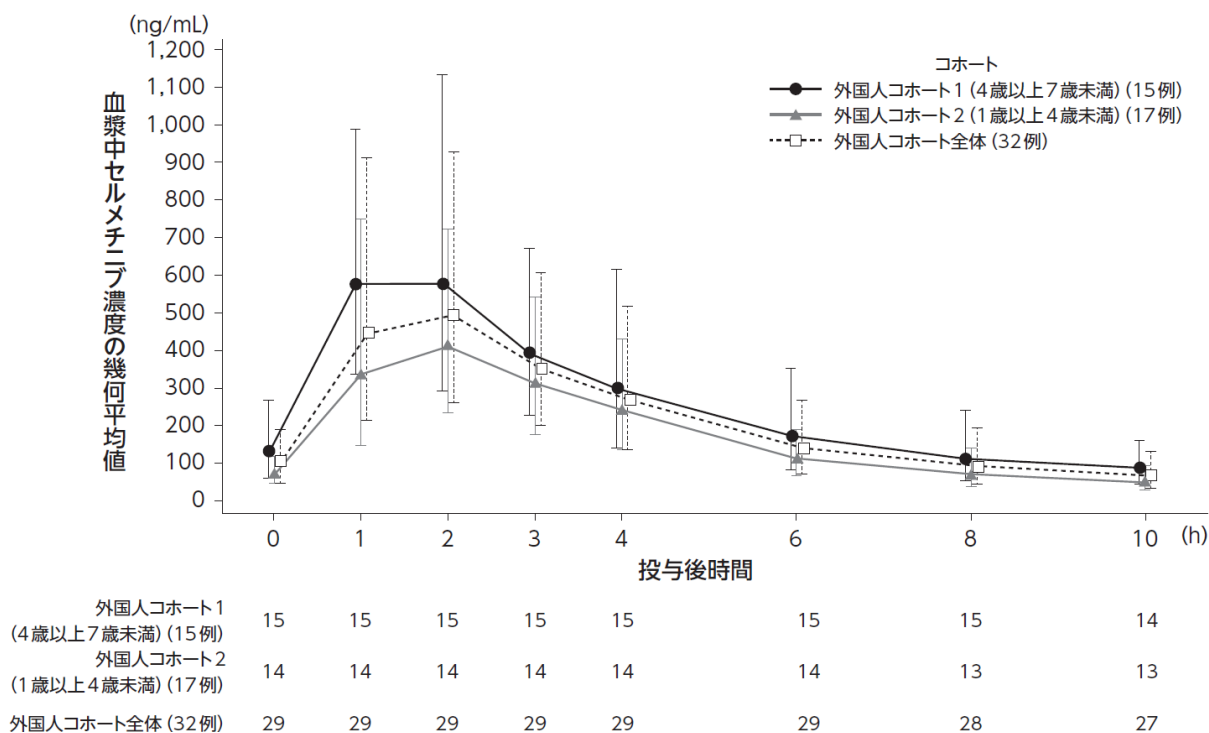


図 外国人小児NF1患者に本剤を反復投与した時のセルメチニブの血漿中濃度－時間推移

表 外国人小児NF1患者に本剤を反復投与した時のセルメチニブの薬物動態パラメータ

パラメータ	統計値	外国人コホート		
		外国人コホート1 (4歳以上7歳未満)	外国人コホート2 (1歳以上4歳未満)	全体
C _{max} (ng/mL)	幾何平均値(gCV%)	843.4(42.69%)	502.6(58.59%)	656.9(58.01%)
	最小値－最大値[例]	428-1,590[15]	184-1,310[14]	184-1,590[29]
t _{max} (h)	中央値	2.00	1.97	2.00
	最小値－最大値[例]	0.92-4.07[15]	0.92-4.05[14]	0.92-4.07[29]
AUC ₀₋₆ (h・ng/mL)	幾何平均値(gCV%)	2,412(43.55%)	1,672(48.14%)	2,021(49.40%)
	最小値－最大値[例]	1,350-6,310[15]	701-2,800[14]	701-6,310[29]
AUC ₀₋₁₂ (h・ng/mL)	幾何平均値(gCV%)	3,095(47.81%)	2,114(49.23%)	2,575(52.23%)
	最小値－最大値[例]	1,570-8,290[15]	888-3,750[14]	888-8,290[29]
AUC _{last} (h・ng/mL)	幾何平均値(gCV%)	2,919(48.28%)	2,031(49.45%)	2,450(52.12%)
	最小値－最大値[例]	1,500-7,870[15]	847-3,550[14]	847-7,870[29]
RacC _{max}	幾何平均値(gCV%)	1.508(56.59%)	1.104(92.61%)	1.304(74.80%)

	最小値－最大値[例]	0.607-4.09[15]	0.173-3.33[13]	0.173-4.09[28]
RacAUC ₀₋₁₂	幾何平均値(gCV%)	1.641 (54.51%)	1.289 (61.20%)	1.461 (58.23%)
	最小値－最大値[例]	0.696-4.91[14]	0.314-2.63[13]	0.314-4.91[27]

症候性かつ手術不能の PN を有する 1 歳以上 7 歳未満の外国人小児 NF1 患者 32 例に本剤 25mg/m² (BSA) を 1 日 2 回反復投与したときのセルメチニブの活性代謝物である N-脱メチル体の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

表 外国人小児 NF1 患者に本剤を反復投与した時の N-脱メチル体の薬物動態パラメータ

パラメータ	統計値	外国人コホート		
		コホート 1 (4 歳以上 7 歳未満)	コホート 2 (1 歳以上 4 歳未満)	全体
C _{max} (ng/mL)	幾何平均値(gCV%)	47.53 (38.92%)	29.12 (47.81%)	37.52 (50.63%)
	最小値－最大値[例]	29.9-99.8[15]	13.6-59.3[14]	13.6-99.8[29]
t _{max} (h)	中央値	2.00	2.01	2.00
	最小値－最大値[例]	0.92-4.07[15]	0.92-4.05[14]	0.92-4.07[29]
AUC ₀₋₁₂ (h・ng/mL)	幾何平均値(gCV%)	192.9 (33.37%)	135.9 (33.82%)	161.9 (37.97%)
	最小値－最大値[例]	88.9-311[14]	73.5-227[14]	73.5-311[28]
MPAUC ₀₋₁₂	幾何平均値(gCV%)	0.06413 (29.74%)	0.06429 (26.09%)	0.06421 (27.42%)
	最小値－最大値[例]	0.0376-0.102[14]	0.0387- 0.0869[14]	0.0376-0.102[28]
MPC _{max}	幾何平均値(gCV%)	0.05635 (38.03%)	0.05794 (26.08%)	0.05711 (32.14%)
	最小値－最大値[例]	0.0323- 0.0987[15]	0.0361- 0.0806[14]	0.0323- 0.0987[29]
RacC _{max}	幾何平均値(gCV%)	1.142 (61.34%)	0.8837 (76.53%)	1.014 (68.79%)
	最小値－最大値[例]	0.481-3.36[15]	0.224-2.79[13]	0.224-3.36[28]
RacAUC ₀₋₁₂	幾何平均値(gCV%)	1.221 (35.39%)	1.099 (53.72%)	1.163 (43.69%)
	最小値－最大値[例]	0.575-2.15[13]	0.441-2.83[11]	0.441-2.83[24]

2) 日本人 NF1 患者

・単回投与

症候性かつ手術不能の PN を有する 1 歳以上 7 歳未満の日本人小児 NF1 患者 4 例に本剤 25mg/m² (BSA) を単回投与したときのセルメチニブの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

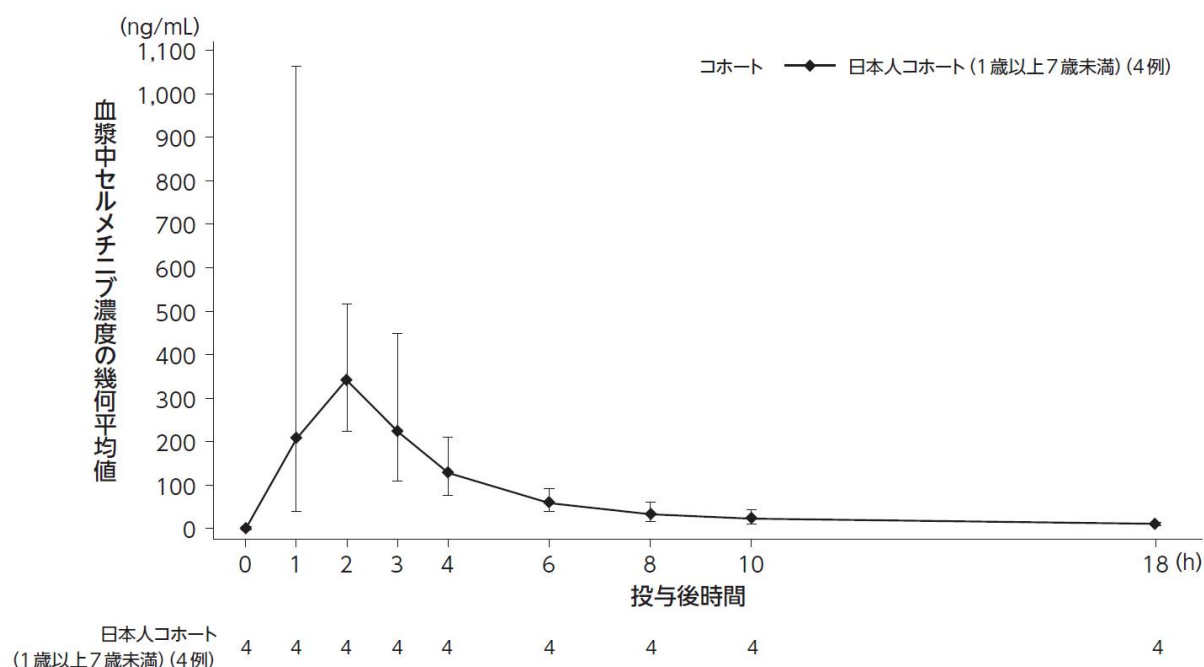


図 日本人小児 NF1 患者に本剤を単回投与した時のセルメチニブの血漿中濃度－時間推移

表 日本人小児 NF1 患者に本剤を単回投与した時のセルメチニブの薬物動態パラメータ

パラメータ	統計値	日本人コホート
C _{max} (ng/mL)	幾何平均値(gCV%)	618.4(76.36%)
	最小値－最大値[例]	303-1,540[4]
t _{max} (h)	中央値	2.47
	最小値－最大値[例]	1.02-2.95[4]
AUC ₀₋₆ (h・ng/mL)	幾何平均値(gCV%)	1,303(32.65%)
	最小値－最大値[例]	987-2,050[4]
AUC ₀₋₁₂ (h・ng/mL)	幾何平均値(gCV%)	1,526(25.09%)
	最小値－最大値[例]	1,200-2,150[4]
AUC ₀₋₂₄ (h・ng/mL)	幾何平均値(gCV%)	1,568(7.648%)
	最小値－最大値[例]	1,450-1,690[3]
AUC _{last} (h・ng/mL)	幾何平均値(gCV%)	1,709(20.33%)
	最小値－最大値[例]	1,430-2,280[4]
t _{1/2λz} (h)	幾何平均値(gCV%)	8.486(49.40%)
	最小値－最大値[例]	4.95-11.4[3]

・反復投与

症候性かつ手術不能のPNを有する1歳以上7歳未満の日本人小児NF1患者4例に本剤25mg/m²(BSA)を1日2回反復投与したときのセルメチニブの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

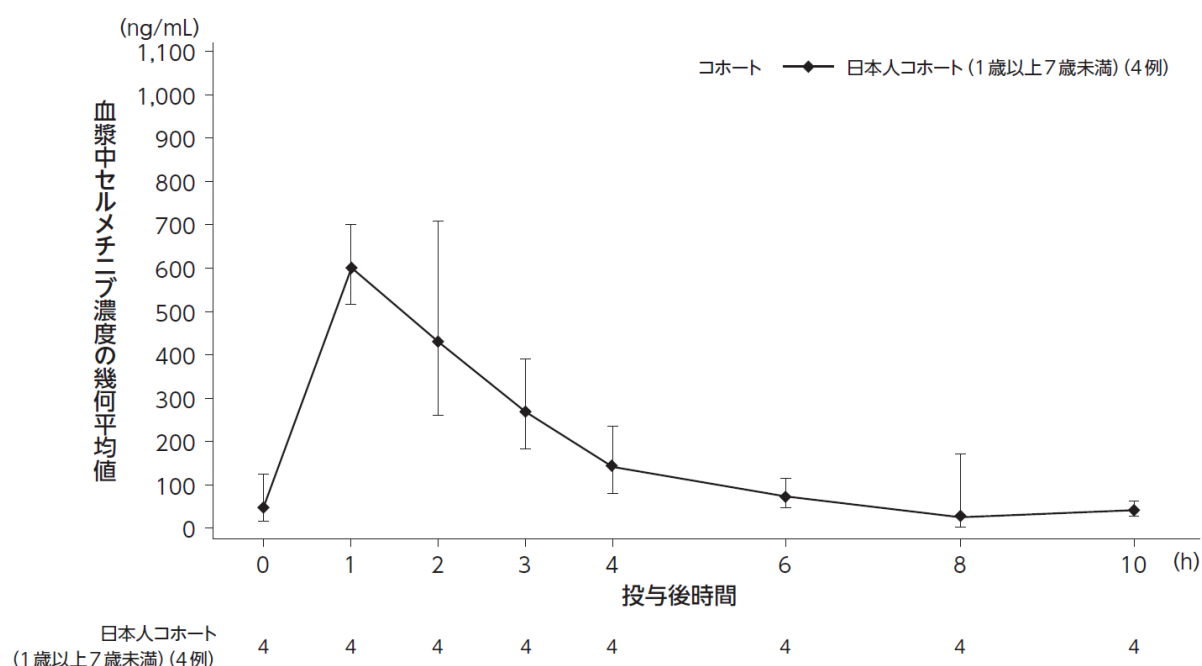


図 日本人小児NF1患者に本剤を反復投与した時のセルメチニブの血漿中濃度－時間推移

表 日本人小児NF1患者に本剤を反復投与した時のセルメチニブの薬物動態パラメータ

パラメータ	統計値	日本人コホート
C _{max} (ng/mL)	幾何平均値(gCV%)	644.2(23.68%)
	最小値－最大値[例]	483-856[4]
t _{max} (h)	中央値	1.05
	最小値－最大値[例]	0.97-2.00[4]
AUC ₀₋₆ (h・ng/mL)	幾何平均値(gCV%)	1,630 (31.40%)
	最小値－最大値[例]	1,260-2,430[4]
AUC ₀₋₁₂ (h・ng/mL)	幾何平均値(gCV%)	1,952(32.08%)
	最小値－最大値[例]	1,510-2,870[4]
AUC _{last} (h・ng/mL)	幾何平均値(gCV%)	1,887(32.22%)
	最小値－最大値[例]	1,460-2,810[4]
RacC _{max}	幾何平均値(gCV%)	1.042(84.39%)
	最小値－最大値[例]	0.420-2.12[4]
RacAUC ₀₋₁₂	幾何平均値(gCV%)	1.279(53.18%)
	最小値－最大値[例]	0.702-2.02[4]

症候性かつ手術不能の PN を有する 1 歳以上 7 歳未満の日本人小児 NF1 患者 4 例に本剤 25mg/m² (BSA) を単回投与、1 日 2 回反復投与したときのセルメチニブの活性代謝物である N-脱メチル体の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

表 日本人小児 NF1 患者に本剤を単回及び反復投与した時の N-脱メチル体の薬物動態パラメータ

パラメータ	統計値	日本人コホート Cycle 1 Day 1	日本人コホート Cycle 2 Day 1
C _{max} (ng/mL)	幾何平均値(gCV%)	43.11(54.06%)	43.20 (19.56%)
	最小値－最大値[例]	23.9-81.5[4]	33.5-53.6[4]
t _{max} (h)	中央値	2.47	1.56
	最小値－最大値[例]	1.02-2.95[4]	0.98-2.00[4]
AUC ₀₋₁₂ (h・ng/mL)	幾何平均値(gCV%)	118.1(19.56%)	143.3(14.64%)
	最小値－最大値[例]	95.7-145[4]	120-165[4]
t _{1/2λz} (h)	幾何平均値(gCV%)	3.349(73.21%)	n.a.
	最小値－最大値[例]	2.01-7.99[4]	
MPAUC ₀₋₁₂	幾何平均値(gCV%)	0.07742(14.05%)	0.07339(19.13%)
	最小値－最大値[例]	0.0675-0.0929[4]	0.0574-0.0899[4]
MPC _{max}	幾何平均値(gCV%)	0.06971(23.12%)	0.06706(20.59%)
	最小値－最大値[例]	0.0528-0.0885[4]	0.0507-0.0827[4]
RacC _{max}	幾何平均値(gCV%)	n.a.	1.002(46.75%)
	最小値－最大値[例]		0.658-1.87[4]
RacAUC ₀₋₁₂	幾何平均値(gCV%)	n.a.	1.213(23.76%)
	最小値－最大値[例]		0.935-1.64[4]

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響²⁶⁾

外国人の健康成人24例を対象に、本剤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の本剤を投与し、空腹時に投与した同用量の薬物動態と比較した。

本剤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. 薬物速度論的パラメータ ²⁷⁾

(1) 解析方法

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母集団薬物動態解析を行った。

(2) 吸収速度定数

$K_a(h) = 5.71$

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

$CL(L/h) = 10.9$

(5) 分布容積

母集団薬物動態解析に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 (V_c/F) は 29.7L (95%CI:26.6-32.8L)であった。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析²⁸⁾

（1） 解析方法

セルメチニブの体内動態:吸収過程にラグ時間を伴う 0 次及び 1 次の逐次吸収と 1 次消失を仮定した 2-コンパートメントモデル

N-脱メチル体の体内動態:セルメチニブの薬物動態解析モデルに 1-コンパートメントモデルを結合させることであらわした

（2） パラメータ変動要因

最終的に解析データセットには、患者 591 例から採取されたセルメチニブ、 $[^{14}\text{C}]$ -セルメチニブ及び N-脱メチル体の血漿中濃度それぞれ 11,129 点、217 点及び 10,195 点が含まれた。

低脂肪食及び高脂肪食はともにバイオアベイラビリティ、0 次吸収時間及び 1 次吸収速度定数の共変量と特定された。この他に、年齢はクリアランス(CL)の共変量、BSA は CL、中央コンパートメントの分布容積、末梢コンパートメントの分布容積及びセルメチニブから N-脱メチル体に代謝される割合の共変量、人種(アジア人)は CL の共変量として特定された。

4. 吸収

（1） バイオアベイラビリティ

セルメチニブ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 例にセルメチニブカプセル 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²⁹⁾。

セルメチニブ顆粒の相対的バイオアベイラビリティは、健康成人 24 例に本剤 25mg を空腹時に単回経口投与したとき、セルメチニブカプセル 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²⁶⁾。

（2） 溶出性 (*in vitro*)

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性³⁰⁾

妊娠授乳期の雌CD-1マウス(母動物、以下、F0)にセルメチニブを反復経口投与し、F0から得られた血漿及び乳汁、出生児(雌雄)(以下、F1)から得られた血漿を試料として、セルメチニブ及びN-脱メチル体(M8)の濃度を測定した。

セルメチニブを妊娠6日から授乳15日に0、5、12.5、25、40及び75mg/kg 1日2回で反復投与した。また、別な投与群において妊娠16日から授乳15日に75mg/kg 1日2回、及び低用量の12.5mg/kg 1日2回で反復投与した。授乳14日のF0において、その日の1回目投与後2時間に乳汁を採取し、授乳15日の投与後0及び2時間にF0の血液を採取した。また、F0と同じ時点において、F1の血液を同腹児毎に採取した。

表 授乳15日の母動物F0における血漿中濃度

投与量 mg/kg(1 日2回)	0 ^a	5 ^a	25 ^a	40 ^a	75 ^{a,b}	0 ^b	12.5 ^b
セルメチニブ(µg/mL)							
授乳15日 の投与後0 時間	定量限界 以下	0.03	0.22	1.36	0.49	定量限界 以下	0.08
授乳15日 の投与後2 時間	定量限界 以下	3.45	17.12	NA ^c	NA ^c	定量限界 以下	6.82
N-脱メチル体(µg/mL)							
授乳15日 の投与後 0時間	定量限界 以下	0.02	0.06	0.21	0.08	定量限界 以下	0.44
授乳15日 の投与後 2時間	定量限界 以下	0.96	3.30	NA ^c	NA ^c	定量限界 以下	1.62

表 授乳 15 日の F1 における血漿中濃度

投与量 mg/kg(1 日 2 回)	0 ^a	5 ^a	25 ^a	40 ^a	75 ^{a,b}	0 ^b	12.5 ^b
セルメチニブ (µg/mL)							
授乳 15 日 の投与後 0 時間	定量限界 以下	0.07	0.21	-	-	定量限界 以下	0.24
授乳 15 日 の投与後 2 時間	定量限界 以下	0.05	0.56	-	-	定量限界 以下	0.25
N-脱メチル体 (µg/mL)							
授乳 15 日 の投与後 0 時間	定量限界 以下	0.08	0.89	-	-	定量限界 以下	0.17
授乳 15 日 の投与後 2 時間	定量限界 以下	0.08	17.7	-	-	定量限界 以下	0.22
F0/F1 割合							
セルメチニブ (µg/mL)							
授乳 15 日 の投与後 0 時間	NA ^c	0.778	1.51	-	-	NA ^c	0.73
授乳 15 日 の投与後 2 時間	NA ^c	51.1	54.8	-	-	NA ^c	35.6
N-脱メチル体 (µg/mL)							
授乳 15 日 の投与後 0 時間	NA ^c	0.24	0.89	-	-	NA ^c	0.30
授乳 15 日 の投与後 2 時間	NA ^c	13.1	17.1	-	-	NA ^c	7.96

表 授乳 14 日の F0 における乳汁中濃度

投与量 mg/kg(1 日 2 回)	0 ^a	5 ^a	25 ^a	40 ^a	75 ^{a,b}	0 ^b	12.5 ^b
セルメチニブ (µg/mL)							

授乳 15 日 の投与後 2 時間	定量限界 以下	2.33	11.76	-	-	定量限界 以下	7.23
N-脱メチル体 (μg/mL)							
授乳 15 日 の投与後 2 時間	定量限界 以下	2.01	7.50	-	-	定量限界 以下	3.82
血漿/乳汁 割合							
セルメチニ ブ	NA ^c	1.46	1.05	-	-	NA ^c	0.74
N-脱メチ ル体	NA ^c	0.36	0.43	-	-	NA ^c	0.96

a 妊娠 6 日～授乳 15 日

b 妊娠 16 日～授乳 15 日

c Not applicable

40,75mg 投与群では子が産まれず計測できなかった。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性³¹⁾

胆汁中排泄

試験 KMR006 では、胆管カニューレを施したラットに^[14C]-セルメチニブ (10mg/kg)を単回経口投与後の放射能の排泄について検討した。

放射能の主排泄経路は糞中であり、投与後 48 時間までの糞中排泄率は投与量の 78.0±3.7%であった。胆汁及び尿中排泄率は、それぞれ 23.8±2.6%及び 5.3±1.0%であった。屍中残存率は 0.2±0.1%であった。投与後 48 時間までの放射能総回収率は 107.8±0.9%であった。胆汁及び尿中放射能排泄率、並びに屍体放射能残存率から推定した経口投与後の吸収率は平均 29%であった。

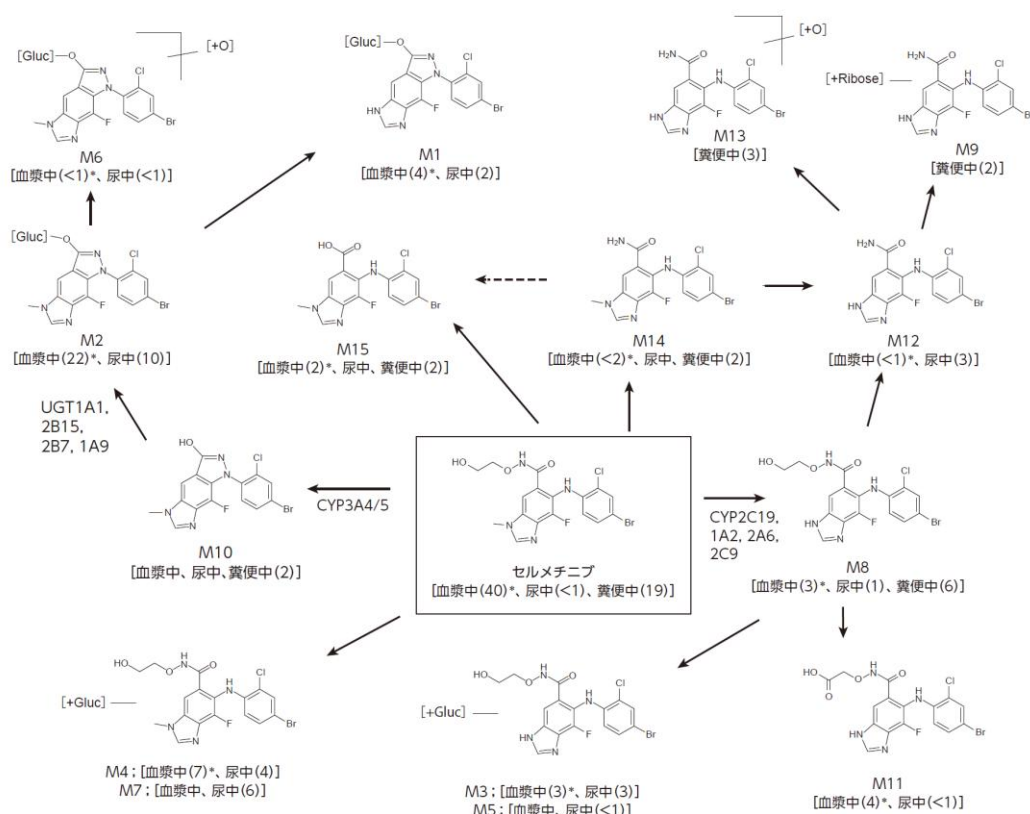
(6) 血漿タンパク結合率 (*in vitro*)³²⁾

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。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路（外国人データ）³³⁾

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%）³⁴⁾。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。健康成人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³⁵⁾。



[]: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

図 ヒトにおける推定代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率³⁶⁾

1) CYP発現系による^[14C]-セルメチニブの代謝

セルメチニブの代謝に関与するCYP分子種を検討するため、^[14C]-セルメチニブ(5 μ M)と異種発現系のヒトCYP分子種(1A2、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4及び3A5)をインキュベーションした。対照ミクロソームとインキュベーションした結果との比較に基づき、この試験結果では^[14C]-セルメチニブはCYP2C8、2D6及び2E1以外のCYP分子種により代謝された。最も代謝に関与した分子種はCYP3A4/3A5であり、CYP2C19の関

与も認められた(表)。

表 ヒトCYP分子種毎の残存率(ヒトCYP分子種毎)

	総放射能に対する[¹⁴ C]-セルメチニブの放射能(%)								
	対 照 群	CYP1A2	CYP2C8	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP2E1	CYP3A4	CYP3A5
[¹⁴ C]- セルメ チニブ	92.6	90.2	92.4	89.2	61.7	93.1	94.4	49.9	80.9

n=2、平均値

2) セルメチニブの代謝に関与する CYP 分子種

セルメチニブの代謝に関与する CYP 分子種について検討するため、10 種類のヒト CYP 発現系を用い、各 CYP 分子種のセルメチニブ代謝への相対的寄与を評価した。固有クリアランスの相対的な比較に基づき、代謝されたセルメチニブ、N-脱メチル体(M8)及びアミド体(M14)の総量に対する各 CYP 分子種の寄与率は以下のとおりであった(表)。

表 セルメチニブ、N-脱メチル体及びアミド体の代謝に関する各 CYP 分子種の寄与率

	各 CYP 分子種の寄与率(%)									
	CYP1A2	CYP2A6	CYP2B6	CYP2C8	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP2E1	CYP3A4	CYP3A5
セルメチニブ	0.274	NA ^a	NA ^a	NA ^a	1.14	1.45	NA ^a	0.622	88.5	8.05
N-脱メチル体	2.15	NA ^a	0.047	0.070	1.35	0.672	NA ^a	NA ^a	89.1	6.59
アミド体	28.7	NA ^a	NA ^a	1.3	5.3	4.1	NA ^a	NA ^a	60.5	NA ^a

a Not applicable

セルメチニブの代謝に関与する主な CYP 分子種は CYP3A4 であり、セルメチニブの第一相代謝への寄与率は 88.5%であった。この試験系で CYP2A6、2B6、2C8 及び 2D6 によるセルメチニブの代謝は認められなかった。

セルメチニブの代謝でグルクロン酸抱合は重要な役割を担うため、CYP 及び UGT の寄与率をそれぞれ別な試験で検討した。CYP 又は UGT の非特異的阻害剤存在下でセルメチニブ(5μM)とヒト肝細胞をインキュベーションし、固有クリアランスを算出した。CYP の非特異的阻害剤(1-アミノベンゾトリアゾール)存在下の固有クリアランスは、阻害剤非存在下(対照)に比べ 56%低下した。また、ケトコナゾール(CYP3A4/5 阻害剤、グルクロン酸抱合も阻害)及びチクロピジン(CYP2C19 阻害剤、2D6 及び 1A2 も阻害)存在下で、固有クリアランスはいずれも 46%低下した。従って、セルメチニブの代謝に対する CYP2C19 の寄与率は CYP3A4/5 に比べて相対的に低いと考えられた。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率³⁷⁾

N-脱メチル体の活性を ERK リン酸化の阻害を指標とする細胞アッセイにより7種の腫瘍細胞株を用いて評価したところ、N-脱メチル体はこれらの腫瘍細胞株において ERK リン酸化をセルメチニブよりも高い活性で阻害した(範囲:2.93~4.54 倍) (*in vitro*)。

進行固形癌患者 28 例を対象に本剤 25~100mg の安全性及び忍容性を評価した試験では、全身循環中 N-脱メチル体の濃度はセルメチニブの約 7%と低く(外国人データ)、したがって薬効に対する N-脱メチル体の寄与は約 21%~35%と考えられた。

セルメチニブ及びセルメチニブアミド体の活性を、ERKリン酸化の阻害を指標とする細胞アッセイにより3種の腫瘍細胞株を用いて評価したところ、アミド体の薬理活性はセルメチニブの50分の1以下と低く、同代謝物の薬効への寄与は小さいと推測された(*in vitro*)。

7. 排泄 (外国人データ)³⁸⁾

健康成人6例に[¹⁴C]-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)³⁴⁾。

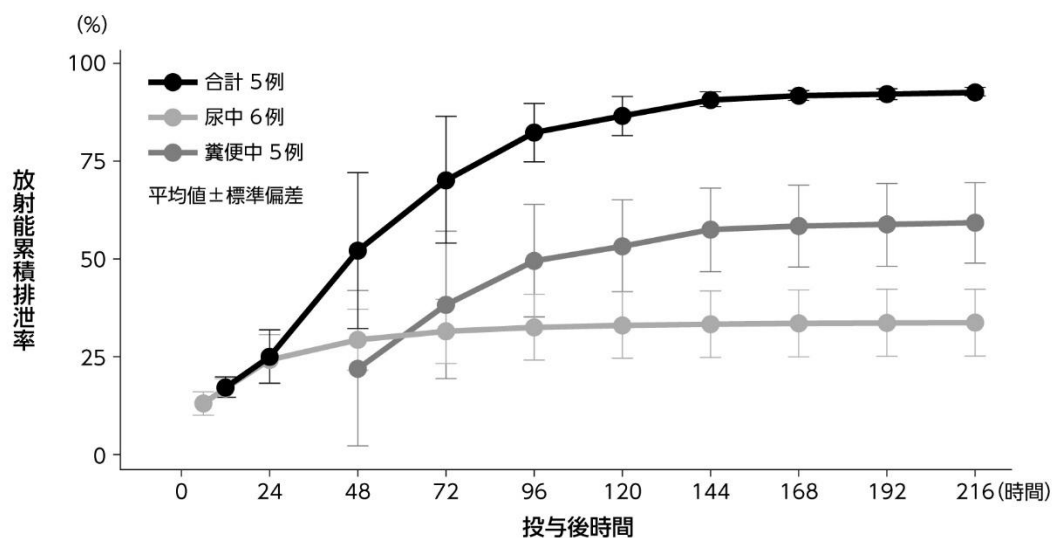


図 [¹⁴C]-セルメチニブ 75mg の放射能累積排泄率(尿中、糞便中及び合計)

8. トランスポーターに関する情報³⁹⁾

表 薬物トランスポーター試験における結果の概要

トランスポーター	基質		阻害作用	
	細胞	結果	細胞	結果
MDR1 (P-gp)	MDCKII-MDR1 細胞, Sf9 細胞から単離した膜小胞	基質となる	MDCKII 細胞	阻害しない
BCRP	MDCKII-BCRP 細胞, Sf9 細胞から単離した膜小胞, Caco-2 細胞	基質となる	LLC-PK1 細胞	IC ₅₀ =66.4μM
OATP1B1	HEK-293-OATP1B1 細胞	基質ではない	HEK-293 細胞	IC ₅₀ =8.76μM
OATP1B3	HEK-293-OATP1B3 細胞	基質ではない	HEK-293 細胞	弱い阻害作用 IC ₅₀ =19.0μM
OCT1	HEK-293-OCT1 細胞	基質ではない	HEK-293 細胞	阻害しない
OCT2	-		HEK-293 細胞	IC ₅₀ =5.64μM
OAT1	-		S2 細胞	IC ₅₀ =2.14μM
OAT3	-		S2 細胞	IC ₅₀ =0.84μM
MATE1	-		HEK-293 細胞	弱い阻害作用 IC ₅₀ =46.4μM
MATE2-K	-		HEK-293 細胞	弱い阻害作用 IC ₅₀ =82.4μM

MDR1 又は BCRP 発現 MDCK II 細胞を用いた試験、OATP1B1、OATP1B3 又は OCT1 発現 HEK-293 細胞を用いた試験より、セルメチニブは MDR1 及び BCRP の基質であるが、OATP1B1、OATP1B3 及び OCT1 の基質でないことが示された。MDR1 を発現させた昆虫の Sf9 細胞から単離した膜小胞とベラパミル (40μM) をインキュベーションし、セルメチニブの存在下及び非存在下で ATPase 活性を測定した。ATPase 活性の増加はセルメチニブ (検討濃度 0~100μM) の検討最高濃度でのみ認められ、セルメチニブの MDR1 に対する基質親和性は高くないことが示唆された。*in vitro* 試験においてセルメチニブは BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OCT2、OAT1、OAT3、MATE1 及び MATE2-K を阻害することが示唆されたが、MDR1 及び OCT1 に対する阻害作用は認められなかった。なお OAT3 阻害に関し、臨床用量 25mg/m² における曝露量で、EMA ガイドラインの基準では臨床的に意義のある薬物相互作用が生じる可能性を否定できなかったが、FDA 及び MHLW ガイドラインの基準では薬物相互作用が生じるリスクは低いと考えられた。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、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。

（解説）

本剤の投与に際し、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及び NF1 に対する十分な知識と経験が必要であるため、設定した。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

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]

（解説）

2.1 本剤の有効成分及び添加物に過敏症の既往歴のある患者では過敏症症状が発現する可能性が考えられることから、一般的な注意として設定した。

2.2 ヒトにおける影響については不明であるが、マウスを用いた胚・胎児発生試験及び出生前及び出生後の発生に関する試験において臨床曝露量未満で催奇形性を示唆する所見が認められ、ヒトの胚・胎児に対するリスクが否定できないと考えることから、設定した。

2.3 本剤の血中濃度が上昇するおそれがあり、投与量の調整ができないこと、本剤の投与により肝機能障害が発現する可能性があることから、設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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]

(解説)

- 8.1 心機能障害の早期発見及び重篤化や重症化発現を予防するため、本剤投与開始前及び投与中に定期的な検査を実施し患者の状態を観察することが重要であると考え、設定した。
- 8.2 眼障害の早期発見及び重篤化や重症化を予防するため、本剤投与中に定期的に検査を実施し患者の状態を観察することが重要であると考え、設定した。
- 8.3 肝機能障害の早期発見及び重篤化や重症化を予防するため、本剤投与中に定期的に検査を実施し患者の状態を観察することが重要であると考え、設定した。
- 8.4 横紋筋融解症やミオパチーの早期発見及び重篤化や重症化を予防するため、本剤投与中に定期的に検査を実施し患者の状態を観察することが重要であると考え、設定した。
- 8.5 貧血や血球減少の早期発見及び重篤化や重症化を予防するため、本剤投与中に定期的に検査を実施し患者の状態を観察することが重要であると考え、設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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]

(解説)

心疾患又はその既往歴のある患者では、症状が悪化する可能性があることから、設定した。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 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]

(解説)

重度又は中等度の肝機能障害患者に対し本剤を投与した際の臨床試験結果に基づき、設定した。

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠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。

(解説)

ヒトにおける影響については不明であるが、マウスを用いた胚・胎児発生試験及び出生前及び出生後の発生に関する試験において臨床曝露量未満で催奇形性を示唆する所見が認められ、ヒトの胚・胎児に対するリスクが否定できないと考えることから、設定した。

「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンスについて」⁴⁰⁾では、パートナーが妊娠する可能性のある男性に対する避妊期間は、遺伝毒性の機序が染色体異数性誘発性のみの場合は最終投与後 $5 \times t_{1/2}$ と規定されており、セルメチニブの消失半減期 14 時間を適用すると、 $5 \times 14 = 70$ 時間となる。セルメチニブの米国添付文書では、パートナーが妊娠する可能性のある男性に対する避妊期間を最終投与後 1 週間と規定していることから、同様に本邦の記載も 1 週間と規定した。

当該ガイダンスでは、妊娠可能な女性に対する避妊期間は、遺伝毒性の機序が染色体異数性誘発性のみの場合は最終投与後 $5 \times t_{1/2} + 1$ か月と規定されている。セルメチニブの消失半減期 14 時間を適用すると、 $5 \times 14 + 1$ か月 = 70 時間 + 1 か月となる。当該ガイダンスの表 1 の注釈に、 $t_{1/2}$ が 2 日未満の時は、「 $5 \times t_{1/2}$ 」の期間を考慮しないと記載されていることから、妊娠可能な女性に対する避妊期間を 1 か月と規定した。

(5) 妊婦

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 ($25\text{mg}/\text{m}^2$ 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 ($25\text{mg}/\text{m}^2$ 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]

(解説)

ヒトにおける影響については不明であるが、マウスを用いた胚・胎児発生試験及び出生前及び出生後の発生

に関する試験において臨床曝露量未満で催奇形性を示唆する所見が認められ、ヒトの胚・胎児に対するリスクが否定できないと考えることから、設定した。

(6) 授乳婦

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。

(解説)

ヒトにおける乳汁中への移行に関するデータはないが、動物実験において乳汁中への移行が認められているため、CCDS(企業中核データシート)を参考に設定した。

(7) 小児等

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児又は体表面積 0.40m^2 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]

(解説)

低出生体重児、新生児、乳児、体表面積 0.40m^2 未満の小児を対象とした臨床試験は実施していないため、CCDS を参考に設定した。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

10. 相互作用

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

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意(併用に注意すること)

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

(解説)

本剤の薬物相互作用臨床試験結果等に基づき、設定した。

8. 副作用

11. 副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状

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]

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)

(2) その他の副作用

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

(解説)

本剤投与後に発現する可能性のある事象を、本剤及びセルメチニブカプセルを投与した際の臨床試験結果に基づき、CCDS や類薬の添付文書を参考に設定した。副作用の発現頻度は、小児 NF1 患者を対象に実施された SPRINT 試験第Ⅱ相パート層 1(2021 年 3 月 31 日時点)、国内第Ⅰ相単群非盲検反復投与試験(Cycle13 Day1 時点)、KOMET 試験(2024 年 8 月 5 日時点)、SPRINKLE 試験(2024 年 4 月 8 日時点)のデータを併合して算出した。

セルメチニブの臨床試験及び市販後症例報告で報告された「網膜下液」は、本邦における承認時までの臨床試験データでは報告がなかったことから、「頻度不明」として追記した。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14.1 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pH 5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。pH 5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]

(解説)

薬剤調製時及び薬剤交付時の注意喚起として、製剤の品質特性、実施された臨床試験及び CCDS の内容に基づき設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

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。

(解説)

マウスあるいはラットを用いた反復投与毒性試験において、盲腸、結腸の穿孔及び骨端軟骨異形成が認められたことから、設定した。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験⁴⁾

表 安全性薬理試験の概要

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
	セルメチニブがヒト hERG カリウムチャネルに及ぼす影響	hERG 発現 HEK-293 細胞	-	<i>in vitro</i>	0.1、0.3、1、3、10μM	変化なし
	N-脱メチル体が hERG カリウムチャネルに及ぼす影響	hERG 発現 CHO 細胞	-	<i>in vitro</i>	0.03、0.1、0.3、1、3、10、30、100μM(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(≥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

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

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⁴²⁾

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/日	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⁴³⁾

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 水が認められなかった) ≥ 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
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瘤及び/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⁴⁴⁾

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⁴⁵⁾

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つた
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つた

(5) 生殖発生毒性試験⁴⁶⁾

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 $\geq 2\text{mg/kg}$ 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) $\geq 0.5\text{mg/kg}$ 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*)⁴⁷⁾

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: $\leq 5,000\mu\text{g}/\text{プレート}$	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: $\leq 167\mu\text{g/mL}$	陰性
不純物に	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	ネズミチフス菌 TA1535 株を用いた S9 存在下の試験で陽性 (復

関 する 試 験			～5,000μg/プレート	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 ⁴⁸⁾ 。	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)

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤:コセルゴ[®]顆粒 5mg

コセルゴ[®]顆粒 7.5mg

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間

24 箇月

3. 包装状態での貯法

25°C 以下に保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

20.1 湿気を避けるため、乾燥剤を同封した元のボトルにて保存し、使用の都度、密栓すること。[14.2 参照]

20.2 ボトルから乾燥剤を取り出さないこと。[14.2 参照]

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド:あり

くすりのしおり:あり

その他の患者向け資材:あり

6. 同一成分・同効薬

コセルゴ[®]カプセル 10mg

コセルゴ[®]カプセル 25mg

7. 国際誕生年月日

2020年4月10日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日:2025 年 9 月 19 日

承認番号:30700AMX00221000(5mg)

30700AMX00222000(7.5mg)

薬価基準収載年月日:2025 年 11 月 12 日

販売開始年月日:2025 年 11 月 12 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

〔コセルゴ[®]カプセル10mg、25mg〕

10 年:2022 年 9 月 26 日～2032 年 9 月 25 日(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 19 日～2032 年 9 月 25 日(希少疾病用医薬品)

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT(9 桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
コセルゴ [®] 顆粒 5mg	4299004D1025	4299004D1025	129906901	622990601
コセルゴ [®] 顆粒 7.5mg	4299004D2021	4299004D2021	129907601	622990701

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) Waggoner DJ. et al.: Am J Med Genet 92(2): 132-135, 2000 (PMID:10797438)
- 2) 社内資料:製剤成分(承認時評価資料)
- 3) 社内資料:製剤の安定性(承認時評価資料)
- 4) 社内資料:SPRINKLE 試験(承認時評価資料)
- 5) 社内資料:SPRINT 試験第 I 相(承認時の評価に用いられた資料)
- 6) 社内資料:SPRINT 試験第 II 相-1(承認時評価資料)
- 7) Dombi E. et al.: Neurology 81 (21 Suppl 1): S33-40, 2013 (PMID:24249804)
- 8) Cohen J.: Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences, 2nd edn. Lawrence Erlbaum Associates, New York: 79-81, 1988
- 9) Chen AP. et al.: Lancet 405(10496): 2217-2230, 2025 (PMID:40473450)
- 10) 社内資料:国内第 I 相試験(D1346C00013) (承認時評価資料)
- 11) 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)
- 12) Dymond AW. et al.: J Clin Pharmacol 57 (5): 592-605, 2017 (PMID:28019010)
- 13) 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)
- 14) Hannema SE. et al.: Reference Module in Biomedical Sciences: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.99498-4>, 2017
- 15) Williams VC. et al.: Pediatrics 123(1): 124-133, 2009 (PMID:19117870)
- 16) Caunt CJ. et al.: Nat Rev Cancer 15(10): 577-592, 2015 (PMID:26399658)
- 17) Gutmann DH. et al.: Nat Rev Dis Primers 3: 17004, 2017 (PMID:28230061)
- 18) 社内資料:薬理試験一覧表(承認時評価資料)
- 19) 社内資料:MEK1/2 の選択的阻害(承認時評価資料)
- 20) Yeh TC. et al.: Clin Cancer Res 13(5): 1576-1583, 2007 (PMID:17332304)
- 21) 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)
- 22) 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)
- 23) Wu J. et al.: Cancer Cell 13(2): 105-116, 2008 (PMID:18242511)
- 24) Hirbe AC. et al.: Oncotarget 7(7): 7403-7414, 2016 (PMID:26859681)
- 25) 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)
- 26) 社内資料:血中濃度に対する食事の影響(承認時評価資料)
- 27) 社内資料:薬物速度論的パラメータ(承認時評価資料)
- 28) 社内資料:母集団(ポピュレーション)解析(承認時評価資料)
- 29) 社内資料:バイオアベイラビリティ(承認時評価資料)
- 30) 社内資料:乳汁への移行性(承認時評価資料)
- 31) 社内資料:胆汁中排泄(承認時評価資料)
- 32) 社内資料:血漿タンパク結合率(承認時評価資料)
- 33) 社内資料:代謝経路(承認時評価資料)
- 34) Cohen-Rabbie S. et al.: J Clin Pharmacol 61 (11): 1493-1504, 2021 (PMID:34196005)

- 35) Dymond AW. Et al.: Clin Ther 38(11): 2447-2458, 2016 (PMID:27751676)
- 36) 社内資料:代謝に関与する酵素(CYP 等)の分子種、寄与率(承認時評価資料)
- 37) 社内資料:代謝物の薬理活性(承認時評価資料)
- 38) 社内資料:排泄(承認時評価資料)
- 39) 社内資料:トランスポーターに関する情報(承認時評価資料)
- 40) 厚生労働省:医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンスについて,
https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00tc7339&dataType=1&pageNo=1, 2025/06/12 確認
- 41) 社内資料:安全性薬理試験(承認時評価資料)
- 42) 社内資料:単回投与毒性試験(承認時評価資料)
- 43) 社内資料:反復投与毒性試験(承認時評価資料)
- 44) 社内資料:遺伝毒性試験(承認時評価資料)
- 45) 社内資料:がん原性試験(承認時評価資料)
- 46) 社内資料:生殖発生毒性試験(承認時評価資料)
- 47) 社内資料:その他の毒性試験(承認時評価資料)
- 48) Yamada M. et al.: Mutat Res 375(1): 9-17, 1997 (PMID:9129675)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II . 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2026 年 4 月時点で、米国及び欧州連合を含む 78 の国又は地域で承認されている。米国では、2020 年 4 月 10 日、欧州では 2021 年 6 月 17 日に承認された。

米国の添付文書(2026 年 8 月現在)

販売名	KOSELUGO® (selumetinib) capsules, for oral use KOSELUGO® (selumetinib) oral granules
剤型・含量	• Capsules: 10 mg and 25 mg of selumetinib. • Oral Granules: 5 mg and 7.5 mg of selumetinib.
効能・効果	KOSELUGO is a kinase inhibitor indicated for the treatment of adult and pediatric patients 1 year of age and older with neurofibromatosis type 1 (NF1) who have symptomatic, inoperable plexiform neurofibromas (PN).
用法・用量	• <u>KOSELUGO capsules</u>: The recommended dosage is 25 mg/m², swallowed whole, taken orally twice daily with or without food (see Table 1). • <u>KOSELUGO oral granules</u>: The recommended dosage is equivalent to 25 mg/m², sprinkled onto or mixed with soft food and taken orally twice daily (see Table 2). • <u>Moderate hepatic impairment (Child-Pugh B)</u>: The recommended dosage is 20 mg/m² orally twice daily (see Tables 6 and 7). • <u>Severe hepatic impairment (Child-Pugh C)</u>: The recommended dosage has not been established. • <u>Strong or Moderate CYP3A4 Inhibitors or Fluconazole</u>: If coadministration with strong or moderate CYP3A4 inhibitors or fluconazole cannot be avoided, reduce the dose of KOSELUGO (see Tables 8 and 9).

欧州の添付文書(2026 年 8 月現在)

販売名	Koselugo 10 mg hard capsules Koselugo 25 mg hard capsules
剤型・含量	<u>Koselugo 10 mg hard capsules</u> Each hard capsule contains 10 mg of selumetinib (as hydrogen sulfate). <u>Koselugo 25 mg hard capsules</u> Each hard capsule contains 25 mg of selumetinib (as hydrogen sulfate).
効能・効果	Koselugo as monotherapy is indicated for the treatment of symptomatic, inoperable plexiform neurofibromas (PN) in adult and paediatric patients with neurofibromatosis type 1 (NF1) aged 3 years and older.
用法・用量	<u>Posology</u> The recommended dose of Koselugo is 25 mg/m ² of body surface area (BSA), taken orally twice daily (approximately every 12 hours).

	Dosing in adult and paediatric patients is individualised based on BSA (mg/m²) and rounded to the nearest achievable 5 mg or 10 mg dose (up to a maximum single dose of 50 mg). Different strengths of Koselugo capsules can be combined to attain the desired dose (Table 1). Table 1. Recommended capsules dose based on body surface area <table> <tr> <th>Body surface area (BSA) ^a</th><th>Recommended dose</th></tr> <tr> <td>0.55 – 0.69 m²</td><td>20 mg in the morning and 10 mg in the evening</td></tr> <tr> <td>0.70 – 0.89 m²</td><td>20 mg twice daily</td></tr> <tr> <td>0.90 – 1.09 m²</td><td>25 mg twice daily</td></tr> <tr> <td>1.10 – 1.29 m²</td><td>30 mg twice daily</td></tr> <tr> <td>1.30 – 1.49 m²</td><td>35 mg twice daily</td></tr> <tr> <td>1.50 – 1.69 m²</td><td>40 mg twice daily</td></tr> <tr> <td>1.70 – 1.89 m²</td><td>45 mg twice daily</td></tr> <tr> <td>≥ 1.90 m²</td><td>50 mg twice daily</td></tr> </table> ^a The recommended capsules dose for patients with a BSA less than 0.55 m² has not been established. Treatment with Koselugo should continue as long as clinical benefit is observed, or until PN progression or the development of unacceptable toxicity.	Body surface area (BSA) ^a	Recommended dose	0.55 – 0.69 m ²	20 mg in the morning and 10 mg in the evening	0.70 – 0.89 m ²	20 mg twice daily	0.90 – 1.09 m ²	25 mg twice daily	1.10 – 1.29 m ²	30 mg twice daily	1.30 – 1.49 m ²	35 mg twice daily	1.50 – 1.69 m ²	40 mg twice daily	1.70 – 1.89 m ²	45 mg twice daily	≥ 1.90 m ²	50 mg twice daily
Body surface area (BSA) ^a	Recommended dose																		
0.55 – 0.69 m ²	20 mg in the morning and 10 mg in the evening																		
0.70 – 0.89 m ²	20 mg twice daily																		
0.90 – 1.09 m ²	25 mg twice daily																		
1.10 – 1.29 m ²	30 mg twice daily																		
1.30 – 1.49 m ²	35 mg twice daily																		
1.50 – 1.69 m ²	40 mg twice daily																		
1.70 – 1.89 m ²	45 mg twice daily																		
≥ 1.90 m ²	50 mg twice daily																		

販売名	Koselugo 5 mg granules in capsule for opening Koselugo 7.5 mg granules in capsule for opening				
剤型・含量	<u>Koselugo 5 mg granules in capsule for opening</u> Each capsule contains 5 mg of selumetinib (as hydrogen sulfate). <u>Koselugo 7.5 mg granules in capsule for opening</u> Each capsule contains 7.5 mg of selumetinib (as hydrogen sulfate).				
効能・効果	Koselugo as monotherapy is indicated for the treatment of symptomatic, inoperable plexiform neurofibromas (PN) in patients with neurofibromatosis type 1 (NF1) aged 1 year to less than 7 years and for older patients with swallowing difficulties.				
用法・用量	<u>Posology</u> The recommended dose of Koselugo granules is equivalent to 25 mg/m² of body surface area (BSA), taken twice daily (approximately every 12 hours). Dosing in adult and paediatric patients is individualised based on BSA (mg/m²) and rounded to the nearest achievable 2.5 mg, 5 mg or 10 mg dose (up to a maximum single dose of 50 mg). Different strengths of Koselugo granules can be combined to attain the desired dose (Table 1). Table 1. Recommended granules dose based on body surface area <table> <tr> <th>Body surface area (BSA) ^a</th><th>Recommended dose</th></tr> <tr> <td>0.40 – 0.49 ^b m²</td><td>10 mg twice daily</td></tr> </table>	Body surface area (BSA) ^a	Recommended dose	0.40 – 0.49 ^b m ²	10 mg twice daily
Body surface area (BSA) ^a	Recommended dose				
0.40 – 0.49 ^b m ²	10 mg twice daily				

	0.50 – 0.59 m ²	12.5 mg twice daily
	0.60 – 0.69 m ²	15 mg twice daily
	0.70 – 0.89 ^c m ²	20 mg twice daily
	0.90 – 1.09 m ²	25 mg twice daily
	1.10 – 1.29 ^d m ²	30 mg twice daily
	1.30 – 1.49 m ²	35 mg twice daily
	1.50 – 1.69 m ²	40 mg twice daily
	1.70 – 1.89 m ²	45 mg twice daily
	≥ 1.90 m ²	50 mg twice daily
a The recommended granules dose for patients with a BSA less than 0.40 m² has not been established. b A gradual increase from an initial dose of 10 mg to 12.5 mg twice daily may be implemented for patients who tolerate the 10 mg twice-daily dose, with consideration given to safety. c For patients with a BSA 0.70 m² and above, dosing recommendations for granules are in line with dosing recommendations for capsules. d If a patient is unable to transition to capsules when they attain a BSA ≥ 1.29 m² patients can continue to receive the granules. Treatment with Koselugo should continue as long as clinical benefit is observed, or until PN progression or the development of unacceptable toxicity.		

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

本邦における「特定の背景を有する患者に関する注意」の項の記載は以下のとおりである。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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]

米国添付文書の記載内容(2026 年 8 月現在)

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on findings from animal studies and its mechanism of action [see Clinical Pharmacology (12.1)], KOSELUGO can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no available data on the use of KOSELUGO in pregnant women to evaluate drug-associated risk. In animal reproduction studies,

administration of selumetinib to mice during organogenesis caused reduced fetal weight, adverse structural defects, and effects on embryofetal survival at exposures approximately > 5 times the human exposure at the clinical dose of 25 mg/m² twice daily (see Data). Advise pregnant women of the potential risk to the fetus.

In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Data

Human Data

In KOMET, a first trimester spontaneous abortion was reported in a patient receiving KOSELUGO.

Animal Data

In embryo-fetal development studies in mice at doses > 2.5 mg/kg twice daily (~5-times the human exposure based on area under the curve [AUC] at the clinical dose of 25 mg/m² twice daily), selumetinib caused increases in post-implantation loss, a reduction in mean fetal and litter weights, and an increased occurrence of open eye and cleft palate, but did not induce significant maternal toxicity. Administration of selumetinib to pregnant mice from gestation Day 6 through lactation Day 20 resulted in reduced pup body weights and fewer pups met the pupil constriction criterion on day 21 post-partum. The incidence of malformations (e.g., prematurely open eye(s) and cleft palate) was increased even at the lowest dose of 0.5 mg/kg twice daily (maternal maximal concentration [C_{max}] of ~0.6 times the human C_{max} at the clinical dose of 25 mg/m² twice daily).

欧州添付文書の記載内容 (2026 年 8 月現在)

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential/Contraception in males and females

hard capsules: Women of childbearing potential should be advised to avoid becoming pregnant while receiving Koselugo. It is recommended that a pregnancy test should be performed on women of childbearing potential prior to initiating treatment.

Both male and female patients (of reproductive potential) should be advised to use effective contraception during and for at least 1 week after completion of treatment with Koselugo. It cannot be excluded that selumetinib may reduce the effectiveness of oral contraceptives, therefore women using hormonal contraceptives should be recommended to add a barrier method (see section 4.5).

granules in capsule for opening: Women of childbearing potential should be advised to avoid becoming pregnant while receiving Koselugo. It is recommended that a pregnancy test should be performed on women of childbearing potential prior to initiating treatment.

Both male and female patients (of reproductive potential) should be advised to use effective contraception during and for at least 1 week after completion of treatment with Koselugo. It cannot be excluded that selumetinib may reduce the effectiveness of oral contraceptives, therefore women using hormonal contraceptives should be recommended to add a barrier method (see section 4.5).

Pregnancy

hard capsules: There are no data on the use of selumetinib in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity including embryo-foetal death, structural defects and reduced foetal weights (see section 5.3).

Koselugo is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using contraception (see section 4.4).

If a female patient or a female partner of a male patient receiving Koselugo becomes pregnant, she should be apprised of the potential risk to the foetus.

granules in capsule for opening: There are no data on the use of selumetinib in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity including embryo-foetal death, structural defects and reduced foetal weights (see section 5.3). Koselugo is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using contraception (see section 4.4).

If a female patient or a female partner of a male patient receiving Koselugo becomes pregnant, she should be apprised of the potential risk to the foetus.

Fertility

hard capsules: There are no data on the effect of Koselugo on human fertility. Selumetinib had no impact on fertility and mating performance in male and female mice, although a reduction in embryonic survival was observed in female mice (see section 5.3).

granules in capsule for opening: There are no data on the effect of Koselugo on human fertility. Selumetinib had no impact on fertility and mating performance in male and female mice, although a reduction in embryonic survival was observed in female mice (see section 5.3).

(2) 授乳婦への投与に関する情報

本邦における「特定の背景を有する患者に関する注意」の項の記載は以下のとおりである。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

米国添付文書の記載内容(2026年8月現在)

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of selumetinib or its active metabolite in human milk or their effects on the breastfed child or milk production. Selumetinib and its active metabolite were present in the milk of lactating mice (see Data). Due to the potential for adverse reactions in a breastfed child, advise women not to breastfeed during treatment with KOSELUGO and for 1 week after the last dose.

Data

Animal Data

Selumetinib and its active metabolite were present in milk from mice dosed with selumetinib throughout gestation

and lactation, with a mean plasma/milk ratio of 1.5 in lactating dams dosed at 5 mg/kg twice daily. Administration of selumetinib to dams during gestation and early lactation was associated with adverse events in pups, including reduced growth rates and incidence of malformations [see Use in Specific Populations (8.1)].

欧州添付文書の記載内容 (2026 年 8 月現在)

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Breast-feeding

hard capsules: It is not known whether selumetinib, or its metabolites, are excreted in human milk. Selumetinib and its active metabolite are excreted in the milk of lactating mice (see section 5.3). A risk to the breast-fed child cannot be excluded, therefore breast-feeding should be discontinued during treatment with Koselugo.

granules in capsule for opening: It is not known whether selumetinib, or its metabolites, are excreted in human milk. Selumetinib and its active metabolite are excreted in the milk of lactating mice (see section 5.3). A risk to the breast-fed child cannot be excluded, therefore breast-feeding should be discontinued during treatment with Koselugo.

(3) 小児への投与に関する情報

本邦における「特定の背景を有する患者に関する注意」の項の記載は以下のとおりである。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児又は体表面積 0.40m^2 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]

米国添付文書の記載内容 (2026 年 8 月現在)

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness have been established in pediatric patients 1 year of age and older with NF1 who have inoperable PN and the information on this use is discussed throughout the labeling. The safety and effectiveness of KOSELUGO have not been established in pediatric patients younger than 1 year of age.

Animal Toxicity Data

In 3-month general toxicology studies, male rats receiving selumetinib at doses $\geq 10\text{ mg/kg}$ daily (~60-times the human exposure based on AUC at the clinical dose of 25 mg/m^2 twice daily) showed growth plate dysplasia.

欧州添付文書の記載内容 (2026 年 8 月現在)

4.2 Posology and method of administration

Special populations

Paediatric population

hard capsules: The safety and efficacy of Koselugo capsules in children less than 3 years of age has not been established. No data are available.

granules in capsule for opening: The safety of Koselugo granules in children less than 1 year of age has not been established. No data are available.

XⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

医療者向け資材:<https://koselugo.jp/hcp/>

総合製品情報概要、適正使用ガイド、IC BOOK

