

安全性マネジメント ポケットガイド



神経線維腫症1型治療剤 (MEK阻害剤) 薬価基準収載

コセルゴ® カプセル 10mg・25mg

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

劇薬 処方箋医薬品 注意—医師等の処方箋により使用すること

「警告」、「禁忌」を含む「注意事項等情報」については、製品電子添文をご参照ください。『コセルゴ適正使用ガイド』、弊社製品情報サイトもあわせてご覧ください。

【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。

【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 妊娠又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]
- 2.3 重度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 C) のある患者 [9.3.1、16.6.2 参照]

目次

投与前チェックリスト	4
1. 投与時の注意事項	10
● 効能又は効果	10
● 効能又は効果に関連する注意	10
● 用法及び用量	10
● 重要な基本的注意	12
● 投与に際して注意が必要な患者	13
● 投与に際して注意が必要な薬剤及び食品	15
2. 主な有害事象とその対策	18
● 口内炎	19
● 脱毛・毛髪変色	20
● 疲労	22
● 主な有害事象発現時の用量調節	23
● コセルゴにおける主な有害事象の グレード分類 (CTCAE v4.0)	24

3. 特に注意を要する有害事象とその対策 … 26

● 心機能障害 ……………	26
● 眼障害 ……………	28
● 消化管障害 ……………	30
● 肝機能障害 ……………	34
● 横紋筋融解症、ミオパチー ……………	37
● 貧血及び血球減少 ……………	39
● 間質性肺疾患 ……………	43
● 重篤な皮膚障害 ……………	44
● 骨成長の異常 ……………	49
● コセルゴにおける特に注意を要する 有害事象のグレード分類 (CTCAE v4.0) …	50

4. 有害事象の初回発現時期一覧 …………… 58

本冊子で紹介している臨床試験の名称

海外第Ⅱ相試験：SPRINT 試験第Ⅱ相 -1、
D1532C00057 試験第Ⅱ相パート層 1（海外データ）
国内第Ⅰ相試験：D1346C00013 試験

投与前チェックリスト

【禁忌】

以下の項目で「はい」の場合は、**投与禁忌となるため、本剤**

本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある

妊娠又は妊娠している可能性がある

重度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 C) がある

【効能又は効果】

3歳未満及び19歳以上の患者における本剤の有効性及び安物治療を開始した患者において、18歳を超えて継続投与に投与してください。

「疼痛や外観上の変形等の臨床症状を有している」及び「いいえ」の場合は、原則として、本剤を投与しないでくだ

服用開始年齢は3歳以上18歳以下である

神経線維腫症1型における叢状神経線維腫 (Plexiform Neurofibroma/PN) *である

疼痛や外観上の変形等の臨床症状を有している

重大な合併症のリスクを伴うことなく切除できない

* 1本又は複数の神経幹や神経枝から発生する神経線維腫¹⁾。「神経の神経線維

【慎重投与】

以下の項目で「はい」の場合は、**本剤の減量を考慮すると十分注意してください。**

中等度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 B) がある

は投与しないでください。

	☐ はい	☐ いいえ
	☐ はい	☐ いいえ
	☐ はい	☐ いいえ

全性は確立していません。また、18歳以下で本剤により薬する場合には、治療上の有益性と危険性を考慮して慎重

**「重大な合併症のリスクを伴うことなく切除できない」が
さい。**

	☐ はい	☐ いいえ
	☐ はい	☐ いいえ
	☐ はい	☐ いいえ
	☐ はい	☐ いいえ

腫」と「びまん性神経線維腫」が含まれる。

ともに、患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に

	☐ はい	☐ いいえ
--	-----------------------------	------------------------------

投与前チェックリスト

【特定の背景を有する患者】

以下の項目で1つでも「はい」がある場合は、**投与に際して**

妊娠可能な女性である	☐ はい	☐ いいえ
パートナーが妊娠する可能性のある男性である	☐ はい	☐ いいえ
授乳中の女性である	☐ はい	☐ いいえ

【併用薬剤】

下記に該当する薬剤については、**併用は可能な限り避け、**

強い又は中程度のCYP3A <u>阻害剤</u>	☐ 無	☐ 有
フルコナゾール	☐ 無	☐ 有
強い又は中程度のCYP3A <u>誘導剤</u>	☐ 無	☐ 有
抗凝固剤及び抗血小板剤	☐ 無	☐ 有

注意が必要です。

	本剤投与中及び投与終了後一定期間(1週間)は適切な避妊を行うよう指導してください。
	本剤投与中及び投与終了後一定期間(1週間)は適切な避妊を行うよう指導してください。
	授乳しないことが望ましいです。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すが、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ます。

代替の治療薬への変更を考慮してください。

	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ります。
	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ります。
	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ります。
	本剤 10mgには32mg、本剤 25mgには36mgのビタミンEが含まれているため、ビタミンEの高用量摂取により、出血のリスクを増強させる可能性があります。

投与前チェックリスト

【注意すべき食品・サプリメント】

下記に該当する食品・サプリメントについては、**可能な限**

グレープフルーツジュース	☐ 確認
セイヨウオトギリソウ (St.John'sWort、セント・ジョーンズ・ ワート)含有食品	☐ 確認
ビタミンE含有製剤(サプリメント等)	☐ 確認

【検査項目】

以下の項目について確認いただき、本剤投与について検討
これらの項目は、**副作用を早期に発見するためのベースラ**

心機能検査の結果、異常はありませんか？
眼科検査の結果、異常はありませんか？
肝機能検査の結果、異常はありませんか？
CK、クレアチニン等の検査の結果、異常はありませんか？
血液検査(血球数算定、白血球分画等)の結果、異常はありま

【服用に関する注意】

以下の項目について確認いただき、**本剤服用について指導**

カプセルは噛んだり、溶かしたり、開けたりせずに、そのまま することを指導しましたか？
プラスチックボトルから乾燥剤は取り出さず、使用の都度密 しましたか？
直射日光と湿気を避けて室温(1～30℃)で保管することを指
カプセルを飲み込む際に窒息する危険があるため、服用前に を服用できるか確認しましたか？

り摂取を避けるように指導してください。

	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ります。
	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ります。
	本剤 10mg には 32mg、本剤 25mg には 36mg のビタミン E が含まれているため、ビタミン E の高用量摂取により、出血のリスクを増強させる可能性があります。

をお願いいたします。

インにおける確認として重要です。

	☐ はい	☐ いいえ
	☐ はい	☐ いいえ
	☐ はい	☐ いいえ
	☐ はい	☐ いいえ
せんか？	☐ はい	☐ いいえ

してください。

ま水とともに服用	☐ はい	☐ いいえ
栓することを指導	☐ はい	☐ いいえ
導しましたか？	☐ はい	☐ いいえ
患者がカプセル剤	☐ はい	☐ いいえ

1. 投与時の注意事項

●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

●効能又は効果に関連する注意

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型患者に対し投与してください。

●用法及び用量

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

- 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です。

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

- 本剤投与により副作用が発現した場合は、本剤を休薬、減量又は中止してください。2段階減量後に忍容性が認められない場合は、投与を中止してください。減量時の投与量は以下の表のとおりです。

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

1. 投与時の注意事項

●重要な基本的注意

- 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)を確認してください。
- 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してください。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してください。
- 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ってください。
- 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してください。
- 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)を行ってください。

●投与に際して注意が必要な患者

① 合併症・既往歴等のある患者

患者背景	措置方法	慎重投与する理由
心疾患又は その既往歴のある患者	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。	症状が悪化するお それがある。
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⁾ 。
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。	

- 中等度の肝機能障害のある患者では、本剤1回 20mg/m²の1日2回投与としてください。1回 20mg/m² 1日2回の投与量は以下の表のとおりです。

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

2) Dymond AW. et al.: J Clin Pharmacol 57(5) : 592-605, 2017
[COI：本研究、及び論文文化はアストラゼネカ株式会社からの支援により実施され、著者にはアストラゼネカ株式会社、及びその関連企業の社員が含まれる]

1. 投与時の注意事項

② 妊婦、産婦、授乳婦、小児等

妊娠又は妊娠している可能性のある女性	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。
妊娠可能な女性	本剤投与中及び投与終了後一定期間(1週間)は適切な避妊を行うよう指導すること。
パートナーが妊娠する可能性のある男性	本剤投与中及び投与終了後一定期間(1週間)は適切な避妊を行うよう指導すること。
授乳中の女性	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。
小児等	低出生体重児、新生児、乳児又は3歳未満の幼児、体表面積 0.55m^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。

●投与に際して注意が必要な薬剤及び食品

- 本剤は、主にCYP3Aにより代謝され、CYP2C19も関与します。以下の薬剤と併用する場合は十分に注意してください。

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	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	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。

1. 投与時の注意事項

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誘導剤 フェニトイン リファンピシン カルバマゼピン等	本剤の効果が減弱 するおそれがある ため、これらの薬 剤との併用は可能 な限り避けること。	これらの薬剤等が CYP3Aを誘導する ことにより、本剤 の代謝が促進され、 本剤の血中濃度が 低下する可能性が ある。
セイヨウオトギリソウ (St.John'sWort、セント・ ジョーンズ・ワート)含有 食品	本剤の効果が減弱 するおそれがある ため、摂取しない よう注意すること。	
ビタミンE含有製剤 (サプリメント等)	ビタミンEの摂取 を控えるよう指導 すること。	添加剤であるコハ ク酸トコフェリル ポリエチレングリ コールとして、本剤 10mgには32mg、 本剤 25 mg には 36mgのビタミンE が含まれる。ビタ ミンEの高用量摂取 により、出血のリ スクを増強させる 可能性がある。
抗凝固剤 抗血小板剤 ワルファリン アスピリン等	プロトロンビン時 間国際標準比(INR) 値等の血液凝固能 の検査、臨床症状 の観察を頻回に行 い、これらの薬剤 の用量を調節する こと。	

- 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てください。やむを得ず併用する場合には、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回投与に減量してください。1回20mg/m² 1日2回及び1回15mg/m² 1日2回の投与量は以下の表のとおりです。

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

2. 主な有害事象とその対策

有害事象を検討した臨床試験と解析集団³⁾

- 海外第Ⅱ相試験(海外データ)：叢状神経線維腫(PN)関連の病的状態を伴う手術不能なPNを有する2～18歳のNF1患者50例に本剤を投与して、有効性と安全性を検討した多施設共同、単群、非盲検試験
- 安全性解析対象集団：海外第Ⅱ相試験において、1回以上本剤の投与を受けた患者50例

有害事象のグレード定義

CTCAE ver.4.0

7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋)

7.2 3歳未満及び19歳以上の患者における有効性及び安全性は確立していない。[9.7、17.11、17.2 参照]

● 口内炎

① 臨床試験での発現状況

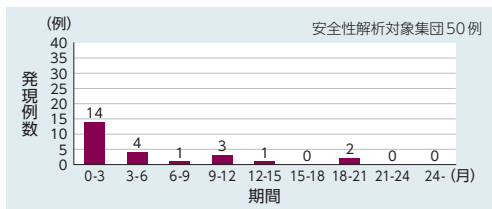
全グレード 例(%)	グレード3以上 例(%)
26 (52.0)	0 (0.0)

- 海外第Ⅱ相試験において、死亡及び投与中止に至った口内炎は認められませんでした。

(データカットオフ2：2021年3月31日)

② 臨床試験での初回発現時期(全グレード)

口内炎の初回発現時期



(データカットオフ1：2018年6月29日)

③ 臨床試験での処置

- 症状に応じて休薬、減量、投与中止の対応を行いました。
- 国内第Ⅰ相試験では、臨床症状及び各実施医療機関の標準治療法に応じて、口腔用の鎮痛効果が得られる局所麻酔薬の単独使用、又は外用ステロイド薬、抗ウイルス薬及び／又は抗真菌薬との併用を検討しました⁴⁾。

※各種薬剤の効能又は効果に関しては、それぞれの電子添文をご参照ください。

3) 社内資料：SPRINT試験第Ⅱ相-1 (承認時評価資料)

4) 社内資料：国内第Ⅰ相試験(D1346C00013) (承認時評価資料)

2. 主な有害事象とその対策

●脱毛・毛髪変色

① 臨床試験での発現状況

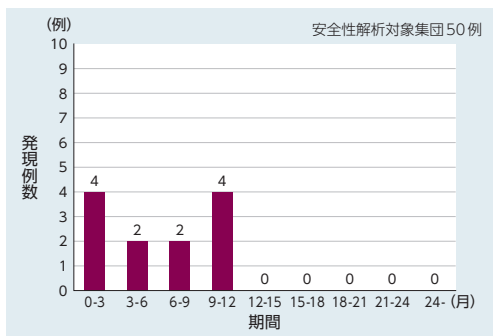
全グレード 例(%)		グレード3以上 例(%)	
脱毛	毛髪変色	脱毛	毛髪変色
12 (24.0)	12 (24.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

- 海外第Ⅱ相試験において、死亡及び投与中止に至った脱毛・毛髪変色は認められませんでした。

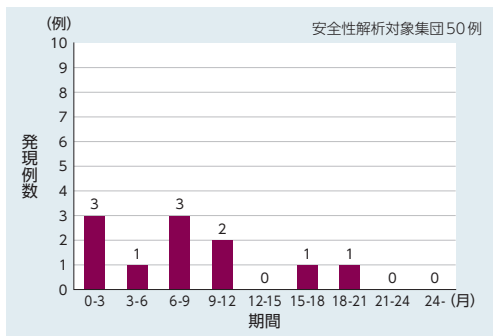
(データカットオフ2：2021年3月31日)

② 臨床試験での初回発現時期(全グレード)

脱毛の初回発現時期



毛髪変色の初回発現時期



(データカットオフ1：2018年6月29日)

③ 臨床試験での処置

脱毛・毛髪変色はすべてグレード1だったので、特別な処置は行われませんでした。

2. 主な有害事象とその対策

● 疲労

① 臨床試験での発現状況

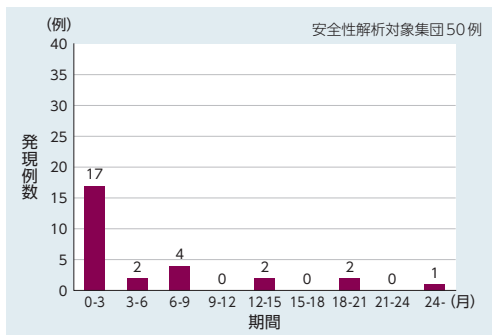
全グレード 例(%)	グレード3以上 例(%)
28 (56.0)	0 (0.0)

- 海外第Ⅱ相試験において、死亡及び投与中止に至った疲労は認められませんでした。

(データカットオフ2：2021年3月31日)

② 臨床試験での初回発現時期(全グレード)

疲労の初回発現時期



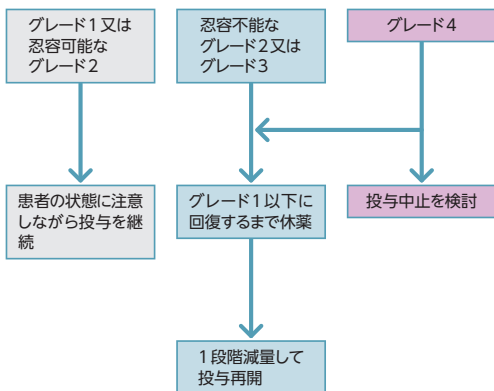
(データカットオフ1：2018年6月29日)

③ 臨床試験での処置

症状に応じて休薬、投与中止の対応を行いました。

● 主な有害事象発現時の用量調節

- 必要に応じて休薬、減量や中止等、適切な処置を行ってください。



心機能障害や眼障害等の特に注意を要する有害事象についてはP26～P49をご参照ください。

2. 主な有害事象とその対策

●コセルゴにおける主な有害事象のグレード分類

● 口腔粘膜炎(口唇炎、口腔内潰瘍形成、口内炎を含

グレード1	グレード2
症状がない、又は軽度の症状がある；治療を要さない	中等度の疼痛；経口摂取に支障がない；食事の変更を要する

● 脱毛症のグレード分類 (CTCAE v4.0-JCOGより抜粋)

グレード1	グレード2
遠くからではわからないが近くで見ると正常よりも明らかな50%未満の脱毛；脱毛を隠すために、かつらやヘアピースは必要ないが、通常と異なる髪形が必要となる	他人にも容易に明らかな50%以上の脱毛；患者が脱毛を完全に隠したいと望めば、かつらやヘアピースが必要；社会心理学的な影響を伴う

● 毛髪変色のグレード分類については、CTCAE v4.0-

● 疲労のグレード分類 (CTCAE v4.0-JCOGより抜粋)

グレード1	グレード2
休息により軽快する疲労	休息によって軽快しない疲労；身の回り以外の日常生活動作の制限

(CTCAE v4.0⁵⁾)

む)のグレード分類(CTCAE v4.0-JCOGより抜粋)

	グレード3	グレード4
	高度の疼痛；経口摂取に支障がある	生命を脅かす；緊急処置を要する

	グレード3	グレード4
	—	—

JCOGには記載なし

	グレード3	グレード4
	休息によって軽快しない疲労；身の回りの日常生活動作の制限	—

5) JCOGホームページ：Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0
https://jco.jp/assets/CTCAEv4J_20170912_v20_1.pdf,
2023/11/06確認

3. 特に注意を要する有害事象と

●心機能障害

① 臨床試験での発現状況⁶⁾

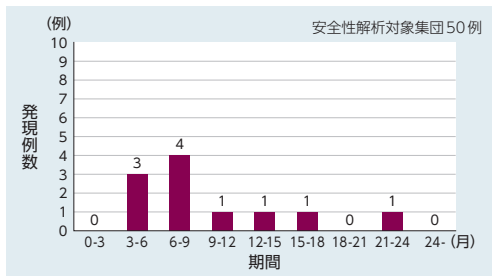
全グレード 例(%)	グレード3以上 例(%)
駆出率減少	
13 (26.0)	0 (0.0)

- 海外第Ⅱ相試験において、死亡及び投与中止に至った駆出率減少は認められませんでした。

(データカットオフ2：2021年3月31日)

② 臨床試験での初回発現時期(全グレード)

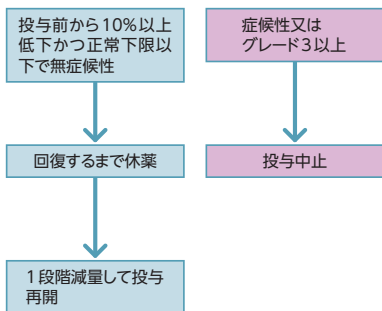
駆出率減少の初回発現時期



(データカットオフ1：2018年6月29日)

その対策

③ 駆出率減少に対する用量調節



3. 特に注意を要する有害事象とその対策

●眼障害

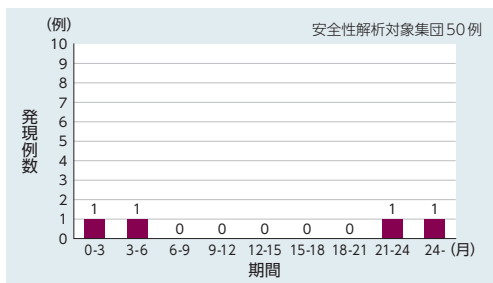
① 臨床試験での発現状況⁶⁾

- 海外第Ⅱ相試験において、網膜静脈閉塞、中心性漿液性網膜症、及び網膜色素上皮剥離の有害事象は認められませんでした。また、網膜裂孔、霧視、流涙増加や眼痛等が報告されているものの、角膜障害の事象は認められませんでした。
- 海外第Ⅱ相試験において、視覚障害事象として霧視が7例認められましたが、投与中止や死亡に至った霧視は認められませんでした。
- 成人患者の単独投与試験であるD1344C00001試験（転移性ブドウ膜黒色腫患者に対する本剤＋ダカルバジンの二重盲検投与後）において、本剤の投与を受けた1例で網膜静脈閉塞が1件報告されており、小児患者にとっても網膜静脈閉塞を引き起こす可能性は否定できず、重要な特定されたリスクとしました。
- D1532C00043試験（再発又は難治性の小児のローググレード星細胞腫に対する本剤の第Ⅰ相薬物動態試験）で網膜事象が1件報告されました。

4. 効能又は効果
神経線維腫症1型における叢状神経線維腫

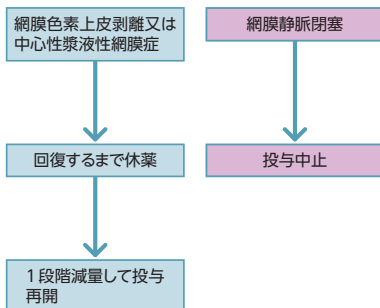
② 臨床試験での初回発現時期(全グレード)

霧視の初回発現時期



(データカットオフ1：2018年6月29日)

③ 眼障害に対する用量調節



3. 特に注意を要する有害事象とその対策

●消化管障害

① 臨床試験での発現状況⁶⁾

全グレード 例(%)			グレード3以上 例(%)		
嘔吐	下痢	悪心	嘔吐	下痢	悪心
43 (86.0)	37 (74.0)	36 (72.0)	4 (8.0)	8 (16.0)	2 (4.0)

- 海外第Ⅱ相試験において、死亡及び投与中止に至った悪心・嘔吐は認められませんでした。
- 海外第Ⅱ相試験において、重篤*な下痢が2例、投与中止に至った下痢が1例認められました。また、死亡に至った下痢は認められませんでした。

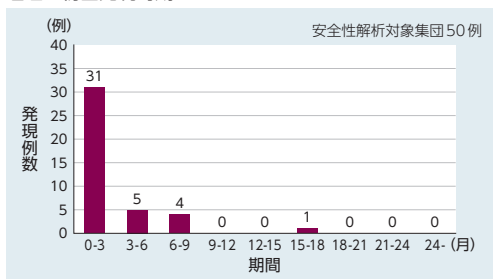
* 下記の基準に1つ以上該当した場合を重篤と定義した。

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

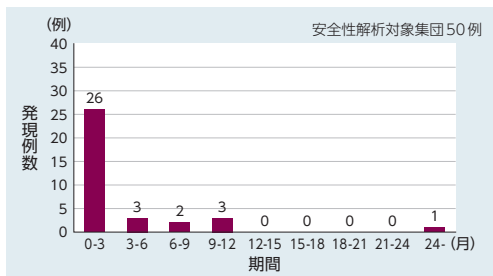
(データカットオフ2：2021年3月31日)

② 臨床試験での初回発現時期(全グレード)

嘔吐の初回発現時期



下痢の初回発現時期

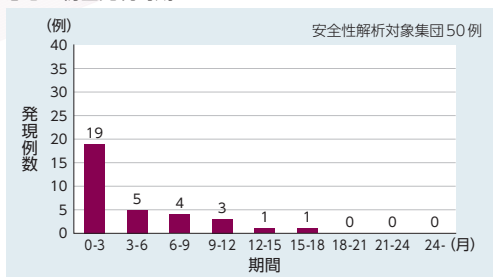


(データカットオフ：2018年6月29日)

3. 特に注意を要する有害事象とその対策

② 臨床試験での初回発現時期(全グレード)

悪心の初回発現時期



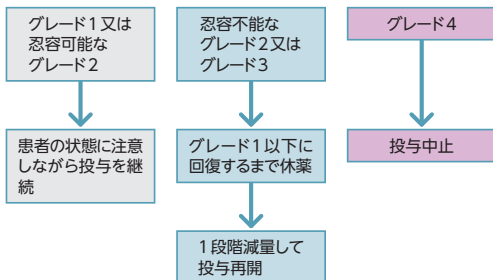
(データカットオフ1: 2018年6月29日)

③ 臨床試験での処置

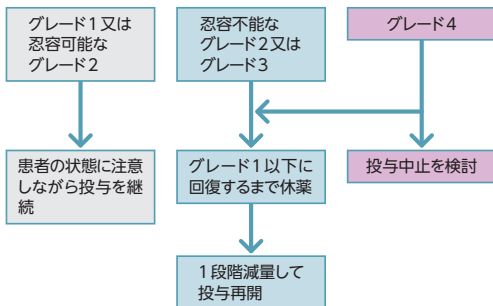
- 症状に応じて休薬、減量、投与中止の対応を行いました。
- 国内第 I 相試験では、下痢の管理として食事管理や実施医療機関の手順に従い、止瀉剤であるロペラミドの服用が定められていました⁴⁾。食事管理では、BRAT食(バナナ、白米、アップルソース、トースト、プレーンパスタ)や易消化性食品を摂取し、乳糖含有製品、揚げ物・脂肪の多い又は辛い食品を回避し、水分摂取量を増加(水、コンソメスープ、塩分や糖分を含んだ液体等の透明な液体を1日コップ8～10杯)させる等が定められていました⁴⁾。

④ 消化管障害に対する用量調節

<下痢の場合>



<下痢以外の消化管障害の場合>



3. 特に注意を要する有害事象とその対策

●肝機能障害

① 臨床試験での発現状況⁶⁾

全グレード 例(%)			グレード3以上 例(%)		
AST増加	ALT増加	血中ビリルビン増加	AST増加	ALT増加	血中ビリルビン増加
23 (46.0)	19 (38.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (4.0)	0 (0.0)

AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

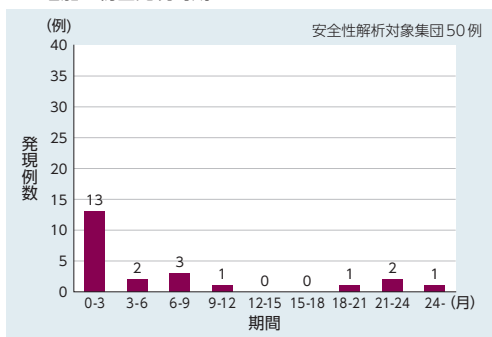
ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ

- 海外第Ⅱ相試験において、死亡及び投与中止に至った肝障害は認められませんでした。

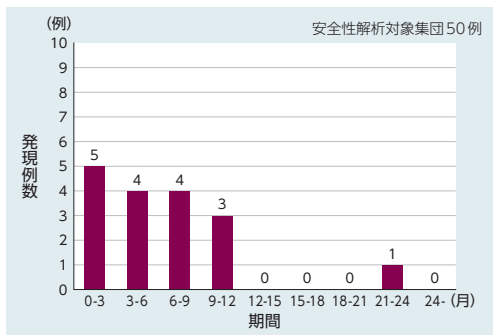
(データカットオフ2：2021年3月31日)

② 臨床試験での初回発現時期(全グレード)

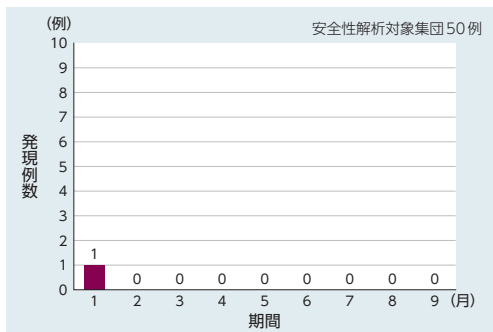
AST増加の初回発現時期



ALT増加の初回発現時期



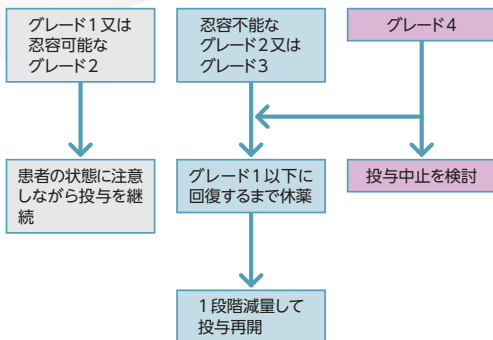
血中ビリルビン増加の初回発現時期



(データカットオフ：2018年6月29日)

3. 特に注意を要する有害事象とその対策

③ 肝機能障害に対する用量調節



●横紋筋融解症、ミオパチー

① 臨床試験での発現状況⁶⁾

全グレード 例(%)		グレード3以上 例(%)	
筋肉痛	CK上昇	筋肉痛	CK上昇
2 (4.0)	39 (78.0)	0 (0.0)	3 (6.0)

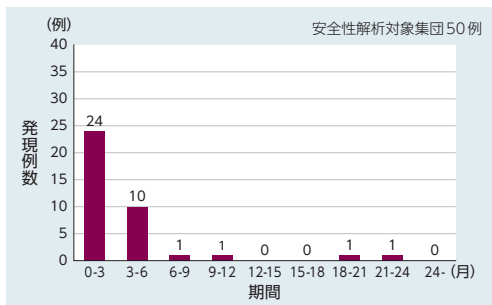
CK：クレアチンホスホキナーゼ

- 海外第Ⅱ相試験において、重篤なCK増加が1件認められました。また、死亡及び投与中止に至ったCK増加は認められませんでした。

(データカットオフ2：2021年3月31日)

② 臨床試験での初回発現時期(全グレード)

血中CK増加の初回発現時期



(データカットオフ1：2018年6月29日)

6) 社内資料：注意を要する副作用とその対策(承認時評価資料)

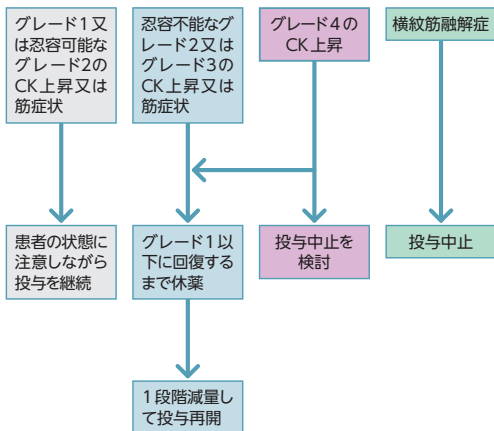
3. 特に注意を要する有害事象とその対策

筋肉痛の初回発現時期

- 筋肉痛は、データカットオフ1では認められませんでした。

(データカットオフ1：2018年6月29日)

③ 横紋筋融解症、ミオパチーに対する用量調節



●貧血及び血球減少

① 臨床試験での発現状況⁶⁾

全グレード 例(%)				グレード3以上 例(%)			
貧血	好中球 数減少	リンパ球 数減少	血小板 数減少	貧血	好中球 数減少	リンパ球 数減少	血小板 数減少
27 (54.0)	19 (38.0)	15 (30.0)	6 (12.0)	2 (4.0)	2 (4.0)	1 (2.0)	0 (0.0)

- 海外第Ⅱ相試験において、重篤な貧血が2例認められました。また、死亡及び投与中止に至った貧血は認められませんでした。
- 海外第Ⅱ相試験において、死亡及び投与中止に至った好中球数減少、リンパ球数減少、血小板数減少は認められませんでした。

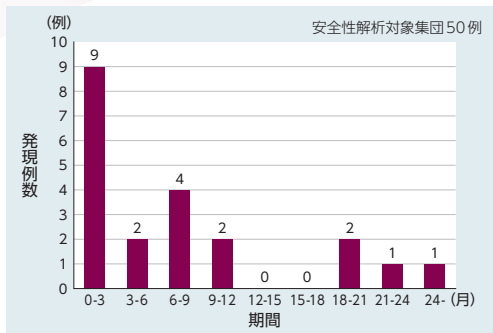
(データカットオフ2：2021年3月31日)

6) 社内資料：注意を要する副作用とその対策(承認時評価資料)

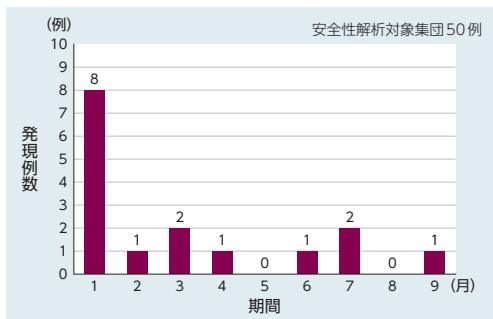
3. 特に注意を要する有害事象とその対策

② 臨床試験での初回発現時期(全グレード)

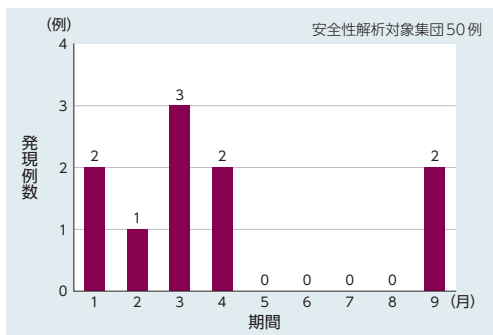
貧血の初回発現時期



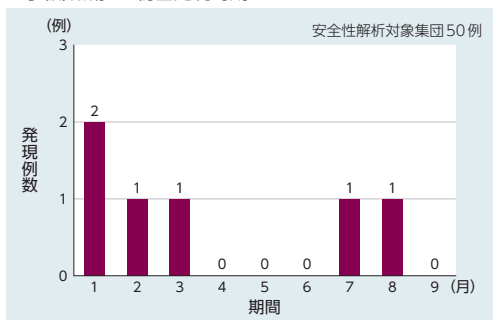
好中球数減少の初回発現時期



リンパ球数減少の初回発現時期



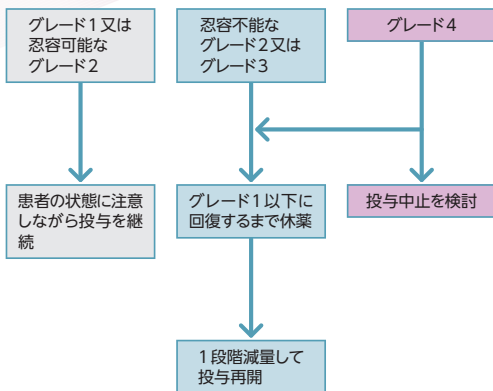
血小板数減少の初回発現時期



(データカットオフ：2018年6月29日)

3. 特に注意を要する有害事象とその対策

③ 貧血及び血球減少に対する用量調節



● 間質性肺疾患

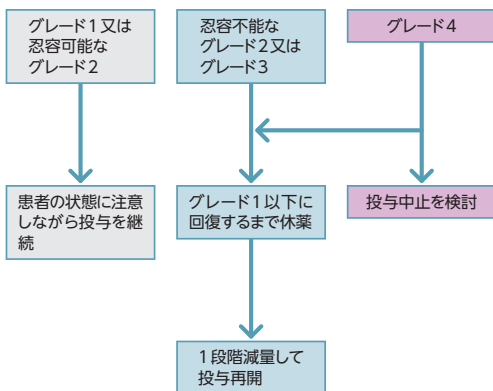
① 臨床試験での発現状況⁶⁾

- 小児を対象とした臨床試験において、間質性肺疾患の発現は認められていません。

② 臨床試験での初回発現時期(全グレード)

- 該当なし

③ 間質性肺疾患に対する用量調節



6) 社内資料：注意を要する副作用とその対策(承認時評価資料)

3. 特に注意を要する有害事象とその対策

●重篤な皮膚障害

① 臨床試験での発現状況⁶⁾

全グレード 例(%)		グレード3以上 例(%)	
発疹	皮膚乾燥	発疹	皮膚乾燥
3 (6.0)	34 (68.0)	0 (0.0)	1 (2.0)

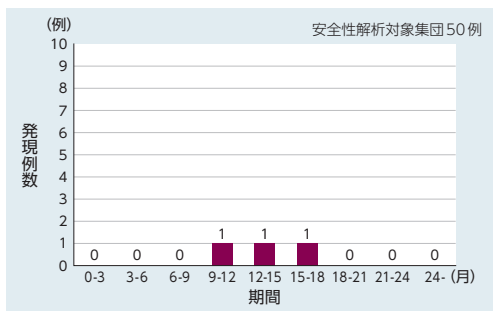
全グレード 例(%)		グレード3以上 例(%)	
ざ瘡様皮膚炎	爪囲炎	ざ瘡様皮膚炎	爪囲炎
28 (56.0)	28 (56.0)	3 (6.0)	4 (8.0)

- 海外第Ⅱ相試験において、死亡及び投与中止に至った発疹、皮膚乾燥、ざ瘡様皮膚炎は認められませんでした。
- 海外第Ⅱ相試験において、投与中止に至った爪囲炎が1例認められました。死亡に至った爪囲炎は認められませんでした。

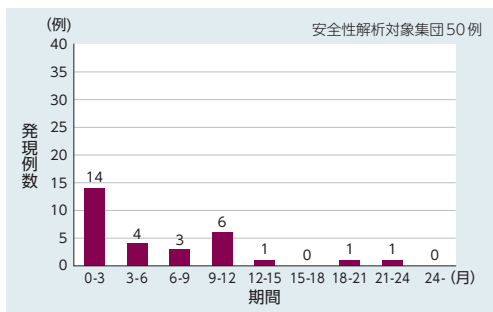
(データカットオフ2：2021年3月31日)

② 臨床試験での初回発現時期(全グレード)

発疹の初回発現時期



皮膚乾燥の初回発現時期

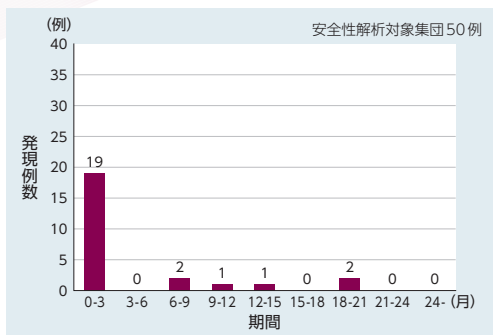


(データカットオフ：2018年6月29日)

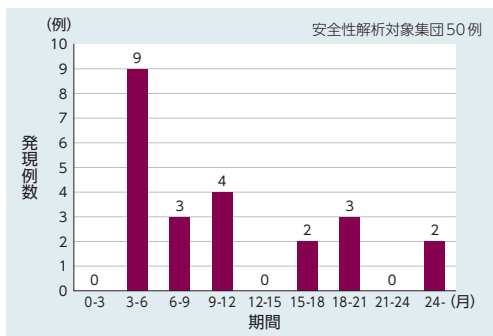
3. 特に注意を要する有害事象とその対策

② 臨床試験での初回発現時期(全グレード)

ざ瘡様皮膚炎の初回発現時期



爪囲炎の初回発現時期



(データカットオフ：2018年6月29日)

③ 臨床試験での処置

- 症状に応じて休薬、減量、投与中止の対応を行いました。
- 国内第 I 相試験では、小児の皮疹に対する治療推奨事項として、以下のことが定められていました⁴⁾。

グレード 1	軽度の強さの外用ステロイド及び外用抗生物質の塗布を行う。
グレード 2 以上	中等度の強さの外用ステロイドを塗布し、経口抗生物質の投与を開始(外用抗生物質は経口抗生物質の開始前に中止)する。

- 国内第 I 相試験では、爪囲炎への治療推奨事項として、以下のことが定められていました⁴⁾。

グレード 1	患部を酢液に 1 日 2 回(酢 1 : 水 2) 浸し、かつ外用抗生物質ムピロシンを 1 日 2 回塗布する。
グレード 2	患部を酢液に 1 日 2 回(酢 1 : 水 2) 浸し、抗生物質の全身投与(セファレキシン、クリンダマイシン)及び強力なステロイド(就寝時にクロベタゾール軟膏 0.05 % を塗布してラップフィルムで覆うか、又はフルドロキシコルチドテープを貼る。これらは朝に取り除くこと)で治療する。
グレード 3	重症の場合は、切開排膿又は外科的処置のために受診する。

肉芽組織が認められる場合は、医師の管理下で硝酸銀の使用を検討する。

※各種薬剤の効能又は効果に関しては、それぞれの電子添文をご参照ください。

参考

MEK 阻害剤による爪囲炎は、MAPK 経路の阻害により角化細胞の増殖停止及び早期分化を生じることによるものと考えられ⁷⁾、小児患者は、指しゃぶりや爪噛みにより口腔内細菌叢が手指に直接接種されることで、急性爪囲炎を発症しやすいと報告されています⁸⁾。

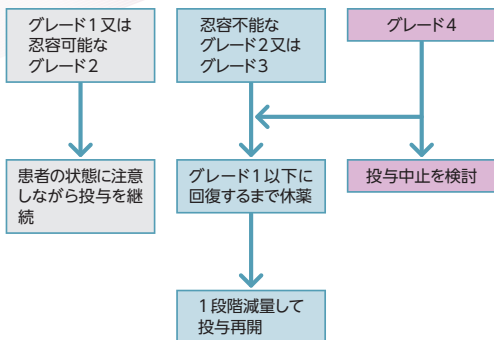
4) 社内資料：国内第 I 相試験(D1346C00013) (承認時評価資料)

7) Roberts PJ. et al.: Oncogene 26 (22) : 3291-3310, 2007

8) Rockwell PG.: Am Fam Physician 63 (6) : 1113-1116, 2001

3. 特に注意を要する有害事象とその対策

④ 重篤な皮膚障害に対する用量調節



●骨成長の異常

① 臨床試験での発現状況⁶⁾

- 小児を対象とした臨床試験において、骨成長の異常の発現は認められていません。
- ラットを用いた3か月間反復投与毒性試験において、雌雄の大腿脛骨関節に病理組織学的変化として、雄では骨端軟骨異形成が、雌では骨端軟骨に隣接する大腿骨髄の細胞充実性の低下が認められています。
- 一方、本剤を6か月間投与したカニクイザル及びマウスでは、このような変化は認められていません。

② 臨床試験での初回発現時期(全グレード)

- 該当なし

③ 異常がみられた場合の処置

- 必要に応じて休薬、減量や投与中止等、適切な処置を行ってください。

6) 社内資料：注意を要する副作用とその対策(承認時評価資料)

3. 特に注意を要する有害事象とその対策

●コセルゴにおける特に注意を要する有害事象の

● 駆出率減少のグレード分類 (CTCAE v4.0-JCOGより抜

グレード1	グレード2	
—	安静時駆出率 (EF) が50-40% ; ベースラインから10-20%低下	

● 網膜色素上皮剥離のグレード分類 (CTCAE v4.0-JCOG

グレード1	グレード2	
症状がない	滲出性で視力が0.5以上	

● 中心性漿液性網膜症のグレード分類 (CTCAE v4.0-

グレード1	グレード2	
症状がない；臨床所見又は検査所見のみ	症状があり、中等度の視力の低下を伴う (0.5以上)；身の回り以外の日常生活動作の制限	

● 眼障害、その他のグレード分類 (CTCAE v4.0-JCOGより

グレード1	グレード2	
症状がない、又は軽度の症状がある；臨床所見又は検査所見のみ；治療を要さない	中等症；最小限/局所的/非侵襲的治療を要する；年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限	

● 霧視のグレード分類 (CTCAE v4.0-JCOGより抜粋)

グレード1	グレード2	
治療を要さない	症状がある；身の回り以外の日常生活動作の制限	

グレード分類(CTCAE v4.0⁵⁾)

粋)

グレード3	グレード4
安静時駆出率(EF)が< 40-20% ; ベースラインから> 20%低下	安静時駆出率(EF) < 20%

[網膜剥離]より抜粋)

グレード3	グレード4
裂孔原性又は滲出性の剥離；外科的処置を要する；視力の低下(0.5未満、0.1を超える)	罹患眼の失明(0.1以下)

JCOG [網膜症]より抜粋)

グレード3	グレード4
症状があり、顕著な視力の低下を伴う(0.5未満)；活動不能/動作不能；身の回りの日常生活動作の制限	罹患眼の失明(0.1以下)

抜粋)

グレード3	グレード4
重症又は医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない；入院又は入院期間の延長を要する；活動不能/動作不能；身の回りの日常生活動作の制限	視覚喪失の可能性が高い状態；緊急処置を要する；罹患眼の失明(0.1以下)

グレード3	グレード4
身の回りの日常生活動作の制限	—

5) JCOGホームページ：Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0
https://jcog.jp/assets/CTCAEv4J_20170912_v20_1.pdf,
 2023/11/06確認

3. 特に注意を要する有害事象とその対策

● 嘔吐のグレード分類 (CTCAE v4.0-JCOGより抜粋)

グレード1	グレード2
24時間に1-2エピソードの嘔吐 (5分以上間隔が開いたものをそれぞれ1エピソードとする)	24時間に3-5エピソードの嘔吐 (5分以上間隔が開いたものをそれぞれ1エピソードとする)

● 下痢のグレード分類 (CTCAE v4.0-JCOGより抜粋)

グレード1	グレード2
ベースラインと比べて<4回/日の排便回数増加；ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が軽度増加	ベースラインと比べて4-6回/日の排便回数増加；ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が中等増加

● 悪心のグレード分類 (CTCAE v4.0-JCOGより抜粋)

グレード1	グレード2
摂食習慣に影響のない食欲低下	顕著な体重減少、脱水又は栄養失調を伴わない経口摂取量の減少

● AST増加のグレード分類 (CTCAE v4.0-JCOGより抜粋)

グレード1	グレード2
>ULN-3.0 × ULN	> 3.0-5.0 × ULN

ULN：(施設)基準範囲上限

● ALT増加のグレード分類 (CTCAE v4.0-JCOGより抜粋)

グレード1	グレード2
>ULN-3.0 × ULN	> 3.0-5.0 × ULN

	グレード3	グレード4
	24時間に6エピソード以上の嘔吐(5分以上間隔が開いたものをそれぞれ1エピソードとする)；TPN又は入院を要する	生命を脅かす；緊急処置を要する

	グレード3	グレード4
	ベースラインと比べて7回以上/日の排便回数増加；便失禁；入院を要する；ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が高度に増加；身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす；緊急処置を要する

	グレード3	グレード4
	カロリーや水分の経口摂取が不十分；経管栄養/TPN/入院を要する	—

	グレード3	グレード4
	$> 5.0-20.0 \times \text{ULN}$	$> 20.0 \times \text{ULN}$

	グレード3	グレード4
	$> 5.0-20.0 \times \text{ULN}$	$> 20.0 \times \text{ULN}$

3. 特に注意を要する有害事象とその対策

● 血中ビリルビン増加のグレード分類 (CTCAE v4.0-

グレード1	グレード2	
>ULN-1.5 × ULN	> 1.5-3.0 × ULN	

● 筋肉痛のグレード分類 (CTCAE v4.0-JCOGより抜粋)

グレード1	グレード2	
軽度の疼痛	中等度の疼痛；身の回り以外の日常生活動作の制限	

● CK上昇のグレード分類 (CTCAE v4.0-JCOGより抜粋)

グレード1	グレード2	
>ULN-2.5 × ULN	> 2.5 × ULN-5 × ULN	

● 貧血のグレード分類 (CTCAE v4.0-JCOGより抜粋)

グレード1	グレード2	
ヘモグロビン<LLN10.0g/dL ; <LLN6.2mmol/L ; <LLN100g/L	ヘモグロビン< 10.0-8.0g/dL ; < 6.2-4.9mmol/L ; < 100-80g/L	

● 好中球数減少のグレード分類 (CTCAE v4.0-JCOGより抜

グレード1	グレード2	
<LLN-1,500/mm ³ ; <LLN-1.5 × 10e9/L	< 1,500-1,000/mm ³ ; < 1.5-1.0 × 10e9/L	

● リンパ球数減少のグレード分類 (CTCAE v4.0-JCOGよ

グレード1	グレード2	
<LLN-800/mm ³ ; <LLN-0.8 × 10e9/L	< 800-500/mm ³ ; < 0.8-0.5 × 10e9/L	

JCOGより抜粋)

	グレード3	グレード4
	$> 3.0-10.0 \times \text{ULN}$	$> 10.0 \times \text{ULN}$

	グレード3	グレード4
	高度の疼痛；身の回りの日常生活動作の制限	—

	グレード3	グレード4
	$> 5 \times \text{ULN}-10 \times \text{ULN}$	$> 10 \times \text{ULN}$

	グレード3	グレード4
	ヘモグロビン $< 8.0\text{g/dL}$ ； $< 4.9\text{mmol/L}$ ； $< 80\text{g/L}$ ； 輸血を要する	生命を脅かす；緊急処置を要する

粋)

	グレード3	グレード4
	$< 1,000-500/\text{mm}^3$ ； $< 1.0-0.5 \times 10^9/\text{L}$	$< 500/\text{mm}^3$ ； $< 0.5 \times 10^9/\text{L}$

り抜粋)

	グレード3	グレード4
	$< 500-200/\text{mm}^3$ ； $< 0.5-0.2 \times 10^9/\text{L}$	$< 200/\text{mm}^3$ ； $< 0.2 \times 10^9/\text{L}$

3. 特に注意を要する有害事象とその対策

● 血小板数減少のグレード分類 (CTCAE v4.0-JCOGより抜粋)

グレード1	グレード2
<LLN-75,000/mm ³ ; <LLN-75.0 × 10e9/L	< 75,000-50,000/mm ³ ; < 75.0-50.0 × 10e9/L

● 肺臓炎のグレード分類 (CTCAE v4.0-JCOGより抜粋)

グレード1	グレード2
症状がない；臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない	症状がある；内科的治療を要する；身の回り以外の日常生活動作の制限

● ざ瘡様皮膚炎のグレード分類 (CTCAE v4.0-JCOG [ざ瘡])

グレード1	グレード2
体表面積の<10%を占める紅色丘疹および/又は膿疱で、そう痒や圧痛の有無は問わない	体表面積の10-30%を占める紅色丘疹および/又は膿疱で、そう痒や圧痛の有無は問わない；社会心理学的な影響を伴う；身の回り以外の日常生活動作の制限

● 爪囲炎のグレード分類 (CTCAE v4.0-JCOGより抜粋)

グレード1	グレード2
爪襞の浮腫や紅斑；角質の剥脱	局所的処置を要する；内服治療を要する(例：抗菌薬/抗真菌薬/抗ウイルス薬)；疼痛を伴う爪襞の浮腫や紅斑；滲出液や爪の分離を伴う；身の回り以外の日常生活動作の制限

粹)

	グレード3	グレード4
	< 50,000-25,000/mm ³ ; < 50.0-25.0 × 10e9/L	< 25,000/mm ³ ; < 25.0 × 10e9/L

	グレード3	グレード4
	高度の症状がある；身の回りの日常生活動作の制限；酸素を要する	生命を脅かす；緊急処置を要する（例：気管切開/挿管）

様皮疹]より抜粋)

	グレード3	グレード4
	体表面積の> 30%を占める紅色丘疹および/又は膿疱で、そう痒や圧痛の有無は問わない；身の回りの日常生活動作の制限；経口抗菌薬を要する局所の重複感染	紅色丘疹および/又は膿疱が体表のどの程度の面積を占めるかによらず、そう痒や圧痛の有無も問わないが、静注抗菌薬を要する広範囲の局所の二次感染を伴う；生命を脅かす

	グレード3	グレード4
	外科的処置や抗菌薬の静脈内投与を要する；身の回りの日常生活動作の制限	—

4. 有害事象の初回発現時期一覧

	～3か月	3～6か月	
口内炎			
脱毛症			
毛髪変色			
疲労			
駆出率減少			
霧視			
悪心			
嘔吐			
下痢			
AST増加			
ALT増加			
ビリルビン増加			
CK上昇			
貧血			
好中球数減少			
リンパ球数減少			
血小板数減少			
発疹			
皮膚乾燥			
ざ瘡様皮膚炎			
爪囲炎			

(海外第Ⅱ相試験) (海外データ)³⁾

[illegible]

(データカットオフ1:2018年6月29日)

3) 社内資料：SPRINT試験第Ⅱ相-1(承認時評価資料)

製造販売元 [文献請求先及び問い合わせ先]

アレクシオンファーマ合同会社

メディカル インフォメーション センター
〒108-0023

東京都港区芝浦三丁目 1 番 1 号

田町ステーションタワーN

フリーダイヤル 0120-577-657

受付時間 9:00 ~ 17:30 (土日、祝日及び当社休業日を除く)

コセルゴ® 製品情報サイト

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



ALEXION®
AstraZeneca Rare Disease

KOS-008-2311-3
2023年11月作成