

医薬品インタビューフォーム

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

神経線維腫症 1 型治療剤 (MEK 阻害剤)
セルメチニブ硫酸塩

コセルゴ® カプセル 10mg

コセルゴ® カプセル 25mg

Koselugo® Capsules

剤	形	硬カプセル剤
製 剤 の 規 制 区 分	劇薬	処方箋医薬品 (注意－医師等の処方箋により使用すること)
規 格 ・ 含 量	10mg:1 カプセル中セルメチニブ 10mg 含有 25mg:1 カプセル中セルメチニブ 25mg 含有	
一 般 名	和名:セルメチニブ硫酸塩 (JAN) 洋名:Selumetinib Sulfate (JAN)	
製 造 販 売 承 認 年 月 日	製造販売承認年月日:2022 年 9 月 26 日	
薬 価 基 準 収 載 ・	薬価基準収載年月日:2022 年 11 月 16 日	
販 売 開 始 年 月 日	販売開始年月日:2022 年 11 月 16 日	
製 造 販 売 (輸 入) ・	製造販売元:アレクシオンファーマ合同会社	
提 携 ・ 販 売 会 社 名	製 造 元:Alexion Pharmaceuticals, Inc. (米国)	
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先		
問 い 合 わ せ 窓 口	アレクシオンファーマ合同会社 メディカル インフォメーション センター 〒108-0023 東京都港区芝浦三丁目1番1号 田町ステーションタワーN TEL:0120-577-657 (土日祝日および弊社休業日を除く) 医療関係者向けホームページ https://koselugo.jp/hcp/	

本 IF は 2023 年 12 月改訂の電子化された添付文書の記載に基づき作成した。

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

IF 利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020 年 4 月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

2. IF とは

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

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

IF の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

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

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

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

4. 利用に際しての留意点

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

目 次

I. 概要に関する項目	1	2. 効能又は効果に関連する注意	13
1. 開発の経緯	1	3. 用法及び用量	13
2. 製品の治療学的特性	2	4. 用法及び用量に関連する注意	14
3. 製品の製剤学的特性	2	5. 臨床成績	18
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3		
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	VI. 薬効薬理に関する項目	57
6. RMP の概要	4	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	57
		2. 薬理作用	57
II. 名称に関する項目	5	VII. 薬物動態に関する項目	65
1. 販売名	5	1. 血中濃度の推移	65
2. 一般名	5	2. 薬物速度論的パラメータ ³²⁾	69
3. 構造式又は示性式	5	3. 母集団（ポピュレーション）解析 ³³⁾	69
4. 分子式及び分子量	5	4. 吸収	70
5. 化学名（命名法）又は本質	6	5. 分布	70
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	6	6. 代謝	73
		7. 排泄（外国人データ） ⁴⁴⁾	75
III. 有効成分に関する項目	7	8. トランスポーターに関する情報 ⁴⁵⁾	76
1. 物理化学的性質	7	9. 透析等による除去率	76
2. 有効成分の各種条件下における安定性	8	10. 特定の背景を有する患者	77
3. 有効成分の確認試験法、定量法	8	11. その他	77
		VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	78
IV. 製剤に関する項目	9	1. 警告内容とその理由	78
1. 剤形	9	2. 禁忌内容とその理由	78
2. 製剤の組成	10	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	78
3. 添付溶解液の組成及び容量	10	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	78
4. 力価	10	5. 重要な基本的注意とその理由	79
5. 混入する可能性のある夾雑物	10	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	79
6. 製剤の各種条件下における安定性 ¹⁰⁾	11	7. 相互作用	81
7. 調製法及び溶解後の安定性	11	8. 副作用	82
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	11	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	84
9. 溶出性	11	10. 過量投与	84
10. 容器・包装	11		
11. 別途提供される資材類	12		
12. その他	12		
V. 治療に関する項目	13		
1. 効能又は効果	13		

11. 適用上の注意	84	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	94
12. その他の注意	84	11. 再審査期間	94
IX. 非臨床試験に関する項目	85	12. 投薬期間制限に関する情報	94
1. 薬理試験	85	13. 各種コード	94
2. 毒性試験	86	14. 保険給付上の注意	94
X. 管理的事項に関する項目	93	X I. 文献	95
1. 規制区分	93	1. 引用文献	95
2. 有効期間	93	2. その他の参考文献	96
3. 包装状態での貯法	93	X II. 参考資料	97
4. 取扱い上の注意	93	1. 主な外国での発売状況	97
5. 患者向け資材	93	2. 海外における臨床支援情報	97
6. 同一成分・同効薬	93	X III. 備考	100
7. 国際誕生年月日	93	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	100
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	94	2. その他の関連資料	100
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	94		

略語表

略語及び 専門用語	用語の説明
ALP	Alkaline phosphatase: アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase: アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	Adenosine triphosphate: アデノシン三リン酸
acAUC	Average cumulative area under the plasma concentration time curve: 平均累積血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC	Area under the plasma concentration-time curve: 血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _(0-t)	Area under the plasma concentration-time curve from 0 to t: 投与後 0 時間から時間 t までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _D	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity divided by dose: 用量補正した投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _u	Unbound area under the plasma concentration-time curve to infinity: 非結合形の投与後無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BOR	Best objective response: 最良総合効果
BSA	Body surface area: 体表面積
CCDS	Company core data sheet: 企業中核データシート
CI	Confidence interval: 信頼区間
CK	Creatine kinase: クレアチンキナーゼ (クレアチンホスホキナーゼ)
C _{max}	Maximum plasma concentration: 最高血漿中濃度
C _{max_D}	Maximum observed concentration in plasma divided by dose: 用量補正した最高血漿中濃度
C _{max,u}	Unbound maximum plasma concentration at steady state: 非結合形の最高血漿中濃度
CMT	Clinically meaningful threshold: 臨床的に意義のある閾値
COA	Clinical outcome assessment: 臨床転帰評価
CR	Complete response: 完全奏効
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events: 有害事象共通用語規準
CYP	Cytochrome P450: シトクロム P450
DLT	Dose limiting toxicity: 用量制限毒性
DoR	Duration of response: 奏効期間
ERK	Extracellular signal-regulated kinase: 細胞外シグナル制御キナーゼ
FAS	Full analysis set: 最大解析対象集団
GIC	Global impression of change: 全般的評価
IC ₅₀	Concentration which results in 50% inhibition: 50%阻害濃度
LVEF	Left ventricular ejection fraction: 左室駆出率
MAPK	Mitogen-activated protein kinase: 分裂促進因子活性化たんぱく質キナーゼ

MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities: ICH 国際医薬用語集
MEK	Mitogen-activated protein/extracellular signal-regulated kinase kinase: 分裂促進因子活性化たんぱく質/細胞外シグナル制御キナーゼキナーゼ
MRI	Magnetic resonance imaging: 磁気共鳴画像法
MTD	Maximum tolerated dose: 最大耐量
NCI	National Cancer Institute: 米国国立がん研究所
NF1	Neurofibromatosis type 1: 神経線維腫症 1 型
NOEL	No observable effect level: 無作用量
NRS-11	Numeric rating scale-11: 疼痛強度スコア
ORR	Objective response rate: 客観的奏効率
PD	Progressive disease: 病勢進行
PedsQL	Pediatric quality of life inventory
PFS	Progression-free survival: 無増悪生存期間
PII	Pain interference index
PN	Plexiform neurofibroma: 叢状神経線維腫
POB	Pediatric Oncology Branch: (NCI の) 小児腫瘍学部門
PR	Partial response: 部分奏効
QOL	Quality of life: 生活の質
QT	ECG interval measured from the onset of the QRS complex to the end of the T wave: 心電図における QRS 群の開始から T 波終了までの時間
QTc	Corrected QT interval: 心電図における補正 QT 間隔
RAF	Proto-oncogene serine/threonine-protein kinase: プロトオンコジーンセリン/トレオニンプロテインキナーゼ
RAS	A GTPase-activating protein: GTP アーゼ活性化たんぱく質
REiNS	Response evaluation in neurofibromatosis and schwannomatosis
RP2D	Recommended phase II dose: 第 II 相試験推奨用量
SD	Stable disease: 安定
$t_{1/2}$	Terminal half-life: 半減期
$t_{\max}$	Time to reach maximum concentration: 最高血漿中濃度到達時間
TTP	Time to progression: 無増悪期間
TTR	Time to response: 奏効までの期間

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

コセルゴ[®](一般名:セルメチニブ硫酸塩、以下「本剤」)は、分裂促進因子活性化たんぱく質/細胞外シグナル制御キナーゼ(以下、MAPK/ERK)キナーゼ(以下、MEK)1/2 阻害剤である。

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

神経線維腫は良性の腫瘍であり、皮膚の神経線維腫又は叢状神経線維腫(以下、PN)に大別される。皮膚の神経線維腫は皮膚の末梢神経から生じ、思春期以前に発症することはまれであるのに対し、PN は大型神経及び神経叢に沿って発生・増殖し⁶⁾、出生時からみられるのが一般的で、症状は青年後期から成人初期にかけて次々と現れることがある(海外データ)⁷⁾。しかし、これまで NF1 の治療又は管理の選択肢は、疼痛管理及び外科的な PN の切除に限られていた。

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

本剤の臨床的有用性及び安全性は、手術不能な PN を有する小児期の NF1 患者を対象に海外で実施された多施設共同、単群、非盲検、第 I /II 相試験である SPRINT 試験(D1532C00057 試験)によって検討された。加えて、PN 関連の病的状態を伴い、手術不能な PN を有する小児期の日本人 NF1 患者を対象とした国内第 I 相試験(D1346C00013 試験)を実施し、日本人患者のデータを収集した。

なお、本剤についてはアストラゼネカ社が開発を行っていたが、アレクシオンファーマ社の親会社である Alexion Pharmaceuticals, Inc.がアストラゼネカ社の親会社である AstraZeneca PLC に買収されたことに伴い、アレクシオンファーマ社が開発を行うこととなった。

本剤 10mg 及び 25mg は NF1 における PN の治療薬として 2020 年 4 月 10 日に米国で最初の承認を取得し、2021 年 6 月 17 日に欧州連合においても承認された。2023 年 8 月時点で、25 か国以上で承認されている。

本邦では 2020 年 6 月 22 日に「希少疾病用医薬品」の指定を受けており、2021 年 12 月に承認申請を行い、「神経線維腫症 1 型における叢状神経線維腫」を効能又は効果として 2022 年 9 月に製造販売承認を取得、同年 11 月に発売に至った。

2. 製品の治療学的特性

- (1) PN 関連の病的状態^{※1}を伴い、手術不能な PN^{※2}を有する小児期の NF1 患者 50 例を対象とした海外第Ⅱ相試験 (SPRINT 試験 [D1532C00057 試験] 第Ⅱ相-1) において、本剤の有効性及び安全性が評価された。

- ・ 主要評価項目である Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis (REiNS) 基準に基づく奏効率 (例数) [95%CI] は 66.0% (33/50 例) [51.2-78.8] であった^{※3}。
- ・ 最良総合効果は部分奏効 (確定) 33 例、部分奏効 (未確定) 4 例、及び安定 11 例であった^{※3}。

(有効性…データカットオフ 1:2018 年 6 月 29 日、安全性…データカットオフ 2:2021 年 3 月 31 日)

※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 完全奏効: 標的病変の消失、部分奏効: 標的 PN 腫瘍容積がベースライン時から 20%以上減少、安定: 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: 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。初回部分奏効後 3 か月以降に実施した再評価で奏効を確定した。奏効率は、完全奏効又は部分奏効 (確定) が認められた患者の割合とした。

(「V. 5. 臨床成績」の項参照)

- (2) 重大な副作用として、心機能障害 (駆出率減少等)、眼障害 (網膜色素上皮剥離等)、消化管障害 (嘔吐等)、肝機能障害 (AST 上昇等)、横紋筋融解症、貧血及び血球減少 (好中球減少等)、間質性肺疾患があらわれることがある。10%以上に認められた主な副作用は、口内炎、発疹、ざ瘡様皮膚炎、皮膚乾燥、爪囲炎、脱毛・毛髪変色、血中 CK 増加、疲労・無力症、低アルブミン血症、発熱、血中クレアチニン増加であった。

(「VIII. 8. 副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

- (1) 本剤は、疼痛や外観上の変形等の臨床症状を有し、重大な合併症のリスクを伴うことなく切除できない 3 歳以上 18 歳以下の NF1 における PN に対して本邦で初めて承認された治療薬である。

(「I. 1. 開発の経緯」の項参照)

- (2) MEK1/2 を阻害することにより、MEK の基質である ERK のリン酸化を阻害し、RAS により調節される RAF/MEK/ERK 経路のシグナル伝達を抑制することで、本剤は NF1 における神経線維腫を縮小させる。

(「VI. 2. 薬理作用」の項参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

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

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

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

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。
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累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。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
・心機能障害 ・肝機能障害 ・消化管障害 ・貧血及び血球減少 ・眼障害	・横紋筋融解症・ミオパチー ・間質性肺疾患 ・重篤な皮膚障害 ・骨成長の異常	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓ 上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動 ・副作用・文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）
追加の医薬品安全性監視活動 ・市販直後調査 ・特定使用成績調査 ・手術不能かつ症候性の叢状神経線維腫を有する神経線維腫症 1 型の日本人小児患者を対象とした製造販売後臨床試験
有効性に関する調査・試験の計画
該当なし

↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動 ・電子添文及び患者向医薬品ガイドによる、本剤投与のリスクに関する情報提供
追加のリスク最小化活動 ・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 ・患者向け資材の作成及び提供

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

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

コセルゴ[®]カプセル 10mg

コセルゴ[®]カプセル 25mg

(2) 洋名

Koselugo[®] Capsules 10mg

Koselugo[®] Capsules 25mg

(3) 名称の由来

Koselugo の selu はセルメチニブを由来として命名している。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

セルメチニブ硫酸塩(JAN)

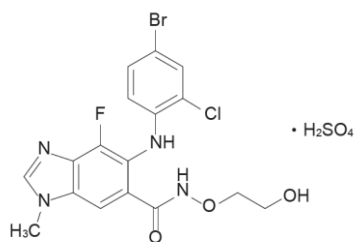
(2) 洋名（命名法）

Selumetinib Sulfate (JAN)

(3) ステム

tinib:チロシンキナーゼ阻害剤

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

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

分子量: 555.76

5. 化学名（命名法）又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発番号: AZD6244

Ⅲ. 有効成分に関する項目⁹⁾

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～黄色の粉末である。メタノールに溶けにくく、エタノールに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

(2) 溶解性

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

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

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

(3) 吸湿性

相対湿度 0%～90%までの水分吸着測定において、非吸湿性であった。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点:160℃ 以上(分解)

(5) 酸塩基解離定数

$pK_{a1}=2.8$ 、 $pK_{a2}=8.4$

(6) 分配係数

$\log D = 2.4$ (pH 7.4)

(7) その他の主な示性値

旋光性:アキラルである。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間/ 光照射量	保存形態	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	84 か月	二重ポリエチレン 袋／硬質容器	規格内
加速試験	40°C/75%RH	6 か月	二重ポリエチレン 袋／硬質容器	規格内
苛酷試験 (光安定性)	総照度として 120 万 lux・hr 及び総近 紫外放射エネルギー として 200W・ h/m ²	規定の総照度及 び総エネルギー量 以上	無包装	分解生成物が増 加した(規格外)
			二重ポリエチレン 袋／硬質容器	規格内

試験項目:性状、確認試験、純度試験(有機不純物)、水分含量、定量法

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法:赤外吸収スペクトル測定法、粉末 X 線回折測定法

定量法:液体クロマトグラフィー

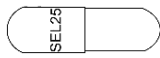
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

硬カプセル剤

(2) 製剤の外観及び性状

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

(3) 識別コード

上記「IV. 1. (2)製剤の外観及び性状」参照

(4) 製剤の物性

該当しない

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	コセルゴカプセル 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

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

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

6. 製剤の各種条件下における安定性¹⁰⁾

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

試験項目:性状、純度試験(分解生成物)、溶出性、定量法

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

9. 溶出性

パドル法

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

湿気を避けるため、乾燥剤を同封した元の容器にて保存し、使用の都度、密栓すること。
容器から乾燥剤を取り出さないこと。

(2) 包装

〈コセルゴカプセル 10mg〉

28 カプセル[ボトル、バラ、乾燥剤入り]

〈コセルゴカプセル 25mg〉

28 カプセル[ボトル、バラ、乾燥剤入り]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

キャップ:ポリプロピレン、紙

ボトル:ポリエチレン

インナーシール:ポリエチレン、アルミホイル

乾燥剤:シリカゲル、ポリエチレン

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

神経線維腫症 1 型における叢状神経線維腫

(解説)

本剤の効能又は効果は、SPRINT試験及び国内第 I 相試験の試験結果より設定された。SPRINT試験は、手術不能なPNを有する小児期のNF1患者を対象に海外で実施された多施設共同、単群、非盲検、第 I / II 相試験で、本剤の安全性、忍容性及び有効性を評価した。国内第 I 相試験は、手術不能かつ症候性のPNを有する小児期の日本人NF1患者を対象として本邦で実施された多施設共同、単群、非盲検、第 I 相試験で、本剤の安全性、忍容性、薬物動態、及び有効性を検討した。両試験より本剤の有効性(腫瘍縮小効果及びPN関連症状の改善傾向)及び忍容性と安全性が認められたことから、本剤の効能又は効果を「神経線維腫症 1 型における叢状神経線維腫」と設定した。

(「V. 5. 臨床成績」の項参照)

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

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

(解説)

「1. 効能又は効果」に記載した根拠を基に、対象患者を「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」として明確にするため、設定した。

3. 用法及び用量

6. 用法及び用量

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

(解説)

小児患者では、体格に対して曝露量(AUC)が高くない用量で投与する必要があるため、3 歳以上 18 歳以下の患者の成熟度、年齢、体重、及び体表面積(BSA)の範囲を考慮して、BSA に基づいて用量を調節する用法・用量を適用した。

用量設定試験として実施された SPRINT 試験第 I 相で、本剤 20 、 25 及び $30\text{mg}/\text{m}^2$ 1 日 2 回投与を評価した。 $25\text{mg}/\text{m}^2$ 1 日 2 回投与で忍容性が示されたため、 $25\text{mg}/\text{m}^2$ 1 日 2 回投与を最大耐量(MTD)かつ第 II 相試験推奨用量(RP2D)と判断した。また SPRINT 試験第 II 相-1 では、手術不能かつ症候性の PN を有する小児期の NF1 患者 50 例において、本剤 $25\text{mg}/\text{m}^2$ 1 日 2 回投与時の ORR (客観的奏効率) が 66.0% であり、こ

の用量の有効性が示された。

安全性に関する曝露-反応解析では、本剤曝露量と安全性事象との間に明らかな関連性は認められず、有害事象によって休薬又は投与中止した患者もしくは試験を中止した患者と曝露量との間にも関連性は認められなかった。

以上より、PNを有する小児期のNF1患者の治療における用法及び用量を、本剤1回25mg/m²、1日2回投与と設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 食事の影響により本剤のC_{max}及びAUCが低下するため、食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けること。[16.2.2 参照]

7.2 3歳未満及び19歳以上の患者における有効性及び安全性は確立していない。[9.7、17.1.1、17.1.2 参照]

7.3 18歳以下で本剤により薬物治療を開始した患者において、18歳を超えて継続投与する場合には、治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に投与すること。

7.4 体表面積から換算した本剤の投与量は以下の表のとおりとする。

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

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

副作用の発現により減量する場合の投与量

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

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

^{注)}Grade は CTCAE ver.4.03 に準じる。

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

7.7 強い又は中程度の CYP3A 阻害剤若しくはフルコナゾールとの併用は可能な限り避けること。やむを得ず併用する場合には、以下の表に従い、1 回 20mg/m² の 1 日 2 回投与とし、併用中に副作用が発現した場合には、1 回 15mg/m² の 1 日 2 回投与に減量すること。[10.2、16.7.1、16.7.2、16.7.4 参照]

1 回 20mg/m² 1 日 2 回及び 1 回 15mg/m² 1 日 2 回の投与量

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

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

(解説)

7.1 項

セルメチニブカプセルのバイオアベイラビリティに対する食事の影響を、以下の 3 試験で検討した。いずれの試験でも食事により本剤の曝露量が減少することが示された(表)。高脂肪食及び低脂肪食の摂取後では胃内容排出速度が低下し、本剤の吸収速度が低下すると考えられた。

本剤の曝露量が、典型的な被験者の 80%～125%の範囲内であれば、用量調節は不要と考え、SPRINT 試験のデータを用いて曝露-反応解析を行ったところ、食後投与時にはこの範囲を超えて曝露量が低下した。また、SPRINT 試験及び国内第 I 相試験では、投与前 2 時間から投与後 1 時間までを絶食としていた。減量や中断が NF1 の増悪につながるエビデンスはないが、上記のデータに基づき、本項を設定した。

表 20 試験、69 試験、89 試験の試験概要及び結果

試験番号	対象	方法	結果 (空腹時投与と比較)	
D1532C00020 試験 (20 試験)	成人進行固形がん患者 セルメチニブ白色カプセル 25mg	高脂肪食摂取後 セルメチニブ 75mg 投与	C _{max}	62%減少
			AUC	19%減少
D1532C00069 試験 (69 試験)	成人健康被験者 セルメチニブ青色カプセル 25mg(市販予定製剤)	高脂肪食摂取後 セルメチニブ 75mg 投与	C _{max}	50%減少
			AUC	16%減少
D1532C00089 試験 (89 試験)	成人健康被験者 セルメチニブ青色カプセル 25mg(市販予定製剤)	低脂肪食摂取後 セルメチニブ 75mg 投与	C _{max}	60%減少
			AUC	38%減少

7.2 項

SPRINT 試験及び国内第 I 相試験における対象患者の年齢を踏まえ、3 歳未満及び 19 歳以上の患者における本薬の有効性及び安全性は確立していないことから、設定した。

7.3 項

本剤は長期投与が想定され、18 歳以下で本剤により薬物治療を開始した患者において、18 歳を超えて継続投与する場合には、治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に投与する必要があるため、設定した。

7.4 項

SPRINT 試験第Ⅱ相-1 で、手術不能かつ症候性の PN を有する小児期の NF1 患者において ORR が 66.0%であり、本剤 25mg/m² 1 日 2 回投与の効果が認められたことから、体表面積毎に換算する服用量を設定した。

7.5 項

SPRINT 試験では、毒性を管理するための減量を可能としており、1 段階減量後の用量は、SPRINT 試験第Ⅰ相において臨床効果が示された 20mg/m² (ORR:66.7%)に相当した。SPRINT 試験における本剤曝露期間の中央値は、第Ⅱ相-1 では2年超、第Ⅰ相では4年超であり、この間の有害事象は、74 例中 73 例(98.6%)に 1 件以上発現したが、50 例(68%)は減量せずに投与を継続し、投与中止は 9 例(12.2%)であった。また、死亡は認められなかった。

手術不能かつ症候性の PN を有する小児期の NF1 患者では、長期にわたり本剤を投与すると考えられること、1 段階減量しても臨床的に有効な用量と考えられること、さらに上記の臨床試験での曝露期間及び有害事象を考慮し、用量を変更して本剤の投与を継続することにより PN の減少によるベネフィットを維持できると考え、本項を設定した。

7.6 項

肝機能障害を有する被験者から得られた薬物動態データにより、中等度の肝機能障害を有する小児患者では開始用量を 20mg/m² に減量することが支持されたことから、本項を設定した。

7.7 項

本剤の曝露量(AUC)は、強い CYP3A4 阻害薬であるイトラコナゾールと併用した場合に 49%増加し、強い CYP2C19 阻害薬及び中程度の CYP3A4 阻害薬であるフルコナゾールと併用した場合に 53%増加した。また、生理学的薬物速度論に基づいた解析から、中程度の CYP3A4 阻害薬及び CYP2C19 阻害薬は、本剤の曝露量を 30%～40%増加させる可能性が示された。以上より、本項を設定した。

7.8 項

25mg 製剤と 10mg 製剤との間の生物学的同等性を示すデータは得られていないことから、本剤 50mg 投与時に 25mg 製剤 2 個を用いた場合と 10mg 製剤 5 個を投与した場合の生物学的同等性は示されていない。SPRINT 試験において、本剤 50mg 投与時には 25mg カプセル剤 2 個が用いられ、本剤の有効性及び安全性が検討されたことを踏まえると、本剤 50mg 投与時には 25mg 製剤のみを使用する旨を注意喚起する必要があるため、本項を設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

表 臨床データパッケージ一覧^{11),12),15)}

試験の相	試験番号	試験の概要			有効性	安全性	薬物動態
		対象患者 (例数)	目的	デザイン			
海外Ⅱ	SPRINT 試験 (D1532C0005 7 試験) 第Ⅱ 相-1	小児期の NF1 患者 (50 例)	本剤の有効性、 安全性を検討す る	多施設共同、単 群、非盲検試験	●	●	●
海外Ⅱ	(SPRINT 試 験第Ⅱ相-1 の 外部対照) Natural history study	35 歳以下 の NF1 患 者(111 例)	疾病の自然経過 に関する理解を 深める	プロスペクティブ非 介入試験			
海外Ⅱ	(SPRINT 試 験第Ⅱ相-1 の 外部対照) tipifarnib (本 邦未承認) 試 験	NF1 小児 患者 (29 例)	tipifarnib の有効 性、安全性を検 討する(本試験で は、tipifarnib 試 験のプラセボ群 を外部対照とし た)	多施設共同、二重 盲検、プラセボ対 照、無作為化、クロ スオーバー試験			
国内Ⅰ	D1346C00013 試験	小児期の 日 本 人 NF1 患者 (12 例)	本剤の安全性、 有効性、及び薬 物動態を検討す る	多施設共同、単 群、非盲検試験	●	●	●
海外Ⅰ (参考資 料)	SPRINT 試験 (D1532C0005 7 試験) 第Ⅰ相 : 用量漸増試 験	小児期の NF1 患者 (24 例)	本剤の最大耐量 (以下、MTD)、 第Ⅱ相試験推奨 用 量 (以 下 、 RP2D)、薬物動 態、安全性、忍容 性、及び有効性 を検討する	多施設共同、単 群、非盲検、用量 漸増試験	●	●	●

(2) 臨床薬理試験

表 臨床薬理試験一覧^{11)~17)}

試験番号	目的	試験の相	試験デザイン	被験者数
国内第 I 相 D1346C00013 試験	安全性 有効性 薬物動態	国内 I	小児期の日本人 NF1 患者を対象とした多施設共同、単群、非盲検試験	12 例
SPRINT 試験第 II 相-1 [*] D1532C00057 試験	有効性 安全性 忍容性	海外 II	小児期の NF1 患者を対象とした多施設共同、単群、非盲検試験	50 例
SPRINT 試験第 I 相 D1532C00057 試験 (参考資料)	MTD RP2D 薬物動態 安全性 忍容性 有効性	海外 I	小児期の NF1 患者を対象とした多施設共同、単群、非盲検、用量漸増試験	24 例
D1532C00071 試験	薬力学 薬物動態 安全性	海外 I	18 歳以上 45 歳以下の男性健康被験者を対象とした単施設、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、クロスオーバー試験 (QTc 試験)	54 例

※NCI データセットは SPRINT 試験第 I 相及び第 II 相-1、ICR データセットは第 II 相の有効性のみを含む。

1) 忍容性試験

本剤の忍容性は国内第 I 相試験、海外第 I 相試験によって示された。国内第 I 相試験は P.47、海外第 I 相試験は P.23 を参照すること。

2) 薬力学的試験

- ① 小児患者における有効性の曝露-反応関係 [NCI データセット (SPRINT 試験 [D1532C00057 試験] 第 I 相及び第 II 相-1 の両方の患者を含む) 及び ICR データセット (第 II 相の有効性のみを含む)]¹⁷⁾

NCI データセット (SPRINT 試験第 I 相及び第 II 相-1 の両方の患者を含む) 及び ICR データセット (第 II 相の有効性のみを含む) で解析した。なお、各試験については (3) 用量反応探索試験、(4) 検証的試験に記載した。

奏効例のほうが曝露量の中央値は高かったものの、奏効例と非奏効例の曝露量は概して重なって分布していた。両データセットにおける奏効例及び非奏効例について、母集団薬物動態モデルから推定した個々の患者における本剤の AUC_{ss} 、 $C_{max,ss}$ 及び $C_{min,ss}$ の分布は以下のとおりであった。

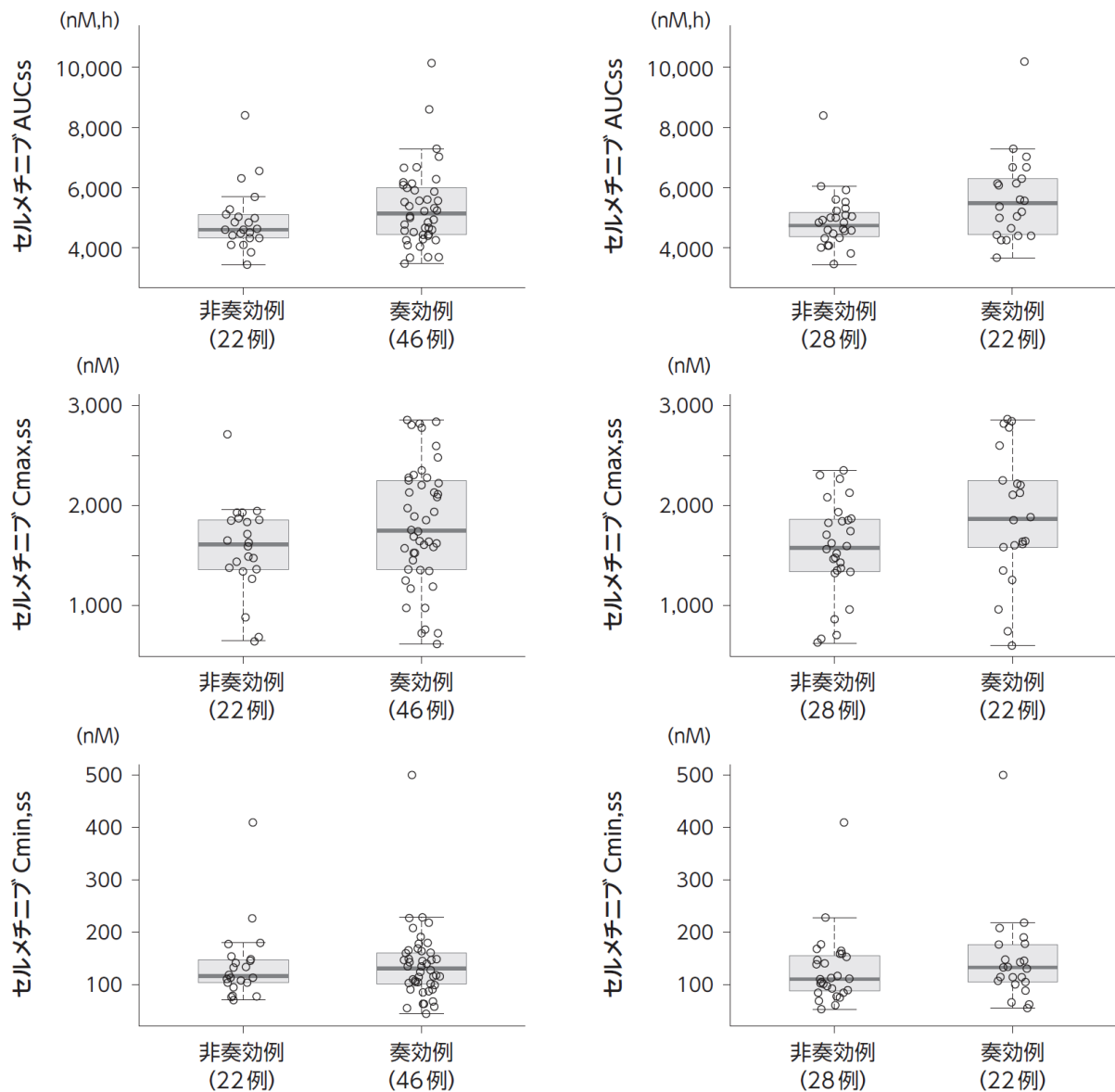


図 NCI データセット(左、68 例)及び ICR データセット(右、50 例)における
奏効例及び非奏効例のセルメチニブの曝露量

NCI データセットを用いて、DoR、無増悪生存期間(PFS)、最良腫瘍縮小効果及び患者報告による疼痛スコアの変化を、セルメチニブ及び N-脱メチル体の曝露量に対して評価した。ICR データセットを用いた曝露量に対する ORR の評価では弱い曝露-反応関係 ($p=0.0428$) が認められた。一方で、NCI データセットを用いたすべての有効性評価項目に対して明確な曝露-反応関係は認められなかった。曝露量により三分位分割して描いた Kaplan-Meier 曲線から、定常状態におけるセルメチニブ及び N-脱メチル体の曝露量との明確な関連性は認められず、Kaplan-Meier 曲線は互いに重なっていた。

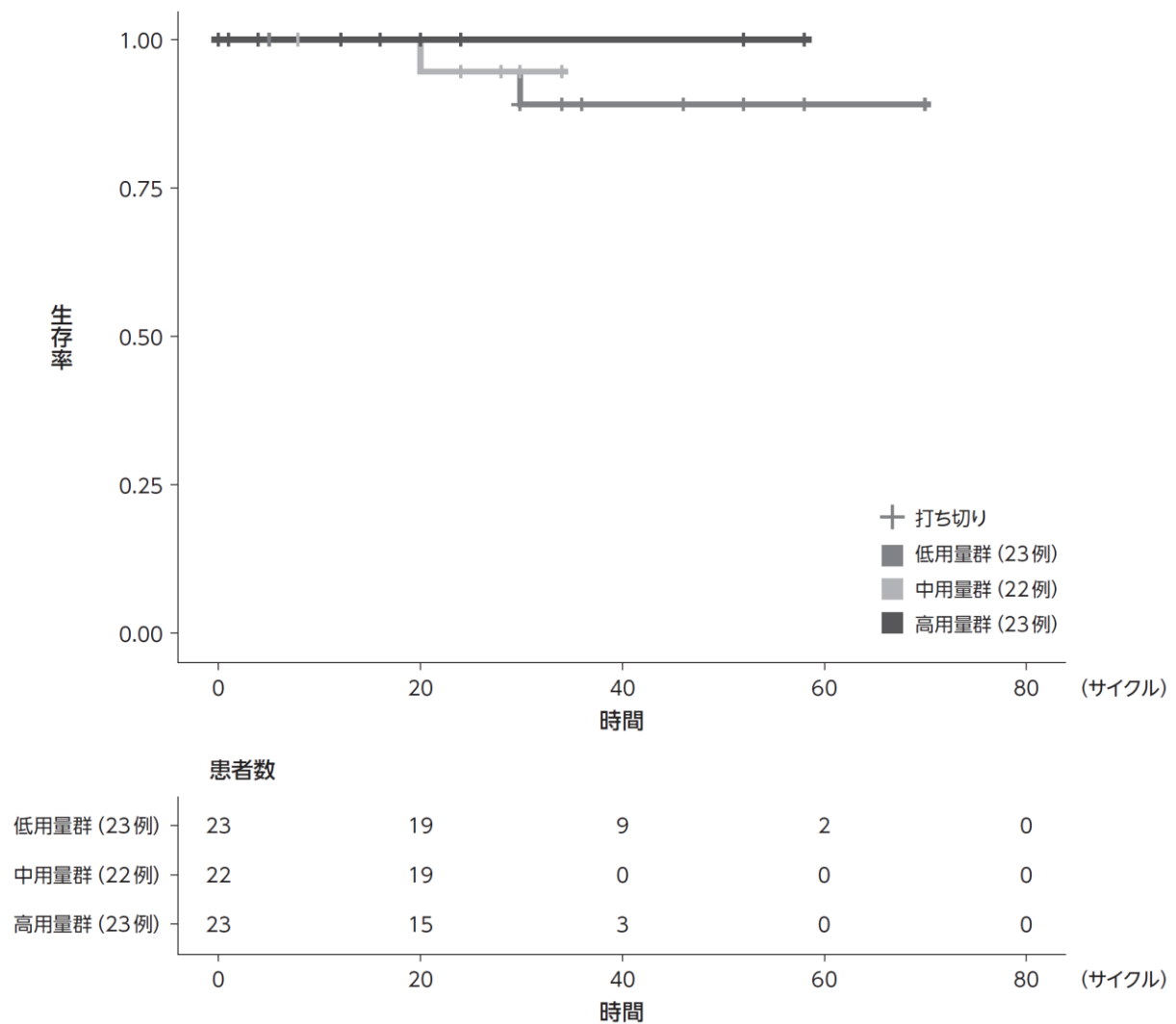


図 セルメチニブの AUC_{ss} により三分位分割した PFS (Kaplan-Meier 曲線)

② 小児患者における安全性の曝露-反応関係^{11),12)}

SPRINT 試験第 I 相及び第 II 相-1 の本剤投与期間中に報告された有害事象の詳細についてはそれぞれ(3) 用量反応探索試験、(4) 検証的試験に記載した。

小児患者においては重症度に関係なく、少なくとも 1 件の有害事象が 73/74 例(98.6%)で発現した。また、治験担当医師によって本剤との因果関係ありと判定された有害事象は、73/74 例(98.6%)に認められた。Grade3 以上の有害事象は患者の約 3 分の 2(50 例、67.6%)に発現し、重篤な有害事象は 17 例(23.0%)に発現した。死亡に至った有害事象は認められなかった。本剤の投与中止に至った有害事象は 9 例(12.2%)、休薬に至った有害事象は 58 例(78.4%)、また減量に至った有害事象は 24 例(32.4%)で発現した。

安全性の曝露-反応解析に含められた患者のうち 68 例から、薬物動態データを収集した。発現割合の高かった有害事象(ざ瘡様皮疹、非ざ瘡様皮疹、爪の障害、口腔粘膜炎、白血球減少事象、血小板減少事象、赤血球減少事象、心臓系事象[左室駆出率低下に限定]、筋肉系事象[CK 上昇に限定]、悪心、嘔吐、下痢及び肝臓系事象)の初回発現において、母集団薬物動態モデルから推定された本剤の $acAUC$ 、 AUC_{day} 、 $C_{max,day}$ 及び $C_{min,day}$ に対する関係について探索的な視覚的評価を行った。その結果、いずれの有害事象とも、曝露-反応関係は認められなかった。投与中止、休薬又は減量に至った有害事象に関しても、明確な曝露量-反応関係は認められなかった。

3) QT/QTc 試験¹⁶⁾

D1532C00071 試験では、18 歳以上 45 歳以下の男性健康被験者を対象に本剤 75mg を単回経口投与した。本剤 75mg 単回経口投与時の時間を一致させた QTcF の変化を、同じ時点のプラセボ投与時の値と比較した。本剤投与時の $\Delta\Delta\text{QTcF}$ の最小二乗平均値及びその両側 90%CI の推移は以下のとおりであった(図)。

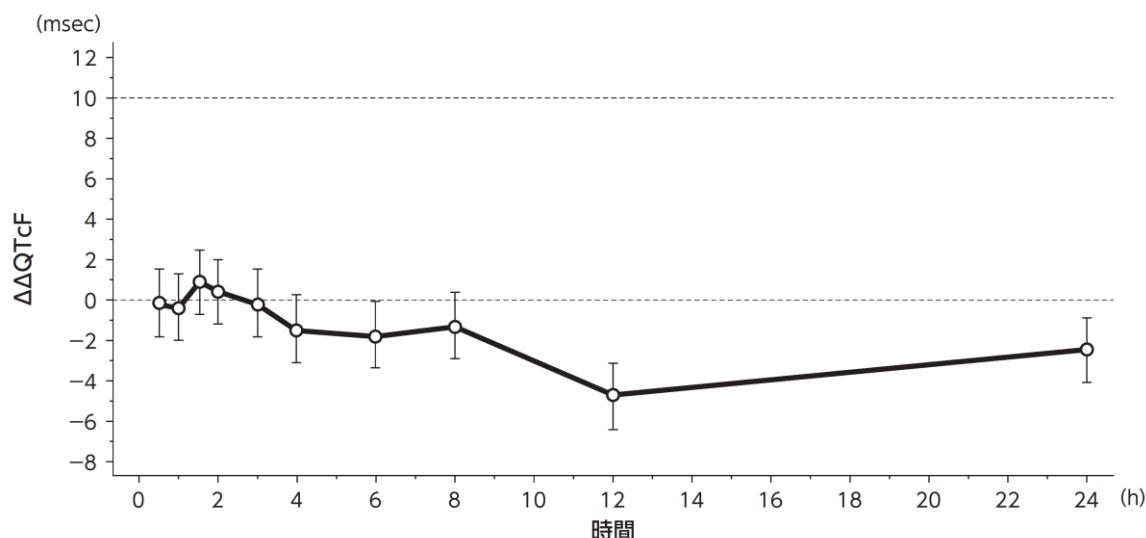


図 セルメチニブ 75mg 単回投与時の $\Delta\Delta\text{QTcF}$ 推移(最小二乗平均値及び 90%CI、D1532C00071 試験)

D1532C00071 試験でのセルメチニブ及び N-脱メチル体の曝露量(AUC 及び $C_{\max}$)の幾何平均値は、他試験で健康成人被験者に同用量を投与した際の値と概して同程度であった。本剤 75mg 単回経口投与後 24 時間までの $\Delta\Delta\text{QTcF}$ の両側 90%CI の上限は、主解析で最大で 2.7ms、感度分析で最大 2.4ms であった。これらの値は事前に規定した 10ms よりも十分に小さく、本剤 75mg の単回経口投与は QTcF に影響を及ぼさないと判断された。また、450ms を超える QTcF 又は 30ms を超える QTcF のベースライン時からの変化も認められなかった。臨床的に意義のある心電図への影響は認められず、健康成人被験者において通常認められるプロファイルと一致していた。

D1532C00071 試験で得られた時間の対応のとれた血漿中薬物濃度と心電図を用いて、血漿中セルメチニブ濃度と $\Delta\Delta\text{QTcF}$ との薬物動態/薬力学解析を行い、本剤 75mg 投与時の $C_{\max}$ における $\Delta\Delta\text{QTcF}$ 間隔の延長について推定した。セルメチニブ濃度に対する傾きの平均(RSE)は 0.00088msec/nM (29%)と推定された。この線形関係から QT/QTc 試験の 75mg 投与時の本剤の $C_{\max}$ (幾何平均値)に対する $\Delta\Delta\text{QTcF}$ 間隔の延長を推定した。

$C_{\max}$ の幾何平均値は 1,240ng/mL で、その時の $\Delta\Delta\text{QTcF}$ 間隔の延長の推定平均(90%CI)で 2.38(1.25-3.52) msec であった。本剤 75mg 投与時の $\Delta\Delta\text{QTcF}$ の両側 90%CI 上限は 10msec よりも短く、QT/QTc 試験(D1532C00071 試験)の統計解析結果とも一致していた。この結果は本剤に QTc 延長作用がないことを支持するものであった。

また、成人患者に本剤 150mg を単回投与した D1532C00004 試験(本申請の臨床データパッケージに含まれず)における $C_{\max}$ の幾何平均値(2447ng/mL)を用いて、 $\Delta\Delta\text{QTcF}$ 間隔の延長をモデルから外挿したところ、平均値(90%CI)は 4.70(2.46-6.95)msec であった。本剤 75mg の 2 倍量投与時に予測される $\Delta\Delta\text{QTcF}$ の両側 90%CI 上限は 10msec よりも短かった。この結果は、過量投与時の QTc において临床上問題となる影響

は予期されないことを示唆するものであった。さらに、小児患者の用量は成人で検討された用量(75mg)の60%よりも低く、QTc に対する影響はないものと予期される。

(3) 用量反応探索試験

海外第 I 相試験 (SPRINT試験 [D1532C00057試験] 第 I 相: 用量漸増試験) (海外データ)¹¹⁾

承認外の用法及び用量の成績を含むデータがありますが、承認時参考資料のため紹介します。

目的	手術不能なPN ^a を有する小児期のNF1患者における、MTD、RP2D、薬物動態、安全性、忍容性及び有効性を検討する。
試験デザイン	海外、多施設共同、単群、非盲検、用量漸増第 I 相試験
対象	手術不能なPNを有する小児期のNF1患者24例
主な組み入れ基準	・組み入れ時に3歳以上18歳以下 ・1つ以上の測定可能なPN (1次元で3cm以上のPNと定義)を有する ・PN切除手術を受けた患者は、完全切除できず残存PNが測定可能であった場合に限り適格 ・本剤をそのまま飲み込むことができる ・17歳以上の場合はKarnofsky Performance Statusが70以上、16歳以下の場合はLansky Performance Statusが70以上^b
主な除外基準	・視神経膠腫、悪性神経膠腫、悪性末梢神経鞘腫瘍、化学療法や放射線療法による治療が必要なその他の癌が認められる ・試験開始前少なくとも4週間以内に大手術を受けた (ただし、血管アクセスを確保するための留置術は除く)
試験方法	・1サイクル28日間とし、本剤を1日2回、空腹時に水とともに約12時間毎に連日経口投与した。 ・食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けた。 ・サイクル間の休薬期間は設定しなかった。 ・投与量は BSA に基づいて算出し、投与量ノモグラムに従い算出した投与量に最も近い 5mg 又は 10mg 単位の用量を投与した。 ・PN抗腫瘍効果評価時 (投与前、pre-Cycle^{*6}、及び11とその後6サイクル毎、並びに可能であれば本剤投与終了時) 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。 ※前のサイクルのDay27～28 (±14日) をpre-Cycleと定義した。
評価項目 ^c	◇主要評価項目 ・安全性: MTD及びRP2D ・薬物動態: 投与初日及び定常状態における本剤の体内動態 ◇主な副次評価項目 ・有効性: 腫瘍容積の変化 (volumetric MRIを使用し、NCI POBで判定) ・安全性: 服薬遵守状況、有害事象、臨床検査、尿検査、バイタルサイン、身体所見、身長、体重、心電図/心臓超音波検査/心臓MRI、眼科診察、及び患者日誌

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

評価の時点で打ち切りとした。Kaplan-Meier法を用いてDoRの中央値及び95%CIを算出した。なお、本解析にはCR又はPR(確定)が認められた患者のみを含めた。

TTR:本剤初回投与から最初にCR又は後にPR(確定)が認められたpre-Cycle評価までの期間と定義した。Kaplan-Meier曲線を作成し、中央値、95%CIを算出した。

◇安全性に関する副次評価項目

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

◇試験期間

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

※前のサイクルのDay27~28(±14日)をpre-Cycleと定義した。

- a 生命維持に必要な構造を巻き込んでいる、侵襲的、又は血管に富んでいる状態であるために、重大な合併症のリスクを伴うことなく手術で完全除去できないPNと定義した。
- b 日常生活活動を行う能力を評価(10~100の範囲で、スコアが高いほど優れている)。
- c PNに対する抗腫瘍効果の分類(volumetric MRIを用いた標的PNの評価にのみ基づく)。

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

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

	Karnofsky Performance	例	4
	Status	平均値(標準偏差)	87.5 (5.00)
		中央値(範囲)	90 (80-90)
	PNの治療歴、例(%) ^a	あり	23 (95.8)

FAS

a 他のNF1腫瘍への治療歴を含む場合がある。

◇曝露期間

データカットオフ 1:総曝露期間の中央値は約 4.4 年(1,606 日[52.7 か月]、範囲:158-2,169 日)、本剤休薬を考慮した総曝露期間の中央値は約 4.1 年(1,488.5 日[48.8 か月]、範囲:138.5-1,995.0 日)、最長投与期間は約 5.5 年(1,995 日)であった(安全性解析対象集団)。

データカットオフ 2:総曝露期間の中央値は約 6.0 年(2,189.5 日[71.8 か月]、範囲:158-2,941 日)、本剤休薬を考慮した総曝露期間の中央値は約 5.4 年(1,969.75 日[64.6 か月]、範囲:138.5-2,907.5 日)、最長投与期間は約 8 年(2907.5 日)であった(安全性解析対象集団)。

<試験結果>

◇MTD及びRP2D(主要評価項目)

開始用量20mg/m²(BSA)1日2回では3例全例でDLTは発現しなかった。用量を30mg/m²(BSA)1日2回に増量したところ、6例中2例にDLT(CTCAE Grade 3の血中CK増加及びCTCAE Grade 3の駆出率減少)が発現した。最初は20mg/m²(BSA)1日2回がRP2Dとされ、本用量でさらに9例が投与を受け、最初の3例を含む12例中2例でDLT(CTCAE Grade 3の蕁麻疹及びCTCAE Grade 3の女性外陰部蜂巣炎)が発現した。その後、治験実施計画書改訂に従って25mg/m²(BSA)1日2回の用量が追加された。本用量で忍容性が確認され、新たなRP2Dとされた。

※CTCAE ver.4.0

◇投与初日及び定常状態における本剤の体内動態(主要評価項目)

20～30mg/m²(BSA)の用量範囲において、t_{max}中央値は1.00～1.08時間であった(20mg/m²群 9例、25mg/m²群 4例、30mg/m²群 5例)。投与30～36時間後までの採血期間における終末相のt_{1/2}は、6.16～9.41時間であった。20及び25mg/m²(BSA)の用量群では、20mg/m²(BSA)のC_{max}に大きな個体間変動(幾何変動係数:47.5%)が認められた以外はAUC及びC_{max}の個体間変動は小さかった(幾何変動係数:13.7～18.8%)。30mg/m²(BSA)群では、曝露量に中程度以上の個体間変動が認められ、AUC及びC_{max}の幾何変動係数は38.7～51.3%であった。経ロクリアランス及びみかけの終末相分布容積の平均値は、それぞれ8.86～15.0L/h及び78.0～171Lであった。

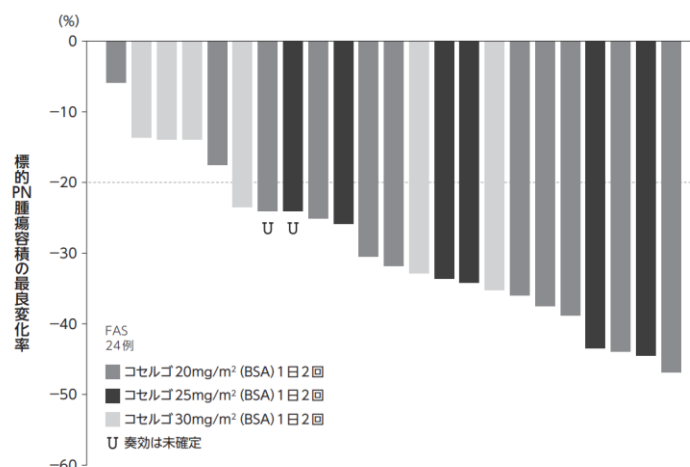
定常状態の薬物動態の評価が計画されていたが、試料が採取されず評価ができなかった。

◇腫瘍容積の変化(主な副次評価項目)

ベースライン時からpre-Cycle6まで評価した21例中20例(95.2%)で標的PN腫瘍容積の

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

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



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

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

◇ORR(主な探索的評価項目)

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

表 最良総合効果(NCI POBの評価)

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

FAS

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

◇DoR(主な探索的評価項目)

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

は、Kaplan-Meier法で100%であった。

(データカットオフ1)

◇TTR(主な探索的評価項目)

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

(データカットオフ1)

◇安全性

安全性解析対象集団の24例全例(100.0%)で有害事象が報告された。

表 主な有害事象(発現割合40%以上を記載)

	例(%)
評価例数	24(100.0)
有害事象	24(100.0)
下痢	23(95.8)
悪心	21(87.5)
嘔吐	21(87.5)
血中CK増加	18(75.0)
湿疹様皮膚炎	17(70.8)
咳嗽	17(70.8)
頭痛	17(70.8)
リンパ球数減少	16(66.7)
疲労	16(66.7)
鼻閉	16(66.7)
口内炎	15(62.5)
AST増加	15(62.5)
好中球数減少	14(58.3)
高血糖	14(58.3)
皮膚乾燥	14(58.3)
発熱	14(58.3)
爪囲炎	14(58.3)
背部痛	14(58.3)
腹痛	13(54.2)
白血球数減少	13(54.2)
貧血	13(54.2)
上腹部痛	12(50.0)
低アルブミン血症	12(50.0)

	斑状丘疹状皮疹	12 (50.0)
	血中 ALP 増加	11 (45.8)
	ALT 増加	10 (41.7)
	脱毛症	10 (41.7)
	そう痒症	10 (41.7)
MedDRA ver.24.0		安全性解析対象集団
同一患者で同じ有害事象が複数回発現した場合でも 1 例 1 件として集計した。 本剤初回投与日から最終投与日の 30 日後までに発現した有害事象を集計した。 (データカットオフ 2) 重篤な有害事象が 5 例(20.8%)で報告され、そのうち 2 例(8.3%)3 件が治験薬との関連性ありと判断された。その内訳は、発熱、女性外陰部蜂巣炎、血中 CK 増加(各 1 例)であった。 治験薬との関連性ありと判断され投与中止に至った有害事象が 3 例(12.5%)で 5 件報告され、その内訳は、胃食道逆流性疾患、悪心、口内炎、疲労、筋肉痛(各 1 例)であった。 本剤投与期間中又は最終投与後 30 日間の追跡調査期間中に、死亡に至った有害事象は認められなかった。		

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

海外第Ⅱ相試験 (SPRINT 試験 [D1532C00057 試験] 第Ⅱ相-1) (海外データ)¹²⁾

目的	NF1患者のPNに対する抗腫瘍効果及び臨床転帰から有効性を検討し、安全性についても検討する。
試験デザイン	海外、多施設共同、単群、非盲検、第Ⅱ相試験
対象	PN関連の病的状態 ^a を伴い、手術不能なPN ^b を有する小児期のNF1患者50例
主な組み入れ基準	・組み入れ時に2歳以上18歳以下 ・1つ以上の測定可能なPN (1次元で3cm以上のPNと定義)を有する ・PN切除手術を受けた患者は、完全切除できず残存PNが測定可能であった場合に限り適格 ・BSAが0.55m^2以上 ・本剤をそのまま飲み込むことができる ・17歳以上の場合はKarnofsky Performance Statusが70以上、16歳以下の場合はLansky Performance Statusが≥ 70以上^c
主な除外基準	・視神経膠腫、悪性神経膠腫、悪性末梢神経鞘腫瘍、化学療法や放射線療法による治療が必要なその他の癌が認められる ・試験開始前少なくとも4週間以内に大手術を受けた (ただし、血管アクセスを確保するための留置術は除く)
試験方法	・1サイクル28日間とし、本剤$25\text{mg}/\text{m}^2$ (BSA) 1日2回を、空腹時に水とともに約12時間毎に連日経口投与した。 ・食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けた。 ・サイクル間の休薬期間は設定しなかった。 ・投与量はBSAに基づいて算出し、投与量ノモグラムで算出した投与量に最も近い5mg又は10mg単位の用量 (BSAが1.9m^2以上の場合は全て50mg)を投与した。 ・PN抗腫瘍効果評価時 (投与前、pre-Cycle^{*5}、9、13、17、21、及び25とその後6サイクル毎、並びに可能であれば本剤投与終了時)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。 ※前のサイクルのDay27～28 (±14日)をpre-Cycleと定義した。
評価項目 ^d	◇主要評価項目 ・有効性: 米国国立がん研究所の小児腫瘍学部門 (以下、NCI POB) が response evaluation in neurofibromatosis and schwannomatosis (以下、REINS) 基準¹³⁾に基づいて解析したORR ◇主な副次評価項目 ・有効性: 抗腫瘍効果; 腫瘍容積の変化、無増悪生存期間 (以下、PFS)、TTR、無増悪期間 (以下、TTP) (PFS及びTTPはtipifarnib試験 [01-C-0222試験] のプラセボ群との比較を含む) 等 - 臨床転帰の評価 (以下、COA [患者報告アウトカム及び機能的アウトカム]); 疼痛、PN関連の病的状態に起因する機能的アウトカム (気道機能等)、

	QOL、全般的評価(以下、GIC)等 ◇副次評価項目 ・安全性:有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図/心臓超音波検査/心臓MRI、身長、体重、眼科診察等 ◇補足的な有効性解析 ・PN増殖率及びPFSにおける外部対照 (Natural history study)と本試験との比較(統計解析計画書に基づく追加解析)
--	--

解析計画	◇解析対象集団 ・有効性解析対象集団:1回以上本剤の投与を受けた患者 (FAS) ・COA 解析対象集団:FAS、FAS の年齢別サブグループ (疼痛は8歳以上、身体機能は5歳以上)、PN 関連の病的状態に基づく FAS のサブグループのいずれか ・安全性解析対象集団:1回以上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 CR 又は PR (確定) が認められた患者の割合を Clopper-Pearson 法による正確な両側 95%CI とともに示した。最良総合効果 (BOR) は投与開始から進行まで、又は進行が認められない場合は最後の評価可能な volumetric MRI 評価までの期間に認められた最良効果と定義し、抗腫瘍効果別に要約した。副次評価項目も含め全ての PN 評価は、標的 PN の volumetric MRI に基づいて NCI POB で中央判定された。 ◇主な副次評価項目 腫瘍容積の変化:ベースライン時からの最良変化率 (ベースライン時からの最大減少率又は最小増加率) は、記述的に要約し、waterfall plot を用いて図示した。標的 PN 腫瘍容積のベースライン時から所定の pre-Cycle 評価までの変化率を評価し、また経時的推移を box plot で図示した。 PFS:本剤初回投与から客観的進行が確認された pre-Cycle 評価までの期間又は進行がない場合は死亡までの期間と定義した。Kaplan-Meier 法により解析し、中央値 (95%CI) 及び Cycle4、8、12、16、20、24、30、36、42 及び 48 の無増悪生存割合を算出した。 TTR:本剤初回投与から最初に CR 又は後に PR (確定) が認められた pre-Cycle 評価までの期間と定義し、評価には CR 又は PR (確定) が得られた患者のみを含めた。Kaplan-Meier 法により解析し、中央値 (95%CI) 及び Cycle5、9、13、17、21、25、29、33、37、41 及び 45 までに奏効が得られなかった患者の割合を算出した。 COA:疼痛はNRS-11 (対象:8~18歳 小児自己報告、治験担当医師が選択した標的 PNにおける疼痛 [患者が自己選択した場合、治験担当医師の選択と一致する場合のみ評価])、pain interference index (以下、PII、対象:8~18歳 小児自己報告、5~18歳 親代理報告)、健康関連QOLはpediatric quality of life inventory (以下、PedsQL、対象:8~18歳 小児自己報告、2~18歳 親代理報告、総スコアで評価)、全般的評価はGIC (対象:8~18歳 小児自己報告、5~18歳 親代理報告、腫瘍に関連する病的状態で評価) の指標を用いて、記述統計量で要約し、反復測定混合効果モデルで評価した。反復測定混合効果モデルでは、応答変数を pre-Cycle3、5、9、13、及び25時点におけるベースライン時からの変化とした。また、pre-Cycle時の来院、ベースライン時のスコア・年齢・病的状態の数、及びベースライン時とpre-Cycleの交互作用をモデルに含めた。pre-Cycle13におけるベースライン時からの変化が主要な解析であった。 臨床的に意義のある変化の閾値 (以下、CMT) は、分布に基づく方法 (標準偏差
------	--

	の50%)及びアンカーに基づく方法(GICをアンカーとして使用)の両方で推定した。可能な場合は、公表文献の閾値も使用した。評価タイミングは、pre-Cycle3、5、9、13、以降12サイクル毎とした。 COAに対する本剤の影響と標的PN腫瘍容積の減少との関連性を明らかにするため、主要なCOAの変化とベースライン時からpre-Cycle13までの標的PN腫瘍容積の変化率との相関性を、Spearmanの順位相関係数¹⁴⁾を用いて解析した。NRS-11では、ベースライン時の標的PNのスコアが2以上の患者で解析した。 ◇外部対照(Natural history study)との比較(PN増殖率及びPFS) NCI POB が実施した Natural history study と本試験との比較は、統計解析計画書に基づく追加解析であった。 PNの増殖率:最初のvolumetric MRI評価から最終volumetric MRI評価までの期間(本剤を含むMEK阻害剤の初回投与前)におけるPN腫瘍容積の年間変化率と定義した。Natural history study及びSPRINT試験第Ⅱ相-1の患者におけるPN増殖率は、粗推定値及び混合効果モデルを用いて評価した。各試験について調整済み平均値を示し、ベースライン時の年齢及び標的PN腫瘍容積が中央値の患者におけるベースライン時から1年後までの予測PN増殖率を示した(SPRINT試験第Ⅱ相-1の中央値に基づいて算出)。個々の患者の標的PN腫瘍容積及び標的PN腫瘍容積の経時的変化率をspaghetti plotに示した。 PFS:初回の volumetric MRI 評価から PD まで、PD がない場合は死亡までの期間と定義した。SPRINT 試験第Ⅱ相-1と年齢を一致させた Natural history study のコホートにおいて、SPRINT 試験第Ⅱ相-1のデータカットオフ1の最大追跡調査期間である2.8年間のPFSの中央値及び95%CIを算出し、傾向スコア解析を行い、Cox比例ハザード回帰モデル(共変量:年齢、性別、人種、体重、身長、標的PN腫瘍容積・位置)及びKaplan-Meier曲線を用いてSPRINT試験第Ⅱ相-1のPFSと比較した。 <Natural history study 概要(海外データ)> 目的:NF1関連の腫瘍及び腫瘍以外の病態の特性を経時的に評価及び解析し、NF1関連病態の生物学的特性について理解を深める。 対象:臨床診断がついた又はNF1変異が確認されたNF1患者176例(2018年10月15日時点)。 方法:2008年から約10年間組み入れを行い、最後の患者組み入れから最長10年間評価を継続する。患者特性、及び、PN評価(18歳になるまでは少なくとも年1回、その後は少なくとも3年に1回のvolumetric MRI評価)のデータを収集する。
--	---

	◇tipifarnib試験[01-C-0222試験]のプラセボ群との比較(PFS及びTTPの外部対照) tipifarnib試験(01-C-0222試験)A相のプラセボ群におけるPFSの結果を、SPRINT試験第Ⅱ相-1の外部対照として使用した。なお、本解析ではSPRINT試験第Ⅱ相-1群として進行性のPNを有する患者21例のデータを使用した。 tipifarnib試験(01-C-0222試験)のプラセボ群とSPRINT試験第Ⅱ相-1の比較可能性を高めるため、標的PN病変のみを考慮した補足的解析として、プログラムによって標的PN病変のみを対象に病勢進行を導出し、追加のPFS/TTP解析を実施した。 ＜tipifarnib 試験 概要(海外データ)＞ 目的:tipifarnib(本邦未承認)のPNに対する有効性、安全性を評価する。 対象:重大な合併症を発現する可能性のある切除不能な進行性PNを有するNF1と臨床診断された小児及び青年期患者29例 方法:tipifarnib 試験(01-C-0222 試験)への組み入れは 2001 年に開始された。対象を tipifarnib 群又はプラセボ群のいずれかに無作為割付け後、最初の治験薬投与期間(A 相)において PN の病勢進行まで追跡調査を実施した。PN の病勢進行が確認された時点で、もう一方の投与群にクロスオーバーした(B 相)。本解析では SPRINT 試験第Ⅱ相-1 の外部対照として A 相のプラセボ群に関するデータのみを使用した。 tipifarnib 試験(01-C-0222 試験)A 相のプラセボ群のうち 4 例において、非標的 PN の増殖に基づいて PD が認められた。SPRINT 試験第Ⅱ相-1 と条件を揃えるため、本解析ではこの 4 例のデータを非標的病変の病勢進行が認められた日(最終の volumetric MRI 評価日)で打ち切りとした。 ◇安全性に関する副次評価項目 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図/心臓超音波検査/心臓MRI、身長、体重、眼科診察等に基づいて評価した。 ◇試験期間 最初の患者の組み入れ日は 2015 年 8 月 12 日、最後の患者の組み入れ日は 2016 年 8 月 22 日であった。有効性は 1 回目のデータカットオフ(データカットオフ 1)である 2018 年 6 月 29 日、安全性は 2 回目のデータカットオフ(データカットオフ 2)である 2021 年 3 月 31 日までのデータを示した。 ※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。 c 日常生活活動を行う能力を評価(10～100の範囲で、スコアが高いほど優れている)。
--	--

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

試験結果	<患者背景>		
			50例
	人口統計学的特性		
	年齢(インフォームドコンセント時)、歳	平均値(標準偏差)	10.3(3.92)
		中央値(範囲)	10.2(3.5-17.4)
	性別、例(%)	男性	30(60.0)
		女性	20(40.0)
	人種、例(%)	白人	42(84.0)
		黒人、アフリカ系アメリカ人	4(8.0)
		アジア人	1(2.0)
		不明/その他	3(6.0)
	身長、cm	平均値(標準偏差)	133.78(21.023)
		中央値(範囲)	132.78(100.3-171.2)
	体重、kg	平均値(標準偏差)	34.94(16.484)
		中央値(範囲)	29.55(15.7-88.7)
	ベースライン時の疾患特性		
	PN診断から本剤投与開始までの期間、年	中央値(範囲)	6.34(0.7-16.5)
	標的PN腫瘍容積、mL	平均値(標準偏差)	837.11(925.01)
		中央値(範囲)	487.5(5.6-3,820.0)
	Lansky Performance Status	例	47
		平均値(標準偏差)	86.8(8.10)
		中央値(範囲)	90(70-100)
	Karnofsky Performance Status	例	3
		平均値(標準偏差)	83.3(5.77)
		中央値(範囲)	80(80-90)
	PNの治療歴、例(%)	あり	39(78.0)
	標的PNの状態、例(%)	進行性	21(42.0)
		非進行性	15(30.0)
		不明	14(28.0)
	標的PN関連の病的状態 ^a 、例(%)	外観上の変形	44(88.0)
		運動機能障害	33(66.0)
		気道機能障害	16(32.0)
		腸管/膀胱機能障害	10(20.0)
		視力障害	10(20.0)
		その他の機能障害	12(24.0)
	標的PNによる疼痛、例(%)	あり	26(52.0)
		なし	22(44.0)
		データ欠損	2(4.0)

標的PN関連の病的状態の数 ^a	中央値(範囲)	3.0(1.0-4.0)
標的PNの位置、例(%)	首/体幹	12(24.0)
	体幹/四肢	12(24.0)
	頭部	9(18.0)
	頭部と首	8(16.0)
	体幹	5(10.0)
	四肢	4(8.0)

FAS

a 患者は複数のPN関連症状を持つこともある。「その他の機能障害」には、PNによる疼痛、嚥下障害、外観上の変形、感覚神経障害が含まれる。

b 「疼痛」を含む。「その他」と記録されたものは含まない。

◇曝露期間

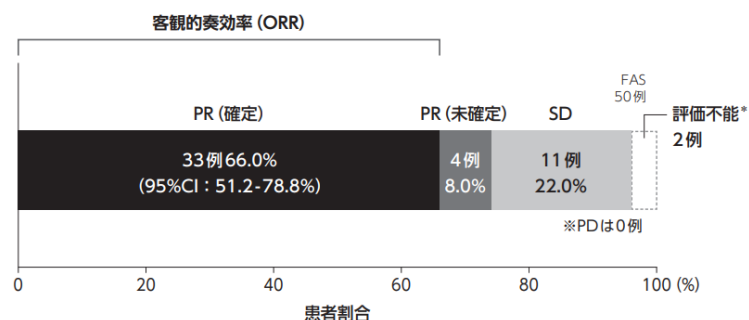
データカットオフ1:総曝露期間の中央値は約2.2年(801.5日[26.3か月]、範囲:28-1,053日)、本剤休薬を考慮した総曝露期間の中央値は約2.0年(721.5日[23.7か月]、範囲:26-1,022日)であった(安全性解析対象集団)。

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

<試験結果>

◇ORR(主要評価項目)

ORRは66.0%(95%CI:51.2-78.8%、50例中33例)であった。50例の最良総合効果の内訳は、33例(66.0%)がPR(確定)、4例(8.0%)がPR(未確定)、11例(22.0%)が安定(以下、SD)であり、最良総合効果がPDであった患者は認められなかった。



*2例はベースライン後に規定されたvolumetric MRIを実施せず、有効性解析に寄与しなかった。

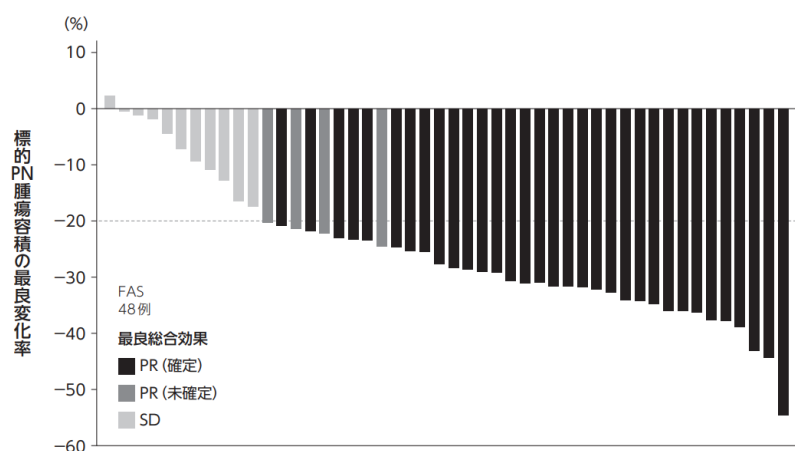
(データカットオフ1)

注:最良総合効果は「最良の結果」であり、奏効が認められた期間があればPDがあった場合でもPDはカウントされない。

図 最良総合効果(NCI POBの評価)

◇腫瘍容積の変化(主な副次評価項目)

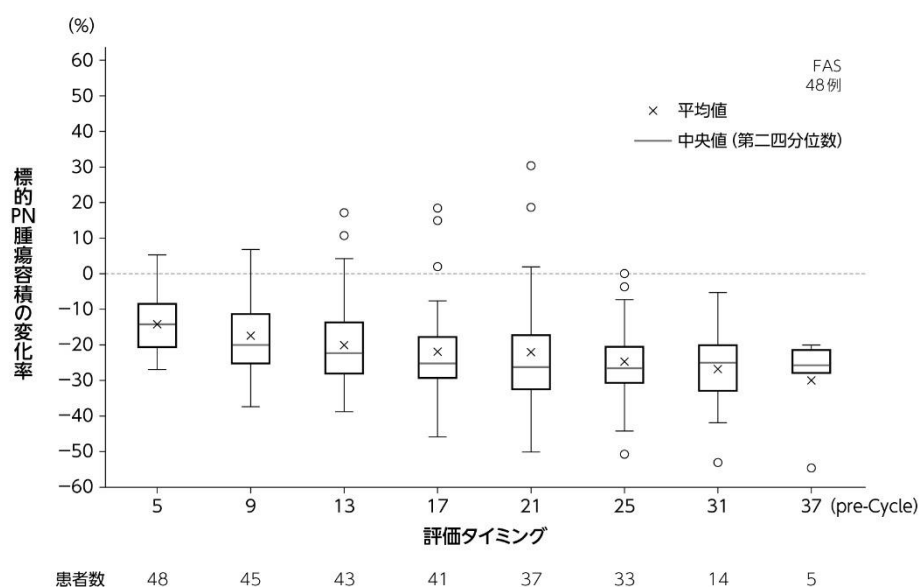
標的PN腫瘍容積のベースライン時からの最良変化率は、評価不能の2例を除く48例中37例(77.1%)で20%以上減少し、このうち3例(6.3%)では40%以上減少した。最良変化率の中央値は-27.85(範囲:-54.5 - +2.2)%であった。



(データカットオフ1)

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

pre-Cycle5の標的PN腫瘍容積のベースライン時からの変化率の中央値は-14.31(範囲:-27.0 - +5.2)%であった。この時点で、評価不能の2例を除く48例中46例(95.8%)でPN腫瘍容積の減少が認められた。



(データカットオフ1)

box:第一四分位数-第三四分位数

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

○:外れ値(直近の四分位数±四分位範囲の1.5倍から外れる数値)

図 標的PN腫瘍容積のベースライン時からの変化率(box plot)

◇PFS(主な副次評価項目)

PDまでの追跡期間の中央値は24サイクル、PFSの中央値は未達であった。

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

(データカットオフ1)

◇TTR(主な副次評価項目)

TTRの中央値は8.0(95%CI:4.0-8.0)サイクルであった。

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

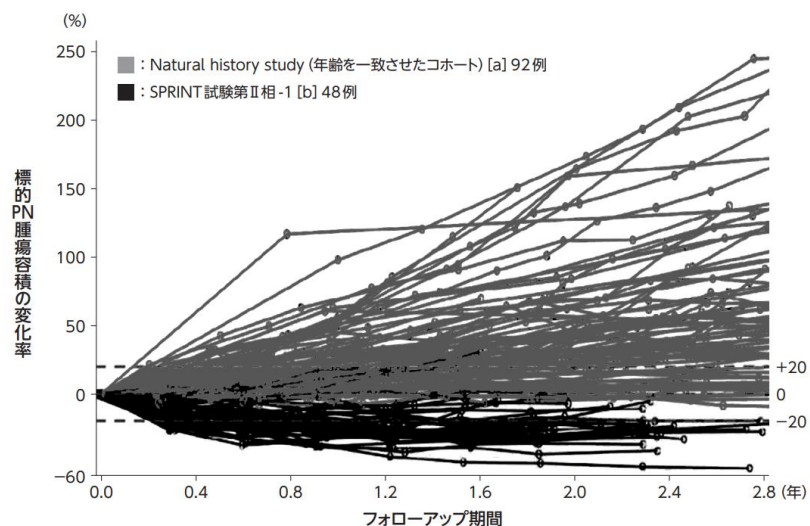
(データカットオフ1)

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

・PN増殖率

SPRINT試験第Ⅱ相-1のデータカットオフ1時点の最大追跡調査期間と一致させた2.8年間で、Natural history studyの年齢を一致させたコホートにおけるPN腫瘍容積の年間変化率の中央値は+21.3(範囲: -4.1 - +147.9)%, これに対しSPRINT試験第Ⅱ相-1では-10.2(範囲: -27.3 - +19.0)%であった。年間PN変化率の調整済み平均値はNatural history studyでは+21.3(95%CI:15.9-26.8)%, これに対しSPRINT試験第Ⅱ相-1では-16.9(95%CI: -20.2 - -13.5)%であった。

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



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

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

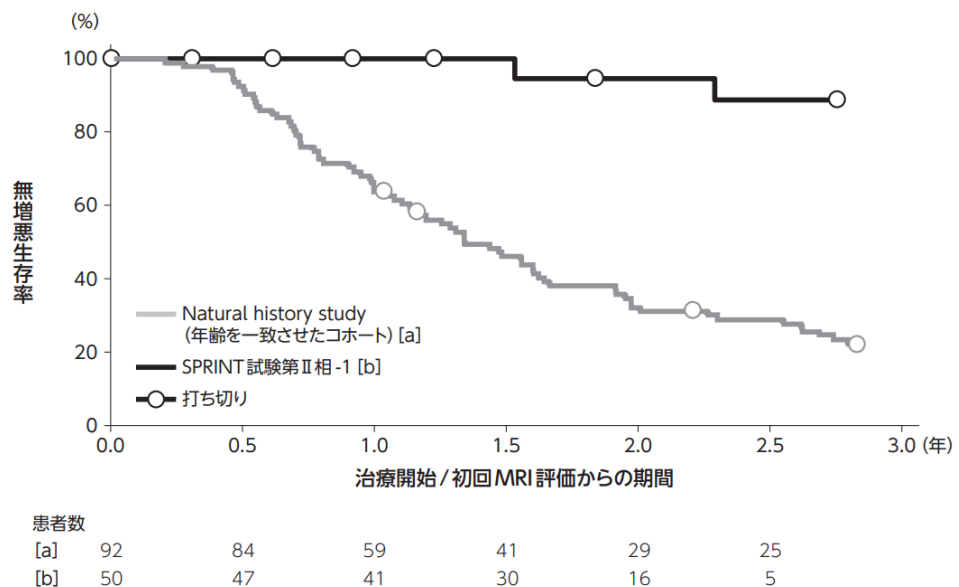
図 SPRINT試験第Ⅱ相-1とNatural history studyの標的PN腫瘍容積の経時的変化率(個々の患者データ)

・ PFS

SPRINT試験第Ⅱ相-1のデータカットオフ1時点の最大追跡調査期間と一致させた2.8年において、Natural history studyの年齢を一致させたコホートでは、患者の76.1%でPDが認められ、PFS中央値は1.3(95%CI:1.1-1.6)年であり、2年後にPDが認められない確率は30.4(95%CI:21.0-40.3)%であった。

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

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



[a] 3歳から18歳までの間に少なくとも1回はvolumetric MRIで評価されている患者を対象とした。

[b] ベースライン時にvolumetric MRIで評価されている患者を対象とした。PFSのサイクルは年単位に換算した(サイクル数×28/365.25)。

両試験とも解析時にPDや死亡が確認されなかった患者では、評価可能な最終([a]MEK阻害剤開始前の最後の評価日も含む)のvolumetric MRIで打ち切られた。

(データカットオフ:[a] 2018年10月15日、[b] 2018年6月29日)

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

◇tipifarnib試験[01-C-0222試験]のプラセボ群との比較

tipifarnib(本邦未承認)試験のプラセボ群(標的PNが認められた場合のみ^{※1})において、PFS中央値は1.1年と推定された。この群において死亡は認められなかったことから、TTP及びPFSのデータは同一であった。2年後にPDが認められない確率は、tipifarnib試験のプラセボ群で23.5(95%CI:38.0-76.1)%であり、SPRINT試験第Ⅱ相-1において組み入れ時に進行性PNを有する患者サブグループ^{※2}で88.9(95%CI:62.4-97.1)%であった。

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

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

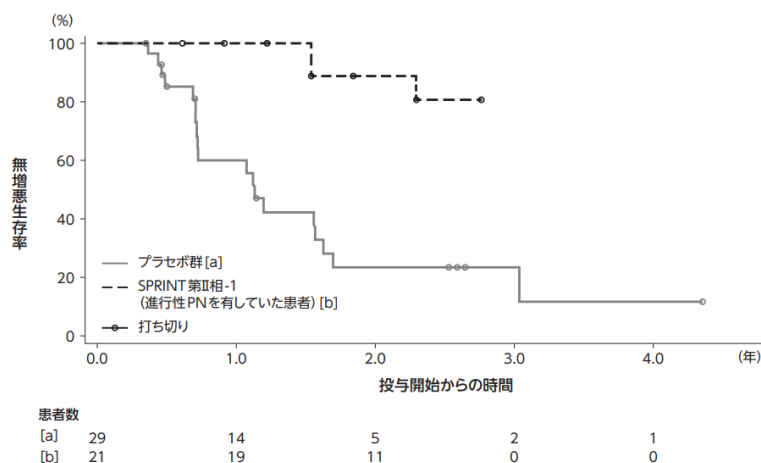
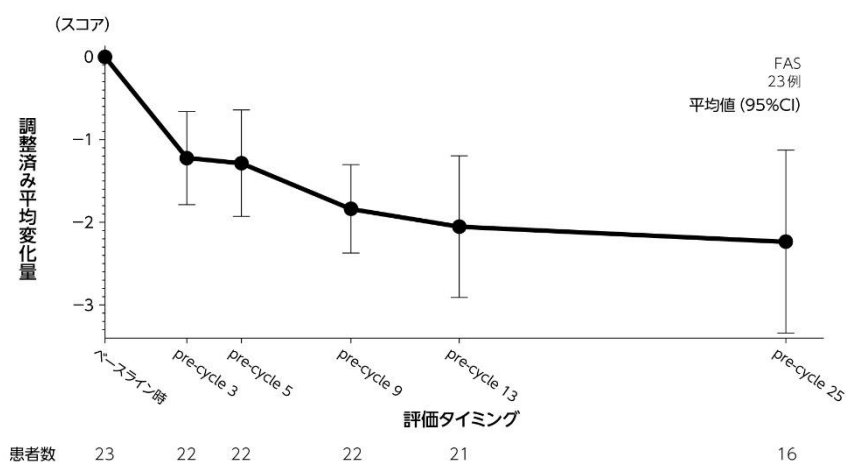


図 SPRINT試験第Ⅱ相-1(進行性PNを有する患者サブグループ)とtipifarnib試験のプラセボ群(標的PNが認められた場合のみ)におけるPFS (Kaplan-Meier曲線)

◇【参考情報】COAに対する影響(主な副次評価項目)

■【参考情報】疼痛への影響(NRS-11による評価)

小児自己報告のpre-Cycle13における、治験担当医師が選択した標的PNのNRS-11スコアのベースライン時からの調整済み平均変化量は-2.07(95%CI: -2.84 - -1.31、 $p < 0.001$ 、反復測定混合効果モデル)であった。



反復測定混合効果モデル

(データカットオフ1)

図 標的PNのNRS-11スコアのベースライン時からの調整済み変化量

ベースライン時及びpre-Cycle13で治験担当医師が選択した標的PNの疼痛評価を完了した24例のうち、12例(50.0%)でCMTである2以上の減少が認められ、12例(50.0%)では変化なし(このうち、10例はベースライン時のスコアが0又は1であったため、CMTであ

る2以上の減少は不可能)であり、増加した患者は認められなかった。

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

弱い相関(相関係数=0.13、 $p<0.001$ 、Spearmanの順位相関係数[Cohenの方法¹⁴⁾に従い評価^{※2)})

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

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

(pre-Cycle13)

NRS-11

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

・【参考情報】疼痛への影響(PIIによる評価)

小児自己報告

pre-Cycle13におけるPIIスコアのベースライン時からの調整済み平均変化量は、-0.65(95%CI: -0.89 - -0.42, $p<0.001$ 、反復測定混合効果モデル)であった。

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

(pre-Cycle13)

親代理報告

pre-Cycle13におけるPIIスコアのベースライン時からの調整済み平均変化量は、-0.82(95%CI: -1.17 - -0.47, $p<0.001$ 、反復測定混合効果モデル)であった。

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

(pre-Cycle13)

PII

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

・【参考情報】健康関連QOLへの影響(PedsQLによる評価)

小児自己報告

pre-Cycle13におけるPedsQL総スコアのベースライン時からの調整済み平均変化量は、6.68(95%CI: 1.34-12.02, $p=0.016$ 、反復測定混合効果モデル)であった。

ベースライン時及びPre-Cycle13の評価を完了した29例のうち、11例(37.9%)でCMTである10.33以上の増加が認められ、12例(41.4%)では変化なし(このうち、2例はベースライン時の総スコアが89.67超であったため、CMTである10.33以上の増加は不可能)、6例(20.7%)で減少が認められた。

(pre-Cycle13)

親代理報告

pre-Cycle13におけるPedsQL総スコアのベースライン時からの調整済み平均変化量は、12.73(95%CI:8.91-16.55、 $p<0.001$ 、反復測定混合効果モデル)であった。

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

(pre-Cycle13)

PedsQL

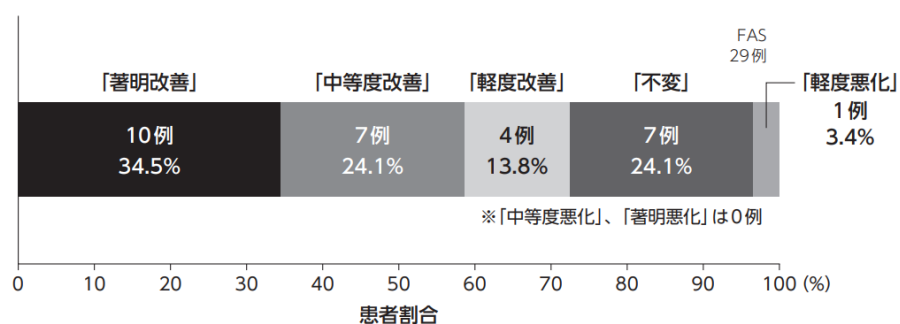
身体的機能、感情の機能、社会的機能、学校機能の質問に、0=「全く問題なし」～4=「ほとんどいつも問題あり」の5段階から回答する。0=100点、1=75点、2=50点、3=25点、4=0点に換算し、その合計の平均点を総スコア(0～100の範囲で、数値が高いほどQOLは良好)として算出する。

■【参考情報】全般的評価への影響(GICによる評価)

腫瘍関連の病的状態について、下記のような結果が得られた。

小児自己報告

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

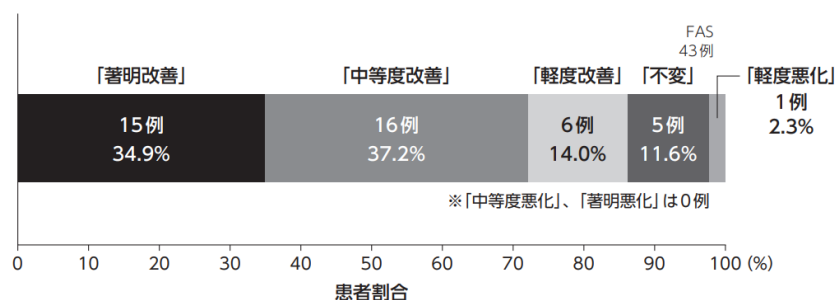


(pre-Cycle13)

図 GIC 小児自己報告:腫瘍関連の病的状態

親代理報告

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



(pre-Cycle13)

図 GIC 親代理報告:腫瘍関連の病的状態

GIC

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

◇安全性

安全性解析対象集団の50例中49例(98.0%)で有害事象が報告された。

表 主な有害事象(発現割合40%以上を記載)

	例(%)
評価例数	50(100.0)
有害事象	49(98.0)
嘔吐	43(86.0)
血中CK増加	39(78.0)
下痢	37(74.0)
悪心	36(72.0)
皮膚乾燥	34(68.0)
発熱	31(62.0)
ご瘡様皮膚炎	28(56.0)
爪囲炎	28(56.0)
頭痛	28(56.0)
疲労	28(56.0)
貧血	27(54.0)
口内炎	26(52.0)

	そう痒症	26(52.0)	
	低アルブミン血症	26(52.0)	
	口腔咽頭痛	26(52.0)	
	腹痛	25(50.0)	
	斑状丘疹状皮疹	25(50.0)	
	AST増加	23(46.0)	
	咳嗽	23(46.0)	
	上腹部痛	21(42.0)	
	便秘	21(42.0)	
	鼻閉	20(40.0)	
MedDRA ver.24.0			安全性解析対象集団
同一患者で同じ有害事象が複数回発現した場合でも1例1件として集計した。			
本剤投与以前に発現しCTCAE Gradeが悪化したもの、又は初回投与から最終投与日の30日後までに発現した有害事象を集計した。			
			(データカットオフ2)
重篤な有害事象が 15 例(30.0%)で報告され、そのうち 7 例(14.0%)が治験薬との関連性ありと判断された。その内訳は、下痢、貧血(各 2 例)、骨髄炎、皮膚感染、高カリウム血症、高尿酸血症、低カルシウム血症、便秘、皮膚潰瘍、急性腎障害、蛋白尿、末梢性浮腫、血中 CK 増加(各 1 例)であった。			
投与中止に至った有害事象は 6 例(12.0%)で報告され、そのうち 5 例(10.0%)が治験薬との関連性ありと判断された。その内訳は、体重増加、下痢、爪囲炎、皮膚潰瘍、急性腎障害(各 1 例)であった。			
本剤投与期間中又は最終投与後 30 日間の追跡調査期間中に死亡に至った有害事象は認められなかった。			

2) 安全性試験

国内第 I 相試験 (D1346C00013 試験)¹⁵⁾

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

解析計画	◇解析対象集団 ・安全性解析対象集団: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。 健康関連 QOL は PedsQL (対象:5～18 歳以上 小児自己報告、3～4 歳 親代理報告、総スコアで評価)、全般的評価は GIC (治験担当医師による腫瘍に関連する病的状態を評価)の指標を用いて評価した。 PedsQL では、評価タイミングをベースライン時及び Cycle3～13 まで 2 サイクル毎、Cycle13～25 まで 4 サイクル毎、Cycle25 終了以降は 6 サイクル毎とした。なお、Cycle25 終了以降は治験薬の投与を継続している限り、又は治験担当医師の判断により PD に至るまで評価を実施した。GIC の評価は、腫瘍評価時に行った。 薬物動態評価用検体は、Cycle1 Day1 の投与前、投与 0.5、1.5、3、6 時間後、及び 10～12 時間後 (2 回目の投与前) 並びに Cycle2 Day1 の投与前、投与 0.5、1.5、3 時間後、及び 6 時間後に採取した。 ◇データカットオフ 本試験では中間解析のデータカットオフを2回、及び最終解析のデータカットオフを設定した。1回目の中間解析のデータカットオフ1は、最後に投与を開始した患者への投与開始日から約6か月後にあたるCycle7 Day1 (来院許容範囲の最終日)、2回目の中間解析のデータカットオフ2は、約12か月後のCycle13 Day1 (来院許容範囲の最終日)に設定した。 データカットオフ1及び2では、2種類のデータを用いた解析を実施した。 ・All data:データカットオフ1であるCycle7 Day1、データカットオフ2であるCycle13 Day1に基づいて、最終データカットオフを決定し、その時点のデータをAll dataとした。 ・Cycle X Day1:データカットオフ1では各患者のCycle7 Day1までのデータのみ、データカットオフ2では各患者のCycle13 Day1までのデータのみを解析対象とし、いずれのデータカットオフについても当該期間外に収集されたデータは含まないとした。 データカットオフ2における長期有効性及び安全性の評価に基づく結果は、各患者のCycle13 Day1までのデータのみに基づく解析結果を主要な解析結果とした。 ◇試験期間 最初の患者の組み入れ日は2020年8月31日、最後の患者の組み入れ日は2020年12月8日であった。1回目のデータカットオフ (データカットオフ1) は2021年6月16日、2回目のデータカットオフ (データカットオフ2) は2021年12月8日であった。 - a 頭頸部の気道や大血管を巻き込んだ病変、脊髄症の原因となりうる傍脊柱病変、神経圧迫及び機能喪失の原因となりうる腕神経叢もしくは腰神経叢の病変、変形 (例:眼窩病変) 又は著明な外観上の変形に至る病変、四肢の肥大や機能喪失の原因となる四肢病変、及び有痛性の病変等 (ただしこれらに限定されない)。 - b 生命維持にとって重要な器官の内部又は近傍に病変が存在するため、あるいは侵襲性の高い血管に富
------	--

	む腫瘍であるために、病的状態に陥るリスクを伴わずに手術によって完全に切除することが不可能であるPNと定義した。 c 日常生活活動を行う能力を評価(10～100 の範囲で、スコアが高いほど優れている)。 d PNに対する抗腫瘍効果の分類。 <table><tr><th>分類</th><th colspan="2">定義</th></tr><tr><td>完全奏効 (CR)</td><td colspan="2">標的病変の消失</td></tr><tr><td rowspan="2">部分奏効 (PR)</td><td>未確定</td><td>初回検出</td></tr><tr><td>確定</td><td>初回検出から3か月以降に実施した再評価でも部分奏効が検出されたとき</td></tr><tr><td>安定 (SD)</td><td colspan="2">ベースライン時からの腫瘍容積の変化が部分奏効及び病勢進行の基準に合致しない</td></tr><tr><td>病勢進行 (PD)</td><td colspan="2">・標的PN腫瘍容積がベースライン時又は最良効果判定時から20%以上増加 ・新規PN病変の出現(孤立性皮下神経線維腫の新たな出現は除く) ・既存する非標的PN病変の明白な増悪(ベースライン時と比較して非標的PN腫瘍容積が20%以上の増加)</td></tr></table>			分類	定義		完全奏効 (CR)	標的病変の消失		部分奏効 (PR)	未確定	初回検出	確定	初回検出から3か月以降に実施した再評価でも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)																																				
分類	定義																																																						
完全奏効 (CR)	標的病変の消失																																																						
部分奏効 (PR)	未確定	初回検出																																																					
	確定	初回検出から3か月以降に実施した再評価でも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	<患者背景> <table><tr><td colspan="2"></td><td>12 例</td></tr><tr><td colspan="3">人口統計学的特性</td></tr><tr><td rowspan="2">年齢、歳</td><td>平均値(標準偏差)</td><td>12.62 (3.146)</td></tr><tr><td>中央値(範囲)</td><td>13.25 (7.5-18.2)</td></tr><tr><td rowspan="2">性別、例(%)</td><td>男性</td><td>3 (25.0)</td></tr><tr><td>女性</td><td>9 (75.0)</td></tr><tr><td rowspan="2">身長、cm</td><td>平均値(標準偏差)</td><td>139.81 (13.185)</td></tr><tr><td>中央値(範囲)</td><td>142.40 (117.4-156.8)</td></tr><tr><td rowspan="2">体重、kg</td><td>平均値(標準偏差)</td><td>35.00 (11.774)</td></tr><tr><td>中央値(範囲)</td><td>34.00 (20.7-58.9)</td></tr><tr><td rowspan="2">体表面積、m²</td><td>平均値(標準偏差)</td><td>1.159 (0.2412)</td></tr><tr><td>中央値(範囲)</td><td>1.170 (0.82-1.59)</td></tr><tr><td colspan="3">ベースライン時の疾患特性</td></tr><tr><td rowspan="2">NF1 の診断から本剤投与までの期間、年</td><td>平均値(標準偏差)</td><td>10.37 (4.052)</td></tr><tr><td>中央値(範囲)</td><td>9.28 (4.2-17.9)</td></tr><tr><td rowspan="6">NF1 診断基準^a、例(%)</td><td>6 個以上のカフェ・オ・レ斑</td><td>12 (100.0)</td></tr><tr><td>腋窩/鼠径部の雀卵斑様色素斑</td><td>9 (75.0)</td></tr><tr><td>視神経膠腫</td><td>1 (8.3)</td></tr><tr><td>2 個以上の虹彩小結節</td><td>6 (50.0)</td></tr><tr><td>特徴的な骨病変</td><td>4 (33.3)</td></tr><tr><td>第一度近親者が NF1</td><td>5 (41.7)</td></tr></table>					12 例	人口統計学的特性			年齢、歳	平均値(標準偏差)	12.62 (3.146)	中央値(範囲)	13.25 (7.5-18.2)	性別、例(%)	男性	3 (25.0)	女性	9 (75.0)	身長、cm	平均値(標準偏差)	139.81 (13.185)	中央値(範囲)	142.40 (117.4-156.8)	体重、kg	平均値(標準偏差)	35.00 (11.774)	中央値(範囲)	34.00 (20.7-58.9)	体表面積、m ²	平均値(標準偏差)	1.159 (0.2412)	中央値(範囲)	1.170 (0.82-1.59)	ベースライン時の疾患特性			NF1 の診断から本剤投与までの期間、年	平均値(標準偏差)	10.37 (4.052)	中央値(範囲)	9.28 (4.2-17.9)	NF1 診断基準 ^a 、例(%)	6 個以上のカフェ・オ・レ斑	12 (100.0)	腋窩/鼠径部の雀卵斑様色素斑	9 (75.0)	視神経膠腫	1 (8.3)	2 個以上の虹彩小結節	6 (50.0)	特徴的な骨病変	4 (33.3)	第一度近親者が NF1	5 (41.7)
		12 例																																																					
人口統計学的特性																																																							
年齢、歳	平均値(標準偏差)	12.62 (3.146)																																																					
	中央値(範囲)	13.25 (7.5-18.2)																																																					
性別、例(%)	男性	3 (25.0)																																																					
	女性	9 (75.0)																																																					
身長、cm	平均値(標準偏差)	139.81 (13.185)																																																					
	中央値(範囲)	142.40 (117.4-156.8)																																																					
体重、kg	平均値(標準偏差)	35.00 (11.774)																																																					
	中央値(範囲)	34.00 (20.7-58.9)																																																					
体表面積、m ²	平均値(標準偏差)	1.159 (0.2412)																																																					
	中央値(範囲)	1.170 (0.82-1.59)																																																					
ベースライン時の疾患特性																																																							
NF1 の診断から本剤投与までの期間、年	平均値(標準偏差)	10.37 (4.052)																																																					
	中央値(範囲)	9.28 (4.2-17.9)																																																					
NF1 診断基準 ^a 、例(%)	6 個以上のカフェ・オ・レ斑	12 (100.0)																																																					
	腋窩/鼠径部の雀卵斑様色素斑	9 (75.0)																																																					
	視神経膠腫	1 (8.3)																																																					
	2 個以上の虹彩小結節	6 (50.0)																																																					
	特徴的な骨病変	4 (33.3)																																																					
	第一度近親者が NF1	5 (41.7)																																																					

	標的PNの位置 ^b 、例(%)	首/体幹	4(33.3)	
		体幹/四肢	0	
		頭部と首	1(8.3)	
		頭部	2(16.7)	
		四肢	2(16.7)	
		全身	0	
		体幹	3(25.0)	
		その他	0	
	標的 PN 関連の病的症 状、例(%)	症状あり	12(100.0)	
		視力障害	0	
		顔面運動機能障害	1(8.3)	
		聴力障害	1(8.3)	
		嚥下障害	0	
		構音障害	2(16.7)	
		気道閉塞	2(16.7)	
		呼吸困難	2(16.7)	
		腸管/膀胱機能障害	0	
		運動機能の低下	4(33.3)	
		可動域の減少	2(16.7)	
		感覚障害	2(16.7)	
		PN 関連の外観上の変形	11(91.7)	
		疼痛	7(58.3)	
		その他の症状	0	
		総合的な病 的症状	気道	2(16.7)
			腸管/膀胱	0
			外観上の変 形	11(91.7)
			運動	5(41.7)
	疼痛		7(58.3)	
	視力		0	
その他	0			
PN 関連又はNF1 関連の 手術歴、例(%)	あり	7(58.3)		

安全性解析対象集団

各患者の Cycle7 Day1 までの全ての使用可能データ。
a 患者は複数の診断基準に該当する可能性がある。
b 標的 PN は複数の解剖学的部位を含んでいる可能性がある。

◇曝露期間

Cycle7 Day1:総曝露期間の中央値は 5.8(範囲:5.8-5.8)か月、本剤休薬を考慮した総曝露

安全性解析対象集団

各患者の Cycle7 Day1 までの全ての使用可能データ。

a 患者は複数の診断基準に該当する可能性がある。

b 標的 PN は複数の解剖学的部位を含んでいる可能性がある。

◇曝露期間

Cycle7 Day1:総曝露期間の中央値は 5.8(範囲:5.8-5.8)か月、本剤休薬を考慮した総曝露

期間の中央値は 5.8(範囲:3.3-5.8)か月であった(安全性解析対象集団)。
 Cycle13 Day1:総曝露期間の中央値は 11.5(範囲:11.5-11.5)か月、本剤休薬を考慮した総曝露期間の中央値は 11.5(範囲:9.0-11.5)か月であった(安全性解析対象集団)。

<試験結果>

◇安全性(主要評価項目)

Cycle13 Day1時点で、安全性解析対象集団の12例全例(100.0%)に有害事象が報告された。

表 主な有害事象(発現割合10%以上を記載)

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

MedDRA ver.24.1

安全性解析対象集団

同一患者で同じ有害事象が複数回発現した場合でも 1 例 1 件として集計した。

本剤投与以前に発現し投与期間中に悪化したもの、又は投与期間中に発現した有害事象を集計した。

(Cycle13 Day1)

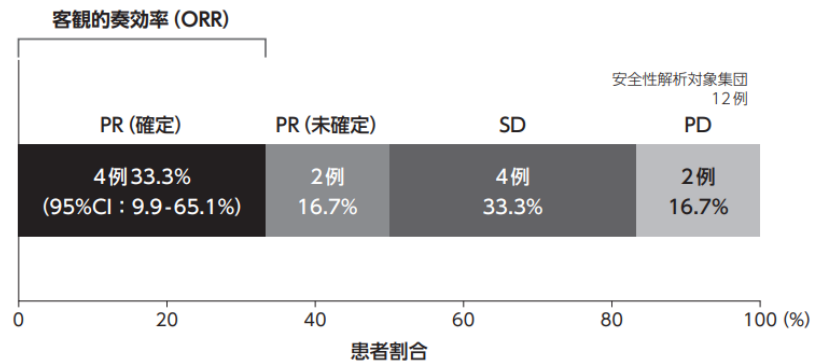
重篤な有害事象として 1 例(8.3%)の爪囲炎が報告され、これは治験薬との関連性ありと判断された。

投与中止に至った有害事象は報告されず、死亡例も認められなかった。

◇ORR(副次評価項目)

Cycle13 Day1時点でORRは33.3%(95%CI:9.9-65.1%、12例中4例)であった。12例の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であった。

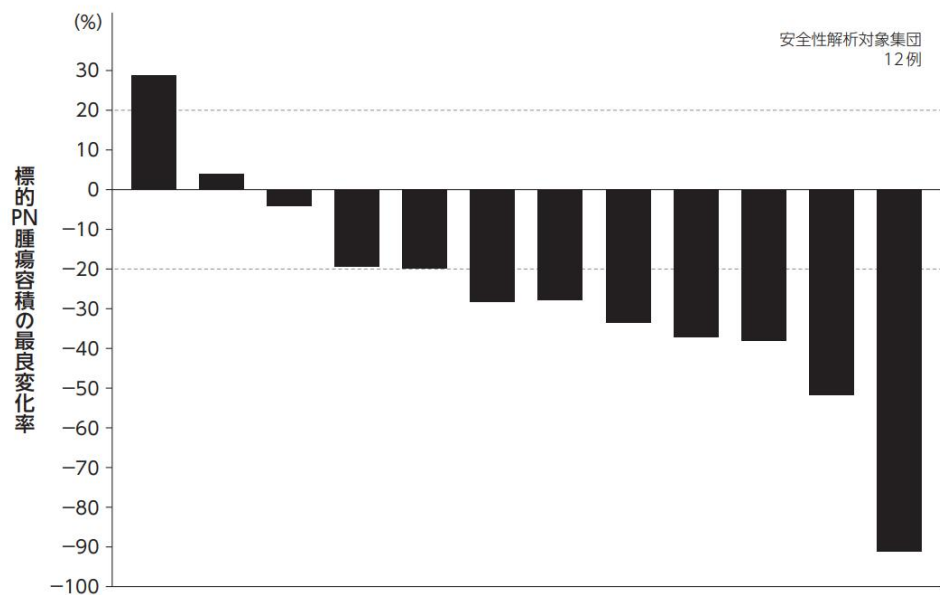


(Cycle13 Day1)

図 最良総合効果(BOR) (独立中央判定の評価)

◇腫瘍容積の変化(副次評価項目)

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



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

最初の病勢進行や死亡、又は評価可能な最後のMRIまでの全ての評価を対象とした(計画外の評価含む)。

(Cycle13 Day1)

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

◇【参考情報】患者報告アウトカムに対する影響(副次評価項目)

▪【参考情報】健康関連QOLへの影響(PedsQLによる評価)

対象患者は全例5歳以上であったため、小児自己報告のPedsQL総スコアを主要アウトカム

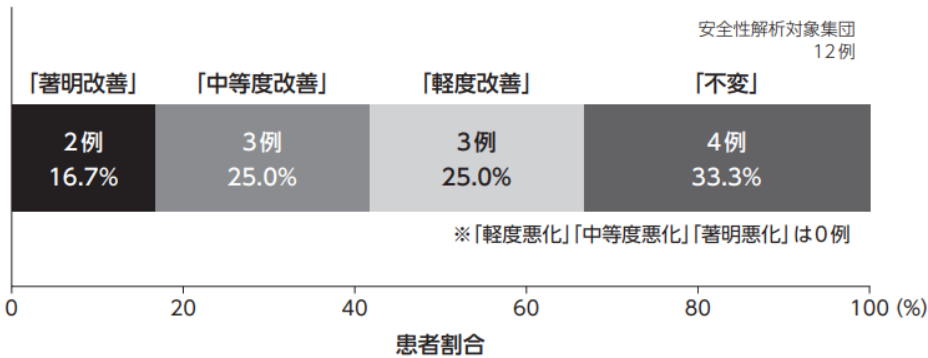
とした。全例から回答が得られ、Cycle13 Day1時点における総スコアのベースライン時からの変化量(平均値±標準偏差)は6.43±6.069であった。

(Cycle13 Day1)

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

▪【参考情報】全般的評価への影響(GICによる評価)

Cycle13 Day1時点における腫瘍関連の病的状態に対する治験担当医師の評価は、12例中2例(16.7%)でベースライン時より「著明改善」、3例(25.0%)で「中等度改善」、3例(25.0%)で「軽度改善」、4例(33.3%)で「不変」であった。「軽度悪化」、「中等度悪化」、「著明悪化」と判断された患者は認められなかった。



(Cycle13 Day1)

図 GIC 治験担当医師の評価:腫瘍関連の病的状態

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

(5) 患者・病態別試験

1) 腎機能障害（外国人データ）¹⁸⁾

腎機能が正常な成人被験者11例及び末期腎不全の成人被験者12例に本剤50mgを単回経口投与したとき、腎機能が正常な被験者に比べて末期腎不全の被験者では、AUCは71.89%、 C_{max} は83.92%、非結合形のAUCは97.13%、非結合形の C_{max} は113.23%であった¹⁹⁾。薬物動態パラメータは表のとおりであった。

表 セルメチニブ及びN-脱メチル体の薬物動態パラメータ(腎機能別)

対象	薬物動態パラメータ	腎機能	例数	末期腎不全/正常の比較	
				幾何最小二乗 平均値	比率(90%CI)
セルメチニブ	AUC (ng・h/mL)	末期腎不全	12	1,881	71.89 (58.20-88.79)%
		正常	11	2,617	
	AUC _u (ng・h/mL)	末期腎不全	12	10.25	97.13 (83.36-113.17)%
		正常	11	10.55	
	C_{max} (ng/mL)	末期腎不全	12	724.6	83.92 (62.12-113.37)%
		正常	11	863.4	
	$C_{max,u}$ (ng/mL)	末期腎不全	12	3.945	113.23 (86.66-147.95)%
		正常	11	3.484	
N-脱メチル体	AUC (ng・h/mL)	末期腎不全	11	171.0	91.95 (67.73-124.83)%
		正常	11	185.9	
	C_{max} (ng/mL)	末期腎不全	12	45.15	84.48 (61.60-115.86)%
		正常	11	53.45	

AUC及び C_{max} の対数を変量効果、腎機能障害を固定効果とした、線形固定効果解析による結果。

正常:クレアチニンクリアランス80mL/min以上。

末期腎不全:透析を要する。

2) 肝機能障害（外国人データ）²⁰⁾

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、中等度の肝機能障害を有する成人被験者(Child-Pugh 分類 B、8例)に50mg又は25mg、並びに重度の肝機能障害を有する成人被験者(Child-Pugh 分類 C、8例)に20mgを単回経口投与したとき、肝機能が正常な被験者に比べて軽度の肝機能障害を有する被験者では用量補正AUC及び用量補正非結合形AUCはそれぞれ86%及び69%、中等度の肝機能障害を有する被験者ではそれぞれ159%及び141%、重度の肝機能障害を有する被験者ではそれぞれ157%及び317%であった¹⁹⁾。薬物動態パラメータは表のとおりであった。

表 セルメチニブ及びN-脱メチル体の薬物動態パラメータ(肝機能別)

対象	薬物動態 パラメータ	肝機能 障害	例数	肝機能障害/正常の比較	
				幾何最小二乗 平均値	比率(90%CI)
セルメ チニブ	AUC _D (ng・h/mL/mg)	軽度	8	45.93	85.64 (64.42-113.84) %
		中等度	8	85.11	158.68 (119.36-210.94) %
		重度	8	84.29	157.15 (118.21-208.90) %
		正常	8	53.64	-
	AUC _{u,D} (ng・h/mL/mg)	軽度	8	0.1271	69.18 (48.77-98.15) %
		中等度	8	0.2585	140.69 (99.17-199.59) %
		重度	8	0.5828	317.19 (223.59-449.98) %
		正常	8	0.1837	-
	C _{max,D} (ng/mL/mg)	軽度	8	14.82	78.47 (55.24-111.45) %
		中等度	8	23.57	124.84 (87.89-177.32) %
		重度	8	18.53	98.13 (69.08-139.38) %
		正常	8	18.88	-
	C _{max,u,D} (ng/mL/mg)	軽度	8	0.04094	63.25 (41.13-97.26) %
		中等度	8	0.07165	110.68 (71.98-170.19) %
		重度	8	0.1280	197.66 (128.54-303.95) %
		正常	8	0.06473	-
N-脱メ チル体	AUC _{(0-t),D} (ng・h/mL/mg)	軽度	8	2.445	50.51 (28.28-90.19) %
		中等度	8	1.826	37.72 (21.12-67.37) %
		正常	8	4.841	-
	C _{max,D} (ng/mL/mg)	軽度	8	0.8041	44.44 (25.70-76.85) %
		中等度	8	0.5485	30.31 (17.53-52.42) %
		正常	8	1.809	-

パラメータの対数を変量効果、肝機能障害を固定効果とした、分散分析による結果。
データ不足のため、重度肝機能障害を有する被験者の N-脱メチル体は解析に含まれなかった。

軽度肝機能障害:Child-Pugh 分類 A

中等度肝機能障害:Child-Pugh 分類 B

重度肝機能障害:Child-Pugh 分類 C

(6) 治療的使用

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

該当資料なし

- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

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。
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。

① 通常の医薬品安全性監視活動

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

② 追加の医薬品安全性監視活動

特定使用成績調査計画の骨子

目的	神経線維腫症 1 型における叢状神経線維腫の患者を対象に、製造販売後の使用実態下における本剤の長期投与時の安全性及び有効性に関する情報を収集、評価する。
安全性検討事項	心機能障害、肝機能障害、消化管障害、貧血及び血球減少、眼障害、横紋筋融解症・ミオパチー、間質性肺疾患、重篤な皮膚障害、骨成長の異常
実施期間	登録期間:発売日～4 年を予定 登録症例数が 300 例もしくは登録期間が 4 年のいずれかに到達した時点で、調査対象として必要症例数確保の見込みを十分検討した上で、PMDA との相談結果を踏まえ、医療機関への調査票の新規記入依頼は終了する。ただし、全例調査に係る承認条件に関する医薬品部会への報告までの間は、患者の登録を継続し、必要に応じ調査票を回収して適切な情報が入手できる体制を維持する。 調査期間:発売日～8 年を予定
観察期間	3 年間
調査予定症例数	300 例
実施方式	全例調査方式

手術不能かつ症候性の叢状神経線維腫を有する神経線維腫症 1 型の 日本人小児患者を対象とした製造販売後臨床試験(D1346C00013 試験)の骨子

目的	手術不能かつ症候性の叢状神経線維腫を有する神経線維腫症 1 型の日本人小児患者に対する本剤の有効性及び安全性を検討する。
安全性検討事項	心機能障害、肝機能障害、消化管障害、貧血及び血球減少、眼障害、横紋筋融解症・ミオパチー、間質性肺疾患、重篤な皮膚障害、骨成長の異常
実施期間	「神経線維腫症 1 型における叢状神経線維腫」の承認取得日～2023 年第 2 四半期予定
調査予定症例数	「神経線維腫症 1 型における叢状神経線維腫」の承認取得日の時点で試験継続中の被験者数(最大 12 例)

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

MEK1/2

2. 薬理作用

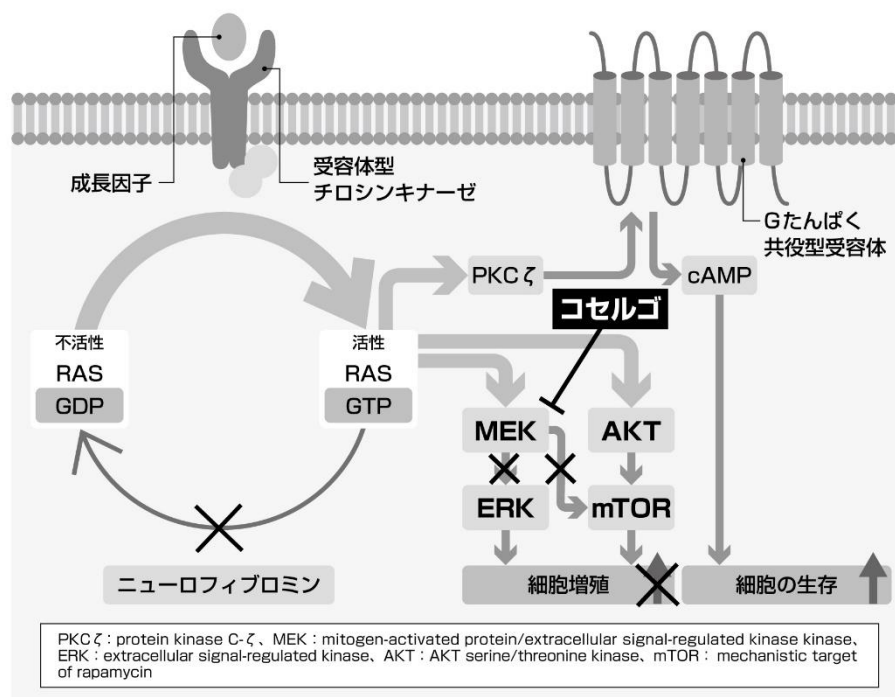
(1) 作用部位・作用機序^{6)～8), 21)}

NF1 は、腫瘍抑制たんぱく質であるニューロフィブロミンをコードする *NF1* 腫瘍抑制遺伝子の病的バリエント (17q11.2) が原因で生じる、希少な常染色体顕性遺伝疾患である。

神経線維腫は、皮膚の神経線維腫又は PN に大別される。PN は大型神経及び神経叢に沿って発生・増殖し⁶⁾、出生時からみられるのが一般的で、症状は青年後期から成人初期にかけて次々とあらわれることがある (海外データ)⁷⁾。

神経線維腫は、RAS とその下流に続く RAF/MEK/ERK 経路が活性化することにより、神経系の細胞が増殖し続けて発症する。NF1 患者では RAS を不活性型に変換する機能を有しているニューロフィブロミンが正常に機能しないため、RAF/MEK/ERK 経路の活性化が持続する。

MEK1/2 を阻害することにより、MEK の基質である ERK のリン酸化を阻害し、RAS により調節される RAF/MEK/ERK 経路のシグナル伝達を抑制することで、本剤は NF1 における神経線維腫を縮小させる⁸⁾。



21) Gutmann DH. Et al.: Nat Rev Dis Primers 3: 17004, 2017 より改変
Translated by permission from Springer Nature: Nat Rev Dis Primers (Neurofibromatosis type 1, Gutmann DH et al.),
COPYRIGHT(2017)

図 RAS の活性化と細胞増殖及び本剤の作用点 (模式図)

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) セルメチニブの薬理試験 (抜粋) ²²⁾

試験タイプ	テストシステム	方法	試験番号
生化学的酵素アッセイにおけるキナーゼ選択性	複数のキナーゼを用いてIC ₅₀ (50% 阻害濃度) 値又は10μmol/Lでのシングルデータポイントを測定	<i>in vitro</i>	Report 1 (P.58～60)
ERKリン酸化測定による培養腫瘍細胞におけるセルメチニブのMEK1/2選択的阻害効果	ウェスタンブロット法を用いた培養細胞における経路選択性の測定 (複数の腫瘍細胞株を用いERKリン酸化をPACE*アッセイで測定)	<i>in vitro</i>	Report 2 (P.58～60)
セルメチニブによるMEK1/2酵素阻害	組換えMEK1/2酵素に対するFRETに基づくZ'-Lyte [®] 酵素アッセイ	<i>in vitro</i>	Report 3 (P.58～60)
セルメチニブによるMEK1/2酵素阻害	組み換えMEK1/2酵素に対する放射測定酵素アッセイ	<i>in vitro</i>	Report 4 (P.58～60)
神経線維腫 <i>Nf1^{flax/flax};DhhCre</i> マウスモデルにおけるセルメチニブの薬効評価	NF1関連神経線維腫の遺伝子組換えモデルを用い、ERKリン酸化をウェスタンブロット法により測定	マウス	Report 5 (P.60～62)
神経線維腫 <i>Nf1^{flax/flax};Postn-Cre</i> マウスモデルにおけるセルメチニブの薬効評価	NF1関連神経線維腫の遺伝子組換えモデルを用い、ERKリン酸化をウェスタンブロット法及び免疫組織化学染色法により測定	マウス	Report 6 (P.62～64)
セルメチニブのMEK1 (ヒトMAPK2K1) 酵素阻害、アデノシン三リン酸 (以下、ATP) 競合評価	ヒト遺伝子組換えMEK1酵素及び[γ- ³³ P]ATPに基づく放射測定アッセイ	<i>in vitro</i>	Report 7 (P.59)

*Probe Assay-Chemiluminescence Enhanced

2) MEK1/2 の選択的阻害 (*in vitro*) ²³⁾

MEK1/2及び他の複数のキナーゼに対するセルメチニブの活性及び特異性について検討した (Report 1、3、4、P.58参照)。

セルメチニブは、単離された変異MEKがERK2をリン酸化する活性を阻害し、IC₅₀値は15.3nmol/Lであった。この生化学的MEK1酵素アッセイにおいて、セルメチニブの2種類の代謝物であるN-脱メチル体及びアミド体のIC₅₀値は、それぞれ6.7nmol/L及び272nmol/Lであった (表)。このアッセイに用いた変異MEK1たんぱく質は、野生型MEK1と異なり、制御ループにおける218位と222位のセリンがそれぞれグルタミン酸及びアスパラギン酸に置換されているが、この酵素アッセイで観察されたセルメチニブの活性は、培養細胞中で観察されたMEKシグナル阻害活性と非常に類似していた (Report 2、P.58参照)。

表 セルメチニブとそのN-脱メチル体及びアミド体がMEK1(ヒトMAP2K1)酵素活性に及ぼす阻害作用

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

n=6

種々のセルメチニブ濃度(0~40nmol/L)を添加し、リン酸化速度(CPM/min)に対するATP濃度(0.12~15μmol/L)の影響を検討するATP競合試験(Report 7、P.58参照、n=6)を実施した。最大反応速度(V_{max})はセルメチニブ濃度が高くなるほど減少し、セルメチニブはATPと競合しないことが示された。

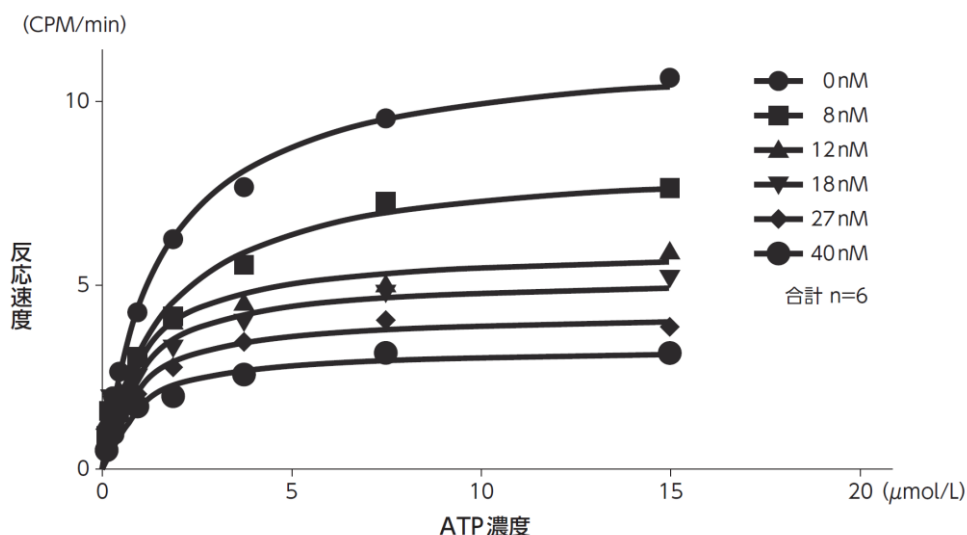


図 セルメチニブ濃度別でのATP濃度とリン酸化速度との関係

セルメチニブ存在下で活性化した野生型MEK1/2による不活性型ERK2のリン酸化を2種の測定方法で測定し、MEK1/2に対するセルメチニブのIC₅₀値を求めた(表)(Report 3、4、P.58参照)。

表 セルメチニブによるMEK1/2の酵素活性阻害作用

	MEKアイソフォーム	IC ₅₀ 値(μmol/L)
測定方法1 ^a	MEK1	0.222
	MEK2	0.389
測定方法2 ^b	MEK1	0.417
	MEK2	0.402

a Z'-LYTE[®]酵素アッセイ、n=2、Report3参照。

b 放射測定酵素アッセイ、n=4、Report4参照。

セルメチニブはATP結合部位ではなく、隣接するアロステリック部位に結合しMEKを阻害する²⁴⁾。セルメチニブは、MEK以外のキナーゼ (p38 α 、MKK6、EGFR等) に対して阻害作用を示さなかった²³⁾ (Report 1、3、4、7、P.58参照)。

3) 培養細胞における MEK1/2 活性の選択的阻害 (*in vitro*) ²⁵⁾

MEK1/2の直接的基質であるERK1/2のリン酸化を測定することによりセルメチニブのMEK1/2阻害作用を検討した。種々の腫瘍細胞株をプレート上に固定し、セルメチニブで2時間処理した後、膜透過処理を行い、抗リン酸化ERK1/2抗体、ペルオキシダーゼ標識二次抗体及び化学発光基質を用いてERK1/2のリン酸化を検出し、ERK1/2リン酸化に対するセルメチニブのIC₅₀値を算出した (Report 2、P.58参照)。

SKOV3以外の腫瘍細胞株においてセルメチニブのIC₅₀値は10nmol/L未満であった (表)。Calu-6及びMDA-MB-231は、それぞれコドンQ61K及びG13DのKRAS変異を有し、Colo205はコドンV600EにBRAF変異を有する。したがって、さまざまな遺伝子型の腫瘍細胞で、ERK1/2を阻害する経路は類似していると推測される。培養細胞において、セルメチニブはMEK/ERK経路に選択的に阻害し、mTOR (ERK5や哺乳類ラパマイシン標的たんぱく質)、jnk (c-Jun N末端キナーゼ) 又はp38キナーゼ (p38マイトジェン活性化プロテインキナーゼ) を介する細胞内のその他のシグナル伝達に対しては、10 μ mol/L以上の濃度でも阻害作用を示さなかった²⁴⁾。

表 腫瘍細胞株におけるERK1/2のリン酸化に対するセルメチニブの阻害活性

細胞株	腫瘍型	IC ₅₀ 値 (μ mol/L) ^a	細胞株	腫瘍型	IC ₅₀ 値 (μ mol/L) ^a
Calu-6	肺癌	0.0036	Colo 205	大腸癌	0.0054
SKBR3	乳癌	0.0038	MDA-MB-468	乳癌	0.0099
MDA-MB-231	乳癌	0.0074	Saos-2 ^b	骨肉腫	0.0053
Calu-3	肺癌	0.0018	DU-145	前立腺癌	0.0055
SKOV3	卵巣がん	0.0408	BxPC3	膵臓癌	0.00653

a 独立した測定を2～3回行った平均値。

b 1回のみ測定。

4) 遺伝子組換えマウス神経線維腫モデルを用いたセルメチニブの薬効評価 (マウス) ²⁶⁾

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

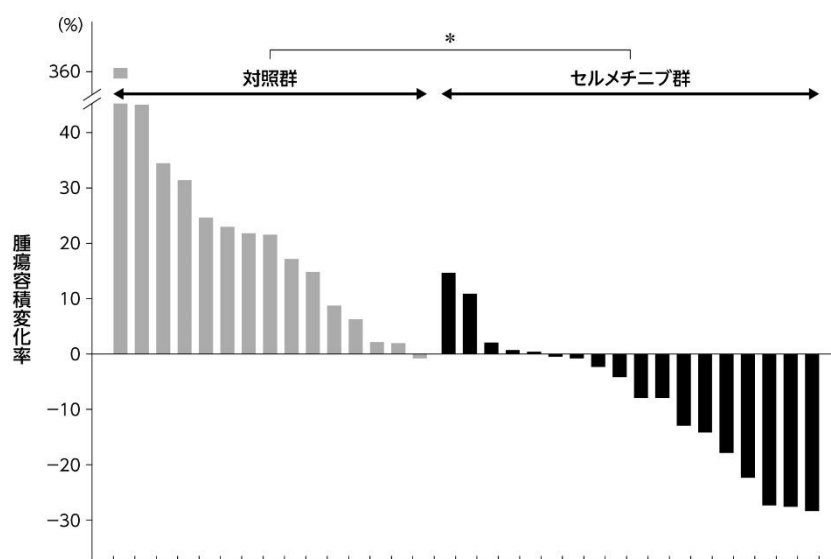
Nf1^{flx/flx} (以下、*Nf1*^{fl/fl});*DhhCre*マウスモデル²⁷⁾は、*Desert Hedgehog* (*Dhh*) 遺伝子の制御配列下でDNA組換え酵素Creを発現させて、胎生12.5日のシュワン前駆細胞で特異的に*Nf1*^{fl/fl}対立遺伝子の組換えを可能にした*DhhCre*マウスを利用したものである。このモデルでは、いずれのマウスも、ヒト神経線維腫と組織学的同一性を示す多発性神経線維腫を発症する。

① 神経線維腫の増殖抑制

Nf1^{fl/fl};*DhhCre*マウスにセルメチニブ10mg/kgを5日間経口投与した後、2日間休薬する投与サイクルを8週間実施した。ベースライン時 (初回投与2か月前) 又は投与前と比較して投与終了後に腫瘍容積が減少した個体数を算出し、ランダム係数モデル解析により、溶媒投与対照群とセルメチニブ投与群の縮小個体数を比較した。

腫瘍がベースライン時 (初回投与2か月前) の容積にまで増殖を抑制したマウスの割合は対照群と比較して有

意差がなかった(2/15vs1/87、 $p=0.0559$ 、Fisherの直接確率検定)が、投与前の容積へ腫瘍の増殖を抑制した割合は有意に高かった(13/15vs14/88、 $p<0.0001$ 、Fisherの直接確率検定)(図、表)。



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

図 神経線維腫の腫瘍容積変化率

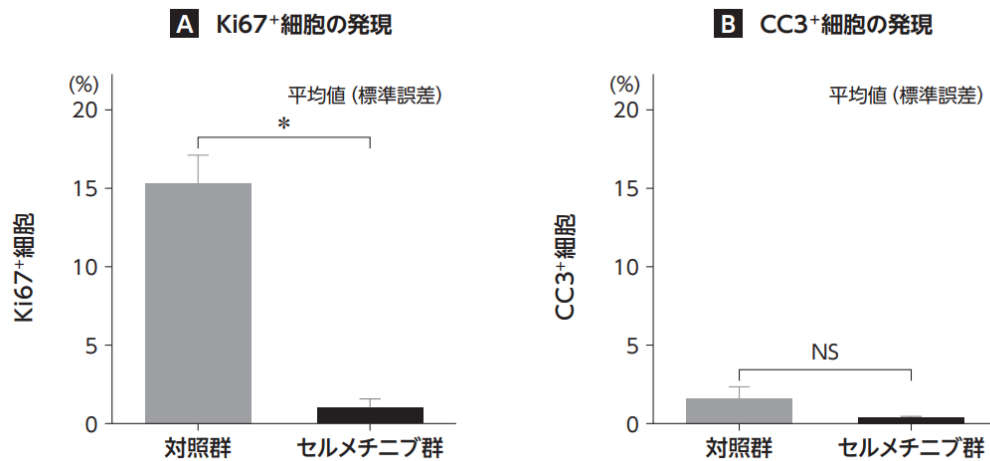
表 ベースライン時及び投与前と比較した腫瘍容積変化

治療	ベースライン時(初回投与2か月前、5か月目)からの腫瘍縮小		投与前(7か月目)からの腫瘍縮小	
	腫瘍が縮小したマウスの数/評価した全マウスの数	p値 (対照群との比較)	腫瘍が縮小したマウスの数/評価した全マウスの数	p値 (対照群との比較)
セルメチニブ群	2/15	0.0559	13/15	<0.0001
対照群	1/87 ^a		14/88	

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

② 薬力学試験

*Nf1^{fl/fl};DhhCre*マウスにセルメチニブ10mg/kgを1日2回、1週間に5日間経口投与し2日間休薬する投与サイクルを8週間実施した。最終投与終了後、薬力学試験を実施した。神経線維腫について、増殖マーカーKi67の発現及びアポトーシスマーカーであるcleaved caspase-3(CC3)の発現を免疫組織化学染色法にて分析した。神経線維腫におけるKi67の発現はセルメチニブの投与後、有意に減少したが($p=0.001003$ 、Student's t検定、図-A)、CC3データからは、アポトーシスに有意差がないことが示された(図-B)。



*:p=0.001003, Student's *t*検定

図 神経線維腫組織におけるKi67及びCC3の変化(免疫組織化学染色法)

神経線維腫におけるMEK阻害について検討するため、第2の薬力学試験を実施した。この試験では、*Nf1^{fl/fl};DhhCre*マウスにセルメチニブ10mg/kgを単回投与した。p-ERK/総ERK比は、投与後0.5時間で0.8~0.9、投与後2時間で0.6~0.7、投与後6時間で0.6~1.3であった(図)。

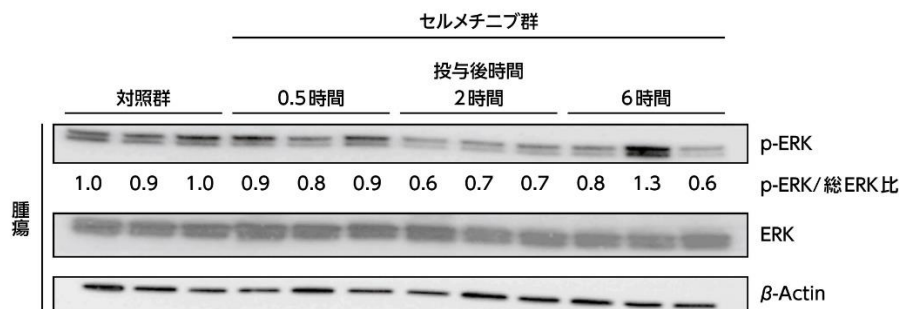


図 神経線維腫組織内におけるERKリン酸化阻害作用(ウェスタンブロット法)

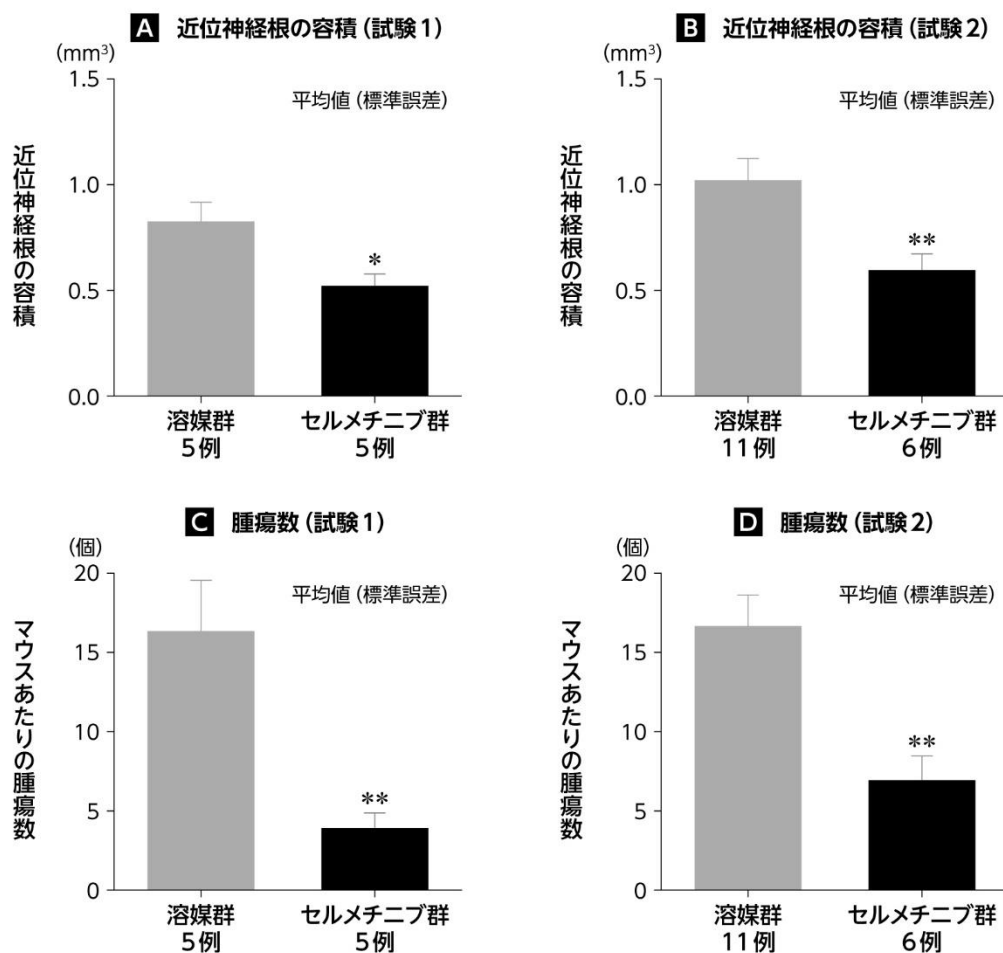
◇神経線維腫 *Nf1^{lox/lox};Postn-Cre* マウスモデル (Report 6, P.58 参照)

Nf1^{lox/lox} (以下、*Nf1^{fl/fl}*);*Postn-Cre*マウスモデル²⁸⁾は、シュワン細胞におけるヘテロ接合性の消失を遺伝学的に再現するように遺伝子操作されたマウスNF1モデルである。*NF1*遺伝子のエクソン31のフランキング領域にloxP配列(*Nf1^{fl/fl}*)を保有するマウスと*Postn-Cre*マウスとを交配させて、*Nf1^{fl/fl};Postn-Cre*マウス及びそれらのCre発現陰性同腹仔(対照マウス)を作製した。これらの*Nf1^{fl/fl};Postn-Cre*マウスは、4か月齢までにヒト腫瘍の表現型を浸透度100%で精緻に再現した。以前の試験において、*Postn-Cre*は胎生10日よりシュワン前駆細胞において頑健なレポーター遺伝子の発現を誘導することが示されている²⁸⁾。

③ 神経線維腫の増殖抑制

4か月齢の*Nf1^{fl/fl};Postn-Cre*マウスにセルメチニブ10mg/kg又は溶媒(0.5% HPMC[ヒドロキシプロピルメチルセルロース]/0.1% Tween80)を1日2回経口投与し、近位神経根容積及び腫瘍数を2つの試験で評価した。

12週間の投与終了後、溶媒投与対照群と比較してセルメチニブ投与群では、近位神経根の容積が約37% (試験1: $p < 0.05$, 対応のない両側Student's t 検定)、及び約41% (試験2: $p < 0.01$, 対応のない両側Student's t 検定)と、それぞれ有意に縮小した。さらに、有意な腫瘍数の減少 (試験1: 75%の減少、試験2: 58%の減少) も認められた ($p < 0.01$, 対応のない両側Student's t 検定)。

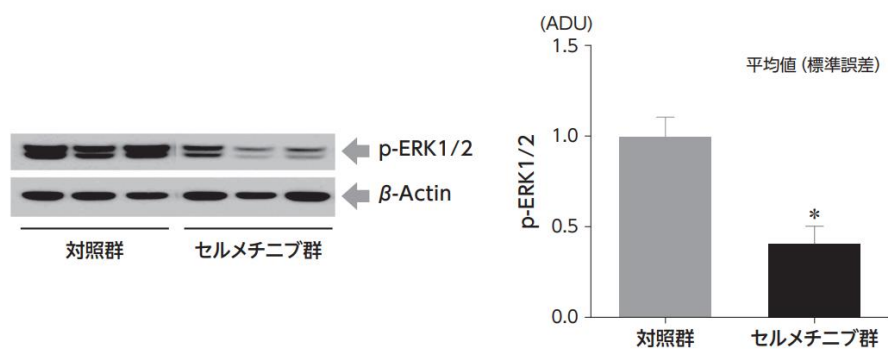


*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, それぞれ対応のない両側 Student's t 検定

図 近位神経根の容積及び腫瘍数の変化

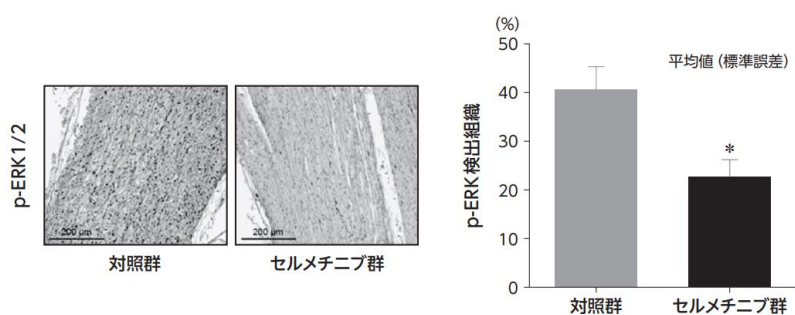
④ 薬力学試験

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



*: $p=0.0142$, 対応のない両側Student's t 検定

図1 神経線維腫組織におけるERKリン酸化阻害作用(ウェスタンブロット法)



*: $p=0.003$, 対応のない両側Student's t 検定

図2 神経線維腫組織におけるERKリン酸化の阻害作用(免疫組織化学染色法)

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度²⁹⁾

◆外国人 NF1 患者 (外国人データ)

3 歳以上 18 歳以下の PN を有する外国人 NF1 患者 4 例に本剤 25mg/m² (BSA) を空腹時に単回経口投与したときのセルメチニブ及び活性代謝物である N-脱メチル体の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは表のとおりであった。

表 セルメチニブ及び N-脱メチル体の薬物動態パラメータ

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

◆日本人 NF1 患者

3 歳以上 18 歳以下の PN を有する日本人 NF1 患者 12 例に本剤 25mg/m²(BSA)を 1 日 2 回空腹時に反復経口投与したときの、投与 1 日目及び 29 日目のセルメチニブ及び活性代謝物である N-脱メチル体の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは図表のとおりであった。

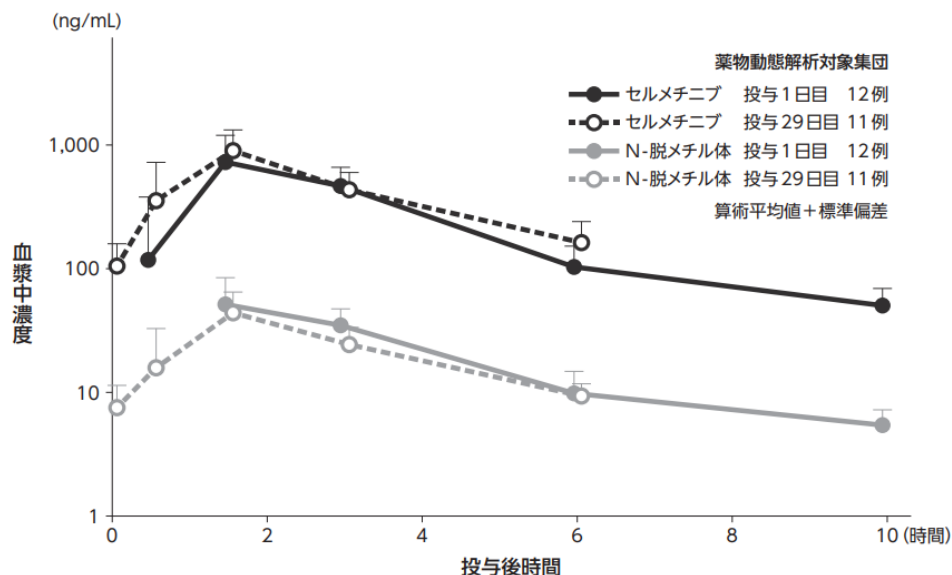


図 セルメチニブ及び N-脱メチル体の血漿中濃度推移

表 セルメチニブ及び N-脱メチル体の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ		セルメチニブ		N-脱メチル体	
		投与1日目 (12例)	投与29日目 (11例)	投与1日目 (12例)	投与29日目 (11例)
AUC _{0-6h} (ng・h/mL)	幾何平均値	1,926	2,396	140.8	123.6
	変動係数 (%)	41.64	40.32	38.86	37.34
AUC _{0-12h} (ng・h/mL)	幾何平均値	2,523 ^a	NA	188.7 ^b	NA
	変動係数 (%)	24.23	NA	24.32 ^b	NA
C _{max} (ng/mL)	幾何平均値	783.1	869.4	55.47	40.90
	変動係数 (%)	52.70	53.53	49.13	53.10
t _{max} (h)	中央値	1.49	1.47	1.52	1.47
	範囲	0.05-3.05	0.42-2.87	1.37-3.05	0.42-2.87

a 8例

b 7例

NA: Not applicable

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響^{30), 31)}

・高脂肪食（外国人データ）

健康成人34例に本剤75mgを高脂肪食摂取後に単回経口投与したとき、AUC及びC_{max}は絶食下投与の84%及び50%であった。t_{max}の中央値は絶食下投与では1時間、高脂肪食摂取後では2.50時間であった³¹⁾。血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは図表のとおりであった。

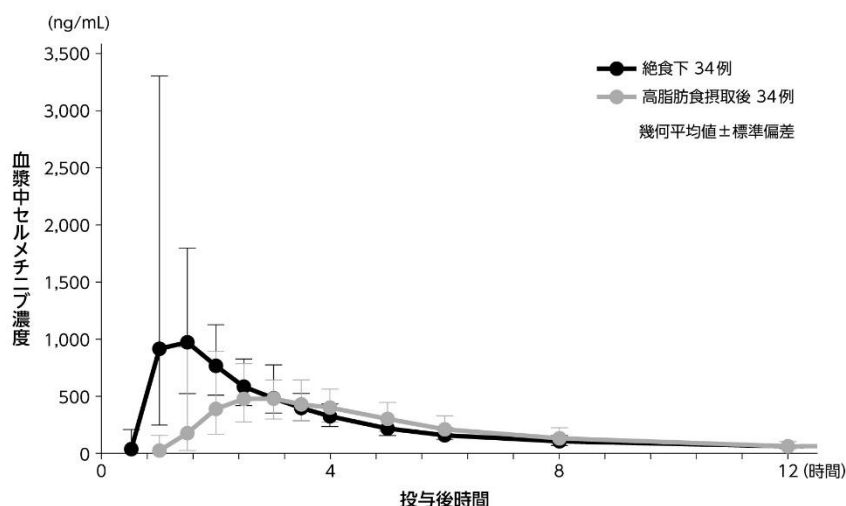


図 セルメチニブの血漿中濃度推移

表 セルメチニブの薬物動態パラメータ

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

・低脂肪食（外国人データ）³⁰⁾

健康成人24例にセルメチニブ50mgを低脂肪食摂取後に単回経口投与したとき、AUC及びC_{max}は絶食下投与の62.3%及び40.1%であった。t_{max}の中央値は絶食下投与では1.15時間、低脂肪食摂取後では2.03時間であった。血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは図表のとおりであった。

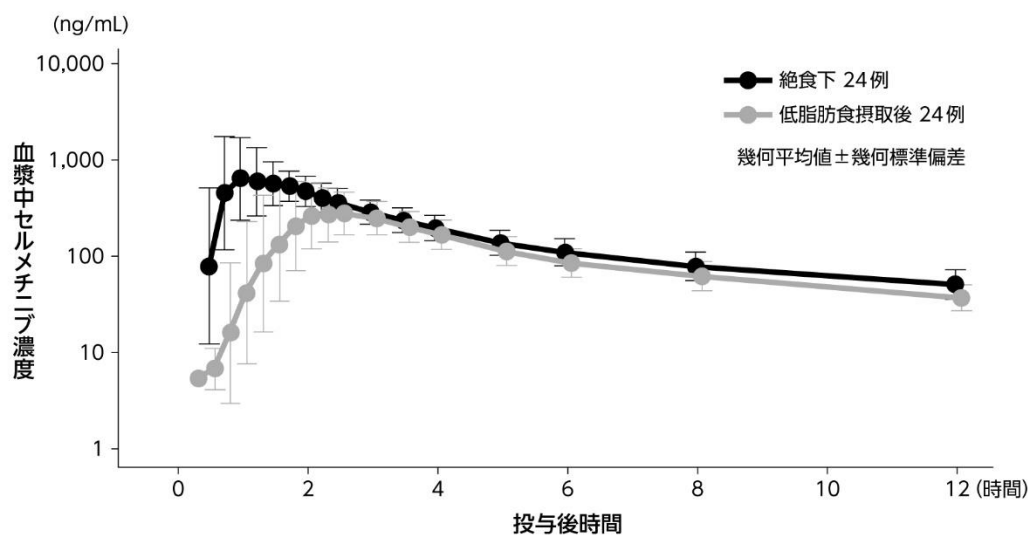


図 セルメチニブの血漿中濃度推移

表 セルメチニブの薬物動態パラメータ

薬物動態 パラメータ	投与タイミング	例数	幾何最小二乗平均値 (95%CI)	Pairwise comparison Pair	
				Pair	比率 (90%CI)
AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	絶食下	24	3,004.45 (2,625.85-3,437.63)	低脂肪食 摂取後/絶食下	62.3 (55.4- 70.1) %
	低脂肪食 摂取後	24	1,871.46 (1,635.63-2,141.29)		
C _{max} (ng/mL)	絶食下	24	1,008.67 (834.75-1,218.84)	低脂肪食 摂取後/絶食下	40.1 (33.4- 48.1) %
	低脂肪食 摂取後	24	404.22 (334.52-488.45)		
t _{max} (h)	絶食下	24	1.15 (1.00-1.32) ^a	低脂肪食 摂取後/絶食下	176.6 (150.1- 207.9) %
	低脂肪食 摂取後	24	2.03 (1.76-2.33) ^a		

a 中央値(範囲)

2. 薬物速度論的パラメータ³²⁾

(1) 解析方法

小児患者試験 (SPRINT 試験)、成人患者試験及び健康成人被験者対象の 10 試験を含めた母集団薬物動態解析を行った。

(2) 吸収速度定数

$K_a(h) = 3.4$

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

$CL(L/h) = 11.2$

(5) 分布容積

セルメチニブは組織中にも中程度に分布すると考えられた。絶対バイオアベイラビリティを検討した D1532C00080 試験では、健康被験者にセルメチニブ 75mg を経口投与し、その投与後 1.25 時間に [¹⁴C]-セルメチニブのマイクロドーズ (80µg) を 15 分かけて静脈内投与した。経口投与後の t_{max} (約 1.5 時間) に一致するように静脈内投与時間 (15 分) を設定した。

結果、セルメチニブを静脈内投与時の絶対バイオアベイラビリティ (62%) に基づく定常状態の分布容積 (V_{ss}) の幾何平均値は 59.8L、範囲は 41.7~87.5L であった。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析³³⁾

(1) 解析方法

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

N-脱メチル体の体内動態: セルメチニブから N-脱メチル体への不可逆的な代謝を仮定した 1 次消失 1-コンパートメントモデル

(2) パラメータ変動要因

最終的に解析データセットには、患者 461 例から採取されたセルメチニブ、[¹⁴C]-セルメチニブ及び N-脱メチル体の血漿中濃度それぞれ 6,407 点、217 点及び 5,325 点が含まれた。

BSA は CL 、 V_2 、 F_m 及び V_3 に対する有意な共変量であった。年齢及び人種の薬物動態パラメータへの影

響は認められたが、臨床的意義はないと考えられた。BSAだけはCLに大きな影響(>20%)を示した。剤型、性別、CrCL、ビリルビン、アルブミン、AST、ALT 及び疾患(患者/健康被験者)を含めて、セルメチニブの体内動態に影響を及ぼす共変量は他には認められなかった。

4. 吸収

(1) バイオアベイラビリティ (外国人データ) ³⁴⁾

健康成人 12 例にセルメチニブ 75mg を単回経口投与したときの絶対バイオアベイラビリティは 62%であった。

(2) 溶出性 (*in vitro*) ³⁵⁾

セルメチニブ硫酸塩の過飽和溶液では、3 以上の pH で速やかな沈殿生成が認められた。しかしながら、セルメチニブカプセルからの溶出は pH 非依存的であり、生理学的 pH における溶出速度及び溶出率は同程度であった。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性 ³⁶⁾

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

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

表 授乳 15 日の母動物 F0 における血漿中濃度

投与量 mg/kg (1 日 2 回)	0 ^a	5 ^a	25 ^a	40 ^a	75 ^{a,b}	0 ^b	12.5 ^b
セルメチニブ (µg/mL)							
授乳 15 日 の投与後 0	定量限界 以下	0.03	0.22	1.36	0.49	定量限界 以下	0.08

時間							
授乳 15 日 の投与後 2 時間	定量限界 以下	3.45	17.12	NA ^c	NA ^c	定量限界 以下	6.82
N-脱メチル体(μg/mL)							
授乳 15 日 の投与後 0 時間	定量限界 以下	0.02	0.06	0.21	0.08	定量限界 以下	0.44
授乳 15 日 の投与後 2 時間	定量限界 以下	0.96	3.30	NA ^c	NA ^c	定量限界 以下	1.62

表 授乳 15 日の F1 における血漿中濃度

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

N-脱メチル体(μg/mL)							
授乳 15 日 の投与後 0 時間	NA ^c	0.24	0.89	-	-	NA ^c	0.30
授乳 15 日 の投与後 2 時間	NA ^c	13.1	17.1	-	-	NA ^c	7.96

表 授乳 14 日の F0 における乳汁中濃度

投与量 mg/kg (1 日 2 回)	0 ^a	5 ^a	25 ^a	40 ^a	75 ^{a,b}	0 ^b	12.5 ^b
セルメチニブ(μg/mL)							
授乳 15 日 の投与後 2 時間	定量限界 以下	2.33	11.76	-	-	定量限界 以下	7.23
N-脱メチル体(μg/mL)							
授乳 15 日 の投与後 2 時間	定量限界 以下	2.01	7.50	-	-	定量限界 以下	3.82
血漿/乳汁 割合							
セルメチニ ブ	NA ^c	1.46	1.05	-	-	NA ^c	0.74
N-脱メチ ル体	NA ^c	0.36	0.43	-	-	NA ^c	0.96

a 妊娠 6 日～授乳 15 日

b 妊娠 16 日～授乳 15 日

c Not applicable

40,75mg 投与群では子が産まれず計測できなかった。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性³⁷⁾

胆汁中排泄

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

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

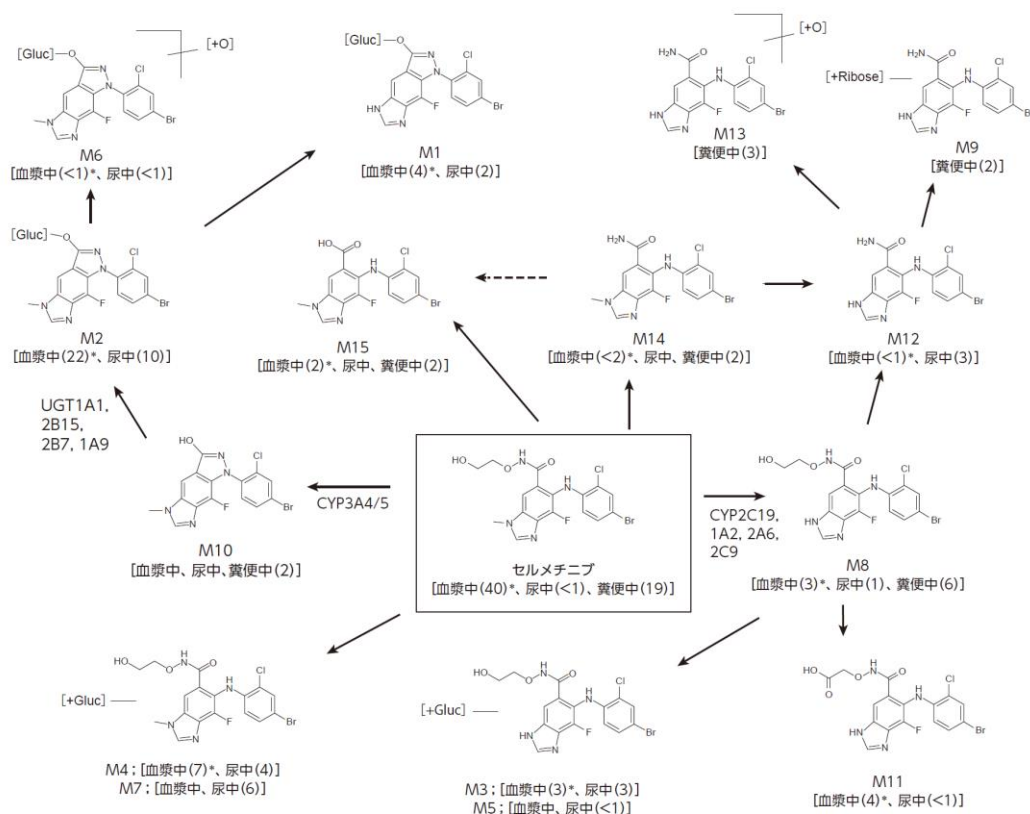
(6) 血漿たんぱく結合率 (*in vitro*)³⁸⁾

セルメチニブのヒト血漿たんぱく結合率は98.4%であった。セルメチニブは主にヒト血清アルブミンに対して結合し(96.1%)、 α 1-酸性糖たんぱくへの結合率は27.2%であった。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路 (外国人データ)³⁹⁾

セルメチニブは主にCYP3Aにより代謝され、CYP2C19も関与する(代謝における推定寄与率:25%及び15%)⁴⁰⁾。また、セルメチニブのグルクロン酸抱合にはUGT1A1及びUGT1A3が寄与することが示唆された。健康成人6例に¹⁴C-セルメチニブ75mgを単回経口投与したとき、ヒト血漿中の主なセルメチニブ関連成分は、未変化体のセルメチニブ(投与放射能の約40%)、イミダゾインダゾール体のグルクロン酸抱合体(22%)であった。その他、セルメチニブのグルクロン酸抱合体(7%)、N-脱メチルカルボン酸体(3.6%)、活性代謝物であるN-脱メチル体(2.9%)等が認められた⁴¹⁾。



[]:代謝物の検出場所 ():各代謝物の排泄量の割合(平均値)

*:血漿中の数値はクロマトグラムで得られた割合のみ表示

割合の記載がない場合、定量不可能であったことを示す

in vitro 試験で確認された代謝酵素を矢印横に示す

図 ヒトにおける推定代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率⁴²⁾

1) CYP 発現系による[¹⁴C]-セルメチニブの代謝

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

表 ヒトCYP分子種毎の残存率(ヒトCYP分子種毎)

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

n=2、平均値

2) セルメチニブの代謝に関与する CYP 分子種

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

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

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

a Not applicable

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

セルメチニブの代謝でグルクロン酸抱合は重要な役割を担うため、CYP 及び UGT の寄与率をそれぞれ別な試験で検討した。CYP 又は UGT の非特異的阻害薬存在下でセルメチニブ (5 μ M)とヒト肝細胞をインキュベーションし、固有クリアランスを算出した。CYP の非特異的阻害薬(1-アミノベンゾトリアゾール)存在下の固有クリアランスは、阻害薬非存在下(対照)に比べ 56%低下した。また、ケトコナゾール (CYP3A4/5 阻害薬、グルクロン酸抱合も阻害)及びチクロピジン (CYP2C19 阻害薬、2D6 及び 1A2 も阻害)存在下で、固有クリアランス

はいずれも 46%低下した。従って、セルメチニブの代謝に対する CYP2C19 の寄与率は CYP3A4/5 に比べて相対的に低いと考えられた。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率⁴³⁾

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

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

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

7. 排泄 (外国人データ)⁴⁴⁾

健康成人 6 例に [¹⁴C]-セルメチニブ 75mg を単回経口投与したとき、投与後 9 日間で投与量の 59% の放射能標識体が糞便中から回収され(未変化体は投与量の 19%)、33% が尿中から回収された(未変化体は投与量の 1% 未満)⁴¹⁾。

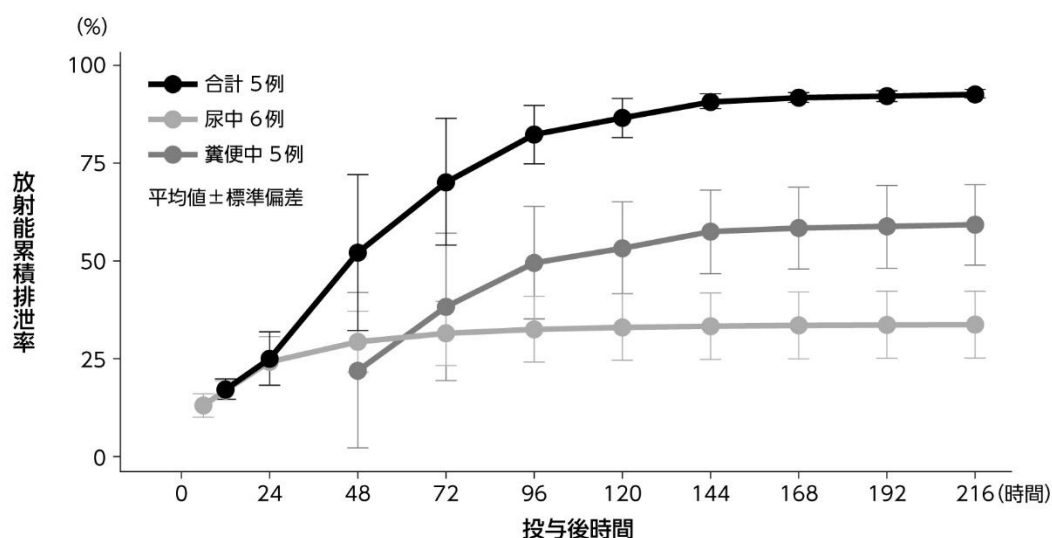


図 [¹⁴C]-セルメチニブ 75mg の放射能累積排泄率(尿中、糞便中及び合計)

8. トランスポーターに関する情報⁴⁵⁾

表 薬物トランスポーター試験における結果の概要

トランスポーター	基質		阻害作用	
	細胞	結果	細胞	結果
MDR1 (P-gp)	MDCKII-MDR1 細胞, Sf9 細胞から単離した膜小胞	基質となる	MDCKII 細胞	阻害しない
BCRP	MDCKII-BCRP 細胞, Sf9 細胞から単離した膜小胞, Caco-2 細胞	基質となる	LLC-PK1 細胞	IC ₅₀ =66.4μM
OATP1B1	HEK-293-OATP1B1 細胞	基質ではない	HEK-29 細胞	IC ₅₀ =8.76μM
OATP1B3	HEK-293-OATP1B3 細胞	基質ではない	HEK-293 細胞	弱い阻害作用 IC ₅₀ =19.0μM
OCT1	HEK-293-OCT1 細胞	基質ではない	HEK-293 細胞	阻害しない
OCT2	-		HEK-293 細胞	IC ₅₀ =5.64μM
OAT1	-		S2 細胞	IC ₅₀ =2.14μM
OAT3	-		S2 細胞	IC ₅₀ =0.84μM
MATE1	-		HEK-293 細胞	弱い阻害作用 IC ₅₀ =46.4μM
MATE2-K	-		HEK-293 細胞	弱い阻害作用 IC ₅₀ =82.4μM

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

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

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

（解説）

本剤の投与に際し、緊急時に十分対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識及び NF1 に対する十分な知識と経験が必要であるため、設定した。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5 参照]

2.3 重度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 C) のある患者[9.3.1、16.6.2 参照]

（解説）

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

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

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

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

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

(解説)

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

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 心疾患又はその既往歴のある患者

症状が悪化するおそれがある。[8.1、11.1.1 参照]

(解説)

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

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者(Child-Pugh 分類 C)

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

9.3.2 中等度の肝機能障害患者(Child-Pugh 分類 B)

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

(解説)

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

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5 参照]

9.4.2 パートナーが妊娠する可能性がある男性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。

(解説)

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

FDA ガイダンス⁴⁶⁾では、女性の場合、投与中止後の推奨避妊期間は血中半減期の 5 倍とされている。また、半減期が短い化合物(血中半減期の 5 倍が 1 週間未満)については、最低 1 週間の避妊期間を設定することが推奨されている。小児患者に本剤 25mg/m²を投与した時の平均消失半減期は約 6.2 時間であることから、投与終了後の避妊期間は 1 週間が適切と考えられる。

また、FDA のドラフトガイダンス⁴⁷⁾による計算方法に基づいた、精液を介したセルメチニブの女性又は妊娠中のパートナーへの移行の外挿データや、胚・胎児発生毒性及び遺伝毒性試験の知見から特段の懸念が示されていないことから、男性患者の投与中及び投与終了後少なくとも 1 週間(少なくとも半減期の 5 倍をカバーする期間)の避妊を推奨する。

(5) 妊婦

9.5 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]

(解説)

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

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

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

(解説)

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

(7) 小児等

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児又は3歳未満の幼児、体表面積0.55m²未満の小児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。[7.2、17.1.1、17.1.2 参照]

(解説)

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臨床試験は実施していないため、CCDSを参考に設定した。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

10. 相互作用

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

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強い又は中程度のCYP3A阻害剤 クラリスロマイシン エリスロマイシン イトラコナゾール等 グレープフルーツジュース	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	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。

[7.7、16.7.1、16.7.4 参照]	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。	
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。	
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。	

(解説)

本剤の薬物相互作用臨床試験結果等に基づき、設定した。

8. 副作用

11. 副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 心機能障害

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

[8.1、9.1.1 参照]

11.1.2 眼障害

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

11.1.3 消化管障害

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

11.1.4 肝機能障害

AST(32.3%)、ALT(25.8%)、ビリルビン(1.6%)等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。[8.3 参照]

11.1.5 横紋筋融解症(頻度不明)

[8.4 参照]

11.1.6 貧血及び血球減少

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

11.1.7 間質性肺疾患(頻度不明)

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

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

(解説)

本剤投与後に発現する可能性のある事象を、本剤を投与した際の臨床試験結果に基づき、CCDS や類薬の添付文書を参考に設定した。副作用の発現頻度は、本剤の小児期の重大な病的状態を伴う手術不能な PN を有する NF1 患者を対象に実施された SPRINT 試験第II相-1 及び手術不能な PN を伴う日本人小児 NF1 患者を対象とした本剤の安全性及び薬物動態を検討する国内第 I 相単群非盲検反復投与試験の併合データから算出し、両試験において認められなかった副作用については頻度不明とした。SPRINT 試験第II相-1

については2021年3月31日時点、国内第Ⅰ相単群非盲検反復投与試験の副作用の頻度はCycle13 Day1時点のデータを用いた。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

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

14.2 薬剤交付時の注意

患者又は保護者等に対し以下の点に注意するよう指導すること。

- ・ カプセルは嚥んだり、溶かしたり、開けたりせずに、そのまま水とともに服用すること。
- ・ ボトルから乾燥剤は取り出さず、使用の都度密栓すること。[20.1、20.2 参照]

(解説)

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

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

(解説)

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

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験⁴⁸⁾

表 安全性薬理試験の概要

試験項目		動物種/系統	性別 匹数/群	投与期間/ 投与経路	投与量*	試験結果
中 枢 神 経 系	一般行動、自律神経機能、神経筋機能、感覚運動機能及び体温に及ぼすセルメチニブの影響	ラット /Sprague-Dawley (以下 SD)	雄 各 5 匹/ 群	単回/ 経口投与	0(溶媒)、10、 30、100mg/kg	変化なし 無作用量(以下、 NOEL):100mg/kg
心 血 管 系	セルメチニブがヒト hERG カリウムチャネルに及ぼす影響	hERG 発現 HEK-293 細胞	-	<i>in vitro</i>	0.1、0.3、1、3、 10 μ M	変化なし
	N-脱メチル体が hERG カリウムチャネルに及ぼす影響	hERG 発現 CHO 細胞	-	<i>in vitro</i>	0.03、0.1、0.3、 1、3、10、30、 100 μ M(N-脱メチル体を使用)	変化なし
	セルメチニブが動脈血圧、心拍数及び第 II 誘導心電図(QT 間隔、心拍数で補正した QTc 間隔及び PR 間隔)に及ぼす影響	Göttingen ミニブタ	覚醒 雄 各 4 匹/ 群	2 回(1 日) /経口投与	0(溶媒)、3、 10、30mg/kg 1 日 2 回	変化なし NOEL:30mg/kg 1 日 2 回
呼 吸 器 系	セルメチニブが呼吸数、1 回換気量、分時換気量、動肺コンプライアンス及び気道抵抗に及ぼす影響	麻酔ラット /SD	雄 各 8~12 匹/群	単回/ 経口投与	0(溶媒)、10、 30、100mg/kg	100mg/kg 群:気道抵抗の軽度の上昇(溶媒群と比べて 18%高値) NOEL:30mg/kg
消 化 器 系	セルメチニブが消化管の運動性に及ぼす影響	ラット/SD	雄 10 匹/群	単回/ 経口投与	0(溶媒)、10、 30、100mg/kg	有意な変化なし NOEL:100mg/kg
	セルメチニブが胃に及ぼす刺激性変化	ラット/SD	雄 10 匹/群	単回/ 経口投与	0(溶媒)、10、 30、100mg/kg	全群:粘膜に病変($\geq$ 30mg/kg 発現頻度、重症度の増加) NOEL:10mg/kg

	セルメチニブが胃液分泌に及ぼす影響	麻酔ラット/SD	雄 10 匹/群	単回/ 経口投与	0(溶媒)、10、 30、100mg/kg	変化なし NOEL:100mg/kg
--	-------------------	----------	-------------	-------------	--------------------------	-----------------------

*セルメチニブ遊離塩基を使用

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

非臨床試験では2つの形態のセルメチニブを使用した。初期の試験ではセルメチニブ遊離塩基を使用し、その後、セルメチニブ硫酸塩に切り替えた。セルメチニブ遊離塩基は溶解度が限られることから、投与量を増加させたとき、曝露量の増加が用量比を下回り、バイオアベイラビリティが低下することが非臨床試験で確認された。一方、セルメチニブ硫酸塩は、遊離塩基と比べて曝露量の増加が大きかった。硫酸塩を用いた製剤を開発後、これを用いて追加の毒性試験を実施した。

(1) 単回投与毒性試験⁴⁹⁾

動物種/系統	性別 匹数/群	投与期間/ 投与経路	投与量*	無影響量	試験結果
ラット/SD	雌雄 各 5 匹/ 群	単回/ 経口投与	0(媒体)、30、100、 300mg/kg/日	300mg/kg	死亡例なし、変化なし
カニクイザル	雌雄 各 3 匹/ 群	1 日 2 回/ 経口投与	0(媒体)、10、30、 100mg/kg 1 日 2 回	30mg/kg 1 日 2 回	死亡例なし 100mg/kg 1 日 2 回投与群: 血清酵素(特に ALT)の一時的な増加、脾臓において濾胞状パターンの増加・軽微なリンパ組織過形成及び濾胞肥大

*セルメチニブ遊離塩基を使用

(2) 反復投与毒性試験⁵⁰⁾

動物種/ 系統	性別 匹数/群	投与期間/ 投与経路	投与量	無毒性量 (/無影響量)	試験結果
ラット/SD	雌雄 毒性試験群: 各 10 匹/群 回復性試験 群:各 5 匹/群	29 日間/ 経口投与	毒性試験群: 0(媒体)、10、 30、100mg/kg/日* 回復性試験群: 0、10、100mg/kg/ 日*	雌:10mg/kg/日 雄:確定不能	セルメチニブに起因する死亡例なし 100mg/kg/日:胃粘膜鉍質化(雄) ≥30mg/kg/日:軟便(雌)、胃粘膜鉍質化(雌) ≥10mg/kg/日:軟便

					(雄)
カニクイ ザル	雌雄 毒性試験群: 各 3 匹/群 回復性試験 群:各 2 匹/群	29 日間/ 経口投与	0(媒体)、3、10、 30mg/kg 1 日 2 回*	-	30mg/kg 1 日 2 回の 1 例(雄)を瀕死状態(持 続的な重度の水様便及 び脱水)により早期屠殺 全群:持続的な水様～ 液状の便(媒体群の動 物では死亡や重度の脱 水が認められなかった) ≥ 10mg/kg 1 日 2 回:脱 水(皮膚の張りの低下及 び体重減少)、血清アル ブミン減少、血清グロブ リン増加、BUN(血中尿 素窒素)及びクレアチニ ン増加、並びに血清電 解質減少
CD-1 マウス	雌雄 毒性試験群: 各 10 匹/群 回復性試験 群:各 8 匹/群	1 か月間/ 経口投与	毒性試験群: 0(媒体)、11、 34、103(～8 日 目)/69mg/kg 1 日 2 回 回復性試験群: 0、103/69mg/kg 1 日 2 回	-	103mg/kg 1 日 2 回の 1 例(雌)が死亡(死因不 明) 103mg/kg 1 日 2 回の 3 例(雄)、34mg/kg 1 日 2 回の 1 例(雄)を一般状 態悪化(極度の活動性 低下、半眼、立毛、蒼 白、泌尿・肛門生殖器領 域周囲の着色、四肢冷 感、軟便、呼吸深度増 加等)及び/又は体重・摂 餌量減少のため早期屠 殺 103mg/kg 1 日 2 回:一 般状態変化(蒼白、立 毛、円背位、腹部膨満、 活動性低下、半眼[眼漏 及び眼乾燥を伴う]、泌 尿・肛門生殖器領域周 囲の着色、脱毛、痂皮 形成) 103/69mg/kg 1 日 2 回: 総白血球数及び好中球 数の増加、赤血球分布 幅の増加(雄)、血漿 ALP、総/補正カルシウ ム及び無機リンの増加 並びにトリグリセリド、総 たんぱく、アルブミン及 び/又はアルブミン/グロ

					ブリン比の低下、一般状態変化(腹部膨満、数例の雄の下腹部表面に腫瘤及び/又はパッチ状の脱毛) ≥11mg/kg 1日2回:角膜全体にわたる卵形の混濁、角膜表面の荒れ(一部) 11mg/kg 1日2回、34mg/kg 1日2回:血漿ALP及びトリグリセリドの変化 11mg/kg 1日2回:立毛及び蒼白等の一般状態変化(一部)、胃腺上皮細胞変性、腸間膜リンパ節反応性リンパ組織過形成及びいくつかの組織における鉍質化
カニクイザル	雌雄 毒性試験群: 各2匹/群回 復性試験群: 各5匹/群	28日間/ 経口投与	毒性試験群: 0、1.5、5、 10/7.5mg/kg 1日 2回 回復試験群: 10/5mg/kg 1日2 回	1.5mg/kg 1日2 回	死亡例なし 10/7.5mg/kg 1日2回:軟便による脱水を示す変化(眼の軽微なくぼみ)、一部の動物で持続的な軟便/液状便、立毛、毛づくろいされない外観(減量後も継続) ≥5mg/kg 1日2回:軟便(投与期間が長くなるにつれて液状便)、赤血球パラメータの減少、網状赤血球数及び好中球数の増加並びに血漿総たんぱく、アルブミン及び/又はA/G比の低下
カニクイザル	雌雄 各4匹/群	26週間/ 経口投与	0(媒体)、0.5、 1.5、4mg/kg 1日 2回	無毒性量 雄:1.5mg/kg 1 日2回 雌:確定不能 (無影響量: 0.5mg/kg 1日2 回)	死亡例なし 4mg/kg 1日2回:軟便/液状便に伴う脱水を示す変化及び/又は体重減少(特に雌)、血漿アルブミン及びA/G比の低下、β及びγグロブリンの平均値高値、血漿AST増加並びにコレステロール及びカルシウムの減少 1.5mg/kg 1日2回:潜血

					を伴う暗色便及び軽微な脱水 1 例、(雌)
カニクイザル	雌雄各 4 匹/群	9 か月間/経口投与	0(媒体)、0.5、1.5、2.5mg/kg 1 日 2 回	2.5mg/kg 1 日 2 回	死亡例なし 有意な変化なし

*セルメチニブ遊離塩基を使用
注釈のないものは硫酸塩を使用した。

(3) 遺伝毒性試験⁵¹⁾

試験	動物種/系統	性別 匹数/群	投与期間/ 投与経路	投与量	試験結果
<i>in vitro</i> 復帰突然変異 試験	ネズミチフス菌 (TA98、 TA100、 TA1535 及び TA1537 株) 大腸菌(WP2 <i>uvrA</i> 株)	-	-	≤5,000µg/プレート*	陰性
<i>in vitro</i> 遺伝子突然変 異試験	マウスリンフォ ーマ L5178Y 細胞	-	-	≤150µg/mL*	陰性
小核試験	ICR マウス	雌雄 各 5 匹/ 群	単回/ 経口投与	0(媒体)、500、 1,000、2,000mg/kg*	2,000mg/kg で陽性
小核試験	CD-1 マウス	雄 7 匹/群	単回/ 経口投与	第 1 期:0、500、 1,000、2,000mg/kg* 第 2 期:0、50、160、 500mg/kg*	第 1 期: ≥500mg/kg で陽 性 第 2 期:陰性 無影響量 160mg/kg
小核試験	CD-1 マウス	雄 7 匹/群	24 時間間隔 で 2 回/ 経口投与	0、24、121、 242mg/kg/日	≥121mg/kg/日で 陽性 無影響量 24mg/kg/ 日
<i>in vitro</i> 遺伝子突然変 異試験及び小 核試験	マウスリンフォ ーマ L5178Y 細胞	-	-	遺伝子突然変異試 験: ≤160µg/mL* <i>in vitro</i> 小核試験: ≤ 275µg/mL*	生物学的意義のあ る変化なし
セントロメア標 識試験	CD-1 マウス	雄 7 匹/群	単回/ 経口投与	0、160、500、1,000、 2,000mg/kg	≥500mg/kg で異 数性誘発作用

*セルメチニブ遊離塩基を使用
注釈のないものは硫酸塩を使用した。

(4) がん原性試験⁵²⁾

動物種/系統	性別 匹数/群	投与期間/ 投与経路	投与量	試験結果
Han Wistar CRL: WI(Han)系ラット	雌雄 各 50 匹/ 群	2 年間/経口投与	雌:0.1、0.3、1mg/kg/日 雄:0.25、0.8、2.5mg/kg/日	がん原性を示さなかつた
CByB6F1/Tg(トランスジェニック) rasH2 ヘミ接合体 (rasH2 Tg) マウス	雌雄 各 25 匹/ 群	6 か月間/ 経口投与	3、8 又は 25/15mg/kg 1 日 2 回	がん原性を示さなかつた

(5) 生殖発生毒性試験⁵³⁾

試験項目	動物種/ 系統	性別 匹数/群	投与期間/ 投与経路	投与量	無毒性量/ 無影響量	試験結果
雄受胎能 試験	CD-1 マウス	雄 0、20mg/kg 1 日 2 回群:各 25 匹/ 群 1、5mg/kg 1 日 2 回群:各 20 匹/群	10 週間/経 口投与	0、1、5、 20mg/kg 1 日 2 回	無毒性量 20mg/kg 1 日 2 回	雄の交尾行動 及び受胎能に 影響なし
受胎能・初 期胚発生及 び回復性評 価試験	CD-1 マウス	主試験:雌 22 匹/ 群 回復性評価試 験:雌 12 匹/群	主試験:交 配前 14 日 間～妊娠 6 日目/経 口投与 回復性評 価試験:21 日間/経口 投与	主試験:0(媒 体)、2.5、 12.5、 37.5mg/kg 1 日 2 回 回復性評価試 験:0(媒体)、 37.5mg/kg 1 日 2 回	無毒性量 2.5mg/kg 1 日 2 回	≥ 12.5mg/kg 1 日 2 回:軽 微な母体への 毒性(斑状の 脱毛、一過性 の体重変化)
胚・胎児発 生に関する 試験	CD-1 マウス	雌 22 匹/群	妊娠 6 日 目～16 日 目/経口投 与	0、2.5、 37.5mg/kg 1 日 2 回	無毒性量 2.5mg/kg 1 日 2 回	死亡例なし 37.5mg/kg 1 日 2 回:着床 後死亡胚(主 に早期子宮内 死亡である が、後期子宮 内死亡もあり) の増加を伴う 生存胎児数の 減少、胎児体 重と同腹児体 重の減少、全 生存胎児の開 眼、水晶体硬

						度の変化及び網膜の軽度褶曲、口蓋裂
出生前及び出生後の発生に関する試験	CD-1マウス	雌 25 匹/群 (F0) 各用量群内で非同腹の出生児を雌雄で交配させた (F1)	妊娠 6 日目～授乳 20 日目 (出産したマウスの場合) 又は妊娠 22 日目 (出産しなかったマウスの場合) / 経口投与	F0:0 (媒体)、0.5、2、7.5mg/kg 1 日 2 回	生殖機能に関する無毒性量: 7.5mg/kg 1 日 2 回 発生に関する無毒性量: 確定不能	セルメチニブ投与との関連が明らかな死亡例なし 7.5mg/kg 1 日 2 回の F1: 生後 21 日目に瞳孔収縮基準を満たした出生児数の減少 $\geq 2\text{mg/kg}$ 1 日 2 回投与群より生まれた F1 世代の出生時: 口蓋裂 (低頻度) $\geq 0.5\text{mg/kg}$ 1 日 2 回投与群より生まれた F1 世代の出生児: 時期尚早の開眼

(6) 局所刺激性試験

セルメチニブの臨床における投与経路は経口投与であるため、局所刺激性試験は実施しなかった。

(7) その他の特殊毒性 (*in vitro*) ⁵⁴⁾

試験		動物種/系統	投与量	試験結果
代謝物に関する試験	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌株 (TA98、TA100、TA1535 及び TA1537) 並びに大腸菌株 (WP2 <i>uvrA</i>)	N-脱メチル体: $\leq 5,000\mu\text{g}/\text{プレート}$	陰性
	マウスリンフォーマ試験	L5178Y マウスリンフォーマ細胞	N-脱メチル体: $\leq 167\mu\text{g/mL}$	陰性
不純物に	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌株 (TA98、TA100、TA1535 及び TA1537) 及び大腸菌株 (WP2 [pKM101] 及び WP2 <i>uvrA</i>)	セルメチニブの工程中間体かつ加水分解産物である Selumetinib side chain sulfate (AZ11910553): 100	ネズミチフス菌 TA1535 株を用いた S9 存在下の試験で陽性 (復

関 する 試 験			～5,000μg/プレート	帰変異体コロニー数の増加)
	復帰突然変異試験	3 種のヒスチジン要求性ネズミチフス菌株 (TA1535、TA1535NR 及び YG7127) ※YG7127 株は TA1535 株からニトロ還元酵素遺伝子が欠損した株である ⁵⁵⁾ 。	AZ11910553: 5～5,000μg/mL	YG7127:陰性 TA1535 株 (濃度 1,600μg/プレート、S9 非存在下) 及び TA1535NR 株 (濃度 1,600 及び 5,000μg/プレート、S9 非存在下、又は濃度 1,600μg/プレート、S9 存在下): 陽性
	マウスリンフォーマ試験	L5178Y マウスリンフォーマ細胞	AZ11910553: ≤155μg/mL	陰性
	マウスリンフォーマ試験	L5178Y マウスリンフォーマ細胞	AZ11910553: ≤375μg/mL (2.43mM)	陰性
	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌株 (TA1535、TA1537、TA98 及び TA100) 及び大腸菌株 (WP2 [pKM101] 及び WP2 <i>uvrA</i> [pKM101])	セルメチニブ硫酸塩の製造工程で使用する出発物質 Selumetinib AFBI ester: 100～5,000μg/プレート	ネズミチフス菌 TA98 株を用いた代謝活性化系 (ラット S9) 存在下の試験で陽性
	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 (TA100 及び TA98)	Selumetinib AFBI ester 中に潜在的に存在する不純物 Selumetinib DAFN ester (methyl 2,4-diamino-3-fluoro-5-nitrobenzoate): 100～5,000μg/プレート	陰性
	復帰突然変異試験	ヒスチジン要求性のネズミチフス菌 4 菌株 (TA98、TA100、TA1535 及び TA1537) 並びにトリプトファン要求性の大腸菌株 (WP2 <i>uvrA</i> /pKM101)	出発物質である 4-bromo-2-chloro-1-iodobenzene を製造する際の前駆体 AZ11129886 (4-bromo-2-chloroaniline): ≤5,000μg/プレート	陰性
光 毒 性	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 LT2 株 (TA98、TA100、TA1535 及び TA1537) 並びに大腸菌株 (WP2 <i>uvrA</i> /pKM101)	セルメチニブ硫酸塩中の理論的なニトロソアミン不純物 AZ14244823: ≤5,000μg/プレート	陰性
	光毒性試験	Balb/c 3T3 線維芽細胞	0.316、1.0、3.16、10、31.6、100、316、1,000mg/mL (5J/cm ² の UVA [紫外線 A 波] を照射するか、暗所に放置)	≥316mg/mL で陽性 (ICH [医薬品規制調和国際会議] S10 ガイドラインでは推奨最高濃度として 100μg/mL)

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤:

コセルゴ[®]カプセル 10mg

コセルゴ[®]カプセル 25mg

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間

3 年

3. 包装状態での貯法

室温で保存すること。

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

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

20.2 容器から乾燥剤を取り出さないこと。[14.2 参照]

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド:あり

くすりのしおり:あり

その他の患者向け資材:あり

6. 同一成分・同効薬

2023 年 8 月現在、国内では本剤と作用機序が同種で、かつ同じ効能・効果を持つ薬剤は市販されていない。

7. 国際誕生年月日

2020年4月10日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日:2022 年 9 月 26 日

承認番号:30400AMX00430000(10mg)

30400AMX00431000(25mg)

薬価基準収載年月日:2022 年 11 月 16 日

販売開始年月日:2022 年 11 月 16 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

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

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード(YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理システム用コード
コセルゴ [®] カプセル 10mg	4299004M1025	4299004M1025	129188901	622918801
コセルゴ [®] カプセル 25mg	4299004M2021	4299004M2021	129189601	622918901

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) Huson SM. et al.: J Med Genet 26(11): 704-711, 1989
- 2) Poyhonen M. et al.: J Med Genet 37(8): 632-636, 2000
- 3) Evans DG. et al.: Am J Med Genet A 152A(2): 327-332, 2010
- 4) Kallionpää RA. et al.: Genet Med 20(9): 1082-1086, 2018
- 5) 高木 廣文ほか: 厚生省特定疾患神経皮膚症候群調査研究 昭和62年度研究報告書: 11-15, 1988
- 6) Hannema SE. et al.: Reference Module in Biomedical Sciences: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.99498-4>, 2017
- 7) Williams VC. et al.: Pediatrics 123(1): 124-133, 2009
- 8) Caunt CJ. et al.: Nat Rev Cancer 15(10): 577-592, 2015
- 9) 社内資料: 製剤成分 (承認時評価資料)
- 10) 社内資料: 製剤の安定性 (承認時評価資料)
- 11) 社内資料: SPRINT 試験第 I 相 (承認時の評価に用いられた資料)
- 12) 社内資料: SPRINT 試験第 II 相-1 (承認時評価資料)
- 13) Dombi E. et al.: Neurology 81 (21 Suppl 1): S33-40, 2013
- 14) Cohen J.: Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences, 2nd edn. Lawrence Erlbaum Associates, New York: 79-81, 1988
- 15) 社内資料: 国内第 I 相試験(D1346C00013) (承認時評価資料)
- 16) 社内資料: QTc 評価試験 (承認時評価資料)
- 17) 社内資料: 薬力学及び薬物動態/薬力学関係 (承認時評価資料)
- 18) 社内資料: 腎機能障害がある患者の薬物動態 (承認時評価資料)
- 19) Dymond AW. et al.: J Clin Pharmacol 57 (5): 592-605, 2017
- 20) 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)
- 21) Gutmann DH. et al.: Nat Rev Dis Primers 3: 17004, 2017
- 22) 社内資料: 薬理試験一覧表 (承認時評価資料)
- 23) 社内資料: MEK1/2 の選択的阻害 (承認時評価資料)
- 24) Yeh TC. et al.: Clin Cancer Res 13(5): 1576-1583, 2007
- 25) 社内資料: 培養細胞における MEK1/2 活性の選択的阻害 (承認時評価資料)
- 26) 社内資料: 遺伝子組換えマウス神経線維腫モデルを用いた薬効評価 (承認時評価資料)
- 27) Wu J. et al.: Cancer Cell 13(2): 105-116, 2008
- 28) Hirbe AC. et al.: Oncotarget 7(7): 7403-7414, 2016
- 29) 社内資料: 単回投与・反復投与時の血中濃度 (承認時評価資料)
- 30) 社内資料: 血中濃度に対する食事の影響 (承認時評価資料)
- 31) Tomkinson H. et al.: Clin Ther 39 (11): 2260-2275, 2017
- 32) 社内資料: 薬物速度論的パラメータ (承認時評価資料)
- 33) 社内資料: 母集団 (ポピュレーション) 解析 (承認時評価資料)
- 34) 社内資料: バイオアベイラビリティ (承認時評価資料)

- 35) 社内資料:溶出性(承認時評価資料)
- 36) 社内資料:乳汁への移行性(承認時評価資料)
- 37) 社内資料:胆汁中排泄(承認時評価資料)
- 38) 社内資料:血漿たんぱく結合率(承認時評価資料)
- 39) 社内資料:代謝経路(承認時評価資料)
- 40) Cohen-Rabbie S. et al.: J Clin Pharmacol 61 (11): 1493-1504, 2021
- 41) Dymond AW. Et al.: Clin Ther 38 (11): 2447-2458, 2016
- 42) 社内資料:代謝に関与する酵素(CYP 等)の分子種、寄与率(承認時評価資料)
- 43) 社内資料:代謝物の薬理活性(承認時評価資料)
- 44) 社内資料:排泄(承認時評価資料)
- 45) 社内資料:トランスポーターに関する情報(承認時評価資料)
- 46) FDA Center for Drug Evaluation and Research: Oncology Pharmaceuticals: Reproductive Toxicity Testing and Labeling Recommendations Guidance for Industry, <https://www.fda.gov/media/124829/download>, 2023/09/20 確認
- 47) FDA Center for Drug Evaluation and Research: Assessment of MaleMediated Developmental Risk for Pharmaceuticals Guidance for Industry, <https://www.fdanews.com/ext/resources/files/06-15/06-12-15-MaleMediated.pdf?1520908850>, 2023/09/20 確認
- 48) 社内資料:安全性薬理試験(承認時評価資料)
- 49) 社内資料:単回投与毒性試験(承認時評価資料)
- 50) 社内資料:反復投与毒性試験(承認時評価資料)
- 51) 社内資料:遺伝毒性試験(承認時評価資料)
- 52) 社内資料:がん原性試験(承認時評価資料)
- 53) 社内資料:生殖発生毒性試験(承認時評価資料)
- 54) 社内資料:その他の毒性試験(承認時評価資料)
- 55) Yamada M. et al.: Mutat Res 375(1): 9-17, 1997

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II . 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2023 年 8 月時点で、本剤は米国及び欧州連合を含む 25 か国以上で承認されている。米国では、2020 年 4 月 10 日、欧州では 2021 年 6 月 17 日に承認された。

米国の添付文書(2021 年 12 月)

販売名	KOSELUGO (selumetinib) capsules, for oral use
剤型・含量	カプセル剤: 10mg, 25mg
効能・効果	コセルゴ(以下、本剤)は、手術不能かつ症候性の叢状神経線維腫(plexiform neurofibromas:PN)を伴う神経線維腫症 1 型の小児患者(2 歳以上)の治療を効能・効果とする。
用法・用量	推奨される用法及び用量として、本剤 25mg/m ² を 1 日 2 回、約 12 時間毎に経口投与し、この投与を病勢進行又は忍容できない毒性の発現が認められるまで継続する。本剤の服用前 2 時間以内又は服用後 1 時間以内に食事しないこと。中等度の肝障害(Child-Pugh B)のある患者には、1 回 20mg/m ² を 1 日 2 回経口投与に減量する。また重度肝障害患者への推奨使用量(Child-Pugh C)は確立されていない。

欧州の添付文書(2023 年 7 月)

販売名	Koselugo 10mg hard capsules, Koselugo 25mg hard capsules
剤型・含量	硬カプセル剤
効能・効果	コセルゴ(以下、本剤)は単剤療法として、3 歳以上の神経線維腫症 1 型(NF1)の小児患者における手術不能かつ症候性の叢状神経線維腫(plexiform neurofibromas:PN)の治療を効能・効果とする。
用法・用量	<u>用量</u> 本剤の推奨用量は 25mg/m ² 体表面積(BSA)であり、1 日 2 回、約 12 時間毎に経口投与する。投与量は患者毎に BSA (mg/m ²)から換算し、5mg 又は 10mg 単位で四捨五入する(ただし、1 回最大投与量は 50mg までとする)。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

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

米国添付文書の記載内容

出典	記載内容
米国の添付文書	8 特別な集団への投与
	8.1 妊娠 リスクの要約 動物試験での所見及び本剤の作用機序(「臨床薬理」[12.1 項]参照)に基づく、本剤を妊婦に投与した際に胎児に有害な影響が生じる可能性がある。本剤を妊婦に投与して薬物関連リスクを評価したデータは得られていない。動物を用いた生殖発生毒性試験で、器官形成期に本剤をマウスに投与したところ、臨床用量である 25mg/m ² 日 2 回投与時のヒトでの曝露量の約 5 倍を超える曝露量で、胎児体重の減少、催奇形性(structural defects)、及び胚・胎児生存率への影響が認められた。妊婦には、胎児への潜在的リスクについて説明すること。米国の一般集団についてみると、臨床的に認められた妊娠(臨床妊娠)において重大な先天異常・先天性欠損及び流産が発生する推定背景リスクはそれぞれ 2%～4% 及び 15%～20% である。

欧州添付文書の記載内容

出典	記載内容
欧州の添付文書	4.6 受胎能、妊娠、及び授乳
	妊娠 セルメチニブを妊婦に投与したデータはない。動物を用いた試験では、胚・胎児死亡、催奇形性(structural defects)、及び胎児体重減少等の生殖発生毒性が認められている(5.3 項参照)。妊娠期間中の投与及び避妊法を使用していない妊娠可能な女性への投与は望ましくない(4.4 項参照)。女性患者又は本剤の投与を受けている男性患者の女性パートナーが妊娠した場合は、妊娠した女性に対し、胎児への潜在的リスクを説明すること。

(2) 授乳婦への投与に関する情報

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.6 授乳婦

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

米国添付文書の記載内容

出典	記載内容
米国の添付文書	8 特別な集団への投与
	8.2 授乳

	リスクの要約 セルメチニブ若しくはその活性代謝物のヒト乳汁中への移行、又はそれによる母乳栄養児若しくは母乳産生への影響に関するデータはない。授乳期のマウスの乳汁中にセルメチニブ及びその活性代謝物が検出された(下記のデータ参照)。母乳栄養児では副作用が発現する可能性があるため、授乳婦には、本剤の投与期間中及び最終投与後 1 週間は授乳しないよう指導すること。
--	---

欧州添付文書の記載内容

出典	記載内容
欧州の添付文書	4.6 受胎能、妊娠、及び授乳
	授乳 セルメチニブ又はその代謝物がヒトの乳汁中に移行するかどうかは明らかでない。授乳期のマウスの乳汁中にセルメチニブ及びその活性代謝物が排泄された(5.3 項参照)。したがって、母乳栄養児へのリスクは否定できないため、本剤投与期間中は母乳による授乳を中止すること。

(3) 小児への投与に関する情報

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.7 小児等
低出生体重児、新生児、乳児又は 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。[7.2、17.1.1、17.1.2 参照]

米国添付文書の記載内容

出典	記載内容
米国の添付文書	8 特別な集団への投与
	8.4 小児への投与 手術不能な PN を伴う 2 歳以上の小児 NF1 患者における本剤の安全性及び有効性は確立されており、この適応に関する情報は本添付文書全体を通じて考察している。一方、2 歳未満の小児患者における本剤の安全性及び有効性は確立されていない。

XⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

医療者向け資料：<https://koselugo.jp/hcp/>

総合製品情報概要、適正使用ガイド、IC BOOK、安全性マネジメントポケットガイド

