

適正使用ガイド



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

新発売

1. 警告

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と神経線維腫症1型の治療の十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

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

目次

はじめに	4
治療の流れ	5
投与前チェックリスト	6
1. 投与に際して	8
(1) 適正な投与患者の選択	8
① 効能又は効果	8
② 効能又は効果に関連する注意	8
③ 用法及び用量に関連する注意	8
④ 警告	8
⑤ 禁忌	8
(2) 特に注意すべき患者	8
① 重要な基本的注意	8
② 特定の背景を有する患者に関する注意	9
③ 相互作用	10
④ 妊婦、産婦、授乳婦、小児等への投与	12
(3) 用法・用量	12
① 用法及び用量	12
② 用法及び用量に関連する注意	12
(4) 副作用発現時の対処法	14
① 副作用の発現により減量する場合の投与量	14
② 副作用発現時の用量調節基準	15
2. 注意を要する副作用とその対策	16
(1) 心機能障害	16
① 臨床試験での有害事象の発現状況（海外第Ⅱ相試験、国内第Ⅰ相試験、海外第Ⅰ相試験群と海外第Ⅱ相試験群の併合集団）	16
② 駆出率減少に対する用量調節	17
(2) 眼障害	18
① 臨床試験での有害事象の発現状況（海外第Ⅱ相試験、国内第Ⅰ相試験、海外第Ⅰ相試験群と海外第Ⅱ相試験群の併合集団）	18
② 眼障害に対する用量調節	19
(3) 消化管障害	21
① 臨床試験での有害事象の発現状況（海外第Ⅱ相試験、国内第Ⅰ相試験、海外第Ⅰ相試験群と海外第Ⅱ相試験群の併合集団）	21
② 消化管障害に対する用量調節	22

(4) 肝機能障害	24
① 臨床試験での有害事象の発現状況（海外第Ⅱ相試験、国内第Ⅰ相試験、海外第Ⅰ相試験群と海外第Ⅱ相試験群の併合集団）	24
② 肝機能障害に対する用量調節	25
(5) 横紋筋融解症、ミオパチー	26
① 臨床試験での有害事象の発現状況（海外第Ⅱ相試験、国内第Ⅰ相試験、海外第Ⅰ相試験群と海外第Ⅱ相試験群の併合集団）	26
② 横紋筋融解症、ミオパチーに対する用量調節	27
(6) 貧血及び血球減少	28
① 臨床試験での有害事象の発現状況（海外第Ⅱ相試験、国内第Ⅰ相試験、海外第Ⅰ相試験群と海外第Ⅱ相試験群の併合集団）	28
② 貧血及び血球減少に対する用量調節	30
(7) 間質性肺疾患	32
① 臨床試験での有害事象の発現状況（海外第Ⅱ相試験、国内第Ⅰ相試験、海外第Ⅰ相試験群と海外第Ⅱ相試験群の併合集団）	32
② 間質性肺疾患に対する用量調節	33
(8) 重篤な皮膚障害	34
① 臨床試験での有害事象の発現状況（海外第Ⅱ相試験、国内第Ⅰ相試験、海外第Ⅰ相試験群と海外第Ⅱ相試験群の併合集団）	34
② 重篤な皮膚障害に対する用量調節	35
(9) 骨成長の異常	37
3. 臨床試験（海外第Ⅱ相試験、国内第Ⅰ相試験）に関する情報	38
(1) 臨床試験における有害事象発現状況	38
① 海外第Ⅱ相試験（海外データ）	38
② 国内第Ⅰ相試験	41
(2) 臨床試験における主な選択・除外基準	44
① 臨床試験における選択基準	44
② 臨床試験における除外基準	46
4. Q & A	48
5. DI	50

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

海外第Ⅰ相試験：SPRINT 試験第Ⅰ相、D1532C00057 試験第Ⅰ相パート（海外データ）

はじめに

神経線維腫症1型(neurofibromatosis type1、以下、NF1)は、腫瘍抑制たんぱく質であるニューロフィブロミンをコードする*NF1* 腫瘍抑制遺伝子の病的バリエーション(17q11.2)が原因で生じる、希少な常染色体顕性遺伝疾患です。推定罹患率は10万人あたり20～24人と報告されており(海外データ)^{1)～4)}、本邦の患者数は約4万人と推定されています⁵⁾。

神経線維腫は、良性の腫瘍であり、皮膚の神経線維腫又は叢状神経線維腫(plexiform neurofibroma、以下、PN)に大別されます。皮膚の神経線維腫は皮膚の末梢神経から生じ、思春期以前に発症することはまれであるのに対し、PNは大型神経及び神経叢に沿って発生・増殖し⁶⁾、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ります(海外データ)⁷⁾。

しかし、これまでNF1の治療又は管理の選択肢は、疼痛管理及び外科的切除によるPNの摘除に限られていました。

神経線維腫は、GTPアーゼ活性化たんぱく質(以下、RAS)とその下流に続くRAF/MEK/ERK経路が活性化することにより、神経系の細胞が増殖し続けて発症します。NF1患者ではRASを不活性型に変換する機能を有しているニューロフィブロミンが正常に機能しないため、RAF/MEK/ERK経路の活性化が持続します。MEK1/2を阻害することにより、MEKの基質であるERKのリン酸化を阻害し、RASにより調節されるRAF/MEK/ERK経路のシグナル伝達を抑制することで、コセルゴはNF1における神経線維腫を縮小させます⁸⁾。

こうした作用機序から、本剤10mg及び25mgはNF1におけるPNの治療薬として2020年4月10日に米国で最初の承認を取得し、2021年6月17日に欧州連合においても承認されました。2022年5月時点で、10か国以上で承認されています。本邦では、手術不能なPN^{*1}を有する小児期のNF1患者を対象とした海外第Ⅰ相試験、PN関連の病的な状態^{*2}を伴い、手術不能なPNを有する小児期のNF1患者を対象とした海外第Ⅱ相試験^{*3}及び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患者を対象とした国内第Ⅰ相試験により評価され、安全性と有効性が確認されました。また、2020年6月22日に「希少疾病用医薬品」の指定を受けており、2021年12月に承認申請を行い、「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2022年9月に製造販売承認を取得しました。

本適正使用ガイドでは、本剤の適正使用の観点から、注意すべき副作用とその対策、対象患者の選択、臨床試験等について解説しております。

本剤の使用に際しましては、最新の電子添文及び本適正使用ガイドを熟読の上、適正使用にご協力いただきますようお願いいたします。

※1 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と定義した。

※2 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。

※3 海外第Ⅱ相試験の結果

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を有する小児期のNF1患者(悪性末梢神経鞘腫瘍を合併する患者は除外)50例を対象に本剤を25mg/m²を1日2回にわけて28日間を1サイクルとして空腹時に経口投与した。主要評価項目であるNCI POB 解析による奏効率(ORR)は66.0(95%CI: 51.2-78.8)%であった。Pre-Cycle 13(前のサイクルのDay27～28 [±14日]をpre-Cycleと定義)では、小児自己報告による標的PNの疼痛スコア(NRS-11)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、反復測定混合効果モデル)であった(参考情報)。

臨床成績の詳細については、本適正使用ガイドP.38～46、「3.臨床試験(海外第Ⅱ相試験、国内第Ⅰ相試験)に関する情報」をご参照ください。

1) Huson SM. et al.: J Med Genet 26(11): 704-711, 1989

2) Poyhonen M. et al.: J Med Genet 37(8): 632-636, 2000

3) Evans DG. et al.: Am J Med Genet A 152A(2): 327-332, 2010

4) Kallionpää RA et al.: Genet Med 20(9): 1082-1086, 2018

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

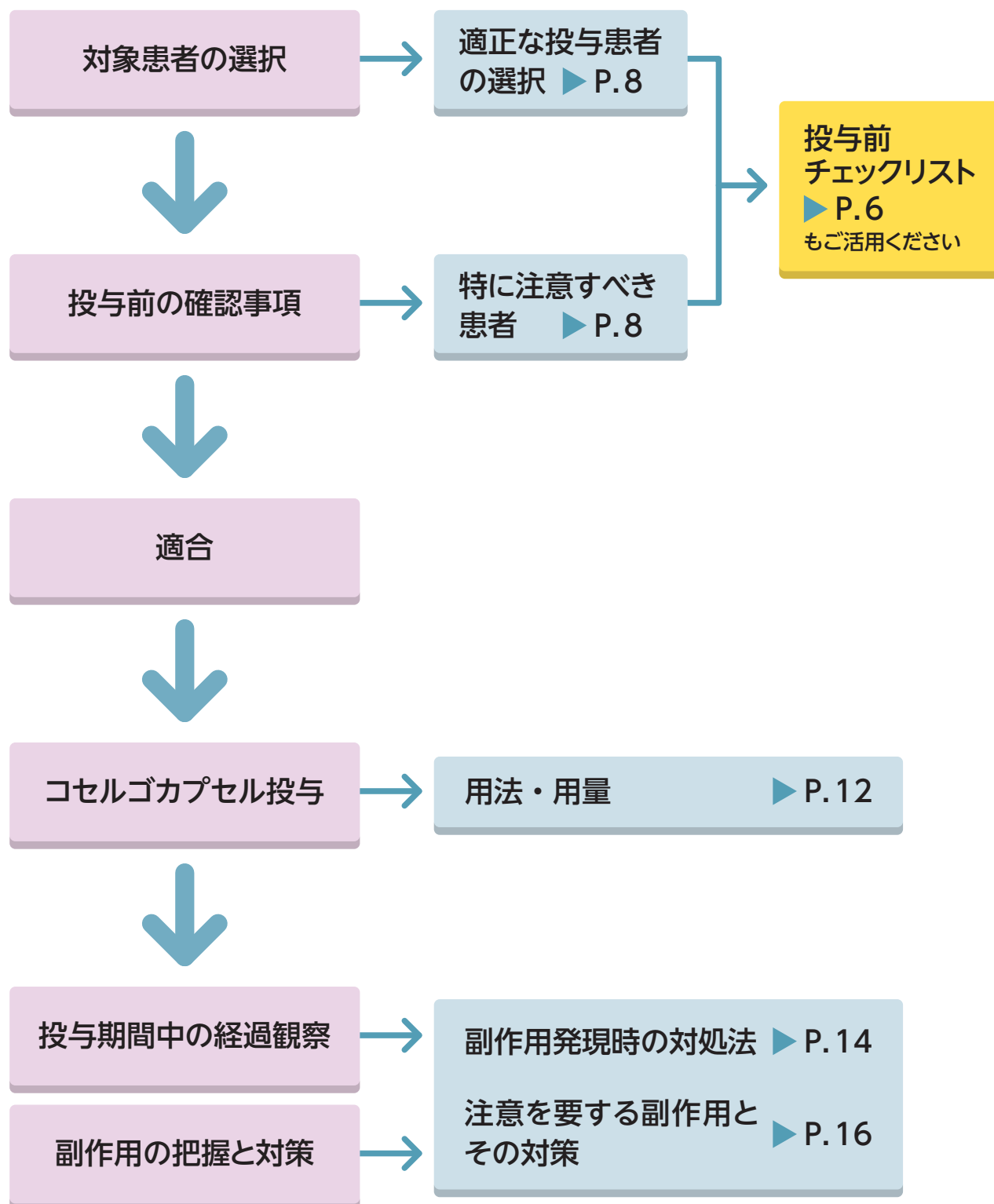
6) Hannema SE. et al.: Reference Module in Biomedical Sciences: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.99498-4>, 2017

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

8) Caunt CJ. et al.: Nat Rev Cancer 15(10): 577-592, 2015

[COI:著者にはアストラゼネカの社員が含まれる]

治療の流れ



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、本剤を投与しないでください。

本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある	☐ はい	☐ いいえ
妊婦又は妊娠している可能性がある	☐ はい	☐ いいえ
重度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 C) がある	☐ はい	☐ いいえ

【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全性は確立していません。また、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「重大な合併症のリスクを伴うことなく切除できない」が「いいえ」の場合は、原則として、本剤を投与しないでください。

服用開始年齢は3歳以上18歳以下である	☐ はい	☐ いいえ
神経線維腫1型における叢状神経線維腫 (Plexiform Neurofibroma / PN) ※ ¹ である	☐ はい	☐ いいえ
疼痛や外観上の変形等の臨床症状を有している	☐ はい	☐ いいえ
重大な合併症のリスクを伴うことなく切除できない	☐ はい	☐ いいえ

※¹ 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⁹⁾。「神経の神経線維腫」と「びまん性神経線維腫」が含まれる。

【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ともに、患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に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	☐ はい	☐ いいえ
---------------------------------	-----------------------------	------------------------------

【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、投与に際して注意が必要です。

妊娠可能な女性である	☐ はい	☐ いいえ	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。
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	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。
授乳中の女性である	☐ はい	☐ いいえ	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。

【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、代替の治療薬への変更を考慮してください。

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

【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、可能な限り摂取を避けるように指導してください。

グレープフルーツジュース	☐ 確認	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。
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	☐ 確認	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。
ビタミン E 含有製剤 (サプリメント等)	☐ 確認	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。

【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をお願いいたします。

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イン時における確認として重要です。

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

【服用に関する注意】

以下の項目について確認いただき、本剤服用についての指導をお願いいたします。

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

1. 投与に際して

(1) 適正な投与患者の選択

① 効能又は効果 (電子添文「効能又は効果」の項参照)

神経線維腫症 1 型における叢状神経線維腫

② 効能又は効果に関連する注意 (電子添文「効能又は効果に関連する注意」の項参照)

疼痛や外観上の变形等の臨床症状を有し、重大な合併症のリスクを伴うことなく切除できない叢状神経線維腫を有する神経線維腫症 1 型患者に対し投与してください。

③ 用法及び用量に関連する注意 (電子添文「用法及び用量に関連する注意」の項参照)

- 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すること。
- 本剤の臨床試験に組み入れられた対象患者については、本適正使用ガイド P.38～46、「3. 臨床試験 (海外第 II 相試験、国内第 I 相試験)」に関する情報」をご参照ください。

④ 警告 (電子添文「警告」の項参照)

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。

⑤ 禁忌 (電子添文「禁忌」の項参照)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

妊婦又は妊娠している可能性のある女性

重度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 C) のある患者

本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある患者に対しては、過敏症症状があらわれる可能性があります。

妊娠可能な女性及びパートナーが妊娠する可能性がある男性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間 (1 週間) は適切な避妊を行うよう指導してください。

重度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 C) のある患者に対しては、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあります。

(2) 特に注意すべき患者

① 重要な基本的注意 (電子添文「重要な基本的注意」の項参照)

- 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 (各臨床試験での検査実施状況をご参照ください)。
- 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 (各臨床試験での検査実施状況をご参照ください)。
- 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。

② 特定の背景を有する患者に関する注意 (電子添文「特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照)

- 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 ¹⁰⁾ 。
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 ¹⁰⁾ 。

- 中等度の肝機能障害(Child-Pugh 分類 B)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。

1回20mg/m² 1日2回の投与量

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

<参考 (電子添文「薬物動態」の項参照)>

肝機能障害を有する成人被験者への投与(外国人データ)

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)に本剤50mgを、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)に本剤50mg又は25mgを、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)に本剤20mgを単回経口投与したとき^{注1)}、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セルメチニブの用量補正AUC及び用量補正非結合形AUCはそれぞれ86%及び69%であったが、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%と高かった¹⁰⁾。

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

10) 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. 投与に際して

③ 相互作用 (電子添文「相互作用」の項参照)

- 本剤は、主にCYP3Aにより代謝され、CYP2C19も関与しています。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 [7.7、16.7.1、16.7.4 参照]	本剤の副作用が増強されるおそれがあるため、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。 やむを得ず併用する場合には、減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤等がCYP3Aを阻害することにより、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
フルコナゾール [7.7、16.7.2 参照]	本剤の副作用が増強されるおそれがあるため、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。 やむを得ず併用する場合には、減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	CYP2C19及びCYP3Aを阻害することにより、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
強い又は中程度のCYP3A誘導剤 フェニトイン リファンピシン カルバマゼピン等 [16.7.3、16.7.4 参照]	本剤の効果が減弱するおそれがあるため、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。	これらの薬剤等がCYP3Aを誘導することにより、本剤の代謝が促進され、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
セイヨウオトギリソウ (St.John'sWort、 セント・ジョーンズ・ワート)含有食品	本剤の効果が減弱するおそれがあるため、摂取しないよう注意すること。	
ビタミンE含有製剤(サプリメント等)	ビタミンEの摂取を控えるよう指導すること。	添加剤であるコハク酸トコフェロールポリエチレングリコールとして、本剤10mgには32mg、本剤25mgには36mgのビタミンEが含まれる。ビタミンEの高用量摂取により、出血のリスクを増強させる可能性がある。
抗凝固剤 抗血小板剤 ワルファリン アスピリン等	プロトロンビン時間国際標準比(INR)値等の血液凝固能の検査、臨床症状の観察を頻回に行い、これらの薬剤の用量を調節すること。	

- 強い又は中程度のCYP3A阻害剤も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、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。

1回20mg/m² 1日2回及び1回15mg/m² 1日2回の投与量（電子添文「用法及び用量に関連する注意」の項参照）

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

＜参考（電子添文「薬物動態」の項参照）＞

イトラコナゾール（強力なCYP3A阻害剤）との併用（外国人データ）¹¹⁾

健康成人24例にイトラコナゾール200mgを1日2回11日間反復経口投与し、投与8日目に本剤25mgを単回経口投与したとき^{注1)}、本剤単独投与時と比較してイトラコナゾール併用時ではセルメチニブのC_{max}及びAUCはそれぞれ19%及び49%上昇した¹²⁾。

フルコナゾール（CYP2C19阻害剤かつ中程度のCYP3A阻害剤）との併用（外国人データ）¹³⁾

健康成人22例にフルコナゾールを投与1日目に400mgを単回経口投与した後、投与2日目以降は200mgを1日1回10日間反復経口投与し、投与8日目に本剤25mgを単回経口投与したとき^{注1)}、本剤単独投与時と比較してフルコナゾール併用時ではセルメチニブのC_{max}及びAUCはそれぞれ26%及び53%上昇した¹²⁾。

リファンピシン（強力なCYP3A誘導剤）との併用（外国人データ）¹⁴⁾

健康成人22例にリファンピシン600mgを1日1回11日間反復経口投与し、投与8日目に本剤75mgを単回経口投与したとき^{注1)}、本剤単独投与時と比較してリファンピシン併用時ではセルメチニブのC_{max}及びAUCはそれぞれ26%及び51%低下した¹²⁾。

エリスロマイシン、ジルチアゼム、エファビレンツ¹⁵⁾

生理学的薬物速度論モデルによるシミュレーションにおいて、本剤25mgを単独投与したときに対し^{注1)}、中程度のCYP3A阻害剤であるエリスロマイシン（500mg 1日3回投与）又はジルチアゼム（60mg 1日3回投与）との併用時では、セルメチニブのAUC及びC_{max}はそれぞれ約30%～40%及び約20%上昇すると推定された。また、本剤75mgを単独投与したときに対し^{注1)}、中程度のCYP3A誘導剤であるエファビレンツ（600mg 1日1回投与）との併用時では、セルメチニブのAUC及びC_{max}はそれぞれ38%及び22%低下すると推定された¹⁶⁾。

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

11) 社内資料：薬物相互作用 イトラコナゾール（承認時評価資料）

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

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

13) 社内資料：薬物相互作用 フルコナゾール（承認時評価資料）

14) 社内資料：薬物相互作用 リファンピシン（承認時評価資料）

15) 社内資料：薬物相互作用 生理学的薬物速度論モデルシミュレーション（承認時評価資料）

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

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

1. 投与に際して

④ 妊婦、産婦、授乳婦、小児等への投与 (電子添文「特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照)

● 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(25mg/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(25mg/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少なくとも一定期間(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少なくとも一定期間(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。

(3) 用法・用量

① 用法及び用量 (電子添文「用法及び用量」の項参照)

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

② 用法及び用量に関連する注意 (電子添文「用法及び用量に関連する注意」の項参照)

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。

<参考 (電子添文「薬物動態」の項参照)>

食事の影響(外国人データ)

健康成人34例に本剤75mgを高脂肪食の摂取後に単回経口投与したとき^{注1)}、絶食下投与と比較して、C_{max}は50%低下し、AUCは16%低下し、t_{max}は約1.5時間延長した^{17) 18)}。

健康成人24例に本剤50mgを低脂肪食の摂取後に単回経口投与したとき^{注1)}、絶食下投与と比較して、C_{max}は60%低下し、AUCは38%低下し、t_{max}は約0.9時間延長した¹⁷⁾。

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

- 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服用量は以下の表のとおりです。

体表面積から換算した本剤の投与量（電子添文「用法及び用量に関連する注意」の項参照）

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

- 10mgカプセルと25mgカプセルの生物学的同等性は示されていないため、1回50mgを投与する際には10mgカプセルを使用しないでください。
- 吸湿により添加剤が加水分解され本剤の品質に影響を及ぼす可能性があるため、分包せずボトルのまま交付してください。

以下の点を患者又は家族にご指導ください。（電子添文「適用上の注意」「取り扱い上の注意」の項参照）

- カプセルを噛んだり、溶かしたり、開けたりせずに、そのまま水とともに服用すること。カプセルから中身を出して飲むと、十分な効果が得られない可能性があります。
- プラスチックボトルから乾燥剤は取り出さず、使用の都度密栓すること。
- 直射日光と湿気を避けて室温（1～30℃）で保管すること。
- カプセルを飲み込む際に窒息する危険があるため、服用前に患者がカプセル剤を服用できるか確認すること（本適正使用ガイドP.6、「投与前チェックリスト」をご参照ください）。

17) 社内資料：血中濃度に対する食事の影響（承認時評価資料）

18) Tomkinson H. et al.: Clin Ther 39(11): 2260-2275, 2017

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

1. 投与に際して

(4) 副作用発現時の対処法

① 副作用の発現により減量する場合の投与量 (電子添文「用法及び用量に関連する注意」の項参照)

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、投与を中止してください。

副作用の発現により減量する場合の投与量 (電子添文「用法及び用量に関連する注意」の項参照)

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

② 副作用発現時の用量調節基準 (電子添文「用法及び用量に関連する注意」の項参照)

副作用	程度 ^{注1)}	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。
	症候性又はグレード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。
	網脈静脈閉塞	投与を中止する。
筋障害	グレード1又は忍容可能なグレード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。
	忍容不能なグレード2又はグレード3のCK上昇又は筋症状	グレード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。
	グレード4のCK上昇	グレード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	グレード1又は忍容可能なグレード2	患者の状態に注意しながら投与を継続する。
	忍容不能なグレード2又はグレード3	グレード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。
	グレード4	投与を中止する。
上記以外の副作用	グレード1又は忍容可能なグレード2	患者の状態に注意しながら投与を継続する。
	忍容不能なグレード2又はグレード3	グレード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。
	グレード4	グレード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1) グレードはCTCAE ver.4.03に準じる。

2. 注意を要する副作用とその対策

以下に記載されている副作用以外でも用量調節が必要な場合があります(本適正使用ガイド p14~15、「1.投与に際して (4)副作用発現時の対処法」をご参照ください)。

(1) 心機能障害 (電子添文「用法及び用量に関連する注意」「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項参照)

本剤の投与により、心機能障害があらわれる場合があるので、次の事項に注意してください。

- ・ 本剤投与開始前に、施設の基準値下限以上の駆出率を有していることを確認してください。
- ・ **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(左室駆出率の変動を含む)を確認してください。**
- ・ 既承認のMEK阻害剤において、駆出力減少、左室機能不全、末梢性浮腫等の心機能障害関連事象が報告され、心不全等の重篤な心機能障害の発現も報告されています。

<異常がみられた場合の対処方法>

- ・ 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。
- ・ 症候性又はグレード3以上の駆出率減少を認めた場合は、投与を中止してください。

※ 臨床試験での検査頻度はP.38、41に記載

① 臨床試験での有害事象の発現状況(海外第Ⅱ相試験、国内第Ⅰ相試験、海外第Ⅰ相試験群と海外第Ⅱ相試験群の併合集団)¹⁹⁾

- 海外第Ⅱ相試験、国内第Ⅰ相試験、及び海外第Ⅰ相試験群及び海外第Ⅱ相試験群(以下、小児患者の併合集団)において、本剤が投与された患者における駆出率減少の発現状況は以下のとおりでした。

試験	全グレード 例(%)	グレード3以上 例(%)
海外第Ⅱ相試験 50例	13 (26.0)	0 (0.0)
国内第Ⅰ相試験 12例	2 (16.7)	0 (0.0)
小児患者の併合集団 (海外第Ⅰ相試験群+海外第Ⅱ相試験群) 74例	21 (28.4)	1 (1.4)

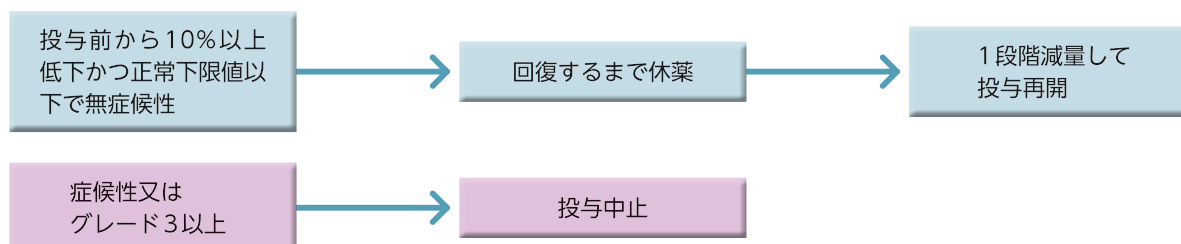
グレードは海外第Ⅰ相試験及び海外第Ⅱ相試験ではCTCAE ver.4.0に、国内第Ⅰ相試験ではCTCAE ver.5.0に準じる。

- 海外第Ⅱ相試験の13例(26.0%)で発現した駆出率減少では、2例(4.0%)でグレード2の駆出率減少がみられ、1例では治験責任医師が本剤投与に関連する可能性があったとしました。この2例では、休薬後、減量して投与を継続しました。
- 小児患者の併合集団の21例(28.4%)で発現した駆出率減少はグレード2が20例(27.0%)、グレード3が1例(1.4%)で、グレード4以上のものは認められませんでした。いずれも無症候性であり、浮腫、呼吸困難、疲労等の心不全/心臓障害を示唆する症状は認められませんでした。転帰は17例(23.0%)が回復、4例(5.4%)が未回復又は不明であり、本剤との関連ありと判断された患者は15例(20.3%)でした。初回発現までの投与期間(中央値)は441.0日でした。

19) 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)

- 国内第Ⅰ相試験の2例(16.7%)で発現した駆出率減少のうち、グレード3以上のものは認められませんでした。いずれも無症候性で、本剤との関連ありと判断され、投与中断後、本剤投与量を減量して投与を再開しました。

② 駆出率減少に対する用量調節 (電子添文「用法及び用量に関連する注意」の項参照)



● 駆出率減少のグレード分類 (CTCAE v4.0-JCOGより抜粋)²⁰⁾

グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
—	安静時駆出率(EF)が50-40%; ベースラインから10-20%低下	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%

● 駆出率減少のグレード分類 (CTCAE v5.0-JCOGより抜粋)²¹⁾

グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
—	安静時駆出率(EF)が50-40%; ベースラインから10-<20%低下	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%

20) JCOGホームページ: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0
http://www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAEv4J_20170912_v20_1.pdf, 2022/08/24確認

21) JCOGホームページ: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0
http://www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAEv5J_20210901_v24_1.pdf, 2022/08/24確認

2. 注意を要する副作用とその対策

(2) 眼障害 (電子添文「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項参照)

本剤の投与により、眼障害があらわれる場合があるので、次の事項に注意してください。

- ・ 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。
- ・ 既承認のMEK阻害剤において網膜剥離、網脈絡膜症、網膜静脈閉塞(RVO)、網膜色素上皮剥離(RPED)等の眼障害の発現が報告されています。

<異常がみられた場合の対処方法>

- ・ 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。
- ・ 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。
- ・ 厚生労働省のホームページに重篤副作用疾患別対応マニュアル「網膜・視路障害」が掲載されていますのでご参照ください。

<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/tp1122-1o.html> (2022/08/24確認)

※ 臨床試験での検査頻度はP.38、41に記載

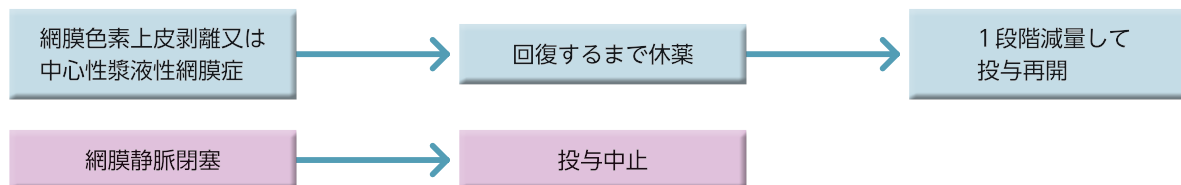
① 臨床試験での有害事象の発現状況(海外第Ⅱ相試験、国内第Ⅰ相試験、海外第Ⅰ相試験群と海外第Ⅱ相試験群の併合集団)¹⁹⁾

- 小児患者の併合集団において、74例中11例(14.9%)に霧視、9例(12.2%)に流涙増加、5例(6.8%)に眼痛が認められました。
- 国内第Ⅰ相試験において、12例中2例(16.7%)に眼窩周囲浮腫、1例(8.3%)にアレルギー性結膜炎が認められました。
- いずれの試験においても、重篤な有害事象、グレード3以上の有害事象、投与中止及び減量に至った有害事象は認められませんでした。
- 小児患者の併合集団において、休薬に至った有害事象は3例(4.1%)認められ、眼痛及び流涙増加が各1例(1.4%) (同一症例)、霧視が2例(2.7%)でした。このうち、霧視1例(1.4%) (グレード1)が本剤との関連ありと判断されました。
- いずれの試験においても、網膜静脈閉塞、中心性漿液性網膜症、網膜色素上皮剥離等の重篤な網膜症の発現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。
- 成人患者の単独投与試験であるD1344C00001試験(全身療法を受けたことがない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眼障害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。

* グレードは海外第Ⅰ相試験及び海外第Ⅱ相試験ではCTCAE ver.4.0に、国内第Ⅰ相試験ではCTCAE ver.5.0に準じる。

19) 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)

② 眼障害に対する用量調節 (電子添文「用法及び用量に関連する注意」の項参照)



● 網膜色素上皮剥離のグレード分類 (CTCAE v4.0-JCOG [網膜剥離] より抜粋)²⁰⁾

グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
症状がない	滲出性で視力が0.5以上	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)

● 網膜色素上皮剥離のグレード分類 (CTCAE v5.0-JCOG [網膜剥離] より抜粋)²¹⁾

グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
—	—	黄斑部を除く裂孔原性網膜剥離	黄斑部剥離を伴う裂孔原性網膜剥離

● 中心性漿液性網膜症のグレード分類 (CTCAE v4.0-JCOG [網膜症] より抜粋)²⁰⁾

グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
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	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)

● 中心性漿液性網膜症のグレード分類 (CTCAE v5.0-JCOG [網膜症] より抜粋)²¹⁾

グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
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(最高矯正視力0.5以上又は既知のベースラインから3段階以下の視力低下)；身の回り以外の日常生活動作の制限	症状があり、顕著な視力の低下を伴う(最高矯正視力0.5未満、0.1を超える、又は既知のベースラインから3段階を超える視力低下)；身の回りの日常生活動作の制限	罹患眼の最高矯正視力0.1以下

20) JCOGホームページ: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0
http://www.jco.org/jco/doctor/tool/CTCAEv4J_20170912_v20_1.pdf, 2022/08/24確認

21) JCOGホームページ: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0
http://www.jco.org/jco/doctor/tool/CTCAEv5J_20210901_v24_1.pdf, 2022/08/24確認

2. 注意を要する副作用とその対策

● 眼障害、その他(具体的に記載)のグレード分類 (CTCAE v4.0-JCOGより抜粋)²⁰⁾

グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
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	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)

● 眼障害、その他(具体的に記載)のグレード分類 (CTCAE v5.0-JCOGより抜粋)²¹⁾

グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
症状がない、又は軽度の症状；臨床所見又は検査所見のみ；治療を要さない；視力に変化がない	中等症；最小限/局所的/非侵襲的治療を要する；身の回り以外の日常生活動作の制限；最高矯正視力0.5以上又は既知のベースラインから3段階以下の視力低下	重症又は医学的に重大であるが、ただちに視覚喪失をきたす可能性は高くない；身の回りの日常生活動作の制限；視力低下(最高矯正視力0.5未満、0.1を超える、又は既知のベースラインから3段階を超える視力低下)	視覚喪失の可能性が高い状態；緊急処置を要する；罹患眼の最高矯正視力0.1以下

● 霧視のグレード分類 (CTCAE v4.0-JCOGより抜粋)²⁰⁾

グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
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	身の回りの日常生活動作の制限	—

● 霧視のグレード分類 (CTCAE v5.0-JCOGより抜粋)²¹⁾

グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
治療を要さない	症状があり、中等度の視力の低下を伴う(最高矯正視力0.5以上又は既知のベースラインから3段階以下の視力低下)；身の回り以外の日常生活動作の制限	症状があり、顕著な視力の低下を伴う(最高矯正視力0.5未満、0.1を超える、又は既知のベースラインから3段階を超える視力低下)；身の回りの日常生活動作の制限	罹患眼の最高矯正視力0.1以下

20) JCOGホームページ: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0
http://www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAEv4J_20170912_v20_1.pdf, 2022/08/24 確認

21) JCOGホームページ: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0
http://www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAEv5J_20210901_v24_1.pdf, 2022/08/24 確認

(3) 消化管障害 (電子添文「重大な副作用」の項参照)

本剤の投与により、消化管障害があらわれる場合があるので、次の事項に注意してください。

- ・ 小児を対象とした臨床試験において、嘔吐、下痢、悪心等の消化管障害が認められています。
- ・ 既承認のMEK阻害剤において、嘔吐、下痢、悪心等の消化管関連事象の発現が報告されています。

<異常がみられた場合の対処方法>

- ・ 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。
- ・ 厚生労働省のホームページに重篤副作用疾患別対応マニュアル「重度の下痢」が掲載されていますのでご参照ください。

<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/tp1122-1g.html> (2022/08/24確認)

① 臨床試験での有害事象の発現状況(海外第Ⅱ相試験、国内第Ⅰ相試験、海外第Ⅰ相試験群と海外第Ⅱ相試験群の併合集団)¹⁹⁾

- 海外第Ⅱ相試験、国内第Ⅰ相試験、及び小児患者の併合集団において、本剤が投与された患者における消化管障害の発現状況は以下のとおりでした。

試験	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
海外第Ⅱ相試験 50例	43 (86.0)	37 (74.0)	36 (72.0)	4 (8.0)	8 (16.0)	2 (4.0)
国内第Ⅰ相試験 12例	4 (33.3)	5 (41.7)	3 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
小児患者の併合集団 (海外第Ⅰ相試験群+海外第Ⅱ相試験群) 74例	64 (86.5)	60 (81.1)	57 (77.0)	7 (9.5)	11 (14.9)	2 (2.7)

グレードは海外第Ⅰ相試験及び海外第Ⅱ相試験ではCTCAE ver.4.0に、国内第Ⅰ相試験ではCTCAE ver.5.0に準じる。

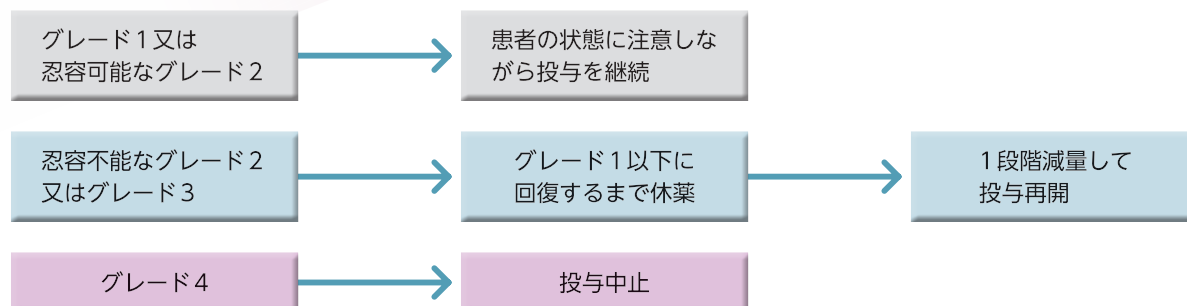
- 小児患者の併合集団において、74例中64例(86.5%)に嘔吐、60例(81.1%)に下痢、57例(77.0%)に悪心が認められました。
- 国内第Ⅰ相試験において、12例中5例(41.7%)に下痢、4例(33.3%)に嘔吐、同じく4例(33.3%)に口内炎が認められました。
- 小児患者の併合集団において、重篤な有害事象は6例(8.1%)で、下痢2例等が認められましたが、いずれも転帰は回復でした。グレード3以上の有害事象は21例(28.4%)、投与中止に至った有害事象は3例(4.1%)、減量に至った有害事象は3例(4.1%)、休薬に至った有害事象は36例(48.6%)でした。
- 国内第Ⅰ相試験において、重篤な有害事象、グレード3以上の有害事象、投与中止、減量及び休薬に至った有害事象は認められませんでした。

19) 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)

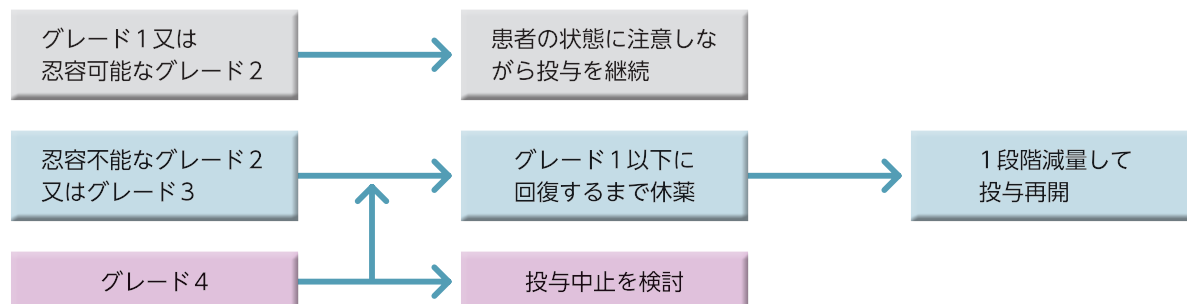
2. 注意を要する副作用とその対策

② 消化管障害に対する用量調節 (電子添文「用法及び用量に関連する注意」の項参照)

● 下痢の場合



● 下痢以外の消化管障害の場合



● 嘔吐のグレード分類 (CTCAE v4.0-JCOGより抜粋)²⁰⁾

グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
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)	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

● 嘔吐のグレード分類 (CTCAE v5.0-JCOGより抜粋)²¹⁾

グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
治療を要さない	外来での静脈内輸液を要する; 内科的治療を要する	経管栄養/TPN/入院を要する	生命を脅かす

● 下痢のグレード分類 (CTCAE v4.0-JCOGより抜粋)²⁰⁾

グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
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度増加	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

● 下痢のグレード分類 (CTCAE v5.0-JCOGより抜粋)²¹⁾

グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
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の中等度増加; 身の回り以外の日常生活動作の制限	ベースラインと比べて7回以上/日の排便回数増加; 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の高度増加; 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

● 悪心のグレード分類 (CTCAE v4.0-JCOGより抜粋)²⁰⁾

グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
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	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	—

● 悪心のグレード分類 (CTCAE v5.0-JCOGより抜粋)²¹⁾

グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
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	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	—

20) JCOGホームページ: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0
http://www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAEv4J_20170912_v20_1.pdf, 2022/08/24確認

21) JCOGホームページ: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0
http://www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAEv5J_20210901_v24_1.pdf, 2022/08/24確認

2. 注意を要する副作用とその対策

(4) 肝機能障害 (電子添文「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項参照)

本剤の投与により、肝機能障害があらわれる場合があるので、次の事項に注意してください。

- ・ 本剤投与中は定期的^{*}に肝機能検査を行ってください。
- ・ 小児を対象とした臨床試験において、重篤な肝機能障害を引き起こす可能性のあるアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) やアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、ビリルビンの上昇が認められています。
- ・ 既承認のMEK阻害剤において、AST及びALT等の上昇を伴う肝機能障害の発現が報告されています。

<異常がみられた場合の対処方法>

- ・ 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。
- ・ 厚生労働省のホームページに重篤副作用疾患別対応マニュアル「薬物性肝障害」が掲載されていますのでご参照ください。

<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/tp1122-1i.html> (2022/08/24確認)

^{*} 臨床試験での検査頻度はP.38、41に記載

① 臨床試験での有害事象の発現状況 (海外第Ⅱ相試験、国内第Ⅰ相試験、海外第Ⅰ相試験群と海外第Ⅱ相試験群の併合集団)¹⁹⁾

- 海外第Ⅱ相試験、国内第Ⅰ相試験、及び小児患者の併合集団において、本剤が投与された患者における肝機能障害の発現状況は以下のとおりでした。

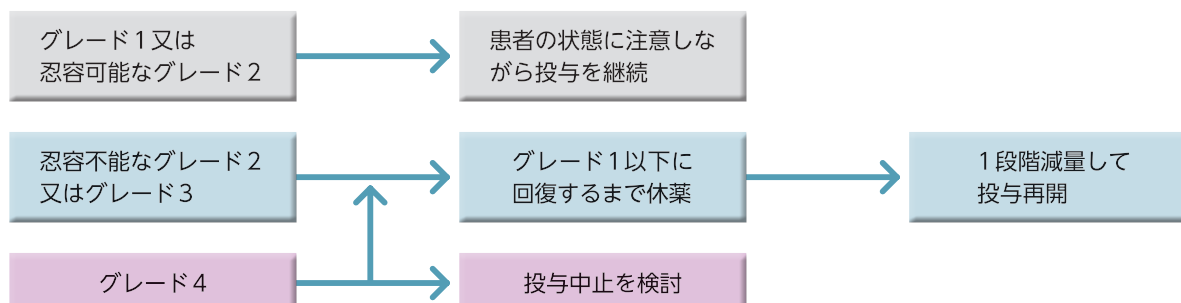
試験	全グレード 例 (%)			グレード3以上 例 (%)		
	AST増加	ALT増加	血中ビリルビン増加	AST増加	ALT増加	血中ビリルビン増加
海外第Ⅱ相試験 50例	23 (46.0)	19 (38.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (4.0)	0 (0.0)
国内第Ⅰ相試験 12例	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
小児患者の併合集団 (海外第Ⅰ相試験群+海外第Ⅱ相試験群) 74例	38 (51.4)	29 (39.2)	5 (6.8)	1 (1.4)	2 (2.7)	0 (0.0)

グレードは海外第Ⅰ相試験及び海外第Ⅱ相試験ではCTCAE ver.4.0に、国内第Ⅰ相試験ではCTCAE ver.5.0に準じる。

- 小児患者の併合集団においてグレード3以上の有害事象は、AST増加、AST増加/ALT増加の各1例(1.4%)に認められ、グレード4以上の有害事象は認められませんでした。減量又は休薬に至った有害事象はAST/ALT増加の各1例でした。
- 国内第Ⅰ相試験において、グレード3以上の有害事象、投与中止に至った有害事象、減量又は休薬に至った有害事象は認められませんでした。

19) 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)

② 肝機能障害に対する用量調節 (電子添文「用法及び用量に関連する注意」の項参照)



● AST増加のグレード分類 (CTCAE v4.0-JCOGより抜粋)²⁰⁾

グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
>ULN-3.0×ULN	>3.0-5.0×ULN	>5.0-20.0×ULN	>20.0×ULN

● AST増加のグレード分類 (CTCAE v5.0-JCOGより抜粋)²¹⁾

グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
ベースラインが基準範囲内の場合>ULN-3.0×ULN；ベースラインが異常値の場合>1.5-3.0×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合>3.0-5.0×ULN；ベースラインが異常値の場合>3.0-5.0×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合>5.0-20.0×ULN；ベースラインが異常値の場合>5.0-20.0×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合>20.0×ULN；ベースラインが異常値の場合>20.0×ベースライン

● ALT増加のグレード分類 (CTCAE v4.0-JCOGより抜粋)²⁰⁾

グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
>ULN-3.0×ULN	>3.0-5.0×ULN	>5.0-20.0×ULN	>20.0×ULN

● ALT増加のグレード分類 (CTCAE v5.0-JCOGより抜粋)²¹⁾

グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
ベースラインが基準範囲内の場合>ULN-3.0×ULN；ベースラインが異常値の場合>1.5-3.0×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合>3.0-5.0×ULN；ベースラインが異常値の場合>3.0-5.0×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合>5.0-20.0×ULN；ベースラインが異常値の場合>5.0-20.0×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合>20.0×ULN；ベースラインが異常値の場合>20.0×ベースライン

● 血中ビリルビン増加のグレード分類 (CTCAE v4.0-JCOGより抜粋)²⁰⁾

グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
>ULN-1.5×ULN	>1.5-3.0×ULN	>3.0-10.0×ULN	>10.0×ULN

● 血中ビリルビン増加のグレード分類 (CTCAE v5.0-JCOGより抜粋)²¹⁾

グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
ベースラインが基準範囲内の場合>ULN-1.5×ULN；ベースラインが異常値の場合>1.0-1.5×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合>1.5-3.0×ULN；ベースラインが異常値の場合>1.5-3.0×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合>3.0-10.0×ULN；ベースラインが異常値の場合>3.0-10.0×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合>10.0×ULN；ベースラインが異常値の場合>10.0×ベースライン

20) JCOGホームページ: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0
http://www.jco.jp/doctor/tool/CTCAEv4J_20170912_v20_1.pdf, 2022/08/24確認

21) JCOGホームページ: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0
http://www.jco.jp/doctor/tool/CTCAEv5J_20210901_v24_1.pdf, 2022/08/24確認

2. 注意を要する副作用とその対策

(5) 横紋筋融解症、ミオパチー (電子添文「用法及び用量に関連する注意」「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項参照)

本剤の投与により、横紋筋融解症、ミオパチーがあらわれる場合があるので、次の事項に注意してください。

- ・ 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。
- ・ 小児を対象とした臨床試験において、横紋筋融解症、ミオパチーは報告されていませんが、CKの増加が認められています。

<異常がみられた場合の対処方法>

- ・ 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。
- ・ グレード4のCK上昇を認めた場合は、専門医を受診するよう指導し、横紋筋融解症が認められた場合は、投与を中止してください。
- ・ 厚生労働省のホームページに重篤副作用疾患別対応マニュアル「横紋筋融解症」が掲載されていますのでご参照ください。

<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/tp1122-1c.html> (2022/08/24確認)

※ 臨床試験での検査頻度はP.38、41に記載

① 臨床試験での有害事象の発現状況(海外第Ⅱ相試験、国内第Ⅰ相試験、海外第Ⅰ相試験群と海外第Ⅱ相試験群の併合集団)¹⁹⁾

- 海外第Ⅱ相試験、国内第Ⅰ相試験、及び小児患者の併合集団において、本剤が投与された患者における筋肉痛、CK上昇の発現状況は以下のとおりでした。

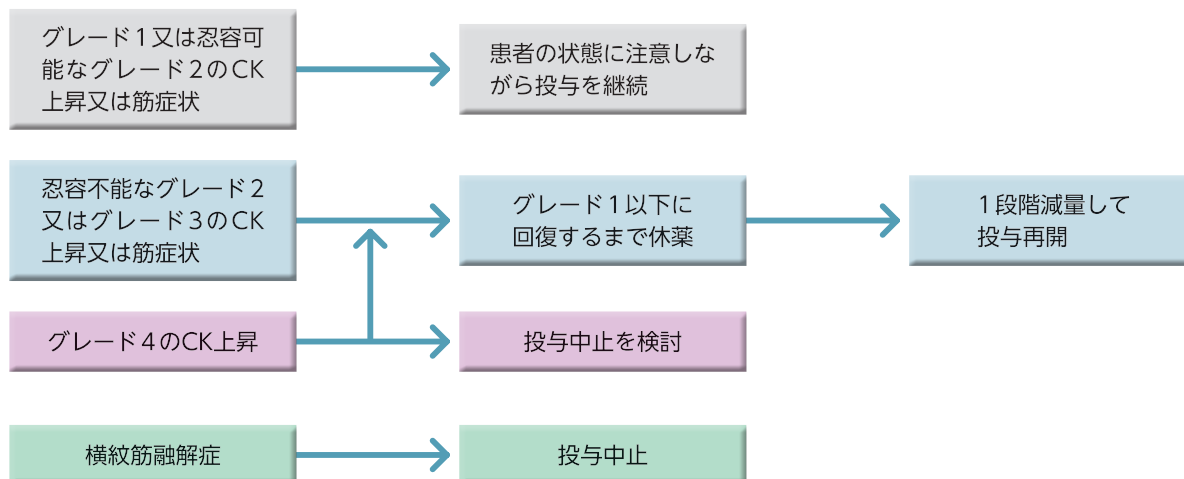
試験	全グレード例(%)		グレード3以上例(%)	
	筋肉痛	CK上昇	筋肉痛	CK上昇
海外第Ⅱ相試験 50例	2 (4.0)	39 (78.0)	0 (0.0)	3 (6.0)
国内第Ⅰ相試験 12例	1 (8.3)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
小児患者の併合集団 (海外第Ⅰ相試験群+海外第Ⅱ相試験群) 74例	8 (10.8)	57 (77.0)	0 (0.0)	7 (9.5)

グレードは海外第Ⅰ相試験及び海外第Ⅱ相試験ではCTCAE ver.4.0に、国内第Ⅰ相試験ではCTCAE ver.5.0に準じる。

- 小児患者の併合集団において、グレード3以上の血中CK増加が7例(9.5%)に認められ、減量・休薬に至った有害事象はほとんどが血中CK増加でした。投与中止に至った有害事象は、急性腎障害・血中クレアチニン増加及び筋肉痛各1例でした。なお、CK増加の大部分は、減量又は支持療法のいずれも必要とせず、本剤投与中に回復しました。
- 小児患者の併合集団において、筋骨格痛、筋力低下又は筋肉痛を発現した12例中1例が休薬、12例中1例が投与中止に至りましたが、全例が回復しました。

19) 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)

② 横紋筋融解症、ミオパチーに対する用量調節 (電子添文「用法及び用量に関連する注意」の項参照)



● 筋肉痛のグレード分類 (CTCAE v4.0-JCOGより抜粋)²⁰⁾

グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
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	高度の疼痛；身の回りの日常生活動作の制限	—

● 筋肉痛のグレード分類 (CTCAE v5.0-JCOGより抜粋)²¹⁾

グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
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	高度の疼痛；身の回り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)²⁰⁾

グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
>ULN-2.5×ULN	>2.5×ULN-5×ULN	>5×ULN-10×ULN	>10×ULN

● CK上昇のグレード分類 (CTCAE v5.0-JCOGより抜粋)²¹⁾

グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
>ULN-2.5×ULN	>2.5×ULN-5×ULN	>5×ULN-10×ULN	>10×ULN

20) JCOGホームページ: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0
http://www.jco.org/jco/doctor/tool/CTCAEv4J_20170912_v20_1.pdf, 2022/08/24確認

21) JCOGホームページ: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0
http://www.jco.org/jco/doctor/tool/CTCAEv5J_20210901_v24_1.pdf, 2022/08/24確認

2. 注意を要する副作用とその対策

(6) 貧血及び血球減少

(電子添文「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項参照)

本剤の投与により、貧血及び血球減少があらわれる場合があるので、次の事項に注意してください。

- ・ 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。

＜異常がみられた場合の対処方法＞

- ・ 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。
- ・ 厚生労働省のホームページに重篤副作用疾患別対応マニュアル「薬剤性貧血」「血小板減少症」が掲載されていますのでご参照ください。

<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/tp1122-1f.html> (2022/08/24確認)

※ 臨床試験での検査頻度はP.38、41に記載

① 臨床試験での有害事象の発現状況(海外第Ⅱ相試験、国内第Ⅰ相試験、海外第Ⅰ相試験群と海外第Ⅱ相試験群の併合集団)¹⁹⁾

- 海外第Ⅱ相試験、国内第Ⅰ相試験、及び小児患者の併合集団において、本剤が投与された患者における貧血及び血球減少の発現状況は以下のとおりでした。

試験	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
海外第Ⅱ相試験 50例	27 (54.0)	19 (38.0)	15 (30.0)	6 (12.0)	2 (4.0)	2 (4.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
国内第Ⅰ相試験 12例	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
小児患者の併合集団 (海外第Ⅰ相試験群 +海外第Ⅱ相試験群) 74例	40 (54.1)	33 (44.6)	31 (41.9)	8 (10.8)	2 (2.7)	3 (4.1)	1 (1.4)	0 (0.0)

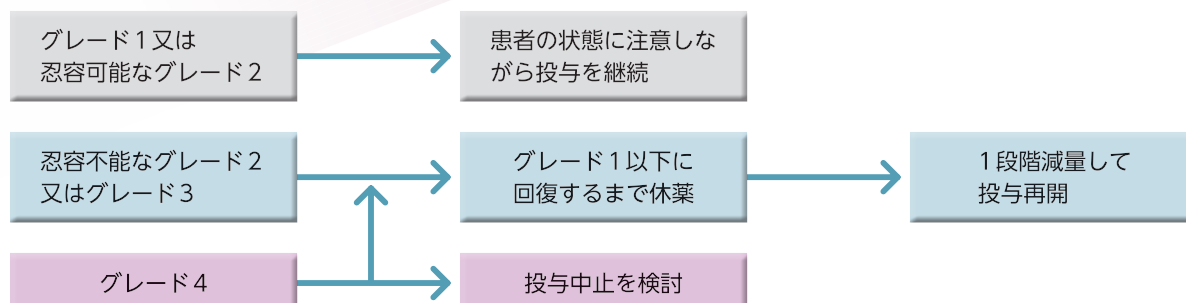
グレードは海外第Ⅰ相試験及び海外第Ⅱ相試験ではCTCAE ver.4.0に、国内第Ⅰ相試験ではCTCAE ver.5.0に準じる。

19) 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)

- 小児患者の併合集団において、重篤な有害事象は2例(2.7%)、グレード3以上の有害事象は5例(6.8%)、休薬に至った有害事象は1例(1.4%)認められました。投与中止及び減量に至った有害事象は認められませんでした。
- 小児患者の併合集団において、赤血球減少性事象 (MedDRA SMQ「造血障害による赤血球減少症 (Broad)」に含まれる事象)として、グレード3の貧血が2例(2.7%)認められ、本剤との関連ありと判断されました。1例(1.4%)は休薬及び支持療法により、1例(1.4%)は支持療法のみで回復しました。認められた貧血は、概ね非重篤かつグレード1又は2の事象であり、本剤の減量又は投与中止に至った事象は認められず、孤発的又は単独の検査所見に限定されているものが多く、臨床的続発症は報告されませんでした。
- 小児患者の併合集団において、血小板減少性事象 (MedDRA SMQ「造血障害による血小板減少症 (Broad)」に含まれる事象)について、減量や投与中止に至った患者は認められず、グレード3以上の事象は認められませんでした。転帰は、8例(10.8%)全例で回復でした。最も多く報告された出血性の有害事象は鼻出血(すべてグレード1)で、その他の出血性事象はグレード2の直腸出血1例(1.4%)を除いて、全てグレード1(下部消化管出血、口腔内出血、肛門出血、直腸出血各1例[1.4%])でした。認められた出血性事象のうち、血小板減少性事象と同時に報告された事象はありませんでした。
- 小児患者の併合集団において、白血球・リンパ球・好中球減少性事象について、本剤の減量又は投与中止に至った事象は認められず、リンパ球数減少の1例(1.4%)、好中球数減少の3例(4.1%)でグレード3でしたが、いずれも回復しました。いずれの症例も感染症の増加傾向は認められませんでした。
- 小児患者の併合集団において、血小板減少性事象及び白血球減少性事象 (MedDRA SMQ「造血障害による白血球減少症 (Broad)」に含まれる事象)は重症度の基準によらず、全ての検査値異常が有害事象として報告されました。しかし、意味のある傾向や変化のパターンは特定されておらず、臨床的意義は低いと考えられました。血小板減少性事象の1例(1.4%)を除き、いずれも本剤投与継続中に回復しました。
- 国内第Ⅰ相試験において、造血障害関連の有害事象は認められませんでした。

2. 注意を要する副作用とその対策

② 貧血及び血球減少に対する用量調節 (電子添文「用法及び用量に関連する注意」の項参照)



● 貧血のグレード分類 (CTCAE v4.0-JCOGより抜粋)²⁰⁾

グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
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	ヘモグロビン<8.0g/dL ; <4.9mmol/L ; <80g/L ; 輸血を要する	生命を脅かす ; 緊急処置を要する

● 貧血のグレード分類 (CTCAE v5.0-JCOGより抜粋)²¹⁾

グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
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	ヘモグロビン<8.0g/dL ; <4.9mmol/L ; <80g/L ; 輸血を要する	生命を脅かす ; 緊急処置を要する

● 好中球数減少のグレード分類 (CTCAE v4.0-JCOGより抜粋)²⁰⁾

グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
<LLN-1,500/mm ³ ; <LLN-1.5 × 10e9/L	<1,500-1,000/mm ³ ; <1.5-1.0 × 10e9/L	<1,000-500/mm ³ ; <1.0-0.5 × 10e9/L	<500/mm ³ ; <0.5 × 10e9/L

● 好中球数減少のグレード分類 (CTCAE v5.0-JCOGより抜粋)²¹⁾

グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
<LLN-1,500/mm ³ ; <LLN-1.5 × 10e9/L	<1,500-1,000/mm ³ ; <1.5-1.0 × 10e9/L	<1,000-500/mm ³ ; <1.0-0.5 × 10e9 /L	<500/mm ³ ; <0.5 × 10e9/L

● リンパ球数減少のグレード分類 (CTCAE v4.0-JCOGより抜粋)²⁰⁾

グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
<LLN-800/mm ³ ; <LLN-0.8 × 10e9/L	<800-500/mm ³ ; <0.8-0.5 × 10e9/L	<500-200/mm ³ ; <0.5-0.2 × 10e9/L	<200/mm ³ ; <0.2 × 10e9/L

● リンパ球数減少のグレード分類 (CTCAE v5.0-JCOGより抜粋)²¹⁾

グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
<LLN-800/mm ³ ; <LLN-0.8 × 10e9/L	<800-500mm ³ ; <0.8-0.5 × 10e9/L	<500-200/mm ³ ; <0.5-0.2 × 10e9/L	<200/mm ³ ; <0.2 × 10e9/L

● 血小板数減少のグレード分類 (CTCAE v4.0-JCOGより抜粋)²⁰⁾

グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
<LLN-75,000/mm ³ ; <LLN-75.0 × 10e9/L	< 75,000-50,000/mm ³ ; < 75.0-50.0 × 10e9/L	< 50,000-25,000/mm ³ ; < 50.0-25.0 × 10e9/L	< 25,000/mm ³ ; < 25.0 × 10e9/L

● 血小板数減少のグレード分類 (CTCAE v5.0-JCOGより抜粋)²¹⁾

グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
<LLN-75,000/mm ³ ; <LLN-75.0 × 10e9/L	< 75,000-50,000/mm ³ ; < 75.0-50.0 × 10e9/L	< 50,000-25,000/mm ³ ; < 50.0-25.0 × 10e9/L	< 25,000/mm ³ ; < 25.0 × 10e9/L

20) JCOGホームページ: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0
http://www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAEv4J_20170912_v20_1.pdf, 2022/08/24確認

21) JCOGホームページ: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0
http://www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAEv5J_20210901_v24_1.pdf, 2022/08/24確認

2. 注意を要する副作用とその対策

(7) 間質性肺疾患 (電子添文「重大な副作用」の項参照)

本剤の投与により、間質性肺疾患があらわれる場合があるので、次の事項に注意してください。

- ・ 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。
- ・ 既承認のMEK阻害剤において、間質性肺疾患の発現が報告されています。
- ・ 日本人では外国人と比較して薬剤性肺障害の発現率が高いとの報告²²⁾があります。

<異常がみられた場合の対処方法>

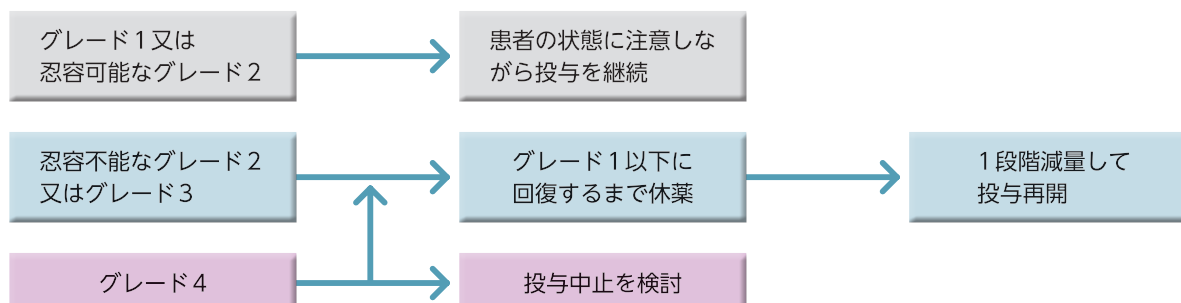
- ・ 必要に応じて休薬、減量や投与中止等、適切な処置を行ってください。
- ・ 厚生労働省のホームページに重篤副作用疾患別対応マニュアル「間質性肺炎」が掲載されていますのでご参照ください。

<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/tp1122-1b.html> (2022/08/24確認)

① 臨床試験での有害事象の発現状況(海外第Ⅱ相試験、国内第Ⅰ相試験、海外第Ⅰ相試験群と海外第Ⅱ相試験群の併合集団)¹⁹⁾

- 小児を対象とした臨床試験において、間質性肺疾患は認められていません。
- 成人悪性腫瘍患者を対象に本剤を単独投与した海外臨床試験において、1例(1/79例、1.3%)に因果関係が否定されていない間質性肺疾患(グレード3)が認められました。当該事象は本剤投与開始22日後に発現し、重篤な有害事象とされ、休薬に至りました。

② 間質性肺疾患に対する用量調節 (電子添文「用法及び用量に関連する注意」の項参照)



● 肺臓炎のグレード分類 (CTCAE v4.0-JCOGより抜粋)²⁰⁾

グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
症状がない；臨床所見又は検査所見のみ；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	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)

● 肺臓炎のグレード分類 (CTCAE v5.0-JCOGより抜粋)²¹⁾

グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
症状がない；臨床所見又は検査所見のみ；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	高度の症状；身の回りの日常生活動作の制限；酸素投与を要する	生命を脅かす；緊急処置を要する(例：気管切開や気管内挿管)

19) 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)

20) JCOGホームページ: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0
http://www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAEv4J_20170912_v20_1.pdf, 2022/08/24確認

21) JCOGホームページ: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0
http://www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAEv5J_20210901_v24_1.pdf, 2022/08/24確認

22) 日本呼吸器学会薬剤性肺障害の診断・治療の手引き作成委員会: 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き第1版. メディカルレビュー社, 東京: 7-10, 2012

2. 注意を要する副作用とその対策

(8) 重篤な皮膚障害 (電子添文「その他の副作用」の項参照)

本剤の投与により、重篤な皮膚障害があらわれる場合があるので、次の事項に注意してください。

- ・ 小児患者を対象とした臨床試験において、グレード3以上の事象及び減量・休薬、投与中止に至った事象として皮膚及び粘膜関連の有害事象が認められています。
- ・ 既承認のMEK阻害剤において、ざ瘡様皮膚炎や発疹等の発現が報告されています。

<異常がみられた場合の対処方法>

- ・ 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。

① 臨床試験での有害事象の発現状況(海外第Ⅱ相試験、国内第Ⅰ相試験、海外第Ⅰ相試験群と海外第Ⅱ相試験群の併合集団)¹⁹⁾

- 海外第Ⅱ相試験、国内第Ⅰ相試験、及び小児患者の併合集団において、本剤が投与された患者における重篤な皮膚障害の発現状況は以下のとおりでした。

試験	全グレード例(%)			グレード3以上例(%)		
	ざ瘡様皮膚炎	爪囲炎	口内炎	ざ瘡様皮膚炎	爪囲炎	口内炎
海外第Ⅱ相試験 50例	28 (56.0)	28 (56.0)	26 (52.0)	3 (6.0)	4 (8.0)	0 (0.0)
国内第Ⅰ相試験 12例	6 (50.0)	5 (41.7)	4 (33.3)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
小児患者の併合集団 (海外第Ⅰ相試験群+海外第Ⅱ相試験群) 74例	45 (60.8)	42 (56.8)	41 (55.4)	3 (4.1)	10 (13.5)	1 (1.4)

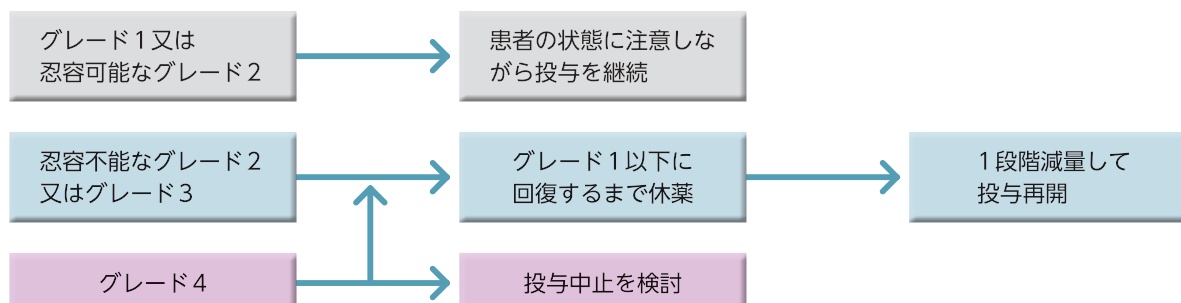
グレードは海外第Ⅰ相試験及び海外第Ⅱ相試験ではCTCAE ver.4.0に、国内第Ⅰ相試験ではCTCAE ver.5.0に準じる。

- 小児患者の併合集団において、重篤な有害事象は認められませんでした。グレード3以上の有害事象は15例(20.3%)で、爪囲炎10例(13.5%)、ざ瘡様皮膚炎3例(4.1%)、斑状丘疹状皮疹2例(2.7%)等が認められました。投与中止に至った有害事象は2例(2.7%)で、その内訳は爪囲炎及び口内炎の各1例(1.4%)でした。減量に至った有害事象は11例(14.9%)、休薬に至った有害事象は24例(32.4%)で、爪囲炎、口内炎及び斑状丘疹状皮疹等が認められました。減量に至った有害事象の11例中8例は、皮膚関連の病歴(そう痒症、皮膚色素過剰、ざ瘡様皮膚炎、アトピー性皮膚炎及び湿疹)を有していました。
- 国内第Ⅰ相試験において、重篤な有害事象及びグレード3以上の有害事象として1例(8.3%)の爪囲炎が認められました。投与中止、減量及び休薬に至った有害事象は認められませんでした。
- 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²³⁾、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²⁴⁾。なお、本剤を用いた成人悪性腫瘍患者を対象とした併合集団における爪囲炎の発現割合は1.3%(1/79例)であり、小児患者の併合集団と比較して低い数値が報告されています。

19) 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)

20) JCOGホームページ: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0
http://www.jco.jp/doctor/tool/CTCAEv4J_20170912_v20_1.pdf, 2022/08/24確認

② 重篤な皮膚障害に対する用量調節 (電子添文「用法及び用量に関連する注意」の項参照)



● ざ瘡様皮膚炎のグレード分類 (CTCAE v4.0-JCOG [ざ瘡様皮疹]より抜粋)²⁰⁾

グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
体表面積の<10%を占める紅色丘疹及び/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%を占める紅色丘疹及び/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	体表面積の>30%を占める紅色丘疹及び/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	紅色丘疹及び/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

● ざ瘡様皮膚炎のグレード分類 (CTCAE v5.0-JCOG [ざ瘡様皮疹]より抜粋)²¹⁾

グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
体表面積の<10%を占める紅色丘疹及び/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%を占める紅色丘疹及び/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；体表面積の>30%を占める紅色丘疹及び/又は膿疱で、軽度の症状の有無は問わない	体表面積の>30%を占める紅色丘疹及び/又は膿疱で、中等度又は高度の症状を伴う；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	生命を脅かす；紅色丘疹及び/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、抗菌薬の静脈内投与を要する広範囲の局所の二次感染を伴う

● 爪囲炎のグレード分類 (CTCAE v4.0-JCOGより抜粋)²⁰⁾

グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
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	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	—

21) JCOGホームページ: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0

http://www.jco.jp/doctor/tool/CTCAEv5J_20210901_v24_1.pdf, 2022/08/24確認

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

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

2. 注意を要する副作用とその対策

● 爪囲炎のグレード分類 (CTCAE v5.0-JCOGより抜粋)²¹⁾

グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
爪襞の浮腫や紅斑；角質の剥脱	局所的治療を要する；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	外科的処置を要する；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	—

● 口内炎のグレード分類 (CTCAE v4.0-JCOG [口腔粘膜炎]より抜粋)²⁰⁾

グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
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	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

● 口内炎のグレード分類 (CTCAE v5.0-JCOG [口腔粘膜炎]より抜粋)²¹⁾

グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
症状がない、又は軽度の症状；治療を要さない	経口摂取に支障がない中等度の疼痛又は潰瘍；食事の変更を要する	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

20) JCOGホームページ: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0
http://www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAEv4J_20170912_v20_1.pdf, 2022/08/24 確認

21) JCOGホームページ: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0
http://www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAEv5J_20210901_v24_1.pdf, 2022/08/24 確認

(9) 骨成長の異常¹⁹⁾

本剤の投与により、骨成長の異常があらわれる場合があるので、次の事項に注意してください。

- ・ 小児を対象とした臨床試験において、本剤の骨成長の異常関連事象 (MedDRA HLT「骨端障害」に含まれる事象)に関連する事象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。

＜異常がみられた場合の対処方法＞

- ・ 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。

19) 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. 臨床試験(海外第Ⅱ相試験、国内第Ⅰ相試験)

(1) 臨床試験における有害事象発現状況

① 海外第Ⅱ相試験(海外データ)²⁵⁾

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。
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^{*1}を伴い、手術不能なPN^{*2}を有する小児期のNF1 患者50例 - 患者選択基準及び除外基準については、本適正使用ガイドP.44～46、「(2)臨床試験における主な選択・除外基準」を参照
試験方法	1サイクル28日間とし、本剤25mg/m²(体表面積、以下、BSA)1日2回を、空腹時に水とともに約12時間毎に連日経口投与した。 - 食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けた。 - サイクル間の休薬期間は設定しなかった。 - 投与量はBSAに基づいて算出し、投与量ノモグラムで算出した投与量に最も近い5mg又は10mg単位の用量(BSAが1.9m²以上の場合は全て50mg)を投与した。 - PN抗腫瘍効果評価時(投与前、pre-Cycle5、9、13、17、21、及び25とその後6サイクル毎、並びに可能であれば本剤投与終了時)に、投与量ノモグラムに従ってBSAの変化に応じて本剤の投与量を調整した。
評価項目	<主要評価項目> - 有効性：米国国立がん研究所の小児腫瘍学部門(以下、NCI POB)がresponse evaluation in neurofibromatosis and schwannomatosis(以下、REINS)基準²⁶⁾に基づいて解析した客観的奏効率 <主な副次評価項目> - 有効性：抗腫瘍効果；腫瘍容積の変化等 <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、身体所見、眼科診察 等
解析計画	<解析対象集団> - 有効性解析対象集団：1回以上本剤の投与を受けた患者(最大解析対象集団) - 安全性解析対象集団：1回以上本剤の投与を受けた患者 <主要評価項目> 客観的奏効率は、REINS基準に基づく完全奏効(以下、CR)又は部分奏効(以下、PR)(確定)が認められた患者の割合をClopper-Pearson法による正確な両側95%CIとともに示した。最良総合効果は投与開始から進行まで、又は進行が認められない場合は最後の評価可能なvolumetric MRI評価までの期間に認められた最良効果と定義し、抗腫瘍効果別に要約した。全ての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た。 <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、身体所見、眼科診察等に基づいて評価した。 <検査頻度> - 心機能検査 心電図：ベースライン時、臨床的に必要な場合 - 心機能検査 心エコー：ベースライン時、Cycle5・9・13・17・21・25の前、その後は6サイクル毎、治療終了時、長期的なフォローアップとして駆出率に異常がある場合は年1回 - 眼科検査：ベースライン時、Cycle5・13の前、その後は1年毎もしくは臨床的に必要な場合、投与終了時、長期的なフォローアップは必要時 - 血液検査(血球等)：ベースライン時、Cycle2・3・4・5・7・9・11・13・17・21・25の前、それ以降は6サイクル毎、投与終了時、長期的なフォローアップとして1年に1回 - 血液検査(AST・ALT・CK等)：ベースライン時、Cycle2・3・4・5・7・9・11・13・17・21・25前、それ以降は6サイクル毎、投与終了時、長期的なフォローアップは1年に1回もしくは臨床的に必要な場合

25) 社内資料：SPRINT試験第Ⅱ相-1(承認時評価資料)

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

に関する情報

解析計画

<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、有効性はデータカットオフ1(2018年6月29日)、安全性はデータカットオフ2(2021年3月31日)までのデータに基づき解析した。

- ※ 1 気道又は大血管に障害を発現する可能性がある頭頸部のPN、脊髄症を発現する可能性がある傍脊椎のPN、神経圧迫及び機能喪失を発現する可能性がある上腕又は腰部のPN、重大な奇形(眼窩のPN等)又は外観上の変形を発現する可能性があるPN、四肢の肥大又は機能喪失を発現する可能性があるPN、及び疼痛を伴うPN等。
- ※ 2 生命維持に必要な構造を巻き込んでいる、侵襲的又は血管に富んでいる状態であるために、重大な合併症のリスクを伴うことなく手術で完全除去できないPNと定義した。

試験結果

<安全性>

- 49例(98.0%)で、治験担当医師により治験薬との関連性ありと判断された有害事象が報告されました。

治験薬との関連性ありと判断された主な有害事象(発現割合40%以上を記載)

安全性解析対象集団 50 例	例 (%)
有害事象	49 (98.0)
嘔吐	38 (76.0)
血中CK増加	38 (76.0)
下痢	32 (64.0)
悪心	31 (62.0)
皮膚乾燥	30 (60.0)
ざ瘡様皮膚炎	28 (56.0)
口内炎	26 (52.0)
爪囲炎	25 (50.0)
疲労	23 (46.0)
斑状丘疹状皮疹	23 (46.0)
頭痛	21 (42.0)
貧血	21 (42.0)

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。

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

MedDRA ver. 24.0

(データカットオフ2)

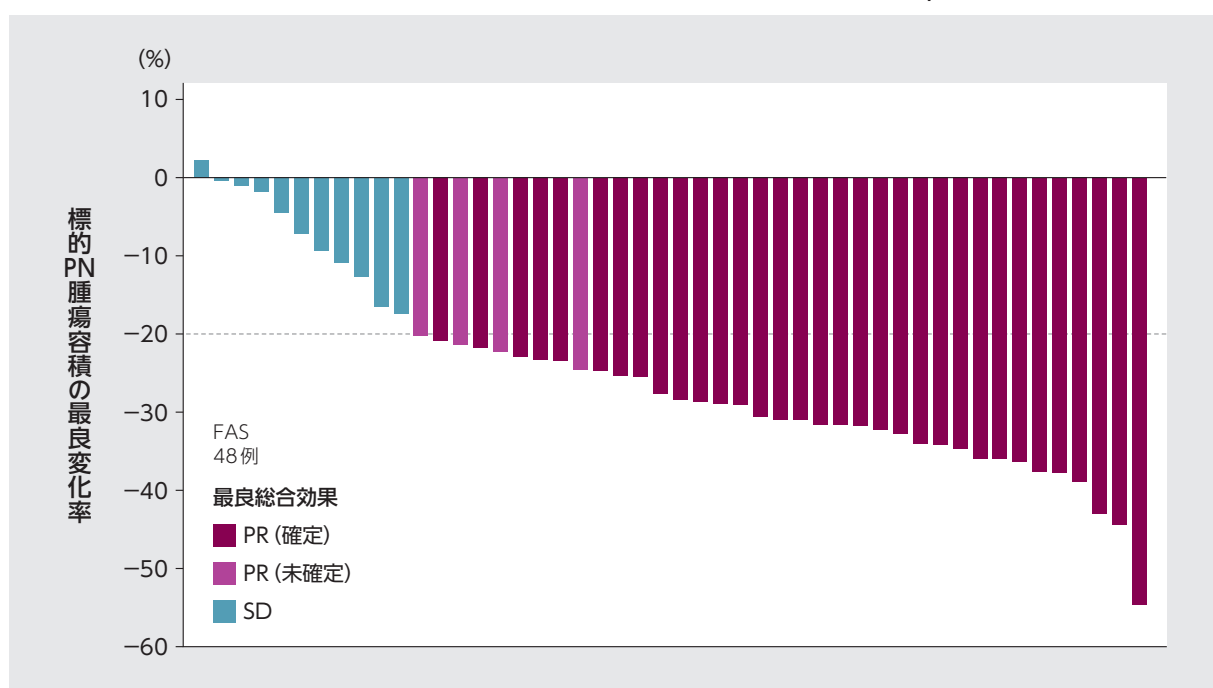
- 治験薬と関連性ありと判断された重篤な有害事象は、7例(14.0%)で報告されました。その内訳は下痢及び貧血が2例、末梢性浮腫、皮膚感染、血中CK増加、骨髄炎、皮膚潰瘍、便秘、急性腎障害、高カリウム血症、高尿酸血症、低カルシウム血症、蛋白尿各1例でした。
- 治験薬と関連性ありと判断された投与中止に至った有害事象は、5例(10.0%)で報告され、その内訳は体重増加、下痢、爪囲炎、皮膚潰瘍、急性腎障害(各1例)でした。
- 本剤投与期間中又は30日間の追跡調査期間中に死亡に至った有害事象は認められませんでした。

3. 臨床試験(海外第Ⅱ相試験、国内第Ⅰ相試験)に関する情報

<有効性>

- 総曝露期間の中央値は約2.2年でした(安全性解析対象集団)。
- **客観的奏効率(主要評価項目)**：NCI POB解析による客観的奏効率は66.0(95%CI:51.2-78.8)%でした。データカットオフ1時点において、最良総合効果がPR(確定)であった患者は33/50例(66.0%)、PR(未確定)が4/50例(8.0%)、SDが11/50例(22.0%)でした。最良総合効果がPDであった患者はいませんでした。
- **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%以上減少しました。最良変化率の中央値は-27.85(範囲：-54.5-+2.2)%でした。

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



(データカットオフ1)

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

② 国内第 I 相試験²⁷⁾

目的	PN関連の病的状態 ^{*1} を伴い、手術不能なPN ^{*2} を有する小児期の日本人NF1患者を対象にコセルゴの安全性、有効性、及び薬物動態について検討する。
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小児患者12例 - 患者選択基準及び除外基準については、本適正使用ガイドP.44～46、「(2)臨床試験における主な選択・除外基準」を参照
試験方法	1サイクルを28日間とし、コセルゴ25mg/m²(BSA)1日2回を、空腹時に水とともに約12時間毎に連日経口投与した。 - 食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けた。 - BSAはスクリーニング時及びvolumetric MRIによる腫瘍評価時(Cycle25までは4サイクル毎、Cycle25終了以降は6サイクル毎[なお、Cycle25終了以降は、治験薬の投与を継続している限り、又は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	<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 有効性：REINS基準²⁶⁾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 <検査頻度> - 心機能検査：スクリーニング時、治験薬最終投与の30日後、その他臨床的に必要な場合 - 眼科検査：スクリーニング時、Cycle2・3・5・7・13・25(全てDay1)、以降6サイクル毎、投与中止時、治験薬最終投与の30日後 - 血液検査(肝機能・CK・血球)：スクリーニング時、Cycle1Day1(ベースライン時)、Cycle1Day15、Cycle2・3・4・5・7・9・11・13・17・21・25(全てDay1)、以降6サイクル毎、投与中止時、治験薬最終投与の30日後
解析計画	<解析対象集団> 安全性解析対象集団：本剤の投与を1回以上受けた患者 <主要評価項目> 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。 <データカutoff> 本試験では中間解析のデータカutoffを2回、及び最終解析のデータカutoffを設定した。1回目の中間解析のデータカutoff1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utoff2は、約12か月後のCycle13 Day1(来院許容範囲の最終日)に設定した。 <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、データカutoff1は2021年6月16日、データカutoff2は2021年12月8日であった。

※1 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若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)。

※2 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、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切除することが不可能であるPNと定義した。

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

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

3. 臨床試験(海外第Ⅱ相試験、国内第Ⅰ相試験)に関する情報

試験結果

<安全性(主要評価項目)>

- Cycle13 Day1時点で治験薬との関連性ありと判断された有害事象は11例(91.7%)に報告されました。

治験薬との関連性ありと判断された主な有害事象(発現割合10%以上を記載)

安全性解析対象集団12例	例(%)
有害事象	11(91.7)
湿疹	7(58.3)
ざ瘡様皮膚炎	5(41.7)
下痢	5(41.7)
口内炎	4(33.3)
爪囲炎	3(25.0)
嘔吐	3(25.0)
口唇炎	3(25.0)
脱毛症	3(25.0)
眼窩周囲浮腫	2(16.7)
皮膚乾燥	2(16.7)
悪心	2(16.7)
駆出率減少*	2(16.7)

同一患者で同じ有害事象が複数回発現した場合でも1例1件として集計した。

本剤投与以前に発症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。

*無症候性

MedDRA version 24.1

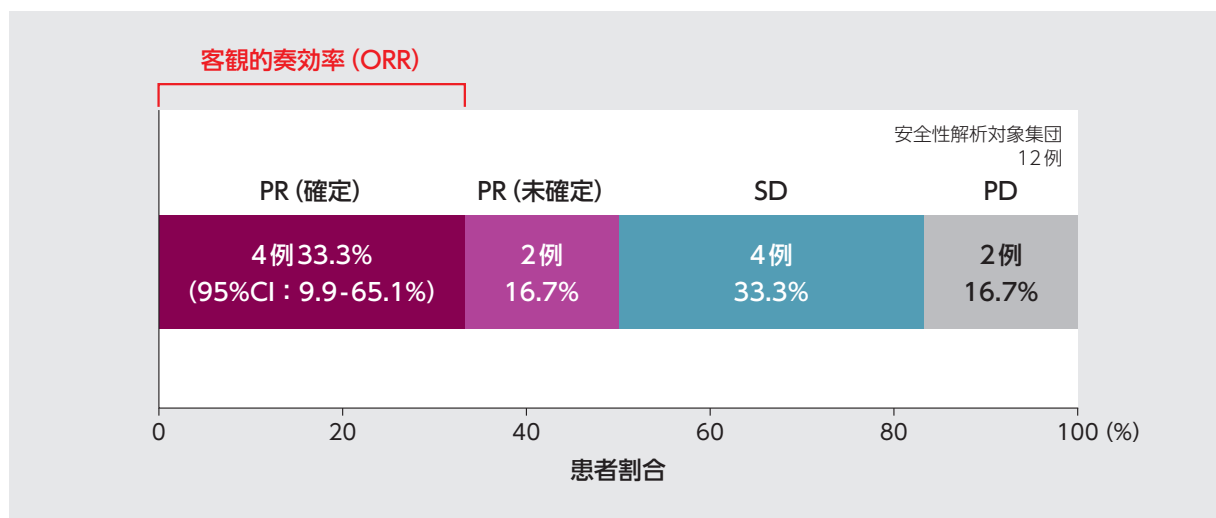
(Cycle13 Day1)

- 治験薬と関連性ありと判断された重篤な有害事象は、1例(8.3%、爪囲炎)で報告されました。
- 投与中止に至った有害事象は報告されず、死亡例も認められませんでした。

<有効性>

- **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)でした。12例の最良総合効果の内訳は、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でした。

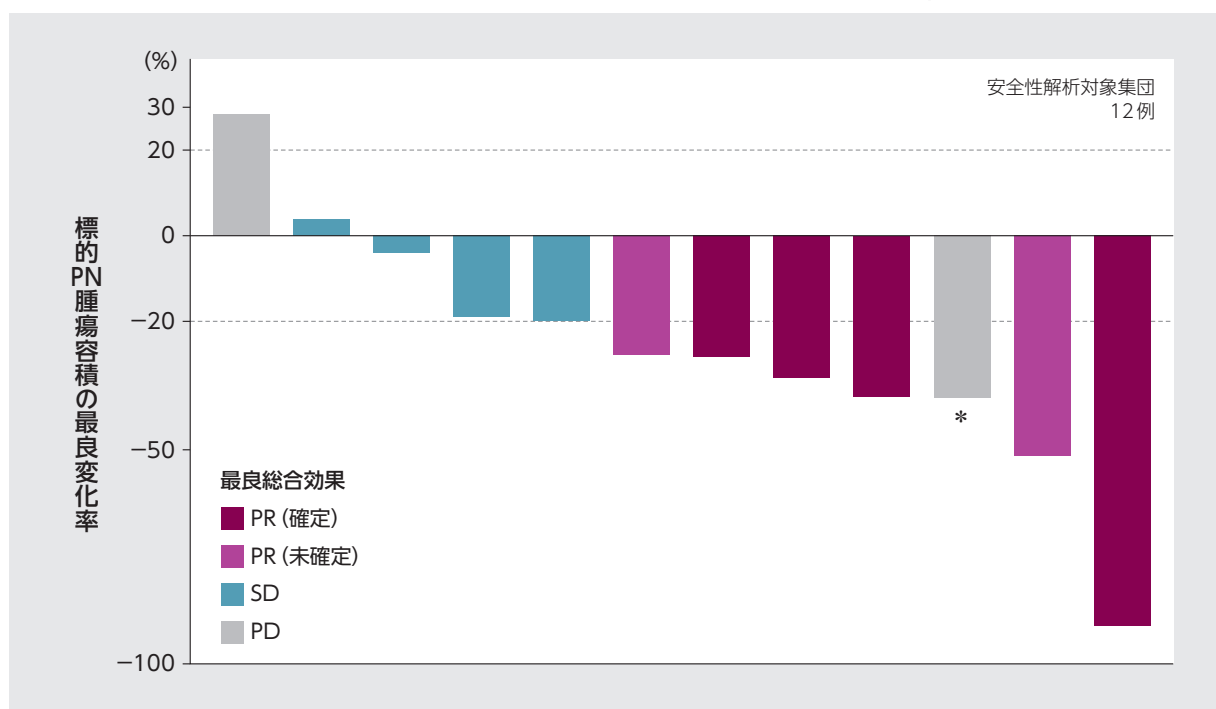
図 最良総合効果(独立中央判定の評価)



(Cycle13 Day1)

- **腫瘍容積の変化(副次評価項目)**：Cycle13 Day1時点で、最良変化率の中央値は-28.1(範囲：-91.2-+28.3)%でした。

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



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。
最初の病勢進行や死亡、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)。

* 標的PN腫瘍容積は20%以上減少したが、非標的PN腫瘍容積の増加のためにPDと判定された。

(Cycle13 Day1)

3. 臨床試験(海外第Ⅱ相試験、国内第Ⅰ相試験)に関する情報

(2) 臨床試験における主な選択・除外基準

① 臨床試験における選択基準^{25) 27)}

	海外第Ⅱ相試験	国内第Ⅰ相試験
年齢	2歳以上18歳以下	3歳以上18歳以下
症状	・ PN関連の病的状態^{*1}を伴い、手術不能なPN^{*2}を有する ・ PNの切除手術をすでに受けている患者については、PNが完全に切除できず、かつ測定可能であれば、組み入れ可能 ・ 1つ以上の測定可能なPN(1次元で3cm以上のPN)を有する	・ PN関連の病的状態^{*3}を伴い、手術不能^{*4}なPNを有する ・ PNの切除手術をすでに受けている患者については、PNが完全に切除されておらず、かつ測定可能であれば、組み入れ可能 ・ volumetric MRIで評価可能なPNを有する
カプセルの内服	可	
体表面積	0.55m ² 以上	
全身状態 (performance status)	17歳以上はKarnofsky Performance Status ^{*5} が、16歳以下はLansky Performance Status ^{*5} がそれぞれ70以上	
血液検査	好中球絶対数 1,500/μL以上、ヘモグロビン 9g/dL以上、血小板 10,000/μL以上	
肝機能	・ ビリルビンが年齢正常値上限の1.5倍以内(Gilbert症候群の患者を除く) ・ AST及びALTが年齢正常値上限の3倍以内	・ AST及びALTが基準値上限の2倍以下 ・ 総ビリルビンが基準値上限の1.5倍以下。ただし、Gilbert症候群を有する場合は、総ビリルビンが基準値上限の2.5倍以下
腎機能	クレアチニークリアランス又は放射性同位元素による糸球体ろ過量が60mL/min/1.73m ² 以上、又は使用した基準 ^{*6} において血清クレアチニン値が年齢正常値以内	Cockcroft-Gaultの式を用いて計算した推算クレアチニークリアランスが60mL/min以上、又は使用した基準 ^{*7} において血清クレアチニン値が年齢正常値以内
心機能	左室駆出率53%以上(又は施設基準値上限)、補正QT間隔(QTc)又はFridericia法による補正QT間隔(QTcF)が450msec以下	左室駆出率55%以上(又は施設基準値上限)、QTcFが450msec以下 ^{*8}
血圧	・ 年齢、身長、性別に対して95パーセンタイル以下の血圧 ・ 高血圧治療薬の使用により適切にコントロールされている場合も組み入れ可能^{*8}	

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

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

※3 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)。

※4 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。

25) 社内資料：SPRINT試験第Ⅱ相-1(承認時評価資料)

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

※5 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)。注) 0は死亡/無反応

※6 海外第Ⅱ相試験で用いられた年齢別正常血清クレアチニン値は以下の表のとおり。

年齢	血清クレアチニン最大値 (mg/dL)
5歳以下	0.8
6歳以上～10歳以下	1.0
11歳以上～15歳以下	1.2
16歳以上	1.5

※7 国内第Ⅰ相試験で用いられた年齢別正常血清クレアチニン値は以下の表のとおり。

年齢	血清クレアチニン最大値 (mg/dL)	血清クレアチニン最大値 (μ mol/L)
5歳以下	0.8	70.7
6歳以上～10歳以下	1.0	88.4
11歳以上～15歳以下	1.2	106.1
16歳以上	1.5	132.6

※8 国内第Ⅰ相試験では除外基準として取り扱っているが、海外試験との比較のために組み入れ基準として記載。

3. 臨床試験(海外第Ⅱ相試験、国内第Ⅰ相試験)に関する情報

② 臨床試験における除外基準^{25) 27)}

	海外第Ⅱ相試験	国内第Ⅰ相試験
悪性腫瘍の既往歴	視神経腫、悪性神経腫、悪性末梢神経鞘腫瘍、化学療法や放射線療法等による治療が必要なその他の癌が認められる	- 悪性末梢神経鞘腫瘍の所見が認められる - 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
妊娠中又は授乳中	妊娠中又は授乳中	
消化器疾患	難治性の悪心と嘔吐、慢性消化器疾患、又は本剤の十分な吸収を妨げるような重大な腸切除がある	
眼疾患	- 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 - その他の眼疾患については、治験責任医師の判断により、組み入れとされる場合もある	- 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 - その他の眼疾患については、治験責任医師の判断により、組み入れとされる場合もある
心血管疾患	現病歴又は既往歴がある	
放射線照射を含む抗癌治療による毒性の有無	これまで消失しなかったグレード*2以上の慢性毒性(脱毛症は除く)を有する	
手術歴及び手術予定	本剤による治療開始前少なくとも4週間以内に大手術を受けている。ただし、血管アクセスを確保するための留置術は除く	本剤による治療開始前少なくとも4週間以内に大手術を受けている、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
他のMEK1/2阻害剤の使用歴	使用歴がある(再治療の基準を満たした場合を除く)	- 使用歴がある - MEK1/2阻害剤だけでなく、Ras又はRaf阻害剤による治療歴がある

* グレードは海外第Ⅱ相試験ではCTCAE ver.4.0に、国内第Ⅰ相試験ではCTCAE ver.5.0に準じる。

25) 社内資料：SPRINT試験第Ⅱ相-1(承認時評価資料)

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



4. Q&A

Q 皮膚の神経線維腫に対する有効性について教えてください。

A 効能及び効果は「神経線維腫症 1 型における叢状神経線維腫」であり、皮膚の神経線維腫は適応外です。皮膚の神経線維腫に対する有効性・安全性は確認されておりません。

Q 本剤の適応症として、重大な合併症のリスクを伴うことなく切除できないとありますが、部分切除はどうなりますか？

A 部分切除の例として、腫瘍減量術がございます。腫瘍減量術は完全切除例ではないことから、投与対象です。

Q いつまで投与してもよいですか？ 19歳になったら投与を中止しないといけないのでしょうか？ 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、とありますが、使用経験はありますか？

A 本剤の18歳を超えて継続使用する臨床データは限定的ですが、小児の併合集団の74例中、合計15例(海外第Ⅱ相試験の8例及び海外第Ⅰ相試験の7例)が、試験期間中に成人(18歳以上)に達しました。このうち成人に達した時点で本剤を投与していたのは13例(海外第Ⅱ相試験の6例と海外第Ⅰ相試験の7例)でした。投与期間について、18歳から3年を超える投与継続例も確認しております。

Q 1日2回空腹時に服用とのことですが、いつ投与したらよいですか？

A 患者さん、ご家族に、食事の1時間前から食後2時間までの間をさけて服用するようご指導ください。

Q 1日2回の服用について、朝食前・朝食後昼食前・昼食後夕食前・夕食後就寝前の4つの時間帯のうち、どれとどれを選択すればよいでしょうか。

A 2回の服用予定時刻は、おおよそ12時間間隔を目安に設定するようご指導ください。

Q 妊娠可能な女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性は本剤投与中及び投与終了後少なくとも一定期間(1週間)は適切な避妊を行うよう指導すること、の記載がありますが、その根拠を教えてください。

A FDAガイダンス²⁸⁾では、女性の場合、投与中止後の推奨避妊期間は血中半減期の5倍とされています。また、半減期が短い化合物(血中半減期の5倍が1週間未満)については、最低1週間の避妊期間を設定することが推奨されています。小児患者に本剤を25mg/m²を投与した時の平均消失半減期は約6.2時間であることから、投与終了後の避妊期間は1週間が適切と考えられます。

また、FDAのドラフトガイダンス²⁹⁾による計算方法に基いた、精液を介したセルメチニブの女性又は妊娠中のパートナーへの移行の外挿データや、胚・胎児発生毒性及び遺伝毒性試験の知見から特段の懸念が示されていないことから、男性患者の投与中及び投与終了後少なくとも1週間(少なくとも半減期の5倍をカバーする期間)の避妊を推奨しています。

28) FDA Center for Drug Evaluation and Research: Oncology Pharmaceuticals: Reproductive Toxicity Testing and Labeling Recommendations Guidance for Industry, <https://www.fda.gov/media/124829/download>, 2022/08/24確認

29) FDA Center for Drug Evaluation and Research: Assessment of MaleMediated Developmental Risk for Pharmaceuticals Guidance for Industry, <https://www.fdanews.com/ext/resources/files/06-15/06-12-15-MaleMediated.pdf?1520908850>, 2022/08/24確認

30) Singh RK. et al: Protein Kinases - Promising Targets for Anticancer Drug Research. IntechOpen Limited, London: p380-400, 2012

31) 平成30年11月19日付け「メクトビ錠15mg」審査報告書

Q カプセルを分包できますか？

A 吸湿により添加剤が加水分解され、本剤の品質に影響を及ぼす可能性があるため、分包せずボトルのまま提供してください。

Q 脱カプセル、又は簡易懸濁は可能ですか？

A 本剤はそのまま飲み込むことを意図しており、投与前に粉砕又は溶解することはできません。投与前にカプセルを粉砕して液体に溶解すると、本剤が硫酸塩から遊離塩基に解離するリスクがあります。その結果、本剤の溶出及び吸収が不十分となり、バイオアベイラビリティに影響を及ぼす可能性があります。患者さん、ご家族にはカプセルを分解したり、噛んだりしないようご指導ください。

Q 飲み忘れた場合はどうすればよいですか？ 投与間隔をあける必要がありますか？

A 服用し忘れた場合、服用予定時刻から6時間以内かつ、食事の1時間前から食後2時間である場合はすぐに服用するよう患者さん、ご家族にご指導ください。6時間を過ぎてしまった場合、次の服用時に正しい量を1回分だけ飲み、一度に2回分は飲まないように患者さん、ご家族にご指導ください。服用量が増え、副作用が強くあらわれる可能性があります。

Q 服用後に嘔吐した場合どうすればよいですか？

A 患者さん、ご家族に、追加服用は行わないようご指導ください。

Q 添付文書 8.重要な基本的注意「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]」の記載がありますが、副作用発現時の用量調節基準にはミオパチーの記載がありません。発現の場合はどのように対処すればよいですか？

A ミオパチーについては広範な筋障害であるため、用量調節基準にあるCK値や筋症状を参考に適宜ご判断ください。

Q 骨端軟骨異形成が非臨床で認められるとのことですが、詳細について教えてください。

A ラットを用いた本剤の3か月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ません。また、肥大軟骨細胞の帯域拡大及び長骨における一次骨化中心形成遅延にMEK阻害が関与していること³⁰⁾、既承認のMEK阻害剤であるビニメチニブにおいても、ラットで骨端軟骨への影響が報告されていることから³¹⁾、本剤投与時にヒトの骨成長等に影響が生じる可能性は否定できないと考えられます。

一方、本剤の海外第Ⅰ/Ⅱ相試験及び国内第Ⅰ相試験において、骨端軟骨異形成は報告されていません。非臨床試験で認められた骨端軟骨異形成について添付文書等で情報提供するとともに、本剤投与時のヒトの骨成長への影響について、製造販売後の調査等において引き続き情報収集する予定です。



神経線維腫症1型治療剤 (MEK阻害剤) 薬価基準収載

コセルゴ® カプセル 10mg・25mg

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

劇薬 処方箋医薬品 注意一医師等の処方箋により使用すること

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

貯法: 室温保存
有効期間: 3年

1. 警告

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と神経線維腫症1型の治療の十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

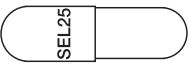
- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5 参照]
- 2.3 重度の肝機能障害(Child-Pugh 分類 C)のある患者[9.3.1、16.6.2 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

神経線維腫症1型における叢状神経線維腫

5. 効能又は効果に関連する注意

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

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

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

7.4 体表面積から換算した本剤の投与量は以下の表のとおりとする。

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

7.5 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止すること。2段階減量後に忍容性が認められない場合、投与を中止すること。

副作用の発現により減量する場合の投与量

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

副作用発現時の用量調節基準

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

※ GradeはCTCAE ver.4.03に準じる。

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

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

1回20mg/m² 1日2回及び1回15mg/m² 1日2回の投与量

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

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

8. 重要な基本的注意

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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

10. 相互作用

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

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 心機能障害

駆出率減少（14.5%）、左室機能不全（頻度不明）等の心機能障害があらわれることがある。[8.1、9.1.1 参照]

11.1.2 眼障害

網膜色素上皮剥離（頻度不明）、中心性漿液性網膜症（頻度不明）、網膜静脈閉塞（頻度不明）等の眼障害があらわれることがある。[8.2 参照]

11.1.3 消化管障害

嘔吐（66.1%）、下痢（59.7%）、悪心（53.2%）等の消化管障害があらわれることがある。

11.1.4 肝機能障害

AST（33.3%）、ALT（25.8%）、ビリルビン（1.6%）等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。[8.3 参照]

11.1.5 横紋筋融解症（頻度不明）

[8.4 参照]

11.1.6 貧血及び血球減少

貧血（33.9%）、好中球減少（22.6%）、リンパ球減少（11.3%）、血小板減少（9.7%）等があらわれることがある。[8.5 参照]

11.1.7 間質性肺疾患（頻度不明）

11.2 その他の副作用

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

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

14.2 薬剤交付時の注意

- 患者又は保護者等に対し以下の点に注意するよう指導すること。
- カプセルは噛んだり、溶かしたり、開けたりせずに、そのまま水とともに服用すること。
 - ボトルから乾燥剤は取り出さず、使用の都度密栓すること。[20.1、20.2 参照]

15.その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

吸湿により反復投与毒性試験において、臨床曝露量の約22倍で盲腸及び結腸の穿孔が認められ、回復性は確認されていない。また、ラットを用いた反復投与毒性試験において、臨床曝露量の約9倍で骨端軟骨異形成が認められ、回復性は確認されていない。

20. 取扱い上の注意

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

20.2 容器から乾燥剤を取り出さないこと。[14.2 参照]

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

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

22. 包装

〈コセルゴカプセル 10mg〉

28カプセル【ボトル、バラ、乾燥剤入り】

〈コセルゴカプセル 25mg〉

28カプセル【ボトル、バラ、乾燥剤入り】

25. 保険給付上の注意

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第333号（令和4年11月15日付）に基づき、2023年11月末日までは、投薬期間は1回28日分を限度とされている。

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 ~ 18:00 (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/>

