

審議結果報告書

令和4年8月29日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] コセルゴカプセル10mg、同カプセル25mg
[一般名] セルメチニブ硫酸塩
[申請者名] アレクシオンファーマ合同会社
[申請年月日] 令和3年12月16日

[審議結果]

令和4年8月25日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は10年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[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。

審査報告書

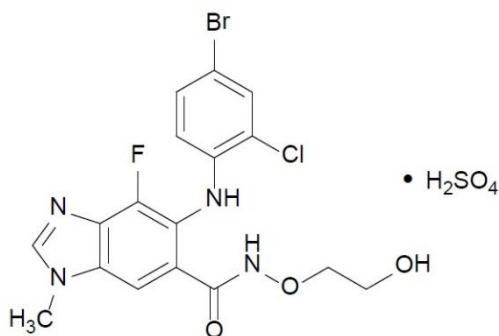
令和4年8月16日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] コセルゴカプセル 10 mg、同カプセル 25 mg
[一般名] セルメチニブ硫酸塩
[申請者] アレクシオンファーマ合同会社
[申請年月日] 令和3年12月16日
[剤形・含量] 1カプセル中にセルメチニブ硫酸塩 12.1 mg 又は 30.25 mg (セルメチニブとして 10 mg 又は 25 mg) を含有するカプセル剤
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]



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

化学名:

(日本名) 5-[(4-ブロモ-2-クロロフェニル)アミノ]-4-フルオロ-N-(2-ヒドロキシエトキシ)-1-メチル-1*H*-ベンズイミダゾール-6-カルボキシアミド 一硫酸塩

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

[特記事項] 希少疾病用医薬品 (指定番号: (R2 薬) 第 475 号、令和 2 年 6 月 22 日付け薬生薬審発 0622 第 1 号)

[審査担当部] 新薬審査第三部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の NF1 患者における PN に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[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

[用法及び用量]

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

[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。

審査報告(1)

令和4年7月21日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] コセルゴカプセル 10 mg、同カプセル 25 mg
[一般名] セルメチニブ硫酸塩
[申請者] アレクシオンファーマ合同会社
[申請年月日] 令和3年12月16日
[剤形・含量] 1カプセル中にセルメチニブ硫酸塩 12.1 mg 又は 30.25 mg (セルメチニブとして 10 mg 又は 25 mg) を含有するカプセル剤
[申請時の効能・効果] 叢状神経線維腫 (plexiform neurofibromas) を伴う神経線維腫症 1 型
[申請時の用法・用量] 通常、セルメチニブとして 1 回 25 mg/m² (体表面積) を 1 日 2 回、12 時間毎を目安として空腹時に経口投与する。用量は体表面積に応じて調整し、1 回量は 50 mg を上限とする。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	10
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	16
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	24
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	43
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	72
9. 審査報告(1)作成時における総合評価	73

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本剤は、米国 Array BioPharma 社により創製された、MEK1/2 阻害剤であるセルメチニブ硫酸塩を有効成分とするカプセル製剤である。

セルメチニブは、腫瘍抑制タンパク質であるニューロフィブロミン 1 をコードする腫瘍抑制遺伝子 (*NF1*) の変異により生じた活性型 RAS による RAF/MEK/ERK シグナル伝達の異常な活性化を阻害することで、神経線維腫症 1 型 (NF1) 患者における叢状神経線維腫 (PN) の増殖を抑制することが期待される。

NF1 は、*NF1* 遺伝子の生殖細胞系列変異によって生じる常染色体優性遺伝疾患¹⁾であり、カフェ・オ・レ斑と呼ばれる特有な色素斑と神経線維腫を主徴とし、皮膚、神経系、眼、骨等に多種病変が年齢の変化とともに出現し、全身に多彩な症候を呈する。本邦において、神経線維腫症は指定難病 (指定難病 34、平成 26 年 10 月 21 日付け厚生労働省告示第 393 号) であり、NF1 の患者数は約 40,000 人と推定されている (NF1 診療ガイドライン)。

PN は、大型神経及び神経叢に沿って発生・増殖する、組織学的に良性の神経鞘腫瘍であり、NF1 患者の約 20~50%で認められる (Am J Med Genet 1999; 89: 31-7、Neuro Oncol 2008; 10: 593-8)。PN は主に学童期から発現が認められ、眼窩、顔面、上肢、下肢、背部等、様々な神経に沿って発生し、発現部位により、外観上の変形や疼痛、運動機能障害、神経機能障害等の臨床症状が認められ、PN が生命維持に重要な器官を圧迫する場合には血管圧迫、脊髄圧迫又は気道閉塞等の生命を脅かす重度の合併症につながる可能性や、悪性末梢神経鞘腫瘍が続発する可能性も報告されている (JPediatr 2012; 160: 461-7、NF1 診療ガイドライン)。PN は継続的に増殖し、小児及び若年成人において PN の自然退縮、PN 関連合併症の自然消失や症状改善は極めて稀である (Neuro Oncol 2018; 20: 1643-51)。

本邦における NF1 患者の PN 治療の第一選択肢は外科的切除であり、NF1 患者における外科切除困難な PN に対して承認された治療薬はない。

本邦では、2020 年 8 月から本剤の臨床試験が開始され、今般、申請者は、国内第 I 相試験、海外第 I /II 相試験等により PN を伴う NF1 に対する有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認申請を行った。

海外では、米国で 2020 年 4 月に、欧州では 2021 年 6 月に、それぞれ NF1 患者における手術不能かつ症候性の PN に係る効能・効果で承認され、2022 年 5 月現在、10 カ国以上で承認されている。

本薬は神経線維腫症 1 型を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品に指定 (指定番号 (R2 薬) 第 475 号、令和 2 年 6 月 22 日付け薬生薬審発 0622 第 1 号) されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は結晶性の白色～黄色の粉末であり、酸解離定数、分配係数、旋光性、結晶形、吸湿性、溶解性、熱分析、紫外可視吸収スペクトルについて検討されている。結晶多形は認められていない。原薬は非溶媒和物であり、実生産における製造方法では原薬のほかセルメチニブ ■ 硫酸塩及びセルメチニブ (遊離塩基) が生成されるが、製造工程においてこれらは除去され、確認試験 (XRPD) で確認可能である。

1) 「優性遺伝」については、令和 4 年 1 月 24 日付「優性遺伝と劣性遺伝に代わる推奨用語について (結果報告)」(日本医学会、日本医学会医学用語管理委員会)において、5 年の経過措置期間を目安に「顕性遺伝」との表記に移行することとされている。

原薬の化学構造は、MS、NMR (¹H-、¹³C-、¹⁹F-NMR)、IR、イオンクロマトグラフィー及び単結晶 X線構造解析により確認されている。

2.1.2 製造方法

原薬は [redacted]、[redacted] 及び [redacted] を出発物質として合成される。

CQA が特定され、CQA に影響を及ぼす工程パラメータのリスク評価等により、原薬の管理戦略が構築されている (表 1)。

表 1 原薬の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
性状	製造方法、規格及び試験方法
確認試験	製造方法、規格及び試験方法
有機不純物 (変異原性不純物以外)	製造方法、規格及び試験方法
残留溶媒	製造方法、規格及び試験方法
水分	製造方法、規格及び試験方法
強熱残分	製造方法、規格及び試験方法
[redacted]	製造方法、規格及び試験方法
硫酸塩	製造方法、規格及び試験方法
元素不純物	製造方法
微生物限度	製造方法
変異原性不純物	製造方法

重要工程として、中間体 ([redacted] 及び [redacted]) のそれぞれの合成工程が設定されている。また、重要中間体として、[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び [redacted] が管理されている。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (IR、XRPD)、純度試験 [不純物 (HPLC)、残留溶媒 (GC)]、水分、強熱残分、粒子径分布及び定量法 (HPLC) が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

表 2 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産/3 ロット	25°C	60%RH	ポリエチレン袋 (二重) + 硬質容器	84 カ月
加速試験		40°C	75%RH		6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、二重のポリエチレン袋に入れ、これを遮光性の硬質容器で室温保存するとき、[redacted] カ月と設定された。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は1カプセル中に原薬12.1 mg又は30.25 mg(セルメチニブとして10 mg又は25 mg)含有する即放性の硬カプセル剤である。製剤には、コハク酸トコフェロールポリエチレングリコール及びヒプロメロースが添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、溶融、混合、カプセル充填、バンドシール及び包装からなる工程により製造され、重要工程として、[]工程、カプセル充填工程[]工程が設定されている。なお、カプセル充填工程、[]工程及び[]工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

CQAが特定され、CQAに影響を及ぼす工程パラメータのリスク評価等により、品質の管理戦略が構築されている(表3)。

表3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
性状(外観)	製造方法、規格及び試験方法
確認試験	製造方法、規格及び試験方法
分解生成物	製造方法、規格及び試験方法
製剤均一性	製造方法、規格及び試験方法
溶出性	製造方法、規格及び試験方法

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験(HPLC)、純度試験[分解生成物(HPLC)]、製剤均一性[含量均一性試験(HPLC)]、溶出性(HPLC)及び定量法(HPLC)が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表4のとおりであり、長期保存試験及び中間的試験の結果は安定であったが、加速試験の結果、[]及び6カ月時点([]及び[]カプセル/ボトルの25 mg製剤)又は6カ月時点([]及び[]カプセル/ボトルの10 mg製剤)で溶出性の規格逸脱が認められた。また、光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

表4 製剤の安定性試験

試験名	ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	3ロット ^{a)}	25℃	60%RH	[]カプセル/HDPE ボトル包装 ^{b)} (乾燥剤入り)	36カ月
中間的試験		30℃	75%RH		36カ月
加速試験		40℃	75%RH		6カ月
長期保存試験	実生産/3ロット	25℃	60%RH	60カプセル/HDPE ボトル包装 ^{b)} (乾燥剤入り)	24カ月
中間的試験		30℃	75%RH		24カ月
加速試験		40℃	75%RH		6カ月
長期保存試験	実生産/3ロット	25℃	60%RH	28カプセル/HDPE ボトル包装 ^{b)} (乾燥剤入り)	12カ月
中間的試験		30℃	75%RH		12カ月
加速試験		40℃	75%RH		6カ月

a) 10 mg製剤はパイロットスケールで、25 mg製剤は実生産スケールで製造された。

b) 同一のHDPEボトルによる。

以上より、製剤の有効期間は、乾燥剤入りで遮光性の HDPE ボトルに充填し室温保存するとき、36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は ■ カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討等から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 製剤の有効期間について

申請者は、製剤の有効期間について、以下のように説明している。

市販予定製剤である 28 及び 60 カプセル/ボトルは 1 ボトル当たりのカプセル数のみが異なるボトル包装である。10 mg 及び 25 mg 製剤はいずれも、28 カプセル/ボトルでは 12 カ月間、60 カプセル/ボトルでは 24 カ月間の長期保存試験及び中間的保存試験成績しか得られていないが、以下の理由から、10 mg 及び 25 mg 製剤の有効期間はいずれも 36 カ月と設定することが適切と考える。

- 安定性試験で使用された 28、60 又は ■ カプセル/ボトルは同一の一次容器に充てんされ、カプセル数のみが異なるボトル包装である。28、60 又は ■ カプセル/ボトルは乾燥剤とカプセルの質量比が異なるものの、(■) の値はいずれも同一である。
- 10 mg 及び 25 mg 製剤における、28、60 又は ■ カプセル/ボトル包装での 36 カ月間の水分含量プロファイルのシミュレーション結果から、1 次容器中の水分含量が最も高い包装形態は ■ カプセル/ボトル包装であると推測されており、10 mg 及び 25 mg 製剤のいずれも、■ カプセル/ボトル包装での長期保存試験及び中間的試験において 36 カ月まで安定であることが示されている。
- 10 mg 及び 25 mg 製剤 3 ロットを用いた 28 及び 60 カプセル/ボトル包装の長期保存試験及び中間的保存試験成績に加え、25 mg 製剤 ■ ロットを用いた ■ カプセル/ボトル包装の長期保存試験において ■ カ月まで、中間的試験において ■ カ月まで安定であることが示されている。

機構は、以上について了承した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の非臨床薬理試験として、効力を裏付ける試験、副次的薬理試験及び安全性薬理試験の成績が提出された。一部の試験では、本薬の代謝物²⁾である N-脱メチル体 (M8)、アミド体、O-グルクロン酸抱合体 (M2) についても検討された。以下に主な試験成績を記載する。

なお、特に記載のない限り、本薬の量はセルメチニブの量で示し、数値は平均値を示す。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *In vitro* 試験

3.1.1.1 MEK に対する阻害作用

2) M8 及びアミド体については薬理活性を有すること、M2 についてはヒト血漿中に最も多く存在する代謝物であることから検討が行われた。健康成人被験者を対象としたマスバランス試験 (参考 CTD 5.3.3.1.1) において、本薬、M8、アミド体及び M2 は、それぞれ血漿中総放射能の約 40%、約 2.9%、1.6%未満及び約 22%であった。

本薬並びに本薬の代謝物である M8、アミド体及び M2 について、変異型 MEK1³⁾による ERK2 のリン酸化に対する阻害作用が、 γ -³³P 標識した ATP (10 μ mol/L) の取込み量を指標に検討された。その結果、本薬、M8 及びアミド体の IC₅₀ 値(平均値 \pm 標準偏差)はそれぞれ 15.3 \pm 0.9、6.7 \pm 1.3 及び 272 \pm 88 nmol/L であり、M2 は 10 μ mol/L まで阻害作用を示さなかった (CTD 4.2.1.1.16)。

変異型 MEK1 による ERK2 のリン酸化に対する本薬 (0~40 nmol/L) の阻害作用が、 γ -³³P 標識した ATP (0.12~15 μ mol/L) の取込み量を指標に検討された。その結果、本薬は濃度依存的に ATP の取込み量を減少させた (CTD 4.2.1.1.16)。

活性化された野生型の MEK1 及び MEK2 による ERK2 リン酸化に対する本薬の阻害作用が 2 種類の方法により検討された。蛍光共鳴エネルギー転移法による検討の結果、MEK1 及び MEK2 に対する本薬の IC₅₀ 値は 0.222 及び 0.389 μ mol/L であった (CTD 4.2.1.1.11)。また、 γ -³³P 標識した ATP (10 μ mol/L) の取込み量を指標とする検討の結果、MEK1 及び MEK2 に対する本薬の IC₅₀ 値は 0.417 及び 0.402 μ mol/L であった (CTD 4.2.1.1.12)。

ヒト腫瘍細胞株を用いて、ERK リン酸化に対する本薬及び M8 の阻害作用が ELISA 法により検討された結果、本薬及び M8 の IC₅₀ 値は表 5 のとおりであった (CTD 4.2.1.1.3)。

表 5 本薬及び M8 による ERK リン酸化に対する阻害作用

腫瘍細胞株	IC ₅₀ 値 (nmol/L)		M8 に対する本薬の比
	本薬	M8	
G361	8.980 \pm 1.873	2.643 \pm 0.576	3.40
A375	9.837 \pm 0.620	3.353 \pm 0.333	2.93
A2058	4.257 \pm 0.540	1.287 \pm 0.142	3.31
MelJuSo	4.397 \pm 0.563	1.075 \pm 0.165	4.09
MiaPaCa2	1.937 \pm 0.557	0.601 \pm 0.295	3.22
BxPC3	4.859 \pm 3.276	1.334 \pm 0.737	3.64
Panc-1	2.887 \pm 0.592	0.636 \pm 0.240	4.54

平均値 \pm 標準誤差

TPA で刺激したヒト全血中の ERK リン酸化に対する本薬及び M8 の阻害作用がフローサイトメトリ法により検討された結果、本薬及び M8 の IC₅₀ 値(平均値 \pm 標準誤差)は 460 \pm 137 及び 266 \pm 168 nmol/L であった (CTD 4.2.1.1.5)。

ヒト腫瘍細胞株を用いて、ERK リン酸化に対する本薬及びアミド体の阻害作用が ELISA 法により検討された結果、本薬及びアミド体の IC₅₀ 値は表 6 のとおりであった (CTD 4.2.1.1.6)。

表 6 本薬及びアミド体による ERK リン酸化に対する阻害作用

腫瘍細胞株	IC ₅₀ 値 (nmol/L)		本薬に対するアミド体の比
	本薬	アミド体	
A375	23.69 \pm 2.73	913.9 \pm 43.2	39
A2058	20.15 \pm 1.21	784.88 \pm 49.67	39
Calu-6	15.04 \pm 0.16	759.21 \pm 38.53	50

平均値 \pm 標準誤差

ヒト腫瘍細胞株 (Calu-6 及び A375) を用いて、ERK リン酸化に対する M2 の阻害作用がウエスタンブロット法により検討された結果、M2 は 10 μ mol/L まで ERK リン酸化に対する阻害作用を示さなかった (CTD 4.2.1.1.17)。

3.1.1.2 腫瘍細胞の増殖抑制作用

3) 野生型 MEK1 の制御ループにおける 218 位と 222 位のセリン残基がいずれもアスパラギン酸残基に置換されることにより活性化されている。

ヒト腫瘍細胞株に対する本薬の増殖抑制作用が生細胞由来の還元酵素活性を指標に検討された結果、本薬の IC₅₀ 値が 1 μmol/L 未満であった細胞株⁴⁾の多くは *BRAF* 又は *KRAS* の遺伝子変異がある若しくは *RAF/MEK/ERK* 経路が活性化している細胞株であった (CTD 4.2.1.1.10)。

ヒト腫瘍細胞株に対する本薬及び M8 の増殖抑制作用が生細胞由来の還元酵素活性を指標に検討された結果、本薬及び M8 の IC₅₀ 値は表 7 のとおりであった (CTD 4.2.1.1.4)。

表 7 本薬及び M8 による細胞生存抑制作用

腫瘍細胞株	IC ₅₀ 値 (nmol/L)		M8 に対する本薬の比
	本薬	M8	
A375	18.35 ± 1.3	3.4 ± 0.7	5.39
A2058	562.9 ± 109.1	79.9 ± 26.5	7.04
MelJuSo	1393.0 ± 272.2	245.9 ± 106.5	5.67

幾何平均値 ± 標準誤差

3.1.2 In vivo 試験

3.1.2.1 ヒト Calu-6 非小細胞肺癌異種移植マウスモデルを用いた検討

KRAS 遺伝子の活性化変異を有するヒト Calu-6 非小細胞肺癌異種移植マウスモデルに、溶媒⁵⁾又は本薬 10、25 又は 100 mg/kg を 1 日 2 回 25 日間反復経口投与した結果、本薬 10、25 及び 100 mg/kg 投与群における投与 25 日目の腫瘍容積は溶媒対照群と比較してそれぞれ 79、82 及び 91%減少した (CTD 4.2.1.1.7)。同様に、溶媒⁶⁾又は本薬 0.2、0.4、0.75、1.5 又は 3.0 mg/kg を 1 日 2 回 26 日間反復経口投与した結果、本薬 0.75 mg/kg 以上の投与群で溶媒対照群と比較して投与 25 日目の腫瘍容積の減少が認められ、本薬 0.75、1.5 及び 3.0 mg/kg 投与群で溶媒対照群と比較してそれぞれ 39.7、43.2 及び 59.3%減少した (CTD 4.2.1.1.8)。

ヒト Calu-6 非小細胞肺癌異種移植マウスモデルに、本薬 25 mg/kg を単回経口投与し、IHC 法によりリン酸化 ERK の量を測定した結果、本薬投与から 1、2 及び 4 時間後の細胞質のリン酸化 ERK の量は投与前から約 90%減少し、投与 24 時間後には投与前の 50%超まで回復した。同様に本薬 0.75 mg/kg を単回経口投与した結果、IHC 法で本薬投与から 1、2 及び 4 時間後の細胞質のリン酸化 ERK の量は投与前から約 80%減少し、投与 8 時間後には投与前の 50%超まで回復した (CTD 4.2.1.1.9)。

ヒト Calu-6 非小細胞肺癌異種移植マウスモデルに、溶媒⁷⁾又は本薬 0.25、1.25、2.5 及び 5.0 mg/kg を単回経口投与し、ウエスタンブロット法によりリン酸化 ERK の量を測定した結果、本薬投与群では用量及び時間依存的な ERK に対するリン酸化阻害作用が認められ、投与 0.5 時間後のリン酸化 ERK の量は、溶媒対照群と比較して本薬 0.25 mg/kg 群では約 40%、本薬 5.0 mg/kg では約 80%減少した (CTD 4.2.1.1.13)。

3.1.2.2 神経線維腫マウスモデルを用いた検討

シュワン細胞特異的に *NFI* 遺伝子を欠失させた遺伝子改変神経線維腫マウスモデルである *Nfl^{fllox/fllox}; DhhCre* マウス⁸⁾に、溶媒⁹⁾又は本薬 10 mg/kg を 5 日間経口投与し、2 日間休薬するサイクルで月齢 7 カ月から 8 週間反復投与した。その結果、月齢 9 カ月時点の腫瘍容積について、月齢 7 カ月時点の腫瘍容

4) SKCO-1、MelJuSo、A375、Capan1、LS174T、COLO205、SW480、NCI-H727、G361、MiaPaCa2、SW48、LS180、H1437、SW403、H2122、RKO、WiDr、LoVo、BE、SW620、H2291、HT29、NCI-2347

5) 1%カルボキシメチルセルロース溶液 (0.1%ポリソルベート 80 を含む。)

6) 0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液 (0.1%ポリソルベート 80 を含む。)

7) ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液 (ポリソルベート 80 を含む。)

8) *Desert Hedgehog* (*Dhh*) 遺伝子の制御配列下で DNA 組換えタンパク質 Cre を発現させ、胎生 12.5 日のシュワン前駆細胞で特異的に *Nfl^{fllox/fllox}* 対立遺伝子の組換えを可能にした *DhhCre* マウスが用いられた (Cancer Cell 2008; 13: 105-16)。本モデルマウスでは、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。

9) 0.5%メチルセルロース溶液 (0.2%ポリソルベート 80 を含む。)

積と比較して溶媒対照群では 14/88 例、本薬投与群では 13/15 例で縮小が認められた。また、最終投与後の神経線維腫組織において、増殖マーカーである Ki67 及びアポトーシスのマーカーである CC3 を IHC 法により測定した結果、溶媒対照群と比較して本薬投与群で、Ki67 は減少したが、CC3 の減少は認められなかった。さらに、*Nfl^{lox/lox}; DhhCre* マウスに本薬 10 mg/kg を単回経口投与し、投与 0.5、2、6 時間後にウエスタンブロット法により神経線維腫組織のリン酸化 ERK の量を測定した結果、投与 0.5、2 時間後においてリン酸化 ERK の量の減少が認められた (CTD 4.2.1.1.14)。

シュワン細胞における *NF1* 遺伝子のヘテロ接合性の消失を再現させた遺伝子改変神経線維腫マウスモデルである *Nfl^{lox/lox}; Postn-Cre* マウス¹⁰⁾に、溶媒¹¹⁾又は本薬 10 mg/kg を月齢 4 カ月から 1 日 2 回 12 週間反復経口投与した。その結果、最終投与終了後の近位神経根の容積及び腫瘍数について、本薬投与群で溶媒対照群と比較して有意な減少が認められた。また、最終投与終了 2 時間後の神経線維腫組織におけるリン酸化 ERK の量をウエスタンブロット法及び IHC 法により測定した結果、本薬投与群で溶媒対照群と比較してリン酸化 ERK の量がそれぞれ約 60 及び 44%減少した (CTD 4.2.1.1.15)。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 各種酵素、受容体、トランスポーター及びイオンチャネルに対する阻害作用 (CTD 4.2.1.2.1)

本薬及び M8 (いずれも 10 µmol/L) について、酵素、受容体、トランスポーター、イオンチャネル等に対する阻害作用を検討した。本薬は、検討された 305 種類の酵素等のうち、PRKG1 に対して 53%の阻害作用を示した¹²⁾。M8 は、検討された 336 種類の酵素等のうち、MEK1 に対して 84%の阻害作用を示したが¹³⁾、その他の酵素等に対しては 50%超の阻害作用を示さなかった。

3.3 安全性薬理試験

主な安全性薬理試験成績の概略は表 8 のとおりであった¹⁴⁾。また単回及び反復投与毒性試験において、安全性薬理の評価項目が検討され、いずれの試験においても中枢神経系、心血管系、呼吸系への影響は認められなかった (5.1 及び 5.2 参照)。

10) *NF1* 遺伝子のエクソン 31 のフランキンゲン領域に loxP 配列 (*Nfl^{lox/lox}*) を保有するマウスと *Postn-Cre* マウスを交配させ、*Nfl^{lox/lox}; Postn-Cre* マウス及び *Cre* 発現陰性同腹仔 (対照マウス) を作製した。*Nfl^{lox/lox}; Postn-Cre* マウスは、月齢 4 カ月までにヒト腫瘍の表現型を浸透度 100%で再現し、*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 (Oncotarget 2016; 7: 7403-14)。

11) 0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液 (0.5%ポリソルベート 80 を含む。)

12) 本薬は 10 µmol/L においてセリン/スレオニンキナーゼである PRKG1 に対して 53%の阻害作用を示したが、当該本薬濃度は、本剤臨床推奨用量投与時における本薬の曝露量と比較して約 370 倍であったことから (表 8)、本剤の臨床使用において、PRKG1 の阻害作用が臨床上問題となる可能性は低いと申請者は説明している。

13) M8 の MEK1 阻害作用が 3.1.1.1 項における検討よりも低かった理由について、使用するアッセイフォーマットの違いによるものと考えられる旨が申請者より説明されている。

14) GLP 適用下で実施されたものの、原資料の所在が確認できていないため一部の試験は参考資料として提出されている。

表 8 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・測定方法等	投与量又は処置濃度	投与経路	所見	曝露量比	CTD
中枢神経系	ラット (雄各 5 例/群)	Irwin 法	0 ^{a)} 、10、30、100 mg/kg (単回)	経口	影響なし	5.8 ^{b,c)}	参考 4.2.1.3.1
心血管系	HEK293	hERG チャネル電流	0.1、0.3、1、3、10 µmol/L	<i>in vitro</i>	阻害率: 10 µmol/L 8.2%	370 ^{b)}	4.2.1.3.2
	CHO	hERG チャネル電流	M8: 0.03、0.1、0.3、1、3、10、30、100 µmol/L	<i>in vitro</i>	影響なし	33,333 ^{b)}	4.2.1.3.3
	ミニブタ (雄 4 例)	テレメトリー法 (動脈血圧、心拍数、第 II 誘導心電図)	0 ^{a)} 、3、10、30 mg/kg (1 日 2 回) d)	経口	影響なし	1.8 ^{c)}	参考 4.2.1.3.4
呼吸系	ラット (雄各 8 例/群)	呼吸数、1 回換気量、分時換気量、動肺コンプライアンス、気道抵抗	0 ^{a)} 、10、30、100 mg/kg (単回)	経口	100 mg/kg: 気道抵抗上昇	4.4 ^{b,c)}	参考 4.2.1.3.5
消化器系	ラット (雄各 10 例/群)	消化管運動性	0 ^{a)} 、10、30、100 mg/kg (単回)	経口	影響なし	5.8 ^{b,c)}	参考 4.2.1.3.6
	ラット (雄各 10 例/群)	胃の刺激性変化	0 ^{a)} 、10、30、100 mg/kg (単回)	経口	30 mg/kg 以上: 胃粘膜病変	3.4 ^{b,c)}	参考 4.2.1.3.7
	ラット (雄各 10 例/群)	胃液分泌	0 ^{a)} 、10、30、100 mg/kg (単回)	経口	影響なし	5.8 ^{b,c)}	参考 4.2.1.3.8

HEK293 : ヒト胎児腎由来細胞株、CHO : チャイニーズハムスター卵巣細胞株

a) 30%SBECD 溶液

b) 所見が認められない最大用量における曝露量を、国内 13 試験 (CTD 5.3.5.2.1) において日本人小児 NF1 患者に本薬 25 mg/m² を単回投与した際の本薬のヒトの血漿タンパク結合率 98.4% に基づく非結合型 C_{max} : 12.5 ng/mL (0.027 µmo/L) 及び M8 のヒトの血漿タンパク結合率 97.9% に基づく非結合型 C_{max} : 1.16 ng/mL (0.003 µmo/L) と比較した。

c) ラットを用いた 29 日間反復投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2.5) のデータから、安全性薬理試験でラットに本薬 10、30 及び 100 mg/kg 投与したときの本薬のラットの血漿タンパク結合率 99.7% に基づく非結合型 C_{max} はそれぞれ約 43、55 及び 72 ng/mL であった。

d) クロスオーバー法により検討され、各用量について 12 時間以上の間隔を空けて 1 日 2 回投与され、次の用量の投与までは 2 日以上の間隔を空けた。

e) 最大用量 30 mg/kg を 1 日 2 回投与した際の本薬のミニブタの血漿タンパク結合率 93.7% に基づく非結合型 C_{max} は約 25.7 ng/mL であり、国内 13 試験 (CTD 5.3.5.2.1) において日本人小児 NF1 患者に本薬 25 mg/m² を 1 日 2 回投与した際の本薬のヒトの血漿タンパク結合率 98.4% に基づく非結合型 C_{max} : 13.9 ng/mL と比較した。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の作用機序について

機構は、NF1 の発症機序を踏まえた上で、NF1 に対する本薬の作用機序について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- NF1 は、腫瘍抑制タンパク質であるニューロフィブロミン 1 をコードする *NFI* 遺伝子の生殖細胞系列変異により生じる、常染色体優性遺伝疾患である。NF1 患者では RAS の制御因子であるニューロフィブロミン 1 の機能を喪失しており、RAS の活性化に伴い RAF/MEK/ERK 経路等の細胞増殖に関与するシグナル伝達が活性化され、PN を含む良性腫瘍及び悪性腫瘍が生じやすくなると考えられている (JNeurosci 2012; 32: 14087-93)。MEK1/2 は RAF/MEK/ERK 経路を構成する重要な因子の一つであり、ERK1/2 をリン酸化し活性化することで、細胞増殖を促進させると考えられている (Nat Rev Cancer 2015; 15: 577-92)。 *In vitro* 試験及び *in vivo* 試験の検討から、本薬は MEK1/2 を阻害することで、ニューロフィブロミン 1 の機能喪失に伴い活性化している RAF/MEK/ERK 経路のシグナル伝達を抑制し、NF1 患者における腫瘍細胞の増殖抑制作用を示すと考えられる。
- なお、本薬の代謝物である M8 の薬理活性は本薬の 3~5 倍であることから、M8 は血漿中濃度に応じて RAF/MEK/ERK 経路のシグナル伝達阻害及び抗腫瘍効果に寄与する可能性がある。本薬の代謝物であるアミド体の薬理活性は本薬の 50 分の 1 以下であり、主要代謝物である O-グルクロン酸抱合体 (M2) は 10 µmol/L まで薬理活性を示さなかった (3.1.1 参照)。
- また、本薬の安全性薬理試験 (表 8) からは本薬臨床使用時における安全性上の重大な懸念は示唆

されていないが、本邦既承認の MEK 阻害剤であるトラメチニブ及びビニメチニブでは、いずれも消化器関連事象、眼関連事象、駆出率低下等の心機能障害、発疹及びび瘡様皮膚炎を含む皮膚関連事象、血中 CK 増加及び横紋筋融解症、呼吸器関連事象、肝酵素上昇の発現等が報告されていることから、本薬投与時にもこれらの有害事象が発現する可能性はある。

機構は、本薬の作用機序について、現時点で得られている知見に基づき薬理作用の観点からの説明がなされていると考える。なお、MEK1/2 阻害剤投与時に報告されている消化管系への影響等を含む本薬投与時の安全性については、毒性試験及び臨床試験成績を踏まえ、5.R 及び 7.R.2 で引き続き検討する。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の非臨床薬物動態試験として、マウス、ラット、ブタ、イヌ及びサルにおける吸収、分布、代謝及び排泄に関する試験成績が提出された。生体試料中の未変化体並びに活性代謝物である N-脱メチル体 (M8) の濃度は、LC-MS/MS を用いて測定された (定量下限: 未変化体 0.02~5 µg/mL、M8 0.002~0.5 µg/mL)。本薬 ¹⁴C 標識体を用いた試験における生体試料中放射能濃度は、液体シンチレーションカウンターにより (定量下限: ブランク試料における測定値よりも 30 d.p.m 高い値)、組織中放射能濃度は定量的全身オートラジオグラフィ法により測定された (定量下限: 0.01~0.02 µg Eq/g)。

以下では主な試験成績を記載する。特に記載のない限り、投与量はセルメチニブとしての用量を示し、数値は平均値を示す。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験

マウス、ラット及びサルに本薬又はセルメチニブを単回経口又は静脈内投与したときの血漿中未変化体又は M8 の血漿中薬物動態パラメータは、表 9 のとおりであった (CTD 4.2.2.2-1、4.2.2.2-2、4.2.3.1-1)。サルに本薬又はセルメチニブ (5 mg/kg) を経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティ¹⁵⁾ は、本薬で 56%、セルメチニブで 29%であった。

15) セルメチニブ (1 mg/kg) 静脈内投与時の用量補正した AUC_{0-t} に対する本薬又はセルメチニブ (5 mg/kg) 経口投与時の用量補正した AUC_{0-t} の割合

表9 本薬又はセルメチニブを単回静脈内又は経口投与したときの血漿中未変化体及びM8の薬物動態パラメータ

動物種	投与経路	測定対象	投与薬剤	投与量 (mg/kg)	性別 (例数/群)	食餌	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{0-t} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CTD
マウス ^{b)}	経口	未変化体	セルメチニブ	50	雄 3/時点	非絶食	15.9	1	142.3	3.0	4.2.2.2.1
				160	雄 3/時点	非絶食	24.6	1	286.1	2.9	
				500	雄 3/時点	非絶食	23.8	0.7	290.2	8.4	
		M8		50	雄 3/時点	非絶食	1.9	1	19.8	3.6	
				160	雄 3/時点	非絶食	4.2	4	32.2	3.3	
				500	雄 3/時点	非絶食	1.8	4	22.1	8.4	
ラット	経口	未変化体	セルメチニブ	30	雄 2/時点	非絶食	21.0	2.5	326	—	4.2.3.1.1
					雌 2/時点	非絶食	21.1	4.3	378	—	
				100	雄 2/時点	非絶食	20.6	1.6	323	—	
					雌 2/時点	非絶食	38.8	8.3	803	—	
				300	雄 2/時点	非絶食	27.1	4.5	588	—	
					雌 2/時点	非絶食	48.0	10.3	971	—	
サル	静脈内	未変化体	本薬	1	雄 3	絶食	—	—	1.18 ± 0.26	2.01 ± 1.66	4.2.2.2.2
	経口			5	雄 3	絶食	0.20 ± 0.11	6.0[1.0, 12.0]	1.68 ± 0.36	—	
				5	雄 3	絶食	2.55 ± 1.93	1.0[0.5, 1.0]	3.46 ± 1.71	5.57 ± 3.14	
				5	雄 3	絶食	—	—	—	—	

平均値又は平均値±標準偏差、—：該当せず又は算出せず

a) 中央値又は中央値〔最小値, 最大値〕

b) パラメータは各測定時点の血漿中濃度の平均値に基づき算出

4.1.2 反復投与

マウス、ラット及びサルを用いた本薬又はセルメチニブの反復経口投与毒性試験（マウス及びサルは1日2回投与、ラットは1日1回投与）においてトキシコキネティクスが検討され、血漿中未変化体及びM8の薬物動態パラメータは表10及び表11のとおりであった（CTD 4.2.3.2.3、4.2.3.2.5、4.2.3.2.8）。

表 10 本薬又はセルメチニブ反復経口投与時の血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

動物種	投与薬剤	測定時点	投与量 (mg/kg/回)	性別 (例数/群)	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	AUC ₀₋₁₂ (µg g·h/mL)	t _{1/2} (h)	CTD
マウス ^{b)}	本薬	投与 1 日目	1	雄 (3 例/時点)	1.75	0.667	4.50	3.50	4.2.3.2.3
				雌 (3 例/時点)	1.90	0.667	5.77	5.14	
			5	雄 (3 例/時点)	7.10	0.667	18.5	2.95	
				雌 (3 例/時点)	11.7	0.667	35.5	5.86	
			20	雄 (3 例/時点)	29.6	0.667	82.0	4.30	
				雌 (3 例/時点)	44.5	0.667	137	6.90	
		投与 4 週目	1	雄 (3 例/時点)	1.88	0.667	5.22	4.48	
				雌 (3 例/時点)	2.07	0.667	6.41	7.10	
			5	雄 (3 例/時点)	8.11	0.667	24.2	7.09	
				雌 (3 例/時点)	10.3	0.667	33.5	5.68	
			20	雄 (3 例/時点)	24.9	0.667	78.8	7.55	
				雌 (3 例/時点)	50.8	0.667	160	5.22	
		投与 26 週目 ^{c)}	1	雄 (3 例/時点)	0.976	0.667	3.93	3.19	
				雌 (3 例/時点)	1.64	0.667	5.08	5.61	
			5	雄 (3 例/時点)	6.14	0.667	22.5	4.96	
				雌 (3 例/時点)	5.50	0.667	25.8	4.24	
			20	雄 (3 例/時点)	17.9	0.667	65.0	3.85	
				雌 (3 例/時点)	27.8	0.667	98.9	—	
ラット	セルメチニブ	投与 1 日目	10	雄 (4 例)	14.3 ± 4.0	1.0 [1.0, 8.0]	82.2 ± 21.6	17.6 ± 14.5	4.2.3.2.5
				雌 (4 例)	12.4 ± 4.8	1.0 [1.0, 1.0]	77.3 ± 36.9	16.9 ± 15.2	
			30	雄 (4 例)	18.3 ± 6.9	4.5 [1.0, 8.0]	109.2 ± 38.9	61.5、10.7 ^{d)}	
				雌 (4 例)	14.3 ± 3.6	8.0 [1.0, 8.0]	88.7 ± 26.6	6.3 ^{e)}	
			100	雄 (4 例)	24.0 ± 8.9	8.0 [1.0, 8.0]	153.0 ± 61.7	—	
				雌 (4 例)	28.9 ± 8.1	8.0 [1.0, 8.0]	191.5 ± 56.4	—	
		投与 29 日目	10	雄 (4 例)	8.3 ± 3.1	5.0 [2.0, 8.0]	54.7 ± 23.8	35.3、4.7 ^{d)}	
				雌 (4 例)	7.8 ± 3.9	2.0 [2.0, 8.0]	48.9 ± 28.7	7.6、3.7 ^{d)}	
			30	雄 (4 例)	21.9 ± 8.7	2.0 [2.0, 8.0]	134.4 ± 53.8	11.9 ± 5.5	
				雌 (4 例)	18.9 ± 6.4	8.0 [2.0, 8.0]	129.5 ± 45.0	157.3 ^{e)}	
			100	雄 (4 例)	31.4 ± 11.1	5.0 [2.0, 8.0]	199.0 ± 77.9	13.8 ± 3.2	
				雌 (4 例)	44.3 ± 14.9	2.0 [2.0, 8.0]	282.2 ± 84.7	23.9 ± 19.4	
サル	本薬	投与 1 日目	0.5	雄 (4 例)	0.16 ± 0.09	1.0 [1.0, 1.0]	0.63 ± 0.28	4.58 ± 1.72	4.2.3.2.8
				雌 (4 例)	0.16 ± 0.11	0.75 [0.5, 2.0]	0.61 ± 0.45	5.59 ± 0.66	
			1.5	雄 (4 例)	0.33 ± 0.22	1.5 [0.5, 2.0]	1.15 ± 0.59	6.89 ± 2.89	
				雌 (4 例)	0.53 ± 0.27	2.0 [1.0, 2.0]	1.60 ± 0.61	4.55 ± 1.24	
			4	雄 (4 例)	1.63 ± 0.34	1.0 [0.5, 2.0]	4.72 ± 1.26	6.48 ± 2.25	
				雌 (4 例)	2.58 ± 0.86	0.5 [0.5, 1.0]	5.73 ± 0.47	4.86 ± 0.78	
		投与 26 週目	0.5	雄 (4 例)	0.20 ± 0.05	1.0 [0.5, 2.0]	0.86 ± 0.19	6.87 ± 2.56	
				雌 (4 例)	0.31 ± 0.11	0.75 [0.5, 1.0]	0.95 ± 0.14	7.53 ± 2.73	
			1.5	雄 (4 例)	0.78 ± 0.21	0.5 [0.5, 1.0]	2.67 ± 0.23	5.28 ± 0.85	
				雌 (4 例)	0.82 ± 0.36	1.0 [0.5, 1.0]	2.45 ± 0.29	6.04 ± 2.18	
			4	雄 (4 例)	2.64 ± 0.22	1.0 [0.5, 1.0]	9.80 ± 3.09	4.70 ± 0.70	
				雌 (4 例)	3.04 ± 0.78	0.5 [0.5, 0.5]	7.05 ± 1.39	5.24 ± 0.95	

平均値又は平均値±標準偏差、—：該当せず又は算出せず

マウス及びサルは 1 日 2 回反復経口投与、ラットは 1 日 1 回経口投与

a) 中央値又は中央値 [最小値, 最大値]、b) パラメータは各測定時点の血漿中濃度の平均値に基づき算出、

c) 20 mg/kg 群の雄は投与 16 週目に測定、d) 2 例 (個別値)、e) 1 例 (個別値)

表 11 本薬反復経口投与時の M8 の薬物動態パラメータ

動物種	測定 時点	投与量 (mg/kg)	性別 (例数/群)	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	AUC ₀₋₁₂ (µg g·h/mL)	t _{1/2} (h)	CTD
マウス	投与 1 日目	1	雄 (3 例/時点)	0.333	0.667	1.23	3.37	4.2.3.2.3
			雌 (3 例/時点)	0.125	0.667	0.497	5.6	
		5	雄 (3 例/時点)	1.12	0.667	4.02	2.9	
			雌 (3 例/時点)	0.617	0.667	3.15	4.2	
		20	雄 (3 例/時点)	4.13	0.667	15.4	3.77	
			雌 (3 例/時点)	3.29	0.667	10.4	5.11	
	投与 4 週目	1	雄 (3 例/時点)	0.158	0.667	0.768	3.89	
			雌 (3 例/時点)	0.095	0.667	0.475	4.69	
		5	雄 (3 例/時点)	0.932	0.667	3.89	7.08	
			雌 (3 例/時点)	0.453	0.667	2.30	4.34	
		20	雄 (3 例/時点)	2.15	0.667	9.10	6.37	
			雌 (3 例/時点)	1.06	0.667	5.24	5.67	
	投与 26 週目 ^{b)}	1	雄 (3 例/時点)	0.093	0.667	0.644	3.72	
			雌 (3 例/時点)	0.123	0.667	0.537	6.35	
		5	雄 (3 例/時点)	0.524	0.667	2.76	6.68	
			雌 (3 例/時点)	0.292	0.667	2.08	4.58	
		20	雄 (3 例/時点)	1.43	0.667	7.95	4.71	
			雌 (3 例/時点)	0.706	0.667	4.07	—	

パラメータは各測定時点の血漿中濃度の平均値に基づき算出

a) 中央値、b) 20 mg/kg 群の雄は投与 16 週目に測定

4.2 分布

4.2.1 組織内分布

白色ラット（雄 1 例/時点）及び有色ラット（雌雄各 1 例/時点）に本薬 ¹⁴C 標識体 10 mg/kg を単回経口投与したときの未変化体の組織内分布として、白色ラットは投与 1、24 及び 72 時間後、有色ラットは投与 1、8、24、48、72 及び 168 時間後の組織中放射能濃度が、定量的全身オートラジオグラフィ法により検討された。経口投与後、放射能は広範な組織に分布し、組織中放射能濃度は、白色ラットでは検討された組織¹⁶⁾のうち大腸壁、前立腺、直腸壁及び小腸壁以外の組織において投与 1 時間後に最高値を示し、有色ラットでは検討されたすべての組織¹⁶⁾で投与 8 時間後までに最高値を示した。各測定時点での組織中放射能濃度は、大腸壁、小腸壁及び胃壁で血液中の放射能濃度と比較して高値を示し、それ以外の組織では血中放射能濃度と比較して低値であり、また、中枢神経系へわずかに分布することが示された。組織中放射能濃度は、眼球（液体シンチレーションカウンターで測定）以外の組織において、投与 168 時間後には検出されなかった。なお、眼球における放射能の t_{1/2} は 60 時間であった。また、有色ラットにおいて、メラニン含有組織（有色皮膚及びブドウ膜）への特異的な本薬関連物質の結合は認められなかった（CTD 4.2.2.3.3）。

ヒト Calu-6 非小細胞肺癌異種移植マウスに本薬 ¹⁴C 標識体 10 mg/kg を単回経口投与したときの放射能の組織分布が、定量的全身オートラジオグラフィ法により検討された。腫瘍組織を含む大部分の組織における放射能濃度は投与 2 時間後に最高値を示し、投与 24 時間後には大部分の組織で放射能濃度が定量下限値未満となったが、肝臓及び腫瘍組織では放射能濃度が測定可能であった（CTD 4.2.2.3.2）。

4.2.2 タンパク質結合及び血球中への移行

16) 副腎皮質、副腎髄質、副腎（全体）、膀胱壁、血液、骨髄、脳、褐色脂肪、精巣上体、眼、ハーダー腺、心臓、腎皮質、腎髄質、腎臓（全体）、涙腺、大腸壁、肝臓、肺、リンパ節、すい臓、松果体、脳下垂体、包皮腺、前立腺、直腸壁、唾液腺、精囊、骨格筋、白色皮膚、有色皮膚（有色ラットのみ）、小腸壁、脊髄、脾臓、胃壁（分泌なし）、胃壁（分泌性）、精巣、胸腺、甲状腺、ぶどう膜、白色脂肪、眼球

マウス、ラット、イヌ、ブタ及びサルに未変化体 ^{14}C 標識体及び M8 ^{14}C 標識体（マウス及びイヌでは 0.1~30 $\mu\text{g/mL}$ 、ラットでは 0.5~30 $\mu\text{g/mL}$ 、ブタ及びサルでは 0.05~10 $\mu\text{g/mL}$ ）を添加し、平衡透析法により血漿タンパク結合率が検討された。その結果、未変化体の血漿タンパク結合率（平均値）は、マウス、ラット、イヌ、ブタ及びサルでそれぞれ、98.9、99.7、94.6、93.7 及び 97.7%であり、M8 の血漿タンパク結合率（平均値）は、マウス、ラット、イヌ、ブタ及びサルでそれぞれ、98.4、99.7、97.1、95.4 及び 96.3%であった（CTD 5.3.2.1.1、CTD 5.3.2.1.2）。

ラット、イヌ及びサルの血液に未変化体 ^{14}C 標識体及び M8 ^{14}C 標識体（ラットでは 0.5~30 $\mu\text{g/mL}$ 、イヌでは 0.1~30 $\mu\text{g/mL}$ 、サルでは 0.05~10 $\mu\text{g/mL}$ ）を添加し、血球移行率が検討された。その結果、ラット、イヌ及びサルにおける血漿/血液中濃度比はそれぞれ、未変化体で 1.9、1.3~1.4 及び 1.3~1.5 であり、M8 で 1.6~1.9、1.2~1.5 及び 0.9~1.3 であった（CTD 5.3.2.1.1、CTD 5.3.2.1.2）。

4.2.3 胎盤通過性

本薬及び代謝物の胎盤通過性及び胎児移行性については検討されていないが、マウスを用いた胚・胎児発生に関する試験、並びに出生前及び出生後の発生に関する試験において、胎児の開眼、口蓋裂、水晶体硬度の変化、網膜の褶曲等の毒性が認められていることから（5.5 参照）、本薬又は代謝物は胎盤を通過し、胎児へ移行することが示唆されたと申請者は説明している。

4.3 代謝¹⁷⁾

4.3.1 *In vitro* 代謝

マウス、ラット、イヌ及びサルの肝細胞にセルメチニブ ^{14}C 標識体 5 $\mu\text{mol/L}$ を添加し、37°C で 180 分間インキュベーションしたとき、N-脱メチルアミド体のグルクロン酸抱合体（M1）、M2、N-脱メチル体のグルクロン酸抱合体（M3）、グルクロン酸抱合体（M4 及び M7）、M8、カルボン酸体（M15）及びカルボン酸体のグルクロン酸抱合体の生成が認められた（CTD 5.3.2.2.1）。

4.3.2 *In vivo* 代謝

マウス（雌雄各 12 例）に、セルメチニブ ^{14}C 標識体 20 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 4 時間後の血漿中に、主に未変化体（血漿中総放射能の 61.7%）及び M8（血漿中総放射能の 20.3%）が認められた。マウスにおける投与 48 時間後までの尿中には主に未変化体（投与放射能の 0.9~2.2%）及び M8（投与放射能の 1.1~1.7%）が認められ、糞中には主に未変化体（投与放射能の 34.5~46.1%）、M8（投与量の 7.5~7.9%）及び M14（投与放射能の 1.3~2.1%）が認められた（CTD 4.2.2.4.2）。

ラット（雄 9 例）に、セルメチニブ ^{14}C 標識体 10 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 36 時間後までの血漿中に、主に未変化体及びカルボン酸体が認められた。ラット（雌雄各 3 例）における投与 48 時間後までの尿中には主にグルクロン酸抱合体（M4 又は M7、投与放射能の 2.77~6.37%）が認められ、糞中には主に未変化体が認められた（投与放射能の 67.5~67.9%）。雄性ラット（4 例）における投与 48 時間後までの胆汁中には、主にグルクロン酸抱合体（M4 又は M7）が認められた（投与放射能の 18.1%）（CTD 4.2.2.4.3）。

17) 本項に記載された代謝物は以下のとおりである。

M1: N-脱メチルアミド体のグルクロン酸抱合体、M2: イミダジンダゾール体のグルクロン酸抱合体、M3: N-脱メチル体のグルクロン酸抱合体、M4 及び M7: グルクロン酸抱合体、M8: N-脱メチル体、M14: アミド体、M15: カルボン酸体

イヌ（雄 6 例）に本薬 150 mg を単回経口投与したとき、投与 24 時間後までの血漿中に、代謝物として M8、M15 及び M14、グルクロン酸抱合体（M4 又は M7）、アミド体のフッ素脱離及び水酸付加体が認められた（CTD 4.2.2.4.4）。

サル（雄 2 例）に、本薬 ¹⁴C 標識体 5 mg を単回経口投与したとき、投与 6 時間後までの血漿中に、未変化体及び M8、M4/M7、N-脱メチルアミド体のフッ素脱離及び水酸基付加体のグルクロン酸抱合体が認められた（CTD 4.2.2.4.5）。また、サル（雄 3 例）に、本薬 ¹⁴C 標識体 10 mg を単回経口投与したとき、投与 168 時間後までの尿中には、未変化体（投与放射能の 1.5%）、M4/M7（投与放射能の 3.51～4.52%）、M1（投与放射能の 6.85%）が認められ、糞中には、未変化体（投与放射能の 13.4%）、M14（投与放射能の 24.8%）が認められた（CTD 4.2.2.5.3）。

4.4 排泄

4.4.1 尿中、糞中及び胆汁中排泄

マウス（雌雄各 12 例）にセルメチニブ ¹⁴C 標識体を単回静脈内（2 mg/kg）又は単回経口（20 mg/kg）投与したとき、静脈内投与 168 時間後までの総投与放射能に対する尿中排泄率は雌雄でそれぞれ 9.2 及び 10.3%、糞中排泄率は雌雄でそれぞれ 69.4 及び 73.2%であった。経口投与 168 時間後までの総投与放射能に対する尿中排泄率は雌雄でそれぞれ 11.1 及び 5.0%、糞中排泄率は雌雄でそれぞれ 54.0 及び 65.4%であった。静脈内投与 24 時間後までの呼気中への排泄は投与放射能の 1%未満であった（CTD 4.2.2.5.1）。

胆管カニューレ未挿入ラット（雌雄各 6 例）にセルメチニブ ¹⁴C 標識体を単回静脈内（1 mg/kg）又は単回経口（10 mg/kg）投与したとき、静脈内投与 168 時間後までの総投与放射能に対する尿中排泄率は雌雄でそれぞれ 14.7 及び 18.5%、糞中排泄率は雌雄でそれぞれ 87.3 及び 81.3%、経口投与 168 時間後までの総投与放射能に対する尿中排泄率は雌雄でそれぞれ 4.9 及び 9.3%、糞中排泄率は 101.6 及び 91.8%であった（CTD 4.2.2.5.2）。

胆管カニューレ挿入ラット（雄 4 例）にセルメチニブ ¹⁴C 標識体を単回経口（10 mg/kg）投与したとき、投与 168 時間後までの総投与放射能に対する尿中、糞中、胆汁中排泄率は、それぞれ 5.3、78.0 及び 23.8%であった（CTD 4.2.2.5.2）。

サル（雄 6 例）にセルメチニブ ¹⁴C 標識体を単回静脈内（1 mg/kg）又は本薬 ¹⁴C 標識体を単回経口（5 mg/kg）投与したとき、投与 168 時間後までの総投与放射能に対する尿中及び糞中排泄率は、静脈内投与でそれぞれ 28.7 及び 42.4%、経口投与で 22.8 及び 67.1%であった（CTD 4.2.2.5.3）。

4.4.2 乳汁排泄

授乳中のマウス（8 例/群）に、妊娠 6 又は 16 日目から授乳 15 日目までセルメチニブ 5～75 mg/kg を 1 日 2 回反復経口投与し、授乳 14 日目における乳汁中の未変化体及び M8 の濃度を検討したとき、5、12.5 及び 25 mg/kg 投与群¹⁸⁾の乳汁中に未変化体及び M8 が検出され、投与 2 時間後の母動物の乳汁中濃度に対する血漿中濃度の比は、セルメチニブで 0.74～1.46、M8 で 0.36～0.96 であった（CTD 4.2.3.5.3.1）。

4.R 機構における審査の概略

機構は、非臨床薬物動態試験成績に関し、以下のように考える。

18) 40 及び 75 mg/kg 群における出生児は授乳 1～4 日目にすべて死亡した。

マウス、ラット及びサルにおいて、セルメチニブを経口投与したとき、低用量においては概ね用量に比例した本薬の曝露量の増加が認められており、反復投与により曝露が増加する傾向は認められていない。一方、高用量においてはマウス及びラットの単回経口投与及びラットの反復経口投与で、用量の増量に伴う曝露量の増加が認められておらず、用量増加に伴う曝露量増加が用量比より低かった理由として、申請者は、セルメチニブの溶解度が低いため、高用量で消化管吸収が制限されることを反映したものと考えられると説明している。組織内分布を検討する試験において、本薬 ¹⁴C 標識体投与後の大腸壁、小腸壁及び胃壁の組織内放射能濃度が、血液中の放射能濃度と比較して高値を示していることは本薬の消化管吸収が制限されたことによる影響も考えられる。なお、長期間にわたり眼球への分布が認められたことから、眼への影響については、5.R.4 及び 7.R.3 で引き続き検討する。

また、本薬及び本薬の代謝物である M8 は、胎盤を介して胎児に移行することが示唆されたことから (4.2.3 参照)、胎児及び出生児に対する本薬の影響については、5.R.3 で引き続き検討する。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及びその他の試験（代謝物に関する試験、不純物に関する試験及び光毒性試験）の成績が提出された。なお、本薬のヒトにおける重要な代謝物である N-脱メチル体 (M8) の生成量の観点から、げっ歯類の動物種としてラット及びマウスが用いられた。また、特に記載のない限り、毒性試験には本薬が使用され、投与量はセルメチニブとしての用量を示す。

5.1 単回投与毒性試験

経口投与経路におけるラット及びカニクイザルを用いた単回投与試験により本薬の急性毒性及び概略の致死量が評価され (表 12)、いずれの動物種においても検討用量の範囲内において、明確な急性毒性所見は認められなかった。概略の致死量は、ラットで 300 mg/kg 超、カニクイザルで 200 mg/kg 超と判断された。

表 12 単回投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	CTD
雌雄ラット (Sprague-Dawley) ^{a)}	経口	0 ^{b)} 、30、100、300	特記所見なし	>300	4.2.3.1.1
雌雄カニクイザル ^{a)}	経口	0 ^{b)} 、20、60、200 ^{c)}	200 : ALT、AST、LDH の高値、脾臓の濾胞肥大及びリンパ組織過形成	>200	4.2.3.1.2

a) セルメチニブを使用、b) 溶媒 : 30%SBECD 溶液

c) 200 mg/kg 投与群は、設定した投与量となっていない可能性があるため参考データとされた。

5.2 反復投与毒性試験

ラットを用いた反復経口投与毒性試験 (1 カ月)、マウスを用いた反復経口投与毒性試験 (1 及び 6 カ月)、カニクイザルを用いた反復経口投与毒性試験 (1、6 及び 9 カ月) が実施された (表 13)。主な所見として、マウスで消化管傷害 (炎症、潰瘍、穿孔等) 及び眼毒性 (角膜混濁、角膜表面の荒れ等)、サルでヒト臨床試験でも認められている AST 高値が認められた。また、がん原性試験の用量設定試験として実施されたラット 3 カ月投与試験 (CTD 4.2.3.4.1.2) では、主な所見として、骨毒性 (骨端軟骨異形成)、皮膚毒性 (潰瘍形成) が認められた。また、げっ歯類では各種臓器における鉍質沈着、マウスでは海綿体のうっ血による尿路閉塞が認められた。なお、マウス 6 カ月反復投与毒性試験の最小毒性量 (2 mg/kg/日) における本薬の推定曝露量 (非結合型 AUC₀₋₁₂ : 49.5 ng・h/mL) は、ヒトにおける臨床用

量投与時の曝露量¹⁹⁾（非結合型 AUC₀₋₁₂ : 40.4 ng・h/mL）と比較して約 1.2 倍であり、カニクイザル 9 カ月反復投与毒性試験の無毒性量（5 mg/kg/日）における本薬の推定曝露量（非結合型 AUC₀₋₁₂ : 66.0 ng・h/mL）は、ヒトにおける臨床用量投与時の曝露量¹⁹⁾と比較して約 1.6 倍である。

表 13 反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	CTD
雌雄ラット (Sprague-Dawley) ^{a)}	経口	1 カ月 + 休薬 1 カ月	0 ^{b)} 、10、30、100	死亡・瀕死屠殺 ^{c)} : 0 (雌 1/10 例)、10 (雌 1/10 例)、30 (雌 1/10 例)、100 (雄 2/10 例) ≥10 : 軟便 (雄)、リン高値 (雌)、グロブリン高値 (雄)、胃粘膜鉍質沈着 (雄) ≥30 : 軟便、血中リン高値、BUN 高値 (雄)、アルブミン低値、胃粘膜鉍質沈着 100 : BUN 高値、グロブリン高値 回復性 : あり (胃粘膜鉍質沈着は残存)	雄 : <10 雌 : 10	4.2.3.2.5
雌雄マウス (CD-1)	経口	1 カ月 + 休薬 1 カ月	0 ^{b)} 、23、69、206/137 ^{d)}	死亡・瀕死屠殺 : 69 (雄 1/10 例)、206/137 (雄 1/10 例) ≥23 : 蒼白、立毛、角膜の混濁・表面の荒れ、ALP 高値 (雌)、トリグリセリド低値 (雌)、胃の腺上皮細胞変性、腸間膜リンパ節の反応性リンパ組織過形成、角膜の鉍質沈着 ≥69 : 腹部膨満、赤血球分布幅の高値 (雄)、心筋・腎臓・肝臓・骨格筋・胃の鉍質沈着、消化管の炎症、肝臓の門脈周囲炎症細胞浸潤、骨髄の顆粒球増加 206/137 : 円背位、活動性低下、半眼、泌尿・肛門生殖器領域周囲の着色・脱毛・痂皮形成、白血球数高値、好中球数高値、カルシウム高値、リン高値、総タンパク低値、アルブミン低値、A/G 比低値、舌の鉍質沈着、消化管のびらん・潰瘍、骨髄髄質の萎縮・線維化、脾臓の髄外造血亢進 回復性 : あり (角膜の混濁、鉍質沈着所見は残存)	雌雄 : <23	4.2.3.2.2
雌雄マウス (CD-1)	経口	6 カ月 + 休薬 3 カ月	0 ^{b)} 、2、10、40 ^{e)}	死亡・瀕死屠殺 : 2 (雄 1/15 例 ^{c)})、10 (雌 1/15 例 ^{c)})、40 (雄 3/15 例、雌 2/15 例) ≥2 : 結腸の炎症及び上皮過形成 ≥10 : 体重増加量低値 (雌)、好中球数高値、単球数高値、リン高値 (雄)、盲腸及び直腸の炎症及び上皮過形成、肝臓の鉍質沈着 40 : 体重増加量低値、頻呼吸、活動性低下、立毛、円背位、呼吸異常、蒼白化、赤血球数・ヘマトクリット・ヘモグロビンの低値、総白血球数・好中球数・好酸球数・単球数の高値、血小板数高値、アルブミン低値、A/G 比低値、グルコース低値 (雌)、リン高値、海綿体うっ血等を伴う尿路閉塞 (雄)、大腸のびらん・潰瘍・穿孔 回復性 : あり (リン高値 (雄)、アルブミン低値 (雌)、A/G 比低値、肝臓の鉍質沈着、大腸の炎症所見は残存)	雌雄 : <2	4.2.3.2.3
雌雄カニクイザル ^{a)}	経口	1 カ月 + 休薬 1 カ月	0 ^{b)} 、6、20、60	死亡・瀕死屠殺 : 6 (雄 1/5 例)、20 (雄 2/5 例)、60 (雄 1/5 例) 0 : 水様/液状便 ≥6 : 水様/液状便 ≥20 : 脱水、アルブミン低値、グロブリン高値、電解質低値 60 : 体重減少、BUN 高値、クレアチニン高値、腎臓の尿細管上皮腫脹・空胞化 回復性 : あり	雌雄 : <6	4.2.3.2.6

19) 国内 13 試験 (CTD 5.3.5.2.1) において、日本人小児 NF1 患者に本薬 25 mg/m² を単回投与した際の本薬の曝露量 (AUC₀₋₁₂ : 2523 ng・h/mL、C_{max} : 783 ng/mL) とヒトの血漿タンパク結合率 (98.4%) から算出。

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	CTD
雌雄 カニクイ ザル	経口	1 カ月 + 休薬1 カ月	MTD 評価：2、 6、15、30 反復投与：0 ^{b)} 、 3、10、20/10 ^{d)} 、 20/15 ^{e)}	MTD 評価 死亡・瀕死屠殺：30 (雄 1/2 例) 反復投与 3：散発的な軟便・液状便 ≥10：軟便・液状便、ヘマトクリット・ヘモグロビンの 低値、網状赤血球数高値、好中球数高値、総タンパク低 値、アルブミン低値、A/G 比低値 20/15：脱水、立毛、毛繕い不足 回復性：あり	雌雄：3	4.2.3.2.7
雌雄 カニクイ ザル	経口	6 カ月	0 ^{b)} 、1、3、8	1：散発的な軟便・液状便 ≥3：軟便・液状便 (雌)、脱水 (雌)、A/G 比低値 (雄)、 リン高値 (雄) 8：軟便・液状便、脱水、アルブミン低値、グロブリン 高値、A/G 比低値、AST 高値 (雄)、コレステロール 低値 (雄)、カルシウム低値 (雄)	雄：3 雌：1 ^{b)}	4.2.3.2.8
雌雄 カニクイ ザル	経口	9 カ月	0 ^{b)} 、1、3、5	≥3：散発的な軟便・液状便、鼠径リンパ節腫脹 (雌)、 好中球数高値 (雄)、白血球数高値 (雄)、好酸球数高 値 (雌) 5：体重増加抑制、鼠径リンパ節腫脹、好中球数高値、 白血球数高値、AST 高値	雌雄：5	4.2.3.2.9

a) セルメチニブを使用、b) 溶媒：30%SBECD 溶液

c) 本薬投与に関連しない死亡例

d) 一般状態の悪化により、投与 8 日目に投与を中断し、投与 12 日目から 137 mg/kg/日に減量。

e) 一般状態の悪化により、雄動物で 16 週目を以降投与中止。

f) 回復性評価群として設定。投与 2 日目より 10 mg/kg/日に減量。

g) 一般状態の悪化により、投与 14 日目に投与を中断し、投与 16 日目から 15 mg/kg/日に減量。

h) 雌の 3 mg/kg 投与群で認められた便の変化と脱水を指標に無毒性量は 1 mg/kg と判断されている。

5.3 遺伝毒性試験

In vitro 試験として、細菌を用いた復帰突然変異試験及びマウスリンフォーマ細胞を用いた遺伝子突然変異試験、*in vivo* 試験として、マウス小核試験が実施された (表 14)。マウス小核試験で陽性結果が得られたことから、発現機序を解明するためのセントロメア標識試験が実施された。*In vitro* 試験において染色体異常を示唆する所見が認められていないことから、小核は本薬の異数性誘発能に起因する可能性が高いことが示されたものの、申請者は以下の点から、ヒトにおいて異数性が誘発される可能性は低いと説明している。

- 異数性は間接的な遺伝子毒性メカニズムに起因すると考えられており、劣線形の濃度効果応答曲線を示し、その作用には閾値が存在すると考えられていること。
- セントロメア標識を含む本薬の一連の遺伝毒性試験において小核のセントロメア染色が確認され、誘発された小核は異数性誘発の結果であり、小核誘発の無影響量における曝露量 (C_{max}) は臨床における 25 mg/m² 1 日 2 回投与時の C_{max} の約 21 倍であったこと。

表 14 遺伝毒性試験

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	濃度 (µg/plate 又は µg/mL) 用量 (mg/kg/日)	試験成績	CTD
in vitro	細菌を用いた復帰突然変異試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌： WP2 <i>uvrA</i>	S9-	0 ^{a)} 、2.5、7.5、25、75、200、600、1800 ^{c)} 、5000 ^{b)} (1 回目) 0 ^{a)} 、50、150、500、1500、5000 ^{c)} (2 回目)	陰性	4.2.3.3.1.1
			S9+	0 ^{a)} 、2.5、7.5、25、75、200、600、1800、5000 ^{b)} (1 回目) 0 ^{a)} 、50、150、500、1500、5000 ^{b)} (2 回目)		
	マウスリンフォーマ細胞を用いた遺伝子突然変異試験	マウスリンフォーマ L5178Ytk ⁺ 細胞	S9+ (4 時間) S9- (4 時間) S9- (24 時間)	0 ^{a)} 、25、50、75、100、150 ^{b)} 0 ^{a)} 、25、50、75、100、150 ^{b)} 0 ^{a)} 、5、15、25、50、75 ^{b)}	陰性	4.2.3.3.1.2
in vivo	マウス小核試験	雌雄マウス (ICR) 骨髄	/	0 ^{d)} 、500、1000、2000 (単回投与、24 時間) 0 ^{d)} 、2000 (単回投与、48 時間)	陽性	4.2.3.3.2.1
	マウス小核試験	雄マウス (CD-1) 骨髄	/	Phase I 0 ^{d)} 、500、1000、2000 (単回投与、24、48 時間) Phase II 0 ^{d)} 、50、160、500 (単回投与、24 時間)	陽性	4.2.3.3.2.2
	マウス小核試験	雄マウス (CD-1) 骨髄	/	0 ^{d)} 、24、121、242 (2 回投与、24 時間)	陽性	4.2.3.3.2.4

- a) 溶媒：DMSO
 b) 沈殿が認められた。
 c) 溶媒：20%ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン
 d) 溶媒：30%SBECD 溶液

5.4 がん原性試験

ラットを用いた経口投与による 2 年間がん原性試験 (表 15) 及び rasH2 Tg マウスを用いた経口投与による 6 カ月間がん原性試験 (表 16) が実施された。いずれの動物種においても本薬投与に起因する腫瘍性病変の発現は認められず、非発がん量はラットで 2.5 mg/kg/日 (雄) 及び 1 mg/kg/日 (雌)、マウスで 50/30 mg/kg/日と判断され、当該用量を反復投与したときのラット投与 52 週時点における本薬の曝露量 (非結合型 AUC₀₋₁₂) は 120.2 ng・h/mL (雄) 及び 92.7 ng・h/mL (雌) であり、ヒトにおける臨床曝露量¹⁹⁾ (非結合型 AUC₀₋₁₂ : 40.4 ng・h/mL) のそれぞれ約 3.0 倍及び約 2.3 倍であった。マウス投与 176 日時点における本薬の曝露量 (非結合型 AUC₀₋₁₂) は 513.7 ng・h/mL (雄) 及び 780 ng・h/mL (雌) であり、ヒトにおける臨床曝露量¹⁹⁾ のそれぞれ約 12.7 倍及び約 19.3 倍であった。

表 15 ラット 2 年がん原性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	用量 (mg/kg/日)	非発がん量 (mg/kg/日)	CTD
				雄：0 ^{a)} 、0 ^{b)} 、0.25、0.8、2.5 雌：0 ^{a)} 、0 ^{b)} 、0.1、0.3、1		
雌雄ラット (Wistar)	経口	2 年間	腫瘍性病変	特記所見なし	雄：2.5 雌：1	4.2.3.4.1.3
			非腫瘍性病変	痂皮、被毛の着色、網状赤血球数低値、皮膚のびらん・潰瘍、腸間膜リンパ節での赤血球貪食・赤血球増加		

- a) 水
 b) 溶媒：10% エタノール、30% PEG400、60% Phosal 50 PG (50% (w/w) ホスファチジルコリン、3% (w/w) ベニバナ種子油及び 40% (w/w) プロピレングリコール)

表 16 マウス 6 カ月がん原性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	用量 (mg/kg/日)	非発がん量 (mg/kg/日)	CTD
				0 ^{a)} 、0 ^{b)} 、6、16、50/30 ^{c)}		
雌雄マウス (CByB6F1 rasH2 Tg)	経口	6 カ月	腫瘍性病変	特記所見なし	雌雄：50/30 ^{c)}	4.2.3.4.2.3
			非腫瘍性病変	盲腸の腺窩過形成、結腸の腺窩過形成・憩室、脾臓の色素沈着マクロファージ増加		

a) 水

b) 溶媒：10%エタノール、30% PEG400、60% Phosal 50 PG (50% (w/w) ホスファチジルコリン、3% (w/w) ベニバナ種子油及び40% (w/w) プロピレングリコール)

c) 一般状態の悪化により、19 週目から 30 mg/kg/日に減量。

5.5 生殖発生毒性試験

マウスを用いた経口投与による雌受胎能・初期胚発生試験、胚・胎児発生試験並びに出生前及び出生後の発生に関する試験が実施され、雄受胎能はマウス 6 カ月反復経口投与毒性試験の中で評価された(表 17)。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、本薬の催奇形性を示唆する所見(開眼、口蓋裂等)が認められ、出生前及び出生後の発生に関する試験において当該所見に対する無毒性量は得られていない。胚・胎児発生試験における無毒性量(5 mg/kg/日)における本薬の曝露量(非結合型 AUC₀₋₁₂)は 113.8 ng・h/mL であり、臨床投与時の曝露量¹⁹⁾と比較して約 2.8 倍であった。また、出生前及び出生後の発生に関する試験においては最低用量である 1 mg/kg/日から所見が認められ、当該用量における本薬の曝露量(非結合型 C_{max})は 5.0 ng/mL であり、臨床用量投与時の曝露量¹⁹⁾と比較して約 0.4 倍であった。

表 17 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	CTD
雄受胎能試験	雄マウス (CD-1)	経口	交配前 10 週間	0 ^{a)} 、2、10、40	交尾行動及び受胎能に影響なし	親動物(生殖能)：40	4.2.3.2.3
雌受胎能・初期胚発生試験	雌マウス (CD-1)	経口	交配前 14 日～妊娠 6 日	0 ^{a)} 、5、25、75	一般毒性 ≥25：脱毛、一過性の体重低値 生殖能 ≥25：生存胚数低値	親動物(一般毒性)：5 親動物(生殖能)：5	4.2.3.5.1.1
胚・胎児発生試験	雌マウス (CD-1)	経口	妊娠 6 日～16 日	0 ^{a)} 、5、75	母動物： 75：摂餌量・体重増加量低値 胎児： 75：着床後死亡胚数高値、生存胎児数低値、胎児体重低値、開眼、口蓋裂、水晶体硬度の変化、網膜の褶曲	親動物：5 胚・胎児発生：5	4.2.3.5.2.2
出生前及び出生後の発生に関する試験	雌マウス (CD-1)	経口	妊娠 6 日～授乳 20 日	0 ^{b)} 、1、4、15	母動物： 特記すべき所見なし F1 出生児： ≥1：早期開眼 ≥4：口蓋裂 15：体重低値、精巣・精巣上体重量低値、瞳孔収縮不全	親動物：15 F1 出生児：<1	4.2.3.5.3.2

a) 溶媒：30% SBECD 溶液

b) 溶媒：10% エタノール、30% PEG400、60% Phosal 50 PG (50% (w/w) ホスファチジルコリン、3% (w/w) ベニバナ種子油及び40% (w/w) プロピレングリコール)

5.6 その他の毒性試験

5.6.1 代謝物に関する試験

ヒトへの本薬反復投与時に薬物関連物質の総曝露量の 10%を超える代謝物は認められないものの、ヒトにおける重要な代謝物である M8 の遺伝毒性について、細菌を用いた復帰突然変異試験及びマウスリンフォーマ細胞を用いた遺伝子突然変異試験が実施され、変異原性は陰性と判断された(表 18)。

表 18 代謝物に関する試験

被験物質	試験の種類	試験系	代謝活性化 (処置)	濃度 (µg/plate 又は µg/mL)	試験成績	CTD
M8	細菌を用いた復帰突然変異試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537	S9-	0 ^{a)} 、16、50、160、500、1600 ^{b)} 、 5000 ^{b)} (1回目)	陰性	4.2.3.7.5.1
			S9+	0 ^{a)} 、16、50、160 ^{b)} 、500 ^{b)} 、1600 ^{b)} 、 5000 ^{b)} (2回目)		
		大腸菌： WP2 <i>uvrA</i>	S9-	0 ^{a)} 、16、50、160、500、1600 ^{b)} 、 5000 ^{b)} (1回目)		
			S9+	0 ^{a)} 、16、50、160 ^{b)} 、500 ^{b)} 、1600 ^{b)} 、 5000 ^{b)} (2回目)		
	マウスリンフォーマ細胞を用いた遺伝子突然変異試験	マウスリンフォーマ L5178Ytk ^{+/+} 細胞	S9- (3時間)	0 ^{a)} 、14、28、56、111 ^{b)} 、167 ^{b)}	陰性	4.2.3.7.5.2
			S9+ (3時間)	0 ^{a)} 、14、28、56、111 ^{b)} 、167 ^{b)}		
S9- (24時間)	0 ^{a)} 、14、28、56、83、111 ^{b)}					

a) 溶媒：DMSO

b) 沈殿が認められた。

5.6.2 不純物に関する試験

本薬に含有される安全性確認が必要な不純物である、不純物A^{*}、不純物B^{*}、不純物C^{*}及び不純物D^{*}についてはマウス1カ月反復投与毒性試験又はカニクイザル6カ月反復投与毒性試験に用いられた被験物質バッチにおける含有量に基づき評価された。本薬の薬理作用に起因する所見のみが認められている最小毒性量における存在量が臨床投与条件下の存在量を上回っていることから、いずれも毒性学的意義は低いと判断され、また *in silico* 変異原性評価により変異原性は否定されている。その他の不純物については細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験) 及びマウスリンフォーマ試験が実施された (表 19)。不純物E^{*}は Ames 試験において TA1535 株で陽性結果が得られたものの、YG7127 株では陰性であったことから、TA1535 株で得られた陽性結果は細菌特異的なニトロ還元酵素に起因する結果であると推察され、マウスリンフォーマ細胞を用いた遺伝子突然変異試験においても陰性の結果が得られていることから哺乳類細胞において変異原性を有しない可能性が示唆された。不純物F^{*}は Ames 試験において変異原性が陽性と判断されたことから、ICH M7 ガイドラインに従い、原薬の申請製造方法において毒性学的閾値未満で管理されることが申請者より説明されている。不純物G^{*}及び不純物H^{*}については変異原性が陰性であった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 19 不純物に関する試験

被験物質	試験の種類	試験系	代謝活性化 (処置)	濃度 (µg/plate 又は µg/mL)	試験成績	CTD
不純物E*	細菌を用いた復帰突然変異試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌： WP2 pKM101、WP2 uvrA/pKM101	S9-	0 ^{a)} 、100、200、500、1000、2500、 5000	陽性	4.2.3.7.6.1
			S9+	0 ^{a)} 、100、200、500、1000、2500、 5000		
		ネズミチフス菌： TA1535、TA1535NR、 YG7127	S9-	0 ^{a)} 、5、16、50、160、500、1600、 5000	TA1535 及 び TA1535NR で陽性、 YG7127 で 陰性	
			S9+	0 ^{a)} 、5、16、50、160、500、1600、 5000		
	マウスリンフォ ーマ試験	マウスリンフォ ーマ L5178Ytk ⁺ 細胞	S9- (3時間)	0 ^{a)} 、9.638、19.28、38.55、77.10、 154.2、250.0、375.0	陰性	
			S9+ (3時間)	0 ^{a)} 、9.638、19.28、38.55、77.10、 154.2、250.0、375.0		
S9- (24時間)			0 ^{a)} 、9.638、19.28、38.55、77.10、 154.2、250.0、375.0			
不純物F*	細菌を用いた復帰突然変異試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌： WP2 pKM101、WP2 uvrA/pKM101	S9-	0 ^{a)} 、100、200、500、1000、2500 ^{b)} 、 5000 ^{b)} (1回目) 0 ^{a)} 、100、200、500、1000、2500、 5000 ^{b)} (2回目)	陽性	4.2.3.7.6.5
			S9+	0 ^{a)} 、100、200、500、1000、2500 ^{b)} 、 5000 ^{b)} (1回目) 0 ^{a)} 、100、200、500、1000、2500 ^{b)} 、 5000 ^{b)} (2回目)		
不純物G*	細菌を用いた復帰突然変異試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌： WP2 uvrA/pKM101	S9-	0 ^{a)} 、5、16、50、160、500、1600、 5000	陰性	4.2.3.7.6.7
			S9+	0 ^{a)} 、5、16、50、160、500、1600、 5000		
不純物H*	細菌を用いた復帰突然変異試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌： WP2 uvrA/pKM101	S9-	0 ^{a)} 、0.5、1.6、5、16、50、160、 500、1600、5000	陰性	4.2.3.7.6.8
			S9+	0 ^{a)} 、0.5、1.6、5、16、50、160、 500、1600、5000		

a) 溶媒：DMSO

b) 沈殿が認められた。

5.6.3 光毒性試験

本薬は 290 nm の波長で 11786 L mol⁻¹cm⁻¹ のモル吸光係数を示したことから、マウス Balb/c 3T3 線維芽細胞を用いた *in vitro* ニュートラルレッド取り込み光毒性試験が実施された (表 20)。316 µg/mL 以上の濃度で陽性結果が得られたが、ICH S10 ガイドラインで最高濃度として規定されている 100 µg/mL では陰性結果が得られていることから、本薬は光毒性を示さないと申請者により判断されている。

表 20 光毒性試験成績の概要

試験の種類	試験系	試験方法	試験成績	CTD
<i>in vitro</i>	マウス繊維芽細胞 BalB/c 3T3	0.316、1.0、3.16、10.0、31.6、100、316 及び 1000 µg/mL UVA (5 J/cm ²) 照射	100：陰性 ≥316：陽性	4.2.3.7.7.1

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 消化管毒性について

機構は、マウス 6 カ月反復投与毒性試験において消化管の穿孔が生じ、致命的な所見となっていることを踏まえ、当該所見の発現機序及びヒトでの安全性について説明するよう申請者に尋ねた。

申請者は、以下のように説明した。

- RAS により調節される RAF/MEK/ERK 経路は、消化管上皮細胞の増殖、分化、遊走及び生存を調節

し、この調節作用は発達過程にある組織の成長、成体組織の再生並びに潰瘍及び過剰増殖性疾患の治療に重要な役割を果たしていることが報告されていることから (In J Mol Sci 2013; 14: 10143-61)、本薬における消化管への影響は、本薬と同様の MEK 阻害剤に共通する作用機序に関連すると考えられる。

- マウス 6 カ月反復投与毒性試験において、40 mg/kg/日群においてマウスの盲腸及び結腸の穿孔、消化管の炎症及び潰瘍が認められているが、マウス 6 カ月反復投与毒性試験の 40 mg/kg/日投与における本薬の推定曝露量 (非結合型 AUC₀₋₁₂ : 901.5 ng・h/mL) は、ヒトにおける臨床用量投与時の曝露量¹⁹⁾ (非結合型 AUC₀₋₁₂ : 40.4 ng・h/mL) と比較して約 22 倍であった。

機構は、本薬投与に起因して生じる可能性のある消化管の穿孔については一定の安全域があると考えられるものの、消化管の炎症所見についてはマウス 6 カ月反復投与毒性試験の最低用量 (2mg/kg/日) から認められており、安全域は得られていないと判断した。本薬投与時の消化管への影響は、本薬の作用機序に起因すると考えられることから、ヒトでの消化管への影響については、臨床試験の成績を踏まえて 7.R.3.3 で引き続き検討する。

5.R.2 骨・軟骨毒性について

機構は、骨端未閉鎖の若齢期のカニクイザルを用いた本薬反復投与時には骨端軟骨異形成が認められていないものの、本薬のラット 3 カ月反復投与毒性試験において骨端軟骨の異形成が認められていることに加え、本薬の投与対象には成長期にある小児が含まれることから、本薬の骨・軟骨毒性のヒトへの外挿性、並びに本薬を小児に投与したときの安全性について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 肥大軟骨細胞の帯域拡大及び長骨における一次骨化中心形成遅延に MEK 阻害が関与していると報告されていることから (Protein Kinases. Intech Open; 2012. p380-400)、本薬の骨端軟骨異形成は MEK 阻害に関連する所見と考えている。
- 既承認の MEK 阻害剤であるビニメチニブにおいても、ラットで骨端軟骨への影響が報告されている (平成 30 年 11 月 19 日付け「メクトビ錠 15 mg」審査報告書)。
- 血管内皮増殖因子阻害剤であるバンデタニブではげっ歯類で骨端軟骨異形成が認められ、小児を対象とした臨床試験において骨端軟骨板の変化が報告されていることから、本薬を反復投与したラットで認められた骨端軟骨異形成について、本薬投与時にヒトの骨成長等に影響が生じる可能性は否定できないと考える。

機構は、申請者の説明を踏まえると、ヒトにおいても骨成長等に影響が生じる可能性は否定できないことから、ヒトにおける骨成長等への影響については、臨床試験における身長標準偏差スコア及び骨折等の有害事象発現に関する評価も踏まえて、7.R.3.9 で引き続き検討する。

5.R.3 胚・胎児及び出生児への影響について

機構は、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、本薬の臨床使用において催奇形性作用を含む発生毒性を誘発する可能性は否定できないことを踏まえ、妊婦及び妊娠可能な女性に対する本薬の投与及び適切と考える注意喚起について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、本薬の妊婦への投与について、以下のように説明した。

- MEK/ERK 経路は胚・胎児発生に重要な役割を果たしていると報告されており（Development 2015; 142: 3734-45、Proc Natl Acad Sci 2008; 105: 17115-20 等）、本薬と同様に MEK 阻害作用を有する類薬においても、薬理作用に関連すると考えられる催奇形性が認められている（平成 28 年 1 月 21 日付け「メキニスト錠 0.5 mg 他」審査報告書及び平成 30 年 11 月 19 日付け「メクトビ錠 15 mg」審査報告書）。
- 遺伝毒性（異数性誘発）は臨床曝露量の約 21 倍で認められている一方で、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、かつ無毒性量が定まっていないことを踏まえると、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、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への本薬の投与は禁忌とすることが妥当と考え、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与について添付文書において禁忌に設定する。

次に、申請者は、妊娠可能な女性に対する本薬投与について、以下のように説明した。

- 本薬の催奇形性リスクを踏まえると、妊娠可能な女性へ本薬を投与する場合には、投与開始前に妊娠の有無を確認するとともに、本薬投与中及び投与終了後一定の期間避妊するよう添付文書において注意喚起する。

さらに、申請者は、パートナーが妊娠する可能性がある男性に対する本薬の投与について、以下のように説明した。

- 本薬は異数性誘発能を有するものの、約 21 倍の安全域があることから、遺伝毒性に起因する生殖発生毒性リスクが生じる可能性は低いと考える一方、マウスの胚・胎児等の生殖発生毒性試験結果より無毒性量が定まっていないことから、本薬投与中及び投与終了後一定の期間は適切な避妊を行うよう指導する旨を添付文書において注意喚起する。

機構は、申請者の説明に問題はないと考えるが、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への本薬の投与を禁忌とすることについては、専門協議での議論も踏まえ最終的に判断したい。

5.R.4 眼毒性について

機構は、以下のように考える。

マウス反復投与時に認められた角膜障害は本薬の薬理作用に起因すると考えられ、ヒトでも同様の所見が発現する可能性は否定できない。なお、本薬の毒性試験の成績からは、網膜に対する障害を示唆する組織所見は認められていない。

本剤投与時の角膜及び網膜への影響を含む眼障害については、臨床試験の成績を踏まえて 7.R.3.4 で引き続き検討する。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

参考資料として、外国人健康成人又は進行固形癌患者を対象とした相対バイオアベイラビリティ試験（参考 CTD 5.3.5.4.2: D1532C00005 試験、参考 CTD 5.3.1.2.3: D1532C00066 試験、参考 CTD 5.3.1.2.4: D1532C00078 試験）、食事の影響に関する試験（参考 CTD 5.3.1.2.1: D1532C00069 試験、参考 CTD 5.3.1.2.2:

D1532C00089 試験、参考 CTD 5.3.5.4.6: D1532C00020 試験) が提出された。

生体試料中の未変化体及び代謝物²⁰⁾濃度は LC-MS/MS により測定した (定量下限: 未変化体 血漿中 2 ng/mL、尿中 10 ng/mL、M8 血漿中 2 ng/mL、尿中 2 ng/mL)。なお、特に記載のない限り、本薬の量はセルメチニブの量で示している。

本薬の臨床試験で使用された製剤として、セルメチニブ懸濁液、セルメチニブ硫酸塩を含有する白色カプセル (10 及び 25 mg) 及び青色カプセル (25 mg)²¹⁾があり、本薬の主な臨床試験である国内第 I 相試験 (CTD 5.3.5.2.1: 13 試験) 及び海外第 I / II 相試験 (CTD 5.3.5.2.3: 57 試験) 第 II 相パート層 1 では、青色カプセル (25 mg) 及び白色カプセル (10 mg) が使用され、食事の影響に関する試験では青色カプセル (25 mg) が使用された。国内市販予定製剤は、青色カプセル (25 mg) 及び白色カプセル (10 mg) である。

6.1.1 相対的バイオアベイラビリティ (参考 CTD 5.3.5.4.2: D1532C00005 試験、参考 CTD 5.3.1.2.3: D1532C00066 試験)

外国人進行固形癌患者 (薬物動態評価例数 28 例) を対象に、25 mg 白色カプセル剤 3 カプセル又はセルメチニブ懸濁液²²⁾100 mg を絶食下で単回経口投与し、クロスオーバー法により相対的バイオアベイラビリティが検討された。その結果、用量で標準化した AUC₀₋₂₄ を用いて算出したセルメチニブ懸濁液に対する本薬カプセル剤の相対的バイオアベイラビリティは 263%であった (CTD 5.3.5.4.2: D1532C00005 試験)。

外国人健康成人 (薬物動態評価例数 26 例) を対象に、経口液剤²³⁾ 35 mg、25 mg 白色カプセル剤 3 カプセル又は 25 mg 青色カプセル剤 3 カプセルを絶食下で単回経口投与し、クロスオーバー法により相対的バイオアベイラビリティが検討された。その結果、25 mg 白色カプセル剤に対する 25 mg 青色カプセル剤の C_{max} 及び AUC の幾何最小二乗平均値の比 [90%信頼区間] は、それぞれ、0.82 [0.69, 0.97] 及び 0.90 [0.82, 0.99] であった。また、経口液剤に対する青色カプセル剤の用量で標準化した C_{max} 及び AUC の幾何最小二乗平均値の比 [90%信頼区間] は、それぞれ、1.33 [1.12, 1.58] 及び 1.09 [0.99, 1.20] であった (CTD 5.3.1.2.3: D1532C00066 試験)。

6.1.2 食事の影響 (参考 CTD 5.3.1.2.1: D1532C00069 試験、参考 CTD 5.3.1.2.2: D1532C00089 試験)

外国人健康成人 (薬物動態評価例数 34 例) を対象に、25 mg 青色カプセル剤 3 カプセルを絶食下又は高脂肪高カロリー (800~1000 kcal、うち脂質約 50%) 摂取後に単回経口投与し、クロスオーバー法により未変化体及び M8 の薬物動態に及ぼす食事の影響が検討された。その結果、絶食下又は高脂肪高カロリー食摂取後の未変化体及び M8 の薬物動態パラメータは表 21 のとおりであった。未変化体の t_{max} (中央値 [最大値, 最小値]) は絶食下投与時で 1.00 [1.00, 3.00] 時間、高脂肪高カロリー食摂取後で 2.50 [1.00, 6.00] 時間であった (CTD 5.3.1.2.1: D1532C00069 試験)。

20) 6 項に記載した代謝物は以下のとおりである。

M1: ベンゾイミダゾール部分の酸化又は分子内環化した代謝物、M2: イミダゾインダゾール体 (M10) のグルクロン酸抱合体、M3: N-脱メチル体のグルクロン酸抱合体、M4 及び M7: グルクロン酸抱合体、M8: N-脱メチル体、M9: エチレングリコールが脱離した N-脱メチル体のリボース抱合体、M10: イミダゾインダゾール体、M11: N-脱メチルカルボン酸体、M12: エチレングリコールが脱離した N-脱メチル体、M13: N-脱メチル体に一原子酸素付加した代謝物、M14: アミド体、M15: カルボン酸体

21) 海外 57 試験第 I 相パートに 25 mg 白色カプセルが使用された後、第 II 相パートの開始前に、10 mg カプセル及び 25 mg カプセルの識別のための白色から青色への変更、XXXXXXXXXX等の処方変更が行われた。また、溶出試験法の検討 (CTD 5.3.1.2.4: D1532C00078 試験) において、溶出挙動が異なる 25 mg の variant カプセル (free base variant 及び TPGS variant) が用いられた。

22) 15 mL の 25%SBECD 溶液と混合して調製

23) 濃度 0.7 mg/g (溶媒: 25%SBECD 溶液)

表 21 絶食下投与時に対する高脂肪高カロリー食摂取後における未変化体及び M8 の薬物動態パラメータの比

測定対象	例数	幾何平均比[90%信頼区間] (高脂肪食摂取後/絶食下)	
		C _{max}	AUC _{0-t}
未変化体	34	0.50 [0.44, 0.57]	0.84 [0.80, 0.87]
M8	34	0.53 [0.46, 0.61]	0.86 [0.83, 0.90]

外国人健康成人（薬物動態評価例数 24 例）を対象に、25 mg 青色カプセル剤 2 カプセルを絶食下又は低脂肪食摂取後に単回経口投与し、クロスオーバー法により未変化体及び M8 の薬物動態に及ぼす食事の影響が検討された。その結果、絶食下又は低脂肪食摂取後の未変化体及び M8 の薬物動態パラメータは表 22 のとおりであった。未変化体の t_{max}（中央値 [最大値, 最小値]）は絶食下投与時で 1.14 [0.75, 2.25] 時間、低脂肪食摂取後で 2.00 [0.98, 3.53] 時間であった（CTD 5.3.1.2.2: D1532C00089 試験）。

表 22 絶食下又は低脂肪食後投与した際の未変化体及び M8 の薬物動態パラメータ

測定対象	例数	幾何平均比[90%信頼区間] (低脂肪食摂取後/絶食下)	
		C _{max}	AUC _{0-t}
未変化体	24	0.40 [0.33, 0.48]	0.61 [0.54, 0.69]
M8	24	0.37 [0.31, 0.44]	0.53 [0.46, 0.62]

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、外国人小児 NF1 患者を対象とした第 I / II 相試験（CTD 5.3.5.2.3: 57 試験）第 II 相パート層 1、日本人小児 NF1 患者を対象とした第 I 相試験（CTD 5.3.5.2.1: 13 試験）が提出された。

また、参考資料として、外国人小児 NF1 患者を対象とした第 I / II 相試験（参考 CTD 5.3.5.2.2: 57 試験）第 I 相パート、外国人健康成人を対象としたマスバランス試験（参考 CTD 5.3.3.1.1: D1532C00077 試験）、外国人進行固形癌患者を対象とした第 I 相試験（参考 CTD 5.3.5.4.2: D1532C00005 試験）、外国人の腎機能障害を有する被験者を対象とした臨床薬理試験（参考 CTD 5.3.3.3.1: D1532C00081 試験）、外国人の肝機能障害を有する被験者を対象とした臨床薬理試験（参考 CTD 5.3.3.3.2: D1532C00082 試験）、臨床薬物相互作用試験（参考 CTD 5.3.3.4.1: D1532C00083 試験、参考 CTD 5.3.3.4.2: D1532C00085 試験）、外国人健康成人を対象とした QT/QTc 評価試験（参考 CTD 5.3.4.1.1: D1532C00071 試験）、日本人及び外国人健康成人を対象とした第 I 相試験（参考 CTD 5.3.3.3.3: D1532C00086 試験）が提出された。

その他、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の成績も提出された。以下では主な薬物動態試験を記載する。

6.2.1 ヒト生体試料を用いた試験

①血漿タンパク結合

ヒト血漿に本薬 ¹⁴C 標識体（0.1～30 µg/mL）を添加し、平衡透析法により血漿タンパク結合率を検討した結果、本薬 0.1～30 µg/mL における血漿タンパク結合率は 98.2～98.5%（平均値：98.4%）であった。また、α1-酸性糖タンパク（0.8 mg/mL）又はヒト血清アルブミン（40 mg/mL）に本薬 ¹⁴C 標識体（0.1～30 µg/mL）を添加した結果、α1-酸性糖タンパク質及びヒト血清アルブミンにおける本薬の結合率はそれぞれ 21.7～34.4%及び 95.7～96.3%であった。なお、血漿タンパク、α1-酸性糖タンパク質及びヒト血清アルブミンに対する本薬の結合率は、いずれも本薬の濃度に依存しなかった。ヒトの血液に本薬 ¹⁴C 標識体（0.1～30 µg/mL）を添加し、本薬の血漿/血液濃度比を検討した結果、1.4～1.8 であった（CTD 5.3.2.1.1: KPJ003 試験）。

ヒト血漿に M8¹⁴C 標識体（0.1～30 µg/mL）を添加し、平衡透析法により M8 の血漿タンパク結合率を検討した結果、0.1～30 µg/mL における血漿タンパク結合率は 97.7～98.1%であった。また、α1-酸性糖タ

ンパク質 (0.8 mg/mL) 又はヒト血清アルブミン (40 mg/mL) に M8¹⁴C 標識体 (0.1~30 µg/mL) を添加した結果、α1-酸性糖タンパク質及びヒト血清アルブミンにおける M8 の結合率はそれぞれ 26.9~31.5% 及び 96.2~96.7%であった。なお、血漿タンパク、α1-酸性糖タンパク質及びヒト血清アルブミンに対する M8 の結合率は、いずれも M8 の濃度に依存しなかった (CTD 5.3.2.1.2: KPJ027 試験)。

②ヒトにおける代謝物の検討

ヒト肝細胞に本薬 (5 µmol/L) を添加し、180 分間インキュベートしたとき、主に未変化体 (26.3~52.3%) が検出され、主な代謝物として、M2 (11.5~23.2%)、M4 (9.39~15.8%)、M7 (10.3~19.2%)、M8 (2.42~4.22%)、M15 (1.37~3.18%) が検出された (CTD 5.3.2.2.1: KMN011 試験)。ヒト肝細胞に M8¹⁴C 標識体 (5 µmol/L) を添加し、180 分間インキュベートしたとき、主に M8 (8.85~35.4%) 及び N-脱メチル体のグルクロン酸抱合体 (47.8~72.7%) が検出された (CTD 5.3.2.2.4: KMX028 試験)。

③P450 及び UGT による代謝

遺伝子組換えヒト P450 の各分子種²⁴⁾と本薬 ¹⁴C 標識体 (5 µmol/L) を 60 分間インキュベートし、本薬の代謝に関与する P450 の各分子種を検討した結果、本薬の代謝には主に CYP3A4 及び CYP2C19 が関与し (未変化体残存率はそれぞれ 49.9 及び 61.7%)、CYP1A2、2C9 及び 3A5 もわずかに関与することが示唆された (未変化体残存率はそれぞれ 90.2、89.2 及び 80.9%)。CYP3A4 発現系では M10 及び M14 が生成し、CYP2C19 発現系では M8 が生成した (CTD 5.3.2.2.5: KMN012 試験)。

遺伝子組換えヒト P450 の各分子種²⁵⁾と本薬 (2 及び 5 µmol/L) 又は M8 (1 µmol/L) を 60 分間インキュベートし、本薬及び M8 の消失に関与する P450 分子種、並びに本薬から M8 及び M10 への代謝に関与する P450 分子種を検討した。その結果、本薬の消失には主に CYP3A4 が関与し、CYP2C9、2C19、2E1、2D6 及び 3A5 がわずかに関与することが示唆された (本薬の CL_{int} に対する CYP3A4 の寄与率は 85~98%、その他の分子種の寄与率は 9%未満)。本薬から M8 への代謝には主に CYP2C19 が関与し、CYP1A2、2A6 及び 2C9 がわずかに関与することが示唆され、本薬から M10 への代謝には CYP3A4 及び 3A5 が関与することが示唆された。また、M8 の消失には主に CYP3A4 が関与し、CYP1A2、2C9、2C19 及び 3A5 がわずかに関与することが示唆された (M8 の CL_{int} に対する CYP3A4 の寄与率は 93%、その他の分子種の寄与率は 5%未満) (CTD 5.3.2.2.10: BS001696-61 試験)。

遺伝子組換えヒト P450 の各分子種²⁶⁾と M14 (2 µmol/L) を 25 分間インキュベートし、M14 の消失に関与する P450 分子種を検討した結果、M14 の消失には CYP3A4、CYP1A2、2C8、2C9 及び 2C19 が関与することが示唆された (M14 の CL_{int} に対する各分子種の寄与率はそれぞれ 60.5、28.7、1.3、5.3 及び 4.1%) (CTD 5.3.2.2.7: ■■■ CRP_kmmn633 試験)。

P450 非特異的阻害剤 (1-aminobenzotriazole、1 mmol/L)、CYP2C19 阻害剤 (チクロピジン、10 µmol/L)、又は CYP3A 阻害剤 (ケトコナゾール、0.25 µmol/L)、UGT 非特異的阻害剤 (サリチルアミド、1.5 mmol/L) 存在下及び非存在下で、本薬 (5 µmol/L) とヒト肝細胞を 60 分間インキュベートしたとき、阻害剤非存在下と比較して、各阻害剤存在下における本薬の CL_{int} はそれぞれ 56、46、46 及び 29%低下した (CTD 5.3.2.2.9: BE000021-21 試験)。

遺伝子組換えヒト UGT 各分子種²⁷⁾と本薬 ¹⁴C 標識体 (2 又は 20 µmol/L) を 60 分間インキュベートし、本薬の代謝に関与する UGT の分子種を検討した結果、本薬のグルクロン酸抱合には主に UGT1A1 及び

24) CYP1A2、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4 及び 3A5

25) CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4 及び 3A5

26) CYP1A2、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4

27) UGT1A1、1A3、1A4、1A6、1A9、2B4、2B7、2B15 及び 2B17

1A3 が関与することが示唆され、総放射能に対する未変化体及びグルクロン酸抱合体の割合は、UGT1A1 発現系で 46.5 及び 51.5%、UGT1A3 発現系で 74.5 及び 22.8%であった (CTD 5.3.2.2.11: KMN045 試験)。

遺伝子組換えヒト UGT 各分子種²⁸⁾と M10 を 60 分間インキュベートし、M10 の消失に関する UGT の分子種を検討した結果、M10 の消失に対する各分子種の寄与率は UGT1A1、1A3、1A4、1A6、1A9、2B7 及び 2B15 でそれぞれ 24、1.2、0.0089、1.9、5.0、21 及び 47%であった (CTD 5.3.2.2.13: BS000901-98 試験)。

④ 酵素阻害及び酵素誘導作用²⁹⁾

CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A に対する特異的基質³⁰⁾を用いて、ヒト肝ミクロソーム中の各分子種に対する本薬 (0.1~70 µmol/L) の阻害作用を検討した結果、本薬は CYP2B6、2C9 及び 2D6 の基質の代謝に対して阻害作用を示し (IC₅₀ 値 : 53.1、52.1 及び 45.3 µmol/L)、その他の分子種に対しては検討された濃度範囲において明確な阻害作用を示さなかった (CTD 5.3.2.2.14: ADME-AZS-Wave3-XXXXXXXXXX 試験、CTD 5.3.2.2.15: ADME-AZS-Wave3-XXXXXXXXXX 試験)。

CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A に対する特異的基質³¹⁾を用いて、本薬 (10 及び 50 µmol/L) の時間依存的阻害作用を検討した結果、本薬は CYP1A2、2B6 及び 2C19 に対して弱い時間依存的阻害作用を示し (阻害率 : 30.7、25.7 及び 46.8%)、その他の分子種に対しては検討された濃度範囲において明確な阻害作用を示さなかった。なお、CYP1A2、2B6 及び 2C19 に対する時間依存的阻害作用における K_i 値を算出した結果、それぞれ 15.2、36.1 及び 57.5 µmol/L であった (CTD 5.3.2.2.19: ADME-AZS-Wave3-XXXXXXXXXX 試験、CTD 5.3.2.2.20: ADME-AZS-Wave4-XXXXXXXXXX 試験、CTD 5.3.2.2.34: BS002913-68 試験、CTD 5.3.2.2.35: BS002913-81 試験)。

CYP1A2、2A6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A に対する特異的基質³²⁾を用いて、ヒト肝ミクロソーム中の各分子種に対する M8 (0.05~50 µmol/L) の阻害作用を検討した結果、M8 は CYP1A2 及び 3A (テストステロン) の基質の代謝に対して阻害作用を示し (IC₅₀ 値 : 18.9 及び 26.3 µmol/L)、その他の分子種に対しては検討された濃度範囲において明確な阻害作用を示さなかった。また、CYP2D6 及び 3A に対する M8 (50 µmol/L、15 分間プレインキュベーション) の時間依存的阻害作用を検討した結果、CYP2D6 に対して弱い時間依存的阻害を示し、CYP3A に対しては時間依存的阻害作用を示さなかった (CTD 5.3.2.2.17: KMX015 試験)。

UGT1A1、1A3、1A4、1A6、1A9 及び 2B7 に対する特異的基質³³⁾を用いて、ヒト肝ミクロソーム中の各分子種に対する本薬 (0.1~300 µmol/L³⁴⁾) の阻害作用を検討した結果、本薬は、UGT1A3、1A4、1A6、1A9 の基質の代謝に対して阻害作用を示し (IC₅₀ 値 : 24.7、154、126 及び 235 µmol/L)、その他の分子

28) UGT1A1、1A3、1A4、1A6、1A9、2B7 及び 2B15

29) 本項に記載した試験結果に加え、国内 13 試験 (CTD 5.3.5.2.1) における本剤 25 mg/m² 日 2 回投与時の未変化体及び M8 の C_{max} (それぞれ 869.4 ng/mL (1.9 µmol/L) 及び 40.9 ng/mL (0.092 µmol/L))、未変化体の消化管内の最高濃度 (1 回投与量 (50 mg) /250 mL : 437 µmol/L) の推定値及び未変化体の非結合型分率 (0.016 (6.2.1①参照))、及びマスバランス試験 (参考 CTD 5.3.3.1.1: D1532C00077 試験) における血漿中総放射能に対する M8 の割合 (2.9%、6.2.2.2 参照)) を踏まえると、臨床使用時において、未変化体又は M8 による P450 分子種の阻害又は誘導及び UGT 分子種の阻害を介した薬物相互作用が生じる可能性は低いと考える旨を申請者は説明している。

30) CYP1A2: フェナセチン、CYP2A6: Coumarin、CYP2B6: Bupropion、CYP2C8: Amodiaquine、CYP2C9: ジクロフェナク、CYP2C19: S-Mephenytoin、CYP2D6: Bufuralol、CYP2E1: Chlorzoxazone、CYP3A: ニフェジピン及びミダゾラム

31) CYP1A2: フェナセチン、CYP2B6: Bupropion、CYP2C8: Amodiaquine、CYP2C9: ジクロフェナク、CYP2C19: S-mephenytoin、CYP2D6: Bufuralol、CYP3A: ミダゾラム

32) CYP1A2: Ethoxyresorufin、CYP2A6: Coumarin、CYP2C8: パクリタキセル、CYP2C9: Tolbutamide、CYP2C19: S-Mephenytoin、CYP2D6: Bufuralol、CYP2E1: Chlorzoxazone、CYP3A: テストステロン及びミダゾラム

33) UGT1A1 及び 1A3: エストラジオール、UGT1A4: Trifluoperazine、UGT1A6: 7-hydroxy 4-trifluoromethyl-coumarin、UGT1A9: プロポフォール、UGT2B7: ジドブジン

34) UGT1A1 及び 2B7: 0.1~100 µmol/L、UGT1A3、1A4、1A6 及び 1A9: 0.3~300 µmol/L

種に対しては検討された濃度範囲において明確な阻害作用を示さなかった（CTD 5.3.2.2.23: 8307137 試験、CTD 5.3.2.2.32: BS002913-69 試験、CTD 5.3.2.2.33: BS002913-80 試験）。ヒト肝細胞に未変化体（0.045～100 $\mu\text{mol/L}$ ）を添加し、CYP1A2、2B6 及び 3A4 に対する誘導作用を mRNA 量及び酵素活性を指標として検討した結果、本薬により、CYP3A4 の mRNA 及び酵素活性はそれぞれ最大 11 倍及び 5.7 倍に上昇した（それぞれ陽性対照の 30 及び 16%）。その他の分子種に対しては誘導作用を示さなかった（CTD 5.3.2.2.22: 1408211 試験）。

⑤薬物トランスポーターによる輸送

P-gp を発現させたイヌ腎臓由来 MDCK II 細胞株又は BCRP を発現させたイヌ腎臓由来 MDCK II 細胞の単層膜を用いて、本薬（1～50 $\mu\text{mol/L}$ ）の膜透過性を評価した結果、本薬の efflux ratio（頂端膜側から基底膜側への見かけの透過係数（ $\text{Papp}_{A \rightarrow B}$ ）に対する基底膜側から頂端膜側への見かけの透過係数（ $\text{Papp}_{B \rightarrow A}$ ）の比）は、P-gp 発現細胞で 6.1～12.7、BCRP 発現細胞で 5.5～21.9 であった。また、P-gp 阻害剤（ベラパミル、50 $\mu\text{mol/L}$ ）又は BCRP 阻害剤（Ko143、5 $\mu\text{mol/L}$ ）存在下で本薬（1～50 $\mu\text{mol/L}$ ）を添加し、P-gp 又は BCRP を介した本薬の輸送を検討した。その結果、P-gp 阻害剤非存在下に対する阻害剤存在下での $\text{Papp}_{B \rightarrow A}$ の比は、0.7～0.9 であり、本薬の P-gp に対する親和性は低いことが示唆された。一方で、BCRP 阻害剤非存在下に対する阻害剤存在下での $\text{Papp}_{B \rightarrow A}$ の比は 0.3～0.5 であり、本薬は BCRP の基質となることが示唆された（CTD 5.3.2.2.24: KMN036 試験）。

OATP1B1、OATP1B3 又は OCT1 を発現させたヒト胎児腎臓由来 HEK-293 細胞株を用いて、本薬³⁵⁾の各トランスポーターを介した細胞内取込みを検討した結果、OATP 又は OCT 発現細胞と非発現細胞において、本薬の取込み活性に明確な差異は認められなかったことから、本薬は OATP1B1、OATP1B3 及び OCT1 の基質ではないことが示唆された（CTD 5.3.2.2.26: 15ASTRUKP1S5 試験、CTD 5.3.2.2.31: 20AZTRP15 試験）。

⑥薬物トランスポーターの阻害作用³⁶⁾

P-gp を発現させたイヌ腎臓由来 MDCK II 細胞株又は BCRP を発現させたブタ腎臓由来 LLC-PK1 細胞株を用いて、各トランスポーターの典型的基質³⁷⁾の輸送に対する本薬³⁸⁾の阻害作用が検討された結果、本薬は BCRP に対して阻害作用を示した（ IC_{50} 値：66.4 $\mu\text{mol/L}$ ）。一方で、検討された濃度範囲において、本薬は P-gp に対する阻害作用を示さなかった（CTD 5.3.2.2.30: Pgp inhib ██████████_AZ12252244 試験、CTD 5.3.2.2.28: KMN079/XS-0338 試験）。

OATP1B1、OATP1B3、OCT1 又は OCT2 を発現させたヒト胎児腎臓由来 HEK-293 細胞株を用いて、各トランスポーターの典型基質³⁹⁾の細胞内取込みに対する本薬（0.3～100 $\mu\text{mol/L}$ ）の阻害作用が検討された結果、本薬は OATP1B1、OATP1B3 及び OCT2 の基質の取り込みに対して阻害作用を示し（ IC_{50} 値：8.8、19.0 及び 5.6 $\mu\text{mol/L}$ ）、OCT1 に対しては、検討された濃度の範囲では阻害作用を示さなかった（CTD 5.3.2.2.27: KMN078/XS-0339 試験、CTD 5.3.2.2.28: KMN079/XS-0338 試験）。

35) OATP に対する検討では本薬 1～100 $\mu\text{mol/L}$ 、OCT に対する検討では本薬 0.5～50 $\mu\text{mol/L}$

36) 本項に記載した試験結果に加え、国内 13 試験における本剤 25 mg/m^2 1 日 2 回投与時の未変化体の C_{max} （それぞれ 869.4 ng/mL （1.9 $\mu\text{mol/L}$ ）及び消化管内の最高濃度（1 回投与量（50 mg ）/250 mL ：437 $\mu\text{mol/L}$ ）の推定値、並びに未変化体の非結合同型分率（0.016（6.2.1①参照））を踏まえると、臨床使用時において、本項で検討された各トランスポーターの阻害を介した薬物相互作用が生じる可能性は低いと考える旨を申請者は説明している。

37) P-gp: ジゴキシン 5 $\mu\text{mol/L}$ 、BCRP: プラゾシン 0.01 $\mu\text{mol/L}$ （いずれも ^3H 標識体）

38) P-gp に対する検討では 1～300 $\mu\text{mol/L}$ 、BCRP に対する検討では 1～150 $\mu\text{mol/L}$

39) OATP1B1 及び 1B3：Estradiol 17 β -D-glucuronide ^3H 標識体 0.05 $\mu\text{mol/L}$ 、OCT1：Tetraethylammonium bromide ^{14}C 標識体 5 $\mu\text{mol/L}$ 、OCT2：メトホルミン ^{14}C 標識体 10 $\mu\text{mol/L}$

OAT1 又は OAT3 を発現させた昆虫由来 S2 細胞株、MATE1 又は MATE2K を発現させたヒト胎児腎臓由来 HEK-293 細胞株を用いて、各トランスポーターの典型基質⁴⁰⁾の細胞内取込みに対する本薬 (0.3～100 µmol/L) の阻害作用が検討された結果、本薬は OAT1、OAT3、MATE1 及び MATE2-K の基質の細胞内取込みに対して阻害作用を示した (IC₅₀ 値: 2.1、0.8、46.4 及び 82.4 µmol/L) (CTD 5.3.2.2.28: KMN079/XS-0338 試験、CTD 5.3.2.2.29: 13ASTRUKP7R7S11 試験)。

6.2.2 健康成人又は進行固形癌患者における検討

6.2.2.1 日本人及び外国人健康成人を対象とした第 I 相試験 (参考 CTD 5.3.3.3.3: D1532C00086 試験)

日本人を含むアジア人⁴¹⁾健康成人 (薬物動態評価例数 72 例) を対象に、本剤を単回投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態を検討するため、非盲検試験⁴²⁾が実施された。

用法・用量は、25、35 又は 50 mg⁴³⁾を絶食下で単回投与することとされた。未変化体及び M8 の血漿中薬物動態パラメータ⁴⁴⁾は表 23 のとおりであった。

表 23 健康成人に本剤を投与したときの未変化体及び M8 の血漿中薬物動態パラメータ

	測定対象	投与量 (mg)	評価例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} ^{b)} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	CL/F ^{b)} (L/h)	V _{ss} /F ^{b)} (L)
日本人	未変化体	25	9	792.4 (31.6)	1.0 [1.0, 1.6]	12.9 ± 5.6	2267.6 (10.1)	1945.2 (14.3)	11.1 ±1.12	111.5 ±44.2
		35	18	955.1 (37.4)	1.6 [1.0, 2.6]	10.9 ± 2.8	2870.9 (24.6)	2517.4 (25.3)	12.5 ±2.95	114.4 ±40.1
	M8	25	9	51.2 (39.6)	1.0 [1.0, 1.6]	7.1 ± 3.1 ^{c)}	176.8 (35.8) ^{e)}	143.3 (28.3)	—	—
		35	18	68.2 (38.8)	1.6 [1.0, 2.6]	7.7 ± 3.1 ^{d)}	236.8 (31.4) ^{d)}	186.3 (34.7)	—	—
外国人	未変化体	25	9	594.6 (32.3)	1.6 [1.0, 2.0]	7.9 ± 1.2	2024.3 (11.4)	1811.7 (13.3)	12.4 ± 1.43	103.4 ± 18.5
		35	9	870.7 (37.3)	1.6 [1.0, 2.0]	9.6 ± 2.5	2638.3 (25.6)	2340.1 (24.9)	13.6 ± 3.27	116.9 ± 34.4
		50	18	1211.4 (30.9)	1.3 [1.0, 3.5]	10.9 ± 2.6	3983.5 (28.3)	3459.6 (27.1)	13.0 ± 3.37	120.9 ± 34.6
	M8	25	9	41.1 (37.2)	1.7 [1.0, 3.0]	4.7 ± 0.8 ^{e)}	143.2 (14.0) ^{e)}	115.1 (29.2)	—	—
		35	9	69.2 (41.3)	1.6 [1.0, 2.0]	10.9 ± 3.6 ^{f)}	266.7 (19.6) ^{f)}	205.6 (23.4)	—	—
		50	18	90.1 (29.9)	1.6 [1.0, 3.5]	11.3 ± 3.1 ^{g)}	362.0 (27.0) ^{g)}	298.8 (25.7)	—	—

幾何平均値 (変動係数)

a) 中央値 [最小値, 最大値]、b) 平均値±標準偏差、c) 5 例、d) 13 例、e) 4 例、f) 7 例、g) 16 例

6.2.2.2 外国人健康成人を対象としたマスバランス試験 (参考 CTD 5.3.3.1.1: D1532C00077 試験)

外国人健康成人 (薬物動態評価例数 6 例) を対象に、本薬 ¹⁴C 標識体 75 mg を絶食下で単回経口投与し、本薬のマスバランスが検討された。血漿中総放射能に対する未変化体及び M8 の割合は投与 2 時間後に最高値を示した (それぞれ 54.2 及び 3.98%)。投与 216 時間後までの投与放射能に対する放射能の尿中及び糞中の累積排泄率は 33.0 及び 58.5%であった。

D1532C00077 試験で得られたサンプルを用いて、血漿中、尿中及び糞中代謝物が検討された (CTD 5.3.2.2.3: YAU169 試験)。血漿中には主に未変化体が認められ、投与 72 時間後までの血漿中総放射能に

40) OAT1 : p-Aminohippuric acid ³H 標識体 1 µmol/L、OAT3 : Estrone sulfate ³H 標識体 0.05 µmol/L、MATE1 及び 2K : メトホルミン 50 µmol/L

41) 日本、中国、フィリピン、マレー、マレーシア、モルジブ、シンガポール、タイ、ベトナム、インド及びパキスタン

42) パート A～C の 3 つのパートから構成され、パート A は日本人 (27 例)、パート B は日本人及びインド人以外のアジア人 (36 例)、パート C はインド人 (9 例) が対象とされた。

43) 日本人健康成人に対する用量は 25 又は 35 mg とされた。

44) パート A (日本人) 及びパート B (日本人及びインド人以外のアジア人) の薬物動態パラメータ

対する割合は 40.3%であった。主な代謝物として、M2（投与 72 時間後までの血漿中総放射能に対する割合：22.2%）が検出され、その他 M1（3.5%）、M3（2.5%）、M4（7.1%）、M8（2.9%）、M11（3.6%）、M15（2.2%）等が検出された。尿中における投与放射能に対する未変化体の割合は 0.8%であり、主な代謝物として M2（10.0%）が検出され、その他 M1（2.1%）、M3（3.4%）、M4（3.8%）、M7（6.0%）、M8（1.0%）等が検出された。また、糞中には主に未変化体が検出され、投与放射能に対する未変化体の割合は 19.3%であった。糞中の代謝物として、M8（6.1%）、M9（2.4%）、M10（1.8%）、M12（6.5%）、M13（2.9%）、M14（8.7%）及び M15（2.0%）が検出された。

6.2.3 NF1 患者における検討

6.2.3.1 国内第 I 相試験（CTD 5.3.5.2.1: 13 試験）

手術不能かつ症候性の PN を有する日本人小児 NF1 患者（薬物動態評価例数 12 例）における本剤の薬物動態、安全性及び忍容性を評価するため、非盲検非対照試験が行われた（試験デザイン並びに有効性及び安全性の結果については、7.1 参照）。

用法・用量は、本剤 25 mg/m²（体表面積 1.9 m² 以上の場合は 50 mg）を 1 日 2 回空腹時⁴⁵⁾に経口投与することとされた。1 サイクルは 28 日間とされ、サイクル 1 及びサイクル 2 の第 1 日目における未変化体及び M8 の血漿中薬物動態パラメータは表 24 のとおりであった。

表 24 手術不能かつ症候性の PN を有する日本人 NF1 小児患者に本剤を投与したときの未変化体及び M8 の血漿中薬物動態パラメータ

測定対象	測定日	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC ₀₋₆ (ng·h/mL)	AUC ₀₋₁₂ (ng·h/mL)
未変化体	サイクル 1 1 日目	12	783.1 (52.70)	1.49 [0.50, 3.05]	1926 (41.64)	2523 (24.23) ^{b)}
	サイクル 2 1 日目	11	869.4(53.53)	1.47 [0.42, 2.87]	2396 (40.32)	—
M8	サイクル 1 1 日目	12	55.47(49.13)	1.52 [1.37, 3.05]	140.8 (38.86)	188.7 (24.32) ^{c)}
	サイクル 2 1 日目	11	40.90 (53.10)	1.47 [0.42, 2.87]	123.6 (37.34)	—

幾何平均値（変動係数%）、—：評価せず

a) 中央値 [最小値, 最大値]、b) 8 例、c) 7 例

6.2.3.2 海外第 I/II 相試験（CTD 5.3.5.2.3 及び参考 CTD 5.3.5.2.2: 57 試験）

手術不能な PN を有する小児 NF1 患者（薬物動態評価例数 第 I 相パート：18 例、第 II 相パート層 1：50 例）を対象に、本剤の有効性、安全性、薬物動態を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。本試験は第 I 相パート及び第 II 相パート層 1 及び層 2⁴⁶⁾から構成され、用法・用量は、第 I 相パートでは 20 mg/m²、25 mg/m² 又は 30 mg/m² を 1 日 2 回空腹時⁴⁵⁾に経口投与、第 II 相パート層 1 では 25 mg/m² を 1 日 2 回空腹時⁴⁵⁾に経口投与することとされた。

第 I 相パートのサイクル 1 の第 1 日目、並びに第 II 相パート層 1 のサイクル 1 の第 1 日目及び第 27 日目における未変化体及び M8 の血漿中薬物動態パラメータは表 25 及び表 26 のとおりであった。

45) 食事の 1 時間前から食後 2 時間までの投与を避ける。

46) 重大な PN 関連の病的状態は有さないが、病的状態を発現する可能性がある患者（目標症例数：25 例）を対象とした第 II 相パート層 2 が現在実施中である。

表 25 第 I 相パートの本剤初回投与時における未変化体及び M8 の血漿中薬物動態パラメータ

測定対象	投与量	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} ^{b)} (h)	AUC ₀₋₁₂ (ng·h/mL)	CL/F ^{b)} (L/h)	Vz/F ^{b)} (L)
未変化体	20 mg/m ²	9	754.7 (47.53)	1.08 [0.98, 3.00]	9.41± 4.59	1898 (18.83)	11.48 ± 5.116	145.7 ± 62.42
	25 mg/m ²	4	928.4 (18.17)	1.04 [1.00, 2.00]	6.16 ± 0.88	2199 (14.83)	8.858 ± 2.560	78.03 ± 20.57
	30 mg/m ²	5	963.2 (51.30)	1.00 [1.00, 2.00]	7.30 ± 1.68	2491 (47.96)	15.02 ± 7.525	171.0 ± 121.0
M8	20 mg/m ²	9	58.05 (70.87)	1.08 [0.98, 3.00]	9.437 ±10.24	163.3 (28.84)	—	—
	25 mg/m ²	4	56.02 (35.27)	1.04 [1.00, 2.00]	4.474 ± 2.492	150.9 (24.33)	—	—
	30 mg/m ²	5	57.23 (49.14)	1.00 [1.00, 2.00]	7.040 ±3.931	158.1 (32.38)	—	—

幾何平均値 (変動係数%)、— : 評価せず

a) 中央値 [最小値, 最大値]、b) 平均値 ± 標準偏差

表 26 第 II 相パート層 I の本剤 (25 mg/m²) 投与時における未変化体及び M8 の血漿中薬物動態パラメータ

測定対象	測定日	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC ₀₋₆ (ng·h/mL)	AUC ₀₋₁₂ (ng·h/mL)
未変化体	サイクル 1 1 日目	48	730.7 (61.80)	1.50 [0.50, 6.00]	1631 (41.66)	2009 ^{b)} (35.24)
	サイクル 1 27 日目	45	797.7 (52.14)	1.50 [0.22, 3.20]	1958 (40.99)	—
M8	サイクル 1 1 日目	48	53.70 (59.80)	1.50 [0.50, 6.00]	127.2 (40.30)	169.1 ^{c)} (28.93)
	サイクル 1 27 日目	45	48.36 (47.45)	1.50 [0.22, 3.20]	127.5 (38.63)	—

幾何平均値 (変動係数%)、— : 評価せず

a) 中央値 [最小値, 最大値]、b) 43 例、c) 40 例

6.2.4 内因性要因の検討

6.2.4.1 肝機能障害被験者を対象とした薬物動態試験 (CTD 5.3.3.3.2: D1532C00082 試験)

外国人健康成人 (肝機能正常)⁴⁷⁾ 及び肝機能障害を有する被験者 (目標被験者数 32 例 (肝機能正常被験者、Child-Pugh 分類 A (肝機能障害が軽度)、B (肝機能障害が中等度) 及び C (肝機能障害が重度) 各 8 例)) を対象に、本剤を単回経口投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、肝機能正常被験者及び、軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者では本剤 50 mg を、重度の肝機能障害を有する被験者では本剤 25 mg を絶食下で単回経口投与することとされたが、中等度の肝機能障害を有する被験者 6 例に本剤を投与した時点で当該 6 例の安全性及び薬物動態データを評価した結果、本薬の C_{max} の平均値が、規定された曝露量の上限值 (1307 ng/mL⁴⁸⁾) を超えていたため、残り中等度の肝機能障害を有する被験者 (2 例) では本剤 25 mg に減量し、重度の肝機能障害を有する被験者 (全例) では本剤 20 mg を投与することとされた。

本剤を単回経口投与したときの未変化体及び M8 の血漿中薬物動態パラメータは表 27 のとおりであり、投与量で標準化した未変化体及び M8 の血漿中薬物動態パラメータは表 28 のとおりであった。未変化体の血漿タンパク非結合型分率 (幾何平均値) は、肝機能正常被験者、軽度、中等度又は重度肝機能障害被験者でそれぞれ 0.00343、0.00277、0.00295 及び 0.00691 であった。

47) 軽度、中等度又は重度肝機能障害を有する被験者と年齢、性別及び BMI を合わせた健康成人

48) D1532C00005 試験における本剤 75 mg を単回経口投与したときの C_{max} の平均値

表 27 肝機能正常及び肝機能障害被験者に本剤を単回投与したときの未変化体及び M8 の血漿中薬物動態パラメータ

測定対象	肝機能	投与量	評価例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} ^{b)} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	CL/F ^{b)} (L/h)	Vz/F ^{b)} (L)
未変化体	正常	50	8	944 (37.0)	1.0 [1.0, 1.5]	8.02 ± 1.94	2680 (37.3)	19.8 ± 8.12	229 ± 112
	軽度	50	8	741 (47.0)	1.25 [0.5, 4.0]	7.72 ± 2.28	2300 (38.9)	23.1 ± 8.56	267 ± 148
	中等度	50	6	1210 (43.2)	1.0 [1.0, 1.0]	9.92 ± 2.63	4300 (45.3)	12.6 ± 5.09	185 ± 116
	重度	25	2	471、642 ^{d)}	0.50、1.00 ^{d)}	5.70、5.82 ^{d)}	1880、2280 ^{d)}	13.3、11.0 ^{d)}	110、92.0 ^{d)}
M8	正常	50	8	90.4 (57.0)	1.0 [1.0, 2.0]	9.24 ± 3.33	242 (43.4) ^{c)}	—	—
	軽度	50	8	40.2 (57.7)	1.5 [1.0, 4.0]	5.18 ± 1.51	122 (41.1) ^{c)}	—	—
	中等度	50	6	27.7 (111.4)	1.25 [1.0, 1.5]	7.72 ± 2.92	93.1 (145.5) ^{c)}	—	—
	重度	25	2	6.53、27.2 ^{d)}	1.50、1.00 ^{d)}	4.49 ^{c)}	19.8、93.8 ^{d)}	—	—
	重度	20	8	3.44 (44.2)	2.0 [1.5, 2.0]	—	—	—	—

幾何平均値 (変動係数%)、—: 算出せず又は該当せず

a) 中央値 [最小値, 最大値]、b) 平均値 ± 標準偏差、c) AUC_{0-t}、d) 個別値、e) 1 例 (個別値)

表 28 肝機能正常及び肝機能障害被験者に本剤を単回投与したときの投与量で標準化した未変化体及び M8 の血漿中薬物動態パラメータ

測定対象	例数	肝機能	結合型 + 非結合型		非結合型		幾何平均値の比 [90%信頼区間] ^{a)}			
			C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	結合型 + 非結合型		非結合型	
							C _{max}	AUC _{0-∞}	C _{max}	AUC _{0-∞}
未変化体	8	正常	18.9 (37.0)	53.6 (37.3)	0.0647 (32.0)	0.184 (30.2)	—	—	—	—
	8	軽度	14.8 (47.0)	45.9 (39.0)	0.0409 (55.4)	0.127(41.4)	0.78 [0.55, 1.11]	0.86 [0.64, 1.14]	0.63 [0.41, 0.97]	0.69 [0.49, 0.98]
	8	中等度 ^{b)}	23.6 (37.4)	85.1 (38.3)	0.0716 (51.0)	0.259 (53.0)	1.25 [0.88, 1.77]	1.59 [1.19, 2.11]	1.11 [0.72, 1.70]	1.41 [0.99, 2.00]
	8	重度	18.5 (49.9)	84.3 (20.1)	0.128 (73.0)	0.583 (44.9)	0.98 [0.69, 1.39]	1.57 [1.18, 2.09]	1.98 [1.29, 3.04]	3.17 [2.24, 4.50]
M8	8	正常	1.81 (57.0)	5.53 (42.3) ^{c)}	—	—	—	—	—	—
	8	軽度	0.804 (57.7)	3.18 (44.5) ^{d)}	—	—	0.44 [0.26, 0.77]	0.58 ^{d)} [0.35, 0.95]	—	—
	8	中等度 ^{b)}	0.548 (102.8)	3.51 (67.8) ^{d)}	—	—	0.30 [0.18, 0.52]	0.64 ^{d)} [0.39, 1.04]	—	—
	3	重度	0.173 (44.3)	—	—	—	—	—	—	—

幾何平均値 (変動係数%)、—: 算出せず又は該当せず

a) 肝機能正常被験者に対する肝機能障害被験者の C_{max} 又は AUC_{0-∞} の比

b) 本剤 50 mg が投与された 6 例と本剤 25 mg が投与された 2 例、c) 7 例、d) 5 例

6.2.4.2 腎機能障害被験者を対象とした薬物動態試験 (CTD 5.3.3.3.1: D1532C00081 試験)

外国人健康成人 (腎機能正常 (クレアチニンクリアランス⁴⁹⁾ 80 mL 以上)) 及び血液透析を必要とする末期腎不全被験者 (目標被験者数 24 例 (腎機能正常被験者及び末期腎不全被験者各 12 例)) を対象に、本剤を単回経口投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 50 mg を絶食下で単回投与することとされた。

本剤 50 mg を単回経口投与したときの未変化体及び M8 の血漿中薬物動態パラメータは表 29 のとおりであった。

腎機能正常被験者及び末期腎不全被験者における未変化体の血漿タンパク非結合型分率 (幾何平均値) はそれぞれ 0.00403 及び 0.00544、腎機能正常被験者に対する末期腎不全被験者における血漿タンパク非結合型の未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-∞} の比 (幾何平均値の比 [90%信頼区間]) は、それぞれ 1.132 [0.867, 1.480] 及び 0.971 [0.834, 1.132] であった。

49) Cockcroft-Gault 式で算出したクレアチニンクリアランス

表 29 腎機能正常及び末期腎不全被験者（血液透析施行前）に本剤を単回経口投与したときの未変化体及び M8 の血漿中薬物動態パラメータ

測定対象	腎機能	評価例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} ^{b)} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	幾何平均値の比[90%信頼区間] ^{c)}	
							C _{max}	AUC _{0-∞}
未変化体	正常	11	863 (41.5)	1.50 [1.00, 2.50]	7.34 ± 2.90	2620 (22.3)	—	—
	腎不全	12	725 (45.8)	1.00 [0.50, 2.50]	6.55 ± 1.78	1880 (35.9)	0.84 [0.62, 1.13]	0.72 [0.58, 0.89]
M8	正常	11	53.4 (52.1)	1.50 [1.00, 3.00]	5.41 ± 1.40	186 (35.0)	—	—
	腎不全	12	45.1 (40.4)	1.25[0.50, 3.00]	6.28 ± 2.87 ^{d)}	171 (50.9)	0.84 [0.62, 1.16]	0.92 [0.68, 1.25]

幾何平均値（変動係数%）、—：該当せず

a) 中央値 [最小値, 最大値]、b) 平均値 ± 標準偏差

c) 腎機能正常被験者に対する末期腎不全被験者の C_{max} 又は AUC_{0-∞} の比、d) 11 例

6.2.5 薬物相互作用

6.2.5.1 臨床薬物相互作用試験

本剤と併用薬剤との薬物相互作用を検討するため、非盲検試験が実施された。未変化体又は M8 の血漿中薬物動態パラメータの単独投与時に対する併用時の最小二乗幾何平均値の比は表 30 のとおりであった。

表 30 併用薬が未変化体及び M8 の薬物動態に及ぼす影響

併用薬（用法・用量）投与期間	本剤の用法・用量	測定対象	評価例数	幾何平均値の比 [90%信頼区間] ^{a)}		試験名 CTD
				C _{max}	AUC _{0-∞}	
イトラコナゾール (200 mg 1 日 2 回 11 日間) ^{b)}	25 mg 単回、絶食下	未変化体	26	1.19 [1.04, 1.35] ^{e)}	1.49 [1.40, 1.59] ^{e)}	D1532C00083 試験 5.3.3.4.1
		M8	26	0.75 [0.67, 0.85] ^{e)}	0.92 [0.84, 1.00] ^{d)}	
フルコナゾール (400 mg 単回及び 200mg を 1 日 1 回 10 日間) ^{c)}	25 mg 単回、絶食下	未変化体	26	1.26 [1.10, 1.43] ^{g)}	1.53 [1.44, 1.63] ^{g)}	
		M8	26	1.06 [0.94, 1.20] ^{g)}	1.48 [1.36, 1.61] ^{h)}	
リファンピシン (600 mg 1 日 1 回 11 日間) ^{d)}	75 mg 単回、絶食下	未変化体	22	0.74 [0.66, 0.83]	0.49 [0.46, 0.53]	D1532C00085 試験 5.3.3.4.2
		M8	22	0.82 [0.71, 0.94]	0.42 [0.39, 0.45] ⁱ⁾	

a) 単独投与に対する併用投与時の C_{max} 又は AUC_{0-∞} の比

b) イトラコナゾールを第 1～11 日目に 1 日 2 回経口投与、本剤を第 8 日目に経口投与

c) フルコナゾールを第 1 日目に 400 mg 単回、第 2～11 日目に 200 mg を 1 日 1 回経口投与、本剤を第 8 日目に経口投与

d) 本剤を第 1 及び 12 日目に経口投与、リファンピシンを第 4～14 日目に 1 日 1 回経口投与

e) 併用投与例 24 例、f) 単独投与例 21 例、併用投与例 13 例、g) 併用投与例 22 例、h) 単独投与例 21 例、併用投与例 14 例

i) 単独投与例 19 例

6.2.5.2 PBPK モデルを用いた解析（CTD 5.3.2.3.1: MS-02 解析）

本剤の薬物動態に及ぼす CYP2C19 阻害剤、CYP3A 阻害剤及び CYP3A 誘導剤の影響を検討するため、PBPK モデルを用いた解析が実施された（Simcyp version 17）。吸収モデルには 1 次吸収モデル、分布モデルには minimal PBPK モデルが選択された。臨床薬理試験⁵⁰⁾、*in vitro* 試験等から得られたデータに基づき PBPK モデルが構築された。代謝における CYP2C19 及び CYP3A の寄与率 (f_m) は、イトラコナゾール及びフルコナゾールとの臨床薬物相互作用試験（CTD 5.3.3.4.1: D1532C00083 試験）成績に基づき retrograde 法により推定され、それぞれ 15%及び 25%と設定された。なお、臨床薬物相互作用試験（CTD 5.3.3.4.1: D1532C00083 試験及び CTD 5.3.3.4.2: D1532C00085 試験）で得られた実測値と上記 PBPK モデルで得られた推定値は表 31 のとおりであった。

50) D1532C00066 試験、D1532C00069 試験、D1532C00071 試験、D1532C00078 試験、D1532C00080 試験、D1532C00081 試験、D1532C00082 試験、D1532C00083 試験及び D1532C00085 試験

表 31 各阻害剤又は誘導剤併用時における未変化体の曝露量上昇比の実測値と推定値

	C _{max} の比 (併用時/非併用時)		AUC の比 (併用時/非併用時)	
	実測値	推定値	実測値	推定値
イトラコナゾール ^{a)}	1.19	1.30	1.49	1.58
フルコナゾール ^{b)}	1.26	1.31	1.53	1.69
リファンピシン ^{c)}	0.74	0.44	0.49	0.30

a) CYP3A を強く阻害、b) CYP2C19 阻害及び CYP3A を中程度阻害、c) CYP3A を強く誘導

上記 PBPK モデルを用いて、健康成人において CYP2C19 阻害剤若しくは CYP3A 阻害剤と本剤 25 mg、又は CYP 誘導剤と本剤 75 mg を併用した際の未変化体の C_{max} 及び AUC を推定し、当該推定値について、本剤単独で投与したときの C_{max} 及び AUC の推定値に対する比を検討した結果は表 32 のとおりであった。

表 32 本剤と各阻害剤又は誘導剤併用時における未変化体の曝露量上昇比の推定値

併用薬	併用薬の 用法・用量	曝露量上昇比 [90%信頼区間] ^{a)}	
		C _{max}	AUC
fluoxetine	40 mg QD ^{b)}	1.17 [1.16, 1.18]	1.33 [1.30, 1.35]
エリスロマイシン	500 mg TID ^{c)}	1.23 [1.21, 1.25]	1.41 [1.38, 1.44]
ジルチアゼム	60 mg TID ^{c)}	1.18 [1.17, 1.19]	1.32 [1.30, 1.35]
エフェビレンツ	600 mg QD ^{d)}	0.78 [0.76, 0.80]	0.62 [0.59, 0.65]
デキサメタゾン	8 mg QD ^{e)}	1.00 [1.00, 1.00]	1.00 [1.00, 1.00]

QD : 1 日 1 回投与、TID : 1 日 3 回投与、本剤は第 8 日目に 25 mg 又は 75 mg を単回経口投与

a) 本剤単独投与したときの未変化体 C_{max} 及び AUC の推定値に対する比

b) CYP2C19 阻害及び CYP3A を弱く阻害、c) CYP3A を中程度阻害、d) CYP3A を中程度誘導、

e) CYP3A を弱く誘導

6.2.6 薬力学試験

6.2.6.1 QT/QTc 間隔に及ぼす影響 (CTD 5.3.4.1.1: D1532C00071 試験)

外国人健康成人 (薬力学評価例数 50 例) を対象に、本剤が QT/QTc 間隔に及ぼす影響を検討するため、二重盲検試験が実施された。

用法・用量は、本剤 75 mg を絶食下で単回経口投与、又はモキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与することとされた。

本剤 75 mg を絶食下で単回経口投与したときの未変化体及び M8 の血漿中薬物動態パラメータは表 33 のとおりであった。各測定時刻を一致させた、QTcF 間隔のベースラインからの変化量におけるプラセボ投与時との差 (ΔΔQTcF 間隔) について、平均値とその 90%信頼区間は表 34 のとおりであり、本剤群においてはすべての測定時点において、90%信頼区間の上限値は 10 msec 未満であった。また、QTcF 間隔の絶対値が 450 msec を超える又はベースラインからの変化量が 30 msec を超える被験者は認められなかった。

表 33 外国人健康成人に本剤 75 mg を投与したときの未変化体及び M8 の血漿中薬物動態パラメータ

測定対象	評価例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} (h) ^{b)}	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
未変化体	50	1240 (33.1)	1.02 [0.50, 2.50]	9.18 ± 2.64 ^{c)}	4070 (24.6) ^{e)}
M8	50	90.4 (38.3)	1.02 [0.50, 3.00]	8.18 ± 2.77 ^{d)}	329 (22.2) ^{e)}

幾何平均値 (変動係数%)

a) 中央値 [最小値, 最大値]、b) 平均値 ± 標準偏差、c) 49 例、d) 48 例、e) 46 例

表 34 外国人健康成人に本剤又はモキシフロキサシンを投与したときの ΔΔQTcF 間隔

薬剤	評価例数 ^{a)}	投与後時間									
		0.5 時間	1 時間	1.5 時間	2 時間	3 時間	4 時間	6 時間	12 時間	24 時間	
本剤 (75 mg)	50	-0.2 [-1.8, 1.5]	-0.4 [-2.0, 1.3]	0.9 [-0.7, 2.5]	0.4 [-1.2, 2.0]	-0.2 [-1.8, 1.5]	-1.5 [-3.1, 0.2]	-1.8 [-3.4, -0.1]	-4.7 [-6.4, -3.1]	-2.5 [-4.1, -0.9]	
モキシフロキサシン (400 mg)	50	6.1 [4.4, 7.7]	9.2 [7.6, 10.8]	9.9 [8.3, 11.5]	10.1 [8.5, 11.8]	11.9 [10.3, 13.6]	10.8 [9.2, 12.5]	8.8 [7.1, 10.4]	7.6 [6.0, 9.3]	4.0 [2.4, 5.7]	

最小二乗平均値 (msec) [90%信頼区間]、a) プラセボ投与例 49 例

6.2.7 PPK 解析

6.2.7.1 成人及び小児における PPK 解析 (参考 CTD 5.3.3.5.1: MS-01 解析)

日本人又は外国人健康成人を対象とした第 I 相試験 10 試験⁵¹⁾、外国人進行固形癌患者を対象とした第 I 相試験 2 試験 (参考 CTD 5.3.5.4.2: D1532C00005 試験及び参考 CTD 5.3.5.4.6: D1532C00020 試験) 及び手術不能かつ症候性の PN を有する外国人小児 NF1 患者を対象とした第 I/II 相試験 (CTD 5.3.5.2.3 及び参考 CTD 5.3.5.2.2: 57 試験) から得られた血漿中の未変化体及び M8 の薬物動態データ⁵²⁾を用いて PPK 解析が実施された (NONMEM version 7.3)。未変化体の薬物動態は、吸収過程にラグタイムのある 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により記述され、M8 の薬物動態は 1-コンパートメントモデルにより記述された。なお、未変化体から M8 への代謝は不可逆的であると仮定した。本薬の薬物動態パラメータに対する共変量探索⁵³⁾を行った結果、未変化体の CL、V2 (中央コンパートメントの分布容積)、 F_m (代謝率) 及び V3 (末梢コンパートメントの分布容積) に対して体表面積が統計学的に有意な共変量として選択された。また、未変化体の CL と年齢及び人種 (アジア人/非アジア人) との間に相関が認められ、非アジア人と比較してアジア人で未変化体の CL が 19%低いことが推定された。

6.2.7.2 小児における PPK 解析 (CTD 5.3.5.2.1: MS-06 解析)

手術不能かつ症候性の PN を有する日本人小児 NF1 患者を対象とした国内第 I 相試験 (CTD 5.3.5.2.1: 13 試験) 及び小児の手術不能かつ症候性の PN を有する海外小児 NF1 患者を対象とした海外 57 試験から得られた血漿中の未変化体及び M8 の薬物動態データ (80 例、未変化体; 683 測定点、M8; 682 測定点) を用いて PPK 解析が実施された (NONMEM version 7.3)。未変化体の薬物動態は、吸収過程にラグタイムのある 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により記述され、M8 の薬物動態は 1-コンパートメントモデルにより記述された。なお、未変化体から M8 への代謝は不可逆的であると仮定した。 F_m (代謝率) については、MS-01 解析 (6.2.7.1 参照) における値に固定し、代謝物のクリアランス (CL_m) を推定した。本薬の薬物動態パラメータに対する共変量探索⁵⁴⁾を行った結果、CL、V2 及び CL_m に対して体表面積が統計学的に有意な共変量として選択されたが、人種はいずれのパラメータに対しても有意な共変量とならなかった。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 薬物動態の民族差について

申請者は、小児における本剤の薬物動態の国内外差について、以下のように説明している。

- PN を有する日本人小児 NF1 患者を対象とした国内 13 試験及び手術不能な PN を有する外国人小児 NF1 患者を対象とした海外 57 試験第 II 相パート層 1 において、本剤 25 mg/m² を単回経口投与

51) D1532C00066 試験、D1532C00069 試験、D1532C00071 試験、D1532C00078 試験、D1532C00080 試験、D1532C00081 試験、D1532C00082 試験、D1532C00083 試験、D1532C00085 試験及び D1532C00086 試験

52) 461 例、測定点: 未変化体 計 6407 点、本薬 ¹⁴C 標識体 計 217 点、M8 計 5325 点

53) 検討された共変量: クリアランスに対して体表面積 (又は体重)、人種、性別、年齢、クレアチニンクリアランス、AST、ALT、ビリルビン、アルブミン及び被験者の状態 (患者又は健康被験者)、
吸収速度定数に対して年齢、製剤 (白色カプセル又は青色カプセル) 及び被験者の状態 (患者又は健康被験者)、
分布容積に対して体表面積 (又は体重)、人種、性別、年齢及び被験者の状態 (患者又は健康被験者)

54) 検討された共変量: クリアランスに対して体表面積又は体重、人種、性別、年齢、クレアチニンクリアランス、AST、ALT、ALP、総ビリルビン及びアルブミン、吸収速度定数に対して年齢、分布容積に対して体表面積又は体重、人種、性別及び年齢

したときの未変化体及び M8 の薬物動態パラメータは表 24 及び表 26 のとおりであり、日本人と外国人との間で明確な差異は認められなかった。

- 日本人及び外国人の小児 NF1 患者を対象とした 2 試験（国内 13 試験及び海外 57 試験）に基づく PPK 解析（6.2.7.2 参照）において、人種は有意な共変量として選択されず、当該 PPK モデルに基づくシミュレーションにより推定した本剤 25 mg/m² 1 日 2 回経口投与したときの定常状態における未変化体及び M8 の C_{max} 及び AUC_{tau} に日本人と外国人で明確な差異は認められなかった（表 35）。

表 35 日本人及び外国人における未変化体及び M8 の薬物動態パラメータの推定値

測定対象	日本人（国内 13 試験）		外国人（海外 57 試験）			
	C _{max} (ng/mL)	AUC _{tau} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)		AUC _{tau} (ng·h/mL)	
			第 I 相パート	第 II 相パート層 1	第 I 相パート	第 II 相パート層 1
未変化体	728.3 [257, 1130]	2842 [1820, 3370]	930.0 [826, 1170]	814.9 [247, 1420]	2340 [2200, 2500]	2403 [1450, 4230]
M8	52.30 [20.2, 84.0]	212.9 [143, 274]	75.62 [57.7, 95.1]	63.01 [17.6, 91.7]	204.2 [171, 230]	187.8 [105, 363]

中央値 [最小値, 最大値]

- 以上より、小児患者において、未変化体及び M8 の薬物動態に臨床的に問題となるような国内外差は認められていないと考える。

機構は、小児患者において、未変化体及び M8 の薬物動態に臨床的に問題となるような国内外差は認められていないと考え、申請者の説明を了承した。

6.R.2 市販予定製剤の 10 mg 製剤と 25 mg 製剤との間の生物学的同等性について

申請者は、市販予定製剤である 10 mg 製剤と 25 mg 製剤との生物学的同等性及び互換使用について、以下のように説明している。

「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 12 年 2 月 14 日付け医薬審第 64 号、令和 2 年 3 月 19 日付け薬生薬審発 0319 第 1 号により一部改正）に基づき溶出試験を実施した結果、XXXXXXXXXX同等性の判定基準を満たさず、溶出挙動の同等性は示されなかった。同等性の判定基準を満たさなかった要因として、本剤の初期溶出過程においてはカプセル殻の崩壊後に浸食を介した薬物放出が起こるが、当該放出過程にばらつきが生じたことに起因すると考える。

10 mg 製剤と 25 mg 製剤の互換使用について、本申請における本剤の用法・用量において、互換使用される可能性があるのは最高投与量である 50 mg 投与時のみであり、本剤 50 mg 投与時には 10 mg 製剤 5 個又は 25 mg 製剤 2 個の投与が考えられるが、10 mg 製剤と 25 mg 製剤のサイズは同じであり、服用のしやすさの観点からは 50 mg 投与時に 10 mg カプセル剤 5 個が服用される可能性は非常に低いと考えられる。国内 13 試験及び海外 57 試験においては、50 mg 投与時にいずれの製剤を用いるか規定されていなかったが、海外 57 試験第 I 相パートで本剤 50 mg が投与された 2 例及び第 II 相パート層 1 で本剤 50 mg が投与された 3 例はいずれも 25 mg 製剤 2 個が投与され、国内 13 試験では本剤 50 mg が投与された被験者はいなかった。したがって、本剤 50 mg 投与時においては、10 mg 製剤 5 個ではなく、25 mg 製剤 2 個の投与が推奨される。

機構は、以下のように考える。

国内市販製剤である 25 mg 製剤と 10 mg 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 50 mg 投与時に 25 mg 製剤 2 個を用いた場合と 10 mg 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。海外 57 試験において、本剤 50 mg 投与時には、25 mg 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 50 mg 投与時には、25 mg 製剤のみを使用する旨を添付文書において注意喚起する必要がある。

6.R.3 臨床薬理学的観点からの用法・用量の適切性について

申請者は、海外 57 試験及び国内 13 試験における本剤の用法・用量の設定根拠、並びに本剤の申請用法・用量の適切性について、臨床薬理学的観点から以下のように説明している。

- 成人進行固形癌患者を対象とした海外第 I 相試験 (D1532C00005 試験)⁵⁵⁾において、本剤の MTD は 75 mg 1 日 2 回投与であると推定され、成人を対象とした臨床試験では、本剤の用法・用量は 75 mg の固定用量で 1 日 2 回投与することとされた。
- 一方、小児においては体格等の差を考慮し、変動を最小限に抑えるため体表面積に基づく用量を設定することとされ、海外 57 試験第 I 相パートでは、本剤の製剤規格 (10 mg 又は 25 mg) を考慮した体表面積区分ごとの用法・用量が設定された。成人における標準的な体表面積 (1.8 m²) を考慮し、成人における本剤の MTD (75 mg) の約半分の用量となる 20 mg/m² を開始用量とし、1 段階上の用量として 30 mg/m² を設定した。なお、投与量の上限は、成人における標準的な体表面積 (1.8 m²) を想定し、それぞれ 40 及び 60 mg とした。
- 同時期に実施されていた低悪性度神経腫小児患者を対象とした本剤単独投与試験において、本剤 25 mg/m² 1 日 2 回が最大耐量と決定されたことを踏まえ (Neuro Oncol 2017; 19: 1135-44)、海外 57 試験第 I 相パートに 25 mg/m² 1 日 2 回投与群を追加設定することとした。その結果、当該用量で 6 例中 1 例に DLT が認められたことから、最終的な第 II 相試験推奨用量は本剤 25 mg/m² 1 日 2 回とした。第 II 相パート層 1 では、小児患者における体の大きさの差を考慮し、体表面積に基づく投与量の上限は、体表面積が 1.9 m² 以上の場合 50 mg 1 日 2 回とした。
- また、国内 13 試験の用法・用量は、海外 57 試験第 II 相パート層 1 と同じ用法・用量である、本剤 25 mg/m² 1 日 2 回と設定した。海外 57 試験第 II 相パート層 1 では体表面積 0.89 m² までの区分を 0.55~0.59 及び 0.60~0.89 m² と設定したが、30 mg/m² 群で 2/6 例に DLT が認められたことを踏まえ、各体表面積の区分において 30 mg/m² を超えないように、国内 13 試験における体表面積の区分は 0.55~0.69 及び 0.70~0.89 m² と設定した上で、PPK モデル (6.2.7.1 参照) に基づくシミュレーションにおいていずれの体表面積区分でも概ね同様の曝露量 (AUC₀₋₂₄) が得られると推定された投与量を、表 36 のとおり設定することとした⁵⁶⁾。

表 36 国内 13 試験における体表面積区分ごとの本剤の投与量

体表面積 (m ²)	本剤の投与量	体表面積あたりの実投与量 (mg/m ²)
0.55~0.69	朝20 mg、夕10 mg	21.7~27.3
0.70~0.89	1回20 mg 1日2回	22.5~28.6
0.90~1.09	1回25 mg 1日2回	22.9~27.8
1.10~1.29	1回30 mg 1日2回	23.3~27.3
1.30~1.49	1回35 mg 1日2回	23.5~26.9
1.50~1.69	1回40 mg 1日2回	23.7~26.7
1.70~1.89	1回45 mg 1日2回	23.8~26.5
1.90以上	1回50 mg 1日2回	26.3以下

55) 外国人進行固形癌患者 (治験薬投与例: 各パート 28 例) を対象に、パート A として本薬 25、50、75 又は 100 mg を空腹時に 1 日 2 回反復投与 (投与 1 日目は、1 日 1 回投与)、パート B として本薬 75 又は 100 mg を空腹時に投与 1 及び 8 日目に単回投与、投与 9 日目以降は本薬 75 mg を空腹時に 1 日 2 回反復投与とされた非盲検非対照試験。

56) 体表面積 0.55~0.69 m² に対する投与量について、試験開始時は 1 回 10 mg 1 日 2 回と設定されたが、PPK モデル (6.2.7.1 参照) に基づくシミュレーションの結果等に基づき、朝 20 mg 及び夕 10 mg に変更された。

- 成人及び小児の PPK 解析 (6.2.7 参照) において、体表面積が本薬のクリアランス及び分布容積に影響を及ぼす共変量として特定されたことから、本剤の申請用法・用量を体表面積に基づき設定することは適切と考える。
- 国内 13 試験及び海外 57 試験第 II 相パート層 1 において本剤 25 mg/m² を 1 日 2 回経口投与したときの体表面積区分ごとの未変化体及び M8 の薬物動態パラメータは表 37 及び表 38 のとおりであり、体表面積 0.60~0.69 m² の被験者の曝露量は他の区分と比較して高値傾向であったものの、その他の区分においては、概ね同様の曝露量が得られることが確認できたことから、当該用法・用量を基に申請用法・用量を設定することは臨床薬理的な観点から適切と考える。なお、海外 57 試験第 II 相パート層 1 における 0.60~0.69 m² の被験者の未変化体の曝露量が高値傾向であった理由について、海外 57 試験第 II 相パート層 1 において、体表面積 0.60~0.69 m² の被験者に対しては 0.70~0.89 m² の被験者と同様に本剤 20 mg を 1 日 2 回投与することとされており、体表面積 0.60~0.69 m² の被験者に対する体表面積あたりの実投与量 (28.99~33.33 mg/m²) が他の体表面積区分と比較して多かったことに起因すると考える。

表 37 体表面積区分ごとの未変化体及び M8 の薬物動態パラメータ (国内 13 試験)

測定対象	評価時点		体表面積 (m ²)				
			0.70~0.89	0.90~1.09	1.10~1.29	1.30~1.49	1.50~1.69
		例数	1	4	4	1	2
未変化体	サイクル 1 1 日目	C _{max} (ng/mL)	1040 ^{a)}	901.5 [218, 1340]	696.5 [556, 724]	1310 ^{a)}	681、1240 ^{a)}
		AUC ₀₋₁₂ (ng·h/mL)	2367 ^{a)}	2547 [2460, 2670]	2224 [1530, 2920]	2614 ^{a)}	3559 ^{b)}
	サイクル 2 1 日目	C _{max} (ng/mL)	1040 ^{a)}	871.0 [253, 1070]	989.0 [930, 1270]	847.0 ^{a)}	1193 [555, 1830]
		AUC ₀₋₆ (ng·h/mL)	2563 ^{a)}	2368 [987, 2950]	3061 [1750, 3480] ^{c)}	2069 ^{a)}	3229 [2160, 4300]
M8	サイクル 1 1 日目	C _{max} (ng/mL)	70.90 ^{a)}	56.60 [17.5, 93.6]	50.10 [45.9, 52.3]	98.90 ^{a)}	50.0、82.4 ^{a)}
		AUC ₀₋₁₂ (ng·h/mL)	167.3 ^{a)}	196.7 [132, 224] ^{c)}	156.5 ^{b)}	206.5 ^{a)}	270.8 ^{b)}
	サイクル 2 1 日目	C _{max} (ng/mL)	48.80 ^{a)}	52.10 [18.1, 69.5]	43.80 [18.3, 74.3] ^{c)}	60.70 ^{a)}	29.1、31.4 ^{a)}
		AUC ₀₋₆ (ng·h/mL)	152.2 ^{a)}	143.7 [75.3, 194]	144.4 [62.3, 154] ^{c)}	168.2 ^{a)}	88.1、110 ^{a)}

中央値 [最小値, 最大値]、a) 個別値、b) 1 例 (個別値)、c) 3 例

表 38 体表面積区分ごとの未変化体及び M8 の薬物動態パラメータ (海外 57 試験第 II 相パート層 1)

測定対象	評価時点		体表面積 (m ²)							
			0.60~0.69	0.70~0.89	0.90~1.09	1.10~1.29	1.30~1.49	1.50~1.69	1.70~1.89	1.90 以上
		例数	2	16	9	7	7	5	2	1
未変化体	サイクル 1 1 日目	C _{max} (ng/mL)	1690、1940 ^{a)}	922.5 [298, 1930]	465.0 [225, 971]	714.0 [400, 1330]	843.5 [218, 1040] ^{b)}	562.0 [311, 981]	786、843 ^{a)}	389 ^{a)}
		AUC ₀₋₁₂ (ng·h/mL)	3351、4560 ^{a)}	2364.6 [1350, 4028] ^{c)}	1447.6 [1072, 3043] ^{d)}	1956.7 [855, 2437]	2227.5 [1822, 2347] ^{c)}	1777.3 [1344, 2348]	1725、1960 ^{a)}	1228 ^{a)}
	サイクル 2 1 日目	C _{max} (ng/mL)	1340、1900 ^{a)}	1130.0 [421, 1760] ^{c)}	543.0 [216, 1580] ^{d)}	798.5 [433, 1020] ^{b)}	918.0 [520, 1100]	821.0 [444, 1350]	914 ^{g)}	352 ^{a)}
		AUC ₀₋₆ (ng·h/mL)	3224、4080 ^{a)}	2207.5 [1115, 3447] ^{c)}	1366.8 [723, 3781] ^{d)}	1746.6 [1182, 2581] ^{b)}	2122.4 [1670, 2932]	2319.5 [1228, 3306]	1772 ^{g)}	1331 ^{a)}
M8	サイクル 1 1 日目	C _{max} (ng/mL)	73.0、97.9 ^{a)}	73.55 [22.4, 116.0]	50.00 [12.6, 73.3]	58.20 [23.7, 114.0]	49.35 [15.1, 79.5] ^{b)}	47.40 [19.5, 97.5]	42.9、49.3 ^{a)}	20.7 ^{a)}
		AUC ₀₋₁₂ (ng·h/mL)	176.6、197.8 ^{a)}	204.44 [117.6, 314.7] ^{h)}	145.68 [104.6, 210.9] ^{f)}	187.35 [105.7, 236.8] ^{e)}	180.43 [145.8, 208.4] ^{c)}	158.26 [105.4, 243.3]	118.4、136.1 ^{a)}	105.0 ^{a)}
	サイクル 2 1 日目	C _{max} (ng/mL)	68.1、75.7 ^{a)}	58.20 [22.9, 96.7] ^{c)}	42.25 [11.6, 84.0] ^{d)}	53.45 [30.0, 61.8] ^{b)}	45.40 [29.4, 55.2]	56.20 [24.5, 66.0]	60.5 ^{g)}	22.5 ^{a)}
		AUC ₀₋₆ (ng·h/mL)	178.4、200.2 ^{a)}	167.82 [65.7, 230.8] ^{c)}	114.32 [46.7, 204.3] ^{d)}	133.50 [67.3, 166.9] ^{b)}	112.98 [88.2, 157.2]	155.04 [74.0, 183.4]	128.2 ^{g)}	91.0 ^{a)}

中央値 [最小値, 最大値]、a) 個別値、b) 6 例、c) 15 例、d) 7 例、e) 4 例、f) 8 例、g) 1 例 (個別値)、h) 14 例

なお、D1532C00005 試験⁵⁹⁾から得られたデータに基づき、血漿中の未変化体濃度と ERK リン酸化の阻害率の関係について検討した結果、血漿中未変化体濃度の上昇に伴い ERK リン酸化の阻害率が増加することが示された。また、代謝物である M8 の血漿中濃度は未変化体の 10%未満であるものの (3.1.1 参照)、薬理活性は未変化体の 3 倍以上であることを考慮し、血漿中の有効成分 (未変化体及び M8) 濃度と ERK リン酸化阻害との関係について E_{max} モデルを用いて解析し、小児患者に対して本剤 20、25 又は 30 mg/m² 投与時の血漿中濃度における ERK リン酸化阻害率を推定した。その結果、本剤 20、25 又は 30 mg/m² 投与時の C_{max} における ERK リン酸化阻害率はそれぞれ、30、33 及び 38%と推定された。

機構は、以下のように考える。

小児における体格の差を考慮し、海外 57 試験及び国内 13 試験において体表面積に基づく用法・用量を設定したことについては理解可能であり、大きな問題はない。各体表面積区分の未変化体及び M8 の薬物動態パラメータの範囲は概ね重なっているものの、症例数が少なくばらつきも大きいことから、臨床薬理的観点から本剤の用法・用量の適切性を判断することは困難であると考えため、その適切性については、各臨床試験における有効性及び安全性の成績も踏まえ、7.R.6 で引き続き検討する。

6.R.4 薬物動態に対する食事の影響及び用法における食事の規定について

申請者は、本剤投与時の薬物動態に及ぼす食事の影響及び申請用法・用量における食事のタイミングについて、以下のように説明している。

外国人健康成人を対象とした第 I 相試験 (CTD 5.3.1.2.1: D1532C00069 試験、CTD 5.3.1.2.2: D1532C00089 試験) の結果、未変化体及び M8 の C_{max} は高脂肪食及び低脂肪食摂取により低下することが示された (6.1.2 参照)。本結果が得られた理由として、食事摂取による胃内容排出速度が遅延したことにより、未変化体の t_{max} の延長並びに未変化体及び M8 の C_{max} の低下が引き起こされた可能性がある。国内 13 試験及び海外 57 試験では、本剤を空腹時に投与するとした上で、本剤の投与時期に関して、食事の 1 時間前から食後 2 時間までの投与を避ける旨を規定し、有効性及び安全性が確認された。したがって、本剤の用法は空腹時投与とし、食事の 1 時間前から食後 2 時間までの間の投与を避ける必要がある旨を、添付文書において注意喚起する。

機構は、申請者の説明を了承するが、本剤の用法・用量の適切性については、各臨床試験における有効性及び安全性の成績を踏まえ、7.R.6 で引き続き検討する。

6.R.5 本剤の曝露量が上昇する要因のある患者における用量調節の必要性について

6.R.5.1 肝機能障害患者への投与について

申請者は、肝機能障害を有する患者における用量調節及び注意喚起の必要性について、以下のように説明している。

- 肝機能障害被験者を対象とした薬物動態試験において、肝機能正常被験者と比較して軽度肝機能被験者では未変化体の曝露量は低値を示したものの、中等度及び重度肝機能障害被験者では、未変化体の血漿タンパク非結合型の C_{max} はそれぞれ 1.1 及び 2.0 倍に上昇し、AUC はそれぞれ 1.4 及び 3.2 倍に上昇した (6.2.4.1 参照)。

- 海外 57 試験第 I 相パートにおいて、30 mg/m² 群の 6 例中 2 例において DLT が認められていること等を踏まえると、中等度の肝機能障害患者に対して本剤を投与する場合は本剤を減量する必要があると考える。
- PPK モデル (6.2.7.1 参照) を用いて、中等度の肝機能障害患者を有する患者に対して、本剤を 1 回 20 mg/m² を投与したときの定常状態における血漿タンパク非結合型の AUC を体表面積区分ごとに推定した結果、当該 AUC の範囲は、肝機能が正常な患者に本剤 25 mg/m² 投与したときの定常状態での血漿タンパク非結合型の AUC の範囲と大きく異なることが推定された。
- したがって、中等度の肝機能障害患者を有する患者に対しては、20 mg/m² 1 日 2 回投与に減量するよう注意喚起する。
- 重度の肝機能障害を有する患者については、本剤の最小規格 (10 mg) を投与した場合でも、体表面積 1.09 m² 以下の患者においては、肝機能正常の患者に対して 30 mg/m² を投与した際の曝露量を超えると想定されることを踏まえると、重度の肝機能障害を有する患者に対しては、本剤の投与は可能な限り避ける必要があると考える。
- 軽度の肝機能障害を有する患者については、本剤の曝露量に臨床的意義のある変化はなく、また、海外 57 試験第 II 相パート層 1 に含まれていた軽度の肝機能障害を有する患者 4 例で安全性に大きな問題はなかったことから、注意喚起は不要と考える。

機構は、以下のように考える。

軽度の肝機能障害を有する患者に対して、本剤投与時の注意喚起は不要であるとの申請者の考え、また、中等度の肝機能障害を有する患者では、本剤の未変化体の血漿タンパク非結合型の AUC が 1.4 倍程度に上昇することに加え、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 (7.R.3.5 参照) を踏まえ、本剤の投与量を 20 mg/m² に減量するよう注意喚起するとの申請者の考えについて、問題はない。

一方、重度の肝機能障害を有する患者については、以下の点を踏まえると、禁忌に設定することが適切と考える。

- 未変化体の血漿タンパク非結合型の AUC が 3.2 倍上昇し、市販予定製剤の最小規格においても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 (7.R.3.5 参照)。

以上の内容については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

6.R.5.2 薬物相互作用による用量調節の必要性について

本剤の代謝には主に CYP3A 及び CYP2C19 が関与すること (6.2.1 参照) を踏まえ、申請者は、CYP3A 阻害剤又は CYP2C19 阻害剤と併用した場合における本剤の用量調節の必要性について、以下のように説明している。

- 臨床薬物相互作用試験において、CYP3A の強い阻害作用を有するイトラコナゾールと本剤を併用したとき、未変化体の AUC は約 1.5 倍に上昇した。また、CYP2C19 の阻害作用と CYP3A の中程度の阻害作用の両方を有するフルコナゾールと本剤を併用したとき、未変化体の C_{max} 及び AUC はそれぞれ約 1.3 倍及び約 1.5 倍に上昇し、M8 の AUC は約 1.5 倍に上昇した (6.2.5 参照)。
- PBPK モデルによる検討の結果から、CYP3A の中程度の阻害作用を有するエリスロマイシン又はジルチアゼムと本剤を併用したとき、未変化体の AUC は約 1.3~1.4 倍、CYP2C19 の阻害作用に加え

CYP3A の弱い阻害作用を有する fluoxetine と併用したとき、未変化体の AUC は約 1.3 倍となることが推定された (6.2.5.2 参照)。

- さらに、小児集団において、CYP3A 又は CYP2C19 の阻害作用を有する薬剤と、本剤 25 mg/m² 1 日 2 回又は本剤を 20 mg/m² 1 日 2 回を併用した場合の未変化体の曝露量について、PBPK モデル解析 (6.2.5.2 参照) を用いて予測した結果は表 39 のとおりであった。

表 39 本剤 20 又は 25 mg/m² と各阻害剤併用時における未変化体の曝露量上昇比の推定値

併用薬	併用薬の用法・用量	本剤の用量 (mg/m ²)	曝露量上昇比 ^{a)}	
			C _{max}	AUC
イトラコナゾール ^{b)}	200 mg QD	25	1.28	1.57
		20	1.02	1.26
エリスロマイシン ^{c)}	333 mg TID	25	1.21	1.44
		20	0.97	1.16
ジルチアゼム ^{c)}	500 mg TID	25	1.22	1.42
		20	0.98	1.13
シメチジン ^{d)}	15 mg/kg BID	25	1.08	1.14
		20	0.86	0.91
フルコナゾール ^{e)}	12 mg/kg QD	25	1.31	1.64
		20	1.05	1.31
fluoxetine ^{f)}	20 mg QD	25	1.15	1.25
		20	0.92	1
チクロピジン ^{g)}	7.4 mg/kg QD	25	1.04	1.06
オメプラゾール ^{g)}	20 mg QD	25	1.02	1.04
		20	0.82	0.83

QD : 1 日 1 回投与、BID : 1 日 2 回投与、TID : 1 日 3 回投与、a) 本剤 25 mg/m² を単独投与したときの未変化体 C_{max} 及び AUC の推定値に対する比

b) CYP3A を強く阻害、c) CYP3A を中程度阻害、d) CYP3A を弱く阻害、e) CYP2C19 阻害及び CYP3A を中程度阻害、f) CYP2C19 阻害及び CYP3A を弱く阻害、g) CYP2C19 阻害、i) 本邦未承認

- CYP3A の強い又は中程度の阻害作用を有する薬剤と本剤 25 mg/m² を併用したとき、未変化体の AUC は、本剤 25 mg/m² 単独投与時と比較して約 1.4~1.6 倍高値となること、及び CYP3A の中程度の阻害作用と CYP2C19 阻害作用の両方を有するフルコナゾールと併用した場合は未変化体の AUC がさらに高値となることが推定された。また、本剤を 20 mg/m² 1 日 2 回に減量して CYP3A の中程度以上の阻害作用を有する薬剤又はフルコナゾールと併用した場合には、本剤 25 mg/m² 1 日 2 回単独投与時の曝露量と大きく変わらないことが推定された (表 39)。

一方、CYP3A の阻害作用が弱い薬剤、及び CYP2C19 の阻害作用を有する薬剤のうち CYP3A に対する阻害作用がない又は弱い薬剤と本剤を併用したとき、未変化体の曝露量は本剤単独投与時と比較して大きな差異はないことが推定された (表 39)。

- 上記の結果に加え、海外 57 試験第 I 相パートにおいて、30 mg/m² 群の 6 例中 2 例において DLT が認められていること等を踏まえると、CYP3A の中程度以上の阻害薬又はフルコナゾールと本剤を併用した場合に未変化体の曝露量が上昇し、本剤の副作用が増強するおそれがあることから、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、代替の治療薬への変更を考慮すべきと考える。これらの薬剤とやむを得ず併用する場合は、本剤の用法・用量は 1 回 20 mg/m² を 1 日 2 回投与に減量し、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必要がある旨を注意喚起するとともに、副作用の発現によりさらなる減量が必要となった場合には、1 回 15 mg/m² を 1 日 2 回投与に減量する旨を注意喚起する。
- CYP3A の阻害作用が弱い薬剤、及び CYP2C19 阻害作用を有する薬剤のうち CYP3A に対する阻害作用がない又は弱い薬剤については、本剤の用量調節をせずに併用可能と考える。

また、申請者は、CYP3A 誘導剤との併用時の注意喚起の必要性について、以下のように説明している。CYP3A の強い誘導薬であるリファンピシン及び CYP3A の中程度の誘導薬であるエファビレンツとの併用において、未変化体の AUC はそれぞれ 51 及び 38% 低下することが示唆され (6.2.5 参照)、本剤の効果が減弱するおそれがあることから、CYP3A の強い又は中程度の誘導薬との併用は可能な限り避ける必要があることを注意喚起する。

なお、申請者は、CYP2C19 遺伝子型による用量調節及び注意喚起の必要性について、以下のように説明している。

- 本剤の肝代謝における CYP2C19 の寄与は 15% 程度と想定されることから (6.2.5.2 参照)、CYP2C19 の活性が欠損している患者 (poor metabolizer) における本剤の代謝クリアランスは CYP2C19 extensive metabolizer の 85% 程度と推定され、CYP2C19 poor metabolizer に本剤を投与したときの未変化体の AUC は、CYP2C19 extensive metabolizer と比較して 1.18 倍程度と想定される。また、本剤の海外第 I 相試験 3 試験⁵⁷⁾から得られたデータ (87 例) を用いた検討において、CYP2C19 の遺伝子型⁵⁸⁾と未変化体の曝露量との間に明確な関連は認められなかった (Eur J Clin Pharmacol 2017; 73; 717–26)。以上より、本剤投与前の CYP2C19 の遺伝子検査は不要であり、CYP2C19 遺伝子型による用量調節及び注意喚起は不要と考える。

機構は、以下のように考える。

- CYP3A の中程度以上の阻害剤又はフルコナゾールとの併用は可能な限り避け、代替の治療薬への変更を考慮すること、これらの薬剤とやむを得ず併用する場合は、本剤の用法・用量は 1 回 20 mg/m² を 1 日 2 回投与に減量することとし、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必要がある旨を注意喚起するとの申請者の考えに問題はない。なお、副作用発現時にさらに減量することについて、減量時の用量 (1 回 15 mg/m² を 1 日 2 回投与) の根拠は十分ではないものの、本剤投与により臨床的なベネフィットが認められていると判断できる患者に対して減量して本剤投与を継続することに一定の臨床的意義は期待できると考えられること (7.R.6 参照) を踏まえると、副作用が発現した場合であってもやむを得ず CYP3A の中程度以上の阻害剤又はフルコナゾールと併用する場合の減量の規定を設定することは可能と考える。
- CYP3A の阻害作用が弱い薬剤、CYP2C19 の阻害作用を有する薬剤のうち CYP3A の阻害作用がない又は弱い阻害作用を有する薬剤との併用において本剤の用量調節は不要とする申請者の考え、CYP2C19 遺伝多型による用量調節は不要とする申請者の考えに問題はない。ただし、本剤の代謝には CYP2C19 も関与すること並びに CYP2C19 及び CYP3A の両方を阻害することにより、本薬の曝露量が上昇するおそれがあることについては、添付文書にて情報提供することが適切と考える。
- 強い又は中程度の CYP3A 誘導剤との併用は可能な限り避ける旨を注意喚起する、また、弱い CYP3A 誘導剤との併用については注意喚起不要であるとの申請者の考えに問題はない。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な資料として、表 40 に示す臨床試験の成績が提出された。

57) D1532C00086 試験 (CTD 5.3.3.3.3)、D1532C00066 試験 (CTD 5.3.1.2.3)、D1532C00083 試験 (CTD 5.3.3.4.1)

58) CYP2C19*2、CYP2C19*3 及び CYP2C19*17

表 40 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	13 試験	I	手術不能かつ症候性の PN を有する小児 NF1 患者	12	本剤 1 回 25 mg/m ² を 1 日 2 回空腹時経口投与 (1 サイクル 28 日間)	安全性 有効性 薬物動態
① 参考 ② 評価	海外	57 試験	I/II	① I 相パート: 手術不能な PN を有する小児 NF1 患者 ② II 相パート層 1: 手術不能かつ症候性の PN を有する小児 NF1 患者	①24 ②50	① 本剤 1 回 20、25、30 mg/m ² を 1 日 2 回空腹時経口投与 (1 サイクル 28 日間) ② 本剤 1 回 25 mg/m ² を 1 日 2 回空腹時経口投与 (1 サイクル 28 日間)	有効性 安全性 薬物動態

7.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.5.2.1: 13 試験<2020 年 8 月~継続中 (データカットオフ: 中間解析 2021 年 6 月 16 日、追加解析 2021 年 6 月 16 日)>)

手術不能かつ症候性の PN を有する日本人小児 NF1 患者⁵⁹⁾ (目標症例数 9~12 例⁶⁰⁾ を対象に、本剤の安全性、有効性及び薬物動態を評価するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 1 回 25 mg/m² (体表面積 1.9 m² 以上の場合は 50 mg) を 1 日 2 回、空腹時に経口投与することとされ、治験薬に不耐容の場合には休薬又は減量可能⁶¹⁾と設定された。1 サイクルは 28 日間とし、治験担当医師が臨床的ベネフィットが認められていると判断する、又は忍容できない毒性が発現する、若しくはその他の中止基準に合致するまで投与継続することとされた。

治験薬が投与された 12 例全例が安全性解析対象集団とされ、有効性の評価も当該集団を対象に行われた。追加解析データカットオフ時点までに中止例は認められなかった。サイクル 13 投与初日までに 6 例が 1 回以上休薬し、主な休薬理由は有害事象、服薬不遵守及び患者判断 (各 2 例) であり、有害事象により休薬した 2 例はいずれも減量し投与継続可能であった。

有効性の評価項目として、サイクル 7 (中間解析時点) 又はサイクル 13 (追加解析時点) 投与初日までににおける REiNS 基準に基づく MRI を用いた独立中央判定による標的 PN に対する腫瘍縮小効果及び治験担当医師の全般的評価が設定された。中間解析及び追加解析における奏効率⁶²⁾及び最良総合効果は表 41 のとおりであり、PN に対する全般的評価の内訳は、サイクル 5 及び 13 投与初日で、それぞれ、「著明改善」3 例 (25.0%) 及び 2 例 (16.7%)、「中等度改善」2 例 (16.7%) 及び 3 例 (25.0%)、「軽度改善」6 例 (50.0%) 及び 3 例 (25.0%) 並びに「不変」1 例 (8.3%) 及び 4 例 (33.3%) であった。

59) 主な選択基準: ①同意取得時に 3 歳以上 18 歳以下で体表面積が 0.55 m² 以上、②NF1 と臨床診断された、③生命維持にとって重要な器官の近傍に病変が存在する等により、重大な合併症の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、症候性 (外観上の変形、疼痛等) の PN を有する (例: 頭頸部の気道や大血管を巻き込んだ病変、傍脊柱病変、神経圧迫及び腕神経叢又は腰神経叢の病変、変形 (眼窩病変等) 又は著明な外観上の変形に至る病変)、④MRI で評価可能な典型的 PN 又は結節性 PN を有する、⑤Karnofsky PS が 70 以上 (17 歳以上) 又は Lansky PS が 70 以上 (16 歳以下) であり、十分な血液学的機能及び臓器機能を有する、⑥治験薬カプセルを飲み込むことができる。

60) 実施可能性調査結果に基づき、目標症例数は 9~12 例と設定された。

61) 特に注目すべき事象 (下痢、呼吸困難、発疹、無症候性 LVEF 低下、視覚障害等) が発現した場合は、事前に設定したアルゴリズムに従い休薬又は減量可能とした。その他の有害事象については、Grade に関わらず忍容不可又は Grade 3 の有害事象が発現し、本剤投与との因果関係ありと判断された場合に本剤投与を休薬し、当該有害事象が発現から 4 週間以内に Grade 1 に改善された場合、治験担当医師の判断により減量して再開できることとされた。また、2 段階減量してさらに 3 回目の減量が必要と考えられる毒性が発現した場合、投与中止することとされた (7.R.6 参照)。

62) CR 又は確定 PR が認められた患者の割合。なお、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から 20%以上減少、最初に認められた時点では未確定 PR とし、3~6 カ月以内に再度画像診断により確認された場合に確定 PR とする、病勢安定 (SD): PR 又は PD とするには病変容積の変化量が不十分、病勢進行 (PD): ベースライン時又は PR 記録後の最良効果時点と比較して標的 PN 病変容積が 20%以上増加、又は新規 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) 若しくは既存する非標的 PN 病変の明白な増悪 (ベースラインと比較して非標的 PN 病変容積が 20%以上増加)。

表 41 国内 13 試験における奏効率及び最良総合効果

	サイクル 7 投与初日 (中間解析)	サイクル 13 投与初日 (追加解析)
評価例数	12	12
奏効率 (CR+確定 PR)	0	4 (33.3)
最良総合効果		
CR	0	0
確定 PR	0	4 (33.3)
未確定 PR	3 (25.0)	2 (16.7)
SD	7 (58.3)	4 (33.3)
PD	2 (16.7)	2 (16.7)
Not evaluable	0	0

例数 (割合 (%))

追加解析における有害事象は 100.0% (12/12 例) に認められた。死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 8.3% (1/12 例、爪囲炎) に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は 91.7% (11/12 例) に認められ、主な事象は湿疹 (7 例)、下痢及び湿疹様皮膚炎 (各 5 例)、口内炎及び爪囲炎 (各 4 例) であった。

バイタルサイン (血圧、脈拍数、呼吸数及び体温) 並びに心電図検査について、2 例に LVEF 低下 (Grade 2) が認められた。当該患者の LVEF 値はそれぞれ 49% (サイクル 5 投与初日) 及び 48% (サイクル 2 投与初日) であり、いずれも無症候で、本剤投与を休薬の上、減量して投与再開され、本剤との因果関係はありと判断された。

7.2 海外第 I/II 相試験 (CTD 5.3.5.2.3 及び参考 CTD 5.3.5.2.2: 57 試験 <2011 年 9 月～継続中 (データカットオフ: 主要解析 2018 年 6 月 29 日、追加解析 2021 年 2 月 27 日 (第 I 相パート) 及び主要解析 2018 年 6 月 29 日、追加解析 2021 年 3 月 31 日 (第 II 相パート層 1) >)

手術不能な PN を有する NF1 患者 (目標症例数: 最大 110 例⁶³⁾) を対象に、本剤の有効性及び安全性等を検討するため、米国 NCI により、第 I 相パート並びに第 II 相パート層 1 及び層 2⁶⁴⁾ から構成される非盲検非対照試験 (CTD 5.3.5.2.3 及び参考 CTD 5.3.5.2.2: 57 試験) が実施された (薬物動態については 6.2.3.2 参照)。

本試験に登録された 74 例 (第 I 相パート: 24 例、第 II 相パート層 1: 50 例) のうち本薬が投与された全例が安全性解析対象集団であり、有効性解析対象集団である FAS とされた。

① 第 I 相パート (参考 CTD 5.3.5.2.2: 57 試験第 I 相パート)

手術不能な PN を有する小児 NF1 患者⁶⁵⁾ (目標症例数: 最大 30 例⁶³⁾) を対象に、本剤の安全性、薬物動態、有効性等の検討及び第 II 相パートの用量決定を目的とした非盲検用量漸増試験が実施された。

用法・用量は、本剤 1 回 20、25 又は 30 mg/m² を 1 日 2 回空腹時に経口投与することとされ、1 サイクル 28 日間とし、投与要件を満たしている場合⁶⁶⁾ には投与期間は制限されなかった。当初、本剤の用

63) 第 I 相パートでは、試験開始時、最大 4 つの用量群が予定され、3 つの用量群では各 3~6 例、4 つ目の用量 (又は推奨用量) 群に 12 例を組み入れることとされ、必要な症例数は 21~30 例とされた。第 II 相パートの目標症例数 80 例 (層 1: 50 例、層 2: 25 例及び脱落を考慮) を加えると最大 110 例となる。

64) 重大な PN 関連の病的状態は有さないが、病的状態を発現する可能性がある患者 (目標症例数: 25 例) を対象とした第 II 相パート層 2 が現在実施中である。

65) 主な選択基準: ①同意取得時に 3 歳以上 18 歳以下、②手術不能な PN (生命維持に必要な構造を巻き込む、若しくは侵襲的又は血管に富む状態のため重大な合併症のリスクを伴わずに手術で完全に除去できない) を有する NF1 と診断された、③1 つ以上の測定可能な PN (1 次元で 3 cm 以上) 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)、④治験薬カプセルを飲み込むことができる。

66) 組入れ前 1.5 年以内に進行性 PN と判断された場合は、中止基準に合致せず、治験担当医師が適切と判断する限り投与を継続することとされた。進行性 PN と判断されていない患者は奏効が認められない (標的 PN が 20%以上減少しない) 場合の投与期間は 2 年とされた。中止後に標的 PN が 15%以上増加した場合には本剤を再投与できるとされた。

法・用量としては 20 及び 30 mg/m² 1 日 2 回のみが設定されていたが、第 I 相パートと同時期に実施されていた、低悪性度神経膠腫小児患者を対象とした本剤単独投与試験において本剤 25 mg/m² 1 日 2 回が最大耐量と決定されたことを踏まえ (Neuro Oncol 2017; 19: 1135-44)、第 I 相パートに本剤 25 mg/m² 1 日 2 回投与群を追加設定することとした (6.R.3 及び 7.R.6 参照)。

本剤が投与された 24 例 (20 mg/m² 群 12 例、25 mg/m² 群 6 例、30 mg/m² 群 6 例) 全例が安全性解析対象集団とされた。主要解析データカットオフ時点までに 11 例が投与を中止し、主な理由は有害事象 (3 例) であった。うち 8 例は試験も中止し、主な中止理由は患者の申し出 (4 例) 等であった。追加解析データカットオフ時点における投与中止例及び試験中止例はいずれも 15 例であり、試験中止理由は患者の申し出 (5 例) 等であった。

第 I 相パートにおいて、本剤投与開始後 3 サイクルまでが DLT 評価期間とされ、20 mg/m² 群 2/12 例 (Grade 3 の蕁麻疹及び Grade 3 の女性外陰部蜂巣炎)、25 mg/m² 群 1/6 例 (Grade 2 のそう痒症及び Grade 3 の斑状丘疹状皮疹) 及び 30 mg/m² 群 2/6 例 (Grade 3 の血中 CK 増加及び Grade 3 の駆出率減少) に DLT が認められた。以上より、25 mg/m² 1 日 2 回が小児 NF1 患者における最大耐量であり、第 II 相パートの推奨用量とされた。

主要解析において、ベースラインからサイクル 6 開始前⁶⁷⁾までの標的 PN 腫瘍容積の変化率を評価した 21 例での標的 PN 腫瘍容積の変化率の中央値は -17.05% であった。また、標的 PN 腫瘍容積のベースラインからの最良変化率を評価した 23 例のうち、すべての患者でベースラインからの減少が認められた (中央値 -31.72%、範囲 -46.5, -5.7%)。また、REiNS 基準に基づく奏効率⁶⁸⁾ [95%信頼区間] は 66.7% (16/24 例) [44.7, 84.4] であった。

追加解析において、有害事象は 24 例全例で認められた。死亡は認められず、重篤な有害事象は 20 mg/m² 群 2/12 例 (頭痛及び発熱・女性外陰部蜂巣炎各 1 例)、25 mg/m² 群 3/6 例 (単径ヘルニア、血中 CK 増加及び嘔吐・腹痛・脱水各 1 例) に認められ、このうち 20 mg/m² 群の発熱・女性外陰部蜂巣炎 1 例、25 mg/m² 群の血中 CK 増加 1 例は因果関係が否定されなかった。治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は 24 例全例に認められ、主な事象 (いずれかの群で発現割合 70%以上) は、悪心 (20 mg/m² 群 10 例、25 mg/m² 群 4 例、30 mg/m² 群 5 例、以下同順)、下痢 (9 例、4 例、5 例)、AST 増加 (9 例、4 例、2 例)、嘔吐 (8 例、5 例、6 例)、ざ瘡様皮膚炎 (7 例、4 例、6 例)、口内炎 (7 例、3 例、5 例)、血中 CK 増加 (6 例、6 例、6 例)、皮膚乾燥 (5 例、5 例、3 例)、頭痛 (4 例、4 例、5 例)、爪囲炎 (3 例、6 例、2 例) であった。

バイタルサイン (血圧、脈拍数、呼吸数、体温及び SpO₂) 及び心電図検査に臨床的に重要な変化は認められなかった。

② 第 II 相パート層 1 (CTD 5.3.5.2.3: 57 試験第 II 相パート層 1)

67) 前サイクルの投与 27 又は 28 日目

68) CR 又は確定 PR が認められた患者の割合。なお、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から 20%以上減少、腫瘍縮小が 4 週間以上維持するまでは未確定 PR とした、病勢安定 (SD) : 4 週間以上にわたり、腫瘍容積がベースラインから 20%未満減少又は 20%未満増加、病勢進行 (PD) : 腫瘍容積がベースラインから 20%以上増加、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 (既存症状の悪化、又は明らかに標的 PN と関連があると考えられる 7 日超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)。

PN 関連の病的状態を伴う手術不能な PN⁶⁹⁾を有する小児 NF1 患者（目標症例数：50 例⁷⁰⁾）を対象に、本剤の有効性及び安全性を評価することを目的とした非盲検試験が実施された。

用法・用量は、本剤 1 回 25 mg/m²（体表面積 1.9 m² 以上の場合は 50 mg）を 1 日 2 回空腹時に経口投与することとされ、治験薬に不耐容の場合には休薬又は減量可能⁷¹⁾と設定された。1 サイクル 28 日間とし、投与要件を満たしている場合⁶⁶⁾には投与期間は制限されなかった。

本剤が投与された 50 例全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。主要解析データカットオフ時点までに 16 例が投与を中止し、主な理由は有害事象（6 例）等であった。うち 4 例は試験も中止し、主な中止理由は患者の申し出（2 例）等であった。追加解析データカットオフ時点までに 26 例が投与を中止した。うち 12 例は試験も中止し、主な中止理由は患者の申し出（3 例）等であった。

主要解析において、主要評価項目である REiNS 基準に基づく奏効率⁶²⁾ [95%信頼区間]（NCI POB 解析）は、66.0%（33/50 例） [51.2, 78.8] であり、95%信頼区間の下限値は事前に規定した閾値 15%⁷²⁾を上回った（表 42）。なお、2 例はベースライン後に規定された MRI 検査を実施しなかった。また、追加解析において、本剤を長期投与（4 年 7 カ月以上）したときの有効性が検討され、REiNS 基準に基づく奏効率は 68.0%（34/50 例）であった。

表 42 海外 57 試験第Ⅱ相パート層Ⅰにおける奏効率及び最良総合効果

	NCI POB 解析 ^{a)}	NCI POB 解析 ^{b)}
評価例数	50	50
奏効率 (CR+確定 PR)	33 (66.0)	34 (68.0)
最良総合効果		
CR	0	0
確定 PR	33 (66.0)	34 (68.0)
未確定 PR	4 (8.0)	3 (6.0)
SD	11 (22.0)	11 (22.0)
PD	0	0
Not evaluable	2 (4.0)	2 (4.0)

例数（割合 (%)）

a) 2018 年 6 月 29 日データカットオフ

b) 2021 年 3 月 31 日データカットオフ

追加解析において、有害事象は 98.0%（49/50 例）に認められた。死亡は認められず⁷³⁾、重篤な有害事象は 15 例（下痢 2 例、処置による低血圧、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎・末梢性浮腫・皮膚感染、血中 CK 増加、インフルエンザ・発熱、貧血・低酸素症・骨髄炎・皮膚潰瘍、血腫・骨折・皮膚

69) 主な選択基準：①同意取得時に 2 歳以上 18 歳以下で体表面積が 0.55 m² 以上、②手術不能な PN（生命維持に必要な構造を巻き込む、若しくは侵襲的又は血管に富む状態のため重大な合併症のリスクを伴わずに手術で完全に除去できない）を有する NF1 と診断された、③PN 関連の病的状態（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（各施設の治験担当医師が定めた）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 を含む）を有する、④1 つ以上の測定可能な PN（1 次元で 3 cm 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）、⑤治験薬カプセルを飲み込むことができる、⑥本薬又は他の特定の MEK1/2 阻害薬による治療歴がない、であり、ベースライン時の進行性 PN（組入れ前 12～15 カ月以内における PN 腫瘍容積の 20%以上増加と定義）の有無にかかわらず患者を組み入れた。

70) 奏効率について、対立仮説を 36%とした場合に、帰無仮説 15%に対する片側有意水準 2.5%の正確二項検定における検出力が 90%となる症例数として 50 例と設定された。

71) 特に注目すべき事象（下痢、呼吸困難、発疹、無症候性 LVEF 低下、視覚障害等）が発現した場合は、事前に設定したアルゴリズムに従い休薬又は減量可能とした。その他の有害事象については、Grade 3 以上の有害事象又は本剤投与に関連する可能性のある有害事象が認められた場合は投与量を変更することとされた。Grade 4 の事象が発現した場合には、21 日以内に試験基準を満たすか Grade 1 以下に改善した場合、減量して再投与できるとし、21 日以内に回復しない場合は投与中止することとした（ただし明らかな臨床的有用性が認められ 3 カ月以内に回復した場合はこの限りでない）。

72) 米国 NCI により実施された NF1 患者の縦断的自然歴研究において、PN の自然縮小が認められた患者数は少なく（10/113 例、8.8%）、PN の 20%以上の年間縮小率は認められなかったことから（Neuro Oncol 2020; 22: 1368-78）、無治療で達成できない臨床的意義のある閾値有効率として、奏効率で 15%と設定した。

73) 追加解析データカットオフ後に、進行した神経線維肉腫による死亡 2 例が認められた。

感染、細菌性気管炎・便秘・低酸素症・脱水、神経線維肉腫、急性腎障害・貧血・血中クレアチニン増加・高カリウム血症・高尿酸血症・低カルシウム血症・タンパク尿、尿路感染・腹痛・側腹部痛、血尿、骨折、うつ病各1例)に認められ、このうち下痢2例、末梢性浮腫・皮膚感染、血中CK増加、貧血・骨髄炎・皮膚潰瘍、便秘、急性腎障害・貧血・高カリウム血症・高尿酸血症・低カルシウム血症・タンパク尿各1例は因果関係が否定されなかった。治療薬との因果関係が否定されなかった有害事象は98.0% (49/50例)に認められ、主な事象(発現割合60%以上)は、血中CK増加及び嘔吐各38例(76.0%)、下痢32例(64.0%)、悪心31例(62.0%)、皮膚乾燥30例(60.0%)であった。

バイタルサイン(血圧、脈拍数、呼吸数、体温及びSpO₂)並びに心電図検査について、2例にLVEF低下が認められ、Grade2の有害事象として報告された。当該患者のLVEF値はそれぞれ50%(投与124日目)及び52%(投与226日目)に低下したが、対症療法や用量変更なしに回復した。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床データパッケージについて

申請者は、本剤の開発計画及び臨床データパッケージについて、以下のように説明している。

- 米国NCIではPNを有するNF1患者を対象とした複数の臨床試験が実施されており、そのうち、手術不能かつ症候性のPNを有する小児及び若年NF1患者を対象とした、海外57試験第I相パートにおける探索的な有効性の検討において、組み入れられた24例全例でベースラインからのPNの腫瘍量の減少傾向が認められた(7.2参照、N Engl J Med 2016; 375: 2550-60)。
- 本剤の投与対象となる、手術不能かつ症候性のPNを有するNF1患者数は限られ、当該疾患の安全性や有効性が確立された治療薬がないこと等も踏まえると、PNを有するNF1患者を対象に、十分な症例数を集積し対照群を設定した比較試験を実施し、本剤の有効性及び安全性を評価することは困難であった。一方、NCIにより実施されたPNを有するNF1の縦断的自然歴研究では、最大腫瘍容積からのPNの自然縮小が認められた患者数は少なく(10/113例、8.8%)、年間縮小率が20%以上のPNは認められないこと(Neuro Oncol 2020; 22: 1368-78)や、他剤を用いた臨床試験成績⁷⁴⁾を踏まえると、標的腫瘍の減少を評価する奏効率に関する閾値との統計学的な比較に基づく有効性の評価基準を事前に設定することで、非対照試験であっても本剤の有効性について一定の評価は可能と考え、海外57試験第II相パートは非盲検非対照試験として実施することとした。加えて、疾患の縦断的自然歴研究(08-C-0079試験)やtipifarnibを用いたプラセボ対照二重盲検無作為化クロスオーバー試験(01-C-0222試験)⁷⁵⁾の第I期におけるプラセボ群の成績とも比較し、本剤の有効性を評価することとした。
- 本邦での開発開始時点では、海外での主要な臨床試験である海外57試験第II相パート層1が既に開始されており、本邦における手術不能かつ症候性のPNを有するNF1患者数は極めて限られてい

74) 海外57試験第II相パート層1の開始前及び同時期に、NF1患者を対象に実施された、tipifarnib、シロリムス、ピルフェニドン、ペグインターフェロンアルファ-2b等の臨床試験において、PN腫瘍容積の一貫した又は持続的な縮小は示されなかった(Expert Opin Investig Drugs 2013; 22: 443-62)。ペグインターフェロンアルファ-2b及びイマチニブメシル酸塩の試験では、20%以上のPN腫瘍容積の縮小が確認された患者数はそれぞれ4/82例(4.9%)及び6/36例(17%)であった(Neuro Oncol 2017; 19: 289-97、Lancet Oncol 2012; 13: 1218-24)。なお、イマチニブメシル酸塩の試験ではvolumetric MRI解析法が異なり、抗腫瘍効果は20 cm³以下の非常に小さなPNでのみ認められていた。

75) 3歳以上25歳以下の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患者(tipifarnib群31例、プラセボ群29例)を対象に、2001年7月～2009年2月に実施された第II相試験(Neuro Oncol 2014; 16: 707-18)。なお当該試験におけるプラセボ群のデータはPNを有するNF1患者の進行に関する重要な知見とされ、その後PNを有するNF1患者を対象とした臨床試験におけるヒストリカルコントロールとして、他の薬剤(シロリムス、ピルフェニドン、ペグインターフェロンアルファ-2b)の第II相試験でも用いられている。

ることから、本邦単独で十分な症例数を集積し、対照群を設定した比較試験を実施し、日本人 NF1 患者に対する本剤の有効性及び安全性を評価することは困難であった。NF1 の診断は、NIH により作成された診断基準が国際的に汎用され、当該診断基準に従い国内ガイドラインにおける診断基準が作成されていることから、NF1 及び PN の診断基準及び治療環境に国内外で違いはない (Neurofibromatosis 1988; 1: 172-8、日皮会誌 2018; 128: 17-34) ことも踏まえ、本邦では、先行して実施されていた海外 57 試験の試験計画を参考に国内 13 試験を実施し、海外 57 試験及び国内 13 試験の成績に基づき、日本人小児 NF1 患者における本剤の有効性及び安全性を評価することとした。

また、申請者は、本剤の有効性評価項目について、以下のように説明している。

- NF1 患者における PN 治療の目標は、PN の縮小又は増大の抑制であることを踏まえ、海外 57 試験第 II 相パート層 1 及び国内 13 試験では、MRI を用いた標的 PN の腫瘍サイズについてのベースラインからの変化量に基づく、奏効率を設定することとした。
- 海外 57 試験第 I 相パート及び第 II 相パート層 1 における腫瘍容積の評価は、2013 年に REiNS tumour imaging working group により作成された、神経線維腫症の臨床試験における画像評価のためのガイドラインである REiNS 基準 (Neurology 2013; 81: S33-40) に従い実施することとした。REiNS 基準に従い、腫瘍の全部位を評価することが可能であるため感度が高く、経時的な PN 腫瘍容積の変化を検出可能と報告され、REiNS tumour imaging working group により推奨されている volumetric MRI を用いて評価することとし、取得された全ての volumetric MRI 画像は NCIPOB により中央判定で評価することとした。標的 PN の腫瘍容積に関する評価は、volumetric MRI 評価の専門家単独での評価を主要評価 (NCIPOB 解析) とし、感度解析として REiNS 基準に基づく独立中央判定での volumetric MRI 評価 (独立中央判定解析) を実施した (当該感度分析の結果は 7.R.2.1 項参照) ⁷⁶⁾。
- 国内 13 試験では、海外 57 試験第 II 相パート層 1 における独立中央判定での volumetric MRI 評価を参考に、REiNS 基準に基づく独立中央判定での volumetric MRI による腫瘍容積評価を腫瘍容積の評価方法として設定することとした。
- また、PN の重要な臨床的症候に対する評価指標として、疼痛、QOL、運動機能等に対する評価を行うこととした。

機構は、以下のように考える。

NF1 患者の PN の有効性について、volumetric MRI を用いた PN 腫瘍容積に関する奏効率等に基づき評価することは可能である。本邦における PN を有する NF1 患者数は極めて限られていること、また、NCI が実施した縦断的自然歴研究及び tipifarnib 試験のプラセボ群のデータ等より、小児及び青少年 NF1 患者における PN は自然縮小が認められることは少ないとの申請者の説明は理解できること等から、海外 57 試験を非盲検非対照試験のデザインで実施したことは受入れ可能であり、また、国内 13 試験を実施

76) NCIPOB による解析及び独立中央判定による解析はいずれも REiNS 基準に従った腫瘍容積評価が実施されていたが、①部分的な標的 PN 腫瘍容積の取扱い、②MRI 画像評価の実施時期、③画像解析方法について以下の相違点があった；①NCI POB 解析：画質が悪い場合、総 PN 腫瘍容積の代わりに部分的な PN 腫瘍容積を測定し、ベースライン時の該当する部分的な PN 腫瘍容積を算出することにより抗腫瘍効果の評価し、ベースライン時に複数の部分的な PN 腫瘍容積がある患者では、総 PN 腫瘍容積がある来院のみを疾患有効性解析の対象とした。独立中央判定解析：いずれかの来院で部分的な標的 PN 腫瘍容積のみが測定された場合、その他の来院で総標的 PN 腫瘍容積が算出できたとしても、ベースラインを含む全ての時点において、標的 PN のうち正確に定量化された最小の部分のみが評価された、② MRI 画像評価について、NCIPOB 解析はリアルタイムで実施する一方で、独立中央判定解析ではレトロスペクティブに実施、③NCI POB 解析では専門家が関心領域の輪郭線を手動で描き、総体積を算出した一方で、独立中央判定解析では独立した画像検査専門家 (専門技師) が関心領域の境界線を選択し、自動ツールを用いて総体積を算出した。

可能性の観点から限られた症例規模の非盲検非対照試験として実施し、海外 57 試験成績も踏まえて、PN を有する日本人 NF1 患者に対する本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

なお、本剤の有効性及び安全性については海外 57 試験第Ⅱ相パート層 1 の結果を主要な試験成績として評価し、それに加えて国内 13 試験の成績を確認することで、日本人に本剤を投与した際の有効性及び安全性を総合的に評価することとした。また、本審査においては、各試験の主要な結果である国内 13 試験の中間解析及び海外 57 試験の主要解析の成績に基づき主要な有効性を評価し、追加解析の成績に基づき有効性の補足的な検討や安全性の検討を行った。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 主要評価項目の臨床的意義について

機構は、標的 PN 腫瘍容積の評価結果から、本剤の有効性を説明するよう求めた。

申請者は以下のように説明した。

- 海外 57 試験第Ⅱ相パート層 1 における奏効率及び最良総合効果は表 42 のとおりであり、主要解析時点では主要評価項目である REiNS 基準に基づく奏効率 [95%信頼区間] は 66.0% (33/50 例) [51.2, 78.8] であり、95%信頼区間の下限値は事前に規定した閾値 15%を上回った (7.2 参照)。また感度解析として実施した、主要解析時点での独立中央判定解析による奏効率 [95%信頼区間] は 44.0% (22/50 例) [30.0, 58.7] であり、感度解析においても同様の傾向が認められた。国内 13 試験における奏効率及び最良総合効果は表 41 のとおりであり、海外 57 試験と同様に、本剤投与により PN 腫瘍容積の減少傾向が認められた。
- 海外 57 試験第Ⅱ相パート層 1 及び国内 13 試験の、追加解析時における標的 PN 腫瘍容積のベースラインからの最良変化率は、それぞれ図 1 及び図 2 のとおりであった。また、いずれの試験においても、奏効期間⁷⁷⁾の中央値 (サイクル) は未到達であった。

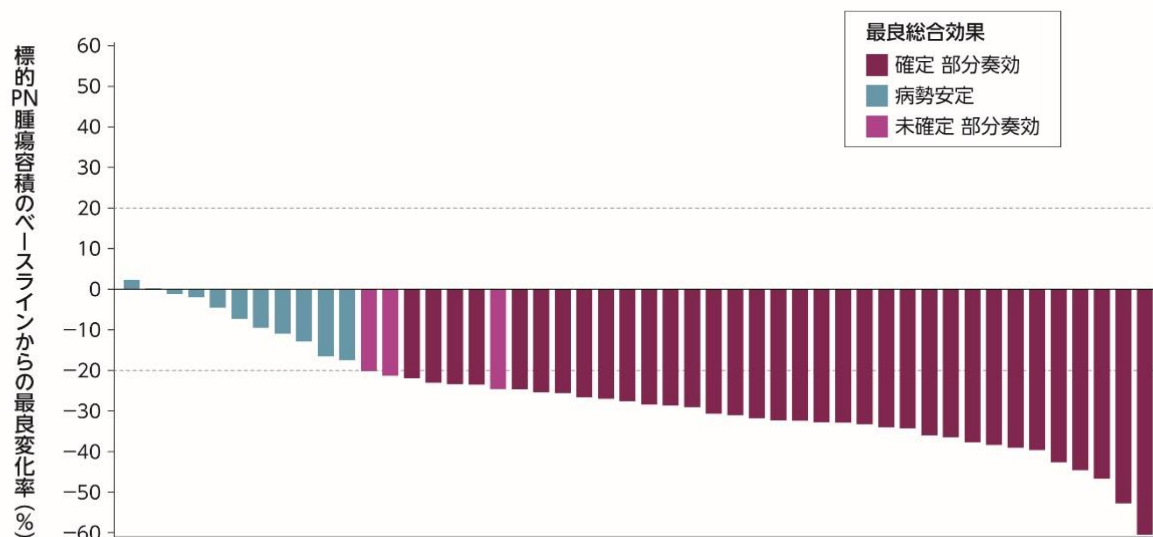


図 1 海外 57 試験第Ⅱ相パート層 1 追加解析における標的 PN 腫瘍容積のベースラインからの最良変化率の Waterfall plot (NCI POB 解析、FAS)

77) 最初に奏効が確認された (後に確定された) サイクル前 volumetric MRI 評価から、病勢進行が確認されたサイクル前 volumetric MRI 評価又は (病勢進行がない場合) 死亡までの期間。

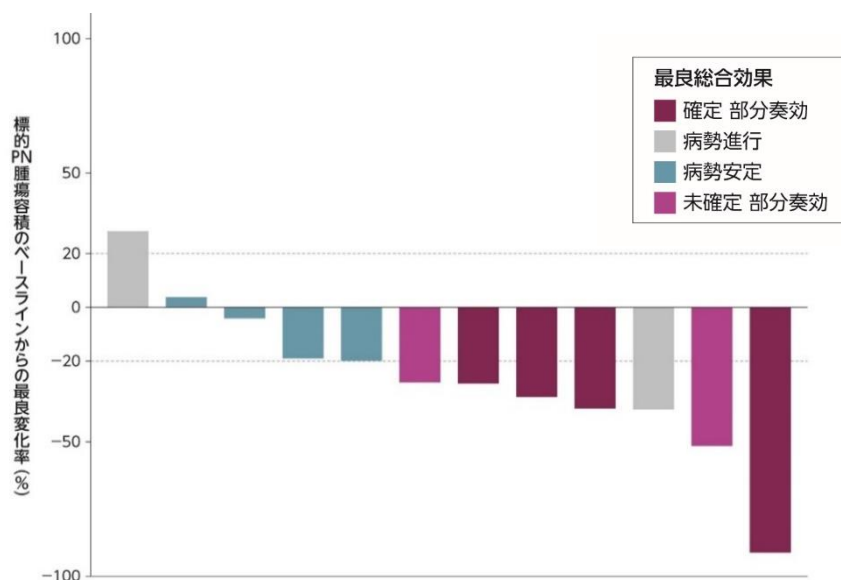


図2 国内13試験における標的PN腫瘍容積のベースラインからの最良変化率のwaterfall plot (安全性解析対象集団、サイクル13投与初日)

- 標的PN腫瘍容積のベースラインからの変化について、海外57試験第II相パート層1追加解析時における最良変化率の平均値(中央値[最小値, 最大値])は -26.51% (-27.85 [$-60.3, 2.2$])であり、国内13試験のサイクル13投与初日では -26.55% (-28.10 [$-91.2, 28.3$])であった。また、標的PN腫瘍容積のベースラインからの変化量及び変化率の経時変化はそれぞれ表43及び表44のとおりであった。

表43 海外57試験第II相パート層1追加解析における標的PN腫瘍容積のベースラインからの変化量及び変化率(NCI POB解析)

	変化量 (mL)			変化率 (%)		
	評価例数	平均値±標準偏差	中央値(最小値, 最大値)	評価例数	平均値±標準偏差	中央値(最小値, 最大値)
サイクル5開始前 ^{a)}	48	-136.12 ± 174.289	-68.50 ($-678.0, 14.0$)	48	-14.27 ± 7.808	-14.31 ($-27.0, 5.2$)
サイクル9開始前 ^{a)}	45	-160.62 ± 224.045	-77.0 ($-936.0, 80.0$)	45	-17.59 ± 10.90	-20.21 ($-37.5, 6.8$)
サイクル13開始前 ^{a)}	43	-191.12 ± 232.442	-105.0 ($-884.0, 46.0$)	43	-20.31 ± 12.371	-22.39 ($-38.9, 17.1$)
サイクル17開始前 ^{a)}	41	-166.55 ± 211.692	-101.0 ($-964.0, 72.0$)	41	-22.08 ± 14.542	-25.32 ($-45.9, 18.5$)
サイクル21開始前 ^{a)}	37	-153.09 ± 177.567	-92.50 ($-592.0, 90.0$)	37	-22.16 ± 16.179	-26.35 ($-50.0, 30.4$)
サイクル25開始前 ^{a)}	34	-162.30 ± 168.675	-124.0 ($-602.0, 0$)	34	-24.54 ± 10.846	-26.40 ($-50.6, 0$)
サイクル31開始前 ^{a)}	29	-168.67 ± 175.925	-124.0 ($-596.0, 24.0$)	29	-24.52 ± 13.524	-26.72 ($-53.0, 14.5$)
サイクル37開始前 ^{a)}	29	-175.79 ± 180.727	-132.0 ($-606.0, 61.0$)	29	-26.70 ± 11.578	-25.20 ($-54.5, 4.9$)
サイクル43開始前 ^{a)}	27	-190.65 ± 209.962	-115.0 ($-711.0, -4.5$)	27	-26.56 ± 12.043	-26.01 ($-55.1, -2.3$)
サイクル49開始前 ^{a)}	24	-161.08 ± 224.373	-95.45 ($-800.0, 93.0$)	24	-22.42 ± 16.664	-25.22 ($-57.2, 9.7$)
サイクル55開始前 ^{a)}	21	-164.18 ± 229.490	-114.0 ($-684.0, 366.0$)	21	-24.87 ± 18.943	-27.62 ($-60.3, 35.2$)
サイクル61開始前 ^{a)}	14	-189.55 ± 223.290	-128.0 ($-708.0, 18.0$)	14	-28.12 ± 13.113	-29.18 ($-50.2, 8.0$)
サイクル67開始前 ^{a)}	5	-214.94 ± 190.857	-178.0 ($-458.0, 14.0$)	5	-29.29 ± 24.869	-26.53 ($-53.4, 6.3$)

a) 前サイクルの投与27又は28日目

表44 国内13試験追加解析における標的PN腫瘍容積のベースラインからの変化量及び変化率

	腫瘍容積 (mL)	変化量 (mL)	変化率 (%)
ベースライン	521.60 ± 857.34 (12) 207.71 (17.63, 3089.85)		
サイクル5投与初日	442.41 ± 800.20 (12) 149.36 (18.31, 2892.75)	-79.19 ± 133.16 (12) -32.95 ($-343.13, 83.52$)	-12.84 ± 23.96 (12) -7.20 ($-60.6, 28.3$)
サイクル9投与初日	391.04 ± 628.70 (12) 125.65 (21.14, 2252.20)	-130.56 ± 285.36 (12) -28.73 ($-837.65, 268.08$)	-12.13 ± 40.88 (12) -19.70 ($-83.2, 90.9$)
サイクル13投与初日	331.58 ± 535.89 (12) 128.83 (19.42, 1926.75)	-190.02 ± 350.98 (12) -40.21 ($-1163.11, 111.08$)	-23.38 ± 32.28 (12) -21.75 ($-91.2, 37.7$)

上段: 平均値±標準偏差(評価例数)、下段: 中央値(最小値, 最大値)

- 奏効の持続性について、海外 57 試験第Ⅱ相パート層 1 の主要解析において奏効が認められた 33 例中 32 例を対象に、奏効が確認された時点から 12 カ月以上の追跡調査を実施した結果、Kaplan-Meier 法により、サイクル 12 以降も奏効が持続している確率は 100%、サイクル 16 以降も奏効が持続している確率は 96.2%と推定された。
- 国内 13 試験では中間解析（サイクル 7 投与初日の評価）における奏効率は 0%（0/12 例）であったが、追加解析（サイクル 13 投与初日の評価）における奏効率は 33.3%（4/12 例）であった（表 41）。海外 57 試験第Ⅱ相パート層 1 における奏効までの期間の成績から（表 45）、海外 57 試験では時間経過とともに奏効率が增加する傾向が示唆されていることを踏まえると、国内 13 試験におけるサイクル 7 投与初日で奏効率が 0%であったとの結果は本剤投与期間が限られていたことに起因する可能性があり、サイクル 13 投与初日にはサイクル 7 投与初日に比し奏効率が上昇していることも踏まえると、海外 NF1 患者と比較して国内 NF1 患者において本剤の有効性が低い傾向は示されていないと考える。

表 45 海外 57 試験第Ⅱ相パート層 1 における奏効までの期間（NCI POB 解析）

	主要解析	追加解析
評価例数	50	50
ORR を達成している被験者	33	34
奏効までの期間		
4 サイクル以下	14 (42.4)	14 (41.2)
8 サイクル以下	24 (72.7)	24 (70.6)
12 サイクル以下	32 (97.0)	32 (94.1)
16 サイクル以下	32 (97.0)	32 (94.1)
20 サイクル以下	33 (100)	33 (97.1)
24 サイクル以下	33 (100)	33 (97.1)
32 サイクル以下		33 (97.1)
44 サイクル以下		34 (100)
例数（割合（%））		

機構は、主要評価項目の PN 腫瘍容積に基づく結果から、臨床上意義のある症状の改善等が認められるのか、副次評価項目の結果も踏まえて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 海外 57 試験第Ⅱ相パート層 1 主要解析における副次評価項目に基づく有効性評価は以下のとおりであった。
 - ▶ 疼痛評価として、NRS-11（自己評価（8 歳以上））及び PII（自己評価（8 歳以上）及び保護者評価（5 歳以上））を用いた評価を行った。
 - ▶ NRS-11 を用いた、医師が選択した標的病変、患者が選択した標的病変、総合的な腫瘍及び他の疼痛の評価において、いずれもサイクル 3 開始前⁶⁷⁾からベースラインからの疼痛強度の減少が認められ、その傾向はサイクル 25 開始前⁶⁷⁾まで評価期間を通じて維持された。ベースライン及びサイクル 13 開始前⁶⁷⁾で医師が選択した標的病変の疼痛評価を実施した 24 例において、NRS-11 疼痛スコアのベースラインからの調整済み平均変化量 [95%信頼区間] は -2.07 [-2.84, -1.31] であり、NRS-11 疼痛スコアで 2 以上の改善が認められた患者は 12/24 例（50.0%）であった。なお、2 以上の改善が認められなかった 12 例中 10 例はベースラインの疼痛スコアが 0 又は 1 であり、2 以上の改善は不可能であった。
 - ▶ 自己又は保護者により実施されたサイクル 13 開始前⁶⁷⁾までの PII スコアのベースラインからの調整済み平均変化量 [95%信頼区間] は、自己評価で -0.65 [-0.89, -0.42]、保護者評価で

-0.82 [-1.17, -0.47] であり、いずれの評価者による評価においても、投与開始により疼痛スコアの減少傾向が認められた。

- ▶ QOL の評価指標である PedsQL 総スコア（小児自己報告及び親代理報告）による評価では、ベースラインからの調整済み平均変化量はサイクル 13 開始前⁶⁷時点で、小児自己報告 6.68（95%信頼区間：1.34, 12.02）及び親代理報告 12.73（95% 信頼区間：8.91, 16.55）、サイクル 25 開始前⁶⁷時点で小児自己報告 9.42（95%信頼区間：3.10, 15.75）及び親代理報告 13.17（95%信頼区間：7.76, 18.58）であり、いずれの評価者による評価においても改善傾向が認められ、投与期間を通じて維持された。
- ▶ その他の有効性の評価項目として、PN 部位の機能的アウトカムに対する評価を実施した。運動機能は、組み入れ時に運動機能に影響する PN を有し、ベースライン時の MMT 強度が評価可能であった 31 例をもとに評価した。サイクル 13 開始前⁶⁷までに、片側上半身に標的 PN を有する患者集団（11 例）及び片側下半身に標的 PN を有する患者集団（10 例）では MMT 強度の改善傾向が、片側下半身に標的 PN を有する患者集団では、可動域の改善傾向が認められた。また、親の代理報告において、いずれの評価時点においても可動性の改善傾向が認められた。
- 国内 13 試験においても、PedsQL 総スコア（小児自己報告及び親代理報告）のベースラインからの平均変化量（標準偏差）は、サイクル 13 投与初日時点で小児自己報告 6.43（6.07）及び親代理報告 1.27（11.69）であり、本剤投与開始により改善傾向が認められた。
- 以上より、一部の評価項目は限られた部分集団の成績であり評価が困難であるものの、PN の腫瘍容積の改善に伴い、疼痛、QOL 等の症状又は状態についても本剤投与により一定の改善傾向が示唆されていると考える。

さらに、申請者は、海外 57 試験第 II 相パート層 1 の統計解析計画書において事前に規定されていた、海外 57 試験第 II 相パート層 1 の主要解析成績と外部対照（自然歴研究及び tipifarnib 試験のプラセボ群）との比較結果を提示した上で、本剤の有効性について以下のように説明した。

- NCIPOB により実施された、NF1 患者の縦断的自然歴研究⁷⁸（NCI-08-C-0079 試験）において、2018 年 10 月 15 日までに収集された PN を有する NF1 患者の PN 増殖データを外部対照として、海外 57 試験第 II 相パート層 1 から得られた結果との比較を実施した。比較においては、海外 57 試験第 II 相パート層 1 の患者集団と年齢を一致させたコホートとの比較及び傾向スコアを考慮した解析を実施した。
 - ▶ 主要解析において、NCIPOB の自然歴研究との年齢を一致させたコホートとの比較の結果、2.8 年間の期間に、自然歴研究の年齢を一致させたコホートでは PD（標的 PN 腫瘍容積が 20%以上増加）の患者が 76.1%であった一方で、海外 57 試験第 II 相パート層 1 の患者では 6.0%であった。
 - ▶ 傾向スコアを考慮した解析（1:1 の傾向スコアマッチング）において、自然歴研究集団に対する本剤投与例の PFS のハザード比 [95%信頼区間] は 0.08 [0.02, 0.29] であり、海外 57 試験第 II 相パート層 1 における本剤投与例では、他の治療を受けた又は経過観察のみの患者（自然歴研究）と比較して、病勢進行のリスクが低下する可能性が示唆された。

78) NF1 と臨床診断された又は NF1 の遺伝子変異が確認されている、35 歳以下の NF1 患者を対象とし、被験者数最大 250 例、観察期間最長 10 年間とした、プロスペクティブ非盲検非対照試験。2008 年に組入れが開始され、2018 年 10 月 15 日時点で 176 例が組み入れられている。組入れ時点での NF1 関連病態に対する内科的又は外科的治療歴の有無は問わない。なお、本試験に組み入れられた 11 例は、海外 57 試験第 II 相パート層 1 にも組み入れられている。

- PN を有する NF1 患者を対象とした無作為化比較試験である、tipifarnib を用いたプラセボ対照二重盲検無作為化クロスオーバー試験（01-C-0222 試験、Neuro Oncol 2014; 16: 707-18）の第 I 期におけるプラセボ群の成績と海外 57 試験第 II 相パート層 1 成績の比較を行った。Tipifarnib 試験のプラセボ群と比較した結果、海外 57 試験第 II 相パート層 1（主要解析時）では組入れ時に進行性 PN を有していた患者サブグループにおいて 2 年時点で PD が認められない確率 [95%信頼区間] は 88.9% [62.4, 97.1] であり、tipifarnib 試験のプラセボ群（20.6% [7.7, 37.8]）と比較して高い傾向が示された。また、海外 57 試験第 II 相パート層 1 と tipifarnib 試験では、PN の病勢進行に関する測定可能病変（標的病変又は非標的病変）に関する取扱いが異なっていたことから、各試験における PN の病勢進行の定義を用いた解析に加えて、標的 PN 病変のみを考慮した補足的解析も実施したところ、標的 PN 病変のみを対象とした補足的解析においても同様の傾向が示された。

機構は、以下のように考える。

- 手術不能かつ症候性の PN を有する NF1 患者を対象とした海外 57 試験第 II 相パート層 1 及び国内 13 試験は非盲検非対照試験であり、当該試験成績から NF1 患者に対する本剤の有効性を評価することには限界がある。しかしながら、海外 57 試験第 II 相パート層 1 の主要解析において、主要評価項目である奏効率の 95%信頼区間の下限値は事前に規定した閾値を上回り、追加解析においても同様の結果が示された。また、副次評価項目である疼痛スコアや QOL 等の評価項目について、一定の改善傾向が示唆されている。国内 13 試験においても症例規模や投与期間が限られているものの、海外 57 試験と同様に、本剤の投与開始により腫瘍の縮小傾向が認められた。また、外部対照集団との比較であり比較に限界はあるものの、NCI が実施した縦断的自然歴研究及び tipifarnib 試験のプラセボ群データと海外 57 試験第 II 相パート層 1 との比較においても、一定期間に病勢進行が認められない患者の割合について、本剤投与により自然歴研究及びプラセボ群の成績を上回る改善傾向が示唆された。
- 以上を踏まえると、本剤の日本人 NF1 患者の PN に対する一定の有効性は示されたと判断する。以上の機構の判断については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.2.2 有効性に影響を及ぼす因子について

機構は、本剤の有効性に影響を及ぼす因子について考察するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように説明した。

- 国内 13 試験及び海外 57 試験第 II 相パート層 1 の NCI POB 解析及び独立中央判定解析の背景因子に基づく部分集団解析は表 46 のとおりであった。国内 13 試験における一部の部分集団では特に評価可能な例数が限られているため厳密な評価は困難であるものの、海外 57 試験第 II 相パート層 1 における成績も踏まえれば、明らかな有効性欠如を示唆する集団は認められておらず、本剤は背景因子によらず有効性は期待できると考える。

表 46 国内 13 試験及び海外 57 試験第Ⅱ相パート層 1 の背景因子別の奏効割合

	国内 13 試験			海外 57 試験第Ⅱ相パート層 1		
	背景因子	評価例数	奏効率 ^{a)}	背景因子	評価例数	奏効率 ^{b)}
年齢	13.25 歳以下	6	3 (50.0)	10.2 歳以下	26	21 (80.8)
	13.25 歳超	6	1 (16.7)	10.2 歳超	24	13 (54.2)
性別	男性	3	1 (33.3)	男性	30	19 (63.3)
	女性	9	3 (33.3)	女性	20	15 (75.0)
体重	34.00 kg 以下	6	2 (33.3)	29.55 kg 以下	25	20 (80.0)
	34.00 kg 超	6	2 (33.3)	29.55 kg 超	25	14 (56.0)
NF1 診断から 本薬投与開始 までの期間	9.28 年以下	6	3 (50.0)	8.0 年以下	24	19 (79.2)
	9.28 年超	6	1 (16.7)	8.0 年超	24	14 (58.3)
				不明	2	1 (50.0)
スクリーニン グ時の標的 PN 容積	207.7055 mL 以下	6	1 (16.7)	487.5 mL 以下	25	13 (52.0)
	207.7055 mL 超	6	3 (50.0)	487.5 mL 超	25	21 (84.0)
スクリーニン グ時の標的 PN の分類	典型的 PN	11	4 (36.4)	典型的 PN	45	31 (68.9)
	結節性 PN	1	0	結節性 PN	4	3 (75.0)
	孤立性結節性 PN	0	—	孤立性結節性 PN	1	0
組入れ時の PN の状態	進行性	—	—	進行性 ^{c)}	21	13 (61.9)
	非進行性	—	—	非進行性 ^{d)}	15	10 (66.7)
	不明	—	—	不明	14	11 (78.6)
標的 PN の位置	頭部	3	0	頭部	17	14 (82.4)
	体幹	7	4 (57.1)	体幹	17	10 (58.8)
	体幹/四肢	0	—	体幹/四肢	12	9 (75.0)
	四肢	2	0	四肢	4	1 (25.0)
パフォーマンス ステータス	70	1	0	70	4	4 (100.0)
	80	2	0	80	15	11 (73.3)
	90	4	2 (50.0)	90	25	16 (64.0)
	100	5	2 (40.0)	100	6	3 (50.0)
NF1 に対する 前治療	あり	7	4 (57.1)	あり	39	29 (74.4)
	なし	5	0	なし	11	5 (45.5)

例数 (割合 (%))

a) データカットオフ日: 20■■年■■月■■日

b) データカットオフ日: 2021 年 3 月 31 日

c) 組入れ前 1.5 年以内に PN 腫瘍容積が 20%以上増加した被験者

d) 組入れ前に進行性 PN の基準 (1.5 年以内に PN 腫瘍容積が 20%以上増加) に該当しない被験者

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.3 安全性について

7.R.3.1 本剤の安全性プロファイルについて

機構は、PN を有する小児 NF1 患者に対する本剤の安全性について、国内 13 試験、海外 57 試験の成績等に基づき説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 国内 13 試験 (追加解析データ)、海外 57 試験第Ⅱ相パート層 1 並びに海外小児 NF1 患者の併合集団 (海外 57 試験第Ⅰ相パート及び第Ⅱ相パート層 1 [2021 年 2 月 27 日及び 3 月 31 日データカットオフ] の併合データ、以降「海外小児併合集団」) の安全性の概要及び主な有害事象の発現状況は表 47 のとおりであった。国内 13 試験、海外 57 試験第Ⅱ相パート層 1 及び海外 57 試験第Ⅰ相パートの総投与期間の中央値は、それぞれ 11.5 カ月、約 4.3 年及び約 6 年であった。いずれの集団においても死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、国内 13 試験 8.3% (1/12 例)、海外小児併合集団 27.0% (20/74 例) に認められ、そのうち因果関係が否定されていない重篤な有害事象は、国内 13 試験 8.3% (1/12 例、爪囲炎)、海外小児併合集団 12.2% (7/74 例、20 mg/m² 群: 発熱・女性外陰部蜂巣炎 1 例、25 mg/m² 群: 血中 CK 増加及び下痢各 2 例、貧血・骨髄炎・皮膚潰瘍、便秘、

末梢性浮腫・皮膚感染、急性腎障害・貧血・高カリウム血症・高尿酸血症・低カルシウム血症・タンパク尿各1例)に認められ、いずれも転帰は回復であった。

- 国内13試験における検討例数は限られており、また国内13試験と海外57試験では投与期間が異なるため比較に限界はあるものの、日本人患者における安全性プロファイルは、海外併合集団における安全性プロファイルと比較して、臨床上問題となる明らかな違いや、日本人集団で特有の安全性の懸念は認められなかった。
- PNを有する小児NF1患者での検討例数は限られていることから、成人患者を対象とした本剤の臨床試験における安全性プロファイルについても確認することとした。対象患者の年齢、原疾患や併用薬等が異なるため比較に限界はあるものの、小児NF1患者で認められている安全性プロファイルと比較して、臨床上問題となる新たな安全性上の懸念は示唆されていない。
- また、海外の定期的安全性最新報告(20██年██月██日～██月██日)等を踏まえた海外製造販売後における最新の報告においても、現時点において新たな安全性上の懸念は報告されていない。

表47 小児を対象とした臨床試験における有害事象の発現状況

	国内		海外	
	13試験 ^{a)}	57試験第II相パート層1 ^{b)}	海外小児併合 ^{b)}	
用量	25 mg/m ² BID		20-30 mg/m ² BID	
評価例数	12	50	74	
全有害事象	12 (100.0) 104.06	49 (98.0) 27.91	73 (98.6) 24.24	
死亡	0	0	0	
死亡以外の重篤な有害事象	1 (8.3) 8.67	15 (30.0) 8.54	20 (27.0) 6.64	
投与中止に至った有害事象	0 0	6 (12.0) 3.42	9 (12.2) 2.99	
減量に至った有害事象	2 (16.7) 17.34	16 (32.0) 9.11	29 (39.2) 9.63	
休業に至った有害事象	2 (16.7) 17.34	43 (86.0) 24.49	61 (82.4) 20.25	
Grade 3以上の有害事象	1 (8.3) 8.67	34 (68.0) 19.36	53 (71.6) 17.60	
因果関係が否定されない有害事象	11 (91.7) 95.39	49 (98.0) 27.91	73 (98.6) 24.24	
主な事象 (13試験又は57試験第II相パート層1で25%以上に認められた有害事象)				
湿疹	7 (58.3)	14 (28.0)	19 (25.7)	
ざ瘡様皮膚炎	6 (50.0)	28 (56.0)	45 (60.8)	
下痢	5 (41.7)	37 (74.0)	60 (81.1)	
発熱	5 (41.7)	31 (62.0)	45 (60.8)	
爪囲炎	5 (41.7)	28 (56.0)	42 (56.8)	
嘔吐	4 (33.3)	43 (86.0)	64 (86.5)	
皮膚乾燥	4 (33.3)	34 (68.0)	48 (64.9)	
口内炎	4 (33.3)	26 (52.0)	41 (55.4)	
悪心	3 (25.0)	36 (72.0)	57 (77.0)	
腹痛	3 (25.0)	25 (50.0)	38 (51.4)	
脱毛症	3 (25.0)	12 (24.0)	22 (29.7)	
口唇炎	3 (25.0)	2 (4.0)	3 (4.1)	
頭痛	2 (16.7)	28 (56.0)	45 (60.8)	
AST増加	2 (16.7)	23 (46.0)	38 (51.4)	
血中CK増加	1 (8.3)	39 (78.0)	57 (77.0)	
そう痒症	1 (8.3)	26 (52.0)	36 (48.6)	
疲労	0	28 (56.0)	44 (59.5)	
貧血	0	27 (54.0)	40 (54.1)	
低アルブミン血症	0	26 (52.0)	38 (51.4)	
口腔咽頭痛	0	26 (52.0)	33 (44.6)	
斑状丘疹状皮疹	0	25 (50.0)	37 (50.0)	
咳嗽	0	23 (46.0)	40 (54.1)	
リンパ球数減少	0	15 (30.0)	31 (41.9)	
好中球数減少	0	19 (38.0)	33 (44.6)	
駆出率減少	2 (16.7)	13 (26.0)	21 (28.4)	

	国内	海外	
	13 試験 ^{a)}	57 試験第II相パート層1 ^{b)}	海外小児併合 ^{b)}
血中クレアチニン増加	0	17 (34.0)	24 (32.4)
低カルシウム血症	0	15 (30.0)	22 (29.7)
上腹部痛	0	21 (42.0)	33 (44.6)
便秘	1 (8.3)	21 (42.0)	29 (39.2)
ALT 増加	1 (8.3)	19 (38.0)	29 (39.2)
四肢痛	0	18 (36.0)	27 (36.5)
鼻閉	0	20 (40.0)	36 (48.6)
インフルエンザ様疾患	0	16 (32.0)	23 (31.1)
アレルギー性鼻炎	0	17 (34.0)	18 (24.3)
低血糖	0	16 (32.0)	24 (32.4)
中耳炎	0	15 (30.0)	23 (31.1)
鼻出血	2 (16.7)	16 (32.0)	25 (33.8)
高血糖	0	15 (30.0)	29 (39.2)
リパーゼ増加	0	16 (32.0)	17 (23.0)
浮動性めまい	1 (8.3)	15 (30.0)	19 (25.7)
血尿	0	15 (30.0)	23 (31.1)
低カリウム血症	0	15 (30.0)	19 (25.7)
転倒	0	14 (28.0)	19 (25.7)
タンパク尿	0	14 (28.0)	21 (28.4)
食欲減退	1 (8.3)	13 (26.0)	18 (24.3)
ヘモグロビン増加	0	13 (26.0)	20 (27.0)
リンパ球数増加	0	13 (26.0)	18 (24.3)
上気道感染	1 (8.3)	13 (26.0)	21 (28.4)

発現例数（発現割合（%））

下段は小児を対象とした臨床試験における総曝露期間で調整した有害事象の発現状況（100人・年）

a) データカットオフ日：20■■年■■月■■日

b) 第II相パート層1 データカットオフ日：2021年3月31日、第I相パートデータカットオフ日：2021年2月27日

機構は、本剤の臨床試験における有害事象の発現状況等を踏まえ、心血管系有害事象、消化管関連の有害事象、眼障害関連の有害事象、肝機能障害関連の有害事象、皮膚及び粘膜関連の有害事象、筋障害関連の有害事象、造血障害関連の有害事象、骨関連又は成長関連の有害事象、呼吸器関連の有害事象、悪性腫瘍（7.R.3.2～7.R.3.11）については、7.R.3.2以降で引き続き検討する。

7.R.3.2 心血管系有害事象について

機構は、既承認の MEK 阻害剤投与時に駆出力低下、左室機能不全、末梢性浮腫等の心機能障害の発現が報告されていることから、本剤投与による心血管系有害事象⁷⁹⁾の発現状況を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 国内 13 試験、海外小児併合集団における心血管系有害事象の発現状況は表 48 のとおりであった。また、国内外いずれでも投与中止に至った有害事象は認められなかった。
- 重篤な心血管系有害事象は海外小児併合集団 1 例（末梢性浮腫）に認められ、転帰は回復であった。
- Grade 3 以上の心血管系有害事象は海外小児併合集団 1 例（駆出率減少）に認められ、転帰は回復であった。
- 休薬に至った心血管系有害事象は、国内 13 試験では駆出率減少 2 例、海外小児併合集団では駆出率減少及び末梢性浮腫各 2 例であった。減量に至った心血管系有害事象は、国内 13 試験及び海外小児併合集団のいずれも駆出率減少（各 2 例）であった。
- 各事象の発現状況は以下のとおりであった。

79) MedDRA SMQ 「心不全 (Broad)」に含まれる事象及びMedDRA SMQ 「高血圧 (Narrow)」に含まれる事象

- 国内 13 試験で認められ、休薬に至った駆出率減少 2 例はいずれも無症候性で、本剤との因果関係はありと判断され、休薬後、本剤投与量を減量して投与を再開している⁸⁰⁾。
- 海外小児併合集団で認められた駆出率減少 21 例（Grade 3：1 例、Grade 2：20 例）の転帰は 17 例が回復、4 例が未回復又は不明であり、本剤との関連ありと判断された被験者は 15 例であった。初回発現までの投与期間（中央値）は 441.0 日であった。なお、主要解析において認められた駆出率減少はいずれも無症候性であり、浮腫、呼吸困難、疲労等の心不全／心臓障害を示唆する症状は認められなかった。転帰は 15 例が回復、6 例が未回復又は不明であり、本剤との関連ありと判断された被験者は 16 例であった。初回発現までの投与期間（中央値）は 232.0 日、持続期間（中央値）は 75.0 日であった。
- 海外小児併合集団で本剤の休薬・減量に至った心血管系有害事象が認められた被験者は海外 57 試験第 I 相パート及び第 II 相パート層 1 の各 1 例であり、第 I 相パートの 1 例は、投与 139 日目に LVEF がベースライン時の 65%から 50%に低下し、Grade 3 の有害事象と判定されたため休薬、減量して継続し、51 日後に回復した。第 II 相パート層 1 の 1 例は、投与 1282 日目に Grade 1 の呼吸困難が回復したものの Grade 2 の駆出率減少が認められ（LVEF 50%）、休薬後減量して投与を継続し、47 日後に回復した。駆出率減少として報告された事象の多くはベースラインからの 10%以上の低下として報告されたものの施設基準値範囲内を維持していた事象であった。なお、成人悪性腫瘍患者を対象に本剤 75mg を 1 日 2 回単独投与した海外第 I 相試験において、LVEF のベースラインからの変化量の中央値（範囲）は -4.0%（-13～+16%）であった。
- 右室駆出率低下 1 例は Grade 1 であり、投与開始 221 日後に発現が認められ、減量又は投与中止に至らず回復した。
- 末梢性浮腫は Grade 2 が 1 例、Grade 1 が 11 例であり、初回発現までの投与期間（中央値）は 902.5 日であった。転帰は 6/12 例が回復、6/12 例が未回復又は不明であり、休薬に至った症例は 2/12 例で、本剤との関連ありと判断された症例は 9/12 例であった。
- 高血圧は、Grade 1 が 8 例、Grade 2 が 5 例に認められた。
- 以上のように、駆出率減少等の心臓関連の有害事象の発現が認められているものの、概して Grade 2 以下の事象であり、いずれも無症候性で投与中止に至った事象は認められず、本剤の休薬・減薬により投与継続が可能であったことから、本剤投与時の心血管系有害事象の発現リスクは、以下の対応を行うことで管理可能と考える。
 - LVEF 低下を含めた心不全リスクについては、心エコーの他、一般的な臨床症状、胸部レントゲン、心電図、酸素飽和度等を組み合わせて確認し、総合的に判定することが適切である。既承認の MEK 阻害剤投与時に報告されている無症候性又は症候性の LVEF 低下／左室機能不全は、機能障害が重度でない又は症候性でない場合は、一般的に MEK 阻害剤の使用を中止又は減量することで、完全に回復すると報告されている（N Engl J Med 2012; 367: 107-14、N Engl J Med 2012; 367: 1694-703 等）。したがって、本剤投与開始前及び本剤投与中は心エコー等の心機能検査を

80) 1 例は 1 歳女性で、サイクル 5 投与初日の LVEF が 49%であり、ベースラインの LVEF（66%）から 10%以上低下し、Grade 2 の駆出率減少と判断され本剤投与を中断した。サイクル 6 投与初日は LVEF が Grade 1 に回復したため、本剤投与量を 1 段階減量の上投与再開した。本事象は発現 114 日後に無処置で回復した。もう 1 例は 1 歳女性で、サイクル 2 投与初日の LVEF が 48%であり、ベースラインの LVEF（58%）から 10%以上低下し、Grade 2 の駆出率減少と判断され本剤投与を中断した。サイクル 3 投与 22 日目の LVEF が Grade 1 に回復したため、本剤投与量を 1 段階減量の上投与再開したが、サイクル 5 投与初日に再度 LVEF が低下（47%）したため投与を中断した。サイクル 6 投与初日に LVEF が Grade 1 に回復（53%）したため、本剤投与量をもう 1 段階減量した上で投与を再開した。その後 LVEF の低下は認められなかった。本事象はデータカットオフ時点（20 年 月 日）で未回復である。

定期的に行い、LVEF の変動を含む患者の状態を確認し、患者の状態に応じて投与中止を含めた用量調節を行うよう添付文書等で注意喚起する。

表 48 国内 13 試験及び海外小児併合集団における心血管系有害事象の発現状況

	国内 13 試験 ^{a)}	海外小児併合集団 ^{b)}
評価例数	12	74
全有害事象	2 (16.7)	38 (51.4)
重篤な有害事象	0	1 (1.4)
Grade 3 以上の有害事象	0	1 (1.4)
投与中止に至った有害事象	0	0
減量に至った有害事象	2 (16.7)	2 (2.7)
休薬に至った有害事象	2 (16.7)	4 (5.4)
各有害事象		
駆出率減少	2 (16.7)	21 (28.4)
高血圧	0	13 (17.6)
末梢性浮腫	0	12 (16.2)
末梢腫脹	0	1 (1.4)
右室駆出率低下	0	1 (1.4)
左室拡張	0	1 (1.4)

発現例数（発現割合（%））

a) データカットオフ日：20■■年■■月■■日

b) 第Ⅱ相パート層 2 データカットオフ日：2021 年 3 月 31 日、第Ⅰ相パートデータカットオフ日：2021 年 2 月 27 日

機構は以下のように考える。

- 国内外の PN を有する小児 NF1 患者を対象とした臨床試験において駆出率減少等の心血管系有害事象の発現が認められたものの、大部分の症例では休薬又は減量により改善し、その後本剤の投与継続が可能であった。また、認められた駆出率減少は全て無症候性であり、心不全の発現は認められていない。
- しかしながら、本剤投与時に LVEF の低下を含む駆出率減少等の有害事象が報告されていること、既承認の MEK 阻害剤において心不全等の重篤な心機能障害の発現が報告されていること等を踏まえると、本剤投与時には LVEF 低下等の心機能障害の発現に注意が必要である。添付文書等において LVEF 低下を含む心機能障害の事象の発現について注意喚起するとともに、本剤投与開始前には患者の心機能を確認した上で、本剤投与中は定期的に心エコー等を用いた心機能検査を行い、LVEF の変動を含む患者の状態に応じて、減量、休薬又は投与中止を行うよう添付文書で注意喚起することが重要である。
- また、臨床試験で検討された症例数は限られることから、本剤投与時の心機能障害の発現状況について、製造販売後の調査等において引き続き情報収集し、得られた情報を医療現場に適宜提供する必要がある。

7.R.3.3 消化管関連の有害事象について

機構は、既承認の MEK 阻害剤投与時に下痢、悪心、嘔吐等の消化管関連事象の発現が報告されていることから、本剤投与時の消化管関連の有害事象⁸¹⁾の発現状況を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- MEK 阻害剤を基本とした治療は、対照薬と比較して全ての重症度の口内炎、下痢及び嘔吐のリスク増加を伴うことがメタアナリシスにより報告されている（Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2015; 9: 1433-45）。

81) MedDRA SOC 「胃腸障害」に含まれる事象

- 国内13試験、海外小児併合集団における消化管関連の有害事象の発現状況は表49のとおりであり、国内13試験では重篤な有害事象、投与中止、減量又は休薬に至った有害事象は認められなかった。
- 海外小児併合集団で認められた消化管関連の重篤な有害事象は、下痢及び腹痛各2例、嘔吐、便秘及び膣径ヘルニア各1例であり、いずれも転帰は回復であった。投与中止に至った消化管関連の有害事象は下痢、胃食道逆流性疾患、悪心及び口内炎各1例、減量に至った有害事象は口内炎2例、下痢1例であった。また、Grade3の事象は下痢14.9%（11例）、嘔吐9.5%（7例）、齲歯5.4%（4例）、悪心2.7%（2例）、腹痛、膣径ヘルニア及び口内炎各1.4%（1例）に認められ、Grade4以上の有害事象は認められなかった。休薬に至った消化管関連の有害事象は、嘔吐32.4%（24例）、悪心18.9%（14例）、下痢14.9%（11例）、上腹部痛及び口内炎各8.1%（6例）、腹痛及び齲歯各4.1%（3例）等であった。また、主要解析において、消化管関連の有害事象のほとんどは、投与開始から3カ月以内に認められた。
- 以上のように、本剤の国内外の臨床試験はCTCAE分類による有害事象の程度に応じて休薬、減量等の措置を規定して実施され、海外小児併合集団ではGrade4以上、国内13試験でGrade3以上の消化管関連の有害事象は認められず、休薬や減量を行うことでほとんどの被験者で投与継続が可能であったこと等を踏まえると、臨床試験で認められた下痢、嘔吐及び悪心を含む消化管関連の副作用について添付文書等で注意喚起するとともに、これらの有害事象発現時には適切な処置を行い、患者の状態に応じて減量、休薬又は中止を検討することで、消化管関連の安全性リスクは管理可能と考える。

表49 国内13試験及び海外小児併合集団における消化管関連の有害事象の発現状況

	国内13試験 ^{a)}	海外小児併合集団 ^{b)}
評価例数	12	74
全有害事象	11 (91.7)	73 (98.6)
重篤な有害事象	0	6 (8.1)
Grade3以上の有害事象	0	21 (28.4)
投与中止に至った有害事象	0	3 (4.1)
減量に至った有害事象	0	3 (4.1)
休薬に至った有害事象	0	36 (48.6)
主な有害事象（いずれかの集団で5%以上に認められた事象）		
嘔吐	4 (33.3)	64 (86.5)
下痢	5 (41.7)	60 (81.1)
悪心	3 (25.0)	57 (77.0)
口内炎	4 (33.3)	41 (55.4)
腹痛	3 (25.0)	38 (51.4)
上腹部痛	0	33 (44.6)
便秘	1 (8.3)	29 (39.2)
齲歯	0	8 (10.8)
腹部膨満	0	6 (8.1)
鼓腸	0	6 (8.1)
胃食道逆流性疾患	0	5 (6.8)
口腔内痛	0	5 (6.8)
腹部不快感	0	4 (5.4)
口内乾燥	0	4 (5.4)
消化不良	0	4 (5.4)
口唇炎	3 (25.0)	3 (4.1)
胃炎	1 (8.3)	0
胃腸障害	1 (8.3)	0

発現例数（発現割合（%））

a) データカットオフ日：20■年■月■日

b) 第II相パート層1データカットオフ日：2021年3月31日、第I相パートデータカットオフ日：2021年2月27日

機構は、以下のように考える。

- 臨床試験で認められた消化管関連の有害事象について、多くの症例では休薬、減量により投与継続が可能であったことを踏まえると、臨床試験の規定と同様に、患者の状態に応じて適切に休薬、減量又は投与中止を行うことで、リスクは管理可能であるとの申請者の説明は許容可能である。
- しかしながら、消化管関連の有害事象は臨床試験で減量・休薬又は投与中止に至った主要な要因の一つであること、重篤な事象も報告されており投与中止に至り再投与が困難であった患者もあること、患者にとっては自覚症状が負担になると考えることから、本剤の投与継続の可否や患者の QOL に大きな影響を及ぼす。したがって、添付文書等において下痢、嘔吐、悪心及び口内炎を含む消化管関連事象の発現について注意喚起するとともに、消化管関連事象の発現時には患者の状態に応じて減量、休薬又は投与中止を行うよう注意喚起することが重要である。また、本剤投与時の消化管関連事象の発現状況については、製造販売後の調査等において引き続き情報収集し、得られた情報を医療現場に適宜提供する必要がある。

7.R.3.4 眼障害関連の有害事象について

機構は、既承認の MEK 阻害剤投与時に眼障害の発現が報告されていることから、本剤の眼障害関連の有害事象⁸²⁾の発現状況を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 既承認の MEK 阻害剤では網膜剥離、網脈絡膜症、網膜静脈閉塞 (RVO)、網膜色素上皮剥離 (RPED) 等の眼障害の発現が報告されている。
- 国内 13 試験、海外小児併合集団における眼障害関連の有害事象の発現状況は表 50 のとおりであった。認められた有害事象はいずれも Grade 2 以下であり、国内外のいずれにおいても重篤な有害事象及び投与中止・減量に至った有害事象は認められなかった。
- 休薬に至った有害事象は、国内 13 試験では認められず、海外小児併合集団では眼痛及び流涙増加が各 1 例 (同一症例)、霧視が 2 例であった。このうち、霧視 1 例 (Grade 1) が本剤との関連ありと判断された。
- 既承認の MEK 阻害剤において眼障害関連の有害事象が報告されていることから、国内 13 試験及び海外 57 試験では、網膜、角膜等に対する影響を評価するために、本剤投与中は定期的に角結膜等の状態を確認可能な細隙灯顕微鏡を含む眼科診察を行い、臨床的に必要があれば眼底撮影や網膜の横断画像を得ることができる光干渉断層撮影等を実施した。国内 13 試験及び海外小児併合集団いずれにおいても、RVO、中心性漿液性網膜症、RPED 等の重篤な網膜症の発現は認められなかった。また、国内 13 試験及び海外小児併合集団において、網膜裂孔、霧視、流涙増加や眼痛等が報告されているものの、角膜障害の事象は認められなかった。
- マウスを用いた非臨床反復投与毒性試験において、角膜に対する眼毒性 (角膜混濁、角膜表面の荒れ等) が認められたものの、網膜に対する影響は認められていない (5.2 参照)。
- 以上より、国内 13 試験及び海外 57 試験において網膜に関連する重篤な有害事象は認められていないものの、既承認の MEK 阻害剤では RVO 等の網膜に関する副作用の発現が報告されていること、本薬を用いた非臨床試験において角膜障害が認められている (5.2 参照) ことを踏まえ、本剤投与時には眼障害の発現に注意が必要である。したがって、添付文書等で臨床試験における眼障害の発現

82) MedDRA SOC「眼障害」に含まれる事象

状況について注意喚起するとともに、本剤投与開始前及び本剤投与中は眼科検査を行い眼の異常の有無を確認すること、眼障害関連事象の発現時には患者の状態に応じて減量、休薬又は投与中止を行うよう添付文書等で注意喚起することとする。

表 50 国内 13 試験及び海外小児併合集団における眼障害関連の有害事象の発現状況

	国内 13 試験 ^{a)}	海外小児併合集団 ^{b)}
評価例数	12	74
全有害事象	3 (25.0)	31 (41.9)
重篤な有害事象	0	0
Grade 3 以上の有害事象	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0
減量に至った有害事象	0	0
休薬に至った有害事象	0	3 (4.1)
主な有害事象 (いずれかの集団で 2%以上に認められた事象)		
霧視	0	11 (14.9)
流涙増加	0	9 (12.2)
眼痛	0	5 (6.8)
ドライアイ	0	4 (5.4)
羞明	0	3 (4.1)
眼瞼炎	0	2 (2.7)
網膜裂孔	0	2 (2.7)
眼窩周囲浮腫	2 (16.7)	1 (1.4)
アレルギー性結膜炎	1 (8.3)	0

発現例数 (発現割合 (%))

a) データカットオフ日: 20██年██月██日

b) 第 II 相パート層 1 データカットオフ日: 2021 年 3 月 31 日、第 I 相パートデータカットオフ日: 2021 年 2 月 27 日

機構は、申請者の説明を了承した。また、本剤投与時の眼障害関連事象の発現状況については、製造販売後の調査等において引き続き情報収集し、得られた情報を医療現場に適宜提供する必要がある。

7.R.3.5 肝機能障害関連の有害事象について

機構は、既承認の MEK 阻害剤投与時に ALT 及び AST 等の上昇を伴う肝機能障害の発現が報告されていることから、本剤の肝機能障害関連の有害事象⁸³⁾の発現状況を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 国内 13 試験、海外小児併合集団における肝機能障害関連の有害事象の発現状況は表 51 のとおりであった。国内 13 試験で認められた事象は、AST 増加 1 例 (Grade 1) であった。海外小児併合集団で減量又は休薬に至った有害事象は AST/ALT 増加各 1 例に認められ、Grade 4 以上の事象は認められず、Grade 3 の事象は 2 例 (ALT 増加、AST 増加/ALT 増加、各 1 例) に認められた。
- 主要解析において、海外小児併合集団で認められた AST 又は ALT の増加は、大部分 (53/56 例、96.4%) が ULN の 3 倍未満の増加であった。投与期間中の総ビリルビン値の最大値別に ALT 及び AST の最大値を評価したところ、総ビリルビン上昇の前又は同時に ALT 及び AST のいずれかが上昇した被験者は認められなかった。また、ALT 又は AST が ULN の 3 倍以上かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍以上となった被験者は認められず、Hy's Law (Guidance for industry. Drug-Induced Liver Injury: premarketing Clinical Evaluation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. July 2009 に基づき定義) の臨床検査値の基準に該当する肝障害は認められなかった。

83) MedDRA SMQ で以下に該当する事象: 「薬剤に関連する肝障害—包括的検索」「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸」「肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害」「非感染性肝炎」「良性肝新生物 (嚢胞およびポリープを含む)」「悪性肝臓腫瘍」「悪性度不明の肝臓腫瘍」「肝臓関連臨床検査、徴候および症状」「肝臓に関連する凝固および出血障害」

表 51 国内 13 試験及び海外小児併合集団における肝機能障害関連の有害事象の発現状況

	国内 13 試験 ^{a)}	海外小児併合集団 ^{b)}
評価例数	12	74
全有害事象	1 (8.3)	62 (83.8)
重篤な有害事象	0	0
Grade 3 以上の有害事象	0	2 (2.7)
投与中止に至った有害事象	0	0
減量に至った有害事象	0	1 (1.4)
休薬に至った有害事象	0	1 (1.4)
各有害事象		
AST 増加	1 (8.3)	38 (51.4)
低アルブミン血症	0	38 (51.4)
ALT 増加	0	29 (39.2)
血中 ALP 増加	0	23 (31.1)
血中ビリルビン増加	0	5 (6.8)

発現例数 (発現割合 (%))

a) データカットオフ日: 20■■年■■月■■日

b) 第 II 相パート層 1 データカットオフ日: 2021 年 3 月 31 日、第 I 相パートデータカットオフ日: 2021 年 2 月 27 日

機構は、以下のように考える。

国内 13 試験及び海外小児併合集団において認められた肝機能障害関連の有害事象は、概して Grade 2 以下であり、重篤な事象や Hy's Law の臨床検査値の基準に該当する肝障害は認められていない。しかしながら、既承認の MEK 阻害剤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、肝機能障害を有する患者に本剤を投与した際には血中濃度が上昇する可能性があること (6.2.4.1 参照) 等も踏まえると、添付文書等において肝機能検査値異常を含む肝障害の事象の発現について注意喚起するとともに、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い患者の状態を確認すること、肝機能検査値異常が認められた場合には患者の状態に応じて減量、休薬又は投与中止を行うよう注意喚起することが重要である (肝機能障害患者への本剤の投与については、6.R.5.1 項を参照)。また、本剤投与時の肝障害等の事象の発現状況については、製造販売後の調査等において引き続き情報収集し、得られた情報を医療現場に適宜提供する必要がある。

7.R.3.6 皮膚及び粘膜関連の有害事象について

機構は、既承認の MEK 阻害薬投与時に皮疹又は発疹の発現が報告されていることから、本剤の皮膚及び粘膜関連の有害事象⁸⁴⁾の発現状況を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 既承認の MEK 阻害剤では、皮膚及び粘膜関連の副作用として、ビニメチニブでぞ瘡様皮膚炎 (28.7%) 及び発疹 (26.6%) が、トラメチニブで単独投与時に発疹 (56%) が報告されている (ビニメチニブ及びトラメチニブ添付文書)。
- 国内 13 試験、海外小児併合集団における皮膚及び粘膜関連の有害事象の発現状況は表 52 のとおりであった。
- 国内 13 試験では重篤な有害事象として 1 例 (爪囲炎) が認められたが、投与中止及び減量・休薬には至らなかった。海外小児併合集団では、投与中止に至った有害事象として爪囲炎及び口内炎各 1 例が認められ、減量・休薬に至った有害事象として爪囲炎、口内炎、斑状丘疹状皮膚炎等が認められた。主要解析において、海外で減量に至った有害事象 11 例中 8 例は皮膚関連の病歴 (そう痒症、皮膚色素過剰、ぞ瘡様皮膚炎、アトピー性皮膚炎及び湿疹) を有していた。

84) MedDRA HLTで以下に該当する事象: 「ぞ瘡」「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」に含まれる事象

- Grade 3以上の皮膚及び粘膜関連の有害事象は、国内13試験では1例（爪囲炎）に認められ、海外小児併合集団では爪囲炎10例、ざ瘡様皮膚炎3例、斑状丘疹状皮膚疹2例及び口内炎1例に認められた。
- MEK阻害剤による爪囲炎は、MAPK経路の阻害により角化細胞の増殖停止及び早期分化を生じることによるものと考えられ（Oncogene 2007; 26: 3291-310）、小児患者は、指しゃぶりや爪噛みにより口腔内細菌叢が手指に直接接種されることで、急性爪囲炎を発症しやすいと報告されている（Am Fam Physician 2001; 63: 1113-6）。なお、本薬を用いた成人悪性腫瘍患者を対象とした併合集団における爪囲炎の発現割合は1.3%（1/79例）であり、海外小児併合集団と比較して低かった。

表 52 国内13試験及び海外小児併合集団における皮膚及び粘膜関連の有害事象の発現状況

	国内13試験 ^{a)}	海外小児併合集団 ^{b)}
評価例数	12	74
全有害事象	11 (91.7)	71 (95.9)
重篤な有害事象	1 (8.3)	0
Grade 3以上の有害事象	1 (8.3)	15 (20.3)
投与中止に至った有害事象	0	2 (2.7)
減量に至った有害事象	0	11 (14.9)
休薬に至った有害事象	0	24 (32.4)
主な有害事象（いずれかの集団で2%以上に認められた事象）		
ざ瘡様皮膚炎	6 (50.0)	45 (60.8)
爪囲炎	5 (41.7)	42 (56.8)
口内炎	4 (33.3)	41 (55.4)
斑状丘疹状皮膚疹	0	37 (50.0)
そう痒症	1 (8.3)	36 (48.6)
脱毛症	3 (25.0)	22 (29.7)
毛髪変色	0	20 (27.0)
口唇炎	3 (25.0)	3 (4.1)
発疹	0	3 (4.1)
紅斑性皮膚疹	0	2 (2.7)
ざ瘡	1 (8.3)	0
斑状皮膚疹	1 (8.3)	0

発現例数（発現割合（%））

a) データカットオフ日：20■■年■■月■■日

b) 第II相パート層1データカットオフ日：2021年3月31日、第I相パートデータカットオフ日：2021年2月27日

機構は以下のように考える。

- 本剤投与後に、Grade 3以上の事象及び減量・休薬、投与中止に至った事象として皮膚及び粘膜関連の有害事象が認められていること、既承認のMEK阻害剤においてもざ瘡様皮膚炎や発疹等の副作用の発現が報告されていることを踏まえると、本剤投与時にはざ瘡様皮膚炎等の皮膚及び粘膜関連事象の発現に注意する必要がある。添付文書等において皮膚及び粘膜関連の事象の発現について注意喚起するとともに、皮膚及び粘膜関連の事象の発現時には患者の状態に応じて減量・休薬又は投与中止を行うよう注意喚起することが重要である。また、本剤投与時の皮膚及び粘膜関連事象の発現状況については、製造販売後の調査等において引き続き情報収集し、得られた情報を医療現場に適宜提供する必要がある。

7.R.3.7 筋障害関連の有害事象について

機構は、横紋筋融解症、ミオパチー等の筋障害関連の有害事象⁸⁵⁾の発現状況を説明するよう申請者に求めた。

85) MedDRA SMQ「横紋筋融解症/ミオパチー」に含まれる事象

申請者は、以下のように説明した。

- 既承認の MEK 阻害剤投与時に、CK の増加や横紋筋融解症の発現が報告されている。小児 NF1 患者を対象とした本剤の臨床試験においてミオパチーは報告されていないが、CK 増加が認められており、CK 増加はミオパチーの発症を伴う可能性又はその前兆となる可能性がある。
- 国内 13 試験、海外小児併合集団における筋障害関連の有害事象の発現状況は表 53 のとおりであった。海外小児併合集団では、Grade 3 以上の血中 CK 増加が 9.5% (7 例) に認められ、減量・休薬に至った筋障害関連の有害事象はほとんどが血中 CK 増加であった。投与中止に至った有害事象は、急性腎障害、血中クレアチニン増加及び筋肉痛各 1 例であった。
- 海外小児併合集団において認められた CK 増加の大部分は、減量又は支持療法のいずれも必要とせず、本剤投与中に回復した。
- 海外小児併合集団において、筋骨格痛、筋力低下又は筋肉痛を発現した 1/12 例が休薬、1/12 例が投与中止に至ったが、全例が回復した。

表 53 国内 13 試験及び海外小児併合集団における筋障害関連の有害事象の発現状況

	国内 13 試験 ^{a)}	海外小児併合集団 ^{b)}
評価例数	12	74
全有害事象	2 (16.7)	67 (90.5)
重篤な有害事象	0	3 (4.1)
Grade 3 以上の有害事象	0	9 (12.2)
投与中止に至った有害事象	0	2 (2.7)
減量に至った有害事象	0	5 (6.8)
休薬に至った有害事象	0	5 (6.8)
主な有害事象 (いずれかの集団で 2%以上に認められた事象)		
血中 CK 増加	1 (8.3)	57 (77.0)
血中クレアチニン増加	0	24 (32.4)
低カルシウム血症	0	22 (29.7)
筋肉痛	1 (8.3)	8 (10.8)
筋力低下	0	3 (4.1)
筋骨格痛	0	3 (4.1)

発現例数 (発現割合 (%))

a) データカットオフ日: 20██年██月██日

b) 第 II 相パート層 1 データカットオフ日: 2021 年 3 月 31 日、第 I 相パートデータカットオフ日: 2021 年 2 月 27 日

機構は以下のように考える。

- 国内 13 及び海外 57 試験において、現時点で本剤投与後に横紋筋融解症及びミオパチーとして確定された症例はなく、筋肉症状に関する重篤な事象及び投与中止に至った事象は限られている。
- しかしながら、CK 増加が高頻度で認められ、Grade 3 以上の CK 増加をきたした被験者や、CK 増加と筋肉症状に関する有害事象を併発している被験者も認められていること、CK 増加はミオパチー、横紋筋融解症の前兆となる可能性があることから、添付文書等において横紋筋融解症、CK 増加等の事象の発現について注意喚起するとともに、横紋筋融解症や CK 増加等の事象の発現時には患者の状態に応じて減量、休薬又は投与中止の対応を行うよう注意喚起することが重要である。また、本剤投与時の筋障害関連事象の発現状況については、製造販売後の調査等において引き続き情報収集し、得られた情報を医療現場に適宜提供する必要がある。

7.R.3.8 造血障害関連の有害事象について

機構は、造血障害関連の有害事象⁸⁶⁾の発現状況を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 国内 13 試験、海外小児併合集団における造血障害関連の有害事象の発現状況は表 54 のとおりであり、国内 13 試験で造血障害関連の有害事象は認められなかった。
- 海外小児併合集団では、投与中止に至った造血障害関連の有害事象は認められなかったが、重篤な有害事象及び休薬に至った有害事象として貧血が認められた。また、Grade 3 以上の有害事象として貧血 2 例、好中球数減少 3 例、リンパ球数減少 1 例が認められた。Grade 4 以上の有害事象は認められなかった。

表 54 国内 13 試験及び海外小児併合集団における造血障害関連の有害事象の発現状況

	国内 13 試験 ^{a)}	海外小児併合集団 ^{b)}
評価例数	12	74
全有害事象	0	61 (82.4)
重篤な有害事象	0	2 (2.7)
Grade 3 以上の有害事象	0	5 (6.8)
投与中止に至った有害事象	0	0
減量に至った有害事象	0	0
休薬に至った有害事象	0	1 (1.4)
各有害事象		
貧血	0	40 (54.1)
好中球数減少	0	33 (44.6)
リンパ球数減少	0	31 (41.9)
白血球数減少	0	24 (32.4)
血小板数減少	0	8 (10.8)

発現例数（発現割合（%））

a) データカットオフ日：20■■年■■月■■日

b) 第Ⅱ相パート層 1 データカットオフ日：2021 年 3 月 31 日、第Ⅰ相パートデータカットオフ日：2021 年 2 月 27 日

- 赤血球減少性事象（MedDRA SMQ「造血障害による赤血球減少症 (Broad)」に含まれる事象）として、Grade 3 の貧血が 2 例認められ、本剤との関連ありと判断された。1 例は休薬及び支持療法により、1 例は支持療法のみで回復した。海外小児併合集団で認められた貧血は概ね非重篤かつ Grade 1 又は 2 の事象であり本剤の減量又は投与中止に至った事象は認められず、孤発的又は単独の検査所見に限定されているものが多く、臨床的続発症は報告されなかった。
- 血小板減少性事象（MedDRA SMQ「造血障害による血小板減少症 (Broad)」に含まれる事象）について、減量や投与中止に至った被験者は認められず、Grade 3 以上の事象は認められなかった。転帰は、8 例全例で回復であった。主要解析において、最も多く報告された出血性の有害事象は鼻出血（すべて Grade 1）で、その他の出血性事象は Grade 2 の直腸出血 1 例を除いて全て Grade 1（下部消化管出血、口腔内出血、肛門出血、直腸出血各 1 例）であった。認められた出血性事象のうち、血小板減少性事象と同時に報告された事象はなかった。
- 白血球・リンパ球・好中球減少性事象について、本剤の減量又は投与中止に至った事象は認められず、リンパ球数減少の 1 例、好中球数減少の 3 例で Grade 3 であったが、いずれも回復した。いずれの症例も感染症の増加傾向は認められなかった。
- 海外 57 試験では血小板減少性事象及び白血球減少性事象（MedDRA SMQ「造血障害による白血球減少症 (Broad)」に含まれる事象）は重症度の基準によらず、全ての検査値異常が有害事象とし

86) 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)」に含まれる事象

て報告されたが、意味のある傾向や変化のパターンは特定されておらず、臨床的意義は低いと考えられ、血小板減少性事象の1例を除き、いずれも本剤投与継続中に回復している。

- 以上より、本剤の副作用として考えられる血球減少は貧血のみであると考えられ、本剤投与時に造血障害関連の事象が発現した場合には、CTCAE 分類による有害事象の程度に応じて休薬、減量又は投与中止を行うことで、造血障害関連事象の発現リスクは管理可能と考える。

機構は、以下のように考える。

- 海外小児併合集団において多くの被験者に貧血及び好中球数、リンパ球数、血小板数等の血球パラメータの減少が認められたものの、認められた事象の多くは Grade2 以下であり、減量や投与中止に至った事象、骨髄抑制に伴う感染症等の臨床的続発症は認められていない。
- しかしながら、本剤投与時に因果関係の否定されない重篤な事象（貧血）も認められていることから、添付文書等において貧血や血球減少の発現について注意喚起するとともに、貧血及び血球パラメータの変動等の事象の発現時には、患者の状態に応じて減量、休薬又は投与中止の対応を行うよう注意喚起することが重要である。また、本剤投与時の貧血等の事象の発現状況については、製造販売後の調査等において引き続き情報収集し、得られた情報を医療現場に適宜提供する必要がある。

7.R.3.9 骨関連又は成長関連の有害事象について

機構は、本剤の小児の成長に対する影響並びに骨関連又は成長関連の有害事象⁸⁷⁾及び骨折の有害事象の発現状況を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 肥大軟骨細胞の帯域拡大及び長骨における一次骨化中心形成遅延に MEK 阻害が関与しているとの報告があることや、本薬のラット 3 カ月反復投与毒性試験において骨端軟骨の異形成が認められている（5.R.2 参照）ことを踏まえ、国内 13 試験及び海外 57 試験では、定期的な骨の成長評価及び骨端軟骨異形成症の兆候について患者のモニタリングを実施した。
- 国内 13 試験及び海外小児併合集団における本剤投与時の身長と、同年齢層集団における各性別の標準的な成長曲線を比較した結果、本剤投与期間中も標準的な成長曲線に沿った経時的な成長が観察され、本剤の投与が小児の成長に影響を及ぼすことを示唆する傾向は認められなかった。
- 海外 57 試験第Ⅱ相パート層 1 及び海外 57 試験第Ⅰ相パートの総投与期間の中央値は、それぞれ約 4.3 年（第Ⅱ相パート 1）及び約 6 年（第Ⅰ相パート）であり、骨関連又は成長関連の有害事象は認められなかった。国内 13 試験では骨関連又は成長関連の有害事象は認められなかった。
- 骨折の有害事象は、海外小児併合集団で 23%（17/74 例）、国内 13 試験で 8.3%（1/12 例）に認められた。小児 NF1 患者の骨折発現率は 12（1000 人・年）である一方、年齢と性別の分布が同じ対照集団の発現率は 7（1000 人・年）であり、小児 NF1 患者では一般小児と比較して骨折の相対リスクが 3.4 倍高い（ $p=0.007$ ）ことが報告されている（J Bone Miner Res 2012; 27: 2333-7）。小児 NF1 患者で報告されている骨折の経験率（22%）を踏まえると（Am J Med Genet A 2013; 161A: 921-6）、小児 NF1 患者に対する本剤投与時に明らかな骨折のリスクの上昇は示唆されていない。

87) MedDRA HLT 「骨端障害」に含まれる事象

- 以上より、小児 NF1 を対象とした臨床試験において本剤の小児の成長への影響は示唆されておらず、骨関連又は成長関連の有害事象は認められていないものの、本剤の薬理作用及び非臨床試験成績を踏まえると、本剤投与時にヒトの骨成長に影響が生じる可能性は否定できない。非臨床試験で認められた骨端軟骨異形成について添付文書等で注意喚起するとともに、本剤投与時のヒトの骨成長への影響について、製造販売後の調査等において引き続き情報収集する。

機構は、以下のように考える。

現時点までに得られた臨床試験成績から、小児患者の骨成長に対して明らかな影響は示唆されていないとの申請者の説明は了承するが、ラットを用いた非臨床試験において骨端軟骨異形成が認められている（5.R.2）ことについて添付文書等で情報提供することが重要である。また、臨床試験における検討は限られていることから、小児患者への本剤投与時の骨成長への影響については、公表文献等も含めて製造販売後も引き続き情報収集し、得られた情報を医療現場に適宜提供する必要がある。

7.R.3.10 呼吸器関連の有害事象について

機構は、既承認の MEK 阻害剤投与時に間質性肺疾患の発現が報告されていることから、呼吸器関連の有害事象⁸⁸⁾の発現状況を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 国内 13 試験では呼吸器関連の有害事象は認められず、海外小児併合集団で Grade 1 の細気管支炎が 1 例認められたが、投与中止や休薬・減量には至らなかった。
- なお、成人悪性腫瘍患者を対象に本薬を単独投与した海外臨床試験において、1 例（1/79 例、1.3%）に因果関係が否定されていない間質性肺疾患（Grade 3）が認められた。当該事象は本薬投与開始 22 日後に発現し、重篤な有害事象とされ、休薬に至っている。

機構は以下のように考える。

国内 13 試験及び海外小児併合集団では間質性肺疾患の発現は認められてない。しかしながら、本薬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ていること、既承認の MEK 阻害剤投与時に間質性肺疾患の発現が報告されていること、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こと（薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第 1 版、メディカルレビュー社; 2012, p7-10）、臨床試験における日本人例数及び評価期間は間質性肺疾患の発現リスクを評価する上で十分とは言えないことを踏まえると、本剤投与時に間質性肺疾患が発現する可能性について注意する必要がある。また、長期投与時を含めた本剤投与時の間質性肺疾患の発現状況については、製造販売後の調査等で引き続き検討し、得られた情報を医療現場に適宜提供する必要がある。

7.R.3.11 悪性腫瘍について

NF1 患者では RAS の制御因子であるニューロフィブロミン 1 の機能喪失により RAF/MEK/ERK 経路が活性化され、MPNST をはじめとした悪性腫瘍の発生リスクがあり（3.R.1 参照）、NF1 患者が悪性腫瘍を合併する割合は、健康な人と比較して約 2.7 倍高いと報告されている（NF1 診療ガイドライン）こ

88) MedDRA SMQ 「間質性肺疾患」に含まれる事象

とから、機構は、小児を対象とした本剤の臨床試験における悪性腫瘍の発現状況及び本剤の悪性腫瘍発現との関連について説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

- 海外 57 試験第 I 相パートでは MPNST は認められなかったが、海外 57 試験第 II 相パート層 1 では 3 例の MPNST が認められた。3 例とも原疾患の自然経過による可能性が高く、本剤との因果関係はなしと判断され、手術、化学療法及び／又は放射線療法により治療された。海外小児併合集団での MPNST の発現割合（3/74 例、4.1%）は、NF1 から MPNST への悪性形質転換の自然発現割合 8～15.8%（J Med Genet 2002; 39: 311-4、J Pediatr 2011; 159: 652-5 等）と概ね一致している。国内 13 試験では MPNST の発現は認められなかった。
- MPNST 以外の悪性腫瘍は、国内 13 試験及び海外 57 試験のいずれにおいても認められなかった。
- 早期アクセスプログラム⁸⁹⁾では、166 例中 1 件の MPNST（重篤な有害事象）が報告された。本事象は本剤との因果関係はなしと判断された。
- 非臨床試験成績から、本薬投与時のがん原性は認められていない（5.4 参照）。
- 以上より、NF1 では疾患自体に悪性腫瘍の発現リスクはあるものの、非臨床試験成績や小児を対象とした本剤の臨床試験等における悪性腫瘍の発現状況を踏まえると、本剤が MPNST をはじめとした悪性腫瘍の発現リスクを高める傾向は認められていないと考える。

機構は、現時点で得られている非臨床試験及び臨床試験成績からは、MPNST をはじめとした悪性腫瘍のリスクの増大傾向は示唆されていないものの、臨床試験における検討例数及び評価期間は悪性腫瘍の発現リスクを評価する上で非常に限られることから、本剤長期投与時における悪性腫瘍の発現状況については、製造販売後の調査等において引き続き情報収集し、得られた情報を医療現場に適宜提供する必要があると考える。

以上、7.R.3.1～3.11 における検討より、機構は、本剤の安全性について以下のように考える。

現時点で提出された臨床試験成績及び非臨床試験成績を踏まえると、①7.R.3.1～3.11 に示した安全対策を実施すること、②本剤投与時には心機能障害をはじめとした重篤な事象が発現する可能性があることから、緊急時に十分に対応できる医療施設において、異常が認められた場合には適切な処置を行う旨を注意喚起すること、③本剤の十分な知識と、NF1 治療に関して十分な知識・経験を有する医師が使用する旨を注意喚起することを前提とすれば、NF1 患者における本剤投与時の安全性上のリスクは管理可能と考える。なお、臨床試験における日本人 NF1 患者における検討例数及び投与期間は非常に限られ、投与期間がより長期であった海外試験では、より重篤及び重度の有害事象が認められ、減量や休薬に至っている例も認められることから、本剤長期投与時の安全性情報については、製造販売後の調査等において引き続き収集し、得られた情報を医療現場に適宜情報提供することが重要である。

以上の 7.R.3 の機構の判断については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

89) Intermediate Access Program (EAP protocol, D1346R00001/D1346R00002 試験)として、手術不能な PN を有する NF1 患者約 166 例 (D1346R00001 試験の約 108 例、D1346R00002 試験の約 58 例) に対して本薬を投与 (安全性データは 2019 年 1 月 31 日にデータカットオフ)。

7.R.4 臨床的位置付けについて

機構は、PN を有する NF1 患者の治療において想定される本剤の臨床的位置付けについて、説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- NF1 は、カフェ・オ・レ斑と呼ばれる特有な色素斑と神経線維腫を主徴とし、その他、神経、骨、眼等の全身に多彩な症候を呈する常染色体優性遺伝疾患であり、NF1 患者の約 20～50%に PN が認められる (Am J Med Genet 1999; 89: 31-7、Neuro Oncol 2008; 10: 593-8)。PN は眼窩、顔面、上肢、下肢、背部、胸部、腹部、頸部の頸腕神経叢及び／又は腰仙骨神経叢の周囲等、様々な神経に沿って発現し、発現部位により、外観上の変形や運動機能障害、疼痛、神経機能障害等の臨床症状が生じ、PN が生命維持に重要な器官を圧迫する場合 (大血管圧迫、脊髄圧迫、気道閉塞等) には、生命を脅かす重度の合併症につながる可能性がある。
- NF1 患者における PN 治療の第一選択肢は外科切除であるが、大部分の PN は生命維持に重要な器官の内部又は近傍にある、又は PN に関係する神経及び周囲の軟組織に対する医原性傷害や PN の豊富な血管分布による出血リスクから、完全な外科切除は困難な場合が多く (Neurology 2002; 58: 1461-70)、切除が不完全であった PN は術後に再増殖する傾向が報告されている (J Pediatr Orthop 2011; 31: 303-11)。また、NF1 患者における PN に対する薬物治療法について、本邦で承認された治療薬や、有効性及び安全性が確立した治療薬はなく、外科切除困難な患者では対症療法が実施されている。
- 手術不能かつ症候性の PN を有する小児 NF1 患者を対象に実施された海外 57 試験第Ⅱ相パート層 1 及び国内 13 試験では、手術不能な PN として、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、症候性の PN として、外観上の変形、運動機能障害、気道機能障害、疼痛等の PN 関連の病的状態を伴う PN と定義し、臨床試験を実施した。その結果、PN 腫瘍容積やその他の評価項目において改善傾向が認められ (7.R.2 参照)、安全性上の重大な懸念は認められなかった (7.R.3 参照)。また、検討例数は限られているものの、表 45 に示す、海外 57 試験及び国内 13 試験の部分集団解析結果から、病型や患者背景等によらず本剤の有効性は期待でき、PN を有する小児 NF1 患者に対する新たな治療選択肢になり得ると考える。

機構は、提示された試験成績を踏まえると、本剤は手術不能かつ症候性の PN を有する小児 NF1 患者に対し、PN の縮小若しくは拡大の抑制を目的に投与される新たな治療薬となり得ると考える。

以上の機構の判断については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5 効能・効果について

機構は、以下のように考える。

- 小児 PN 患者を対象とした海外 57 試験及び国内 13 試験において PN の腫瘍容積に対する本剤の有効性が確認されたこと、7.R.2、7.R.3 及び 7.R.4 における検討を踏まえると、申請効能・効果に大きな問題はない。
- ただし、PN は、国内診療ガイドラインにおいて「蔓状神経線維腫」とされていること等を踏まえ、申請効能・効果における「叢状神経線維腫」を「蔓状神経線維腫」と記載整備した上で、効能・効果を「神経線維腫症 1 型における蔓状神経線維腫」等に変更することが適切と判断する。

- また、海外 57 試験及び国内 13 試験は、外科切除不能で症候性の PN を有する NF1 患者を対象に実施されたことを踏まえ、添付文書の効能・効果に関連する注意において、疼痛や外観上の変形等の臨床症状を有し、生命維持に必要な構造を巻き込んでいる等により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 を有する NF1 患者を対象とする旨を注意喚起することが適切である。
- なお、本剤の投与にあたっては、臨床試験の対象患者等も含めた臨床試験成績を理解した上で本剤の投与対象患者を選択することが重要であることから、臨床試験の対象患者及び臨床試験成績を添付文書等で情報提供することが適切である。

以上の機構の判断については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.6 用法・用量について

申請者は、副作用発現時の減量規定を含む、用法・用量の設定根拠について、以下のように説明した。

- 成人及び小児悪性腫瘍患者を対象とした臨床試験において決定された最大耐量を踏まえて、本剤 20 mg/m²、25 mg/m² 及び 30 mg/m² の 1 日 2 回空腹時投与が検討された、小児 NF1 患者対象海外 57 試験第 I 相パートの成績から、小児 NF1 患者における最大耐量は本剤 25 mg/m² 1 日 2 回と決定された。また、第 I 相パートにおける奏効率より 20 mg/m² 投与でも一定の有効性は期待できると考えたことから（奏効率：20 mg/m² 群 66.7%、25 mg/m² 群 83.3%、30 mg/m² 群 50.0%）、海外 57 試験第 II 相パートにおける基本用量は本剤 25 mg/m² 1 日 2 回空腹時投与とした上で、治験薬に不穏な場合には 1 段階減量後の用量として概ね 20 mg/m² となるように減量可能と設定した（6.R.3 参照）。また、1 段階減量後に不穏であった場合でもベネフィットが得られている患者に対しては本剤投与が可能となるよう、2 段階目の減量を許容した。2 段階目の減量については、開始用量から少なくとも 25% 減量すること及びカプセルの力価（10 及び 25 mg）等を考慮して設定した。国内 13 試験は、海外 57 試験第 II 相パートと同じ用法・用量を設定することとした。
- その結果、海外 57 試験及び国内 13 試験において、PN を有する小児 NF1 患者に対する本剤の有効性が確認され（7.R.2 参照）、安全性は許容可能であった（7.R.3 参照）。
- 減量又は休薬に至った有害事象の発現割合は、海外 57 試験第 II 相パート層 1（主要解析）で 80.0%（40/50 例）及び国内 13 試験で 16.7%（2/12 例）であった。海外 57 試験第 II 相パート層 1 では、本剤の減量に至った有害事象は 32.0%（16/50 例）に認められ、減量した被験者の内訳は、1 段階減量 8 例及び 2 段階減量 4 例であった。1 段階減量した被験者 8 例中 5 例、2 段階減量した 4 例中 2 例では、いずれも主要解析データカットオフ時点又は中止時点において、ベースラインと比較して腫瘍容積が下回っていた。
- 国内 13 試験では、本剤の減量に至った有害事象は 16.7%（2/12 例）に認められ、いずれも駆出率減少であった。有害事象のため 2 段階減量を行った患者は 1/12 例であり、1 段階減量後のサイクル 5 投与初日に標的 PN 腫瘍容積はベースラインから 3.8% 増加し、休薬及び 2 段階減量後のサイクル 9 投与初日にはベースラインから 19.9% 増加、サイクル 13 投与初日にはベースラインから 10.1% 増加であった。当該患者は追加解析のデータカットオフ時点（20■■年■■月■日）で投与継続中である。
- また、海外 57 試験及び国内 13 試験では、副作用により減量された用量の再増量は許容されておらず、再増量時の安全性は明らかではないことから、本剤減量後の再増量は推奨されないものとする。

- 以上より、本剤の基本用法・用量は、本剤 1 回 25 mg/m² の 1 日 2 回空腹時投与とした上で、有害事象発現時等には患者の状態に応じて減量するよう設定することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

- 海外 57 試験及び国内 13 試験において、本剤の基本用法・用量は 1 回 25 mg/m² 1 日 2 回空腹時投与とし、治験薬に対して不寛容の場合には 2 段階までの減量・休薬が可能と設定され、有効性が示されたこと、安全性について、25 mg/m² 1 日 2 回投与が継続できない患者が一定割合で認められたことを踏まえ、申請のとおり、本剤の基本用法・用量を 1 回 25 mg/m² 1 日 2 回空腹時投与とし、有害事象発現時等には患者の状態に応じて減量するよう設定することに問題はない。
- また、本剤投与時の曝露量の増加が想定される中等度肝障害患者や CYP3A の中程度以上の阻害剤又はフルコナゾールとの併用時等には、1 段階減量した用量である 1 回 20 mg/m² の 1 日 2 回投与を開始用量とすることが適切である（6.R 参照）。
- なお、2 段階目の減量について、2 段階減量時の有効性については現時点において十分な根拠が示されているとはいえないものの、2 段階減量を実施することで投与継続が可能であった患者において、2 段階減量後においてもベースライン時と比較して腫瘍容積の低下が認められた患者がいること等を踏まえれば、本剤投与により臨床的なベネフィットが認められていると判断できる患者に対しては、2 段階減量し本剤投与を継続することは可能と考える。2 段階減量に至った患者における本剤の投与経験は限られていることを踏まえ、2 段階減量を行った患者における本剤投与時の安全性及び有効性に係る情報について、製造販売後の調査等において引き続き情報収集し、得られた情報を医療現場へ適宜提供する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤が投与された全患者を対象に、使用実態下における本剤の長期投与時を含めた安全性等を確認することを目的とした製造販売後調査を実施することを予定している。

機構は、7.R.3 に示したとおり、日本人小児 NF1 患者における本剤の使用経験は限られていること等から、日本人小児 NF1 患者における本剤長期投与時の安全性及び有効性について、製造販売後の調査等において引き続き検討することが適切と判断する。

これらの対応の適切性については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に

基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の NF1 患者における PN に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は NF1 患者における PN に対する新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考え。また機構は、有効性、安全性、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和4年8月16日

申請品目

[販売名] コセルゴカプセル 10 mg、同カプセル 25 mg
[一般名] セルメチニブ硫酸塩
[申請者] アレクシオンファーマ合同会社
[申請年月日] 令和3年12月16日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成20年12月25日付け 20達第8号）の規定により、指名した。

1.1 本剤の有効性評価について

機構は、審査報告(1)に記載した「7.R.2 有効性について」に関する検討を踏まえ、本剤の日本人小児NF1患者のPNに対する一定の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員に支持されるとともに、以下の意見が出された。

- 海外57試験第II相パート層1の主要解析における奏効率は66.0% (33/50)であることに対して、国内13試験の奏効率は33.3% (4/12)である。各試験の評価方法や評価期間に違いがあることを考慮すると、国内外で奏効率に差異が生じることは理解できるものの、国内13試験と海外57試験の腫瘍の縮小傾向が同様であると言えるのか十分な説明が必要と考える。

上記の意見を踏まえ、機構は、以下のように考える旨を説明した。

海外57試験における腫瘍容積の評価は、volumetric MRI 評価の専門家単独での評価を主要評価とし、感度解析として独立中央判定での評価も実施された。海外57試験を国内13試験と同様に独立中央判定で評価したときの奏効率は44% [30.0, 58.7]であり、国内外で臨床的に明確な違いと言えるほどの差異は認められていない。また、審査報告(1)の表43及び表44に示すとおり、同様の期間(サイクル数5~13)で比較した場合には、国内外で腫瘍容積の変化率に臨床的に明確な違いと言えるほどの差異は認められていない。

以上より、機構は、国内13試験においても海外57試験と同様に、本剤の投与開始により腫瘍の縮小傾向が認められている旨を説明し、専門委員に支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告(1)に記載した「7.R.3 安全性について」に関する検討を踏まえ、駆出率減少等の心機能障害をはじめとした重篤な転帰につながりうる事象が発現する可能性があることから、審査報告(1) 7.R.3.2~7.R.3.11 に示したとおり各事象に対する適切な安全対策が実施されることに加えて、本剤についての十分な知識と NF1 治療の十分な知識・経験を持つ医師のもとで、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされることを前提とすれば、NF1 患者における本剤投与時の安全性上のリスクは管理可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員に支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

審査報告(1)に記載した「7.R.4 臨床的位置付けについて」及び「7.R.5 効能・効果について」に関する機構の判断は専門委員から概ね支持されるとともに、以下の意見が出された。

- 「plexiform neurofibromas」の日本語訳について、現時点における本邦の NF1 診療ガイドラインには神経の神経線維腫 (nodular plexiform neurofibroma) の箇所に「蔓状神経線維腫」の記載があるものの、「plexius」の日本語訳は神経叢の「叢」が一般的であり、本邦の医療現場では日本語として「蔓状神経線維腫」と「叢状神経線維腫」が使用されている。今後本邦の NF1 診療ガイドラインが改訂される可能性も視野に入れ、効能及び効果として「叢状神経線維腫」とすることが適切である。

機構は、審査報告(1) 7.R.5 の検討及び専門協議での議論を踏まえ、効能・効果は「神経線維腫症 1 型における叢状神経線維腫」と整備した上で、添付文書の効能及び効果に関連する注意において、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患者に投与するよう注意喚起することが適切と判断した。

以上の点について、機構は申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)に記載した「7.R.6 用法・用量について」に関する検討を踏まえ、申請のとおり、本剤の基本用法・用量は 1 回 25 mg/m² 1 日 2 回空腹時経口投与とし、有害事象発現時等には患者の状態に応じて減量するよう設定すること、また、添付文書において、臨床試験での規定に準じて減量の判断基準及び減量後の用法・用量を注意喚起することが適切と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員に支持された。

1.5 妊婦及び肝機能障害患者への投与について

機構は、審査報告(1)の「5.R.3 胚・胎児及び出生時への影響について」における検討を踏まえ、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本剤の投与は禁忌と設定することが適切と判断した。また、審査報告(1)の「6.R.5.1 肝機能障害患者への投与について」における検討を踏まえ、重度の肝機能障害を有する患者に対する本剤の投与は禁忌と設定した上で、中等度の肝機能障害を有する患者では以下の理由から、本剤の開始用量を 20 mg/m² 1 日 2 回投与に減量して開始することが適切と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員に支持された。

1.6 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 55 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 56 に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 55 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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
<ul style="list-style-type: none"> 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 	<ul style="list-style-type: none"> 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		

表 56 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 特定使用成績調査（全例調査） 製造販売後臨床試験^{a)} 	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供 患者向け資材の作成及び提供

a) 本剤の承認取得後に、実施中の国内 13 試験を製造販売後臨床試験に読み替えて実施。

以上を踏まえ、機構は、上記の事項を検討するための製造販売後調査を実施するよう申請者に求めた。

申請者は、PN を有する NF1 患者を対象として、表 57 に示す特定使用成績調査を実施することを説明した。

表 57 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	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の確認
調査方法	全例調査
対象患者	本剤が投与されたすべての患者
観察期間	3 年間
予定症例数	300 例（安全性解析対象として）
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> 患者背景（年齢、体重、PN の大きさ、治療対象となる PN の部位、罹病期間、既往歴・合併症、PN に対する前治療歴等） 本剤の投与状況 併用薬剤/併用療法 臨床検査 有害事象 有効性（PN に対する全般的評価等）

機構は、以上について了承し、本調査により得られた結果については、速やかに医療現場に情報提供する必要があると考える。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は希少疾病用医薬品であることから再審査期間は 10 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

神経線維腫症 1 型における叢状神経線維腫

[用法・用量]

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

[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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
A/G 比	—	アルブミン/グロブリン比
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	Alanin 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
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BMI	Body mass index	体格指数
<i>BRAF</i>	V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1	V-raf マウス肉腫ウイルスの発癌遺伝子ホモログ B1
BUN	Blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CC3	Cleaved caspase-3	—
CK	Creatine kinase	クレアチンキナーゼ
CL	Clearance	クリアランス
CL/F	Oral clearance	経口クリアランス
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CR	Complete response	完全奏効
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
DLT	Dose limiting toxicity	用量制限毒性
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay	酵素結合免疫吸着測定法
ERK	Extracellular signal-regulated kinase	細胞外シグナル調節キナーゼ
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
HDPE	High density polyethylene	高密度ポリエチレン
HEK	Human Embyonic Kidney	ヒト胎児由来腎臓
hERG	human <i>ether-a-go-go</i> related gene	ヒト <i>ether-a-go-go</i> 関連遺伝子
HLT	High level term	高位用語
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC ₅₀	Concentration which results in 50% inhibition	50%阻害濃度
ICH M7 ガイドライン	—	「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性（変異原性）不純物の評価及び管理ガイドラインについて」（平成 27 年 11 月 10 日付け薬生審査発 1110 第 3 号）
ICH S10 ガイドライン	—	「医薬品の光安全性評価ガイドラインについて」（平成 26 年 5 月 21 日付け薬食審査発 0521 第 1 号）
ICR	Independent central review	独立中央判定
IHC	Immunohistochemistry	免疫組織化学染色
IR	Infrared spectroscopy	赤外吸収スペクトル

KRAS	v-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog	カーステンラット肉腫ウイルスの発癌遺伝子ホモログ
LC-MS/MS	Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry	液体クロマトグラフ/タンデム型質量分析計法
LVEF	Left ventricular ejection fraction	左室駆出率
MAPK	Mitogen-activated protein kinase	分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ
MATE	Multidrug and toxin extrusion	多剤排出輸送体
MDCK	Madin-darby Canine Kidney	—
MEK	Mitogen-activated protein kinase kinase	分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼキナーゼ
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MMT	Manual muscle test	—
MPNST	Malignant peripheral nerve sheath tumours	悪性末梢神経鞘腫瘍
MRI	Magnetic Resonance Imaging	磁気共鳴画像
mRNA	Messenger Ribonucleic Acid	メッセンジャーRNA
MS	Mass spectrometry	質量分析
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
NF1 診療ガイドライン	—	神経線維腫症 1 型診療ガイドライン 2018 日本皮膚科学会神経線維腫症 1 型診療ガイドライン改定委員会 編
NMR	Nuclear magnetic resonance	核磁気共鳴
NRS-11	Numerical rating scale-11	—
OAT	Organic Anion Transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic Anion Transporting Polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic Cation Transporter	有機カチオントランスポーター
P450	Cytochrome P450	シトクロム P450
PBPK	Physiologically based pharmacokinetic	生理学的薬物速度論
PD	Progressive disease	病勢進行
PedsqL	Pediatric Quality of Life Inventory	—
PET	Positron emission tomography	陽電子放出断層撮影
PFS	Progression-free survival	無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PII	Pain Interference Index	—
PN	Plexiform neurofibroma	叢状神経線維腫
POB	Pediatric Oncology Branch	小児腫瘍学部門
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	Partial response	部分奏効
PRKG1	protein kinase cGMP-dependent 1	—
QOL	Quality of Life	生活の質
QTc	Corrected QT	補正 QT
QTcF	QT interval corrected using Fredericia formula	Fridericia 法による補正 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	グアノシン 5'-トリホスファターゼ活性化タンパク質

REiNS	Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis	—
RVO	Retinal vein occlusion	網膜静脈閉塞
SBECD	sulfobutylether-beta-cyclodextrin sodium	スルホブチルエーテルβ-シクロデキストリンナトリウム
SD	Stable disease	安定
SMQ	Standardized MedDRA query	MedDRA 標準検索式
SpO ₂	Oxygen saturation	酸素飽和度
t _{1/2}	Half life	半減期
t _{max}	Time to reach maximum concentration	最高血漿中濃度到達時間
TPA	12-O-tetradecanoyl-phorbol-13-acetate	ホルボールエステル
UGT	Uridine glucuronosyl transferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
ULN	Upper limit of normal	基準値上限
V _{ss} /F	Apparent volume of distribution at steady state after oral administration	定常状態におけるみかけの分布容積
V _z /F	Apparent volume of distribution at steady state after oral administration based upon terminal elimination phase	みかけの終末相分布容積
XRPD	X-Ray powder diffraction	粉末 X 線回折
13 試験	—	D1346C00013 試験 (CTD 5.3.5.2.1)
57 試験	—	D1532C00057 試験 (CTD 5.3.5.2.3 及び参考 CTD 5.3.5.2.2)
トラメチニブ	—	トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
本剤	—	コセルゴカプセル 10 mg、同カプセル 25 mg
本薬	—	セルメチニブ硫酸塩