コセルゴカプセル 10 mg
コセルゴカプセル 25 mg
コセルゴ顆粒 5 mg
コセルゴ顆粒 7.5 mg
に係る
医薬品リスク管理計画書

アレクシオンファーマ合同会社

（別紙様式２）

コセルゴカプセル 10 mg、コセルゴカプセル 25 mg、コセルゴ顆粒 5mg、コセルゴ顆粒 7.5mg に係る
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	コセルゴカプセル10 mg コセルゴカプセル25 mg コセルゴ顆粒5 mg コセルゴ顆粒7.5 mg	有効成分	セルメチニブ硫酸塩
製造販売業者	アレクシオンファーマ 合同会社	薬効分類	874299
提出年月日		令和8年10月1日	

1.1. 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	横紋筋融解症・ミオパチー	該当なし
肝機能障害	間質性肺疾患	
消化管障害	重篤な皮膚障害	
貧血及び血球減少	骨成長の異常	
眼障害		

1.2. 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

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
特定使用成績調査（カプセル小児）

3.有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供
患者向け資材（コセルゴを服用される患者様とご家族へ）の作成と提供

各項目の内容はＲＭＰの本文でご確認下さい。

（別紙様式１）

医薬品リスク管理計画書

会社名：アレクシオンファーマ合同会社

品目の概要			
承認年月日	2022年9月26日	薬効分類	874299
再審査期間	10年	承認番号	①30400AMX00430000 ②30400AMX00431000 ③30700AMX00221000 ④30700AMX00222000
国際誕生日	2020年4月10日		
販売名	①コセルゴカプセル10 mg ②コセルゴカプセル25 mg ③コセルゴ顆粒5 mg ④コセルゴ顆粒7.5 mg		
有効成分	セルメチニブ硫酸塩		
含量及び剤形	①1カプセル中にセルメチニブ硫酸塩として12.1 mg（セルメチニブとして10 mg）含有するカプセル剤 ②1カプセル中にセルメチニブ硫酸塩として30.25 mg（セルメチニブとして25 mg）含有するカプセル剤 ③カプセル型容器1個 中にセルメチニブ硫酸塩6.05 mg（セルメチニブとして5 mg）を含有する顆粒剤 ④カプセル型容器1個 中にセルメチニブ硫酸塩9.08 mg（セルメチニブとして7.5 mg）を含有する顆粒剤		
用法及び用量	①② 通常、セルメチニブとして1回25 mg/m^2（体表面積）を1日2回経口投与するが、患者の状態により適宜減量する。ただし、1回量は50 mgを上限とする。 ③④ 通常、小児にはセルメチニブとして1回25 mg/m^2（体表面積）を1日2回経口投与するが、患者の状態により適宜減量する。ただし、1回量は50 mgを上限とする。		
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		
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. （カプセル剤の小児を対象とした用法及び用量のみ）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。		

備　　考	2025 年 8 月 25 日に、成人の用法及び用量追加で承認事項一部変更承認を取得 2025 年 9 月 19 日に、顆粒剤の剤形追加に関する製造販売承認を取得並びにカプセル剤の用法及び用量変更に関する承認事項一部変更承認を取得

変更の履歴
前回提出日： 2026 年 8 月 27 日
変更内容の概要： 1.　医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の変更（軽微な変更）
変更理由： 1.　電子添文の自主改訂に伴う適正使用ガイドの軽微変更（DI ページ更新及び記載整備）のため。

1　医薬品リスク管理計画の概要

1.1　安全性検討事項

重要な特定されたリスク
心機能障害

重要な特定されたリスクとした理由：

本剤の承認申請時における心機能障害関連事象 a)は、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 型の小児患者を対象とした海外第 I / II 相試験（以下、D1532C00057 試験）において、駆出率減少が 28.4%（21/74 例）、高血圧が 17.6%（13/74 例）、末梢性浮腫が 16.2%（12/74 例）、及び末梢腫脹、右室駆出率低下及び左室拡張が 1.4%（1/74 例）に認められている。また、重篤な末梢性浮腫が 1.4%（1/74 例）、Grade3 の駆出率減少が 1.4%（1/74 例）に認められている。国内第 I 相試験（以下、D1346C00013 試験）において、駆出率減少が 16.7%（2/12 例）に認められている。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 型の成人患者を対象とした国際共同第 III 相試験（以下、D134BC00001 試験）において、末梢性浮腫が 13.1%（18/137 例）、駆出率減少が 7.3%（10/137 例）、高血圧が 2.9%（4/137 例）、末梢腫脹が 2.2%（3/137 例）、血圧上昇及び浮腫が各 0.7%（1/137 例）に認められている。また、Grade3 の高血圧が 1.5%（2/137 例）及び駆出率減少が 0.7%（1/137 例）に認められている。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 1 歳以上 7 歳未満の患者を対象とした顆粒剤の国際共同第 I/II 相試験（以下、D1346C00004 試験）において、末梢性浮腫が 2.8%（1/36 例）に認められている。

上記の小児または成人患者を対象とした臨床試験において、重篤な末梢性浮腫及び Grade3 の駆出率減少及び高血圧が認められている。左室駆出率が著しく低下した場合には左心室収縮不全の症状を伴う臨床転帰に至る可能性が考えられる。既承認の MEK 阻害薬において、駆出力減少、左室機能不全、末梢性浮腫等の心機能障害関連事象が報告され、心不全等の重篤な心臓障害も報告されていることから、重要な特定されたリスクとした。

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

【心機能障害関連事象の定義】

a)：MedDRA 標準検索式（SMQ）「心不全 (Broad)」及び「高血圧 (Narrow)」に含まれる有害事象

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
  特定使用成績調査（カプセル小児）

【選択理由】

製造販売後の使用実態下において情報を収集し、心機能障害の発現状況を把握し、追加の安全対策の要否を検討するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、心機能障害について、電子添文の「用法及び用量に関連する注意」、「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」及び「重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。
- 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）、患者向け資材を作成し、配布する。

【選択理由】

	本剤における心機能障害の発現状況及び対処法等に関する情報を医療従事者に対し確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。また、患者及び家族に、本剤投与後に心機能障害が発症するおそれがあることを情報提供し、理解を促すため。
肝機能障害	
	重要な特定されたリスクとした理由： 本剤の承認申請時における肝機能障害関連事象[b)]は、D1532C00057 試験において、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加が 51.4%（38/74 例）、低アルブミン血症が 51.4%（38/74 例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加が 39.2%（29/74 例）、血中アルカリホスファターゼ（ALP）増加が 31.1%（23/74 例）、及び血中ビリルビン増加が 6.8%（5/74 例）に認められている。また、Grade3 以上の ALT 増加が 2.7%（2/74 例）、及び AST 増加が 1.4%（1/74 例）に認められている。D1346C00013 試験において、AST 増加が 8.3%（1/12 例）に認められている。D134BC00001 試験において、AST 増加が 12.4%（17/137 例）、ALT 増加が 10.9%（15/137 例）、血中 ALP 増加及びγ－グルタミルトランスフェラーゼ（γ-GTP）増加が各 2.2%（3/137 例）、低アルブミン血症が 1.5%（2/137 例）、高ビリルビン血症、高トランスアミナーゼ血症、肝損傷、血中非抱合ビリルビン増加、国際標準比増加及びトランスアミナーゼ上昇が各 0.7%（1/137 例）に認められている。また、Grade3 以上のγ-GTP 増加が 1.5%（2/137 例）、AST 増加、ALT 増加及びトランスアミナーゼ上昇が各 0.7%（1/137 例）に認められている。D1346C00004 試験において、AST 増加が 11.1%（4/36 例）、ALT 増加が 5.6%（2/36 例）、高トランスアミナーゼ血症、血中 ALP 増加及び肝機能検査異常が各 2.8%（1/36 例）に認められている。 上記の小児または成人患者を対象とした臨床試験において、Grade3 以上の ALT、AST 及びγ-GTP の増加及びトランスアミナーゼ上昇が認められ、既承認の MEK 阻害薬において肝機能検査値異常を伴う肝機能障害の発現が報告されていることから、重篤な肝機能障害を引き起こす可能性が考えられるため、重要な特定されたリスクとした。 なお、肝機能障害に関連するメカニズムは明らかになっていない。 【肝機能障害関連事象の定義】 b)：MedDRA SMQ で以下に該当する有害事象 「薬剤に関連する肝障害―包括的検索（Broad）」、「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸（Broad）」、「肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害（Broad）」、「非感染性肝炎（Broad）」、「良性肝新生物（嚢胞およびポリープを含む）（Broad）」、「悪性肝臓腫瘍（Broad）」、「悪性度不明の肝臓腫瘍（Broad）」、「肝臓関連臨床検査、徴候および症状（Broad）」、「肝臓に関連する凝固および出血障害（Broad）」
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・　通常の医薬品安全性監視活動 ・　追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 　特定使用成績調査（カプセル小児） 【選択理由】 製造販売後の使用実態下において情報を収集し、肝機能障害の発現状況を把握し、追加の安全対策の要否を検討するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・　通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」及び「重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・　追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）、患者向け資材を作成し、配布する。 【選択理由】 本剤における肝機能障害の発現状況及び対処法等に関する情報を医療従事者に対し確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。また、患者及び家族に、本剤投与後に肝機能障害が発

	症するおそれがあることを情報提供し、理解を促すため。
消化管障害	
	重要な特定されたリスクとした理由： 本剤の承認申請時における消化管障害関連事象 c)は、D1532C00057 試験において、嘔吐が 86.5%（64/74 例）、下痢が 81.1%（60/74 例）、悪心が 77.0%（57/74 例）等に認められている。また、重篤な腹痛及び下痢が各 2.7%（2/74 例）、及び便秘、単径ヘルニア及び嘔吐が各 1.4%（1/74 例）に、Grade3 以上の下痢が 14.9%（11/74 例）、嘔吐が 9.5%（7/74 例）、齲歯が 5.4%（4/74 例）、悪心が 2.7%（2/74 例）、及び腹痛、単径ヘルニア及び口内炎が各 1.4%（1/74 例）に認められている。D1346C00013 試験においては、下痢が 41.7%（5/12 例）、嘔吐及び口内炎が 33.3%（4/12 例）、悪心、腹痛及び口唇炎が 25.0%（3/12 例）等に認められている。D134BC00001 試験において、下痢が 29.9%（41/137 例）、嘔吐が 19.7%（27/137 例）、悪心が 16.8%（23/137 例）、便秘が 9.5%（13/137 例）、腹痛が 8.0%（11/137 例）、口内炎が 7.3%（10/137 例）、口内乾燥が 5.8%（8/137 例）、アフタ性潰瘍が 2.9%（4/137 例）、上腹部痛、消化不良、胃食道逆流性疾患及び口腔内潰瘍形成が各 2.2%（3/137 例）、腹部膨満、歯肉腫脹、口唇腫脹及び歯痛が各 1.5%（2/137 例）等に認められている。また、Grade3 以上の腹痛が 1.5%（2/137 例）及び口内炎が 0.7%（1/137 例）に認められている。 D1346C00004 試験において、下痢及び嘔吐が各 38.9%（14/36 例）、腹痛及び口内炎が各 13.9%（5/36 例）、アフタ性潰瘍及び便秘が各 8.3%（3/36 例）、上腹部痛及び悪心が各 5.6%（2/36 例）、裂肛、口角口唇炎、口唇炎、下部消化管出血、直腸出血及び歯痛が各 2.8%（1/36 例）に認められている。 上記の小児または成人患者を対象とした臨床試験において、重篤な腹痛、下痢、便秘、単径ヘルニア、嘔吐及び Grade3 以上の腹痛と口内炎が認められていることから、重要な特定されたリスクとした。 【消化管障害関連事象の定義】 c)：MedDRA 器官別大分類（SOC）「胃腸障害」に含まれる有害事象
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 特定使用成績調査（カプセル小児） 【選択理由】 製造販売後の使用実態下において情報を収集し、消化管障害の発現状況を把握し、追加の安全対策の要否を検討するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「用法及び用量に関連する注意」及び「重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）、患者向け資材を作成し、配布する。 【選択理由】 本剤における消化管障害の発現状況及び対処法等に関する情報を医療従事者に対し確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。また、患者及び家族に、本剤投与後に消化管障害が発症するおそれがあることを情報提供し、理解を促すため。
貧血及び血球減少	
	重要な特定されたリスクとした理由： 本剤の承認申請時における貧血及び血球減少関連事象 d)は、D1532C00057 試験において、貧血が 54.1%（40/74 例）、好中球数減少が 44.6%（33/74 例）、リンパ球数減少が 41.9%（31/74

例）、及び白血球数減少が 32.4%（24/74 例）に認められている。また、重篤な貧血が 2.7%（2/74 例）に、Grade3 以上の好中球数減少が 4.1%（3/74 例）、貧血が 2.7%（2/74 例）、及びリンパ球数減少が 1.4%（1/74 例）に認められている。D1346C00013 試験においては本剤の貧血及び血球減少に関連する事象は報告されていない。D134BC00001 試験において、貧血が 10.9%（15/137 例）、リンパ球数減少が 2.2%（3/137 例）、リンパ球減少症及び好中球数減少が各 1.5%（2/137 例）、好酸球減少症、正球性貧血及び血小板減少症が各 0.7%（1/137 例）に認められている。また、Grade3 以上の貧血が 1.5%（2/137 例）、血小板減少症及びリンパ球数減少が各 0.7%（1/137 例）に認められている。D1346C00004 試験において、貧血が 22.2%（8/36 例）、好中球数減少及び血小板数減少が各 2.8%（1/36 例）に認められている。

上記の小児または成人患者を対象とした臨床試験において、重篤な貧血や Grade3 以上の貧血、血小板減少症、好中球数及びリンパ球数減少が認められていることから、重要な特定されたリスクとした。

【貧血及び血球減少関連事象の定義】

d) : MedDRA SMQ「造血障害による白血球減少症 (Broad)」、「造血障害による血小板減少症 (Broad)」及び「造血障害による赤血球減少症 (Broad)」に含まれる有害事象

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
  特定使用成績調査（カプセル小児）

【選択理由】

製造販売後の使用実態下において情報を収集し、貧血及び血球減少の発現状況を把握し、追加の安全対策の要否を検討するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。
- 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）、患者向け資材を作成し、配布する。

【選択理由】

本剤における貧血及び血球減少の発現状況及び対処法等に関する情報を医療従事者に対し確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。また、患者及び家族に、本剤投与後に貧血及び血球減少が発症するおそれがあることを情報提供し、理解を促すため。

眼障害

重要な特定されたリスクとした理由：

本剤の承認申請時における眼障害関連事象 e)は、D1532C00057 試験において、霧視が 14.9%（11/74 例）、流涙増加が 12.2%（9/74 例）、眼痛が 6.8%（5/74 例）、ドライアイが 5.4%（4/74 例）、羞明が 4.1%（3/74 例）、眼瞼炎及び網膜裂孔が 2.7%（2/74 例）等に認められている。D1346C00013 試験において、眼窩周囲浮腫が 16.7%（2/12 例）、及びアレルギー性結膜炎が 8.3%（1/12 例）が認められている。D134BC00001 試験において、霧視が 3.6%（5/137 例）、ドライアイ、眼瞼浮腫、眼窩周囲浮腫及び硝子体浮遊物が各 1.5%（2/137 例）等に認められている。また、重篤な霧視が 0.7%（1/137 例）、Grade3 の潰瘍性角膜炎が 0.7%（1/137 例）に認められている。D1346C00004 試験において、霧視、眼球浮腫、眼瞼皮膚乾燥及び羞明が 2.8%（1/36 例）に認められている。

成人の転移性ブドウ膜黒色腫患者に対する患者を対象とした臨床試験において網膜静脈閉塞が 1 例、また成人の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 型患者を対象とした臨床試験において重篤な霧視及び Grade3 の潰瘍性角膜炎が報告されている。網膜静脈閉塞症は失明に至る可能性があり、既承認の MEK 阻害薬投与時に、網膜静脈閉塞、中心性漿液性網膜症、網膜色素上皮剥離などの発現が報告されていることから、重要な特定されたリス

	クとした。 なお、眼障害は類薬でもみられているが、関連するメカニズムは明らかになっていない。 【眼障害関連事象の定義】 e)：MedDRA SOC「眼障害」に含まれる有害事象
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 特定使用成績調査（カプセル小児） 【選択理由】 製造販売後の使用実態下において情報を収集し、眼障害の発現状況を把握し、追加の安全対策の要否を検討するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「用法及び用量に関連する注意」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）、患者向け資材を作成し、配布する。 【選択理由】 本剤における眼障害の発現状況及び対処法等に関する情報を医療従事者に対し確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。また、患者及び家族に、本剤投与後に眼障害が発症するおそれがあることを情報提供し、理解を促すため。
重要な潜在的リスク	
横紋筋融解症・ミオパチー	
	重要な潜在的リスクとした理由： 本剤の承認申請時における横紋筋融解症・ミオパチー関連事象 [9]は、D1532C00057 試験において、血中クレアチンホスホキナーゼ（CPK）増加が 77. 0%（57/74 例）、血中クレアチニン増加が 32.4%（24/74 例）、低カルシウム血症が 29.7%（22 /74 例）、筋肉痛が 10.8%（8/74 例）等に認められている。また、重篤な血中 CPK 増加が 2.7% （2/74 例）、及び急性腎障害、血中クレアチニン増加及び低カルシウム血症が各 1.4%（1/74 例）に、Grade3 以上の血中 CPK 増加が 9.5%（7/74 例）、低カルシウム血症が 2.7%（2/74 例）、及び急性腎障害、血中クレアチニン増加及び筋力低下が各 1.4%（1/74 例）に認められている。D1346C00013 試験において、血中 CPK 増加及び筋肉痛が 8.3%（1/12 例）に認められている。D134BC00001 試験において、血中 CPK 増加が 37.2%（51/137 例）、筋肉痛が 4.4%（6//137 例）、血中クレアチニン増加及び血中ミオグロビン増加が各 1.5%（2/137 例）に認められている。また、Grade3 以上の血中 CPK 増加が 6.6%（9/137 例）に認められている。D1346C00004 試験において、血中 CPK 増加が 30.6%（11/36 例）及び血中クレアチニン増加が 2.8%（1/36 例）に認められている。また、Grade3 の血中 CPK 増加が 2.8%（1/36 例）に認められている。 血中 CPK 増加に関連した筋痛や筋力低下などの事象が発生したというエビデンスはない。 上記の小児または成人患者を対象とした臨床試験において、横紋筋融解症、ミオパチーは認められていないが、重篤もしくは Grade3 以上の血中 CPK の増加が認められており、血中 CPK の増加は、横紋筋融解症、ミオパチーの発症を伴う、もしくはその前兆となる可能性が考えられることから、重要な潜在的リスクとした。 なお、マイトジェン活性化プロテインキナーゼ（MAPK）経路は、筋肉のシグナル伝達ネットワークの中心に位置しているため、MEK 阻害が血中 CPK の増加やミオパチーに関与する可能

性は否定できないが、そのメカニズムは明らかになっていない。

【横紋筋融解症・ミオパチー関連事象の定義】

f)：MedDRA SMQ「横紋筋融解症／ミオパチー(Broad)」に含まれる有害事象

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

・ 通常の医薬品安全性監視活動

・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
特定使用成績調査（カプセル小児）

【選択理由】

製造販売後の使用実態下において情報を収集し、横紋筋融解症・ミオパチーの発現状況を把握し、追加の安全対策の要否を検討するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

・ 通常のリスク最小化活動として、横紋筋融解症・ミオパチーについて、電子添文の「用法及び用量に関連する注意」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。

・ 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）、患者向け資材を作成し、配布する。

【選択理由】

本剤における横紋筋融解症・ミオパチーの発現状況及び対処法等に関する情報を医療従事者に対し確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。また、患者及び家族に、本剤投与後に横紋筋融解症・ミオパチーが発症するおそれがあることを情報提供し、理解を促すため。

間質性肺疾患

重要な潜在的リスクとした理由：

本剤の承認申請時における間質性肺疾患関連事象 g)は、D1532C00057 試験において、細気管支炎が 1.4%（1/74 例）に認められている。D1346C00013 試験、D134BC00001 試験及び D1346C00004 試験においては本剤の間質性肺疾患に関連する事象は報告されていない。
上記の小児または成人患者を対象とした臨床試験において、重篤または Grade3 以上の間質性肺疾患関連事象は報告されていないが、本剤を単独投与した成人悪性腫瘍患者を対象とした臨床試験において因果関係の否定できない間質性肺疾患が認められ、既承認の MEK 阻害薬投与時に間質性肺疾患の発現が報告されている。また、日本人では外国人と比較して薬剤性肺障害の発現率が高いとの報告もある。よって、本剤投与時に間質性肺疾患が発現する可能性が考えられることから、重要な潜在的リスクとした。

【間質性肺疾患関連事象の定義】

g)：MedDRA SMQ「間質性肺疾患」(Narrow) に含まれる有害事象

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

・ 通常の医薬品安全性監視活動

・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
特定使用成績調査（カプセル小児）

【選択理由】

製造販売後の使用実態下において情報を収集し、間質性肺疾患の発現状況を把握し、追加の安全対策の要否を検討するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

・ 通常のリスク最小化活動として、間質性肺疾患について、電子添文の「重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。

・ 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）、患者向け資材を作成し、配布する。

【選択理由】

本剤における間質性肺疾患の発現状況及び対処法等に関する情報を医療従事者に対し確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。また、患者及び家族に、本剤投与後に間質性肺疾患が発症するおそれがあることを情報提供し、理解を促すため。

重篤な皮膚障害

重要な潜在的リスクとした理由：

本剤の承認申請時における皮膚障害関連事象 h)は、D1532C00057 試験において、ざ瘡様皮膚炎が 60.8%（45/74 例）、爪囲炎が 56.8%（42/74 例）、口内炎が 55.4%（41/74 例）等に認められている。Grade3 以上の爪囲炎が 13.5%（10/74 例）、ざ瘡様皮膚炎が 4.1%（3/74 例）、斑状丘疹状皮疹が 2.7%（2/74 例）、及び口内炎が 1.4%（1/74 例）に認められている。
D1346C00013 試験においては、ざ瘡様皮膚炎が 50.0%（6/12 例）、爪囲炎が 41.7%（5/12 例）、口内炎が 33.3%（4/12 例）等に認められている。また、重篤で Grade3 の爪囲炎が 8.3%（1/12 例）に認められている。D134BC00001 試験において、ざ瘡様皮膚炎が 46.7%（64/137 例）、発疹が 19.7%（27/137 例）、爪囲炎が 16.8%（23/137 例）、口内炎が 7.3%（10/137 例）、ざ瘡及そう痒症が各 6.6%（9/137 例）、丘疹性皮疹が 5.1%（7/137 例）、アフタ性潰瘍及び斑状丘疹状皮疹が各 2.9%（4/137 例）、膿疱性皮疹及び口腔内潰瘍形成が各 2.2%（3/137 例）、爪の障害が 1.5%（2/137 例）等に認められている。また、Grade3 以上の爪囲炎が 2.9%（4/137 例）、ざ瘡様皮膚炎が 1.5%（2/137 例）、膿疱性皮疹、発疹及び口内炎が各 0.7%（1/137 例）に認められている。D1346C00004 試験において、爪囲炎が 44.4%（16/36 例）、口内炎が 13.9%（5/36 例）、アフタ性潰瘍、そう痒症及び斑状丘疹状皮疹が各 8.3%（3/36 例）、発疹が 5.6%（2/36 例）、膿疱、膿疱性皮疹、口唇炎、ざ瘡様皮膚炎及び陥入爪が各 2.8%（1/36 例）に認められている。また、Grade3 の爪囲炎が 2.8%（1/36 例）に認められている。

上記の小児または成人患者を対象とした臨床試験において、重篤または Grade 3 以上の事象及び減量・休薬、投与中止に至った事象として皮膚及び粘膜関連の有害事象が認められ、既承認の MEK 阻害薬投与時にざ瘡様皮膚炎や発疹等の発現が報告されていることから、重要な潜在的リスクとした。

【皮膚障害関連事象の定義】

h)：MedDRA HLT で以下に該当する有害事象

「ざ瘡」、「膿疱状態」、「発疹および皮疹 NEC」、「そう痒症 NEC」、「爪および爪床の状態（感染および外寄生を除く）」、「口腔内軟部組織障害 NEC」、「口内炎および口腔内潰瘍形成」及び MedDRA PT「爪囲炎」に含まれる有害事象

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

・ 通常の医薬品安全性監視活動

・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
特定使用成績調査（カプセル小児）

【選択理由】

製造販売後の使用実態下において情報を収集し、重篤な皮膚障害の発現状況を把握し、追加の安全対策の要否を検討するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

・ 通常のリスク最小化活動として、重篤な皮膚障害について、電子添文の「その他の副作用」の項に記載して注意喚起する。

・ 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）、患者向け資材を作成し、配布する。

【選択理由】

本剤における重篤な皮膚障害の発現状況及び対処法等に関する情報を医療従事者に対し確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。また、患者及び家族に、本剤投与後に間質性肺疾患が発症するおそれがあることを情報提供し、理解を促すため。

骨成長の異常

重要な潜在的リスクとした理由：

本剤の承認申請時に、D1532C00057 試験、D1346C00013 試験、D134BC00001 試験及び D1346C00004 試験では、本剤の骨成長の異常関連事象 i)に関連する事象は報告されていない。

MEK の阻害は、肥大軟骨細胞層の拡張や長骨における一次骨化中心の形成遅延に関与していることが、遺伝子組換えマウスモデルにおいて確認されている [1)]。

また、ラットを用いた 3 カ月間反復投与毒性試験において、雌雄の大腿脛骨関節に病理組織学的変化として、雄では骨端軟骨異形成が、雌では骨端軟骨に隣接する大腿骨髄の細胞充実性の低下が認められている。一方で、6 カ月間投与したカニクイザル及びマウスでは、このような変化は認められていない。

毒性試験におけるラットでの骨の病理組織学的変化は、ヒトへの推奨用量における曝露量と比較して非常に高い曝露量で発生している。

しかしながら、げっ歯類で骨端軟骨異形成が生じる薬剤はヒトでも骨端軟骨異形成を誘発する可能性が否定できないため、骨成長の異常を重要な潜在的リスクとした。

【骨成長の異常関連事象の定義】

i)：MedDRA HLT「骨端障害」に含まれる有害事象

【引用文献】

Matsushita T and Murakami S. The ERK MAPK Pathway in Bone and Cartilage Formation, Protein Kinases, Gabriela Da Silva Xavier, IntechOpen, DOI: 10.5772/38334.

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

・ 通常の医薬品安全性監視活動

・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
特定使用成績調査（カプセル小児）

【選択理由】

製造販売後の使用実態下において情報を収集し、骨成長の異常の発現状況を把握し、追加の安全対策の要否を検討するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「その他の注意」の項に記載して注意喚起する。

・ 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）を作成し、配布する。

【選択理由】

現時点で得られている情報は限られており、本剤と骨成長の異常との関連性は明確ではないが、本剤における骨成長の異常に関する情報を医療従事者に対し確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。

重要な不足情報
該当なし

1.2 有効性に関する検討事項

該当なし

2　医薬品安全性監視計画の概要

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書等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）
追加の医薬品安全性監視活動
特定使用成績調査（カプセル小児）
【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 【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。 【実施計画】 ・　調査予定症例数：300 例 ・　実施方法：全例調査方式 ・　調査期間：発売日～8 年を予定 ・　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。 ・　観察期間：3 年間 【実施計画の根拠】 ・　調査予定症例数： 本剤は 4 年で約 300 例に使用が想定され、実施可能性の点から目標症例数は 300 例（安全性解析対象症例として 300 例）と設定した。 300 例収集することで、仮に D1532C00057 試験時に認められた最も発現率の低い重篤な有害事象（1.4%（1/74 例））の発現割合が 3 倍（4.2%）であった場合、有意水準片側 2.5%のもと、1.4%（閾値）に対するリスク差を検出できる確率（検出力）は 80%以上となり、十分に検討可能である。 ・　観察期間： D1346C00013 試験において、日本人における使用経験は最大 2 年 3 ヵ月を予定しており、より長期の観察ができる期間として 3 年間を設定した。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 ・　安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行う。 ・　最終報告書作成時：調査終了後、回収されたすべての調査票のデータ固定が終わった段階で最終報告書を作成、提出する。 【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

	節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画の見直しを行う。 ・　新たな安全性検討事項の有無の検討 ・　新たな安全性検討事項に対する、安全性監視活動及びリスク最小化活動の要否 ・　現状の安全性検討事項に対する、安全性監視活動及びリスク最小化活動の内容変更要否

3　　有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

4　　リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる、本剤投与のリスクに関する情報提供	
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	
	【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 【目的】 本剤の安全性の包括的な情報、関連事象等の発現状況、早期検出と適切な診断・治療のための情報等を提供する。 【具体的な方法】 ・　医療情報担当者が提供・説明を実施し、資材の活用を依頼する。 ・　本資材は PMDA 及び企業ホームページに掲載する。 【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時に、該当する安全性検討事項の発現状況を検討する。本結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、また新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂、配布方法等の実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告書提出時
患者向け資材（コセルゴを服用される患者様とご家族へ）の作成と提供	
	【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 【目的】 本剤投与による副作用の発症リスク、早期発見に つながる自覚症状や予防法、医師へ伝えるべき事項、服用に関する留意事項等に関する情報を提供する。 【具体的な方法】 当該資材を作成し、医薬情報担当者が医療従事者に説明のうえ、提供するとともに、 会社の患者用ウェブサイトから入手可能とする。 【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 市販直後調査終了時及び安全性定期報告時に安全性検討事項の発現状況を確認する。確認結果から、リスク最小化計画の更なる強化が必要と判断される場合、また新たな安全性検討事項が認められた場合には、配布方法、資材の改訂などの 実施方法の変更、追加の資材作成等を検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告書提出時

5　医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1　医薬品安全性監視計画の一覧

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				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	**節目となる症例数／目標症例数**	**節目となる予定の時期**	**実施状況**	**報告書の作成予定日**
市販直後調査（カプセル小児）	該当なし	販売開始から6カ月後	終了	作成済（2023年6月提出）
市販直後調査（カプセル成人）	該当なし	販売開始から6カ月後	終了	作成済（2026年4月提出）
市販直後調査（顆粒）	該当なし	販売開始から6カ月後	終了	作成済（2026年7月提出）
特定使用成績調査（カプセル小児）	全症例（300 例）	安全性定期報告時 最終報告書作成時	実施中	安全性定期報告時 調査終了時

5.2　有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	**節目となる症例数／目標症例数**	**節目となる予定の時期**	**実施状況**	**報告書の作成予定日**
該当なし				

5.3　リスク最小化計画の一覧

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		
追加のリスク最小化活動の名称	**節目となる予定の時期**	**実施状況**
市販直後調査による情報提供（カプセル小児）	販売開始から6カ月後	終了
市販直後調査による情報提供（カプセル成人）	販売開始から6カ月後	終了
市販直後調査による情報提供（顆粒）	販売開始から6カ月後	終了

医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	安全性定期報告時	実施中
患者向け資材（コセルゴを服用される患者様とご家族へ）の作成と提供	安全性定期報告時	実施中