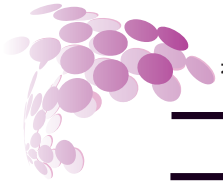
医薬品リスク管理計画
（RMP）

本資材は RMP の一環として
位置付けられた資材です

日本標準商品分類番号 874299

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

神経線維腫症1型治療剤（MEK阻害剤） 薬価基準収載

コセルゴ® 顆粒 5mg・7.5mg

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

劇薬 処方箋医薬品 注意-医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

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

ALEXION®
AstraZeneca Rare Disease

目次

はじめに …… 4

治療の流れ …… 5

カプセルの投与前チェックリスト …… 6

顆粒の投与前チェックリスト …… 8

1. 投与に際して …… 10

(1) 適正な投与患者の選択 …… 10

❶ 効能又は効果 …… 10

❷ 効能又は効果に関連する注意 …… 10

❸ 用法及び用量に関連する注意 …… 10

❹ 警告 …… 10

❺ 禁忌 …… 10

(2) 特に注意すべき患者 …… 11

❶ 重要な基本的注意 …… 11

❷ 特定の背景を有する患者に関する注意 …… 11

❸ 相互作用 …… 13

❹ 妊婦、産婦、授乳婦、小児等への投与 …… 16

(3) 用法・用量 …… 17

❶ 用法及び用量 …… 17

❷ 用法及び用量に関連する注意 …… 17

(4) 副作用発現時の対処法 …… 19

❶ 副作用の発現により減量する場合の投与量 …… 19

❷ 副作用発現時の用量調節基準 …… 20

2. 注意を要する副作用とその対策 …… 22

(1) 心機能障害 …… 22

❶ 概要 …… 22

❷ 駆出率減少に対する用量調節 …… 22

❸ 臨床試験における発現状況 …… 23

(2) 眼障害 …… 25

❶ 概要 …… 25

❷ 眼障害に対する用量調節 …… 25

❸ 臨床試験における発現状況 …… 27

(3) 消化管障害 …… 29

❶ 概要 …… 29

❷ 消化管障害に対する用量調節 …… 29

❸ 臨床試験における発現状況 …… 31

(4) 肝機能障害 …… 33

❶ 概要 …… 33

❷ 肝機能障害に対する用量調節 …… 33

❸ 臨床試験における発現状況 …… 35

(5) 横紋筋融解症、ミオパチー …… 37
❶ 概要 …… 37
❷ 横紋筋融解症、ミオパチーに対する用量調節 …… 37
❸ 臨床試験における発現状況 …… 38
(6) 貧血及び血球減少 …… 41
❶ 概要 …… 41
❷ 貧血及び血球減少に対する用量調節 …… 41
❸ 臨床試験における発現状況 …… 42
(7) 間質性肺疾患 …… 45
❶ 概要 …… 45
❷ 間質性肺疾患に対する用量調節 …… 45
❸ 臨床試験における発現状況 …… 46
(8) 重篤な皮膚障害 …… 47
❶ 概要 …… 47
❷ 重篤な皮膚障害に対する用量調節 …… 47
❸ 臨床試験における発現状況 …… 48
(9) 骨成長の異常 …… 51
❶ 概要 …… 51
❷ 臨床試験における発現状況 …… 51
3. 臨床試験に関する情報 …… 52
(1) 臨床試験における有害事象発現状況 …… 52
❶ 顆粒を服用した小児患者（1歳以上7歳未満）を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験（日本人含む海外データ） …… 52
❷ カプセルを服用した小児患者（2歳以上18歳以下）を対象とした海外第Ⅱ相試験（海外データ） …… 55
❸ カプセルを服用した小児患者（3歳以上18歳以下）を対象とした国内第Ⅰ相試験 …… 58
❹ カプセルを服用した成人患者（18歳以上）を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（日本人含む海外データ） …… 61
(2) 臨床試験における主な選択・除外基準 …… 68
❶ 臨床試験における選択基準 …… 68
❷ 臨床試験における除外基準 …… 70
4. Q & A …… 72
5. DI …… 76

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）
国際共同第Ⅲ相試験：KOMET試験、D134BC00001試験（日本人含む海外データ）
国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験：SPRINKLE試験、D1346C00004試験（日本人含む海外データ）

はじめに

コセルゴ®(一般名：セルメチニブ、以下、本剤)は、アデノシン三リン酸と競合しない選択的な経口MEK1/2阻害剤です。神経線維腫症１型(以下、NF1)ではRAS-RAF-MEK-ERK経路が恒常的に活性化することで細胞増殖が促されますが、本剤はその重要な構成要素であるMEK活性を阻害して細胞増殖を抑制します。

これまで本剤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３歳以上18歳以下の小児NF1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検討されたことから、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」の効能又は効果で承認を取得しました。また、2025年８月には、症候性かつ手術不能なPNを有する18歳以上の成人NF1患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(KOMET試験/D134BC00001試験)の成績に基づき、成人NF1患者に対する用法及び用量追加の製造販売承認事項一部変更申請が承認されました。

その後、本剤の薬物動態(以下、PK)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)及び国際共同第Ⅲ相試験における試験成績に基づき、空腹時投与の規定削除についての製造販売承認事項一部変更申請が2025年９月に承認されました。

一方、PNは低年齢の小児でも多くみられます[1)]。現在、本剤は４号カプセル(長径：約14mm、短径：約5mm)を使用していますが、小児では服用が難しいケースが認められます。加えて、カプセルの内容物の取り出しや分割は、安定性及び製剤の設計上の観点からできません。さらに、PNを有するNF1は３歳未満の乳幼児でも発症しますが、カプセルでは体表面積(以下、BSA) 0.55m^2未満の患者での用量は設定されていません。

このような医療実態を踏まえ、低年齢(１歳以上７歳未満)の小児NF1患者を対象とした本剤顆粒の国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験(SPRINKLE試験/D1346C00004試験)を実施し、顆粒のPK、安全性/忍容性及び有効性を検討しました。この試験成績に基づき、「神経線維腫症１型における叢状神経線維腫」を効能又は効果として、2025年９月に本剤顆粒の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。

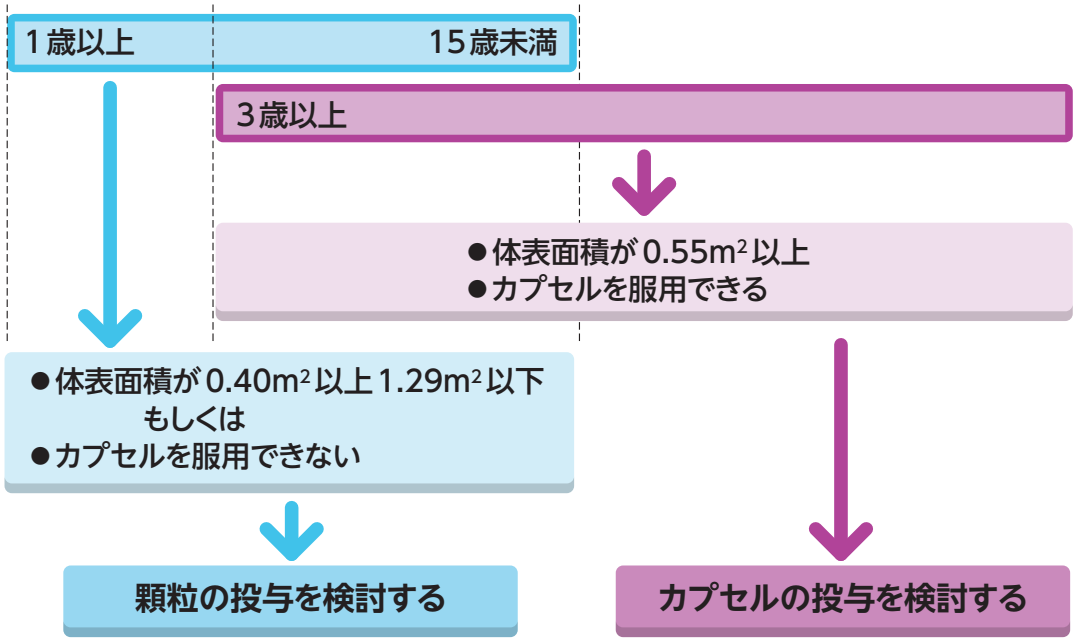
本剤の使用に際しましては、最新の電子添文及び本適正使用ガイドを熟読の上、適正使用にご協力いただきますようお願いいたします。

臨床成績の詳細については、本適正使用ガイドP.52～71、「3. 臨床試験に関する情報」をご参照ください。

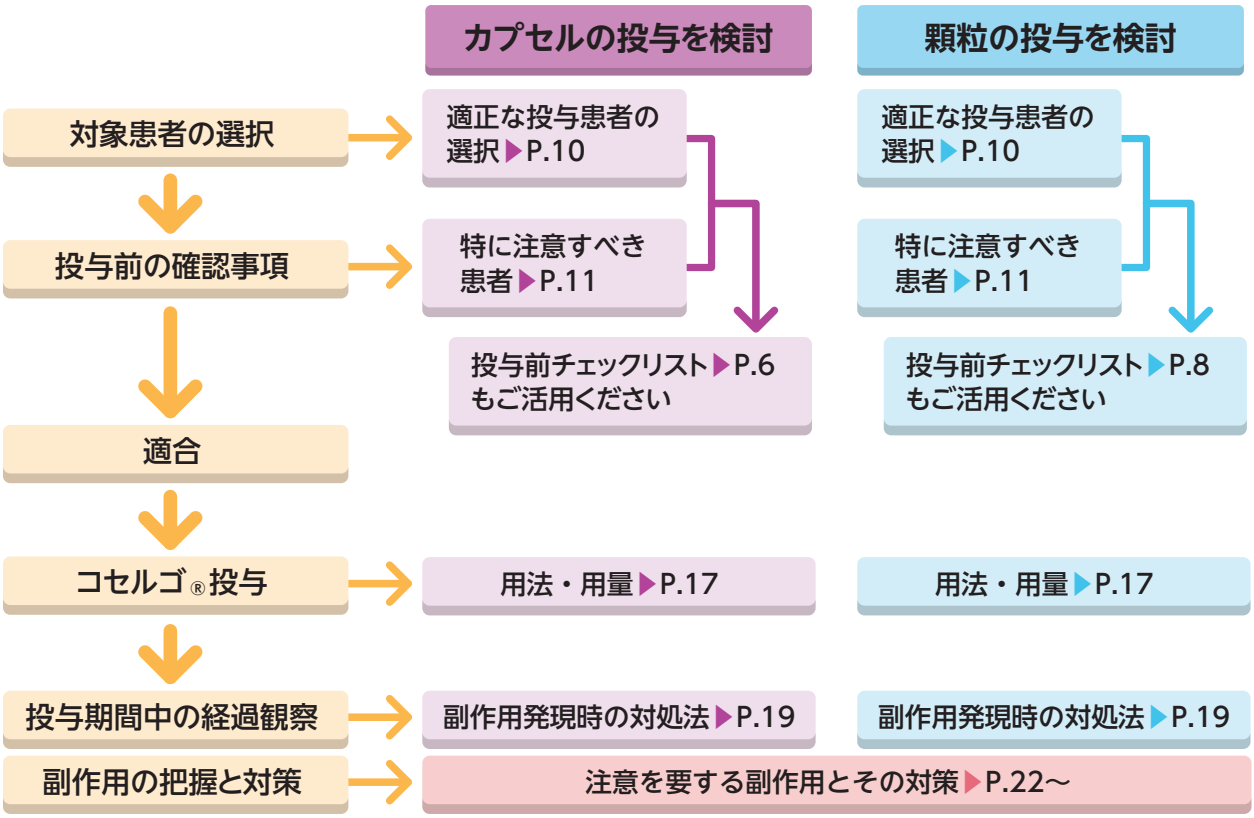
1) Waggoner DJ. et al.: Am J Med Genet 92(2): 132-135, 2000

治療の流れ

1 カプセル投与を検討するか顆粒投与を検討するかを、
年齢・体表面積・カプセル服用の可否の3点から確認してください。



2 カプセル・顆粒それぞれのページをご確認の上、投与の可否、投与後の管理を
ご判断ください。



カプセルの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・用法及び用量に関連する注意事項】

3歳未満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。
「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歳以上である	□はい　□いいえ
神経線維腫症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[2]。「神経の神経線維腫」と「びまん性神経線維腫」が含まれる。

【肝機能障害】

以下の項目で「はい」の場合は、本剤を減量するとともに、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1か月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。

2) Miller DT. et al.: Pediatrics 143(5): e20190660, 2019

【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'sWort、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
クレアチンキナーゼ(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を指導しましたか？	□はい　□いいえ
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
小児患者では、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

顆粒の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・用法及び用量に関連する注意事項】

1歳未満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。
「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1歳以上15歳未満である	□はい　□いいえ
神経線維腫症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[2]。「神経の神経線維腫」と「びまん性神経線維腫」が含まれる。

【肝機能障害】

以下の項目で「はい」の場合は、本剤を減量するとともに、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1か月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。

2) Miller DT. et al.: Pediatrics 143(5): e20190660, 2019

【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。

【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'sWort、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。

【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
クレアチンキナーゼ(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。

本剤顆粒のカプセルは容器です。カプセル型容器ごと服用せず、容器内の顆粒のみを全量服用するよう指導しましたか？	□はい　□いいえ
カプセル型容器を開け、容器内の顆粒を取り出し、pH5未満のやわらかい投与媒体(服薬補助ゼリー、ヨーグルト、イチゴジャム等)に混ぜて服用するように指導しましたか？ pH5以上の投与媒体(水、ミルク、白粥、野菜ピューレ等)に混ぜると本剤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ため、使用は推奨されないことを指導しましたか？	□はい　□いいえ
投与媒体と混ぜた後は30分以内に服用するように指導しましたか？	□はい　□いいえ
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よう指導しましたか？	□はい　□いいえ
本剤の保管は1～25℃であることから、気温の高い時期にはボトルを冷蔵庫で保管する等の工夫をするよう指導しましたか？	□はい　□いいえ

1. 投与に際して

本剤にはカプセルと顆粒があります。本項では、両剤で内容が異なる項目はカプセルと顆粒を分けて記載しております。とくに分けていない項目は両剤で共通です。

(1) 適正な投与患者の選択

❶ 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

❷ 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。

❸ 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)

本剤カプセルと顆粒の生物学的同等性は示されていません。カプセルと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してください。

〈カプセル〉

- 3歳未満の患者における有効性及び安全性は確立していません。
- カプセル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.55～66、68～71、「3. 臨床試験に関する情報」をご参照ください。

〈顆粒〉

- セルメチニブカプセルの服用が困難な患者に対して、本剤の投与を考慮してください。
- 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ません。
- 顆粒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.52～54、68～71、「3. 臨床試験に関する情報」をご参照ください。

❹ 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。

❺ 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では、過敏症症状があらわれる可能性があります。
妊娠可能な女性に対しては本剤投与中及び投与終了後1か月間、パートナーが妊娠する可能性の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してください。
重度の肝機能障害(Child-Pugh 分類 C)のある患者では、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

❶ 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。

❷ 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	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[3)]。
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[3)]。

- 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/m^{2}の1日2回投与としてください。1回20mg/m^2 1日2回の投与量は以下の表のとおりです。

〈カプセル〉1回20mg/m^2 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

1. 投与に際して

〈顆粒〉1回20mg/m² 1日2回の投与量

体表面積(m²)	20mg/m²(mg/回)	
	朝	夜
0.40 – 0.49	7.5	7.5
0.50 – 0.59	10	10
0.60 – 0.69	12.5	12.5
0.70 – 0.89	15	15
0.90 – 1.09	20	20
1.10 – 1.29[注)]	25	25

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

＜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)[4)]

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用量補正AUC_{inf}及び用量補正非結合形AUC_{inf}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%であった[3)]。

注1) 本剤の承認された用法及び用量は、カプセルでは「通常、セルメチニブとして1回25mg/m²(体表面積)を1日2回経口投与するが、患者の状態により適宜減量する。ただし、1回量は50mgを上限とする。」、顆粒では「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) Dymond AW. et al.: J Clin Pharmacol 57(5): 592-605, 2017
[COI：本研究、及び論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]
4) 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)

❸ 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。

〈カプセル・顆粒共通〉

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。
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。	

〈カプセルのみ〉

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。	

1. 投与に際して

- 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/m^{2}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/m^{2}の1日2回投与に減量してください。1回20mg/m^2 1日2回及び1回15mg/m^2 1日2回の投与量は以下の表のとおりです。

〈カプセル〉1回20mg/m^2 1日2回及び1回15mg/m^2 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

〈顆粒〉1回20mg/m^2 1日2回及び1回15mg/m^2 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
0.40 – 0.49	7.5	7.5	7.5	5
0.50 – 0.59	10	10	7.5	7.5
0.60 – 0.69	12.5	12.5	10	7.5
0.70 – 0.89	15	15	10	10
0.90 – 1.09	20	20	15	15
1.10 – 1.29[注)]	25	25	25	10

注）体表面積が1.29m^{2}を超え、セルメチニブカプセルの服用が困難な患者に本剤を継続して投与する場合には、その投与量はセルメチニブカプセルで設定されている用量に準じること。

＜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）[5]

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_{inf}はそれぞれ19%及び49%上昇した[6]。

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）[7]

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_{inf}はそれぞれ26%及び53%上昇した[6]。

リファンピシン（強力なCYP3A誘導剤）との併用（外国人データ）[8]

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_{inf}はそれぞれ26%及び51%低下した[6]。

エリスロマイシン、ジルチアゼム、エファビレンツ[9]

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_{inf}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_{inf}及びC_{max}はそれぞれ38%及び22%低下すると推定された[10]。

注1）本剤の承認された用法及び用量は、カプセルでは「通常、セルメチニブとして1回25mg/m^2（体表面積）を1日2回経口投与するが、患者の状態により適宜減量する。ただし、1回量は50mgを上限とする。」、顆粒では「通常、小児にはセルメチニブとして1回25mg/m^2（体表面積）を1日2回経口投与するが、患者の状態により適宜減量する。ただし、1回量は50mgを上限とする。」である。

5) 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）
6) Dymond AW. et al.: Eur J Clin Pharmacol 73(2): 175-184, 2017
[COI：本研究、及び論文化はアストラゼネカ株式会社からの支援により実施され、著者にはアストラゼネカ株式会社の社員が含まれる]
7) 社内資料：薬物相互作用 フルコナゾール（承認時評価資料）
8) 社内資料：薬物相互作用 リファンピシン（承認時評価資料）
9) 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）
10) Cohen-Rabbie S. et al.: J Clin Pharmacol 61(11): 1493-1504, 2021
[COI：本研究、及び論文化はアストラゼネカ株式会社からの支援により実施され、著者にはアストラゼネカ株式会社の社員が含まれる]

1. 投与に際して

❹ 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1か月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	〈カプセル〉 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。
	〈顆粒〉 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。

(3) 用法・用量

❶ 用法及び用量 (電子添文「用法及び用量」の項参照)

〈カプセル〉

通常、セルメチニブとして1回25mg/m^2(体表面積)を1日2回経口投与しますが、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。

〈顆粒〉

通常、小児にはセルメチニブとして1回25mg/m^2(体表面積)を1日2回経口投与しますが、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。

❷ 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)

本剤カプセルと顆粒の生物学的同等性は示されていません。カプセルと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してください。

〈カプセル〉

- 3歳未満の患者における有効性及び安全性は確立していません。
- 体表面積から換算したカプセルの投与量は以下の表のとおりです。

体表面積から換算したカプセルの投与量(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。
- 直射日光と湿気を避けて室温(1～30℃)で保管すること。
- 小児患者の場合、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)。

1. 投与に際して

〈顆粒〉

- 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ません。
- 体表面積から換算した顆粒の投与量は以下の表のとおりです。

体表面積から換算した顆粒の投与量（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
0.40 – 0.49	1回10mg 1日2回
0.50 – 0.59	1回12.5mg 1日2回
0.60 – 0.69	1回15mg 1日2回
0.70 – 0.89	1回20mg 1日2回
0.90 – 1.09	1回25mg 1日2回
1.10 – 1.29注）	1回30mg 1日2回

注）体表面積が1.29m^2を超え、セルメチニブカプセルの服用が困難な患者に本剤を継続して投与する場合には、その投与量はセルメチニブカプセルで設定されている用量に準じること。

- 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してください。

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

- 本剤顆粒のカプセルは容器であり、カプセル型容器ごと服用せず、容器内の顆粒のみを全量服用すること。
- カプセル型容器を開け、容器内の顆粒をpH5未満のやわらかい投与媒体に混ぜて服用すること。pH5以上の投与媒体に混ぜると本剤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ため、使用は推奨されないこと。

〈使用可能な投与媒体例（pH5未満）〉

◆服薬補助ゼリー

おくすり飲めたね®：ぶどう味･いちご味（通常/スティックタイプ）

らくらく服薬ゼリー®：レモン味（通常/スティックタイプ）

- 服薬補助ゼリーの使用方法は製品パッケージ、製造販売元のウェブサイト等で確認すること。
- 服薬補助ゼリーの中にはpH5以上のものがあるので、使用の際に確認すること。

◆ヨーグルト、イチゴジャム等

〈使用が推奨されない投与媒体例〉

◆水、ミルク、白粥、野菜ピューレ等

→ pH5以上なので、本剤の味が変わる可能性がある。

◆グレープフルーツ、サワーオレンジ、これらを含むもの

→ 本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇し、副作用が起こる可能性がある。

- 投与媒体と混合後は30分以内に服用すること。
- 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。
- 本剤は1～25℃で保存すること。そのため気温の高い時期には、冷蔵庫で保管する等の工夫をすること（本適正使用ガイドP.8、「投与前チェックリスト」をご参照ください）。

(4) 副作用発現時の対処法

❶ 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。

〈カプセル〉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

〈顆粒〉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
0.40 – 0.49	10	10	7.5	7.5	5	5
0.50 – 0.59	12.5	12.5	10	10	7.5	7.5
0.60 – 0.69	15	15	12.5	12.5	10	10
0.70 – 0.89	20	20	15	15	12.5	12.5
0.90 – 1.09	25	25	20	20	15	15
1.10 – 1.29[注)]	30	30	22.5	22.5	15	15

注) 体表面積が1.29m^2を超え、セルメチニブカプセルの服用が困難な患者に本剤を継続して投与する場合には、その投与量はセルメチニブカプセルで設定されている用量に準じること。

1. 投与に際して

❷ 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)]	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。

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P.10～20、「1. 投与に際して」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)

❶ 概要

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。

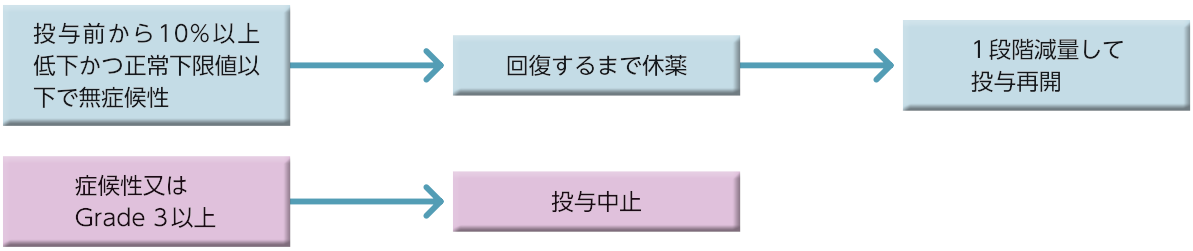
- 本剤投与開始前に、施設の基準値下限以上の駆出率を有していることを確認してください。
- **本剤投与開始前及び投与中は定期的※に心機能検査(心エコー等)を行い、患者の状態(左室駆出率の変動を含む)を確認してください。**
- 既承認のMEK阻害剤において、駆出力減少、左室機能不全、末梢性浮腫等の心機能障害関連事象が報告され、心不全等の重篤な心機能障害の発現も報告されています。

＜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Grade 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.52、55、58、62に記載

❷ 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Grade分類** (CTCAE v4.0-JCOGより抜粋)[11]

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 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Grade分類** (CTCAE v5.0-JCOGより抜粋)[12]

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 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%

表中の「；」は「又は」を意味する

11) 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, 2026/06/03確認
12) JCOGホームページ：Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 https://jcog.jp/assets/CTCAEv5J_20250901_v28_1.pdf, 2026/06/03確認

❸ 臨床試験における発現状況

①小児患者での発現状況

- 顆粒を服用した1歳以上7歳未満の小児患者を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験※1において、本剤を投与された患者における心血管系事象※2の発現状況は以下のとおりでした[13]。

有害事象	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		
心血管系事象	0	1（5.9）	0	1（2.8）
駆出率減少	0	0	0	0
末梢性浮腫	0	1（5.9）	0	1（2.8）

注：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。有害事象名はMedDRA/J version 26.1を用いて表示した。

- 末梢性浮腫の1例は非重篤であり、他に重篤・Grade 3※3以上の心血管系事象は認められませんでした。

※1 国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験の詳細はP.52をご参照ください。
※2 心血管系事象の定義：駆出率減少、末梢性浮腫、末梢腫脹、浮腫、左室機能不全、心室機能不全
※3 Gradeは国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験ではCTCAE ver.5.0に準じる。

- カプセルを服用した海外第Ⅱ相試験（2歳以上18歳以下）、国内第Ⅰ相試験（3歳以上18歳以下）、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、本剤を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[14]。

試験	全Grade 例（%）	Grade 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）

Grade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Grade 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るとしました。この2例では、休薬後、減量して投与を継続しました[14]。
- 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Grade 2が20例（27.0%）、Grade 3が1例（1.4%）で、Grade 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[14]。
- 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、Grade 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[14]。

† カプセルを服用した小児患者の臨床試験の詳細はP.55をご参照ください。

13）社内資料：SPRINKLE試験（承認時評価資料）
14）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

- 小児患者の併合解析で2021年2月27日にデータカットオフした解析では、16例にLVEF低下が認められ、15例はGrade 2、1例はGrade 3で、いずれも無症候性でした。初回発現までの投与サイクル中央値(範囲)は20(4-95)でした。14例(88%)では投与量の変更等の対処で特段の介入を行わず、回復又は安定が認められました[15)]。
- 無症状でしたが、5例で53%(正常下限)以下のLVEF低下が認められました。2例は投与中断と減量を行い、3例は投与を継続し、最終的に全例でLVEFが正常範囲内に回復し、本剤投与を継続しました[15)]。

②成人患者での発現状況

- カプセルを服用した18歳以上の成人患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験※1における心血管系事象※2の発現状況は以下のとおりでした[16)]。

有害事象	二重盲検期		本剤投与期間		
	患者数(%)		患者数(%)		
	本剤群(71例)	プラセボ群(74例)	本剤/本剤群(71例)	プラセボ/本剤群(66例)	全体(137例)
心血管系事象	19(26.8)	3(4.1)	19(26.8)	12(18.2)	31(22.6)
駆出率減少	5(7.0)	2(2.7)	5(7.0)	5(7.6)	10(7.3)
浮腫	1(1.4)	0	1(1.4)	0	1(0.7)
末梢性浮腫	11(15.5)	1(1.4)	11(15.5)	7(10.6)	18(13.1)
末梢腫脹	3(4.2)	0	3(4.2)	0	3(2.2)

注：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。有害事象名はMedDRA/J version 26.1を用いて表示した。

<二重盲検期>

- 本剤群で認められた駆出率減少5例(7.0%)、末梢性浮腫10例(14.1%)は、本剤との関連性が否定できないと判断されました。
- 本剤群で、Grade 3※3以上の心血管系事象が1例(1.4%)に認められました。
- 重篤・投与中止及び死亡に至った心血管系事象は認められませんでした。
- 日本人集団の本剤群では、心血管系事象は認められませんでした。

<本剤投与期間の全体>

- 発現した駆出率減少10例(7.3%)は、すべて本剤との関連性が否定できないと判断されました。
- Grade 3の駆出率減少が1例(0.7%)に認められました。
- 重篤・投与中止及び死亡に至った心血管系事象は認められませんでした。
- 日本人集団の全体15例における心血管系事象の発現状況は3例(20.0%)で、そのうち2例(13.3%)に駆出率減少が認められました。

- MEK阻害による心機能への影響は、心臓におけるマイトジェン活性化プロテインキナーゼ(MAPK)経路が関与することが考えられます。

※1 国際共同第Ⅲ試験の詳細はP.61をご参照ください。
※2 心血管系事象の定義：駆出率減少、末梢性浮腫、末梢腫脹、浮腫、左室機能不全、心室機能不全
※3 Gradeは国際共同第Ⅲ相試験ではCTCAE ver.5.0に準じる。

15) Gross AM et al., Neuro Oncol 25(10), 1883-1894, 2023
[COI：本研究はアストラゼネカ株式会社の支援により実施され、著者の中にアストラゼネカ株式会社からアドバイザー料を受領した者がいる]
16) 社内資料：KOMET試験(承認時評価資料)

(2) 眼障害 (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)

❶ 概要

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。

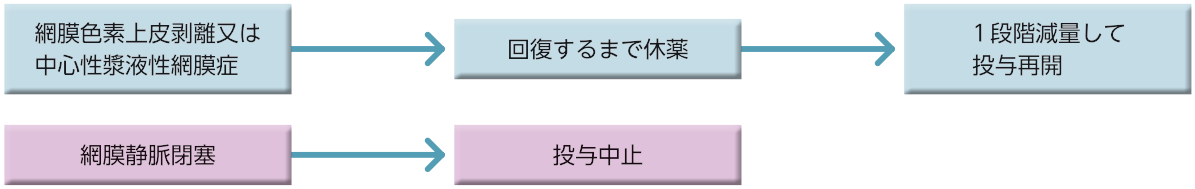
- **本剤投与中は定期的※に眼の異常の有無を確認してください。**
- 既承認のMEK阻害剤において網膜剥離、網脈絡膜症、網膜静脈閉塞(RVO)、網膜色素上皮剥離(RPED)等の眼障害の発現が報告されています。

＜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/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/iyakuhin/topics/tp061122-1.html
  (2026/06/03確認)

※ 臨床試験での検査頻度はP.52、55、58、62に記載

❷ 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Grade分類** (CTCAE v4.0-JCOG [網膜剥離]より抜粋)[11]

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 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Grade分類** (CTCAE v5.0-JCOG [網膜剥離]より抜粋)[12]

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 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Grade分類** (CTCAE v4.0-JCOG [網膜症]より抜粋)[11]

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 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)

表中の「；」は「又は」を意味する

2. 注意を要する副作用とその対策

● **中心性漿液性網膜症のGrade分類** (CTCAE v5.0-JCOG [網膜症]より抜粋)[12)]

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 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

● **眼障害、その他(具体的に記載)のGrade分類** (CTCAE v4.0-JCOGより抜粋)[11)]

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 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Grade分類** (CTCAE v5.0-JCOGより抜粋)[12)]

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 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Grade分類** (CTCAE v4.0-JCOGより抜粋)[11)]

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 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Grade分類** (CTCAE v5.0-JCOGより抜粋)[12)]

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 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

● **硝子体浮遊物※のGrade分類**(CTCAE v5.0-JCOG [浮遊物]より抜粋)[12)]

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
症状があるが日常生活動作の制限がない	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	—

表中の「；」は「又は」を意味する

※ 眼前に見える細かなスポット。スポットは硝子体液内やレンズ内の不透明な細胞断片の影である。

❸ 臨床試験における発現状況

①小児患者での発現状況

- 顆粒を服用した1歳以上7歳未満の小児患者を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験※1において、本剤を投与された患者における眼障害関連事象※2の発現状況は以下のとおりでした[13]。

有害事象	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		
眼障害関連事象	1(6.7)	1(5.9)	0	2(5.6)
羞明	0	1(5.9)	0	1(2.8)
網膜裂孔	0	0	0	0
霧視	1(6.7)	0	0	1(2.8)

注：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。有害事象名はMedDRA/J version 26.1を用いて表示した。

- 羞明及び霧視は本剤との関連性を否定できないと判断されました。
- Grade 3※3以上、投与中止及び死亡に至った眼障害関連事象は認められませんでした。

※1 国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験の詳細はP.52をご参照ください。
※2 眼障害関連事象の定義：網脈絡膜症、網膜剥離、網膜裂孔、霧視、視力障害、硝子体浮遊物、光視症、眼の障害、羞明、網膜静脈閉塞、網膜色素上皮剥離、黄斑網膜色素上皮剥離
※3 Gradeは国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験ではCTCAE ver.5.0に準じる。

- カプセルを服用した小児患者†における網膜事象※4の発現状況は以下のとおりでした[14]。

試験	有害事象	例(%)
海外第Ⅱ相試験 50例	脈絡網膜瘢痕	1(2.0)
	羞明	2(4.0)
	霧視	4(8.0)
	硝子体障害	1(2.0)
	網膜静脈閉塞	0
	網膜色素上皮剥離	0
	中心性漿液性網膜症	0
国内第Ⅰ相試験 12例	眼窩周囲浮腫	2(16.7)
	アレルギー性結膜炎	1(8.3)
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	霧視	11(14.9)
	流涙増加	9(12.2)
	眼痛	5(6.8)

- いずれの試験においても、重篤な有害事象、Grade 3※5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%)に認められ、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%)(Grade 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。

2. 注意を要する副作用とその対策

- D1532C00043試験（再発又は難治性の小児のLow Grade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。

† カプセルを服用した小児患者の臨床試験の詳細はP.55をご参照ください。
※4 網膜事象の定義：網膜障害、網膜色素上皮剥離事象、中心性漿液性網膜症事象、網膜静脈閉塞事象、その他の網膜事象のSMQ
※5 Grade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。

②成人患者での発現状況

- カプセルを服用した18歳以上の成人患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験※1における眼障害関連事象※2の発現状況は以下のとおりでした[16]。

有害事象	二重盲検期		本剤投与期間		
	患者数（%）		患者数（%）		
	本剤群（71例）	プラセボ群（74例）	本剤/本剤群（71例）	プラセボ/本剤群（66例）	全体（137例）
眼障害関連事象	4（5.6）	2（2.7）	4（5.6）	3（4.5）	7（5.1）
羞明	0	0	0	0	0
網膜裂孔	0	0	0	0	0
霧視	3（4.2）	2（2.7）	3（4.2）	2（3.0）	5（3.6）
硝子体浮遊物	1（1.4）	0	1（1.4）	1（1.5）	2（1.5）

注：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。有害事象名はMedDRA/J version 26.1を用いて表示した。

＜二重盲検期＞

- 本剤群で、本剤との因果関係を否定できない眼障害関連事象として、1例（1.4%）に霧視が認められました。
- 本剤群で、Grade 3※3以上、重篤・投与中止及び死亡に至った眼障害関連事象は認められませんでした。
- 日本人集団の全体15例では眼障害関連事象は認められませんでした。

＜本剤投与期間の全体＞

- 本剤との因果関係を否定できない有害事象として、1例（0.7%）に霧視が認められ、重篤な有害事象と判断されました。
- 投与中止及び死亡に至った眼障害関連事象は認められませんでした。
- 日本人集団の全体15例では眼障害関連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件報告されています。

※1 国際共同第Ⅲ試験の詳細はP.61をご参照ください。
※2 眼障害関連事象の定義：網脈絡膜症、網膜剥離、網膜裂孔、霧視、視力障害、硝子体浮遊物、光視症、眼の障害、羞明、網膜静脈閉塞、網膜色素上皮剥離
※3 Gradeは国際共同第Ⅲ相試験ではCTCAE ver.5.0に準じる。

11) 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, 2026/06/03確認
12) JCOGホームページ：Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）Version 5.0 https://jcog.jp/assets/CTCAEv5J_20250901_v28_1.pdf, 2026/06/03確認
13) 社内資料：SPRINKLE試験（承認時評価資料）
14) 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）
16) 社内資料：KOMET試験（承認時評価資料）

(3) 消化管障害 (電子添文「重大な副作用」の項参照)

❶ 概要

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。

・小児及び成人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＞

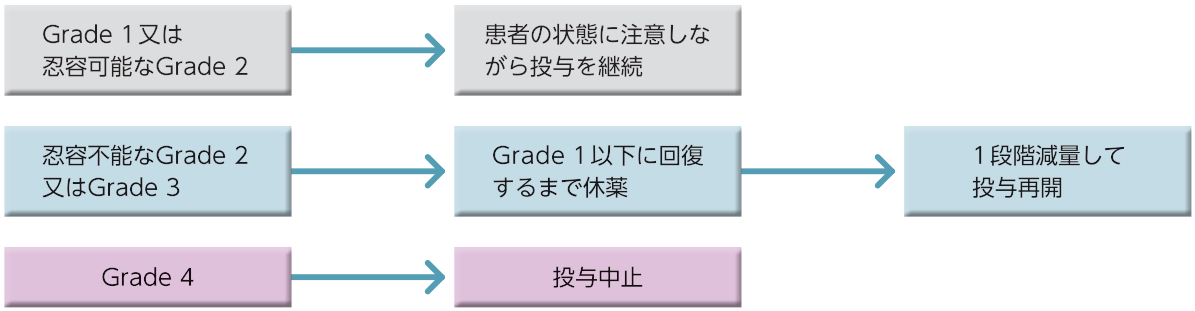
・必要に応じて休薬、減量や投与中止等、適切な処置を行ってください。

・**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。**

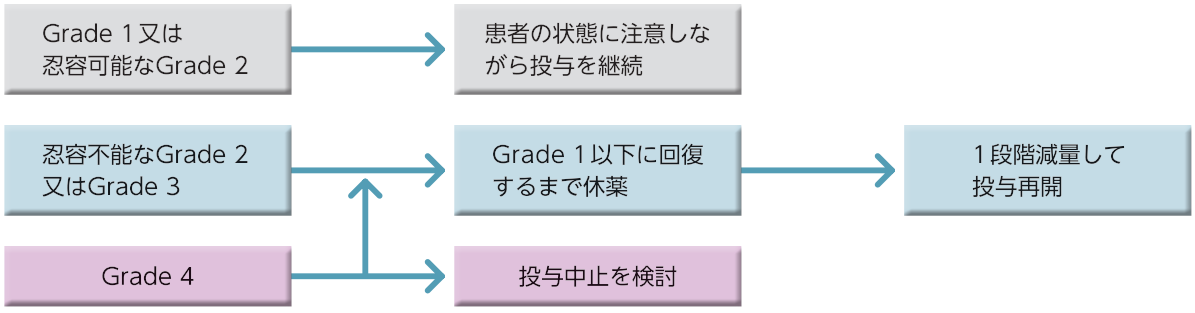
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/iyakuhin/topics/tp061122-1.html (2026/06/03確認)

❷ 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Grade分類** (CTCAE v4.0-JCOGより抜粋)[11]

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 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

表中の「；」は「又は」を意味する

2. 注意を要する副作用とその対策

● **嘔吐のGrade分類** (CTCAE v5.0-JCOGより抜粋)[12)]

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 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Grade分類** (CTCAE v4.0-JCOGより抜粋)[11)]

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 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に増加	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

● **下痢のGrade分類** (CTCAE v5.0-JCOGより抜粋)[12)]

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 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に増加	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Grade分類** (CTCAE v4.0-JCOGより抜粋)[11)]

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 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Grade分類** (CTCAE v5.0-JCOGより抜粋)[12)]

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 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	—

● **口内炎のGrade分類** (CTCAE v5.0-JCOG [口腔粘膜炎] より抜粋)[12)]

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 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

● **腹痛のGrade分類** (CTCAE v5.0-JCOGより抜粋)[12)]

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 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	—

表中の「；」は「又は」を意味する

11) 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, 2026/06/03確認
12) JCOGホームページ：Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0
https://jcog.jp/assets/CTCAEv5J_20250901_v28_1.pdf, 2026/06/03確認

❸ 臨床試験における発現状況

①小児患者での発現状況

- 顆粒を服用した1歳以上7歳未満の小児患者を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験※1において、本剤を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[13)]。

有害事象	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		
消化管障害	11（73.3）	15（88.2）	3	29（80.6）
腹痛	3（20.0）	2（11.8）	0	5（13.9）
下痢	6（40.0）	7（41.2）	1	14（38.9）
口内炎	2（13.3）	1（5.9）	2	5（13.9）
嘔吐	4（26.7）	8（47.1）	2	14（38.9）

注：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。有害事象名はMedDRA/J version 26.1を用いて表示した。

- Grade 3※2の胃腸炎が1例に認められましたが、本剤との関連なしと判断され、特段の処置なしで消失しました。
- 治験薬の休薬に至った消化管障害は、嘔吐4例（11.4%）、胃腸炎、下痢がそれぞれ2例（5.6%）でした。

※1 国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験の詳細はP.52をご参照ください。
※2 Gradeは国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験ではCTCAE ver.5.0に準じる。

- カプセルを服用した海外第Ⅱ相試験（2歳以上18歳以下）、国内第Ⅰ相試験（3歳以上18歳以下）、及び小児患者の併合集団†において、本剤を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[14)]。

試験	全Grade 例（%）			Grade 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）

Grade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。Grade 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、Grade 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。

† カプセルを服用した小児患者の臨床試験の詳細はP.55をご参照ください。

13) 社内資料：SPRINKLE試験（承認時評価資料）
14) 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成人患者での発現状況

- カプセルを服用した18歳以上の成人患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験※1における胃腸障害の発現状況は以下のとおりでした[16)]。

有害事象	二重盲検期		本剤投与期間		
	患者数(%)		患者数(%)		
	本剤群(71例)	プラセボ群(74例)	本剤/本剤群(71例)	プラセボ/本剤群(66例)	全体(137例)
胃腸障害	53(74.6)	32(43.2)	57(80.3)	25(37.9)	82(59.9)
腹痛	6(8.5)	4(5.4)	6(8.5)	5(7.6)	11(8.0)
便秘	7(9.9)	1(1.4)	8(11.3)	5(7.6)	13(9.5)
下痢	30(42.3)	9(12.2)	32(45.1)	9(13.6)	41(29.9)
口内乾燥	5(7.0)	2(2.7)	5(7.0)	3(4.5)	8(5.8)
悪心	18(25.4)	12(16.2)	18(25.4)	5(7.6)	23(16.8)
口内炎	7(9.9)	3(4.1)	7(9.9)	3(4.5)	10(7.3)
嘔吐	18(25.4)	6(8.1)	20(28.2)	7(10.6)	27(19.7)

注：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。有害事象名はMedDRA/J version 26.1を用いて表示した。

＜二重盲検期＞

- 本剤との関連性が否定できない有害事象として、本剤群では腹痛3例(4.2%)、便秘2例(2.8%)、下痢20例(28.2%)、口内乾燥5例(7.0%)、悪心13例(18.3%)、口内炎5例(7.0%)、嘔吐11例(15.5%)が認められました。プラセボ群では腹痛2例(2.7%)、便秘1例(1.4%)、下痢9例(12.2%)、口内乾燥1例(1.4%)、悪心8例(10.8%)、口内炎3例(4.1%)、嘔吐3例(4.1%)が認められました。
- Grade 3※2以上の胃腸障害として、本剤群で腹痛2例(2.8%)、プラセボ群で齲歯1例(1.4%)が認められました。この齲歯は重篤な有害事象と判断されました。
- 投与中止に至った胃腸障害として、本剤群で悪心1例(1.4%)、プラセボ群で口内炎1例(1.4%)が認められ、いずれも本剤との関連性を否定できないと判断されました。死亡は認められませんでした。
- 日本人集団では、本剤群で下痢及び悪心が2/7例、口内炎が3/7例に認められ、いずれも本剤との関連性を否定できないと判断されました。重篤な胃腸障害は発現しませんでした。悪心1例が投与中止に至りました。

＜本剤投与期間の全体＞

- 本剤との関連性を否定できない胃腸障害として、腹痛6例(4.4%)、便秘4例(2.9%)、下痢28例(20.4%)、口内乾燥8例(5.8%)、悪心16例(11.7%)、口内炎7例(5.1%)、嘔吐14例(10.2%)が認められました。
- Grade 3以上の胃腸障害として、腹痛2例(1.5%)、口内炎1例(0.7%)が認められました。重篤な胃腸障害は認められませんでした。
- 投与中止に至った胃腸障害は、悪心1例(0.7%)が認められました。死亡は認められませんでした。
- 日本人集団の全体15例における胃腸障害の発現状況は10例(66.7%)で、下痢3例(20.0%)、悪心2例(13.3%)、口内炎3例(20.0%)、嘔吐2例(13.3%)が認められ、いずれも本剤との関連性を否定できないと判断されました。悪心1例(6.7%)が投与中止に至りました。

※1 国際共同第Ⅲ相試験の詳細はP.61をご参照ください。
※2 Gradeは国際共同第Ⅲ相試験ではCTCAE ver.5.0に準じる。

16) 社内資料：KOMET試験(承認時評価資料)

(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)

❶ 概要

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。

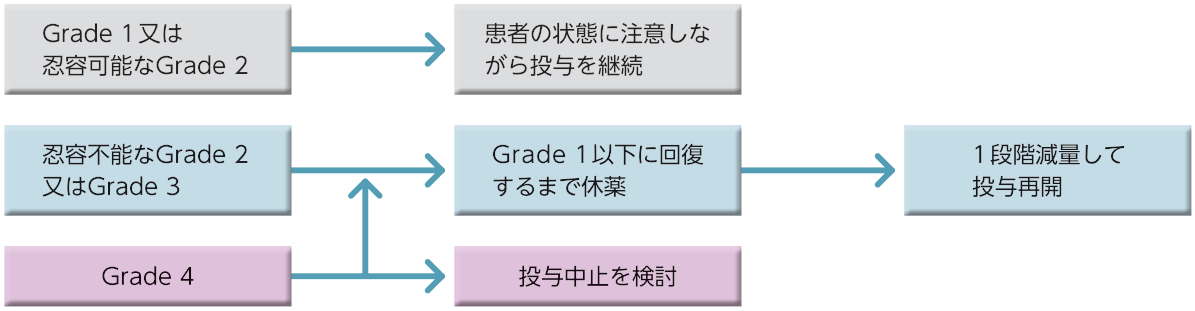
- **本剤投与中は定期的※に肝機能検査を行ってください。**
- 小児を対象とした臨床試験において、重篤な肝機能障害を引き起こす可能性のあるアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)やアラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、ビリルビンの上昇が認められています。
- 成人を対象とした臨床試験において、ASTやALTの増加が認められています。
- 既承認のMEK阻害剤において、AST及びALT等の上昇を伴う肝機能障害の発現が報告されています。

＜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/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/iyakuhin/topics/tp061122-1.html
  (2026/06/03確認)

※ 臨床試験での検査頻度はP.52、55、58、62に記載

❷ 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Grade分類** (CTCAE v4.0-JCOGより抜粋)[11]

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
>ULN～3.0×ULN	> 3.0～5.0×ULN	> 5.0～20.0×ULN	> 20.0×ULN

● **AST増加のGrade分類** (CTCAE v5.0-JCOGより抜粋)[12]

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 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

表中の「；」は「又は」を意味する

2. 注意を要する副作用とその対策

● **ALT増加のGrade分類** (CTCAE v4.0-JCOGより抜粋)[11)]

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
＞ULN～3.0×ULN	＞3.0～5.0×ULN	＞5.0～20.0×ULN	＞20.0×ULN

● **ALT増加のGrade分類** (CTCAE v5.0-JCOGより抜粋)[12)]

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 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Grade分類** (CTCAE v4.0-JCOGより抜粋)[11)]

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 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Grade分類** (CTCAE v5.0-JCOGより抜粋)[12)]

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 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

表中の「；」は「又は」を意味する

11) 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, 2026/06/03確認
12) JCOGホームページ：Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0
https://jcog.jp/assets/CTCAEv5J_20250901_v28_1.pdf, 2026/06/03確認

❸ 臨床試験における発現状況

①小児患者での発現状況

- 顆粒を服用した1歳以上7歳未満の小児患者を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験※1において、本剤を投与された患者における肝機能障害関連事象※2の発現状況は以下のとおりでした[13)]。

有害事象	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		
肝機能障害関連事象	2（13.3）	2（11.8）	0	4（11.1）
ALT増加	1（6.7）	1（5.9）	0	2（5.6）
AST増加	2（13.3）	2（11.8）	0	4（11.1）

注：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。有害事象名はMedDRA/J version 26.1を用いて表示した。

- ALT増加の2例及びAST増加の4例は本剤との関連性が否定できないと判断されました。
- Grade 3※3以上の肝機能障害関連事象は認められませんでした。

※1 国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験の詳細はP.52をご参照ください。
※2 肝機能障害関連事象の定義：薬物性肝障害、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加
※3 Gradeは国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験ではCTCAE ver.5.0に準じる。

- カプセルを服用した海外第Ⅱ相試験（2歳以上18歳以下）、国内第Ⅰ相試験（3歳以上18歳以下）、及び小児患者の併合集団†において、本剤を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[14)]。

試験	全Grade 例（%）			Grade 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）

Grade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Grade 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、Grade 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、Grade 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。

† カプセルを服用した小児患者の臨床試験の詳細はP.55をご参照ください。

13) 社内資料：SPRINKLE試験（承認時評価資料）
14) 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成人患者での発現状況

- カプセルを服用した18歳以上の成人患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験※1における肝機能障害関連事象※2の発現状況は以下のとおりでした[16)]。

有害事象	二重盲検期		本剤投与期間		
	患者数(%)		患者数(%)		
	本剤群(71例)	プラセボ群(74例)	本剤/本剤群(71例)	プラセボ/本剤群(66例)	全体(137例)
肝機能障害関連事象	14(19.7)	5(6.8)	14(19.7)	4(6.1)	18(13.1)
ALT増加	11(15.5)	5(6.8)	11(15.5)	4(6.1)	15(10.9)
AST増加	13(18.3)	4(5.4)	13(18.3)	4(6.1)	17(12.4)

注：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。有害事象名はMedDRA/J version 26.1を用いて表示した。

＜二重盲検期＞

- 本剤群で、本剤との関連性が否定できない有害事象として、ALT増加11例(15.5%)、AST増加12例(16.9%)が認められました。
- 本剤群で、Grade 3※3以上の肝機能障害関連事象が1例(1.4%)に認められましたが、重篤・投与中止及び死亡に至った肝機能障害関連事象は認められませんでした。
- 日本人集団の本剤投与群では、ALT増加が1/7例、AST増加が2/7例に認められ、いずれも本剤との関連性を否定できないと判断されました。

＜本剤投与期間の全体＞

- 本剤との関連性が否定できない肝機能障害関連事象としてALT増加が14例(10.2%)、AST増加が16例(11.7%)に認められました。
- Grade 3以上のAST増加、ALT増加が各1例(0.7%)に認められました。
- 重篤・投与中止及び死亡に至った肝機能障害関連事象は認められませんでした。
- 日本人集団の全体15例では、ALT増加が2例(13.3%)、AST増加が3例(20.0%)に認められ、いずれも本剤との関連性を否定できないと判断されました。

※1 国際共同第Ⅲ相試験の詳細はP.61をご参照ください。
※2 肝機能障害関連事象の定義：薬物性肝障害、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加
※3 Gradeは国際共同第Ⅲ相試験ではCTCAE ver.5.0に準じる。

16) 社内資料：KOMET試験(承認時評価資料)

(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)

❶ 概要

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。

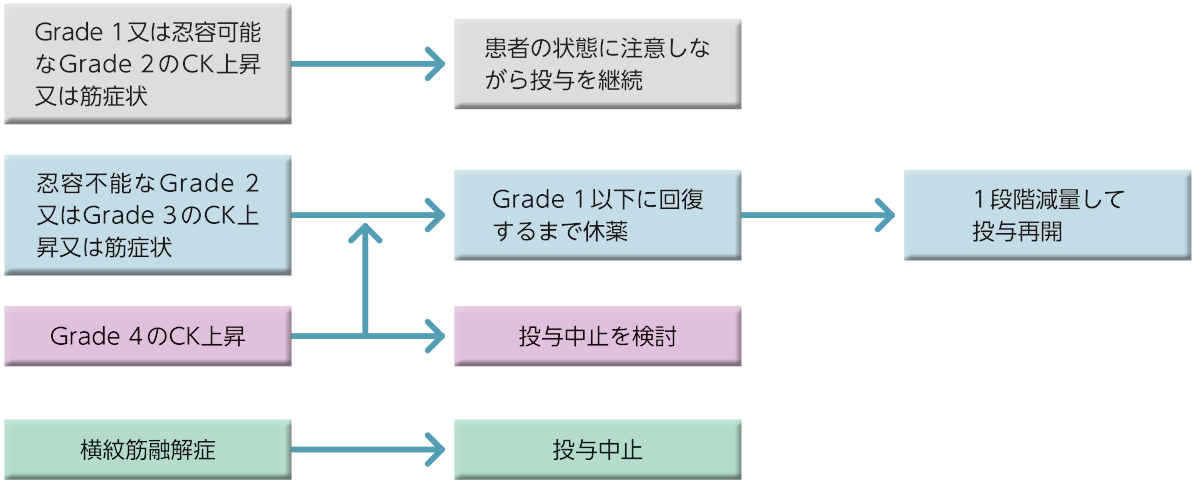
- **本剤投与中は定期的※にCK、クレアチニン等の検査を行い、筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等に十分注意してください。**
- 小児を対象とした臨床試験において、横紋筋融解症が1例報告されています。ミオパチーは報告されていません。
- 成人を対象とした臨床試験において、横紋筋融解症、ミオパチーは報告されていません。
- 小児及び成人を対象とした臨床試験において、CKの増加が認められています。

＜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。
- Grade 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/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/iyakuhin/topics/tp061122-1.html
  (2026/06/03確認)

※ 臨床試験での検査頻度はP.52、55、58、62に記載

❷ 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Grade分類** (CTCAE v4.0-JCOGより抜粋)[11]

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 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	—

表中の「；」は「又は」を意味する

2. 注意を要する副作用とその対策

● **筋肉痛のGrade分類** (CTCAE v5.0-JCOGより抜粋)[12)]

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 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Grade分類** (CTCAE v4.0-JCOG [CPK増加] より抜粋)[11)]

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
＞ULN～2.5×ULN	＞2.5×ULN～5×ULN	＞5×ULN～10×ULN	＞10×ULN

● **CK上昇のGrade分類** (CTCAE v5.0-JCOG [CPK増加] より抜粋)[12)]

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
＞ULN～2.5×ULN	＞2.5×ULN～5×ULN	＞5×ULN～10×ULN	＞10×ULN

表中の「；」は「又は」を意味する

❸ 臨床試験における発現状況

①小児患者での発現状況

● 顆粒を服用した1歳以上7歳未満の小児患者を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験※1において、本剤を投与された患者における筋障害関連事象※2の発現状況は以下のとおりでした[13)]。

有害事象	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		
筋障害関連事象	5(33.3)	5(29.4)	1	11(30.6)
急性腎障害	0	0	0	0
CK増加	5(33.3)	5(29.4)	1	11(30.6)
筋力低下	0	0	0	0
筋骨格痛	0	0	0	0
筋肉痛	0	0	0	0
横紋筋融解症	0	0	0	0

注：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。有害事象名はMedDRA/J version 26.1を用いて表示した。

● CK増加の全例が本剤との関連性を否定できないと判断されました。

● Grade 3※3のCK増加が1例(2.8%)に認められました。

※1 国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験の詳細はP.52をご参照ください。
※2 筋障害関連事象の定義：血中CK増加、筋骨格痛、筋力低下、筋肉痛、横紋筋融解症、血中ミオグロビン増加、尿中ミオグロビン陽性、急性腎障害、ミオパチー
※3 Gradeは国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験ではCTCAE ver.5.0に準じる。

11) 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, 2026/06/03確認
12) JCOGホームページ：Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 https://jcog.jp/assets/CTCAEv5J_20250901_v28_1.pdf, 2026/06/03確認

● カプセルを服用した海外第Ⅱ相試験（2歳以上18歳以下）、国内第Ⅰ相試験（3歳以上18歳以下）、及び小児患者の併合集団†において、本剤を投与された患者における筋肉痛、CK増加の発現状況は以下のとおりでした[14]。

試験	全Grade 例(%)		Grade 3以上 例(%)	
	筋肉痛	CK増加	筋肉痛	CK増加
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)

Grade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、Grade 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。

† カプセルを服用した小児患者の臨床試験の詳細はP.55をご参照ください。

②成人患者での発現状況

● カプセルを服用した18歳以上の成人患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験※1における筋障害関連事象※2の発現状況は以下のとおりでした[16]。

有害事象	二重盲検期 患者数(%)		本剤投与期間 患者数(%)		
	本剤群 (71例)	プラセボ群 (74例)	本剤/本剤群 (71例)	プラセボ/本剤群 (66例)	全体 (137例)
筋障害関連事象	35 (49.3)	8 (10.8)	36 (50.7)	18 (27.3)	54 (39.4)
CK増加	32 (45.1)	4 (5.4)	33 (46.5)	18 (27.3)	51 (37.2)
筋力低下	0	3 (4.1)	0	0	0
筋骨格痛	0	1 (1.4)	0	0	0
筋肉痛	4 (5.6)	1 (1.4)	5 (7.0)	1 (1.5)	6 (4.4)
横紋筋融解症	0	0	0	0	0
血中ミオグロビン増加	2 (2.8)	0	2 (2.8)	0	2 (1.5)
急性腎障害	0	0	0	0	0

注：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。有害事象名はMedDRA/J version 26.1を用いて表示した。

13) 社内資料：SPRINKLE試験（承認時評価資料）
14) 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

＜二重盲検期＞

- 本剤群で、本剤との関連性を否定できない有害事象として、筋肉痛が4例(5.6%)、CK増加が30例(42.3%)に認められました。
- 本剤群で、Grade 3[※3]の筋障害関連事象が5例(7.0%)、Grade 4[※3]が4例(2.9%)に認められ、いずれもCK増加でした。
- 本剤群で、重篤・投与中止及び死亡に至った筋障害関連事象は認められませんでした。
- 日本人集団の本剤群では、CK増加が5/7例に認められ、本剤との関連性が否定できないと判断されました。Grade 3以上のCK増加が2例に認められました。

＜本剤投与期間の全体＞

- 本剤との関連性を否定できない筋障害関連事象として筋肉痛5例(3.6%)、CK増加46例(33.6%)、血中ミオグロビン増加2例(1.5%)が認められました。
- Grade 3の筋障害関連事象が9例(6.6%)、Grade 4が4例(2.9%)に認められ、いずれもCK増加でした。
- 日本人集団の全体15例では、筋障害関連事象は9例(60.0%)に認められ、CK増加は9例、そのうち2例(13.3%)がGrade 3でした。本剤との関連性を否定できない筋障害関連事象としてCK増加が8例(53.3%)に認められました。

※1 国際共同第Ⅲ相試験の詳細はP.61をご参照ください。
※2 筋障害関連事象の定義：血中CK増加、筋骨格痛、筋力低下、筋肉痛、横紋筋融解症、血中ミオグロビン増加、尿中ミオグロビン陽性、急性腎障害、ミオパチー
※3 Gradeは国際共同第Ⅲ相試験ではCTCAE ver.5.0に準じる。

16)社内資料：KOMET試験(承認時評価資料)

(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)

❶ 概要

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。

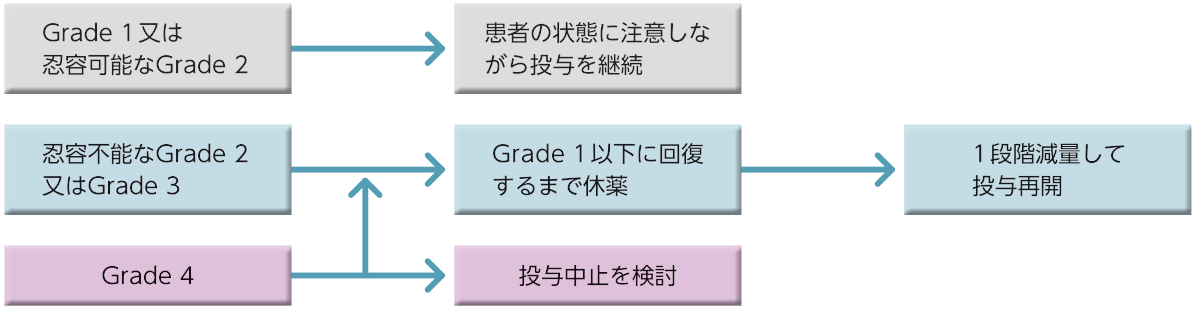
- **貧血、ヘモグロビン減少、好中球減少、リンパ球減少、血小板減少があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的※に血液検査(血球数算定、白血球分画等)を行ってください。**

＜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/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/iyakuhin/topics/tp061122-1.html
  (2026/06/03確認)

※ 臨床試験での検査頻度はP.52、55、58、62に記載

❷ 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Grade分類** (CTCAE v4.0-JCOGより抜粋)[11]

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
ヘモグロビン<LLN～10.0g/dL； <LLN～6.2mmol/L； <LLN～100g/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Grade分類** (CTCAE v5.0-JCOGより抜粋)[12]

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
ヘモグロビン<LLN～10.0g/dL； <LLN～6.2mmol/L； <LLN～100g/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Grade分類** (CTCAE v4.0-JCOGより抜粋)[11]

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 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

表中の「；」は「又は」を意味する

2. 注意を要する副作用とその対策

● 好中球数減少のGrade分類 (CTCAE v5.0-JCOGより抜粋)[12)]

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 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Grade分類 (CTCAE v4.0-JCOGより抜粋)[11)]

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 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Grade分類 (CTCAE v5.0-JCOGより抜粋)[12)]

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 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Grade分類 (CTCAE v4.0-JCOGより抜粋)[11)]

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 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Grade分類 (CTCAE v5.0-JCOGより抜粋)[12)]

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 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

表中の「；」は「又は」を意味する

❸ 臨床試験における発現状況

①小児患者での発現状況

● 顆粒を服用した1歳以上7歳未満の小児患者を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験※1において、本剤を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[13)]。

有害事象	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		
貧血	2(13.3)	6(35.3)	0	8(22.2)
好中球数減少	0	1(5.9)	0	1(2.8)

注：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。有害事象名はMedDRA/J version 26.1を用いて表示した。

● 本剤との関連性を否定できない貧血が、コホート2で3例(17.6%)、試験全体で3例(8.3%)に認められました。

● Grade 3※2以上の貧血は認められませんでした。

※1 国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験の詳細はP.52をご参照ください。
※2 Gradeは国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験ではCTCAE ver.5.0に準じる。

11) 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, 2026/06/03確認
12) JCOGホームページ：Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0
https://jcog.jp/assets/CTCAEv5J_20250901_v28_1.pdf, 2026/06/03確認

- **カプセルを服用した**海外第Ⅱ相試験（2歳以上18歳以下）、国内第Ⅰ相試験（3歳以上18歳以下）、及び小児患者の併合集団†において、本剤を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[14)]。

試験	全Grade 例（%）				Grade 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)

Grade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2例（2.7%）、Grade 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%）に認められました。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、Grade 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Grade 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、Grade 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Grade 1）で、その他の出血性事象はGrade 2の直腸出血1例（1.4%）を除いて、全てGrade 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Grade 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。

† カプセルを服用した小児患者の臨床試験の詳細はP.55をご参照ください。

13）社内資料：SPRINKLE試験（承認時評価資料）
14）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成人患者での発現状況

- カプセルを服用した18歳以上の成人患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験※1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[16]。

有害事象	二重盲検期		本剤投与期間		
	患者数(%)		患者数(%)		
	本剤群(71例)	プラセボ群(74例)	本剤/本剤群(71例)	プラセボ/本剤群(66例)	全体(137例)
貧血	5(7.0)	8(10.8)	6(8.5)	9(13.6)	15(10.9)
好中球数減少	1(1.4)	0	2(2.8)	0	2(1.5)
リンパ球数減少	2(2.8)	3(4.1)	2(2.8)	1(1.5)	3(2.2)
リンパ球減少症	1(1.4)	2(2.7)	1(1.4)	1(1.5)	2(1.5)

注：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。有害事象名はMedDRA/J version 26.1を用いて表示した。

＜二重盲検期＞

- 本剤群で、本剤との関連性が否定できない有害事象として、貧血2例(2.8%)、リンパ球減少症1例(1.4%)が認められました。
- 本剤群で、重篤、投与中止及び死亡に至った有害事象は認められませんでした。
- 日本人集団の本剤群では1/7例に貧血が認められました。

＜本剤投与期間の全体＞

- 本剤との関連性が否定できない有害事象として、貧血8例(5.8%)、好酸球減少症1例(0.7%)、リンパ球減少症2例(1.5%)が認められました。
- 重篤、投与中止及び死亡に至った有害事象は認められませんでした。
- Grade 3※2の貧血が2例(1.5%)、血小板減少症及びリンパ球数減少が各1例(0.7%)に認められました。
- 日本人集団では貧血が1/15例(6.7%)に認められ、血球減少は認められませんでした。

※1 国際共同第Ⅲ相試験の詳細はP.61をご参照ください。
※2 Gradeは国際共同第Ⅲ相試験ではCTCAE ver.5.0に準じる。

16) 社内資料：KOMET試験(承認時評価資料)

(7) 間質性肺疾患 (電子添文「重大な副作用」の項参照)

❶ 概要

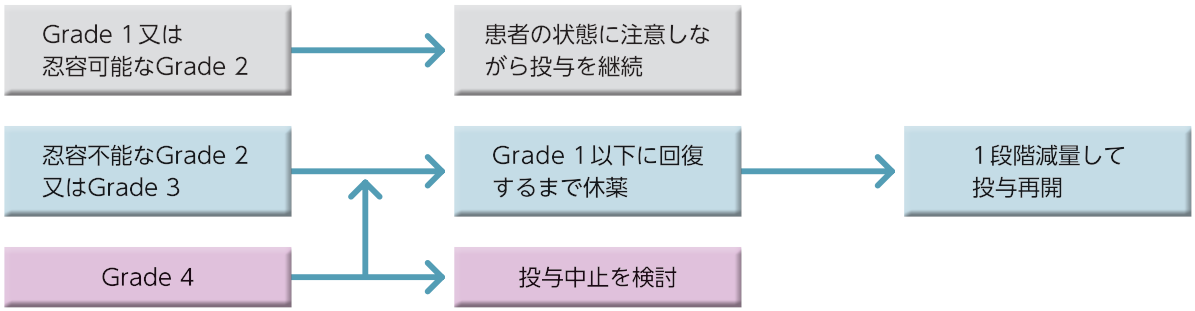
本剤の投与により、間質性肺疾患があらわれる場合があるので、次の事項に注意してください。

・小児及び成人のNF1患者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[17]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/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/iyakuhin/topics/tp061122-1.html
(2026/06/03確認)

❷ 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Grade分類** (CTCAE v4.0-JCOGより抜粋)[11]

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 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Grade分類** (CTCAE v5.0-JCOGより抜粋)[12]

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 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)

表中の「；」は「又は」を意味する

11) 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, 2026/06/03確認
12) JCOGホームページ：Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0
https://jcog.jp/assets/CTCAEv5J_20250901_v28_1.pdf, 2026/06/03確認
17) 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

❸ 臨床試験における発現状況

①小児患者での発現状況

- 顆粒を服用した1歳以上7歳未満の小児患者を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験※1において、間質性肺疾患は認められていません[13)]。
- カプセルを服用した18歳以下の小児を対象とした臨床試験※2において、間質性肺疾患は認められていません[14)]。

②成人患者での発現状況

- カプセルを服用した18歳以上の成人患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験※3において、間質性肺疾患は認められていません[16)]。
- 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(Grade 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[14)]。

※1 国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験の詳細はP.52をご参照ください。
※2 カプセルを服用した小児患者の臨床試験の詳細はP.55をご参照ください。
※3 国際共同第Ⅲ相試験の詳細はP.61をご参照ください。

13) 社内資料：SPRINKLE試験(承認時評価資料)
14) 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)
16) 社内資料：KOMET試験(承認時評価資料)

(8) 重篤な皮膚障害 (電子添文「その他の副作用」の項参照)

❶ 概要

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。

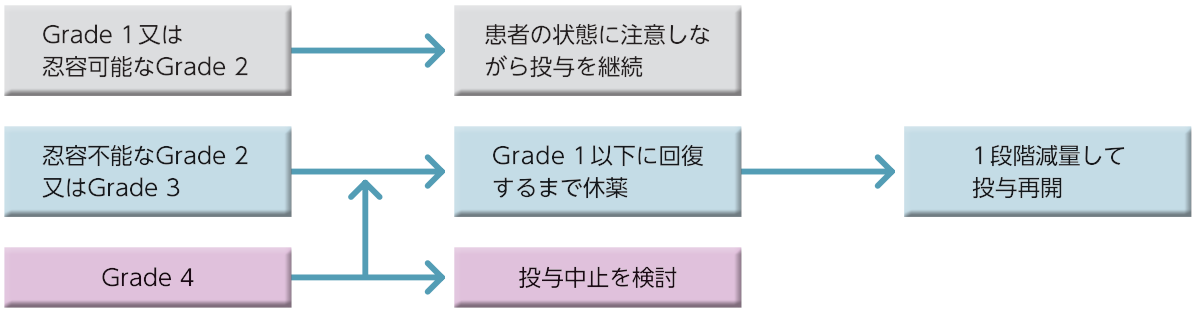
・小児及び成人を対象とした臨床試験において、Grade 3以上の事象及び減量・休薬、投与中止に至った事象として皮膚及び粘膜関連の有害事象が認められています。

・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。

❷ 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Grade分類** (CTCAE v4.0-JCOG [ざ瘡様皮疹]より抜粋)[11]

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 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Grade分類** (CTCAE v5.0-JCOG [ざ瘡様皮疹]より抜粋)[12]

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 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

表中の「；」は「又は」を意味する

2. 注意を要する副作用とその対策

● **爪囲炎のGrade分類** (CTCAE v4.0-JCOGより抜粋)[11)]

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 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	—

● **爪囲炎のGrade分類** (CTCAE v5.0-JCOGより抜粋)[12)]

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 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Grade分類** (CTCAE v4.0-JCOG [口腔粘膜炎]より抜粋)[11)]

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 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Grade分類** (CTCAE v5.0-JCOG [口腔粘膜炎]より抜粋)[12)]

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 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

表中の「；」は「又は」を意味する

❸ 臨床試験における発現状況

①小児患者での発現状況

- 顆粒を服用した1歳以上7歳未満の小児患者を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験※1において、皮膚および皮下組織障害は全36例中33例(91.7%)に認められ、その内訳は脱毛症8例(22.2%)、皮膚乾燥17例(47.2%)、湿疹14例(38.9%)、毛髪変色6例(16.7%)でした[13)]。
- 国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験で発現した本剤との関連性を否定できない皮膚および皮下組織障害は36例中27例(75.0%)に認められました。

11) 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, 2026/06/03確認
12) JCOGホームページ：Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 https://jcog.jp/assets/CTCAEv5J_20250901_v28_1.pdf, 2026/06/03確認
13) 社内資料：SPRINKLE試験(承認時評価資料)

● 主な有害事象は以下のとおりでした。

有害事象	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		
湿疹	6(40.0)	5(29.4)	3	14(38.9)
発疹	1(6.7)	1(5.9)	0	2(5.6)
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0
爪囲炎	8(53.3)	7(41.2)	1	16(44.4)

注：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。有害事象名はMedDRA/J version 26.1を用いて表示した。

● 本剤との関連性を否定できない爪囲炎16例中1例(2.8%)はGrade 3※2以上でした。

● 治験薬の休薬に至った皮膚および皮下組織障害は湿疹2例(5.6%)でした。

※1 国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験の詳細はP.52をご参照ください。
※2 Gradeは国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験ではCTCAE ver.5.0に準じる。

● カプセルを服用した海外第Ⅱ相試験(2歳以上18歳以下)、国内第Ⅰ相試験(3歳以上18歳以下)、及び小児患者の併合集団†において、本剤を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[14]。

試験	全Grade 例(%)			Grade 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)

Grade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。Grade 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Grade 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[18]、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[19]。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。

† カプセルを服用した小児患者の臨床試験の詳細はP.55をご参照ください。

14) 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)
18) Roberts PJ. et al.: Oncogene 26(22) : 3291-3310, 2007
19) 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

②成人患者での発現状況

- カプセルを服用した18歳以上の成人患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験※1における皮膚障害の発現状況は以下のとおりでした[16)]。

有害事象	二重盲検期		本剤投与期間		
	患者数(%)		患者数(%)		
	本剤群(71例)	プラセボ群(74例)	本剤/本剤群(71例)	プラセボ/本剤群(66例)	全体(137例)
ざ瘡様皮膚炎	42(59.2)	8(10.8)	42(59.2)	22(33.3)	64(46.7)
爪囲炎	9(12.7)	3(4.1)	14(19.7)	9(13.6)	23(16.8)
発疹	11(15.5)	3(4.1)	13(18.3)	14(21.2)	27(19.7)
口内炎	7(9.9)	3(4.1)	7(9.9)	3(4.5)	10(7.3)
ざ瘡	5(7.0)	0	5(7.0)	4(6.1)	9(6.6)
そう痒症	7(9.9)	5(6.8)	7(9.9)	2(3.0)	9(6.6)
丘疹性皮疹	3(4.2)	2(2.7)	3(4.2)	4(6.1)	7(5.1)
アフタ性潰瘍	2(2.8)	1(1.4)	2(2.8)	2(3.0)	4(2.9)
斑状丘疹状皮疹	4(5.6)	1(1.4)	4(5.6)	0	4(2.9)
膿疱性皮疹	2(2.8)	1(1.4)	2(2.8)	1(1.5)	3(2.2)
口腔内潰瘍形成	2(2.8)	0	2(2.8)	1(1.5)	3(2.2)
爪の障害	2(2.8)	0	2(2.8)	0	2(1.5)

注：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。有害事象名はMedDRA/J version 26.1を用いて表示した。

＜二重盲検期＞

- 本剤群で、本剤との関連性が否定できない有害事象として、爪囲炎7例(9.9%)、ざ瘡様皮膚炎42例(59.2%)、発疹11例(15.5%)が認められました。
- 本剤群で、Grade 3※2以上のざ瘡様皮膚炎が2例(2.8%)に認められました。
- 本剤群で、投与中止に至った有害事象として、ざ瘡様皮膚炎が2例(2.8%)に認められました。
- 日本人集団の本剤群7例で、ざ瘡様皮膚炎7例が認められました。

＜本剤投与期間の全体＞

- 本剤との関連性が否定できない有害事象として爪囲炎19例(13.9%)、ざ瘡様皮膚炎64例(46.7%)、発疹26例(19.0%)が認められました。
- Grade 3の爪囲炎4例(2.9%)、ざ瘡様皮膚炎2例(1.5%)、膿疱性皮疹、発疹及び口内炎が各1例(0.7%)に認められ、ざ瘡様皮膚炎2例は投与中止に至りました。
- 日本人集団の全体15例において、ざ瘡様皮膚炎11例(77.3%)、皮膚乾燥6例(40.0%)、爪囲炎4例(26.7%)、口内炎3例(20.0%)が認められました。本剤との関連性が否定できない有害事象として、ざ瘡様皮膚炎11例(73.3%)、爪囲炎3例(20.0%)が認められました。Grade 3以上の有害事象として爪囲炎1例(6.7%)が認められました。ざ瘡様皮膚炎2例(1.5%)で投与中止となりました。

※1 国際共同第Ⅲ相試験の詳細はP.61をご参照ください。
※2 Gradeは国際共同第Ⅲ相試験ではCTCAE ver.5.0に準じる。

16) 社内資料：KOMET試験(承認時評価資料)

(9) 骨成長の異常[13,14,16)]

❶ 概要

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。

・小児及び成人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。

❷ 臨床試験における発現状況

小児患者での発現状況

● 顆粒を服用した１歳以上７歳未満の小児患者を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験※1において、本剤を投与された患者における骨成長関連事象※2の発現状況は以下のとおりでした[13)]。

有害事象	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		
骨成長関連事象	0	0	0	0
関節痛	0	0	0	0
歩行障害	0	0	0	0

注：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。有害事象名はMedDRA/J version 26.1を用いて表示した。

※1 国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験の詳細はP.52をご参照ください。
※2 骨成長関連事象の定義：骨幹端異形成症、多発性骨端骨異形成症、関節痛、関節硬直、関節過伸展、歩行障害、低身長

13) 社内資料：SPRINKLE試験（承認時評価資料）
14) 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）
16) 社内資料：KOMET試験（承認時評価資料）

3. 臨床試験に関する情報

(1) 臨床試験における有害事象発現状況

❶ 顆粒を服用した小児患者(1歳以上7歳未満)を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験(日本人含む海外データ)[13)]

目的	症候性[a]かつ手術不能[b]なPNを有する1歳以上7歳未満の小児NF1患者を対象とした本剤顆粒のPK、安全性/忍容性及び有効性を検討する。
試験デザイン	国際共同、非盲検、単群、第Ⅰ/Ⅱ相試験
対象	症候性かつ手術不能なPNを有する1歳以上7歳未満の小児NF1患者36例(うち日本人4例) ※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.68～71「(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、電子添文に従った用量を1日2回、約12時間毎に連日、空腹時に経口投与した。 ・Cycle1 Day1は、単回投与後のPK評価のため、本剤顆粒を1回のみ投与した。 ・カプセル型容器から出した顆粒は、やわらかい食物等の投与媒体と混合して服用した。
評価項目	**<主要評価項目>** ・顆粒単回投与後の$AUC_{0\text{-}12}$ ・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) **<主な副次評価項目>** ・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PKパラメータ
解析計画	**<解析対象集団>** ・**全登録集団**:同意説明文書に署名したすべての患者 ・**PK解析対象集団**:本剤顆粒を1回以上投与され、投与後の血漿中濃度が1回以上定量可能で、PK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**:本剤顆粒の投与を1回以上受けたすべての患者 ・本試験は外国人コホート(コホート1及び2)及び日本人コホートからなり、コホート1には日本国外の4歳以上7歳未満の患者が組み入れられ、コホート2には日本国外の1歳以上4歳未満の患者が組み入れられた。日本人コホートには1歳以上7歳未満の日本人患者が組み入れられた。 **<主要評価項目>** ・PK: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$AUC_{0\text{-}12}$及び中央値を、SPRINT試験(安全性と有効性を評価した主要試験)で得られた$AUC_{0\text{-}12}$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、$AUC_{0\text{-}12}$の幾何平均値及び95%信頼区間(以下、CI)を各年齢群及び全体に対して求めた。 この95%CIがSPRINT試験の本剤カプセルで得られた$AUC_{0\text{-}12}$の幾何平均値の60～140%の範囲内にある場合、全年齢群で本剤の顆粒とカプセルの曝露量は同程度であると定義され、$AUC_{0\text{-}12}$(及びその他のPKパラメータ)を、SPRINT試験で得られた本剤カプセルの目標範囲と比較した。日本人コホートのPK解析は外国人コホートとは別に提示した。 ・安全性:連続変数は記述統計量(例数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値)を用いて要約した。カテゴリー変数は度数分布表(度数及び割合)を用いて要約した **<検査頻度>** ・心機能検査 心電図:スクリーニング時、Cycle2、5、9、13、17、21、25のDay1、投与終了時、安全性追跡調査(最終投与30日後) ・心機能検査 心エコー:スクリーニング時、Cycle2、5、9、13、17、21、25のDay1、投与終了時、安全性追跡調査(最終投与30日後) ・眼科検査:スクリーニング時、Cycle2、5、9、13、21のDay1、投与終了時、安全性追跡調査(最終投与30日後) ・血液検査(血球等及びAST・ALT・CK等):スクリーニング時、Cycle1のDay1とDay15、Cycle2、3、4、5、7、9、11、13、17、21、25のDay1、投与終了時、安全性追跡調査(最終投与30日後)

13) 社内資料:SPRINKLE試験(承認時評価資料)

解析計画	＜試験期間＞ すべての患者が本剤顆粒の３サイクル投与を終了した時点（2024年４月８日）でデータをカットオフして主解析を実施し、PK、安全性及び忍容性、ならびに嗜好性を評価した（データカットオフ1）。

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

6. 用法及び用量
通常、小児にはセルメチニブとして１回25mg/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。

試験結果

＜安全性＞

● 本剤との因果関係が否定されない主な有害事象の発現状況は以下のとおりでした（安全性解析対象集団）。

有害事象	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		
本剤との因果関係が否定されない有害事象	15（100）	16（94.1）	31（96.9）	4	35（97.2）
毛包炎	5（33.3）	3（17.6）	8（25.0）	0	8（22.2）
爪囲炎	8（53.3）	7（41.2）	15（46.9）	1	16（44.4）
貧血	0	3（17.6）	3（9.4）	0	3（8.3）
易刺激性	1（6.7）	1（5.9）	2（6.3）	0	2（5.6）
腹痛	2（13.3）	0	2（6.3）	0	2（5.6）
下痢	2（13.3）	5（29.4）	7（21.9）	1	8（22.2）
口内炎	2（13.3）	1（5.9）	3（9.4）	2	5（13.9）
嘔吐	1（6.7）	2（11.8）	3（9.4）	1	4（11.1）
脱毛症	2（13.3）	5（29.4）	7（21.9）	0	7（19.4）
皮膚乾燥	6（40.0）	7（41.2）	13（40.6）	0	13（36.1）
湿疹	5（33.3）	5（29.4）	10（31.3）	3	13（36.1）
毛髪変色	3（20.0）	3（17.6）	6（18.8）	0	6（16.7）
発疹	1（6.7）	1（5.9）	2（6.3）	0	2（5.6）
斑状丘疹状皮疹	2（13.3）	0	2（6.3）	0	2（5.6）
皮膚亀裂	1（6.7）	1（5.9）	2（6.3）	0	2（5.6）
疲労	4（26.7）	2（11.8）	6（18.8）	0	6（16.7）
ALT増加	1（6.7）	1（5.9）	2（6.3）	0	2（5.6）
アミラーゼ増加	1（6.7）	1（5.9）	2（6.3）	0	2（5.6）
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）

注：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。有害事象名はMedDRA/Jversion26.1を用いて表示した。

3. 臨床試験に関する情報

- 重篤な有害事象は2例(5.6%)に発現し、Grade 1の発熱が1例に、Grade 3の胃腸炎及び上気道感染が1例に認められたが、いずれも本剤と関連なしと判断された。
- 死亡に至った有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。
- 日本人コホート4例では、有害事象及び本剤との関連性が否定できない有害事象が4例に発現した。Grade 3以上の有害事象、重篤・投与中止及び死亡に至った有害事象は認められなかった。

＜有効性＞

- 有効性の追加データカットオフ(2024年10月4日)時点での、サイクル5、9、13、19、25時点における治験責任医師によるPN評価※の結果は以下のとおりでした。

コホート		サイクル5	サイクル9	サイクル13	サイクル19	サイクル25
コホート1	評価例数	15	15	15	13	8
	Response	4(26.7)	3(20.0)	5(33.3)	4(30.8)	2(25.0)
	Stable disease	11(73.3)	11(73.3)	10(66.7)	9(69.2)	6(75.0)
	Progressive disease	0	0	0	0	0
	評価不能	0	0	0	0	0
	欠測	0	1(6.7)	0	0	0
コホート2	評価例数	17	17	11	3	0
	Response	1(5.9)	3(17.6)	2(18.2)	1(33.3)	0
	Stable disease	16(94.1)	13(76.5)	9(81.8)	1(33.3)	0
	Progressive disease	0	0	0	1(33.3)	0
	評価不能	0	0	0	0	0
	欠測	0	1(5.9)	0	0	0
日本人コホート	評価例数	4	4	2	2	0
	Response	2(50.0)	3(75.0)	2(100.0)	2(100.0)	0
	Stable disease	2(50.0)	1(25.0)	0	0	0
	Progressive disease	0	0	0	0	0
	評価不能	0	0	0	0	0
	欠測	0	0	0	0	0
全体	評価例数	36	36	28	18	8
	Response	7(19.4)	9(25.0)	9(32.1)	7(38.9)	2(25.0)
	Stable disease	29(80.6)	25(69.4)	19(67.9)	10(55.6)	6(75.0)
	Progressive disease	0	0	0	1(5.6)	0
	評価不能	0	0	0	0	0
	欠測	0	2(5.6)	0	0	0

※各治験実施施設で標準的に使用されている評価基準を用いて、MRI画像及び臨床所見による全般的評価により、Response、Stable disease、Progressive disease、評価不能の4段階で評価された。

❷ カプセルを服用した小児患者（2歳以上18歳以下）を対象とした海外第Ⅱ相試験（海外データ）[20)]

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2歳以上18歳以下の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.68～71「(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/m^2（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1.9m^{2}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[21)]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、無増悪生存期間（以下、PFS）、奏効までの期間（以下、TTR）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
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、以下、FAS） ・**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＞** ORR：REiNS基準に基づく完全奏効（以下、CR）又は部分奏効（以下、PR）（確定）が認められた患者の割合をClopper-Pearson法による正確な両側95%CIとともに示した。最良総合効果は投与開始から進行まで、又は進行が認められない場合は最後の評価可能なvolumetric MRI評価までの期間に認められた最良効果と定義し、抗腫瘍効果別に要約した。副次評価項目も含め全ての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。 **＜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 **＜試験期間＞** 最初の患者の組み入れ日は2015年8月12日、最後の患者の組み入れ日は2016年8月22日であった。1回目のデータカットオフ（データカットオフ1）は2018年6月29日まで、2回目のデータカットオフ（データカットオフ2）は2021年3月31日までのデータに基づき解析した。

3. 臨床試験に関する情報

※ 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と定義した。

分類	定義	
完全奏効(CR)	標的病変の消失	
部分奏効(PR)	標的PN腫瘍容積がベースライン時から20%以上減少	
	未確定	初回検出
	確定	初回検出から3か月以降に実施した再評価でも部分奏効が検出されたとき
安定(SD)	ベースライン時からの腫瘍容積の変化が部分奏効及び病勢進行の基準に合致しない	
病勢進行(PD)	・標的PN腫瘍容積がベースライン時又は最良効果判定時から20%以上増加 ・新規PN病変の出現(孤立性皮下神経線維腫の新たな出現は除く) ・既存する非標的PN病変の明白な増悪(ベースライン時と比較して非標的PN腫瘍容積が20%以上の増加)	

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)

安全性解析対象集団50例	例(%)
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)

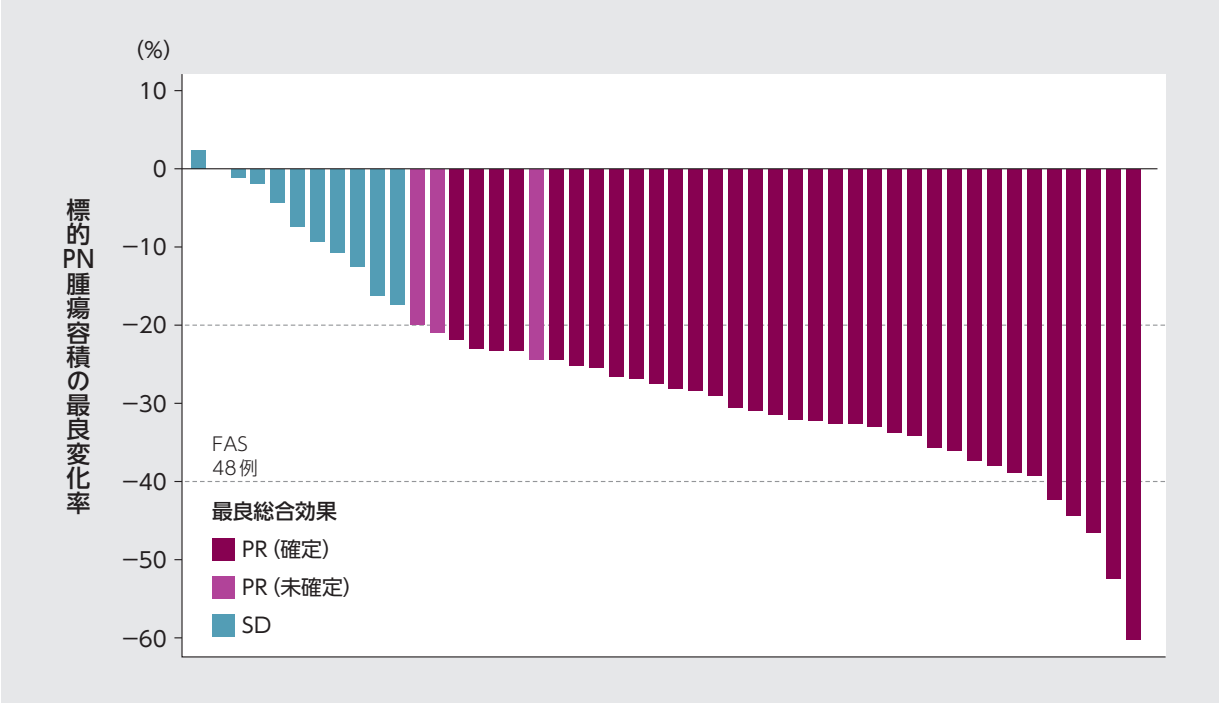
- 治験薬と関連性ありと判断された重篤な有害事象は、7例(14.0%)で報告されました。その内訳は下痢及び貧血が2例、末梢性浮腫、皮膚感染、血中CK増加、骨髄炎、皮膚潰瘍、便秘、急性腎障害、高カリウム血症、高尿酸血症、低カルシウム血症、蛋白尿各1例でした。
- 治験薬と関連性ありと判断された投与中止に至った有害事象は、5例(10.0%)で報告され、その内訳は体重増加、下痢、爪囲炎、皮膚潰瘍、急性腎障害(各1例)でした。
- 本剤投与期間中又は30日間の追跡調査期間中に死亡に至った有害事象は認められませんでした。

20) 社内資料：SPRINT試験第Ⅱ相-1(承認時評価資料)
21) Dombi E. et al.: Neurology 81(21 Suppl 1) : S33-40, 2013

＜有効性＞

- 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)でした(安全性解析対象集団)。
- **ORR(主要評価項目)**：ORRは68.0%(95%CI：53.3-80.5%、34/50例)でした。50例の最良総合効果の内訳は、34例(68.0%)がPR(確定)、3例(6.0%)がPR(未確定)、11例(22.0%)がSDであり、最良総合効果がPDであった患者は認められませんでした。
- **腫瘍容積の変化(主な副次評価項目)**：データカットオフ2における標的PN腫瘍容積のベースライン時からの最良変化率は、評価不能の2例を除く48例中37例(77.1%)で20%以上の減少でした。このうち5例(10.4%)は40%以上、1例(2.1%)は60%以上の減少でした。最良変化率の中央値は－27.85(範囲：－60.3-＋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(waterfall plot)



(データカットオフ2)

分類	定義	
完全奏効(CR)	標的病変の消失	
部分奏効(PR)	標的PN腫瘍容積がベースライン時から20%以上減少	
	未確定	初回検出
	確定	初回検出から3か月以降に実施した再評価でも部分奏効が検出されたとき
安定(SD)	ベースライン時からの腫瘍容積の変化が部分奏効及び病勢進行の基準に合致しない	
病勢進行(PD)	・標的PN腫瘍容積がベースライン時又は最良効果判定時から20%以上増加 ・新規PN病変の出現(孤立性皮下神経線維腫の新たな出現は除く) ・既存する非標的PN病変の明白な増悪(ベースライン時と比較して非標的PN腫瘍容積が20%以上の増加)	

3. 臨床試験に関する情報

❸ カプセルを服用した小児患者（3歳以上18歳以下）を対象とした国内第Ⅰ相試験[22)]

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NF1患者を対象に本剤の安全性、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3歳以上18歳以下の小児期の日本人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.68～71、「(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、本剤25mg/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。 ・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1.9m^{2}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 **＜副次評価項目＞** ・**有効性**：REiNS基準[21)]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・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。 **＜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。 **＜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、データカットオフ1は2021年6月16日、データカットオフ2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。

21) Dombi E. et al.: Neurology 81(21 Suppl 1) : S33-40, 2013
22) 社内資料：国内第Ⅰ相試験(D1346C00013)(承認時評価資料)

分類	定義	
完全奏効(CR)	標的病変の消失	
部分奏効(PR)	標的PN腫瘍容積がベースライン時から20%以上減少	
	未確定	初回検出
	確定	初回検出から3か月以降に実施した再評価でも部分奏効が検出されたとき
安定(SD)	ベースライン時からの腫瘍容積の変化が部分奏効及び病勢進行の基準に合致しない	
病勢進行(PD)	・標的PN腫瘍容積がベースライン時又は最良効果判定時から20%以上増加 ・新規PN病変の出現(孤立性皮下神経線維腫の新たな出現は除く) ・既存する非標的PN病変の明白な増悪(ベースライン時と比較して非標的PN腫瘍容積が20%以上の増加)	

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)

安全性解析対象集団12例	例(%)
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)

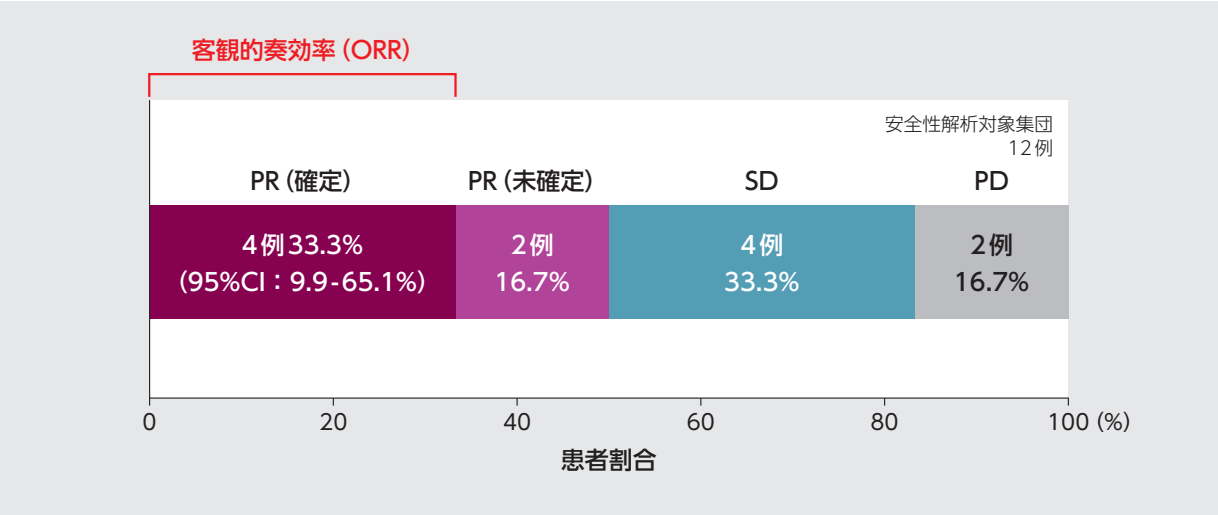
- 治験薬と関連性ありと判断された重篤な有害事象は、1例(8.3%、爪囲炎)で報告されました。
- 投与中止に至った有害事象は報告されず、死亡例も認められませんでした。

3. 臨床試験に関する情報

＜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。

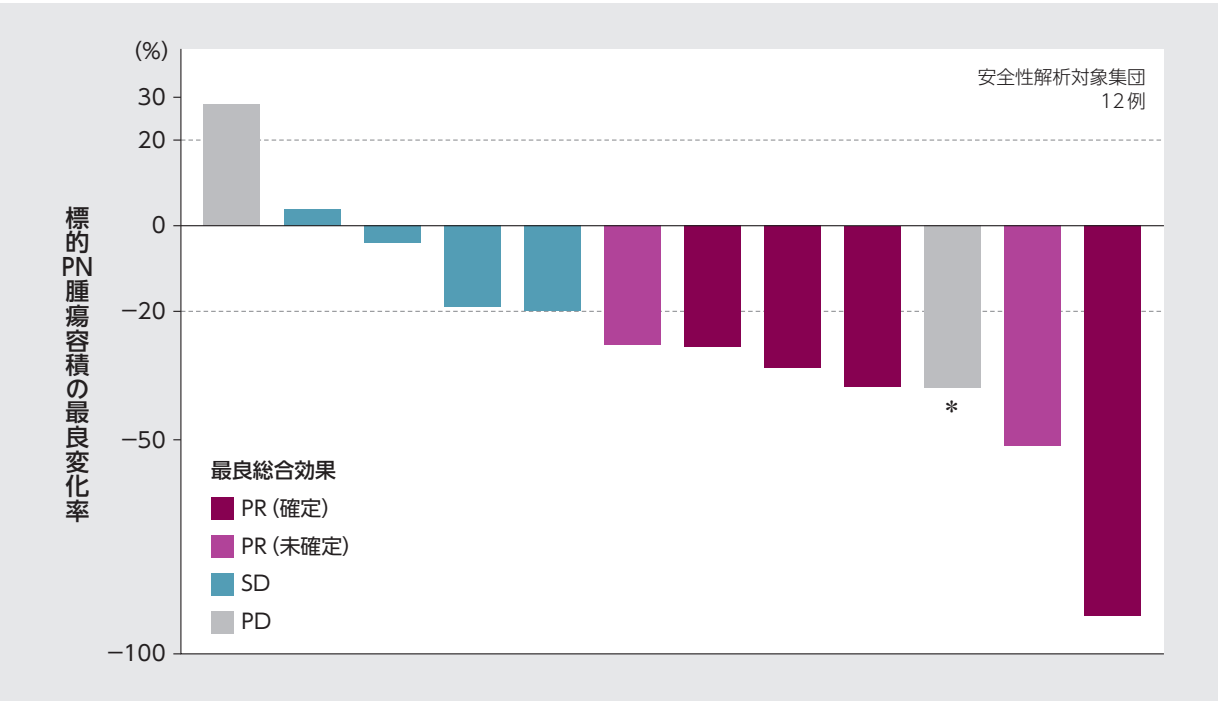
図　最良総合効果（独立中央判定の評価）



（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（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）

❹ カプセルを服用した成人患者（18歳以上）を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（日本人含む海外データ）[16,23)]

目的	症候性かつ手術不能なPN[a]を有する成人NF1患者を対象に、本剤を投与したときの有効性、安全性及び薬物動態（PK）を評価する。
試験デザイン	国際共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、第Ⅲ相試験（検証試験）
対象	症候性かつ手術不能なPNを有する18歳以上のNF1患者145例（うち日本人15例を含む） 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.68～71、「(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日間とした。 ・二重盲検期（～12サイクル）：本剤25mg/m^2（BSAが1.9m^{2}以上の場合はすべて50mg）1日2回（本剤群）、又はプラセボ1日2回（プラセボ群）を空腹時（投与前2時間と投与後1時間は水以外の飲食不可）に水とともに約12時間毎に連日経口投与した。 ・本剤継続投与期（13～24サイクル）：プラセボ群の患者を含む全患者に、二重盲検期と同じ用量及び用法で本剤を投与した。
評価項目	**＜主要評価項目（検証的な解析項目）＞** ・サイクル16までの標的PN腫瘍容積の客観的奏効率（ORR）：独立中央判定がREiNS基準[21)]に基づき判定した確定CR又はPR（確定）をサイクル16終了時までに達成した患者の割合 **＜その他の副次評価項目＞** ・**安全性**：有害事象、バイタルサイン、臨床検査、尿検査、身体所見、心電図検査（臨床的に必要な場合）、心エコー/心臓MRI検査、及び眼科診察等 ・標的PN腫瘍容積のベースライン時からの変化割合（二重盲検期）
解析計画	**＜有効性解析対象集団＞** Full analysis set（FAS）、本試験でランダム化された全患者（二重盲検期） **＜安全性解析対象集団＞** ①二重盲検期：Randomised period safety analysis set、二重盲検期に本剤又はプラセボが投与された患者集団 ②全投与期間：On-selumetinib safety analysis set、二重盲検期又はその後の本剤継続投与期（全本剤投与期間）に本剤が投与された患者集団 **＜主要評価項目＞** ORR：Fisherの正確検定により本剤群とプラセボ群を比較した。Clopper-Pearson法に基づいてORRの推定値及び両側95.3%CIを示した。サブグループ解析として、人口統計学的特性（年齢、性別、人種、民族、居住地）及び疾患特性（ベースライン時の標的PN腫瘍容積、標的PN発症部位）別の評価、及び日本人集団の結果も要約した。 **＜その他の副次評価項目＞** ・**安全性**：二重盲検期に治験薬が投与された患者集団（Randomised period safety analysis set）、及び二重盲検期又はプラセボ投与後の本剤継続投与期（全本剤投与期間）に本剤が投与された患者集団（On-selumetinib safety analysis set）を対象に評価した。有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図検査、心エコー/心臓MRI検査、眼科検査、ECOGパフォーマンスステータス及び曝露量は、記述統計量を用いて要約した。サブグループ解析として、日本人の有害事象も要約した。 ・標的PN腫瘍容積のベースライン時からの変化割合：FASを対象とし、REiNS基準に従って独立中央判定が評価したvolumetric MRIに基づいて解析した。

a 症候性とは、PNに起因し、臨床的に問題となると治験責任医師が判断した症状と定義される。症状は疼痛、運動機能障害、変形等であるが、これらに限定されない。手術不能とは、PNが重要な器官を取り囲む、近接している、浸潤している、あるいはPNが血管に富んでいること等により、重大な病的状態に陥るリスクを伴わずに手術によって完全に除去することが不可能である場合、又は全身麻酔による許容できないリスクがあると治験責任医師が判断した場合と定義する。

16) 社内資料：KOMET試験（承認時評価資料）
21) Dombi E. et al.: Neurology 81 (21 Suppl 1) : S33-40, 2013
23) Chen AP. et al.: Lancet 405 (10496) : 2217-2230, 2025
[COI：本研究は、アストラゼネカ株式会社より資金提供を受けた。アストラゼネカ株式会社は、試験デザイン等にも関与した。著者の中には、Alexion, AstraZeneca Rare Diseaseの社員や株主、Alexion, AstraZeneca Rare Disease又はアストラゼネカ株式会社より諮問委員会の報酬やコンサルタント料、講演料、謝礼金等を受領している者が含まれる]

3. 臨床試験に関する情報

解析計画	**<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、最終投与30日後 ・心機能検査 心エコー：スクリーニング時、Cycle4・8・12・16・20・24・30の終了時、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：スクリーニング時、Cycle6・12・24・30の終了時、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、臨床検査値等)：スクリーニング時、ベースライン時、Cycle1・2・4・6・8・10・12・16・20・24・30の終了時、投与終了時、最終投与30日後 **<試験期間>** 最初の患者の組み入れ日は、2021年11月19日であった。ランダム化され治験薬が投与された最初の100例がサイクル16までの評価を終了した時点(2024年4月26日)で中間解析を実施した(データカットオフ1)。当該中間解析結果を独立審査委員会が審査した結果、主解析まで盲検性を維持することが決定された。その後、ランダム化され治験薬が投与された全患者がサイクル16までの評価を終了した時点(2024年8月5日)で主解析を実施した(データカットオフ2)。

試験結果

<安全性>

● 治験薬との関連性が否定できない有害事象は以下のとおりでした。

二重盲検期(いずれかの群で発現割合5%以上)

有害事象	例(%)	
	本剤群(71例)	プラセボ群(74例)
治験薬との関連性が否定できない有害事象	68(95.8)	42(56.8)
爪囲炎	7(9.9)	3(4.1)
食欲減退	1(1.4)	6(8.1)
下痢	20(28.2)	9(12.2)
口内乾燥	5(7.0)	1(1.4)
悪心	13(18.3)	8(10.8)
口内炎	5(7.0)	3(4.1)
嘔吐	11(15.5)	3(4.1)
脱毛症	11(15.5)	7(9.5)
ざ瘡様皮膚炎	42(59.2)	6(8.1)
皮膚乾燥	10(14.1)	4(5.4)
そう痒症	6(8.5)	3(4.1)
発疹	11(15.5)	3(4.1)
筋肉痛	4(5.6)	1(1.4)
疲労	10(14.1)	7(9.5)
末梢性浮腫	10(14.1)	1(1.4)
ALT増加	11(15.5)	2(2.7)
AST増加	12(16.9)	2(2.7)
CK増加	30(42.3)	2(2.7)
駆出率減少	5(7.0)	2(2.7)

注：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。有害事象名はMedDRA/J version 26.1を用いて表示した。

- 本剤群で重篤な有害事象（2例以上）として、蜂巣炎2例（2.8%）が認められました。
- 本剤の投与中止に至った有害事象（2例以上）として、ざ瘡様皮膚炎2例（2.8%）が認められました。

全本剤投与期間（全体での発現率5%以上）

有害事象	例（%）		
	本剤/本剤群（71例）	プラセボ/本剤群（66例）	全体（137例）
治験薬との関連性が否定できない有害事象	68（95.8）	57（86.4）	125（91.2）
爪囲炎	12（16.9）	7（10.6）	19（13.9）
貧血	3（4.2）	5（7.6）	8（5.8）
下痢	22（31.0）	6（9.1）	28（20.4）
口内乾燥	5（7.0）	3（4.5）	8（5.8）
悪心	14（19.7）	2（3.0）	16（11.7）
口内炎	5（7.0）	2（3.0）	7（5.1）
嘔吐	11（15.5）	3（4.5）	14（10.2）
ざ瘡	5（7.0）	4（6.1）	9（6.6）
脱毛症	13（18.3）	4（6.1）	17（12.4）
ざ瘡様皮膚炎	42（59.2）	22（33.3）	64（46.7）
皮膚乾燥	10（14.1）	5（7.6）	15（10.9）
そう痒症	6（8.5）	2（3.0）	8（5.8）
発疹	12（16.9）	14（21.2）	26（19.0）
丘疹性皮疹	3（4.2）	4（6.1）	7（5.1）
疲労	11（15.5）	1（1.5）	12（8.8）
末梢性浮腫	10（14.1）	4（6.1）	14（10.2）
ALT増加	11（15.5）	3（4.5）	14（10.2）
AST増加	12（16.9）	4（6.1）	16（11.7）
CK増加	31（43.7）	15（22.7）	46（33.6）
駆出率減少	5（7.0）	5（7.6）	10（7.3）

注：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。有害事象名はMedDRA/J version 26.1を用いて表示した。

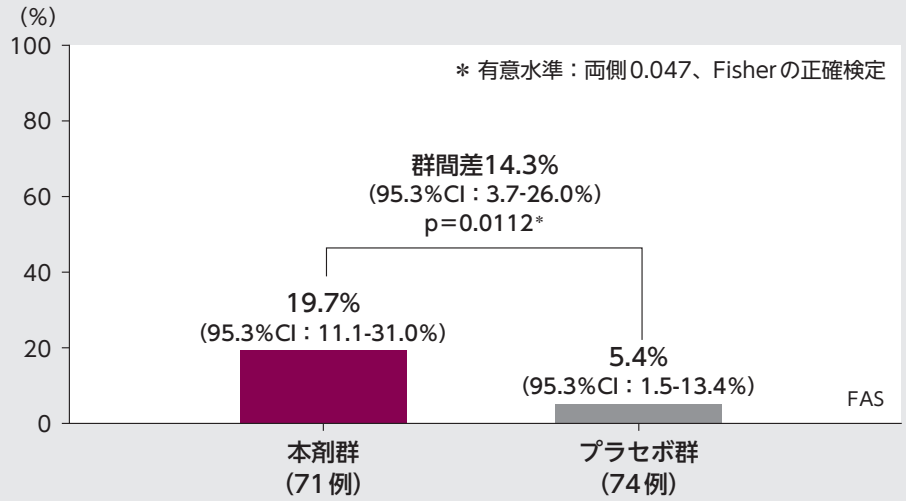
- 本剤投与期間の全体において、重篤な有害事象として蜂巣炎2例（1.5%）が認められ、いずれも投与中止となりました。また、ざ瘡様皮膚炎2例（1.5%）が投与中止となりました。

3. 臨床試験に関する情報

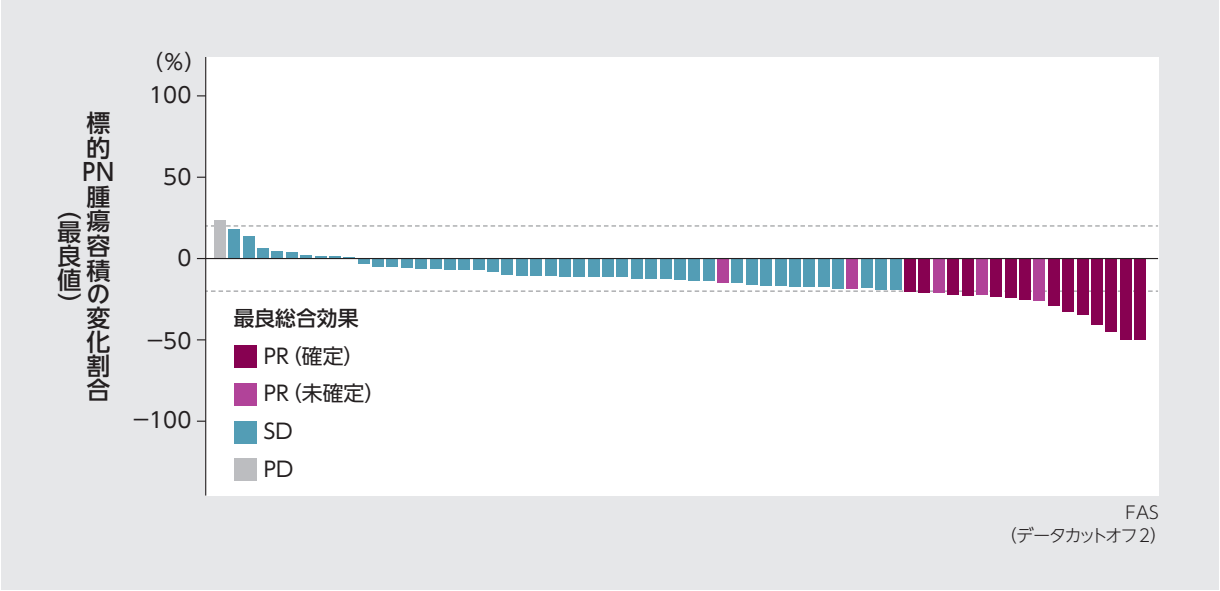
＜有効性＞

- **ORR（主要評価項目：検証的な解析結果）**：FASにおいて、サイクル16までの標的PN腫瘍容積の群間差は14.3（95.3%CI：3.7-26.0）%であり、本剤群とプラセボ群の間に有意な差が認められました（p＝0.0112、有意水準：0.047、Fisherの正確検定）。

図　サイクル16までの標的PN腫瘍容積のORR



● 本剤群における標的PN腫瘍容積のベースライン時からの変化割合（最良値）



FAS
（データカットオフ2）

表　サイクル16までの標的PN腫瘍容積のORRの内訳

最良総合効果	例（%）	
	本剤群（71例）	プラセボ群（74例）
確定CR	0	0
確定PR	14（19.7）	4（5.4）
SD	50（70.4）	63（85.1）
未確定CR	0	0
未確定PR	5（7.0）	8（10.8）
SD	45（63.4）	55（74.3）
PD	1（1.4）	5（6.8）
評価不能	6（8.5）	2（2.7）

3. 臨床試験に関する情報

● 日本人集団におけるサイクル16までの標的PN腫瘍容積のORR（サブグループ解析）

	本剤群	プラセボ群
客観的奏効を達成した患者	3/7例	0/8例

● 本剤群の日本人集団（サブグループ解析）における標的PN腫瘍容積のベースライン時からの変化割合（最良値）

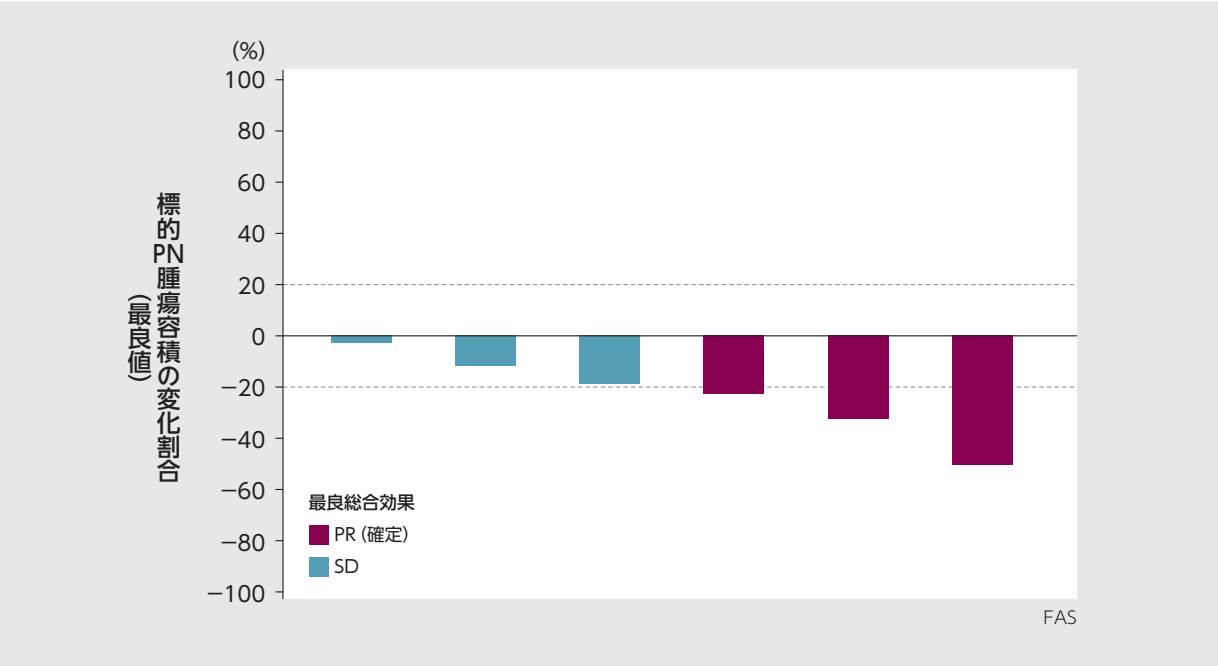


表　日本人集団におけるサイクル16までの標的PN腫瘍容積のORRの内訳（サブグループ解析）

最良総合効果	例	
	本剤群（7例）	プラセボ群（8例）
確定CR	0	0
確定PR	3	0
SD	3	8
未確定CR	0	0
未確定PR	0	0
SD	3	8
PD	0	0
評価不能	1	0

3. 臨床試験に関する情報

(2) 臨床試験における主な選択・除外基準

❶ 臨床試験における選択基準

	海外第Ⅱ相試験[20]：カプセル	国内第Ⅰ相試験[22]：カプセル
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	クレアチニン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ンクリアランスが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(又は施設基準値以上)、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(又は施設基準値以上)、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、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。

※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

20) 社内資料：SPRINT試験第Ⅱ相-1(承認時評価資料)
22) 社内資料：国内第Ⅰ相試験(D1346C00013)(承認時評価資料)

※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(μmol/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。

臨床試験における選択基準

	国際共同第Ⅲ相試験[16]：カプセル	国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験[13]：顆粒
年齢	18歳以上	1歳以上7歳未満
症状	・症候性※1かつ手術不能※2なPNを有する ・volumetric磁気共鳴映像法(MRI)評価により測定可能な標的PN 病変を有する ・標的PN病変の慢性疼痛強度スコアを、スクリーニング期間中に2週間以上、週7日のうち4日以上記録している ・本試験への組入れ時に、PNの慢性疼痛に対する鎮痛薬の使用が安定している ・十分な臓器機能及び骨髄機能を有している	・症候性※3かつ手術不能※4なPNを有する ・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、組入れ可とする
カプセルの内服	可	不可 ※BSAが1.29m^2を超えた場合はカプセルの投与を検討する
体表面積	0.55m^2以上	0.40m^2以上1.09m^2以下
全身状態 (performance status)	米国東海岸がん臨床試験グループ(ECOG)パフォーマンスステータスが0又は1	Lanskyのパフォーマンスステータスが70以上 ※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のパフォーマンスステータスが40以上
血液検査	・ヘモグロビン≧9.0g/dL ・好中球絶対数≧1.5×10^9/L ・血小板数≧100×10^9/L	・好中球絶対数≧1500/μL ・ヘモグロビン≧9g/dL ・血小板数≧100,000/μL
肝機能	・総ビリルビン値が基準値上限の1.5倍以下、又はジルベール症候群が確認されている場合は基準値上限の3倍以下 ・ALT及びASTが基準値上限の2.5倍以下	・総ビリルビン≦1.5×基準値上限(ジルベール症候群[≧3×基準値上限]の患者を除く) AST/ALT≦2×基準値上限
腎機能	クレアチンクリアランスが60 mL/min/1.73m^2以上	糸球体濾過量が60mL/min/1.73m^2以上
心機能	スクリーニング時に3回測定した心電図の安静時のFridericia法による補正QT間隔の平均値が470ms以下	・心エコーで測定したベースラインの左室駆出率が基準値下限を上回っているか、55%以上 ・Fridericia法による補正QT間隔が450ms未満

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

13) 社内資料：SPRINKLE試験(承認時評価資料)
16) 社内資料：KOMET試験(承認時評価資料)

3. 臨床試験に関する情報

❷ 臨床試験における除外基準

	海外第Ⅱ相試験[20]：カプセル	国内第Ⅰ相試験[22]：カプセル
悪性腫瘍の既往歴	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
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Grade*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

＊Grade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。

20) 社内資料：SPRINT試験第Ⅱ相-1（承認時評価資料）
22) 社内資料：国内第Ⅰ相試験（D1346C00013）（承認時評価資料）

臨床試験における除外基準

	国際共同第Ⅲ相試験[16]：カプセル	国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験[13]：顆粒
悪性腫瘍の既往歴	・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 ・悪性腫瘍の既往歴がある	・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 ・悪性腫瘍の既往歴
妊娠中又は授乳中	妊娠中、妊娠の予定がある、又は授乳中	妊娠中、妊娠の予定がある、又は授乳中
消化器疾患	難治性の悪心・嘔吐、慢性胃腸疾患、又は本剤の適切な吸収・分布・代謝・排泄を妨げると考えられる重大な腸切除歴がある	
眼疾患	・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 ・眼圧＞21mmHg（又は年齢で調整した基準値上限を超える）又はコントロール不良の緑内障（眼圧を問わず）がある	・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 ・眼圧≧21mmHg（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）
心血管疾患	・他剤の服用中にQT延長を発現し服用を中止したことがある ・先天性QT延長症候群を有する、QT延長症候群の家族歴を有する、又は40歳未満で原因不明の突然死をした第一度親族がいる ・症候性若しくはコントロール不良の心房細動を有する、又は無症候性持続性心室性頻脈を有する ・ベースラインのLVEFが基準値下限を下回っているか、55%未満 ・コントロール不良の高血圧（最適な治療を施しているにもかかわらずスクリーニング時の血圧が140/90mmHg以上）	・狭心症又は急性冠動脈症候群の既往 ・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 ・心筋症の既往歴又は合併歴 ・重症の心臓弁膜症 ・心房細動の既往歴又は合併歴
放射線照射を含む抗癌治療による毒性の有無	治験薬投与開始前6週間以内に放射線療法を受けた、又は過去に標的又は非標的PN病変に対する放射線療法を受けた患者	PNを伴うNF1の前治療に起因するGrade 2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）。
手術歴及び手術予定	治験薬初回投与前4週間以内に大手術又は重大な外傷を受けた患者、又は試験期間中に大手術が必要になると予想される患者	治験薬の初回投与前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
他のMEK1/2阻害剤の使用歴	過去に本剤を投与された患者	MEK阻害剤（セルメチニブを含む）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

13）社内資料：SPRINKLE試験（承認時評価資料）
16）社内資料：KOMET試験（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 効能又は効果は「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 カプセルを投与した小児と成人で副作用の発現傾向に違いはありますか？

A ３歳以上18歳以下の患者にカプセルを投与した海外第Ⅱ相試験と、18歳以上の患者にカプセルを投与した国際共同第Ⅲ相試験において、発現した有害事象の種類や発現数に特段の相違は認められませんでした。

Q カプセルと顆粒で副作用の発現傾向に違いはありますか？

A ３歳以上18歳以下の患者にカプセルを投与した海外第Ⅱ相試験と、１歳以上７歳未満の患者に顆粒を投与した国際共同第Ⅰ／Ⅱ相試験において、発現した有害事象の種類や発現数に特段の相違は認められませんでした。

Q 本剤の適応症として、症候性の叢状神経線維腫とありますが、どのような状態でしょうか？

A 痛み、外観上の変形等の整容性の問題、麻痺や可動域の減少といった運動機能障害、気道の圧迫による呼吸困難や嚥下障害、脊髄の圧迫による脊髄症、膀胱や腸の機能障害、視力障害等、患者さんのQOLを悪化させるような状態です。この他にも、叢状神経線維腫に起因すると判断される症状であれば「症候性」となります。

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叢状神経線維腫とありますが、手術は必須ですか？　また、部分切除の場合はどうなりますか？

A 叢状神経線維腫が重要な器官を取り囲んだり近接あるいは浸潤していたりする、血管に富んでいる、といった状態のため、重大な病的状態（重大な出血や神経あるいは重要な器官への損傷を含む）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と医師が判断した場合は、手術実施の有無に関わらず、本剤の投与対象となります。また部分切除は完全切除に至っていないので、本剤の投与対象です。

Q 顆粒はいつまで投与してよいですか？

A 用法及び用量は小児のみの設定となっています。なお、３歳以上でカプセルの服用が可能な患者については、カプセルへの切替えをご検討ください。

Q カプセルはいつまで投与してよいですか？

A 18歳以上の成人患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験における本剤投与期間の全体群では、総投与日数の中央値（範囲）は、364.0(10-958)日でした。また本剤の耐薬性を示唆するようなデータは得られておりません。

Q 服用のタイミングを教えてください。

A １日２回、おおよそ12時間間隔で、毎日ほぼ同じ時間帯に服用するようご指導ください。
※食事の時間とは関係なく服用できます。

Q 妊娠可能な女性は本剤投与中及び投与終了後１か月間、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１週間は適切な避妊を行うよう指導すること、との記載がありますが、その根拠を教えてください。

A 「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」[24)]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×$T_{1/2}$+１か月と規定されています。セルメチニブの消失半減期14時間を適用すると、５×14+１か月=70時間+１か月となりますが、$T_{1/2}$が２日未満の時は、「５×$T_{1/2}$」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か月と規定しました。
また、当ガイダンスでは、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×$T_{1/2}$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、５×14=70時間となります。セルメチニブの米国電子添文では、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、同様に本邦での避妊期間を１週間と規定しました。

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 カプセルの場合、脱カプセル、又は簡易懸濁は可能ですか？

A 本剤はカプセルのまま飲み込むことを意図しており、投与前に脱カプセル、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 顆粒の服用で注意点はありますか？

A 顆粒のカプセルはあくまでも顆粒を入れるための容器です。カプセル型容器ごと服用せず、容器内の顆粒のみを全量服用するようご指導ください。カプセル型容器を開け、容器内の顆粒をpH5未満のやわらかい投与媒体（服薬補助ゼリー、ヨーグルト、イチゴジャム等）に混ぜて服用するようご指導ください。pH5以上の投与媒体（水、ミルク、白粥、野菜ピューレ等）に混ぜると、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ため、使用は推奨されないこと、投与媒体と混ぜた後は30分以内に服用することをご指導ください。

〈使用可能な服薬補助ゼリー〉

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

- 服薬補助ゼリーの使用方法は製品パッケージ、製造販売元のウェブサイト等でご確認ください。

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。

24) 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（令和５年２月16日付け薬生薬審発0216第１号）
https://www.jspho.org/files/oshirase/20230306_1d.pdf, 2026/06/03確認

4. Q&A

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 **電子添文 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。発現時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[25]、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[26]、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電子添文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。

25) Singh RK. et al.: Protein Kinases - Promising Targets for Anticancer Drug Research. Intech Open Limited, London: p380-400, 2012
26) 平成30年11月19日付け「メクトビ錠15mg」審査報告書
https://www.pmda.go.jp/drugs/2019/P20190122004/180188000_23100AMX00006000_A100_1.pdf, 2026/06/03確認

＊＊2025年9月改訂（第5版、用法・用量変更）
＊2025年8月改訂（第4版、用法・用量変更）

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

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）

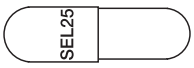
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］
2.3 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者［9.3.1、16.6.2 参照］

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、黄色三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

神経線維腫症1型における叢状神経線維腫

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 疼痛や外観上の変形等の臨床症状を有し、重大な合併症のリスクを伴うことなく切除できない叢状神経線維腫を有する神経線維腫症1型患者に対し投与すること。［17.1.1-17.1.3 参照］

＊＊6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

＊**7.1** 3歳未満の患者における有効性及び安全性は確立していない。［9.7、17.1.1、17.1.2 参照］

7.2 体表面積から換算した本剤の投与量は以下の表のとおりとする。

体表面積（m²）	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

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

副作用の発現により減量する場合の投与量

体表面積（m²）	1段階減量（1回用量）		2段階減量（1回用量）	
	朝	夜	朝	夜
0.55 – 0.69	10mg	10mg	10mg/日	
0.70 – 0.89	20mg	10mg	10mg	10mg
0.90 – 1.09	25mg	10mg	10mg	10mg
1.10 – 1.29	25mg	20mg	20mg	10mg
1.30 – 1.49	25mg	25mg	25mg	10mg
1.50 – 1.69	30mg	30mg	25mg	20mg
1.70 – 1.89	35mg	30mg	25mg	20mg
≧1.90	35mg	35mg	25mg	25mg

副作用発現時の用量調節基準

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

注）GradeはCTCAE ver.4.03に準じる。

7.4 中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）のある患者では、7.5項の表を参考に、本剤1回20mg/m²の1日2回投与とすること。［9.3.2、16.6.2 参照］
7.5 強い又は中程度のCYP3A阻害剤若しくはフルコナゾールとの併用は可能な限り避けること。やむを得ず併用する場合には、以下の表に従い、1回20mg/m²の1日2回投与とし、併用中に副作用が発現した場合には、1回15mg/m²の1日2回投与に減量すること。［10.2、16.7.1、16.7.2、16.7.4 参照］

1回20mg/m² 1日2回及び1回15mg/m² 1日2回の投与量

体表面積 (m²)	20mg/m² (1回用量)		15mg/m² (1回用量)	
	朝	夜	朝	夜
0.55 – 0.69	10mg	10mg	10mg/日	
0.70 – 0.89	20mg	10mg	10mg	10mg
0.90 – 1.09	20mg	20mg	20mg	10mg
1.10 – 1.29	25mg	25mg	25mg	10mg
1.30 – 1.49	30mg	25mg	25mg	20mg
1.50 – 1.69	35mg	30mg	25mg	25mg
1.70 – 1.89	35mg	35mg	30mg	25mg
≧1.90	40mg	40mg	30mg	30mg

7.6 10mgカプセルと25mgカプセルの生物学的同等性は示されていないため、1回50mgを投与する際には10mgカプセルを使用しないこと。

****7.7** 本剤とセルメチニブ顆粒の生物学的同等性は示されていない。本剤とセルメチニブ顆粒の切替えを行う場合は、患者の状態をより慎重に観察すること。

8. 重要な基本的注意

8.1 心機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に心機能検査(心エコー等)を行い、患者の状態(LVEFの変動を含む)を確認すること。[9.1.1、11.1.1 参照]

8.2 眼障害があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に眼の異常の有無を確認すること。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。[11.1.2 参照]

8.3 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行うこと。[11.1.4 参照]

8.4 横紋筋融解症、ミオパチーがあらわれることがあるので、本剤投与中は定期的にCK、クレアチニン等の検査を行い、筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等に十分注意すること。[11.1.5 参照]

8.5 貧血、ヘモグロビン減少、好中球減少、リンパ球減少、血小板減少があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に血液検査(血球数算定、白血球分画等)を行うこと。[11.1.6 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 心疾患又はその既往歴のある患者
症状が悪化するおそれがある。[8.1、11.1.1 参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者(Child-Pugh 分類 C)
投与しないこと。本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。[2.3、16.6.2 参照]

9.3.2 中等度の肝機能障害患者(Child-Pugh 分類 B)
本剤を減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。[7.4、16.6.2 参照]

***9.4 生殖能を有する者**

9.4.1 妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後1ヵ月間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5 参照]

9.4.2 パートナーが妊娠する可能性がある男性に対しては、本剤投与中及び投与終了後1週間は適切な避妊を行うよう指導すること。

9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。マウスを用いた胚・胎児発生に関する試験では、胚・胎児死亡、催奇形性、胎児重量の減少が認められ、臨床曝露量(25mg/m² 1日2回投与、初回投与時)に対する安全域は2.8倍であった。マウスを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験では、出生児に未成熟な開眼及び口蓋裂等の奇形が認められ、臨床曝露量(25mg/m² 1日2回投与、初回投与時)に対する安全域は0.4倍未満であった。[2.2、9.4.1 参照]

9.6 授乳婦
授乳しないことが望ましい。本剤又は本剤の代謝物がヒトの母乳中に移行するかどうかは不明であるが、動物試験(マウス)で授乳中の母動物へ本剤を投与した際、本剤及び本剤の代謝物が乳汁中に排泄されることが認められている。

9.7 小児等
低出生体重児、新生児、乳児又は3歳未満の幼児、体表面積0.55m²未満の小児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。[7.1、17.1.1、17.1.2 参照]

10. 相互作用

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

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強い又は中程度のCYP3A阻害剤 クラリスロマイシン エリスロマイシン イトラコナゾール等 グレープフルーツジュース [7.5、16.7.1、16.7.4 参照]	本剤の副作用が増強されるおそれがあるため、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。 やむを得ず併用する場合には、減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤等がCYP3Aを阻害することにより、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
フルコナゾール [7.5、16.7.2 参照]	本剤の副作用が増強されるおそれがあるため、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。 やむを得ず併用する場合には、減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	CYP2C19及びCYP3Aを阻害することにより、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
強い又は中程度のCYP3A誘導剤 フェニトイン リファンピシン カルバマゼピン等 [16.7.3、16.7.4 参照]	本剤の効果が減弱するおそれがあるため、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。	これらの薬剤等がCYP3Aを誘導することにより、本剤の代謝が促進され、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
セイヨウオトギリソウ(St.John'sWort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品	本剤の効果が減弱するおそれがあるため、摂取しないよう注意すること。	
ビタミンE含有製剤(サプリメント等)	ビタミンEの摂取を控えるよう指導すること。	添加剤であるコハク酸トコフェロールポリエチレングリコールとして、本剤10mgには32mg、本剤25mgには36mgのビタミンEが含まれる。ビタミンEの高用量摂取により、出血のリスクを増強させる可能性がある。
抗凝固剤 抗血小板剤 ワルファリン アスピリン等	プロトロンビン時間国際標準比(INR)値等の血液凝固能の検査、臨床症状の観察を頻回に行い、これらの薬剤の用量を調節すること。	

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

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

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

****11.1.3 消化管障害**
下痢(31.1%)、嘔吐(25.1%)、悪心(21.3%)等の消化管障害があらわれることがある。

****11.1.4 肝機能障害**
AST(17.4%)、ALT(14.0%)、ビリルビン(0.4%)等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。[8.3 参照]

11.1.5 横紋筋融解症(頻度不明)
[8.4 参照]

****11.1.6 貧血及び血球減少**
貧血(13.6%)、好中球減少(7.2%)、リンパ球減少(3.8%)、血小板減少(2.6%)等があらわれることがある。[8.5 参照]

11.1.7 間質性肺疾患(頻度不明)

****11.2 その他の副作用**

	20%以上	10%～20%未満	1%～10%未満
眼	—	—	霧視
呼吸器	—	—	呼吸困難
**消化器	口内炎	—	便秘、口内乾燥
**皮膚	ざ瘡様皮膚炎(46.4%)、爪囲炎、発疹、皮膚乾燥、脱毛・毛髪変色	—	—
**その他	血中CK増加(40.9%)	疲労・無力症、末梢性浮腫	低アルブミン血症、顔面浮腫、発熱、血中クレアチニン増加、高血圧

副作用発現頻度は本剤及びセルメチニブ顆粒の臨床試験成績に基づく。

14. 適用上の注意

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

****14.2 薬剤交付時の注意**
患者又は保護者に対し以下の点に注意するよう指導すること。
- カプセルは噛んだり、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
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。

**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]

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。

〈小児〉

21.2 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]

製造販売元
アレクシオンファーマ合同会社
〒108-0023 東京都港区芝浦3丁目1番1号　田町ステーションタワーN
[文献請求先及び問い合わせ先] メディカル インフォメーション センター
TEL:0120-577-657

詳細は製品電子添文をご参照ください。
製品電子添文の改訂には十分ご留意ください。

神経線維腫症1型治療剤(MEK阻害剤) 薬価基準収載

コセルゴ® 顆粒 5mg・7.5mg

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

劇薬 処方箋医薬品 注意-医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号		874299
承認番号	5mg	30700AMX00221000
	7.5mg	30700AMX00222000
承認年月		2025年9月
薬価基準収載年月		2025年11月
販売開始年月		2025年11月
国際誕生年月		2025年9月

貯法:25℃以下に保存
有効期間:24箇月

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	

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

神経線維腫症1型における叢状神経線維腫

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 疼痛や外観上の変形等の臨床症状を有し、重大な合併症のリスクを伴うことなく切除できない叢状神経線維腫を有する神経線維腫症1型患者に対し投与すること。[17.1.1-17.1.3 参照]

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 セルメチニブカプセルの服用が困難な患者への投与を考慮すること。セルメチニブカプセルとセルメチニブ顆粒の生物学的同等性は示されていない。セルメチニブカプセルとセルメチニブ顆粒の切替えを行う場合は、患者の状態をより慎重に観察すること。
7.2 本製剤のカプセルは容器であることから、カプセル型容器ごと投与せず、容器内の顆粒のみを全量投与すること。[14.2 参照]
7.3 1歳未満の患者における有効性及び安全性は確立していない。[9.7、17.1.1 参照]
7.4 体表面積から換算した本剤の投与量は以下の表のとおりとする。

体表面積(m²)	投与量
0.40 - 0.49	1回10mg 1日2回
0.50 - 0.59	1回12.5mg 1日2回
0.60 - 0.69	1回15mg 1日2回
0.70 - 0.89	1回20mg 1日2回
0.90 - 1.09	1回25mg 1日2回
1.10 - 1.29注)	1回30mg 1日2回

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

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

副作用の発現により減量する場合の投与量

体表面積(m²)	1段階減量(1回用量)		2段階減量(1回用量)	
	朝	夜	朝	夜
0.40 - 0.49	7.5mg	7.5mg	5mg	5mg
0.50 - 0.59	10mg	10mg	7.5mg	7.5mg
0.60 - 0.69	12.5mg	12.5mg	10mg	10mg
0.70 - 0.89	15mg	15mg	12.5mg	12.5mg
0.90 - 1.09	20mg	20mg	15mg	15mg
1.10 - 1.29注)	22.5mg	22.5mg	15mg	15mg

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

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(m²)	20mg/m²(1回用量)		15mg/m²(1回用量)	
	朝	夜	朝	夜
0.40 - 0.49	7.5mg	7.5mg	7.5mg	5mg
0.50 - 0.59	10mg	10mg	7.5mg	7.5mg
0.60 - 0.69	12.5mg	12.5mg	10mg	7.5mg
0.70 - 0.89	15mg	15mg	10mg	10mg
0.90 - 1.09	20mg	20mg	15mg	15mg
1.10 - 1.29注)	25mg	25mg	25mg	10mg

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

8. 重要な基本的注意

8.1 心機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に心機能検査(心エコー等)を行い、患者の状態(LVEFの変動を含む)を確認すること。[9.1.1、11.1.1 参照]

8.2 眼障害があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に眼の異常の有無を確認すること。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。[11.1.2 参照]

8.3 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行うこと。[11.1.4 参照]

8.4 横紋筋融解症、ミオパチーがあらわれることがあるので、本剤投与中は定期的にCK、クレアチニン等の検査を行い、筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等に十分注意すること。[11.1.5 参照]

8.5 貧血、ヘモグロビン減少、好中球減少、リンパ球減少、血小板減少があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に血液検査(血球数算定、白血球分画等)を行うこと。[11.1.6 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 心疾患又はその既往歴のある患者

症状が悪化するおそれがある。[8.1、11.1.1 参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者(Child-Pugh 分類 C)

投与しないこと。本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。[2.3、16.6.2 参照]

9.3.2 中等度の肝機能障害患者(Child-Pugh 分類 B)

本剤を減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。[7.6、16.6.2 参照]

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後1ヵ月間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5 参照]

9.4.2 パートナーが妊娠する可能性がある男性に対しては、本剤投与中及び投与終了後1週間は適切な避妊を行うよう指導すること。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。マウスを用いた胚・胎児発生に関する試験では、胚・胎児死亡、催奇形性、胎児重量の減少が認められ、臨床曝露量(25mg/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。[2.2、9.4.1 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤又は本剤の代謝物がヒトの母乳中に移行するかどうかは不明であるが、動物試験(マウス)で授乳中の母動物へ本剤を投与した際、本剤及び本剤の代謝物が乳汁中に排泄されることが認められている。

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児又は体表面積0.40m^{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]

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'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。	

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 心機能障害

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

11.1.2 眼障害

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

11.1.3 消化管障害

下痢(31.1%)、嘔吐(25.1%)、悪心(21.3%)等の消化管障害があらわれることがある。

11.1.4 肝機能障害

AST(17.4%)、ALT(14.0%)、ビリルビン(0.4%)等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。[8.3 参照]

11.1.5 横紋筋融解症(頻度不明)

[8.4 参照]

11.1.6 貧血及び血球減少

貧血(13.6%)、好中球減少(7.2%)、リンパ球減少(3.8%)、血小板減少(2.6%)等があらわれることがある。[8.5 参照]

11.1.7 間質性肺疾患(頻度不明)

11.2 その他の副作用

	20%以上	10%～20%未満	1%～10%未満
眼	—	—	霧視
呼吸器	—	—	呼吸困難
消化器	口内炎	—	便秘、口内乾燥
皮膚	ざ瘡様皮膚炎(46.4%)、爪囲炎、発疹、皮膚乾燥、脱毛・毛髪変色	—	—
その他	血中CK増加(40.9%)	疲労・無力症、末梢性浮腫	低アルブミン血症、顔面浮腫、発熱、血中クレアチニン増加、高血圧

副作用発現頻度はセルメチニブカプセル及び本剤の臨床試験成績に基づく。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

吸湿により本剤の品質に影響を及ぼす可能性があるため、分包せずボトルのまま交付すること。

14.2 薬剤交付時の注意

患者又は保護者に対し以下の点に注意するよう指導すること。[7.2 参照]

- カプセル型容器を開け、容器内の顆粒をpH5未満の柔らかい投与媒体(服薬補助ゼリー、ヨーグルト、イチゴジャム等)に混ぜて投与すること。pH5以上の投与媒体(水、ミルク、白粥、野菜ピューレ等)に混合すると顆粒のコーティングが剥がれて味のマスキング効果が低下するおそれがあるので推奨しない。
- カプセル型容器ごと服用しないこと。
- 投与媒体と混合後は30分以内に服用させること。
- カプセル型容器の入ったボトルから乾燥剤は取り出さず、使用の都度密栓すること。[20.1、20.2 参照]

15.その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

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]

21. 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。

22. 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]

製造販売元
アレクシオンファーマ合同会社
〒108-0023 東京都港区芝浦3丁目1番1号　田町ステーションタワーN
[文献請求先及び問い合わせ先] メディカル インフォメーション センター
TEL:0120-577-657

詳細は製品電子添文をご参照ください。
製品電子添文の改訂には十分ご留意ください。

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

コセルゴ® 製品情報サイト
https://koselugo.jp/hcp/

KOS-101-2606-08
2026年６月改訂