

コセルゴカプセル 10 mg、同カプセル 25 mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアレクシオンファーマ合同会社に
帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

アレクシオンファーマ合同会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
一般名：セルメチニブ硫酸塩

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：セルメチニブ硫酸塩

版番号：■

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 セルメチニブ硫酸塩

本資料に記載された情報に係る権利はアレクシオンファーマ合同会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次

標題ページ.....	1
目次.....	2
1.5.1 開発に至った経緯.....	3
1.5.2 開発の経緯.....	3
1.5.2.1 品質に関する試験の概略.....	3
1.5.2.2 非臨床試験の概略.....	3
1.5.2.3 臨床試験の概略.....	3
1.5.3 申請効能以外の開発状況.....	3

図目次

図 1 「神経線維腫症 1 型における叢状神経線維腫」を予定効能・効果とする本品 目の開発経緯図.....	4
--	---

1.5.1 開発に至った経緯

当該内容については、臨床に関する概括評価 2.5.1 項に示した。

1.5.2 開発の経緯

「神経線維腫症 1 型における叢状神経線維腫」を予定効能・効果とする本申請にかかる開発の経緯図は図 1 に示した。

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

1.5.2.1 品質に関する試験の概略

本剤の原薬に関する規格及び試験方法の設定については、2.3.S.4 項に示した。また原薬の安定性試験成績については、2.3.S.7 項に示した。

本剤の製剤に関する規格及び試験方法の設定については、2.3.P.5 項に示した。また製剤の安定性試験成績については、2.3.P.8 項に示した。

1.5.2.2 非臨床試験の概略

当該内容については、非臨床試験の概括評価 2.4.1 項に示した。

1.5.2.3 臨床試験の概略

当該内容については、臨床に関する概括評価 2.5.1.4 項に示した。

1.5.3 申請効能以外の開発状況

本剤の開発プログラムにおいて、下記の [REDACTED] の他に、 [REDACTED] での開発が予定されている。

- [REDACTED] 試験： [REDACTED] を対象として [REDACTED] を検討する [REDACTED]、 [REDACTED]、 [REDACTED]、 [REDACTED]、 [REDACTED] 試験
- [REDACTED] 試験： [REDACTED] における [REDACTED] を評価する [REDACTED] 試験

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

一般名：セルメチニブ硫酸塩

図 1 「神経線維腫症 1 型における叢状神経線維腫」を予定効能・効果とする本品目の開発経緯図

	CTD 項番号	試験項目	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
原 薬	3.2.S.7	安定性																			
製 剤	3.2.P.8	安定性																			
薬 理	4.2.1.1	効力を裏付ける試験																			
	4.2.1.2	副次的薬理試験																			
	4.2.1.3	安全性薬理試験																			
	4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験																			
薬 物 動 態	4.2.2.1	分析法及びバリデーション報告書																			
	4.2.2.2	吸収																			
	4.2.2.3	分布																			
	4.2.2.4	代謝																			
	4.2.2.5	排泄																			
	4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用(非臨床)																			
	4.2.2.7	その他の薬物動態試験																			
	4.2.3.1	急性毒性試験																			

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

一般名：セルメチニブ硫酸塩

	CTD 項番号	試験項目	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
毒性	4.2.3.2	反復投与毒性試験																			
	4.2.3.3	遺伝毒性試験																			
	4.2.3.4	がん原性試験																			
	4.2.3.5	生殖発生毒性試験																			
	4.2.3.6	局所刺激性試験																			
	4.2.3.7	その他の試験																			
臨床	5.3.1.2	比較 BA 試験及び生物学的同等性 (BE) 試験																			
	5.3.1.4	生物学的及び理化学的分析法検討																			
	5.3.2.1	血漿蛋白結合試験																			
	5.3.2.2	肝代謝及び薬物相互作用試験																			
	5.3.3.3	内因性要因を検討した PK 試験																			
	5.3.3.4	外因性要因を検討した PK 試験																			
	5.3.4.1	健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験																			

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

一般名：セルメチニブ硫酸塩

	CTD 項番号	試験項目	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
	5.3.5.2	非対照試験																			

1.6 外国における使用状況等に関する資料
一般名：セルメチニブ硫酸塩

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：セルメチニブ硫酸塩

版番号：■

1.6 外国における使用状況等に関する資料 セルメチニブ硫酸塩

本資料に記載された情報に係る権利はアレクシオンファーマ合同会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次

標題ページ.....	1
目次.....	2
1.6.1 外国における使用状況.....	3

表目次

表 1 米国の添付文書の概要	3
表 2 欧州の添付文書の概要	14

1.6.1 外国における使用状況

2022年5月現在、本剤は米国及び欧州連合を含む10カ国以上で承認されている。米国では、2020年4月10日、欧州では2021年6月17日に承認された。米国及び欧州における添付文書の概要を表1及び表2に示す。なお、原文は企業中核データシート（CDS）とともに添付資料とした。

表1 米国の添付文書の概要

米国の添付文書	
販売名：KOSELUGO (selumetinib) capsules, for oral use	
1 効能又は効果	
コセルゴ（以下、本剤）は、手術不能かつ症候性の叢状神経線維腫（plexiform neurofibromas：PN）を伴う神経線維腫症1型の小児患者（2歳以上）の治療を効能・効果とする。	
2 用法及び用量	
2.1 推奨される用法及び用量	
推奨される用法及び用量として、本剤25 mg/m ² を1日2回、約12時間毎に経口投与し、この投与を病勢進行又は忍容できない毒性の発現が認められるまで継続する。 本剤は空腹時に服用すること。本剤の服用前2時間以内又は服用後1時間以内に食事をしないこと（「臨床薬理」 [12.3 項] 参照）。体表面積（BSA）から換算した本剤の推奨用量を表1に示す。	
表1 体表面積から換算した本剤の推奨用量	
体表面積*	推奨用量
0.55 – 0.69 m ²	朝 20 mg/夜 10 mg
0.70 – 0.89 m ²	1回 20 mg 1日 2回
0.90 – 1.09 m ²	1回 25 mg 1日 2回
1.10 – 1.29 m ²	1回 30 mg 1日 2回
1.30 – 1.49 m ²	1回 35 mg 1日 2回
1.50 – 1.69 m ²	1回 40 mg 1日 2回
1.70 – 1.89 m ²	1回 45 mg 1日 2回
≥ 1.90 m ²	1回 50 mg 1日 2回
* 体表面積0.55 m ² 未満の患者に対する推奨用量は確立されていない。	
本剤（カプセル剤）をそのまま水とともに服用する。カプセル剤を噛んだり、溶かしたり、開けたりしてはならない。 カプセル剤をそのまま嚥下できない患者には本剤を投与してはならない。 本剤を服用し忘れた場合は、次の服用予定時刻まで6時間を超える時間がある場合に限り、服用すること。 本剤服用後に嘔吐した場合、追加投与は行わずに、引き続き次の服用予定時刻に服用する。	
2.2 副作用発現時の用量調節基準	
副作用の発現により減量する場合の推奨投与量を表2に示す。	
表2 副作用発現時の推奨投与用量	

表 1 米国の添付文書の概要

米国の添付文書				
体表面積	1 段階減量 (mg/回)		2 段階減量* (mg/回)	
	朝	夕	朝	夕
0.55 – 0.69 m ²	10	10	10 (1 日 1 回)	
0.70 – 0.89 m ²	20	10	10	10
0.90 – 1.09 m ²	25	10	10	10
1.10 – 1.29 m ²	25	20	20	10
1.30 – 1.49 m ²	25	25	25	10
1.50 – 1.69 m ²	30	30	25	20
1.70 – 1.89 m ²	35	30	25	20
≥ 1.90 m ²	35	35	25	25

* 2 段階減量を行っても本剤の忍容性が認められない場合は、投与を中止すること。

副作用発現時の用量調節基準を表 3 に示す。

表 3 副作用発現時の用量調節基準

副作用の程度	本剤の用量調節基準
心筋症 (「警告及び使用上の注意」 [5.1 項] 参照)	
<ul style="list-style-type: none"> 投与前から 10%以上かつ正常値下限を下回る無症候性の左室駆出率 (LVEF) 低下 	回復するまで休薬し、回復後、用量を減量して投与を再開する。
<ul style="list-style-type: none"> 症候性の LVEF 低下 グレード 3 又は 4 の LVEF 低下 	投与を中止する。
眼毒性 (「警告及び使用上の注意」 [5.2 項] 参照)	
<ul style="list-style-type: none"> 網膜色素上皮剥離 (RPED) 	回復するまで休薬し、回復後、用量を減量して投与を再開する。
<ul style="list-style-type: none"> 網膜静脈閉塞 (RVO) 	投与を中止する。
消化管毒性 (「警告及び使用上の注意」 [5.3 項] 参照)	
<ul style="list-style-type: none"> Grade 3 の下痢 	Grade 0 又は 1 に回復するまで休薬し、回復後、同一用量で投与を再開する。 休薬後 3 日以内に回復しない場合は、投与を中止する。
<ul style="list-style-type: none"> Grade 4 の下痢 	投与を中止する。
<ul style="list-style-type: none"> Grade 3 又は 4 の大腸炎 	投与を中止する。
皮膚毒性 (「警告及び使用上の注意」 [5.4 項] 参照)	
<ul style="list-style-type: none"> Grade 3 又は 4 	回復するまで休薬し、回復後、用量を減量して投与を再開する。
クレアチンホスホキナーゼ (CPK) 増加 (「警告及び使用上の注意」 [5.5 項] 参照)	

表 1 米国の添付文書の概要

米国の添付文書	
<ul style="list-style-type: none"> Grade 4 の CPK 増加 CPK 増加 (Grade を問わず) と筋肉痛の併発 横紋筋融解症 	Grade 0 又は 1 に回復するまで休薬し、回復後、用量を減量して投与を再開する。 休薬後 3 週間以内に回復しない場合は、投与を中止する。
上記以外の副作用 (「副作用」 [6.1 項] 参照)	
<ul style="list-style-type: none"> 忍容不能な Grade 2 Grade 3 	Grade 0 又は 1 に回復するまで休薬し、回復後、用量を減量して投与を再開する。
<ul style="list-style-type: none"> Grade 4 	Grade 0 又は 1 に回復するまで休薬し、回復後、用量を減量して投与を再開する。また、投与中止を検討する。

* 米国国立がん研究所による有害事象共通用語規準 version 4.03 に基づく

2.3 肝機能障害による用量調節基準

中等度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類クラス B) を有する患者では、本剤の用量を 20 mg/m² に減量して 1 日 2 回経口投与する。重度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類クラス C) を有する患者に投与する場合の推奨用量は確立されていない (「特別な集団」 [8.7 項] 参照)。

表 4 中等度の肝機能障害を有する患者に対する推奨用量

体表面積	中等度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類クラス B) (mg/回)	
	朝	夕
0.55 – 0.69 m ²	10	10
0.70 – 0.89 m ²	20	10
0.90 – 1.09 m ²	20	20
1.10 – 1.29 m ²	25	25
1.30 – 1.49 m ²	30	25
1.50 – 1.69 m ²	35	30
1.70 – 1.89 m ²	35	35
≥ 1.90 m ²	40	40

2.4 薬物相互作用による用量調節基準

強い若しくは中等度の CYP3A4 阻害剤又はフルコナゾール

強い若しくは中等度の CYP3A4 阻害剤又はフルコナゾールと本剤の併用投与は避けること。やむを得ず併用する場合には、表 5 に従い、本剤の用量を減量すること。強い若しくは中等度の CYP3A4 阻害剤又はフルコナゾール中止後、各消失半減期の 3 倍の期間が経過すれば、本剤の投与を同 CYP3A4 阻害剤又はフルコナゾール開始前の用量で再開する (「薬物相互作用」 [7.1 項] 参照)。

表 5 強い若しくは中等度の CYP3A4 阻害剤又はフルコナゾールと併用投与する場合の本剤の推奨用量

表 1 米国の添付文書の概要

米国の添付文書				
体表面積	併用前の用量が 25 mg/m ² 1 日 2 回の場合は、20 mg/m ² 1 日 2 回に減量する (mg/回)		併用前の用量が 20 mg/m ² 1 日 2 回の場合は、15 mg/m ² 1 日 2 回に減量する (mg/回)	
	朝	夕	朝	夕
0.55 – 0.69 m ²	10	10	10 (1 日 1 回)	
0.70 – 0.89 m ²	20	10	10	10
0.90 – 1.09 m ²	20	20	20	10
1.10 – 1.29 m ²	25	25	25	10
1.30 – 1.49 m ²	30	25	25	20
1.50 – 1.69 m ²	35	30	25	25
1.70 – 1.89 m ²	35	35	30	25
≥ 1.90 m ²	40	40	30	30

5 警告及び使用上の注意

5.1 心筋症

心筋症は、ベースライン（投与前）から 10%以上の左室駆出率（LVEF）低下と定義され、SPRINT 試験において本剤の投与を受けた小児患者（74 例）の 23%で発現がみられた（「副作用」 [6.1 項] 参照）。患者の 4%で、施設基準値下限（LLN）を下回る LVEF 低下が発現した。また、Grade 3 の LVEF 低下が 1 例のみでみられ、減量に至った。LVEF 低下が発現した患者はいずれも症状はなく、定期的な心エコー図検査で確認された症例であった。LVEF 低下はこれらの患者の 71%で回復した。

適用対象として未承認の集団である様々な種類の腫瘍を有する成人患者に本剤を投与したところ、左室機能不全又は LVEF 低下が発現し、本剤の投与を中止した。また、拡大アクセスプログラムの対象となった NF1 の小児患者集団においても、LVEF 低下により、本剤の投与を中止するに至った。

LVEF 障害の既往歴を有する患者又はベースライン（投与前）の駆出率が施設基準値下限（LLN）を下回っている患者における本剤の安全性は確立されていない。

心エコー法による駆出率の検査を本剤の投与開始前と、投与開始 1 年目は 3 カ月毎、その後は 6 カ月毎、及び臨床的に必要な場合に実施すること。副作用の重症度に応じて、本剤を休薬、減量、又は投与中止すること（「用法及び用量」 [2.2 項] 参照）。LVEF 低下により本剤を休薬する患者については、心エコー又は心臓 MRI 検査を 3～6 週間毎に実施する。LVEF 低下が施設基準値下限以上の値に回復した場合は、心エコー又は心臓 MRI 検査を 2～3 カ月毎又は循環器専門医の指示に従って実施する。

5.2 眼障害

SPRINT 試験において本剤の投与を受けた小児患者（74 例）の 15%で、霧視、羞明、白内障、及び高眼圧症が認められた。患者の 2.7%では、霧視により投与中断に至った。眼障害は発現例 11 例のうち、82%で回復した。

表 1 米国の添付文書の概要

米国の添付文書
<p>適用対象として未承認の集団である様々な種類の腫瘍を有する成人患者に本剤を単剤又は他の抗癌剤と併用で投与したところ、網膜静脈閉塞（RVO）や網膜色素上皮剥離（RPED）などの重篤な眼障害が発現した。RPEDは本剤の単剤投与期間中に小児患者集団でも発現し、投与中止に至った。総合的な眼科検査を本剤投与前と、投与期間中は一定の間隔で実施し、視力変化の発現又は悪化がみられた場合にも実施する。RVOが発現した患者では、本剤の投与を中止する。また、RPEDが発現した患者では、本剤の投与を中断し、光干渉断層撮影法による検査を回復するまで3週間毎に実施して追跡し、回復後、用量を減量して本剤の投与を再開する。その他の眼障害については、当該副作用の重症度に応じて、本剤を休薬、減量、又は投与中止する（「用法及び用量」 [2.2 項] 参照）。</p>
<p>5.3 消化管毒性</p> <p>SPRINT 試験において本剤の投与を受けた小児患者（74 例）の 77%で下痢が発現し、患者の 15%では Grade 3 の下痢もみられた。患者の 1.4%では、下痢により投与中止に至った。患者のそれぞれ 15%及び 1.4%では下痢により投与中断又は減量に至った。下痢の初発までの期間の中央値は 17 日で、持続期間中央値は 2 日であった。</p> <p>適用対象として未承認の集団である様々な種類の腫瘍を有する成人患者に本剤を単剤又は他の抗癌剤と併用で投与したところ、穿孔、大腸炎、イレウス、腸閉塞などの重篤な消化管毒性が認められた。また、同じく未承認の集団である様々な種類の腫瘍を有する小児患者に本剤を単剤投与した場合には、大腸炎が認められた。</p> <p>形を成さない軟便が出だしたら直ちに止瀉薬（例：ロペラミドなど）の服用を開始し、下痢の間は水分摂取量を増やすように患者を指導すること。副作用の重症度に応じて、本剤を休薬、減量、又は投与中止する（「用法及び用量」 [2.2 項] 参照）。</p>
<p>5.4 皮膚毒性</p> <p>SPRINT 試験において本剤の投与を受けた小児患者（74 例）の 91%で発疹が発現した。高頻度が発現した発疹は、ざ瘡様皮膚炎（54%）、斑状丘疹状皮疹（39%）、湿疹（28%）などであった。Grade 3 の発疹が 8%の患者で発現した。投与中断又は減量に至った発疹の発現率はそれぞれ 11%及び 4%であった。</p> <p>適用対象として未承認の集団である様々な種類の腫瘍を有する成人患者に本剤を単剤又は他の抗癌剤と併用で投与したところ、その他の皮膚毒性として、重度の手掌・足底発赤知覚不全症候群の発現もみられた。</p> <p>重度の皮疹が発現していないか、患者を十分に観察すること。副作用の重症度に応じて、本剤を休薬、減量、又は投与中止する（「用法及び用量」 [2.3 項] 参照）。</p>
<p>5.5 クレアチンホスホキナーゼ増加</p> <p>SPRINT 試験において本剤の投与を受けた小児患者（74 例）の 76%でクレアチンホスホキナーゼ（CPK）増加がみられ、Grade 3 又は 4 の CPK 増加も患者の 9%で認められた。患者の 7%では、CPK 増加により減量に至った。また、CPK 増加と筋肉痛の併発も患者の 8%で認められ、このうち、1 例は筋肉痛により本剤の投与を中止した。</p> <p>本剤の単剤投与を受けた未承認の成人患者集団において横紋筋融解症が発現した。</p> <p>血清クレアチンホスホキナーゼを本剤の投与開始前と、投与期間中は定期的に測定し、臨床的に必要な場合にも測定すること。CPK 増加が認められた場合には、横紋筋融解症又はその他の原因について当該患者を評価すること。副作用の重症度に応じて、本剤を休薬、減量、又は投与中止する（「用法及び用量」 [2.3 項] 参照）。</p>
<p>5.6 ビタミン E 濃度の上昇及び出血リスク</p>

表 1 米国の添付文書の概要

米国の添付文書
<p>コセルゴカプセルにはビタミンEが含まれている（コセルゴカプセル 10 mg は添加剤のコハク酸 D-α-トコフェロールポリエチレングリコール 1000 [TPGS] としてビタミンE 32 mg を含有し、コセルゴカプセル 25 mg は TPGS としてビタミンE 36 mg を含有する）。ビタミンE は血小板凝集を阻害し、ビタミンK 依存性凝固因子に拮抗する可能性がある。また、推奨量又は安全性の限界値を超えるビタミンE の毎日の摂取は出血リスクを高める可能性がある。ビタミンE の1日摂取量（コセルゴカプセル及びサプリメントに含まれるビタミンE の量）が推奨量又は安全性の限界値を超える場合、ビタミンE のサプリメント服用は望ましくない。</p> <p>ビタミンK 拮抗薬又は抗血小板薬と本剤を併用している患者では、患者の出血リスクを高める可能性がある。このような患者では、出血の有無について十分に観察すること。また、ビタミンK 拮抗薬を服用している患者では、国際標準比（INR）増加についても適宜、モニタリングすること。INR 及びプロトロンビン時間等、抗凝固薬の作用に関する検査を頻回実施し、ビタミンK 拮抗薬又は抗血小板薬の用量を適宜、調節すること（「薬物相互作用」 [7.1 項] 参照）。</p> <p>5.7 胚・胎児毒性</p> <p>動物試験での所見及び本剤の作用機序に基づく、本剤を妊婦に投与した際に胎児に有害な影響が生じる可能性がある。動物を用いた生殖発生毒性試験で、器官形成期に本剤をマウスに投与したところ、臨床用量である 25 mg/m² 1日2回投与時のヒトでの曝露量の5倍を超える概算の曝露量で、胎児体重の減少、催奇形性、及び胚・胎児生存率への影響が認められた。妊婦には、胎児への潜在的リスクについて説明すること。また、妊娠の可能性がある女性には、本剤の投与期間中及び最終投与後1週間は有効な避妊法を使用するよう指導すること。また、女性パートナーが妊娠する可能性がある男性患者にも、本剤の投与期間中及び最終投与後1週間は有効な避妊法を使用するよう指導すること（「特別な集団への投与」 [8.1 項、8.3 項] 参照）。</p> <p>6 副作用</p> <p>下記の臨床的に重要な副作用については、本添付文書の他の項に記載している。</p> <ul style="list-style-type: none">• 心筋症（「警告及び使用上の注意」 [5.1 項] 参照）• 眼障害（「警告及び使用上の注意」 [5.2 項] 参照）• 消化管毒性（「警告及び使用上の注意」 [5.3 項] 参照）• 皮膚毒性（「警告及び使用上の注意」 [5.4 項] 参照）• クレアチンホスホキナーゼ増加（「警告及び使用上の注意」 [5.5 項] 参照） <p>6.1 臨床試験での使用経験</p> <p>臨床試験は様々な条件下で実施されるため、ある薬剤に関する臨床試験で認められた副作用の発現率は、別の薬剤に関する臨床試験での発現率と直接比較することはできず、実臨床で認められる発現率を反映していない可能性がある。</p> <p>「警告及び使用上の注意」に記載している成績は、SPRINT 試験において 20 mg/m²~30 mg/m² の用量範囲で1日2回の経口投与を受けた小児患者 74 例における本剤の投与データを示したものである。これらの患者における本剤の投与期間（投与中断期間を含む）は12カ月以上（91%）、2年超（74%）、又は4年超（23%）に及んだ。また、「警告及び使用上の注意」には、他の臨床試験で広範囲の腫瘍を有し、様々な用量で本剤の投与を受けた成人及び小児患者から得られた追加データも示している。</p> <p>手術不能な叢状神経線維腫（PN）を伴う神経線維腫症1型（NF1）</p> <p>SPRINT 試験第II相パート層1において本剤の安全性を評価した（「臨床試験成績」 [14 項] 参照）。重大な病的状態を引き起こしている手術不能なPNを有する年齢2~18歳のNF1患者を組入れ対象として適格とした。LVEFが異常値を示している患者、コントロール不良の高血圧（血圧：</p>

表 1 米国の添付文書の概要

米国の添付文書		
<p>年齢別、身長別及び性別 95 パーセントイル値以上) を有する患者、RVO 又は RPED の現病歴又は既往歴を有する患者、眼圧が 21 mmHg (又は年齢で調整した正常値上限) を超えている患者、コントロール不良の緑内障を有する患者、及びカプセルをそのまま飲み込めない患者は組入れ対象から除外した。対象患者には本剤 25 mg/m² を 1 日 2 回経口投与した (n=50) 。これらの患者のうち、88%は投与期間が 12 カ月以上に及び、66%は 2 年を超えていた。</p> <p>本剤の投与を受けた患者の 24%において重篤な副作用が認められた。2 例以上で発現した重篤な副作用は貧血、低酸素症、及び下痢であった。</p> <p>本剤の投与を受けた患者の 12%は副作用により本剤の投与を中止した。本剤の投与中止に至った副作用は、クレアチン増加、体重増加、下痢、爪囲炎、悪性末梢神経鞘腫、急性腎障害、及び皮膚潰瘍などであった。</p> <p>本剤の投与を受けた患者のうち、副作用により投与中断及び減量に至った割合はそれぞれ 80%及び 24%であった。5%以上の患者において投与中断又は減量を余儀なくされた副作用は嘔吐、爪囲炎、下痢、悪心、腹痛、発疹、皮膚感染、インフルエンザ様疾患、発熱及び体重増加であった。</p> <p>高頻度に認められた副作用 (発現率 40%以上) は嘔吐、発疹 (すべての発疹) 、腹痛、下痢、悪心、皮膚乾燥、疲労、筋骨格痛、発熱、ざ瘡様皮疹、口内炎、頭痛、爪囲炎及びそう痒症であった。</p> <p>SPRINT 試験第 II 相パート層 1 で認められた副作用を表 6 に示す。</p> <p>表 6 SPRINT 試験第 II 相パート層 1 において本剤の投与を受けた患者に認められた副作用 (発現率 20%以上)</p>		
副作用	コセルゴ N=50	
	全 Grade (%)	Grade 3 以上 (%)*
胃腸障害		
嘔吐	82	6
腹痛 ¹	76	0
下痢	70	16
悪心	66	2
口内炎 ²	50	0
便秘	34	0
皮膚および皮下組織障害		
発疹 (すべて) ³	80	6
皮膚乾燥	60	0
ざ瘡様皮疹 ⁴	50	4
爪囲炎 ⁵	48	6
そう痒症	46	0
皮膚炎 ⁶	36	4
毛髪変化 ⁷	32	0
筋骨格系および結合組織障害		
筋骨格痛 ⁸	58	0
一般・全身障害		
疲労 ⁹	56	0
発熱	56	8
浮腫 ¹⁰	20	0

表 1 米国の添付文書の概要

米国の添付文書		
神経系障害		
頭痛	48	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
鼻出血	28	0
腎および尿路障害		
血尿	22	2
蛋白尿	22	0
代謝および栄養障害		
食欲減退	22	0
心臓障害		
駆出率減少	22	0
洞性頻脈	20	0
感染症		
皮膚感染 ¹¹	20	2
<p>* いずれの事象も Grade 3 であった。</p> <p>1 腹痛には、腹痛、上腹部痛が含まれる。</p> <p>2 口内炎には、口内炎、口腔内潰瘍が含まれる。</p> <p>3 発疹（すべて）には、ざ瘡様皮膚炎、斑状丘疹状皮疹、湿疹、膿胞性皮膚炎、発疹、蕁麻疹、剥脱性発疹、そう痒性皮膚炎、紅斑性皮膚炎が含まれる。</p> <p>4 ざ瘡様皮膚炎には、ざ瘡様皮膚炎が含まれる。</p> <p>5 爪囲炎には、爪囲炎、爪感染が含まれる。</p> <p>6 皮膚炎には、皮膚炎、アトピー性皮膚炎、おむつ皮膚炎、湿疹、脂漏性皮膚炎、皮膚刺激が含まれる。</p> <p>7 毛髪変化には、脱毛症、毛髪変色が含まれる。</p> <p>8 筋骨格痛には、四肢痛、背部痛、頸部痛、筋骨格痛が含まれる。</p> <p>9 疲労には、疲労、倦怠感が含まれる。</p> <p>10 浮腫には、末梢腫脹、浮腫、限局性浮腫が含まれる。</p> <p>11 皮膚感染には、皮膚感染、膿瘍、蜂巣炎、膿痂疹、黄色ブドウ球菌皮膚感染が含まれる。</p> <p>発現率が 20%未満であった臨床的に重要な副作用を以下に示す。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 眼障害：視力障害 • 胃腸障害：口内乾燥 • 一般・全身障害：顔面浮腫（末梢性浮腫、顔面浮腫を含む） • 代謝および栄養障害：体重増加 • 腎及び尿路障害：急性腎障害 • 呼吸器、胸郭および縦隔障害：呼吸困難（労作性呼吸困難、安静時呼吸困難を含む） • 血管障害：高血圧 <p>SPRINT 試験第 II 相パート層 1 で認められた臨床検査異常を表 7 に示す。</p> <p>表 7 SPRINT 試験第 II 相パート層 1 において本剤の投与を受けた患者に認められた、ベースライン（投与前値）から悪化した主な臨床検査異常（発現率 15%以上）</p>		

表 1 米国の添付文書の概要

米国の添付文書		
臨床検査異常	コセルゴ	
	全 Grade (%) [*]	Grade 3 以上 (%)
血液生化学的検査		
クレアチンホスホキナーゼ増加	79	7 [§]
アルブミン減少	51	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	41	2
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	35	4
リパーゼ増加	32	5
カリウム増加	27	4
カリウム減少	18	2 [§]
アルカリホスファターゼ増加	18	0
アミラーゼ増加	18	0
ナトリウム増加	18	0
ナトリウム減少	16	0
血液学的検査		
ヘモグロビン減少	41	4
好中球数減少	33	4
リンパ球減少	20	2

* 発現率の算定に用いた分母は、各検査項目の投与前値及び1つ以上の投与後の値が得られた患者数により 39 例から 49 例と様々であった。

§ Grade 4 のクレアチンホスホキナーゼ増加及び Grade 4 のカリウム増加（各 1 件）を含む。

7 薬物相互作用

7.1 コセルゴに及ぼす他剤の影響

強い若しくは中等度の CYP3A4 阻害剤又はフルコナゾール	
臨床上的の影響	<ul style="list-style-type: none"> 強い又は中等度の CYP3A4 阻害剤又はフルコナゾールと本剤を併用したところ、セルメチニブの血漿中濃度が上昇した（「臨床薬理」 [12.3 項] 参照）。このことは、本剤の副作用リスクを増強させる可能性がある。
管理法	<ul style="list-style-type: none"> 強い若しくは中等度の CYP3A4 阻害剤又はフルコナゾールと本剤の併用投与は避けること。やむを得ず併用する場合には、本剤の用量を減量すること（「用法及び用量」 [2.4 項] 参照）。
強い又は中等度の CYP3A4 誘導剤	
臨床上的の影響	<ul style="list-style-type: none"> 強い又は中等度の CYP3A4 誘導剤と本剤を併用したところ、selumetinib の血漿中濃度が低下した（「臨床薬理」 [12.3 項] 参照）。このことは、本剤の有効性を低下させる可能性がある。
管理法	<ul style="list-style-type: none"> 強力な又は中等度の CYP3A4 誘導剤と本剤の併用投与は避けること。
ビタミン E	

表 1 米国の添付文書の概要

米国の添付文書	
臨床上的影響	<ul style="list-style-type: none"> 本剤にはビタミンEが含まれており、推奨量又は安全性の限界値を超えるビタミンEの毎日の摂取は出血リスクを高める可能性がある。また、ビタミンK拮抗薬又は抗血小板薬と本剤を併用している患者では、出血リスクが高まる可能性がある。
管理法	<ul style="list-style-type: none"> ビタミンEの1日摂取量（コセルゴカプセル及びサプリメントに含まれるビタミンEの量）が推奨量又は安全性の限界値を超える場合、ビタミンEのサプリメント服用は望ましくない。 ビタミンK拮抗薬又は抗血小板薬と本剤を併用している患者では、出血の有無について十分に観察すること。また、ビタミンK拮抗薬を服用している患者では、国際標準比（INR）増加についても適宜、モニタリングすること（「警告及び使用上の注意」 [5.3 項] 参照）。
<p>8 特別な集団への投与</p> <p>8.1 妊娠</p> <p>リスクの要約</p> <p>動物試験での所見及び本剤の作用機序（「臨床薬理」 [12.1 項] 参照）に基づくと、本剤を妊婦に投与した際に胎児に有害な影響が生じる可能性がある。本剤を妊婦に投与して薬物関連リスクを評価したデータは得られていない。動物を用いた生殖発生毒性試験で、器官形成期に本剤をマウスに投与したところ、臨床用量である 25 mg/m² 1日2回投与時のヒトでの曝露量の約5倍を超える曝露量で、胎児体重の減少、催奇形性（structural defects）、及び胚・胎児生存率への影響が認められた（下記のデータ参照）。妊婦には、胎児への潜在的リスクについて説明すること。</p> <p>米国の一般集団についてみると、臨床的に認められた妊娠（臨床妊娠）において重大な先天異常・先天性欠損及び流産が発生する推定背景リスクはそれぞれ2%~4%及び15%~20%である。</p> <p>データ</p> <p>動物データ</p> <p>マウスを用いた胚・胎児発生に関する試験で、2.5 mg/kg を超える投与量（臨床用量の 25 mg/m² 1日2回投与時の血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）に基づくヒトでの曝露量の約5倍）でセルメチニブを1日2回投与したところ、着床後胚損失率の増加、平均胎児体重及び同腹仔体重の減少、並びに眼瞼開裂及び口蓋裂の発生率増加が認められたが、重大な母動物への毒性は誘発されなかった。</p> <p>妊娠マウスにセルメチニブを妊娠6日目から授乳20日目まで投与した場合には、出生児体重の減少がみられ、出生後21日目において少数の出生児が瞳孔収縮の判定規準に合致した。奇形（早期の眼瞼開裂、口蓋裂など）の発生率は、最低用量の 0.5 mg/kg 1日2回投与群（母動物における最高血漿中濃度 [C_{max}] は臨床用量の 25 mg/m² 1日2回投与時のヒトでの C_{max} の約0.6倍）でも、増加がみられた。</p> <p>8.2 授乳</p> <p>リスクの要約</p> <p>セルメチニブ若しくはその活性代謝物のヒト乳汁中への移行、又はそれによる母乳栄養児若しくは母乳産生への影響に関するデータはない。授乳期のマウスの乳汁中にセルメチニブ及びその活性代謝物が検出された（下記のデータ参照）。母乳栄養児では副作用が発現する可能性があるため、授乳婦には、本剤の投与期間中及び最終投与後1週間は授乳しないよう指導すること。</p> <p>データ</p>	

表 1 米国の添付文書の概要

米国の添付文書
<p>動物データ</p> <p>妊娠期間及び授乳期間中、セルメチニブを投与したマウスの乳汁中に未変化体及び活性代謝物が検出され、授乳期の母動物に 5 mg/kg を 1 日 2 回投与したときの平均血漿中濃度／乳汁中濃度比は 1.5 であった。妊娠期間中及び授乳期初期の母動物へのセルメチニブの投与により、出生児に有害な影響（成長速度の低下、奇形の発生など）が認められた（「特別な集団への投与」 [8.1 項] 参照）。</p> <p>8.3 生殖能を有する女性及び男性</p> <p>本剤を妊婦に投与すると、胎児に有害な影響が生じる可能性がある（「特別な集団への投与」 [8.1 項] 参照）。</p> <p>妊娠検査</p> <p>妊娠の可能性がある女性については、本剤投与前に妊娠の有無を確認すること（「特別な集団への投与」 [8.1 項] 参照）。</p> <p>避妊法</p> <p>女性</p> <p>妊娠の可能性がある女性には、本剤の投与期間中及び最終投与後 1 週間は有効な避妊法を使用するよう指導すること。</p> <p>男性</p> <p>女性パートナーが妊娠する可能性がある男性患者には、本剤の投与期間中及び最終投与後 1 週間は有効な避妊法を使用するよう指導すること。</p> <p>8.4 小児への投与</p> <p>手術不能な PN を伴う 2 歳以上の小児 NF1 患者における本剤の安全性及び有効性は確立されており、この適応に関する情報は本添付文書全体を通じて考察している。一方、2 歳未満の小児患者における本剤の安全性及び有効性は確立されていない。</p> <p>動物を用いた毒性試験データ</p> <p>ラットを用いた 3 カ月間反復投与一般毒性試験で、セルメチニブを 10 mg/kg（臨床用量の 25 mg/m² 1 日 2 回投与時の AUC に基づくヒトでの曝露量の約 60 倍）以上の投与量で連日投与した雄ラットにおいて、成長板異形成（growth plate dysplasia）が認められた。</p> <p>8.5 高齢者への投与</p> <p>臨床試験は 65 歳以上の患者を対象としていない。</p> <p>8.6 腎機能障害</p> <p>腎機能障害又は末期腎疾患を有する患者に対する用量調節は推奨されない（「臨床薬理」 [12.3 項] 参照）。</p> <p>8.7 肝機能障害</p> <p>中等度又は重度の肝機能障害を有する患者では、セルメチニブの曝露量が増加した（「臨床薬理」 [12.3 項] 参照）。中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類クラス B）を有する患者に対しては本剤の用量を減量すること。重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類クラス C）を有する患者に投与する場合の推奨用量は確立されていない（「用法及び用量」 [2.3 項] 参照）。</p> <p>10 過量投与</p> <p>本剤は血漿蛋白結合率が高く、広範な代謝を受けるため、透析は有用でない。</p>

表 2 欧州の添付文書の概要

欧州の添付文書																			
販売名：Koselugo 10 mg hard capsules、Koselugo 25 mg hard capsules																			
<p>4.1 適応症 コセルゴ（以下、本剤）は単剤療法として、3歳以上の神経線維腫症1型（NF1）の小児患者における手術不能かつ症候性の叢状神経線維腫（plexiform neurofibromas：PN）の治療を効能・効果とする。</p>																			
<p>4.2 用法及び用量 本剤による治療は、NF1の随伴腫瘍を有する患者の診断及び治療経験豊富な医師が開始する。</p> <p><u>用量</u> 本剤の推奨用量は25 mg/m²体表面積（BSA）であり、同用量を1日2回、約12時間毎に経口投与する。</p> <p>投与量は患者毎にBSA（mg/m²）から換算し、5 mg又は10 mg単位で四捨五入する（ただし、1回最大投与量は50 mgまでとする）。種々の含量のコセルゴカプセルを組み合わせることで、必要とされる投与量を得ることができる（表1）。</p>																			
<p>Table 1. 体表面積から換算した本剤の推奨用量</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>体表面積^a</th> <th>推奨用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0.55 – 0.69 m²</td> <td>朝 20 mg/夜 10 mg</td> </tr> <tr> <td>0.70 – 0.89 m²</td> <td>1回 20 mg 1日2回</td> </tr> <tr> <td>0.90 – 1.09 m²</td> <td>1回 25 mg 1日2回</td> </tr> <tr> <td>1.10 – 1.29 m²</td> <td>1回 30 mg 1日2回</td> </tr> <tr> <td>1.30 – 1.49 m²</td> <td>1回 35 mg 1日2回</td> </tr> <tr> <td>1.50 – 1.69 m²</td> <td>1回 40 mg 1日2回</td> </tr> <tr> <td>1.70 – 1.89 m²</td> <td>1回 45 mg 1日2回</td> </tr> <tr> <td>≥ 1.90 m²</td> <td>1回 50 mg 1日2回</td> </tr> </tbody> </table>		体表面積 ^a	推奨用量	0.55 – 0.69 m ²	朝 20 mg/夜 10 mg	0.70 – 0.89 m ²	1回 20 mg 1日2回	0.90 – 1.09 m ²	1回 25 mg 1日2回	1.10 – 1.29 m ²	1回 30 mg 1日2回	1.30 – 1.49 m ²	1回 35 mg 1日2回	1.50 – 1.69 m ²	1回 40 mg 1日2回	1.70 – 1.89 m ²	1回 45 mg 1日2回	≥ 1.90 m ²	1回 50 mg 1日2回
体表面積 ^a	推奨用量																		
0.55 – 0.69 m ²	朝 20 mg/夜 10 mg																		
0.70 – 0.89 m ²	1回 20 mg 1日2回																		
0.90 – 1.09 m ²	1回 25 mg 1日2回																		
1.10 – 1.29 m ²	1回 30 mg 1日2回																		
1.30 – 1.49 m ²	1回 35 mg 1日2回																		
1.50 – 1.69 m ²	1回 40 mg 1日2回																		
1.70 – 1.89 m ²	1回 45 mg 1日2回																		
≥ 1.90 m ²	1回 50 mg 1日2回																		
<p>^a体表面積0.55 m²未満の患者に対する推奨用量は確立されていない。</p> <p>本剤による治療は臨床的ベネフィットが認められる限り、又はPNの進行若しくは忍容できない毒性の発現が認められるまで継続する。18歳以上の患者におけるデータは限られているため、成人期に入ってから投与継続は担当医師が各患者について評価したベネフィットとリスクに基づくこととする。ただし、成人において本剤の投与を開始することは適切でない。</p> <p><u>飲み忘れ</u> 本剤を服用し忘れた場合は、次の服用予定時刻まで6時間を超える時間がある場合に限り、服用すること。</p> <p><u>嘔吐</u> 本剤服用後に嘔吐した場合、追加投与は行わないこととし、患者は引き続き次の服用予定時刻に服用する。</p> <p><u>用量調節</u></p>																			

表 2 欧州の添付文書の概要

欧州の添付文書

個々の患者における安全性及び忍容性に応じて本剤の投与中断及び／若しくは減量又は投与中止を余儀なくされることがある（4.4 項及び 4.8 項参照）。推奨される用量減量を表 2 に示す。用量の減量にあたっては、1 日量を別々の含量で 2 回に分けて投与することや、1 日量を 1 日 1 回投与することが必要となる場合がある。

表 2 副作用発現時の推奨投与用量

体表面積	初回投与量 ^a (mg/1 日 2 回)	1 段階減量 (mg/回)		2 段階減量 ^b (mg/回)	
		朝	夕	朝	夕
0.55 – 0.69 m ²	朝 20/夕 10	10	10	10 (1 日 1 回)	
0.70 – 0.89 m ²	20	20	10	10	10
0.90 – 1.09 m ²	25	25	10	10	10
1.10 – 1.29 m ²	30	25	20	20	10
1.30 – 1.49 m ²	35	25	25	25	10
1.50 – 1.69 m ²	40	30	30	25	20
1.70 – 1.89 m ²	45	35	30	25	20
≥ 1.90 m ²	50	35	35	25	25

a 表 1 の体表面積を参照

b 2 段階減量を行っても本剤の忍容性が認められない場合は、投与を中止すること。

本剤に起因する副作用を管理するための用量調節基準を表 3 に示す。

表 3 副作用発現時の用量調節基準

CTCAE Grade*	用量調節基準
Grade 1 又は 2 (忍容できる一支持療法で管理可能である)	投与は継続し、臨床的に必要であれば、十分に観察を行う。
Grade 2 (忍容できない一支持療法で管理できない) 又は Grade 3	副作用が Grade 0 又は 1 に回復するまで投与を中断し、回復後、治療を再開する場合は用量を 1 段階減量して投与する (表 2 参照)。
Grade 4	副作用が Grade 0 又は 1 に回復するまで投与を中断し、回復後、治療を再開する場合は用量を 1 段階減量して投与する (表 2 参照)。また、投与中止を検討する。

* Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

左室駆出率 (LVEF) 低下による用量調節に関する助言

表 2 欧州の添付文書の概要

欧州の添付文書																																																					
<p>ベースライン（投与前）から 10%以上かつ施設基準値下限（LLN）を下回る無症候性の左室駆出率（LVEF）低下が認められた場合は、回復するまでセルメチニブの投与を中断する。回復後、治療を再開する場合は用量を 1 段階減量して投与する（表 2）。 症候性の LVEF 低下又は Grade 3 若しくは 4 の LVEF 低下が発現した患者に対しては、本剤の投与を中止し、直ちに循環器専門医に紹介すること（4.4 項参照）。</p> <p><u>眼毒性による用量調節に関する助言</u> 網膜色素上皮剥離（RPED）又は中心性漿液性網膜症（CSR）と診断され、視力低下がみられる患者では、回復するまでセルメチニブの投与を中断する。回復後、治療を再開する場合は用量を 1 段階減量して投与する（表 2 参照）。RPED 又は CSR と診断されたが、視力低下がみられない患者については、眼科検査を 3 週間毎に回復するまで実施する。網膜静脈閉塞（RVO）と診断された患者では、セルメチニブの投与を中止する（4.4 項参照）。</p> <p><u>CYP3A4 又は CYP2C19 阻害剤と併用する場合の用量調節</u> 強い又は中等度の CYP3A4 又は CYP2C19 阻害剤との併用は推奨されず、代替の薬剤を検討すること。強い又は中程度の CYP3A4 又は CYP2C19 阻害剤を併用しなければならない場合は、本剤の用量を次のように減量することが望ましい：併用前の用法・用量が 25 mg/m² 1 日 2 回投与である場合は、20 mg/m² 1 日 2 回投与に減量する。併用前の用法・用量が 20 mg/m² 1 日 2 回投与である場合は、15 mg/m² 1 日 2 回投与に減量する（表 4 及び 4.5 項参照）。</p>																																																					
<p>表 4 20 mg/m² 又は 15 mg/m² 1 日 2 回の用量段階とするための推奨投与量</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Body Surface Area</th> <th colspan="2">1 回 20 mg 1 日 2 回 (mg/回)</th> <th colspan="2">1 回 15 mg 1 日 2 回 (mg/回)</th> </tr> <tr> <th>朝</th> <th>夕</th> <th>朝</th> <th>夕</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0.55 – 0.69 m²</td> <td>10</td> <td>10</td> <td colspan="2">10 mg (1 日 1 回)</td> </tr> <tr> <td>0.70 – 0.89 m²</td> <td>20</td> <td>10</td> <td>10</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>0.90 – 1.09 m²</td> <td>20</td> <td>20</td> <td>20</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>1.10 – 1.29 m²</td> <td>25</td> <td>25</td> <td>25</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>1.30 – 1.49 m²</td> <td>30</td> <td>25</td> <td>25</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>1.50 – 1.69 m²</td> <td>35</td> <td>30</td> <td>25</td> <td>25</td> </tr> <tr> <td>1.70 – 1.89 m²</td> <td>35</td> <td>35</td> <td>30</td> <td>25</td> </tr> <tr> <td>≥ 1.90 m²</td> <td>40</td> <td>40</td> <td>30</td> <td>30</td> </tr> </tbody> </table>					Body Surface Area	1 回 20 mg 1 日 2 回 (mg/回)		1 回 15 mg 1 日 2 回 (mg/回)		朝	夕	朝	夕	0.55 – 0.69 m ²	10	10	10 mg (1 日 1 回)		0.70 – 0.89 m ²	20	10	10	10	0.90 – 1.09 m ²	20	20	20	10	1.10 – 1.29 m ²	25	25	25	10	1.30 – 1.49 m ²	30	25	25	20	1.50 – 1.69 m ²	35	30	25	25	1.70 – 1.89 m ²	35	35	30	25	≥ 1.90 m ²	40	40	30	30
Body Surface Area	1 回 20 mg 1 日 2 回 (mg/回)		1 回 15 mg 1 日 2 回 (mg/回)																																																		
	朝	夕	朝	夕																																																	
0.55 – 0.69 m ²	10	10	10 mg (1 日 1 回)																																																		
0.70 – 0.89 m ²	20	10	10	10																																																	
0.90 – 1.09 m ²	20	20	20	10																																																	
1.10 – 1.29 m ²	25	25	25	10																																																	
1.30 – 1.49 m ²	30	25	25	20																																																	
1.50 – 1.69 m ²	35	30	25	25																																																	
1.70 – 1.89 m ²	35	35	30	25																																																	
≥ 1.90 m ²	40	40	30	30																																																	
<p><u>特別な集団</u> <u>腎機能障害</u> 臨床試験成績に基づくと、軽度、中等度、重度の腎機能障害を有する患者又は末期腎疾患（ESRD）を有する患者では、用量調節は推奨されない（5.2 項参照）。</p> <p><u>肝機能障害</u> 臨床試験成績に基づくと、軽度の肝機能障害を有する患者では、用量調節は推奨されない。中等度の肝機能障害を有する患者では、開始用量を 20 mg/m² BSA 1 日 2 回に減量すること（表 4 参照）。重度の肝機能障害を有する患者には本剤を投与してはならない（4.3 項及び 5.2 項参照）。</p> <p><u>民族性</u></p>																																																					

表 2 欧州の添付文書の概要

欧州の添付文書
<p>アジア人の成人被験者では曝露量の増加が認められているが、体重で補正すると、欧米人被験者とかなりオーバーラップしている。アジア人の小児患者に対して、開始用量を特別に調節することは推奨されないが、有害事象の有無についてこれらの患者を綿密に観察する必要がある（5.2 項参照）。</p> <p><u>小児集団</u> 3 歳未満の小児における本剤の安全性及び有効性は確立されておらず、データも得られていない。</p> <p><u>投与方法</u> 本剤は内服薬である。本剤は空腹時に服用し、投与の 2 時間前から投与後 1 時間は水以外に、食べ物や飲み物を摂取してはならない（4.5 項及び 5.2 項参照）。 本カプセル剤は水とともにそのまま服用し、カプセルを噛んだり、溶かしたり、開けたりしてはならない。このような行為は薬物の放出を損ない、セルメチニブの吸収に影響を与える可能性がある。 本剤は、カプセルをそのまま飲み込めない又は飲み込もうとしない患者には投与してはならない。投与開始に先立ち、カプセルを飲み込めるかどうか、患者を評価すること。薬剤の標準的な服用方法で、セルメチニブカプセルは十分に飲み込むことができると予測される。カプセルの服用が困難な患者については、言語聴覚療法士等、適切な医療専門家への紹介を検討し、患者それぞれにみあった適切な方法を特定することも考慮できる。</p> <p>4.3 禁忌 本剤の有効成分又はいずれかの添加剤（6.1 項に記載）に対して過敏症の既往歴がある患者。重度の肝機能障害を有する患者（4.2 項及び 5.2 項）。</p> <p>4.4 警告及び使用上の注意 <u>左室駆出率（LVEF）低下</u> 主要な臨床試験において無症候性の駆出率低下が小児患者の 22% で報告された。これらの副作用初発までの期間中央値は 226 日であった。拡大アクセスプログラムに参加した小児患者においても、セルメチニブと関連がある LVEF 低下に関する少数の重大な報告が示されている（4.8 項参照）。 左室機能障害の既往歴を有する小児患者やベースライン（投与前）の LVEF が施設基準値下限（LLN）を下回っている小児患者の検討は行っていない。したがって、投与開始前に心エコー図により LVEF を評価してベースライン値を確認すること。セルメチニブの投与開始前には、患者の駆出率が施設 LLN を上回っていなければならない。 投与期間中は、LVEF を約 3 カ月間隔、又は臨床的に必要な場合にはこれより頻回評価すること。LVEF 低下は、投与中断、減量、又は投与中止の対応をとることで管理することができる（4.2 項参照）。</p> <p><u>眼毒性</u> 患者には、新たな視覚障害が生じた場合はそれらを報告するよう指導すること。セルメチニブの投与を受けた小児患者において霧視が副作用として報告されている。また、セルメチニブの単剤療法又は他の抗癌剤との併用療法を受けている様々な種類の腫瘍を有する成人患者において RPED、CSR 及び RVO の孤発が認められており、セルメチニブの単剤療法を受けている毛様細胞性星細胞腫の小児患者 1 例においても認められた（4.8 項参照）。 実臨床に即して、投与開始前及び患者が新たな視覚障害を報告した時点で眼科検査を実施することが推奨される。RPED 又は CSR と診断されたが、視力低下がみられない患者については、</p>

表 2 欧州の添付文書の概要

欧州の添付文書
<p>眼科検査を3週間毎に回復するまで実施する。RPED 又は CSR と診断され、視力にも影響がみられる場合は、セルメチニブによる治療を中断し、治療を再開する場合には用量を減量して投与する（4.2 項参照）。RVO と診断された場合は、セルメチニブの投与を中止する（4.2 項参照）。</p> <p>臨床検査異常 セルメチニブ投与時には、臨床検査異常、特に AST 増加及び ALT 増加が生じる可能性がある（4.8 項参照）。セルメチニブの投与開始前及び最初 6 カ月間の投与期間中は少なくとも月 1 回、その後は臨床的に必要な場合に臨床検査値をモニタリングすること。肝機能検査異常は、投与中断、減量又は投与中止の対応により管理すること（4.2 項の表 2 参照）。</p> <p>皮膚及び皮下組織障害 主要な臨床試験において皮疹（斑状丘疹状皮疹及びざ瘡様皮疹を含む）、爪囲炎、及び毛髪の変化が極めて高頻度に報告された（4.8 項参照）。年少の患児（3～11 歳）では嚢胞性皮疹、毛髪変色及び皮膚乾燥が高頻度に認められ、思春期に達した患児（12～16 歳）ではざ瘡様皮疹が高頻度に認められた。</p> <p>ビタミン E の補充 患者には、ビタミン E サプリメントを摂取しないよう指導すること。コセルゴカプセル 10 mg は添加剤のコハク酸 D-α-トコフェロールポリエチレングリコール 1000 [TPGS] としてビタミン E 32 mg を含有する。一方、コセルゴカプセル 25 mg は TPGS としてビタミン E 36 mg を含有する。抗凝固薬又は抗血小板薬（ワルファリン、アセチルサリチル酸等）を併用している患者では、高用量のビタミン E は出血リスクを高める可能性がある。国際標準比やプロトロンビン時間等、抗凝固薬の作用に関する検査を頻回実施して、抗凝固薬又は抗血小板薬の用量調節が必要となる時期を検知すること（4.5 項参照）。</p> <p>窒息のリスク セルメチニブはカプセル剤として提供され、そのまま飲み込まなければならない。一部の患者、特に 6 歳未満の小児は、発達上の理由や解剖学的又は心理的な理由によりカプセルで喉を詰まらせるリスクがある。そのため、カプセルをそのまま飲み込むことができない又は飲み込もうとしない患者にはセルメチニブを投与してはならない（4.2 項参照）。</p> <p>妊娠可能な女性 本剤は、避妊法を用いていない妊娠可能な女性には推奨されない（4.6 項参照）。</p> <p>4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の形態の相互作用 相互作用試験は、健康成人（18 歳以上）を対象とした試験のみ実施している。</p> <p>セルメチニブの血漿中濃度を上昇させる可能性がある作用物質 健康成人被験者に強い CYP3A4 阻害剤（イトラコナゾール 200 mg 1 日 2 回投与を 4 日間）と併用投与したところ、セルメチニブの C_{max} が 19%（90% CI：4～35%）上昇し、AUC が 49%（90% CI：40～59%）増加した。</p> <p>健康成人被験者に強い CYP2C19／中等度の CYP3A4 阻害剤（フルコナゾール 200 mg 1 日 1 回投与を 4 日間）と併用投与した場合も、セルメチニブの C_{max} が 26%（90% CI：10～43%）上昇し、AUC が 53%（90% CI：44～63%）増加した。</p> <p>エリスロマイシン（中等度の CYP3A4 阻害剤）又はフルオキシセチン（強い CYP2C19／CYP2D6 阻害剤）の併用により、セルメチニブの AUC は約 30～40%増加し、C_{max} は約 20%上昇すると予測される。</p> <p>強い CYP3A4 阻害剤として作用する薬剤等（例：クラリスロマイシン、グレープフルーツジュース、経口ケトコナゾールなど）又は強い CYP2C19 阻害剤として作用する薬剤（例：チ</p>

表 2 欧州の添付文書の概要

欧州の添付文書
<p>クロピジンなど)との併用は避けること。また、中等度の CYP3A4 阻害剤として作用する薬剤 (例: エリスロマイシン、フルコナゾール等) 又は中等度の CYP2C19 阻害剤として作用する薬剤 (例: オメプラゾール等) との併用も避けること。やむを得ず併用する場合は、有害事象が発現していないかどうか患者を注意深く観察し、セルメチニブの用量を減量すること (4.2 項及び表 4 参照)。</p> <p><u>セルメチニブの血漿中濃度を低下させる可能性がある作用物質</u></p> <p>強い CYP3A4 誘導剤 (リファンピシン 600 mg 1 日 1 回投与を 8 日間) との併用により、セルメチニブの C_{max} が -26% (90%CI: -17~-34%) 低下し、AUC が -51% (90%CI: -47~-54%) 減少した。</p> <p>強い CYP3A4 誘導剤 (例: フェニトイン、リファンピシン、カルバマゼピン、セイヨウオトギリソウ等) 又は中等度の CYP3A4 誘導剤と本剤との併用は避けること。</p> <p><u>セルメチニブにより血漿中濃度が変化する可能性がある作用物質</u></p> <p><i>In vitro</i> で、セルメチニブは OAT3 阻害剤として作用した。併用する OAT3 基質薬 (例: メトトレキサート、フロセミド等) の薬物動態に臨床的に重要な影響が生じる可能性を否定することはできない (5.2 項参照)。</p> <p>TPGS は <i>in vitro</i> で P-gp 阻害剤として作用するため、P-gp 基質薬 (例: ジゴキシン、フェキソフェナジン等) と臨床的に重要な薬物相互作用を生じる可能性を否定することはできない。経口避妊薬の曝露量に及ぼすセルメチニブの影響は評価していない。したがって、ホルモン剤による避妊法を使用している女性には、バリアー法の追加が推奨される (4.6 項参照)。</p> <p><u>セルメチニブに及ぼす胃酸還元剤の影響</u></p> <p>セルメチニブカプセルの溶解性は pH に依存しない。したがって、本剤は、CYP2C19 阻害剤として作用するオメプラゾールを除き、胃内 pH を調節する薬剤 (すなわち、H₂ 受容体拮抗薬及びプロトンポンプ阻害薬) と制限なく併用することができる。</p> <p><u>ビタミン E</u></p> <p>コセルゴカプセルは、ビタミン E を添加剤の TPGS として含有する。したがって、患者はビタミン E サプリメントの摂取を避けるべきである。また、抗凝固薬又は抗血小板薬を併用している患者では、抗凝固作用に関する検査を頻回実施すること (4.4 項参照)。</p> <p>4.6 受胎能、妊娠、及び授乳</p> <p><u>妊娠可能な女性/男性及び女性の避妊</u></p> <p>妊娠可能な女性には、本剤投与期間中は妊娠を避けるよう指導すること。妊娠可能な女性に対しては投与開始前に妊娠検査を実施することが望ましい。</p> <p>男性及び女性患者 (生殖能を有する患者) の両方に対し、本剤投与期間中及び投与終了後少なくとも 1 週間は有効な避妊法を使用するよう指導すること。セルメチニブが経口避妊薬の効力を低下させる可能性は否定できないため、ホルモン剤による避妊法を使用している女性には、バリアー法を追加することが推奨される (4.5 項参照)。</p> <p><u>妊娠</u></p> <p>セルメチニブを妊婦に投与したデータはない。動物を用いた試験では、胚・胎児死亡、催奇形性 (structural defects)、及び胎児体重減少等の生殖発生毒性が認められている (5.3 項参照)。妊娠期間中の投与及び避妊法を使用していない妊娠可能な女性への投与は望ましくない (4.4 項参照)。</p> <p>女性患者又は本剤の投与を受けている男性患者の女性パートナーが妊娠した場合は、妊娠した女性に対し、胎児への潜在的リスクを説明すること。</p> <p><u>授乳</u></p>

表 2 欧州の添付文書の概要

欧州の添付文書
<p>セルメチニブ又はその代謝物がヒトの乳汁中に移行するかどうかは明らかでない。授乳期のマウスの乳汁中にセルメチニブ及びその活性代謝物が排泄された（5.3 項参照）。したがって、母乳栄養児へのリスクは否定できないため、本剤投与期間中は母乳による授乳を中止すること。</p> <p>受胎能 ヒトの受胎能に及ぼす本剤の影響については、データが得られていない。雌雄のマウスにセルメチニブを投与した場合、受胎能及び交尾行動への影響はみられなかったが、雌マウスにおいて胚生存率の低下が認められた（5.3 項参照）。</p> <p>4.7 自動車の運転及び機械の操作能力に及ぼす影響 本剤は自動車の運転及び機械の操作能力にごくわずかな影響を及ぼす可能性がある。セルメチニブ投与期間中に疲労、無力症及び視覚障害が報告されており、このような症状がある場合は、自動車の運転や機械操作に細心の注意を払うこと。</p> <p>4.8 好ましくない作用（undesirable effects） <u>安全性プロファイルの要約</u> 手術不能な PN を有する小児 NF1 患者におけるセルメチニブ単剤療法の安全性プロファイルについては、74 例の小児患者からなる併合安全性解析対象集団（20～30 mg/m² 1 日 2 回）の評価に基づいて検討を行っている。この併合小児患者集団は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 でセルメチニブ 25 mg/m² 1 日 2 回の投与を受けた 50 例（主要解析対象集団）と SPRINT 試験第 I 相パート（用量設定試験）でセルメチニブ 20～30 mg/m² 1 日 2 回の投与を受けた 24 例で構成された。SPRINT 試験第 I 相パートと SPRINT 試験第 II 相パート層 1 とで安全性プロファイルに臨床的に重要な相違は認められなかった。この安全性プロファイルは、アストラゼネカが実施した 7 試験で様々な種類の腫瘍を有する成人患者（N=347）に 75～100 mg を 1 日 2 回投与したときの併合安全性データによっても裏付けられた。</p> <p>併合小児患者集団では、PN を有する小児 NF1 患者におけるセルメチニブの総曝露期間中央値は 28 カ月（範囲：1 カ月未満～71 カ月）で、23%の患者はセルメチニブの投与期間が 48 カ月を超えていた。2 歳以上から 11 歳までの患者（N=45）では、12 歳～18 歳までの患者（N=29）に比べて次の副作用の発現率が高かった：低アルブミン血症、皮膚乾燥、発熱、毛髪変色。</p> <p>併合小児患者集団（N=74：主要な SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の解析対象集団 50 例と SPRINT 試験第 I 相パートの解析対象集団 24 例で構成）において、すべての Grade を通して高頻度に発現した副作用（発現率 45%以上）は嘔吐（82%）、発疹（80%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（76%）、下痢（77%）、悪心（73%）、無力症事象（59%）、皮膚乾燥（58%）、発熱（57%）、ざ瘡様皮疹（54%）、低アルブミン血症（50%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（50%）及び爪囲炎（45%）であった。副作用による投与中断及び減量が患者のそれぞれ 78%及び 32%で報告された。高頻度に認められた、セルメチニブの投与変更／用量調節（投与中断又は用量減量）に至った副作用は嘔吐（26%）、爪囲炎（16%）、下痢（15%）及び悪心（11%）であった。副作用による投与中止が患者の 12%で報告された。また、次の重篤な副作用が報告された：下痢（3%）、貧血（3%）、発熱（3%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（3%）、血中クレアチニン増加（1%）。</p> <p><u>副作用一覧表</u> 手術不能な PN を有する小児 NF1 患者及び成人患者（表 5 の脚注参照）において確認された副作用を表 5 に示す。頻度は、併合小児患者集団（N=74：主要な SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の解析対象集団 50 例と補助的な SPRINT 試験第 I 相パートの解析対象集団 24 例で構成）のデータから特定したものである。副作用は MedDRA の器官別大分類（SOC）別にまとめている</p>

表 2 欧州の添付文書の概要

欧州の添付文書			
<p>る。各 SOC 内では、基本語を頻度及び重篤度の高いものから順に並べている。副作用の発現頻度の定義は以下のとおりである。</p> <p>極めて高頻度 (Very common : 10 人に 1 例以上)</p> <p>高頻度 (Common : 100 人に 1 例以上、10 人に 1 例未満)</p> <p>低頻度 (Uncommon : 1000 人に 1 例以上、100 人に 1 例未満)</p> <p>まれ (Rare : 10000 人に 1 例以上、1000 人に 1 例未満)</p> <p>極めてまれ (Very rare : 10000 人に 1 例未満)</p> <p>頻度不明 (入手可能なデータから推算できない) (散発的な報告を含む)</p>			
<p>表 5 併合小児患者集団 (主要な SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の解析対象集団 N=50 と補助的な SPRINT 試験第 I 相パートの解析対象集団 N=24) 及び他に特定された成人患者対象臨床試験 (N=347) において報告された副作用^{††}</p>			
MedDRA SOC	MedDRA 基本語	全体の頻度 (すべての CTCAE Grade) 併合小児 NF1 患者集団 [‡] (N=74)	CTCAE Grade 3 以上の頻度 [†] 併合小児 NF1 患者集団 [‡] (N=74)
眼障害	霧視 [^]	高頻度 (9%)	-
呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難*	高頻度 (5%)	-
胃腸障害	嘔吐 [^]	極めて高頻度 (82%)	高頻度 (8%)
	下痢 [^]	極めて高頻度 (77%)	極めて高頻度 (15%)
	悪心 [^]	極めて高頻度 (73%)	高頻度 (1%)
	口内炎 [^]	極めて高頻度 (38%)	高頻度 (1%)
	口内乾燥	高頻度 (5%)	-
皮膚および皮下組織障害	発疹 ^{^*}	極めて高頻度 (80%)	高頻度 (5%)
	皮膚乾燥	極めて高頻度 (58%)	-
	ざ瘡様皮疹 ^{^*}	極めて高頻度 (54%)	高頻度 (3%)
	爪囲炎 [^]	極めて高頻度 (45%)	高頻度 (9%)
	毛髪変化 ^{^*}	極めて高頻度 (39%)	-
一般・全身障害	無力症事象*	極めて高頻度 (59%)	-
	発熱	極めて高頻度 (57%)	高頻度 (8%)
	末梢性浮腫*	極めて高頻度 (12%)	-
	顔面浮腫*	高頻度 (7%)	-
臨床検査	血中クレアチンホスホキナーゼ増加 [^]	極めて高頻度 (76%)	高頻度 (9%)
	低アルブミン血症	極めて高頻度 (50%)	-
	AST 増加	極めて高頻度 (50%)	高頻度 (1%)
	ヘモグロビン減少*	極めて高頻度 (45%)	高頻度 (3%)
	ALT 増加	極めて高頻度 (36%)	高頻度 (3%)
	血中クレアチニン増加	極めて高頻度 (28%)	高頻度 (1%)

表 2 欧州の添付文書の概要

欧州の添付文書			
	駆出率減少 [^]	極めて高頻度 (23%)	高頻度 (1%)
	血圧上昇*	極めて高頻度 (16%)	-
眼障害	網膜色素上皮剥脱/ 中心性漿液性網膜症 * ††	低頻度 (0.6%)	-
	網膜静脈閉塞* ††	低頻度 (0.3%)	-

米国国立癌研究所による CTCAE version 4.03 に基づく

CPK：クレアチンホスホキナーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ

[^] 「主な副作用の説明 (Description of selected adverse reaction)」を参照。

[†] CTCAE Grade 4 の事象である 1 件の血中 CPK 増加及び CTCAE Grade 4 の事象である 1 件の血中クレアチニン増加を除き、いずれの副作用も Grade 3 であった。死亡例は認められなかった。

^{††} 様々な腫瘍の種類を有する成人患者 (N=347) を対象とした他の臨床試験においてセルメチニブ (75 mg 1 日 2 回) 投与時に確認された副作用。これらの副作用は手術不能な PN を有する小児 NF1 患者集団では報告されていない。

[‡] 併合小児患者集団 (N=74) における発現率は小数点以下四捨五入した。

* 個々の基本語 (PT) を以下の通りグループ化した副作用名を示している。

無力症事象：無力症、疲労

中心性漿液性網膜症 (CSR) / 網膜色素上皮剥脱 (RPED)：黄斑網膜色素上皮剥離、網脈絡膜症

呼吸困難：労作性呼吸困難、呼吸困難、安静時呼吸困難

顔面浮腫：顔面浮腫、眼窩周囲浮腫

ヘモグロビン減少：貧血、ヘモグロビン減少

毛髪の変化：脱毛症、毛髪変色

血圧上昇：血圧上昇、高血圧

末梢性浮腫：末梢性浮腫、浮腫

Rash (acneiform): dermatitis acneiform

ざ瘡様皮疹：ざ瘡様皮膚炎

Rash: dermatitis acneiform, rash maculo-papular, rash papular, rash, rash erythematous, rash macular

発疹：ざ瘡様皮膚炎、斑状丘疹状皮疹、膿胞性皮疹、発疹、紅斑性皮疹、斑状皮疹

網膜静脈閉塞 (RVO)：網膜血管障害、網膜静脈閉塞、網膜静脈血栓症

主な副作用の説明 (Description of selected adverse reaction)

左室駆出率 (LVEF) 低下

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 において、LVEF 低下 (基本語：駆出率低下) が 11 例 (22%) の患者で報告された。これらの LVEF 低下はすべて Grade 2 でかつ無症候性であり、投与中断、減量及び投与中止に至るものではなかった。11 例のうち、6 例は回復したが、残り 5 例については転帰の報告がなかった。LVEF 低下の初発までの期間中央値は 226 日であった (持続期間中央値は 78 日)。副作用の LVEF 低下の大半はベースライン (投与前値) からの低下 (10%以上の低下) として報告されたが、正常値範囲内が維持されていると判断された。なお、ベースライン時に LVEF が施設基準値下限を下回っていた患者は主要試験の組入れ対象から除外された。さらに、拡大アクセスプログラムに参加した小児患者においてもセルメチニブ

表 2 欧州の添付文書の概要

欧州の添付文書
<p>と関連がある 2 件の重篤な LVEF 低下が報告されている。LVEF 低下の臨床管理については、4.2 項及び 4.4 項を参照すること。</p> <p><u>眼毒性</u></p> <p>SPRINT 試験第 II 相パート層 1 において、副作用として Grade 1 及び 2 の霧視が 4 例（8%）の患者で報告された。うち、2 例は投与中断を余儀なくされたが、これらの副作用はいずれも、減量することなく管理できた。新たな視覚障害の臨床管理については、4.2 項及び 4.4 項を参照すること。</p> <p>さらに、Externally Sponsored Research プログラムによる小児試験で、視覚経路が関係する毛様細胞性星細胞腫の治療にセルメチニブの投与（25 mg/m² を 1 日 2 回）を受けている小児患者 1 例においても RPED が 1 件報告された（4.2 項及び 4.4 項参照）。</p> <p><u>爪囲炎</u></p> <p>SPRINT 試験第 II 相パート層 1 において、爪囲炎が 23 例（46%）の患者で報告され、副作用である最大 Grade の爪囲炎の初発までの期間中央値は 306 日で、持続期間中央値は 96 日であった。これらの副作用の大半は Grade 1 又は 2 で、支持療法若しくは対症療法による治療が行われ、投与変更/用量調節の対応がとられた。Grade 3 以上の爪囲炎も 3 例（6%）の患者で発現した。7 例（最大 Grade 3 の爪囲炎が発現した 3 例と最大 Grade 2 の爪囲炎が発現した 4 例）は副作用の爪囲炎によりセルメチニブの投与を中断し、うち 3 例は投与中断に続き用量も減量した（2 例は 2 段階減量を必要とした）。また、1 例（2%）は爪囲炎により投与を中止した。</p> <p><u>血中クレアチンホスホキナーゼ (CPK) 増加</u></p> <p>SPRINT 試験第 II 相パート層 1 において、血中 CPK 増加が副作用として対象患者の 76% で発現した。最大 Grade の CPK 増加の初発までの期間中央値は 106 日で、持続期間中央値は 126 日であった。血中 CPK 増加の大半は Grade 1 又は 2 であり、セルメチニブの投与や用量を変更することなく回復した。Grade 3 以上の血中 CPK 増加も 3 例（6%）の患者で報告された。1 件の Grade 4 の血中 CPK 増加はセルメチニブの投与中断に至り、その後、用量も減量することとなった。</p> <p><u>消化管毒性</u></p> <p>SPRINT 試験第 II 相パート層 1 において高頻度に報告された消化管系の副作用は嘔吐（41 例、82%、持続期間中央値：3 日）、下痢（35 例、70%、持続期間中央値：5 日）、悪心（33 例、66%、持続期間中央値：16 日）、及び口内炎（25 例、50%、持続期間中央値：12 日）であった。これらの副作用の大半は Grade 1 又は 2 であり、投与中断や用量の減量を全く必要としなかった。</p> <p>Grade 3 の副作用として、下痢（8 例、16%）、悪心（1 例、2%）及び嘔吐（3 例、6%）が報告された。1 例は下痢により用量を減量することとなり、その後、投与を中止した。悪心、嘔吐及び口内炎の副作用については、用量の減量や投与中止の必要はなかった。</p> <p><u>皮膚毒性</u></p> <p>SPRINT 試験第 II 相パート層 1 において、ざ瘡様皮疹が 25 例（50%）の患者で認められた（最大 CTCAE Grade の事象について求めた発現までの期間中央値：13 日、持続期間中央値：60 日）。これらの副作用の大半は思春期に達した患児（12 歳超）で認められた Grade 1 又は 2 の事象であり、投与中断や用量減量を必要とするものではなかった。Grade 3 のざ瘡様皮疹も 4% の患者で認められた。</p> <p>上記の主要試験では、その他（ざ瘡様以外）の発疹も 35 例（70%）の患者で認められ、これらの事象は主に Grade 1 又は 2 であった。</p>

表 2 欧州の添付文書の概要

欧州の添付文書
<p><u>毛髪の変化</u></p> <p>SPRINT試験第II相パート層1では、32%の患者で毛髪の変化が認められた。報告のあった内容は毛髪が明るくなった（基本語：毛髪変色）11例（22%）、毛髪菲薄化（基本語：脱毛症）12例（24%）であった。なお、7（14%）例については、投与期間中、脱毛症と毛髪変色の両方が報告された。これらの副作用はすべて、Grade 1で、投与中断や用量減量を必要とするものではなかった。</p> <p><u>副作用の疑い (Suspected adverse reaction) の報告</u></p> <p>医薬品の製造販売承認後は、副作用の疑いを報告することが重要となる。これにより、当該医薬品のベネフィットとリスクのバランスを継続的に監視することができる。医療従事者は、副作用の疑いがある場合、添付資料Vに一覧する国内の報告システムを介してそれらを報告することが求められる。</p> <p>4.9 過量投与</p> <p>過量投与に特異的な治療方法はない。過量投与が発生した場合は、副作用の徴候・症状について患者を綿密に観察し、必要に応じて支持療法にて治療を行い、十分にモニタリングすること。なお、透析は過量投与の治療には有効でない。</p>

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use KOSELUGO safely and effectively. See full prescribing information for KOSELUGO.

KOSELUGO™ (selumetinib) capsules, for oral use

Initial U.S. Approval: 2020

INDICATIONS AND USAGE

KOSELUGO is a kinase inhibitor indicated for the treatment of pediatric patients 2 years of age and older with neurofibromatosis type 1 (NF1) who have symptomatic, inoperable plexiform neurofibromas (PN). (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- The recommended dosage is 25 mg/m² taken orally twice daily on an empty stomach. Do not consume food 2 hours before each dose or 1 hour after each dose. (2.1)
- Reduce the recommended dosage to 20 mg/m² orally twice daily for patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh B). The recommended dosage for use in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C) has not been established. (2.2, 8.7)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Capsules: 10 mg and 25 mg. (3)

CONTRAINDICATIONS

None. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Cardiomyopathy:** Assess ejection fraction prior to initiating treatment, every 3 months during the first year, then every 6 months thereafter and as clinically indicated. Withhold, reduce dose, or permanently discontinue KOSELUGO based on severity of adverse reaction. (2.2, 5.1)
- Ocular Toxicity:** Conduct ophthalmic assessments prior to initiating KOSELUGO, at regular intervals during treatment and for new or worsening visual changes. Permanently discontinue KOSELUGO for retinal vein occlusion (RVO). Withhold KOSELUGO for retinal pigment epithelial detachment (RPED), monitor with optical coherence tomography assessments until resolution, and resume at reduced dose. (2.2, 5.2)
- Gastrointestinal Toxicity:** Advise patients to start an anti-diarrheal agent immediately after the first episode of loose stool and to increase fluid

intake. Withhold, reduce dose, or permanently discontinue KOSELUGO based on severity of adverse reaction. (2.2, 5.3)

- Skin Toxicity:** Monitor for severe skin rashes. Withhold, reduce dose, or permanently discontinue KOSELUGO based on severity of adverse reaction. (2.2, 5.4)
- Increased Creatine Phosphokinase (CPK):** Increased CPK and rhabdomyolysis can occur. Obtain serum CPK prior to initiating KOSELUGO, periodically during treatment, and as clinically indicated. If increased CPK occurs, evaluate for rhabdomyolysis or other causes. Withhold, reduce dose, or permanently discontinue KOSELUGO based on severity of adverse reaction. (2.2, 5.5)
- Increased Vitamin E Levels and Risk of Bleeding:** KOSELUGO capsules contain vitamin E and daily intake of vitamin E that exceeds the recommended or safe limits may increase the risk of bleeding. An increased risk of bleeding may occur in patients coadministered vitamin-K antagonists or anti-platelet agents. (5.6)

ADVERSE REACTIONS

Most common adverse reactions (≥ 40%) are: vomiting, rash (all), abdominal pain, diarrhea, nausea, dry skin, fatigue, musculoskeletal pain, pyrexia, acneiform rash, stomatitis, headache, paronychia, and pruritus. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact AstraZeneca 1-800-236-9933 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

- Strong or Moderate CYP3A4 Inhibitors or Fluconazole:** Avoid coadministration of strong or moderate CYP3A4 inhibitors or fluconazole with KOSELUGO. If coadministration with strong or moderate CYP3A4 inhibitors or fluconazole cannot be avoided, reduce the dose of KOSELUGO. (2.4, 7.1)
- Strong or Moderate CYP3A4 Inducers:** Avoid concomitant use of strong and moderate CYP3A4 inducers. (7.1)

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Lactation:** Advise not to breastfeed. (8.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 5/2021

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Recommended Dosage
- 2.2 Dosage Modifications for Adverse Reactions
- 2.3 Dosage Modifications for Hepatic Impairment
- 2.4 Dosage Modifications for Drug Interactions

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Cardiomyopathy
- 5.2 Ocular Toxicity
- 5.3 Gastrointestinal Toxicity
- 5.4 Skin Toxicity
- 5.5 Increased Creatine Phosphokinase
- 5.6 Increased Levels of Vitamin E and Risk of Bleeding
- 5.7 Embryo-Fetal Toxicity

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience

7 DRUG INTERACTIONS

- 7.1 Effect of Other Drugs on KOSELUGO

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy

8.2 Lactation

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

8.4 Pediatric Use

8.5 Geriatric Use

8.6 Renal Impairment

8.7 Hepatic Impairment

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

12.2 Pharmacodynamics

12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Neurofibromatosis Type 1 (NF1) with Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN)

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

KOSELUGO is indicated for the treatment of pediatric patients 2 years of age and older with neurofibromatosis type 1 (NF1) who have symptomatic, inoperable plexiform neurofibromas (PN).

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage

The recommended dosage of KOSELUGO is 25 mg/m² orally twice daily (approximately every 12 hours) until disease progression or unacceptable toxicity.

Take KOSELUGO on an empty stomach. Do not consume food 2 hours before each dose or 1 hour after each dose [see *Clinical Pharmacology (12.3)*]. The recommended dose of KOSELUGO based on body surface area (BSA) is shown in Table 1.

Table 1 Recommended Dosage Based on Body Surface Area

Body Surface Area*	Recommended Dosage
0.55 – 0.69 m ²	20 mg in the morning and 10 mg in the evening
0.70 – 0.89 m ²	20 mg twice daily
0.90 – 1.09 m ²	25 mg twice daily
1.10 – 1.29 m ²	30 mg twice daily
1.30 – 1.49 m ²	35 mg twice daily
1.50 – 1.69 m ²	40 mg twice daily
1.70 – 1.89 m ²	45 mg twice daily
≥ 1.90 m ²	50 mg twice daily

* The recommended dosage for patients with a BSA less than 0.55m² has not been established.

Swallow KOSELUGO capsules whole with water. Do not chew, dissolve or open capsule.

Do not administer to patients who are unable to swallow a whole capsule.

Do not take a missed dose of KOSELUGO unless it is more than 6 hours until the next scheduled dose.

If vomiting occurs after KOSELUGO administration, do not take an additional dose, but continue with the next scheduled dose.

2.2 Dosage Modifications for Adverse Reactions

The recommended dose reductions for adverse reactions are provided in Table 2.

Table 2 Recommended Dose Reductions for KOSELUGO for Adverse Reactions

Body Surface Area	First Dose Reduction (mg/dose)		Second Dose Reduction* (mg/dose)	
	Morning	Evening	Morning	Evening
0.55 – 0.69 m ²	10	10	10 once daily	
0.70 – 0.89 m ²	20	10	10	10
0.90 – 1.09 m ²	25	10	10	10
1.10 – 1.29 m ²	25	20	20	10
1.30 – 1.49 m ²	25	25	25	10
1.50 – 1.69 m ²	30	30	25	20
1.70 – 1.89 m ²	35	30	25	20
≥ 1.90 m ²	35	35	25	25

* Permanently discontinue KOSELUGO in patients unable to tolerate KOSELUGO after two dose reductions.

Dosage modifications for adverse reactions are in Table 3.

Table 3 Recommended Dosage Modifications for KOSELUGO for Adverse Reactions

Severity of Adverse Reaction	Recommended Dosage Modifications for KOSELUGO
<i>Cardiomyopathy [see Warnings and Precautions (5.1)]</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Asymptomatic decrease in left ventricular ejection (LVEF) of 10% or greater from baseline and less than lower level of normal 	Withhold until resolution. Resume at reduced dose.
<ul style="list-style-type: none"> Symptomatic decreased LVEF Grade 3 or 4 decreased LVEF 	Permanently discontinue.
<i>Ocular Toxicity [see Warnings and Precautions (5.2)]</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Retinal Pigment Epithelial Detachment (RPED) 	Withhold until resolution. Resume at reduced dose.
<ul style="list-style-type: none"> Retinal vein occlusion (RVO) 	Permanently discontinue.
<i>Gastrointestinal Toxicity [see Warnings and Precautions (5.3)]</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Grade 3 Diarrhea 	Withhold until improved to Grade 0 or 1. Resume at same dose. Permanently discontinue if no improvement within 3 days.
<ul style="list-style-type: none"> Grade 4 Diarrhea 	Permanently discontinue.
<ul style="list-style-type: none"> Grade 3 or 4 Colitis 	Permanently discontinue.
<i>Skin Toxicity [see Warnings and Precautions (5.4)]</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Grade 3 or 4 	Withhold until improvement. Resume at reduced dose.
<i>Increased Creatine Phosphokinase (CPK) [see Warnings and Precautions (5.5)]</i>	

Severity of Adverse Reaction	Recommended Dosage Modifications for KOSELUGO
<ul style="list-style-type: none"> • Grade 4 Increased CPK • Any Increased CPK and myalgia 	Withhold until improved to Grade 0 or 1. Resume at reduced dose. Permanently discontinue if no improvement within 3 weeks.
<ul style="list-style-type: none"> • Rhabdomyolysis 	Permanently discontinue.
<i>Other Adverse Reactions [see Adverse Reactions (6.1)]</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Intolerable Grade 2 • Grade 3 	Withhold KOSELUGO until improve to Grade 0 or 1. Resume at reduced dose.
<ul style="list-style-type: none"> • Grade 4 	Withhold KOSELUGO until improved to Grade 0 or 1. Resume at reduced dose. Consider discontinuation.

* Per National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.03

2.3 Dosage Modifications for Hepatic Impairment

Reduce the recommended dosage of KOSELUGO to 20 mg/m² orally twice daily in patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh B). The recommended dosage of KOSELUGO for use in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C) has not been established [*see [Use in Specific Populations \(8.7\)](#)*].

Table 4 Recommended Dosage of KOSELUGO for Moderate Hepatic Impairment

Body Surface Area	Moderate Hepatic Impairment (Child-Pugh B) (mg/dose)	
	Morning	Evening
0.55 – 0.69 m ²	10	10
0.70 – 0.89 m ²	20	10
0.90 – 1.09 m ²	20	20
1.10 – 1.29 m ²	25	25
1.30 – 1.49 m ²	30	25
1.50 – 1.69 m ²	35	30
1.70 – 1.89 m ²	35	35
≥ 1.90 m ²	40	40

2.4 Dosage Modifications for Drug Interactions

Strong or Moderate CYP3A4 Inhibitors or Fluconazole

Avoid coadministration of strong or moderate CYP3A4 inhibitors or fluconazole with KOSELUGO. If coadministration with strong or moderate CYP3A4 inhibitors or fluconazole cannot be avoided, reduce the KOSELUGO dosage as recommended in Table 5. After discontinuation of the strong or moderate

CYP3A4 inhibitor or fluconazole for 3 elimination half-lives, resume the KOSELUGO dose that was taken prior to initiating the inhibitor or fluconazole [see *Drug Interactions (7.1)*].

Table 5 Recommended Dosage of KOSELUGO for Coadministration with Strong or Moderate CYP3A4 Inhibitors or Fluconazole

Body Surface Area	If the current dosage is 25 mg/m ² twice daily, reduce to 20 mg/m ² twice daily (mg/dose)		If the current dosage is 20 mg/m ² twice daily, reduce to 15 mg/m ² twice daily (mg/dose)	
	Morning	Evening	Morning	Evening
0.55 – 0.69 m ²	10	10	10 mg once a day	
0.70 – 0.89 m ²	20	10	10	10
0.90 – 1.09 m ²	20	20	20	10
1.10 – 1.29 m ²	25	25	25	10
1.30 – 1.49 m ²	30	25	25	20
1.50 – 1.69 m ²	35	30	25	25
1.70 – 1.89 m ²	35	35	30	25
≥ 1.90 m ²	40	40	30	30

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Capsules:

- 10 mg: white, opaque, hard capsule, banded and marked with “SEL 10” in black ink.
- 25 mg: blue, opaque, hard capsule, banded and marked with “SEL 25” in black ink.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Cardiomyopathy

Cardiomyopathy, defined as a decrease in left ventricular ejection fraction (LVEF) $\geq 10\%$ below baseline, occurred in 23% of 74 pediatric patients who received KOSELUGO in SPRINT [see *Adverse Reactions (6.1)*]. Four percent of patients experienced decreased LVEF below the institutional lower limit of normal (LLN). Grade 3 decreased LVEF occurred in one patient and resulted in dose reduction. All patients with decreased LVEF were asymptomatic and identified during routine echocardiography. Decreased LVEF resolved in 71% of these patients.

Left ventricular dysfunction or decreased LVEF resulting in permanent discontinuation of KOSELUGO occurred in an unapproved population of adult patients with multiple tumor types who received KOSELUGO. Decreased LVEF resulting in permanent discontinuation of KOSELUGO occurred in a pediatric population with NF1 in an expanded access program.

The safety of KOSELUGO has not been established in patients with a history of impaired LVEF or a baseline ejection fraction that is below the institutional LLN.

Assess ejection fraction by echocardiogram prior to initiating treatment, every 3 months during the first year of treatment, every 6 months thereafter, and as clinically indicated. Withhold, reduce dose, or permanently discontinue KOSELUGO based on severity of adverse reaction [*see Dosage and Administration (2.2)*]. In patients who interrupt KOSELUGO for decreased LVEF, obtain an echocardiogram or a cardiac MRI every 3 to 6 weeks. Upon resolution of decreased LVEF to greater than or equal to the institutional LLN, obtain an echocardiogram or a cardiac MRI every 2 to 3 months or as directed by the cardiologist.

5.2 Ocular Toxicity

Blurred vision, photophobia, cataracts, and ocular hypertension occurred in 15% of 74 pediatric patients receiving KOSELUGO in SPRINT. Blurred vision resulted in dose interruption in 2.7% of patients. Ocular toxicity resolved in 82% of 11 patients.

Serious ocular toxicities including retinal vein occlusion (RVO) and retinal pigment epithelial detachment (RPED), occurred in an unapproved population of adult patients with multiple tumor types who received KOSELUGO as a single agent or in combination with other anti-cancer agents. RPED occurred in the pediatric population during treatment with single agent KOSELUGO and resulted in permanent discontinuation.

Conduct comprehensive ophthalmic assessments prior to initiating KOSELUGO, at regular intervals during treatment, and for new or worsening visual changes. Permanently discontinue KOSELUGO in patients with RVO. Withhold KOSELUGO in patients with RPED, follow up with optical coherence tomography assessments every 3 weeks until resolution, and resume KOSELUGO at a reduced dose. For other ocular toxicities, withhold, reduce dose, or permanently discontinue KOSELUGO based on severity of the adverse reaction [*see Dosage and Administration (2.2)*].

5.3 Gastrointestinal Toxicity

Diarrhea occurred in 77% of 74 pediatric patients who received KOSELUGO in SPRINT, including Grade 3 in 15% of patients. Diarrhea resulting in permanent discontinuation occurred in 1.4% of patients. Diarrhea resulting in dose interruption or dose reduction occurred in 15% and 1.4% of patients, respectively. The median time to first onset of diarrhea was 17 days and the median duration was 2 days.

Serious gastrointestinal toxicities, including perforation, colitis, ileus, and intestinal obstruction, occurred in an unapproved population of adult patients with multiple tumor types who received KOSELUGO as a single agent or in combination with other anti-cancer agents. Colitis occurred in an unapproved population of pediatric patients with multiple tumor types who received KOSELUGO as a single agent.

Advise patients to start an anti-diarrheal agent (e.g., loperamide) immediately after the first episode of unformed, loose stool and to increase fluid intake during diarrhea episodes. Withhold, reduce dose, or permanently discontinue KOSELUGO based on severity of adverse reaction [*see Dosage and Administration (2.2)*].

5.4 Skin Toxicity

Rash occurred in 91% of 74 pediatric patients who received KOSELUGO in SPRINT. The most frequent rashes included dermatitis acneiform (54%), maculopapular rash (39%), and eczema (28%). Grade 3 rash

occurred in 8% of patients. Rash resulted in dose interruption in 11% of patients and dose reduction in 4% of patients.

Other skin toxicities, including severe palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome, occurred in an unapproved population of adult patients with multiple tumor types who received KOSELUGO as a single agent or in combination with other anti-cancer agents.

Monitor for severe skin rashes. Withhold, reduce dose, or permanently discontinue KOSELUGO based on severity of adverse reaction [*see [Dosage and Administration \(2.3\)](#)*].

5.5 Increased Creatine Phosphokinase

Increased creatine phosphokinase (CPK) occurred in 76% of 74 pediatric patients who received KOSELUGO in SPRINT, including Grade 3 or 4 in 9% of patients. Increased CPK resulted in dose reduction in 7% of patients. Increased CPK concurrent with myalgia occurred in 8% of patients, including one patient who permanently discontinued KOSELUGO for myalgia.

Rhabdomyolysis occurred in an unapproved adult population who received KOSELUGO as a single agent.

Obtain serum CPK prior to initiating KOSELUGO, periodically during treatment, and as clinically indicated. If increased CPK occurs, evaluate patients for rhabdomyolysis or other causes. Withhold, reduce dose, or permanently discontinue KOSELUGO based on severity of adverse reaction [*see [Dosage and Administration \(2.3\)](#)*].

5.6 Increased Levels of Vitamin E and Risk of Bleeding

KOSELUGO capsules contain vitamin E (10 mg capsules contain 32 mg vitamin E as the excipient, D-alpha-tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate (TPGS); while KOSELUGO 25 mg capsules contain 36 mg vitamin E as TPGS). Vitamin E can inhibit platelet aggregation and antagonize vitamin K-dependent clotting factors. Daily vitamin E intake that exceeds the recommended or safe limits may increase the risk of bleeding. Supplemental vitamin E is not recommended if daily vitamin E intake (including the amount of vitamin E in KOSELUGO and supplement) will exceed the recommended or safe limits.

An increased risk of bleeding in patients may occur in patients who are coadministered vitamin-K antagonists or anti-platelet antagonists with KOSELUGO. Monitor for bleeding in these patients. Increase international normalized ratio (INR) monitoring, as appropriate, in patients taking a vitamin-K antagonist. Perform anticoagulant assessments, including INR or prothrombin time, more frequently and adjust the dose of vitamin K antagonists or anti-platelet agents as appropriate [*see [Drug Interactions \(7.1\)](#)*].

5.7 Embryo-Fetal Toxicity

Based on findings from animal studies and its mechanism of action, KOSELUGO can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. In animal reproduction studies, administration of selumetinib to mice during organogenesis caused reduced fetal weight, adverse structural defects, and effects on embryo-fetal survival at approximate exposures > 5 times the human exposure at the clinical dose of 25 mg/m² twice daily. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with KOSELUGO and for 1 week after the last dose. Advise males with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with KOSELUGO and for 1 week after the last dose [*see [Use in Specific Populations \(8.1, 8.3\)](#)*].

6 ADVERSE REACTIONS

The following clinically significant adverse reactions are described elsewhere in the labeling:

- Cardiomyopathy [see [Warnings and Precautions \(5.1\)](#)]
- Ocular toxicity [see [Warnings and Precautions \(5.2\)](#)]
- Gastrointestinal toxicity [see [Warnings and Precautions \(5.3\)](#)]
- Skin toxicity [see [Warnings and Precautions \(5.4\)](#)]
- Increased creatine phosphokinase [see [Warnings and Precautions \(5.5\)](#)]

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The data in the WARNINGS AND PRECAUTIONS reflects exposure to KOSELUGO in 74 pediatric patients who received a dosage ranging from 20 mg/m² to 30 mg/m² orally twice daily in SPRINT. Among these patients, the duration of KOSELUGO exposure, including dose interruptions, was 12 months or longer (91%), more than 2 years (74%), or more than 4 years (23%). The WARNINGS AND PRECAUTIONS also includes additional data from adult and pediatric patients who received KOSELUGO administered at various doses across a range of tumors in other clinical trials.

Neurofibromatosis Type 1 (NF1) with Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN)

The safety of KOSELUGO was evaluated in SPRINT Phase II Stratum 1 [see [Clinical Studies \(14\)](#)]. Eligible patients were 2-18 years of age with NF1 who had inoperable PN that was causing significant morbidity. Patients were excluded for abnormal LVEF, uncontrolled hypertension (blood pressure \geq the 95th percentile for age, height, and sex), any current or past history of RVO or RPED, intraocular pressure > 21 mmHg (or upper limit of normal adjusted by age), uncontrolled glaucoma, and inability to swallow whole capsules. Patients received KOSELUGO 25 mg/m² orally twice daily (n=50). Among these patients, 88% were exposed for 12 months or longer and 66% were exposed for greater than 2 years.

Serious adverse reactions occurred in 24% of patients who received KOSELUGO. Serious adverse reactions that occurred in 2 or more patients were anemia, hypoxia and diarrhea.

Permanent discontinuation due to an adverse reaction occurred in 12% of patients who received KOSELUGO. Adverse reactions resulting in permanent discontinuation of KOSELUGO included increased creatine, increased weight, diarrhea, paronychia, malignant peripheral nerve sheath tumor, acute kidney injury, and skin ulcer.

Dosage interruptions and dose reductions due to adverse reactions occurred in 80% and 24% of patients who received KOSELUGO, respectively. Adverse reactions requiring a dosage interruption or reduction in \geq 5% of patients were vomiting, paronychia, diarrhea, nausea, abdominal pain, rash, skin infection, influenza-like illness, pyrexia and weight gain.

The most common adverse reactions (\geq 40%) were vomiting, rash (all), abdominal pain, diarrhea, nausea, dry skin, fatigue, musculoskeletal pain, pyrexia, acneiform rash, stomatitis, headache, paronychia, and pruritus.

Table 6 presents the adverse reactions in SPRINT Phase II Stratum 1.

Table 6 Adverse Reactions (≥ 20%) in Patients Who Received KOSELUGO in SPRINT Phase II Stratum 1

Adverse Reaction	KOSELUGO N=50	
	All Grades (%)	Grade ≥ 3 (%) [*]
Gastrointestinal		
Vomiting	82	6
Abdominal pain ¹	76	0
Diarrhea	70	16
Nausea	66	2
Stomatitis ²	50	0
Constipation	34	0
Skin and Subcutaneous Tissue		
Rash (all) ³	80	6
Dry skin	60	0
Rash acneiform ⁴	50	4
Paronychia ⁵	48	6
Pruritus	46	0
Dermatitis ⁶	36	4
Hair changes ⁷	32	0
Musculoskeletal and Connective Tissue		
Musculoskeletal pain ⁸	58	0
General		
Fatigue ⁹	56	0
Pyrexia	56	8
Edema ¹⁰	20	0
Nervous System		
Headache	48	2
Respiratory, Thoracic and Mediastinal		
Epistaxis	28	0
Renal and Urinary System		
Hematuria	22	2
Proteinuria	22	0
Metabolism and Nutrition		
Decreased appetite	22	0
Cardiac System		
Decreased ejection fraction	22	0
Sinus tachycardia	20	0

Adverse Reaction	KOSELUGO N=50	
	All Grades (%)	Grade \geq 3 (%) [*]
Infections		
Skin infection ¹¹	20	2

^{*}All events were Grade 3.

¹ Abdominal pain includes abdominal pain; abdominal pain upper

² Stomatitis includes stomatitis; mouth ulceration

³ Rash (all) includes dermatitis acneiform; rash maculo-papular; erythema; rash pustular; rash; urticaria; exfoliative rash; rash pruritic; rash erythematous

⁴ Rash (acneiform) includes dermatitis acneiform

⁵ Paronychia includes paronychia, nail infection

⁶ Dermatitis includes dermatitis; dermatitis atopic; dermatitis diaper; eczema; seborrheic dermatitis; skin irritation

⁷ Hair changes include alopecia, hair color change

⁸ Musculoskeletal pain includes pain in extremity; back pain; neck pain; musculoskeletal pain

⁹ Fatigue includes fatigue, malaise

¹⁰ Edema includes peripheral swelling, edema, localized edema

¹¹ Skin infection includes skin infection; abscess; cellulitis; impetigo; staphylococcal skin infection

Clinically relevant adverse reactions that occurred < 20% of patients include:

- *Eye*: visual impairment
- *Gastrointestinal Disorders*: dry mouth
- *General Disorders*: facial edema, including periorbital edema and face edema
- *Metabolism and Nutrition*: increased weight
- *Renal and Urinary System*: acute kidney injury
- *Respiratory, Thoracic & Mediastinal*: dyspnea, including exertional dyspnea and dyspnea at rest
- *Vascular*: hypertension

Table 7 presents the laboratory abnormalities in SPRINT Phase II Stratum 1.

Table 7 Select Laboratory Abnormalities (\geq 15%) Worsening from Baseline in Patients Who Received KOSELUGO in SPRINT Phase II Stratum 1

Laboratory Abnormality	KOSELUGO	
	All Grades (%) [*]	Grade \geq 3 (%)
Chemistry		
Increased creatine phosphokinase (CPK)	79	7 [§]
Decreased albumin	51	0
Increased aspartate aminotransferase (AST)	41	2
Increased alanine aminotransferase (ALT)	35	4
Increased lipase	32	5
Increased potassium	27	4
Decreased potassium	18	2 [§]
Increased alkaline phosphatase	18	0
Increased amylase	18	0

Laboratory Abnormality	KOSELUGO	
	All Grades (%) [*]	Grade ≥ 3 (%)
Increased sodium	18	0
Decreased sodium	16	0
Hematology		
Decreased hemoglobin	41	4
Decreased neutrophils	33	4
Decreased lymphocytes	20	2

* The denominator used to calculate the rate varied from 39 to 49 based on the number of patients with a baseline value and at least one post-treatment value.

§ Includes one Grade 4 increased CPK and one Grade 4 increased potassium.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Effect of Other Drugs on KOSELUGO

Strong or Moderate CYP3A4 Inhibitors or Fluconazole	
<i>Clinical Impact</i>	<ul style="list-style-type: none"> Concomitant use of KOSELUGO with a strong or moderate CYP3A4 inhibitor or fluconazole increased selumetinib plasma concentrations [see Clinical Pharmacology (12.3)], which may increase the risk of adverse reactions.
<i>Management</i>	<ul style="list-style-type: none"> Avoid coadministration of strong or moderate CYP3A4 inhibitors or fluconazole with KOSELUGO. If coadministration with strong or moderate CYP3A4 inhibitors or fluconazole cannot be avoided, reduce KOSELUGO dosage [see Dosage and Administration (2.4)].
Strong or Moderate CYP3A4 Inducers	
<i>Clinical Impact</i>	<ul style="list-style-type: none"> Concomitant use of KOSELUGO with a strong or moderate CYP3A4 inducer decreased selumetinib plasma concentrations [see Clinical Pharmacology (12.3)], which may reduce KOSELUGO efficacy.
<i>Management</i>	<ul style="list-style-type: none"> Avoid concomitant use of strong or moderate CYP3A4 inducers with KOSELUGO.
Vitamin E	
<i>Clinical Impact</i>	<ul style="list-style-type: none"> KOSELUGO contains vitamin E and daily vitamin E intake that exceeds the recommended or safe limits may increase the risk of bleeding. An increased risk of bleeding may occur in patients taking a vitamin-K antagonist or an anti-platelet agent with KOSELUGO.
<i>Management</i>	<ul style="list-style-type: none"> Supplemental vitamin E is not recommended if daily vitamin E intake (including the amount of vitamin E in KOSELUGO and supplement) will exceed the recommended or safe limits. Monitor for bleeding in patients coadministered a vitamin-K antagonist or an anti-platelet agent with KOSELUGO. Increase INR monitoring, as appropriate, in patients taking a vitamin-K antagonist [see Warnings and Precautions (5.3)].

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on findings from animal studies and its mechanism of action [*see [Clinical Pharmacology \(12.1\)](#)*], KOSELUGO can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no available data on the use of KOSELUGO in pregnant women to evaluate drug-associated risk. In animal reproduction studies, administration of selumetinib to mice during organogenesis caused reduced fetal weight, adverse structural defects, and effects on embryofetal survival at exposures approximately > 5 times the human exposure at the clinical dose of 25 mg/m² twice daily (*see Data*). Advise pregnant women of the potential risk to the fetus.

In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Data

Animal Data

In embryo-fetal development studies in mice at doses > 2.5 mg/kg twice daily (~5 times the human exposure based on area under the curve [AUC] at the clinical dose of 25 mg/m² twice daily), selumetinib caused increases in post-implantation loss, a reduction in mean fetal and litter weights, and an increased occurrence of open eye and cleft palate, but did not induce significant maternal toxicity.

Administration of selumetinib to pregnant mice from gestation Day 6 through lactation Day 20 resulted in reduced pup body weights and fewer pups met the pupil constriction criterion on day 21 post-partum. The incidence of malformations (e.g. prematurely open eye(s) and cleft palate) was increased even at the lowest dose of 0.5 mg/kg twice daily (maternal maximal concentration [C_{max}] of ~0.6 times the human C_{max} at the clinical dose of 25 mg/m² twice daily).

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of selumetinib or its active metabolite in human milk or their effects on the breastfed child or milk production. Selumetinib and its active metabolite were present in the milk of lactating mice (*see Data*). Due to the potential for adverse reactions in a breastfed child, advise women not to breastfeed during treatment with KOSELUGO and for 1 week after the last dose.

Data

Animal Data

Selumetinib and its active metabolite were present in milk from mice dosed with selumetinib throughout gestation and lactation, with a mean plasma/milk ratio of 1.5 in lactating dams dosed at 5 mg/kg twice daily. Administration of selumetinib to dams during gestation and early lactation was associated with adverse events in pups, including reduced growth rates and incidence of malformations [*see [Use in Specific Populations \(8.1\)](#)*].

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

KOSELUGO can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [*see Use in Specific Populations (8.1)*].

Pregnancy Testing

Verify the pregnancy status of females of reproductive potential prior to initiating KOSELUGO [*see Use in Specific Populations (8.1)*].

Contraception

Females

Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment and for 1 week after the last dose.

Males

Advise male patients with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with KOSELUGO and for 1 week after the last dose.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness have been established in pediatric patients 2 years of age and older with NF1 who have inoperable PN and the information on this use is discussed throughout the labeling. The safety and effectiveness of KOSELUGO have not been established in pediatric patients younger than 2 years of age.

Animal Toxicity Data

In 3-month general toxicology studies, male rats receiving selumetinib at doses ≥ 10 mg/kg daily (~60 times the human exposure based on AUC at the clinical dose of 25 mg/m² twice daily) showed growth plate dysplasia.

8.5 Geriatric Use

Clinical studies did not include patients 65 years of age and older.

8.6 Renal Impairment

No dose adjustment is recommended in patients with renal impairment or those with End Stage Renal Disease [*see Clinical Pharmacology (12.3)*].

8.7 Hepatic Impairment

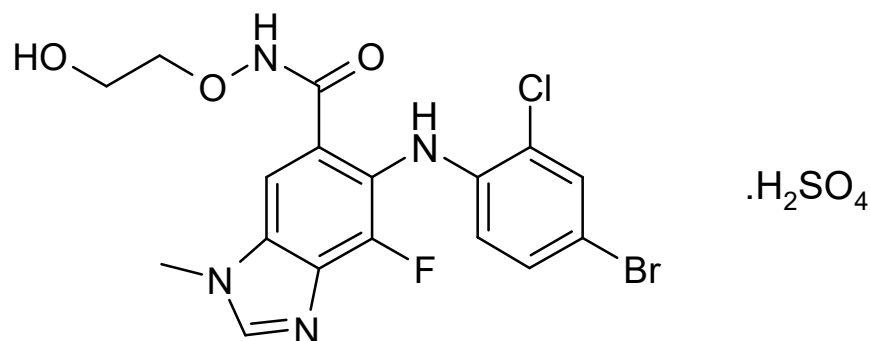
Selumetinib exposures increased in patients with moderate or severe hepatic impairment [*see Clinical Pharmacology (12.3)*]. Reduce the dose of KOSELUGO for patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh B). A recommended dosage of KOSELUGO for use in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C) has not been established [*see Dosage and Administration (2.3)*].

10 OVERDOSAGE

Dialysis is not helpful as KOSELUGO is highly protein bound and is extensively metabolized.

11 DESCRIPTION

Selumetinib is a kinase inhibitor. The chemical name is 5-[(4-bromo-2-chlorophenyl)amino]-4-fluoro-6-[(2-hydroxyethoxy)carbamoyl]-1-methyl-1*H*-benzimidazol-3-ium hydrogen sulfate. The molecular formula for selumetinib sulfate is C₁₇H₁₇BrClFN₄O₇S and the relative molecular mass is 555.76 g/mol. Selumetinib sulfate has the following structural formula:



Selumetinib sulfate is a white to yellow monomorphic crystalline powder that exhibits a pH dependent solubility. Selumetinib sulfate is freely soluble at pH < 1.5, sparingly soluble in the pH range at 1.5 to 3 and slightly soluble at pH > 3. Selumetinib sulfate has two ionizable functions with pKa values of 2.8 and 8.4.

KOSELUGO (selumetinib) 10 mg capsules for oral use, contain 10 mg selumetinib (equivalent to 12.1 mg selumetinib sulfate) and the excipient, vitamin E polyethylene glycol succinate. The capsule shell contains hypromellose, carrageenan, potassium chloride, titanium dioxide, carnauba wax, and purified water. The capsule is imprinted with black ink that contains shellac, iron oxide black, propylene glycol and ammonium hydroxide.

KOSELUGO (selumetinib) 25 mg capsules for oral use, contain 25 mg selumetinib (equivalent to 30.25 mg selumetinib sulfate) and the excipient, vitamin E polyethylene glycol succinate. The capsule shell contains hypromellose, carrageenan, potassium chloride, titanium dioxide, FD&C blue 2, ferric oxide yellow, purified water, carnauba wax, and/or corn starch. The capsule is imprinted with black ink that contains ferric oxide red, ferric oxide yellow, FD&C Blue 2 aluminum lake, carnauba wax, shellac, and glyceryl monooleate.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Selumetinib is an inhibitor of mitogen-activated protein kinase kinases 1 and 2 (MEK1/2). MEK1/2 proteins are upstream regulators of the extracellular signal-related kinase (ERK) pathway. Both MEK and ERK are critical components of the RAS-regulated RAF-MEK-ERK pathway, which is often activated in different types of cancers.

In genetically modified mouse models of NF1 that generate neurofibromas that recapitulate the genotype and phenotype of human NF1, oral dosing of selumetinib inhibited ERK phosphorylation, and reduced neurofibroma numbers, volume, and proliferation.

12.2 Pharmacodynamics

The exposure-response relationship and time course of pharmacodynamic response for the safety and effectiveness of KOSELUGO have not been fully characterized.

Cardiac Electrophysiology

At a dose 1.5 times the maximum recommended dose, KOSELUGO does not prolong the QT/QTc interval to any clinically relevant extent.

12.3 Pharmacokinetics

At the recommended dosage of 25 mg/m² twice daily in pediatric patients (2 to ≤ 18 years old), the mean maximum plasma concentration (C_{max}) (coefficient of variation [CV%]) following the first dose and at steady state was 731 (62%) ng/mL and 798 (52%) ng/mL, respectively. The mean area under the plasma drug concentration curve (AUC_{0-12h}) following the first dose was 2009 (35%) ng•h/mL and the AUC_{0-6h} at steady state was 1958 (41%) ng•h/mL. Selumetinib AUC and C_{max} increases proportionally over a dose range from 20 mg/m² to 30 mg/m² (0.8 to 1.2 times the recommended dose). The accumulation was 1.1-fold following administration of KOSELUGO 25 mg/m² twice daily.

Absorption

The mean absolute oral bioavailability of selumetinib was 62% in healthy adults. The median time to peak plasma concentrations (T_{max}) at steady-state in pediatric patients was 1 to 1.5 hours.

Effect of Food

Mean C_{max} and AUC of selumetinib decreased by 50% and 16%, respectively, following a high-fat meal (1000 calories, 50% fat) in healthy adults administered a single-dose of 75 mg (1.5 times the approved maximum recommended dosage). T_{max} was delayed by approximately 1.5 hours following a high-fat meal.

Selumetinib C_{max} and AUC decreased by 60% and 38%, respectively, following a low-fat meal (400 calories, 25% fat) in healthy adults administered a single-dose of 50 mg. T_{max} was delayed by approximately 0.9 hours following a low-fat meal.

Distribution

The mean apparent volume of distribution at steady state (V_{ss}) of selumetinib across a dose range of 20 mg/m² to 30 mg/m² (0.8 to 1.2 times the recommended dosage) ranged from 78 L to 171 L in pediatric patients.

The plasma protein binding was 98.4% in humans in vitro. Selumetinib binds to serum albumin (96%) and α-1 acid glycoprotein (< 35%).

Elimination

In pediatric patients, selumetinib had an apparent oral clearance (CL/F) of 8.8 L/hr and a mean elimination half-life of approximately 6.2 hours following a dose of 25 mg/m².

Metabolism

Selumetinib is primarily metabolized by CYP3A4 and to a lesser extent by CYP2C19, CYP1A2, CYP2C9, CYP2E1, and CYP3A5. Selumetinib also undergoes glucuronidation by UGT1A1 and UGT1A3. It is estimated that 56% of the observed intrinsic clearance of selumetinib could be attributed to

CYP metabolism and about 29% attributed to direct glucuronidation by UGT enzymes in vitro. The active metabolite, N-desmethyl selumetinib, is generated by CYP2C19 and CYP1A2 with additional contribution by CYP2C9 and CYP2A6, and metabolized through the same routes as selumetinib.

N-desmethyl selumetinib represents less than 10% of selumetinib levels in human plasma, but is approximately 3 to 5 times more potent than the parent compound, contributing to about 21% to 35% of the overall pharmacologic activity.

Excretion

After a single oral dose of radiolabeled selumetinib 75 mg (1.5 times the recommended dose) to healthy adults, 59% of the dose was recovered in feces (19% as unchanged) and 33% in urine (< 1% as parent).

Specific Populations

Racial or Ethnic Groups

No clinically meaningful effect on the pharmacokinetics of selumetinib or N-desmethyl selumetinib were observed based on race (White, Asian, Black).

Patients with Renal Impairment

Following administration of a single dose of 50 mg, selumetinib exposures were similar in subjects with end stage renal disease (CLcr < 15 mL/min) who required dialysis compared to subjects with normal renal function (CLcr ≥ 90 mL/min).

Patients with Hepatic Impairment

Following administration of a single-dose of selumetinib, dose normalized total AUC_{0-INF} decreased by 14% in subjects with mild hepatic impairment (Child-Pugh A), and increased by 59% in subjects with moderate hepatic impairment (Child-Pugh B) and by 57% in subjects with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C) compared to subjects with normal hepatic function. Selumetinib unbound AUC_{0-INF} decreased by 31% in subjects with mild hepatic impairment (Child-Pugh A), and increased by 41% in subjects with moderate hepatic impairment (Child-Pugh B), and 3.2-fold in subjects with severe hepatic impairment (Child-Pugh C) compared to subjects with normal hepatic function.

Drug Interaction Studies

Clinical Studies and Model-Informed Approaches

Effect of Strong or Moderate CYP3A4 Inhibitors: Concomitant use of itraconazole (strong CYP3A4 inhibitor) increased selumetinib AUC by 49% and C_{max} by 19%. Concomitant use of erythromycin (moderate CYP3A4 inhibitor) is predicted to increase selumetinib AUC by 41% and C_{max} by 23%.

Effect of Fluconazole: Concomitant use of fluconazole (strong CYP2C19 inhibitor and moderate CYP3A4 inhibitor) increased selumetinib AUC by 53% and C_{max} by 26%.

Effect of Strong or Moderate CYP3A4 Inducers: Concomitant use of rifampicin (strong CYP3A4 inducer) decreased selumetinib AUC by 51% and C_{max} by 26%. Concomitant use of efavirenz (moderate CYP3A4 inducer) is predicted to decrease selumetinib AUC by 38% and C_{max} by 22%.

In Vitro Studies

CYP Enzymes: Selumetinib does not inhibit CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, or CYP2E1. Selumetinib does not induce CYP3A4, CYP1A2, or CYP2B6.

Transporter Systems: Selumetinib does not inhibit breast cancer resistance protein (BCRP), P-glycoprotein (P-gp), OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, or MATE2K transporters.

Selumetinib is a substrate of BCRP and P-gp transporters.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenicity

Selumetinib was not carcinogenic in a 6-month study in *rash2* transgenic mice at exposures 24 times (males) and 36 times (females) and in 2-year carcinogenicity study in rats at exposures 20 times (male) and 15 times the human exposure (AUC) at the clinical dose of 25 mg/m².

Mutagenicity

Selumetinib was not mutagenic or clastogenic *in vitro*. Selumetinib did result in an increase in micronucleated immature erythrocytes (chromosome aberrations) in mouse micronucleus studies, predominantly via an aneugenic mode of action, but at doses > 160 mg/kg (~38 times the human C_{max} at the clinical dose of 25 mg/m²).

Impairment of Fertility

In a 6-month mouse study, selumetinib did not affect male mating performance at any dose up to 20 mg/kg twice daily (approximately 33 times the human exposure based on AUC at the clinical dose of 25 mg/m² twice daily). In female mice exposed to selumetinib at 12.5 mg/kg twice daily, mating performance and fertility were not affected. The NOAEL for both maternal toxicity and effects on reproductive performance was 2.5 mg/kg twice daily (approximately 5 times the human exposure based on AUC at the clinical dose of 25 mg/m² twice daily).

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

In a 26-week repeat-dose toxicology study, selumetinib at a dose of 20 mg/kg (approximately 33 times the human exposure based on AUC at the clinical dose of 25 mg/m² twice daily) led to significant urinary tract obstruction as well as inflammation and luminal hemorrhage of the urethra leading to early death in male mice.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Neurofibromatosis Type 1 (NF1) with Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN)

The efficacy of KOSELUGO was evaluated in SPRINT Phase II Stratum 1, an open-label, multicenter, single arm trial (NCT01362803). Eligible patients were required to have NF1 with inoperable PN, defined as a PN that could not be completely removed without risk for substantial morbidity due to encasement of, or close proximity to, vital structures, invasiveness, or high vascularity of the PN. Patients were also required to have significant morbidity related to the target PN. Morbidities that were present in ≥ 20% of

patients included disfigurement, motor dysfunction, pain, airway dysfunction, visual impairment, and bladder/bowel dysfunction. Patients received KOSELUGO 25 mg/m² orally twice daily until disease progression or unacceptable toxicity.

The major efficacy outcome measure was overall response rate (ORR), defined as the percentage of patients with complete response (defined as disappearance of the target PN) or confirmed partial response (defined as $\geq 20\%$ reduction in PN volume confirmed at a subsequent tumor assessment within 3-6 months). The target PN, defined as the PN that caused relevant clinical symptoms or complications (PN-related morbidities), was evaluated for response rate using centrally read volumetric magnetic resonance imaging (MRI) analysis per Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis (REiNS) criteria. Tumor response was evaluated at baseline and while on treatment after every 4 cycles for 2 years, and then every 6 cycles. An additional efficacy outcome measure was duration of response (DoR).

A total of 50 pediatric patients received KOSELUGO. The median age was 10.2 years (range 3.5 to 17.4 years); 60% were male; and 84% were White, 8% were Black and 2% were Asian.

Efficacy results are provided in Table 8. The median time to onset of response was 7.2 months (range: 3.3 months to 1.6 years).

Table 8 Efficacy Results from SPRINT Phase II Stratum 1[§]

Efficacy Parameter	SPRINT N = 50
Overall Response Rate *	
Overall Response Rate, n (%)	33 (66%)
95% CI	(51, 79)
Complete Response [†]	0
Confirmed Partial Response, n (%) [†]	33 (66%)
Duration of Response	
DoR ≥ 12 months, n (%)	27 (82%)

CI – confidence interval, DoR – duration of response.

[§] The ORR assessment was conducted by a single National Cancer Institute reviewer who was a SPRINT investigator and who evaluated all PN imaging from patients enrolled at all trial sites.

* Responses required confirmation at least 3 months after the criteria for first response were met.

[†] Complete response: disappearance of the target lesion; Partial response: decrease in target PN volume by $\geq 20\%$ compared to baseline.

An independent centralized review of tumor response per REiNS criteria resulted in an ORR of 44% (95% CI: 30, 59).

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

How Supplied

Strength	Description	Capsules per Bottle	NDC Number
10 mg	White, opaque, hard capsule, banded and marked with “SEL 10” in black ink.	60	0310-0610-60
		28	0310-0610-28
25 mg	Blue, opaque, hard capsule, banded and marked with “SEL 25” in black ink.	60	0310-0625-60
		28	0310-0625-28

Storage

Store at 25°C (77°F); excursions permitted to 15°C to 30°C (59°F to 86°F) [see USP Controlled Room Temperature].

Dispense in original bottle. Do not remove desiccant. Protect from moisture.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information).

Cardiomyopathy

Advise patients and caregivers that KOSELUGO can cause a reduction in LVEF and to immediately report any signs or symptoms of cardiomyopathy to their healthcare provider [see [Warnings and Precautions \(5.1\)](#)].

Ocular Toxicity

Advise patients and caregivers that KOSELUGO can cause ocular toxicity that can lead to blindness and to contact their healthcare provider if the patient experiences any changes in their vision [see [Warnings and Precautions \(5.2\)](#)].

Gastrointestinal Toxicity

Advise patients and caregivers that KOSELUGO can cause diarrhea and to contact their healthcare provider at the onset of diarrhea [see [Warnings and Precautions \(5.3\)](#)].

Skin Toxicity

Advise patients and caregivers that KOSELUGO can cause serious skin toxicities and to contact their healthcare provider for severe skin changes [see [Warnings and Precautions \(5.4\)](#)].

Increased Creatine Phosphokinase

Advise patients and caregivers that KOSELUGO can cause increased CPK and to report any signs and symptoms of muscle pain or weakness to their healthcare provider [see [Warnings and Precautions \(5.5\)](#)].

Increased Vitamin E Levels and Risk of Bleeding

Advise patients and caregivers to notify their healthcare provider if they are taking a supplement containing vitamin E, a vitamin-K antagonist or an anti-platelet agent [see [Warnings and Precautions \(5.6\)](#)].

Embryo-Fetal Toxicity

- Advise pregnant women and females of reproductive potential of the potential risk to a fetus. Advise females of reproductive potential to inform their healthcare provider of a known or suspected pregnancy [see [Warnings and Precautions \(5.7\)](#), [Use in Specific Populations \(8.1\)](#)].
- Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with KOSELUGO and for 1 week after the last dose [see [Use in Specific Populations \(8.3\)](#)].
- Advise males with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with KOSELUGO and for at least 1 week after the last dose [see [Use in Specific Populations \(8.3\)](#), [Nonclinical Toxicology \(13.1\)](#)].

Lactation

Advise women not to breastfeed during treatment with KOSELUGO and for 1 week after the last dose [see [Use in Specific Populations \(8.2\)](#)].

Drug Interactions

Advise patients and caregivers to inform their healthcare provider of all concomitant medications, including prescription medicines, over-the-counter drugs, vitamins, and herbal products. Inform patients to avoid St. John's wort, grapefruit or grapefruit juice while taking KOSELUGO [see [Drug Interactions \(7\)](#)].

Dosing and Administration

Inform patients and caregivers on how to take KOSELUGO with food and what to do for missed or vomited doses [see [Dosage and Administration \(2.1\)](#)].

Distributed by:

AstraZeneca Pharmaceuticals LP

Wilmington, DE 19850

© AstraZeneca 2021

Patient Information
KOSELUGO™ (ko-SEL-u-go)
(selumetinib) capsules

What is KOSELUGO?

KOSELUGO is a prescription medicine that is used to treat children 2 years of age and older with neurofibromatosis type 1 (NF1) who have plexiform neurofibromas that cannot be completely removed by surgery.

It is not known if KOSELUGO is safe and effective in children under 2 years of age.

Before taking KOSELUGO, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- have heart problems.
- have eye problems.
- are pregnant or plan to become pregnant. KOSELUGO can harm your unborn baby.
 - Your healthcare provider should check to see if you are pregnant before you begin treatment with KOSELUGO.
 - Females who are able to become pregnant should use effective birth control (contraception) during treatment with KOSELUGO and for 1 week after your last dose.
 - Males with female partners who are able to become pregnant should use effective birth control (contraception) during treatment with KOSELUGO and for 1 week after your last dose.
 - Tell your healthcare provider right away if you become pregnant or think you may be pregnant during treatment with KOSELUGO.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if KOSELUGO passes into your breast milk.
 - Do not breastfeed during treatment with KOSELUGO and for 1 week after your last dose.
 - Talk to your healthcare provider about the best way to feed your baby during this time.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, or herbal supplements. Especially tell your healthcare provider if you are taking aspirin, blood thinners, or other medicines to treat blood clots. KOSELUGO contains vitamin E which may increase your risk of bleeding.

How should I take KOSELUGO?

- Take KOSELUGO exactly as your healthcare provider tells you to.
- Do not change your dose or stop taking KOSELUGO unless your healthcare provider tells you to.
- Your healthcare provider may change your dose, temporarily stop, or permanently stop treatment with KOSELUGO if you have side effects.
- Your healthcare provider will decide on the right dose of KOSELUGO based on your weight or size (body surface area) and how many capsules of KOSELUGO to take.
- KOSELUGO should be taken around the same time each day, about 12 hours apart.
- Take KOSELUGO on an empty stomach. Do not eat food for 2 hours before your dose and 1 hour after your dose.
- Swallow KOSELUGO capsules whole with water. Do not chew, dissolve, or open the capsules.
- If you miss a dose of KOSELUGO, take it as soon as you remember. If it is less than 6 hours before your next scheduled dose, take your next dose at your regular time. Do not make up for the missed dose.
- If you vomit at any time after taking KOSELUGO, do not take an additional dose. Take your next dose at your regular time.

What should I avoid while taking KOSELUGO?

Do not drink grapefruit juice, eat grapefruit or take supplements that contain grapefruit or St. John's Wort during treatment with KOSELUGO.

What are the possible side effects of KOSELUGO?**KOSELUGO may cause serious side effects, including:**

- **Heart Problems.** KOSELUGO can lower the amount of blood pumped by your heart which is common and can also be severe. Your healthcare provider will do tests before and during treatment with KOSELUGO to check how well your heart is working. Tell your healthcare provider right away if you get any of the following signs or symptoms:
 - persistent coughing or wheezing
 - shortness of breath
 - swelling of your ankles and feet
 - tiredness
 - increased heart rate
- **Eye Problems.** KOSELUGO can cause eye problems that can lead to blindness. Your healthcare provider will check your vision before and during treatment with KOSELUGO. Tell your healthcare provider right away if you get any of the following signs or symptoms:
 - blurred vision
 - loss of vision
 - dark spots in your vision (floaters)
 - other changes to your vision
- **Severe diarrhea.** Diarrhea is common with KOSELUGO and can also be severe. Tell your healthcare provider right away the first time that you get diarrhea during treatment with KOSELUGO. Your healthcare provider may give you medicine to help control your diarrhea and may tell you to drink more fluids.
- **Skin Rash.** Skin rashes are common with KOSELUGO and can also be severe. Tell your healthcare provider if you get any of the following signs or symptoms:
 - rash that covers a large area of your body
 - peeling skin
 - blisters
- **Muscle problems (rhabdomyolysis).** Muscle problems are common with KOSELUGO and can also be severe. Treatment with KOSELUGO may increase the level of enzyme in your blood called creatine phosphokinase (CPK) and may be a sign of muscle damage. Your healthcare provider should do a blood test to check your blood levels of CPK before you start taking KOSELUGO and during treatment. Tell your healthcare provider right away if you get any of the following signs or symptoms:
 - muscle aches or pain
 - muscle spasms and weakness
 - dark, reddish urine

Your healthcare provider may change your dose, temporarily stop, or permanently ask you to stop taking KOSELUGO if you have any of these side effects.

The most common side effects of KOSELUGO are:

- vomiting
- stomach pain
- nausea
- dry skin
- feeling of tiredness, weakness or lacking energy
- muscle and bone pain
- fever
- inflammation of the mouth
- headache
- redness around the fingernails
- itching

These are not all the possible side effects of KOSELUGO.
Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store KOSELUGO?

- Store KOSELUGO at room temperature, between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).
- The bottle of KOSELUGO contains a desiccant packet to reduce moisture. Do not throw away desiccant packet.
- Keep KOSELUGO in its original bottle.

Keep KOSELUGO and all medicines out of the reach of children.

General information about the safe and effective use of KOSELUGO.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information leaflet. Do not use KOSELUGO for a condition for which it was not prescribed. Do not give KOSELUGO to other people, even if they have the same symptoms you have. It may harm them. You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about KOSELUGO that is written for a healthcare professional.

What are the ingredients in KOSELUGO?

Active ingredient: selumetinib.

Inactive ingredients:

Capsule contains: vitamin E polyethylene glycol succinate.

The 10 mg capsule shell contains: hypromellose, carrageenan, potassium chloride, titanium dioxide, carnauba wax, and purified water.

The 10 mg capsule printing ink contains: shellac, iron oxide black, propylene glycol, and ammonium hydroxide.

The 25 mg capsule shell contains: hypromellose, carrageenan, potassium chloride, titanium dioxide, FD&C blue 2, ferric oxide yellow, purified water, carnauba wax and/or corn starch.

The 25 mg printing ink contains: ferric oxide red, ferric oxide yellow, FD&C Blue 2 aluminum lake, carnauba wax, shellac, glyceryl monooleate.

Distributed by: AstraZeneca Pharmaceuticals LP, Wilmington, DE 19850

©AstraZeneca 2020

For more information, go to website www.KOSELUGO.com or call 1-800-236-9933

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration

Issued: May/2020

ANNEX I
SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Koselugo 10 mg hard capsules
Koselugo 25 mg hard capsules

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Koselugo 10 mg hard capsules

Each hard capsule contains 10 mg of selumetinib (as hydrogen sulfate).

Koselugo 25 mg hard capsules

Each hard capsule contains 25 mg of selumetinib (as hydrogen sulfate).

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Hard capsule.

Koselugo 10 mg hard capsules

White to off-white, opaque, size 4 (approximately 14 mm x 5 mm), hard capsule, which has a centre band and is marked with “SEL 10” in black ink.

Koselugo 25 mg hard capsules

Blue, opaque, size 4 (approximately 14 mm x 5 mm), hard capsule, which has a centre band and is marked with “SEL 25” in black ink.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Koselugo as monotherapy is indicated for the treatment of symptomatic, inoperable plexiform neurofibromas (PN) in paediatric patients with neurofibromatosis type 1 (NF1) aged 3 years and above.

4.2 Posology and method of administration

Treatment with Koselugo should be initiated by a physician experienced in the diagnosis and the treatment of patients with NF1 related tumours.

Posology

The recommended dose of Koselugo is 25 mg/m² of body surface area (BSA), taken orally twice daily (approximately every 12 hours).

Dosing is individualised based on BSA (mg/m²) and rounded to the nearest achievable 5 mg or 10 mg dose (up to a maximum single dose of 50 mg). Different strengths of Koselugo capsules can be combined to attain the desired dose (Table 1).

Table 1. Recommended dose based on body surface area

Body surface area (BSA) ^a	Recommended dose
0.55 – 0.69 m ²	20 mg in the morning and 10 mg in the evening
0.70 – 0.89 m ²	20 mg twice daily
0.90 – 1.09 m ²	25 mg twice daily
1.10 – 1.29 m ²	30 mg twice daily
1.30 – 1.49 m ²	35 mg twice daily
1.50 – 1.69 m ²	40 mg twice daily
1.70 – 1.89 m ²	45 mg twice daily
≥ 1.90 m ²	50 mg twice daily

^a The recommended dose for patients with a BSA less than 0.55 m² has not been established.

Treatment with Koselugo should continue as long as clinical benefit is observed, or until PN progression or the development of unacceptable toxicity. There is limited data in patients older than 18, therefore continued treatment into adulthood should be based on benefits and risks to the individual patient as assessed by the physician. However, start of treatment with Koselugo in adults is not appropriate.

Missed dose

If a dose of Koselugo is missed, it should only be taken if it is more than 6 hours until the next scheduled dose.

Vomiting

If vomiting occurs after Koselugo is administered, an additional dose is not to be taken. The patient should continue with the next scheduled dose.

Dose adjustments

Interruption and/or dose reduction or permanent discontinuation of selumetinib may be required based on individual safety and tolerability (see sections 4.4 and 4.8). Recommended dose reductions are given in Table 2 and may require the daily dose to be divided into two administrations of different strength or for treatment to be given as a once daily dose.

Table 2. Recommended dose reductions for adverse reactions

Body surface area (BSA)	Initial Koselugo dose ^a (mg/twice daily)	First dose reduction (mg/dose)		Second dose reduction (mg/dose) ^b	
		Morning	Evening	Morning	Evening
0.55 – 0.69 m ²	20 mg in the morning and 10 mg in the evening	10	10	10 once daily	
0.70 – 0.89 m ²	20	20	10	10	10
0.90 – 1.09 m ²	25	25	10	10	10
1.10 – 1.29 m ²	30	25	20	20	10
1.30 – 1.49 m ²	35	25	25	25	10
1.50 – 1.69 m ²	40	30	30	25	20
1.70 – 1.89 m ²	45	35	30	25	20
≥ 1.90 m ²	50	35	35	25	25

^a Based on BSA as shown in Table 1.

^b Permanently discontinue treatment in patients unable to tolerate Koselugo after two dose reductions.

Dose modifications for the management of adverse reactions associated with this medicinal product are presented in Table 3.

Table 3. Recommended dose modifications for adverse reactions

CTCAE Grade*	Recommended dose modification
Grade 1 or 2 (tolerable – can be managed with supportive care)	Continue treatment and monitor as clinically indicated
Grade 2 (intolerable – cannot be managed with supportive care) or Grade 3	Interrupt treatment until toxicity is grade 0 or 1 and reduce by one dose level when resuming therapy (see Table 2)
Grade 4	Interrupt treatment until toxicity is grade 0 or 1, reduce by one dose level when resuming therapy (see Table 2). Consider discontinuation

* Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

Dose modification advice for left ventricular ejection fraction (LVEF) reduction

In cases of asymptomatic LVEF reduction of ≥ 10 percentage points from baseline and below the institutional lower level of normal (LLN), selumetinib treatment should be interrupted until resolution. Once resolved, selumetinib should be reduced by one dose level when resuming therapy (see Table 2).

In patients who develop symptomatic LVEF reduction or a grade 3 or 4 LVEF reduction, selumetinib should be discontinued and a prompt cardiology referral should be carried out (see section 4.4).

Dose modification advice for ocular toxicities

Selumetinib treatment should be interrupted in patients diagnosed with retinal pigment epithelial detachment (RPED) or central serous retinopathy (CSR) with reduced visual acuity until resolution; reduce selumetinib by one dose level when resuming therapy (see Table 2). In patients diagnosed with RPED or CSR without reduced visual acuity, ophthalmic assessment should be conducted every 3 weeks until resolution. In patients who are diagnosed with retinal vein occlusion (RVO), treatment with selumetinib should be permanently discontinued (see section 4.4).

Dose adjustments for co-administration with CYP3A4 or CYP2C19 inhibitors

Concomitant use of strong or moderate CYP3A4 or CYP2C19 inhibitors is not recommended and alternative agents should be considered. If a strong or moderate CYP3A4 or CYP2C19 inhibitor must be co-administered, the recommended Koselugo dose reduction is as follows: If a patient is currently taking 25 mg/m² twice daily, dose reduce to 20 mg/m² twice daily. If a patient is currently taking 20 mg/m² twice daily, dose reduce to 15 mg/m² twice daily (see Table 4 and section 4.5).

Table 4. Recommended dose to achieve 20 mg/m² or 15 mg/m² twice daily dose level

Body Surface Area	20 mg/m ² twice daily (mg/dose)		15 mg/m ² twice daily (mg/dose)	
	Morning	Evening	Morning	Evening
0.55 – 0.69 m ²	10	10	10 mg once a day	
0.70 – 0.89 m ²	20	10	10	10
0.90 – 1.09 m ²	20	20	20	10
1.10 – 1.29 m ²	25	25	25	10
1.30 – 1.49 m ²	30	25	25	20
1.50 – 1.69 m ²	35	30	25	25
1.70 – 1.89 m ²	35	35	30	25
≥ 1.90 m ²	40	40	30	30

Special populationsRenal impairment

Based on clinical trials no dose adjustment is recommended in patients with mild, moderate, severe renal impairment or those with end stage renal disease (ESRD) (see section 5.2).

Hepatic impairment

Based on clinical trials, no dose adjustment is recommended in patients with mild hepatic impairment. The starting dose should be reduced in patients with moderate hepatic impairment to 20 mg/m² BSA, twice daily (see Table 4). Koselugo is contraindicated for use in patients with severe hepatic impairment (see sections 4.3 and 5.2).

Ethnicity

Increased systemic exposure has been seen in adult Asian subjects, although there is considerable overlap with Western subjects when corrected for body weight. No specific adjustment to the starting dose is recommended for paediatric Asian patients, however these patients, should be closely monitored for adverse events (see section 5.2).

Paediatric population

The safety and efficacy of Koselugo in children less than 3 years of age has not been established. No data are available.

Method of administration

Koselugo is for oral use. It should be taken on an empty stomach with no food or drink other than water 2 hours prior to dosing and 1 hour after dosing (see sections 4.5 and 5.2).

The capsules should be swallowed whole with water. The capsules should not be chewed, dissolved, or opened, because this could impair drug release and affect the absorption of selumetinib.

Koselugo should not be administered to patients who are unable or unwilling to swallow the capsule whole. Patients should be assessed for their ability to swallow a capsule before starting treatment. Standard medicine swallowing techniques are expected to be sufficient to swallow selumetinib capsules. For patients who have difficulties swallowing the capsule, referral to an appropriate health care professional such as a speech and language therapist could be considered to identify suitable methods that can be tailored to the particular patient.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1. Severe hepatic impairment (see sections 4.2 and 5.2).

4.4 Special warnings and precautions for use

Left ventricular ejection fraction (LVEF) reduction

Asymptomatic decreases in ejection fraction have been reported in 22% of paediatric patients in the pivotal clinical trial. Median time to initial onset of these adverse reactions was 226 days. A small number of serious reports of LVEF reduction associated with selumetinib have been reported in paediatric patients who participated in an expanded access program (see section 4.8).

Paediatric patients with a history of impaired left ventricular function or a baseline LVEF below institutional LLN have not been studied. LVEF should be evaluated by echocardiogram before initiation of treatment to establish baseline values. Prior to starting selumetinib treatment, patients should have an ejection fraction above the institutional LLN.

LVEF should be evaluated at approximately 3-month intervals, or more frequently as clinically indicated, during treatment. Reduction in LVEF can be managed using treatment interruption, dose reduction or treatment discontinuation (see section 4.2).

Ocular toxicity

Patients should be advised to report any new visual disturbances. Adverse reactions of blurred vision have been reported in paediatric patients receiving selumetinib. Isolated cases of RPED, CSR and RVO in adult patients with multiple tumour types, receiving treatment with selumetinib monotherapy and in combination with other anti-cancer agents, and in a single paediatric patient with pilocytic astrocytoma on selumetinib monotherapy, have been observed (see section 4.8).

In line with clinical practice an ophthalmological evaluation prior to treatment initiation and at any time a patient reports new visual disturbances is recommended. In patients diagnosed with RPED or CSR without reduced visual acuity, ophthalmic assessment should be conducted every 3 weeks until resolution. If RPED or CSR is diagnosed and visual acuity is affected, selumetinib therapy should be interrupted and the dose reduced when treatment is resumed (see section 4.2). If RVO is diagnosed, treatment with selumetinib should be permanently discontinued (see section 4.2).

Liver laboratory abnormalities

Liver laboratory abnormalities, specifically AST and ALT elevations, can occur with selumetinib (see section 4.8). Liver laboratory values should be monitored before initiation of selumetinib and at least monthly during the 6 first months of treatment, and thereafter as clinically indicated. Liver laboratory abnormalities should be managed with dose interruption, reduction or treatment discontinuation (see Table 2 in section 4.2).

Skin and subcutaneous disorders

Skin rash (including maculopapular rash and acneiform rash), paronychia and hair changes have been reported very commonly in the pivotal clinical study (see section 4.8). Pustular rash, hair colour changes and dry skin were seen more frequently in younger children (age 3-11 years) and acneiform rash was seen more frequently in post-pubertal children (age 12-16 years).

Vitamin E supplementation

Patients should be advised not to take any supplemental vitamin E. Koselugo 10 mg capsules contain 32 mg vitamin E as the excipient, D-alpha-tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate (TPGS). Koselugo 25 mg capsules contain 36 mg vitamin E as TPGS. High doses of vitamin E may increase the risk of bleeding in patients taking concomitant anticoagulant or antiplatelet medicinal products (e.g., warfarin or acetylsalicylic acid). Anticoagulant assessments, including international normalised ratio or prothrombin time, should be conducted more frequently to detect when dose adjustments of the anticoagulant or antiplatelet medicinal products are warranted (see section 4.5).

Risk of choking

Selumetinib is available as a capsule which must be swallowed whole. Some patients, in particular children < 6 years of age, may be at risk of choking on a capsule formulation due to developmental, anatomical or psychological reasons. Therefore, selumetinib should not be administered to patients who are unable or unwilling to swallow the capsule whole (see section 4.2).

Women of child bearing potential

Koselugo is not recommended in women of child bearing potential who are not using contraception (see section 4.6).

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Interaction studies have only been performed in healthy adults (aged ≥ 18 years).

Active substances that may increase selumetinib plasma concentrations

Co-administration with a strong CYP3A4 inhibitor (200 mg itraconazole twice daily for 4 days) increased selumetinib C_{max} by 19% (90% CI 4, 35) and AUC by 49% (90% CI 40, 59) in healthy adult subjects.

Co-administration with a strong CYP2C19/moderate CYP3A4 inhibitor (200 mg fluconazole once daily for 4 days) increased selumetinib C_{max} by 26% (90% CI 10, 43) and AUC by 53% (90% CI 44, 63) in healthy adult subjects, respectively.

Concomitant use of erythromycin (moderate CYP3A4 inhibitor) or fluoxetine (strong CYP2C19/CYP2D6 inhibitor) is predicted to increase selumetinib AUC by ~30-40% and C_{max} by ~20%.

Co-administration with medicinal products that are strong inhibitors of CYP3A4 (e.g., clarithromycin, grapefruit juice, oral ketoconazole) or CYP2C19 (e.g., ticlopidine) should be avoided.

Co-administration with medicinal products that are moderate inhibitors of CYP3A4 (e.g., erythromycin and fluconazole) and CYP2C19 (e.g., omeprazole) should be avoided.

If co-administration is unavoidable, patients should be carefully monitored for adverse events and the selumetinib dose should be reduced (see section 4.2 and Table 4).

Active substances that may decrease selumetinib plasma concentrations

Co-administration with a strong CYP3A4 inducer (600 mg rifampicin daily for 8 days) decreased selumetinib C_{max} by -26% (90% CI -17, -34) and AUC by -51% (90% CI -47, -54).

Concomitant use of strong CYP3A4 inducers (e.g., phenytoin, rifampicin, carbamazepine, St. John's Wort) or moderate CYP3A4 inducers with Koselugo should be avoided.

Active substances whose plasma concentrations may be altered by selumetinib

In vitro, selumetinib is an inhibitor of OAT3. The potential for a clinically relevant effect on the pharmacokinetics of concomitantly administered substrates of OAT3 (e.g., methotrexate and furosemide) cannot be excluded (see section 5.2).

TPGS is a P-gp inhibitor *in vitro* and it cannot be excluded that it may cause clinically relevant drug interactions with substrates of P-gp (e.g. digoxin or fexofenadine).

The effect of selumetinib on the exposure of oral contraceptives has not been evaluated. Therefore, use of an additional barrier method should be recommended to women using hormonal contraceptives (see section 4.6).

Effect of gastric acid reducing agents on selumetinib

Selumetinib capsules do not exhibit pH dependent dissolution. Koselugo can be used concomitantly with gastric pH modifying agents (i.e. H₂-receptor antagonists and proton pump inhibitors) without restrictions, except for omeprazole which is a CYP2C19 inhibitor.

Vitamin E

Koselugo capsules contain vitamin E as the excipient TPGS. Therefore, patients should avoid taking supplemental vitamin E and anticoagulant assessments should be performed more frequently in patients taking concomitant anticoagulant or antiplatelet medicinal products (see section 4.4).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential/Contraception in males and females

Women of childbearing potential should be advised to avoid becoming pregnant while receiving Koselugo. It is recommended that a pregnancy test should be performed on women of childbearing potential prior to initiating treatment.

Both male and female patients (of reproductive potential) should be advised to use effective contraception during and for at least 1 week after completion of treatment with Koselugo. It cannot be excluded that selumetinib may reduce the effectiveness of oral contraceptives, therefore women using hormonal contraceptives should be recommended to add a barrier method (see section 4.5).

Pregnancy

There are no data on the use of selumetinib in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity including embryofetal death, structural defects and reduced foetal weights (see section 5.3). Koselugo is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using contraception (see section 4.4).

If a female patient or a female partner of a male patient receiving Koselugo becomes pregnant, she should be apprised of the potential risk to the foetus.

Breast-feeding

It is not known whether selumetinib, or its metabolites, are excreted in human milk. Selumetinib and its active metabolite are excreted in the milk of lactating mice (see section 5.3). A risk to the breast-fed child cannot be excluded, therefore breast-feeding should be discontinued during treatment with Koselugo.

Fertility

There are no data on the effect of Koselugo on human fertility. Selumetinib had no impact on fertility and mating performance in male and female mice, although a reduction in embryonic survival was observed in female mice (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Koselugo may have a minor influence on the ability to drive and use machines. Fatigue, asthenia and visual disturbances have been reported during treatment with selumetinib and patients who experience these symptoms should observe caution when driving or using machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The safety profile of selumetinib monotherapy in paediatric patients with NF1 who have inoperable PN has been determined following evaluation of a combined safety population of 74 paediatric patients (20-30 mg/m² twice daily). This paediatric 'pool' of patients comprised 50 patients in SPRINT phase II stratum I, treated with selumetinib 25 mg/m² twice daily (the pivotal dataset) and 24 patients in SPRINT phase I treated with 20 to 30 mg/m² selumetinib twice daily (the dose finding

study). There were no clinically relevant differences in the safety profile between SPRINT phase I and SPRINT phase II stratum I. This safety profile was also substantiated by a pool of safety data from 7 AstraZeneca sponsored studies in adult patients with multiple tumour types (N = 347) who received 75 to 100 mg twice daily).

In the paediatric pool, the median total duration of selumetinib treatment in paediatric patients with NF1 who have PN was 28 months (range: < 1 to 71 months), 23% of patients were exposed to selumetinib treatment for > 48 months. Patients aged ≥ 2 to 11 years (N = 45) had a higher incidence of the following adverse drug reactions (ADRs) compared to patients aged 12 to 18 years (N = 29): hypoalbuminaemia, dry skin, pyrexia, hair colour changes.

In the paediatric pool (N = 74; comprises 50 patients from the pivotal SPRINT phase II stratum 1 dataset and 24 patients from the supportive SPRINT phase I dataset), the most common adverse reactions of any grade (incidence $\geq 45\%$) were vomiting (82%), rash (80%), blood creatine phosphokinase increased (76%), diarrhoea (77%), nausea (73%), asthenic events (59%), dry skin (58%), pyrexia (57%), acneiform rash (54%), hypoalbuminaemia (50%), aspartate aminotransferase increased (50%) and paronychia (45%). Dose interruptions and reductions due to adverse events were reported in 78% and 32% of patients, respectively. The most commonly reported ADRs leading to dose modification (dose interrupted or dose reduced) of selumetinib were vomiting (26%), paronychia (16%), diarrhoea (15%) and nausea (11%). Permanent discontinuation due to adverse events was reported in 12% of the patients. The following serious adverse reactions were reported: diarrhoea (3%), anaemia (3%) pyrexia (3%), blood CPK increased (3%), blood creatinine increased (1%).

Tabulated list of adverse reactions

Table 5 presents the adverse reactions identified in the paediatric population with NF1 who have inoperable PN and in adult patients (see footnote to Table 5). The frequency is determined from the paediatric pool (N = 74); comprises 50 patients from the pivotal SPRINT phase II stratum 1 dataset and 24 patients from supportive SPRINT phase I dataset. Adverse drug reactions (ADRs) are organised by MedDRA system organ class (SOC). Within each SOC, preferred terms are arranged by decreasing frequency and then by decreasing seriousness. Frequencies of occurrence of adverse reactions are defined as: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1000$); very rare ($< 1/10,000$) and not known (cannot be estimated from available data), including isolated reports.

Table 5. Adverse drug reactions reported in the paediatric pool (pivotal SPRINT phase II stratum 1 [N = 50] and supportive SPRINT phase I [N = 24]) and in other identified clinical trials in adult patients (N = 347)^{††}

MedDRA SOC	MedDRA Term	Overall Frequency (All CTCAE grades)	Frequency of CTCAE grade 3 and Above [†]
		NF1 paediatric pool [‡] (N = 74)	NF1 paediatric pool [‡] (N = 74)
Eye disorders	Vision blurred [^]	Common (9%)	-
Respiratory, thoracic & mediastinal disorders	Dyspnoea [*]	Common (5%)	-
Gastrointestinal disorders	Vomiting [^]	Very common (82%)	Common (8%)
	Diarrhoea [^]	Very common (77%)	Very common (15%)
	Nausea [^]	Very common (73%)	Common (1%)
	Stomatitis [^]	Very common (38%)	Common (1%)
	Dry mouth	Common (5%)	-
Skin and subcutaneous tissue disorders	Rash ^{^ *}	Very common (80%)	Common (5%)
	Dry skin	Very common (58%)	-
	Rash acneiform ^{^ *}	Very common (54%)	Common (3%)

MedDRA SOC	MedDRA Term	Overall Frequency (All CTCAE grades) NF1 paediatric pool [‡] (N = 74)	Frequency of CTCAE grade 3 and Above [†] NF1 paediatric pool [‡] (N = 74)
	Paronychia [^]	Very common (45%)	Common (9%)
	Hair changes [^] *	Very common (39%)	-
General disorders	Asthenic events*	Very common (59%)	-
	Pyrexia	Very common (57%)	Common (8%)
	Peripheral oedema*	Very common (12%)	-
	Facial oedema*	Common (7%)	-
Investigations	Blood CPK increased [^]	Very common (76%)	Common (9%)
	Hypoalbuminaemia	Very common (50%)	-
	AST increased	Very common (50%)	Common (1%)
	Haemoglobin decreased*	Very common (45%)	Common (3%)
	ALT increased	Very common (36%)	Common (3%)
	Blood creatinine increased	Very common (28%)	Common (1%)
	Ejection fraction decreased [^]	Very common (23%)	Common (1%)
	Increased blood pressure*	Very common (16%)	-
Eye disorders	Retinal pigment epithelial detachment (RPED)/ Central serous retinopathy (CSR)* ††	Uncommon (0.6%)	-
	Retinal vein occlusion (RVO)* ††	Uncommon (0.3%)	-

Per National Cancer Institute CTCAE version 4.03

CPK = creatine phosphokinase; AST = aspartate aminotransferase; ALT = alanine aminotransferase.

[^] See Description of selected adverse reactions

[†] All reactions were CTCAE grade 3, except for one CTCAE grade 4 event of blood CPK increased and one CTCAE grade 4 event of blood creatinine increased. There were no deaths.

^{††} Identified ADRs from other clinical trial experience in adult patients (N = 347), with multiple tumour types, receiving treatment with selumetinib (75 mg twice daily). These ADRs have not been reported in paediatric population with NF1 who have inoperable PN.

[‡] Paediatric pool (N=74) percentage rounded to the nearest decimal.

*ADRs based on grouping of individual preferred terms (PT):

Asthenic events: asthenia, fatigue,

CSR/RPED: Detachment of macular retinal pigment epithelium, chorioretinopathy

Dyspnoea: dyspnoea exertional, dyspnoea, dyspnoea at rest

Facial oedema: face odema, periorbital oedema

Haemoglobin decreased: anaemia, haemoglobin decreased

Hair changes: alopecia, hair colour change

Increased blood pressure: blood pressure increased, hypertension

Peripheral oedema: oedema peripheral, oedema

Rash (acneiform): dermatitis acneiform

Rash: dermatitis acneiform, rash maculo-papular, rash papular, rash, rash erythematous, rash macular

RVO: retinal vascular disorder, retinal vein occlusion, retinal vein thrombosis

Description of selected adverse reactions

Left ventricular ejection fraction (LVEF) reduction

In SPRINT, phase II stratum 1, LVEF reduction (PT: ejection fraction decreased) was reported in 11 (22%) patients; all cases were grade 2, asymptomatic and did not lead to dose interruptions, reductions or discontinuation. Of the 11 patients, 6 patients recovered and for 5 patients the outcome was not reported. The median time to first occurrence of LVEF reduction was 226 days (median duration 78 days). The majority of LVEF reduction adverse reactions were reported as reductions from baseline ($\geq 10\%$ reduction) but were considered to remain in the normal range. Patients with LVEF lower than the institutional LLN at baseline were not included in the pivotal study. In addition, 2 serious cases of LVEF reduction associated with selumetinib have been reported in paediatric patients who participated in an expanded access program. For clinical management of LVEF reduction, see sections 4.2 and 4.4.

Ocular toxicity

In SPRINT, phase II stratum 1, grade 1 and 2 adverse reactions of blurred vision were reported in 4 (8%) patients. Two patients required dose interruption. All adverse reactions were managed without dose reduction. For clinical management of new visual disturbances, see sections 4.2 and 4.4.

In addition, a single event of RPED was reported in a paediatric patient receiving selumetinib monotherapy (25 mg/m² twice daily) for pilocytic astrocytoma involving the optic pathway in an externally sponsored paediatric study (see sections 4.2 and 4.4).

Paronychia

In SPRINT, phase II stratum 1, paronychia was reported in 23 (46%) patients, the median time to first onset of maximum grade paronychia adverse reaction was 306 days and the median duration of adverse reactions was 96 days. The majority of these adverse reactions were grade 1 or 2 and were treated with supportive or symptomatic therapy and/or dose modification. Grade ≥ 3 events occurred in three (6%) patients. Seven patients (3 with a maximum grade 3 adverse reaction and 4 with a maximum grade 2 adverse reaction) had a selumetinib dose interruption for adverse reactions of paronychia, of whom 3 had dose interruption followed by dose reduction (2 patients required a second dose reduction). In one patient (2%) the event led to discontinuation.

Blood creatine phosphokinase (CPK) increase

Adverse reactions of blood CPK elevation occurred in 76% of patients in SPRINT phase II stratum 1. The median time to first onset of the maximum grade CPK increase was 106 days and the median duration of adverse reactions was 126 days. The majority of adverse reactions were grade 1 or 2 and resolved with no change in selumetinib dose. Grade ≥ 3 adverse reactions occurred in three (6%) patients. A grade 4 adverse reaction led to treatment interruption followed by dose reduction.

Gastrointestinal toxicities

In SPRINT, phase II stratum 1, vomiting (41 patients, 82%, median duration 3 days), diarrhoea (35 patients, 70%, median duration 5 days), nausea (33 patients, 66%, median duration 16 days), and stomatitis (25 patients, 50%, median duration 12 days) were the most commonly reported gastrointestinal (GI) reactions. The majority of these cases were grade 1 or 2 and did not require any dose interruptions or dose reductions.

Grade 3 adverse reactions were reported for diarrhoea (8 patients, 16%), nausea (1 patient, 2%), and vomiting (3 patients, 6%). For one patient diarrhoea led to dose reduction and subsequent discontinuation. No dose reduction or discontinuation was required for adverse reactions of nausea, vomiting or stomatitis.

Skin toxicities

In SPRINT, phase II stratum 1, acneiform rash was observed in 25 (50%) patients (median time to onset 13 days; median duration of 60 days for the maximum CTCAE grade event). The majority of these cases were grade 1 or 2, observed in post-pubertal patients (> 12 years) and did not require any dose interruptions or reductions. Grade 3 adverse reactions were reported for 4%.

Other (non-acneiform) rashes were observed in 35 (70%) patients in the pivotal study and were predominantly grade 1 or 2.

Hair changes

In SPRINT, phase II stratum 1, 32% of patients experienced hair changes (reported as hair lightening [PT: hair colour changes] in 11 patients (22%) and hair thinning [PT: alopecia]) in 12 patients (24%); in 7 patients (14%) both alopecia and hair colour changes were reported during treatment. All cases were grade 1 and did not require dose interruption or dose reduction.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via [the national reporting system listed in Appendix V](#).

4.9 Overdose

There is no specific treatment for overdose. If overdose occurs, patients should be closely monitored for signs and symptoms of adverse reactions and treated supportively with appropriate monitoring as necessary. Dialysis is ineffective in the treatment of overdose.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antineoplastic agents, protein kinase inhibitor, ATC code: L01EE04

Mechanism of action

Selumetinib is a selective inhibitor of mitogen activated protein kinase kinases 1 and 2 (MEK 1/2). Selumetinib blocks MEK activity and the RAF-MEK-ERK pathway. Therefore, MEK inhibition can block the proliferation and survival of tumour cells in which the RAF-MEK-ERK pathway is activated.

Clinical efficacy

The efficacy of Koselugo was evaluated in an open-label, multi-centre, single-arm study (SPRINT) phase II stratum 1 of 50 paediatric patients with NF1 inoperable PN that caused significant morbidity. Inoperable PN was defined as a PN that could not be surgically completely removed without risk for substantial morbidity due to encasement of, or close proximity to, vital structures, invasiveness, or high vascularity of the PN. Patients were excluded for the following ocular toxicities: any current or past history of CSR, current or past history of RVO, known intraocular pressure > 21 mmHg (or upper limit of normal adjusted by age) or uncontrolled glaucoma. Patients received 25 mg/m² (BSA) twice daily, for 28 days (1 treatment cycle), on a continuous dosing schedule. Treatment was discontinued if a patient was no longer deriving clinical benefit, experienced unacceptable toxicity or PN progression, or at the discretion of the investigator.

The target PN, the PN that caused relevant clinical symptoms or complications (PN-related morbidities), was evaluated for response rate using centrally read volumetric magnetic resonance imaging (MRI) analysis per Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis (REiNS) criteria. Tumour response was evaluated at baseline and while on treatment after every 4 cycles for 2 years, and then every 6 cycles.

Patients had target PN MRI volumetric evaluations and clinical outcome assessments, which included functional assessments and patient reported outcomes.

The median age of the patients was 10.2 years (range: 3.5 to 17.4 years), 60% were male and 84% were Caucasian.

The median target PN volume at baseline was 487.5 mL (range: 5.6 - 3820 mL). PN-related morbidities that were present in $\geq 20\%$ of patients included disfigurement, motor dysfunction, pain, airway dysfunction, visual impairment, and bladder/bowel dysfunction.

The primary efficacy endpoint was objective response rate (ORR), defined as the percentage of patients with complete response (defined as disappearance of the target PN) or confirmed partial response (defined as $\geq 20\%$ reduction in PN volume, confirmed at a subsequent tumour assessment within 3-6 months), based on National Cancer Institute (NCI) centralised review. Duration of response (DoR) was also evaluated.

Efficacy results are provided in Table 6.

Table 6. Efficacy results from SPRINT phase II stratum 1

Efficacy parameter	SPRINT (N = 50)
Objective response rate^{a, b}	
Objective response rate, % (95% CI)	33 (66%) (51.2 - 78.8)
Complete response	0
Confirmed partial response, n (%) ^b	33 (66%)
Duration of response	
DoR ≥ 12 months, n (%)	27 (82%)

CI - confidence interval, DoR – duration of response.

^a Responses required confirmation at least 3 months after the criteria for first partial response were met.

^b Complete response: disappearance of the target lesion; partial response: decrease in target PN volume by $\geq 20\%$ compared to baseline.

An independent centralized review of tumor response per REiNS criteria resulted in an ORR of 44% (95% CI: 30.0, 58.7).

The median time to onset of response was 7.2 months (range 3.3 months to 1.6 years). The median (min-max) time to the maximal PN shrinkage from baseline was 14.6 months (3.3 months to 2.7 years). The median DoR from onset of response was not reached; at the time of data cut-off the median follow-up time was 22.1 months. The median time from treatment initiation to disease progression while on treatment was not reached.

At the time of data cut-off, 28 (56%) patients remained in confirmed partial response, 2 (4%) had unconfirmed partial responses, 15 (30%) had stable disease and 3 (6%) had progressive disease.

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Koselugo in one or more subsets of the paediatric population in NF1 PN (see section 4.2 for information on paediatric use).

This medicinal product has been authorized under a so-called “conditional approval” scheme. This means that further evidence on this medicinal product is awaited. The European Medicines Agency (EMA) will review new information on the product every year and this SmPC will be updated as necessary

5.2 Pharmacokinetic properties

At the recommended dose of 25 mg/m² twice daily in paediatric patients (3 to ≤ 18 years old), the geometric mean (coefficient of variation [CV%]) maximum plasma concentration (C_{max}) was 731 (62%) ng/mL and that of the area under the plasma drug concentration curve (AUC_{0-12}) following the first dose was 2009 (35%) ng·h/mL. Minimal accumulation of ~ 1.1 -fold was observed at steady state upon twice daily dosing.

In paediatric patients, at a dose level of 25 mg/m², selumetinib has an apparent oral clearance of 8.8 L/h, mean apparent volume of distribution at steady state of 78 L and mean elimination half-life of ~6.2 hours.

Absorption

In healthy adult subjects, the mean absolute oral bioavailability of selumetinib was 62%. Following oral dosing, selumetinib is rapidly absorbed, producing peak steady state plasma concentrations (T_{max}) between 1-1.5 hours post-dose.

Effect of food

In separate clinical studies, in healthy adult subjects and in adult patients with advanced solid malignancies at a dose of 75 mg, co-administration of selumetinib with a high-fat meal resulted in a mean decrease in C_{max} of 50% and 62%, respectively, compared to fasting administration. Selumetinib mean AUC was reduced by 16% and 19%, respectively, and the time to reach maximum concentration (T_{max}) was delayed by approximately 1.5 to 3 hours (see section 4.2).

In healthy adult subjects at a dose of 50 mg, co-administration of selumetinib with a low-fat meal resulted in 60% lower C_{max} when compared to fasting administration. Selumetinib AUC was reduced by 38%, and the time to reach maximum concentration (T_{max}) was delayed by approximately 0.9 hours (see section 4.2).

Distribution

The mean apparent volume of distribution at steady state of selumetinib across 20 to 30 mg/m² ranged from 78 to 171 L in paediatric patients, indicating moderate distribution into tissue.

In vitro plasma protein binding is 98.4% in humans. Selumetinib mostly binds to serum albumin (96.1%) than α -1 acid glycoprotein (< 35%).

Biotransformation

In vitro, selumetinib undergoes phase 1 metabolic reactions including oxidation of the side chain, N-demethylation, and loss of the side chain to form amide and acid metabolites. CYP3A4 is the predominant isoform responsible for selumetinib oxidative metabolism with CYP2C19, CYP2C9, CYP2E1 and CYP3A5 involved to a lesser extent. *In vitro* studies indicate that selumetinib also undergoes direct phase 2 metabolic reactions to form glucuronide conjugates principally involving the enzymes UGT1A1 and UGT1A3. Glucuronidation is a significant route of elimination for selumetinib phase 1 metabolites involving several UGT isoforms.

Following oral dosing of ¹⁴C-selumetinib to healthy male subjects, unchanged selumetinib (~40% of the radioactivity) with other metabolites including glucuronide of imidazoindazole metabolite (M2; 22%), selumetinib glucuronide (M4; 7%), N-desmethyl selumetinib (M8; 3%), and N-desmethyl carboxylic acid (M11; 4%) accounted for the majority of the circulating radioactivity in human plasma. N-desmethyl selumetinib represents less than 10% of selumetinib levels in human plasma but is approximately 3 to 5 times more potent than the parent compound, contributing to about 21% to 35% of the overall pharmacologic activity.

Interactions

In vitro, selumetinib is not an inhibitor of CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 and CYP2E1. *In vitro*, selumetinib is not an inducer of CYP1A2 and CYP2B6. Selumetinib is an inducer of CYP3A4 *in vitro*, this is however not expected to be clinically relevant.

In vitro, selumetinib inhibits UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6 and UGT1A9 however these effects are not expected to be clinically relevant.

Interactions with transport proteins

Based on *in vitro* studies, selumetinib is a substrate for BCRP and P-gp transporters but is unlikely to be subjected to clinically relevant drug interactions. *In vitro* studies suggest that selumetinib does not inhibit the breast cancer resistance protein (BCRP), P-glycoprotein (P-gp), OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, MATE1 and MATE2K at the recommended paediatric dose. A clinically relevant effect on the pharmacokinetics of concomitantly administered substrates of OAT3 cannot be excluded.

Elimination

In healthy adult subjects, following a single oral 75 mg dose of radiolabelled selumetinib, 59% of the dose was recovered in faeces (19% unchanged) while 33% of the administered dose (< 1% as parent) was found in urine by 9 days of sample collection.

Special populations

Renal impairment

The exposure of 50 mg oral selumetinib was investigated in adult subjects with normal renal function (n = 11) and subjects with ESRD (n = 12). The ESRD group showed 16% and 28% lower C_{max} and AUC, respectively, with the fraction of unbound selumetinib being 35% higher in ESRD subjects. As a result, the unbound C_{max} and AUC ratios were 0.97 and 1.13 in the ESRD group when compared to the group with normal renal function. A small increase, approximately 20% AUC, in the N-desmethyl metabolite to parent ratio was detected in the ESRD group when compared to the normal group. As exposure in ESRD subjects was similar to those with normal renal function, investigations in mild, moderate and severe renally impaired subjects were not performed. Renal impairment is expected to have no meaningful influence on the exposure of selumetinib (see section 4.2).

Hepatic impairment

Adult subjects with normal hepatic function (n = 8) and mild hepatic impairment (Child-Pugh A, n = 8) were dosed with 50 mg selumetinib, subjects with moderate hepatic impairment (Child-Pugh B, n = 8) were administered a 50 or 25 mg dose, and subjects with severe hepatic impairment (Child-Pugh C, n = 8) were administered a 20 mg dose. Selumetinib total dose normalised AUC and unbound AUC were 86% and 69% respectively, in mild hepatic impairment patients, compared to the AUC values for subjects with normal hepatic function. Selumetinib exposure (AUC) was higher in patients with moderate (Child-Pugh B) and severe (Child-Pugh C) hepatic impairment; the total AUC and unbound AUC values were 159% and 141% (Child-Pugh B) and 157% and 317% (Child-Pugh C), respectively, of subjects with normal hepatic function (see section 4.2). There was a trend of lower protein binding in subjects with severe hepatic impairment although the protein binding remained > 99% (see section 4.3).

Ethnicity

Following a single-dose, selumetinib exposure appears to be higher in Japanese, non-Japanese-Asian and Indian healthy adult subjects compared to Western adult subjects, however, there is considerable overlap with Western subjects when corrected for body weight or BSA (see section 4.2).

Adult patients (> 18 years old)

The PK parameters in adult healthy subjects and adult patients with advanced solid malignancies, are similar to those in paediatric patients (3 to ≤ 18 years old) with NF1.

In adult patients, C_{max} and AUC increased dose proportionally over a 25 mg to 100 mg dose range.

5.3 Preclinical safety data

Genotoxicity

Selumetinib was positive in the mouse micronucleus study via an aneugenic mode of action. The free mean exposure (C_{max}) at the no observed effect level (NOEL) was approximately 27-times greater than clinical free exposure at the maximum recommended human dose (MRHD) of 25 mg/m².

Carcinogenicity

Selumetinib was not carcinogenic in rats or transgenic mice.

Repeat-dose toxicity

In repeat-dose toxicity studies in mice, rats and monkeys, the main effects seen after selumetinib exposure were in the skin, GI tract and bones. Scabs associated with microscopic erosions and ulceration at a free exposure similar to the clinical exposure (free AUC) at the MRHD were seen in rats. Inflammatory and ulcerative GI tract findings associated with secondary changes in the liver and lymphoreticular system at free exposures approximately 28 times the clinical free exposure at the MRHD were observed in mice. Growth plate (physeal) dysplasia was seen in male rats dosed for up to 3 months with selumetinib at a free exposure 11 times the clinical free exposure at the MRHD. GI findings showed evidence of reversibility following a recovery period. Reversibility for skin toxicities and physeal dysplasia was not evaluated. Vascular engorgement of the corpus cavernosum of the bulbo cavernosus muscle were observed in male mice in a 26-week study at a dose of 40 mg/kg/day (28 times the free AUC in humans at the MRHD) leading to significant urinary tract obstruction as well as inflammation and luminal hemorrhage of the urethra leading to early death in male mice.

Reproductive toxicology

Developmental and reproduction toxicity studies were conducted in mice. Fertility was not affected in male mice at up to 40 mg/kg/day (corresponding to 22-fold the free AUC in humans at the MRHD). In females, mating performance and fertility were not affected at up to 75 mg/kg/day, but a reversible decrease in the number of live fetuses was observed at this dose level; the NOAEL for effects on reproductive performance was 5 mg/kg/day (approximately 3.5-fold the free AUC in humans at the MRHD). A treatment-related increase in the incidence of external malformations (open eye, cleft palate) was reported in absence of maternal toxicity in embryo-fetal development studies at > 5 mg/kg/day, and in the pre- and post-natal development study at ≥ 1 mg/kg/day (corresponding to 0.4-fold the free C_{max} in humans at the MRHD). The other treatment related effects observed at non-maternotoxic dose levels in these studies consisted of embryo-lethality and decreased fetal weight at ≥ 25 mg/kg/day (corresponding to 22-fold the free AUC in humans at the MRHD), reductions in post-natal pup growth and at weaning a lower number of pups met the pupil constriction criterion at 15 mg/kg/day (corresponding to 3.6-fold the free C_{max} in humans at the MRHD). Selumetinib and its active metabolite were excreted in the milk of lactating mice at concentrations approximately the same as those in plasma.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Capsule content

Vitamin E polyethylene glycol succinate (D α -tocopheryl polyethylene glycol succinate).

Capsule shell

Koselugo 10 mg hard capsules

Hypromellose (E464)

Carrageenan (E407)

Potassium chloride (E508)

Titanium dioxide (E171)

Carnauba wax (E903)

Koselugo 25 mg hard capsules

Hypromellose (E464)

Carrageenan (E407)

Potassium chloride (E508)

Titanium dioxide (E171)

Indigo carmine aluminium lake (E132)

Iron oxide yellow (E172)

Carnauba wax (E903)
Maize starch

Printing ink

Koselugo 10 mg hard capsules

Shellac glaze, standard (E904)
Iron oxide black (E172)
Propylene glycol (E1520)
Ammonium hydroxide (E527)

Koselugo 25 mg hard capsules

Iron oxide red (E172)
Iron oxide yellow (E172)
Indigo carmine aluminium lake (E132)
Carnauba wax (E903)
Shellac, standard (E904)
Glyceryl mono-oleate

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years.

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 30 °C.
Store in the original bottle in order to protect from moisture and light.
Keep the bottle tightly closed.

6.5 Nature and contents of container

Koselugo 10 mg hard capsules

High-density polyethylene (HDPE) plastic bottle with white child-resistant polypropylene closure.

Koselugo 25 mg hard capsules

High-density polyethylene (HDPE) plastic bottle with blue child-resistant polypropylene closure.

Each bottle contains 60 hard capsules and a silica gel desiccant. Each carton contains one bottle.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Patients should be instructed not to remove the desiccant from the bottle.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sweden

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/21/1552/001 10 mg hard capsules

EU/1/21/1552/002 25 mg hard capsules

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>

ANNEX II

- A. MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**
- B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE**
- C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION**
- D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**
- E. SPECIFIC OBLIGATION TO COMPLETE POST-AUTHORISATION MEASURES FOR THE CONDITIONAL MARKETING AUTHORISATION**

A. MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

AstraZeneca AB
Global External Sourcing (GES)
Astraallén
Gärtunaporten (B674:5)
151 85, Södertälje
Sweden

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2)

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

• Periodic safety update reports (PSURs)

The requirements for submission of PSURs for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

The marketing authorisation holder (MAH) shall submit the first PSUR for this product within 6 months following authorisation.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

• Risk management plan (RMP)

The marketing authorisation holder (MAH) shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

E. SPECIFIC OBLIGATION TO COMPLETE POST-AUTHORISATION MEASURES FOR THE CONDITIONAL MARKETING AUTHORISATION

This being a conditional marketing authorisation and pursuant to Article 14-a of Regulation (EC) No 726/2004, the MAH shall complete, within the stated timeframe, the following measures:

Description	Due date
In order to confirm the efficacy and safety of selumetinib in the treatment of symptomatic, inoperable plexiform neurofibromas (PN) in paediatric patients with neurofibromatosis type 1 (NF1) aged 3 years and above, the applicant will	10/05/2022

Description	Due date
<p>submit the results from a longer follow-up of patients from study SPRINT Phase II Stratum 1 with a data cut-off of 31 March 2021. The clinical study report will be submitted by:</p>	
<p>In order to confirm the efficacy and safety of selumetinib in the treatment of symptomatic, inoperable plexiform neurofibromas (PN) in paediatric patients with neurofibromatosis type 1 (NF1) aged 3 years and above, the applicant will submit the results from a longer follow-up of patients from study SPRINT Phase I with a data cut-off of 27 February 2021. The clinical study report will be submitted by:</p>	10/05/2022
<p>Non-interventional post-authorisation safety study (PASS): in order to confirm the long-term safety of selumetinib in the treatment of symptomatic, inoperable PN in paediatric patients with NF1 aged 3 years and above, the applicant will conduct and submit the results of a non-interventional PASS in patients with NF1 who have been prescribed at least one dose of selumetinib and who are aged 3 to ≤ 18 years at the start of selumetinib treatment. A nested cohort of patients aged ≥ 8 years old (and prior to attainment of Tanner Stage V [sexual maturity rating]) will be followed prospectively. The clinical study report will be submitted by:</p>	31/12/2027

ANNEX III
LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Koselugo 10 mg hard capsules
selumetinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each hard capsule contains 10 mg of selumetinib (as hydrogen sulfate).

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Hard capsule

60 hard capsules

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

Do not remove desiccant.

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 30 °C.
Store in the original bottle in order to protect from moisture and light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sweden

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/21/1552/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

koselugo 10 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER – HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

PARTICULARS TO APPEAR ON THE IMMEDIATE PACKAGING

BOTTLE LABEL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Koselugo 10 mg hard capsules
selumetinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each hard capsule contains 10 mg of selumetinib (as hydrogen sulfate).

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Hard capsule

60 hard capsules

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

Do not remove desiccant.

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 30 °C.
Store in the original bottle in order to protect from moisture and light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sweden

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/21/1552/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

18. UNIQUE IDENTIFIER – HUMAN READABLE DATA

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Koselugo 25 mg hard capsules
selumetinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each hard capsule contains 25 mg of selumetinib (as hydrogen sulfate).

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Hard capsule

60 hard capsules

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

Do not remove desiccant.

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 30 °C.
Store in the original bottle in order to protect from moisture and light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sweden

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/21/1552/002

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

koselugo 25 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER – HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

PARTICULARS TO APPEAR ON THE IMMEDIATE PACKAGING

BOTTLE LABEL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Koselugo 25 mg hard capsules
selumetinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each hard capsule contains 25 mg of selumetinib (as hydrogen sulfate).

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Hard capsule

60 hard capsules

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

Do not remove desiccant.

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 30 °C.
Store in the original bottle in order to protect from moisture and light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sweden

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/21/1552/002

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

18. UNIQUE IDENTIFIER – HUMAN READABLE DATA

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

Koselugo 10 mg hard capsules

Koselugo 25 mg hard capsules

selumetinib

▼ This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Koselugo is and what it is used for
2. What you need to know before you take Koselugo
3. How to take Koselugo
4. Possible side effects
5. How to store Koselugo
6. Contents of the pack and other information

1. What Koselugo is and what it is used for

What Koselugo is and how it works

Koselugo contains the active substance selumetinib.

Selumetinib is a type of medicine called a MEK inhibitor. It works by blocking certain proteins involved in the growth of tumour cells.

Koselugo is expected to shrink tumours that grow along nerves, called plexiform neurofibromas. These tumours are caused by a genetic condition called neurofibromatosis type 1 (NF1).

What Koselugo is used for

Koselugo is used to treat children aged 3 years and above with plexiform neurofibromas that cannot be completely removed by surgery.

If you have any questions about how Koselugo works or why this medicine has been prescribed for you, ask your doctor.

2. What you need to know before you take Koselugo

Do not take Koselugo:

- if you are allergic to selumetinib or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6)
- if you have severe liver disease

If you are not sure, talk to your doctor, pharmacist or nurse before taking Koselugo.

Warnings and precautions

Talk to your doctor, pharmacist or nurse before and during your treatment with Koselugo:

- if you have eye problems
- if you have heart problems
- if you have liver problems
- if you take supplements containing vitamin E
- if you cannot swallow the capsule whole

If any of the above apply to you (or you are not sure) talk to your doctor, pharmacist or nurse before taking this medicine.

Eye problems

Koselugo can cause eye problems (see section 4 ‘Possible side effects’). **Tell your doctor straight away** if you get blurred vision or any other changes to your sight during treatment. Your doctor should examine your eyes if you have any new or worsening problems with your sight while you are taking this medicine.

Heart problems

Koselugo can lower the amount of blood pumped by your heart (see section 4 ‘Possible side-effects’). Your doctor will check how well your heart works before and during your treatment with Koselugo.

Liver problems

Koselugo can increase the amount of some liver enzymes in your blood (see section 4 ‘Possible side effects’). Your doctor will do blood tests before and during treatment to check how well your liver is working.

Supplemental vitamin E

Koselugo capsules contain vitamin E that may increase your risk of bleeding. This means you should tell your doctor if you take other medicines that increase your risk of bleeding such as:

- acetylsalicylic acid (also known as aspirin) for pain and inflammation
- anticoagulant medicines (blood thinners) such as warfarin or other medicines used for preventing blood clots
- supplements that may increase your risk of bleeding, such as vitamin E

Difficulty swallowing capsules

Talk to your doctor if you think you might have difficulties swallowing the capsules whole (see section 3 ‘How to take Koselugo’).

Skin, nail and hair problems

Koselugo can cause skin rash, nail infection or hair thinning or changes in hair colour (see section 4 ‘Possible side effects’). Tell your doctor if any of these symptoms trouble you during treatment.

Children under 3 years old

Do not give Koselugo to children below 3 years of age. This is because it has not been studied in this age group.

Other medicines and Koselugo

Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken, or might take any other medicines. This includes herbal medicines, supplements and medicines obtained without a prescription.

Koselugo can affect the way some other medicines work. Also, some other medicines can affect the way Koselugo works. Tell your doctor if you are taking any of the following medicines:

- clarithromycin or erythromycin (used to treat bacterial infections)

- carbamazepine or phenytoin (used to treat seizures and epilepsy)
- digoxin (used to treat heart failure)
- fexofenadine (used to treat symptoms of allergy)
- fluconazole or itraconazole (used to treat fungal infections)
- ketoconazole (used to treat Cushing's syndrome)
- furosemide (used to treat fluid retention by increasing the amount of urine you pass)
- methotrexate (used to treat some types of cancer, psoriasis or rheumatoid arthritis)
- omeprazole (used to treat acid reflux or stomach ulcer)
- rifampicin (used to treat tuberculosis (TB) and some other bacterial infections)
- St. John's wort (*Hypericum perforatum*), a herbal medicine (used to treat mild depression and other conditions)
- ticlopidine (used to prevent blood clots)

Tell your doctor or pharmacist if you are taking or have recently taken any of the above or any other medicines, even those that are not prescribed.

Koselugo with food and drink

Do not drink grapefruit juice while you are taking Koselugo because, it can affect the way the medicine works.

Pregnancy – information for women

Koselugo is not recommended during pregnancy. It may cause harm to an unborn baby.

If you think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor for advice before taking this medicine. Your doctor may ask you to take a pregnancy test before starting treatment.

You should not become pregnant while taking this medicine. If you are able to become pregnant, you must use effective contraception. See 'Contraception - information for women and men' below.

If you become pregnant during treatment, tell your doctor straight away.

Pregnancy – information for men

If your partner becomes pregnant while you are taking this medicine, tell your doctor straight away.

Contraception – information for women and men

If you are sexually active you should use effective contraception while you are taking this medicine and for at least 1 week after the last dose. It is not known whether Koselugo may interfere with how well hormonal contraceptives work. Please tell your doctor if you are taking a hormonal contraceptive, as your doctor may recommend the addition of a non-hormonal method of birth control.

Breast-feeding

Do not breast-feed if you are taking Koselugo. It is not known if Koselugo passes into breast milk.

Driving and using machines

Koselugo can cause side effects that affect your ability to drive or use machines. Do not drive or use machines if you feel tired or if you have problems with your vision (such as blurred vision).

3. How to take Koselugo

Always take this medicine exactly as your doctor or pharmacist has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

How much to take

Your doctor will work out the correct dose for you based on your height and weight. The doctor will tell you how many capsules of Koselugo to take.

Your doctor may prescribe a lower dose if you have problems with your liver (hepatic impairment).

Your doctor may reduce your dose if you have certain side effects while you are taking Koselugo (see section 4 'Possible side effects') or the doctor may interrupt treatment or stop it permanently.

How to take

- Take Koselugo twice a day, about 12 hours apart.
- Take the capsules on an empty stomach. This means that:
 - you must wait at least 2 hours before taking Koselugo after eating and
 - after taking Koselugo you must wait at least 1 hour before you eat.
- Swallow the capsules whole with water.
- Do not chew, dissolve, or open the capsules.
- If you have, or think you might have difficulty swallowing capsules whole, talk to your doctor before starting treatment.

If you are sick

If you are sick (vomit) at any time after taking Koselugo, do not take an extra dose. Take the next dose at the normal time.

If you take more Koselugo than you should

If you have taken more Koselugo than you should, contact your doctor or pharmacist immediately.

If you forget to take Koselugo

What to do if you forget to take a dose of Koselugo depends on how long it is until your next dose.

- If it is more than 6 hours until your next dose, take the missed dose. Then take the next dose at the normal time.
- If it is less than 6 hours until your next dose, skip the missed dose. Then take the next dose at the normal time.

Do not take a double dose (two doses at the same time) to make up for a forgotten dose.

If you stop taking Koselugo

Do not stop taking Koselugo unless your doctor tells you.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor, pharmacist or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Possible serious side effects

Eye (vision) problems

Koselugo can cause eye problems. Tell your doctor straight away if you get blurred vision (a common side effect that may affect up to 1 in 10 people) or any other changes to your sight during treatment.

Your doctor may ask you to stop taking this medicine or send you to a specialist, if you develop symptoms that include:

- blurred vision
- loss of vision
- dark spots in your vision (floaters)
- other changes to your vision (such as reduced vision)

Tell your doctor straight away if you notice any of the serious side effects above.

Other side effects

Tell your doctor or pharmacist if you notice any of the following side effects:

Very common (may affect more than 1 in 10 people)

- being sick (vomiting), feeling sick (nausea)
- diarrhoea
- inflammation of the mouth (stomatitis)
- skin and nail problems - signs may include dry skin, rash, redness around the fingernails
- hair thinning (alopecia), hair colour change
- feeling tired, weak or lacking energy
- fever (pyrexia)
- swelling of the hands or feet (peripheral oedema)
- a slight decrease in the amount of blood that the heart is pumping (ejection fraction decreased) – signs may include shortness of breath or swelling in your legs, ankles or feet
- high blood pressure (hypertension)
- reduced albumin, an essential liver protein (shown in blood tests)
- reduced haemoglobin, the oxygen-carrying protein in red blood cells (shown in blood tests)
- increase in enzymes (shown in blood tests) suggesting stress on the liver, kidney injury or muscle breakdown

Common (may affect up to 1 in 10 people)

- dry mouth
- swelling of the face (facial oedema)
- shortness of breath (dyspnoea)

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via [the national reporting system listed in Appendix V](#). By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Koselugo

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the bottle and carton after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

Do not store above 30°C.

Store in the original bottle in order to protect from moisture and light.

Keep the bottle tightly closed.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Koselugo contains

The active substance is selumetinib. Each Koselugo 10 mg hard capsule contains 10 mg of selumetinib (as hydrogen sulfate). Each Koselugo 25 mg hard capsule contains 25 mg of selumetinib (as hydrogen sulfate).

The other ingredients in Koselugo 10 mg hard capsules are:

- capsule fill: vitamin E polyethylene glycol succinate (D α -tocopheryl polyethylene glycol succinate).
- capsule shell: hypromellose (E464), carrageenan (E407), potassium chloride (E508), titanium dioxide (E171), carnauba wax (E903).
- printing ink: shellac standard (E904), iron oxide black (E172), propylene glycol (E1520) ammonium hydroxide (E527).

The other ingredients in Koselugo 25 mg hard capsules are:

- capsule fill: vitamin E polyethylene glycol succinate (D α -tocopheryl polyethylene glycol succinate).
- capsule shell: hypromellose (E464), carrageenan (E407), potassium chloride (E508), titanium dioxide (E171), indigo carmine aluminium lake (E132), iron oxide yellow (E172), carnauba wax (E903), maize starch.
- printing ink: iron oxide red (E172), iron oxide yellow (E172), indigo carmine aluminium lake (E132), carnauba wax (E903), shellac, standard (E904), glyceryl mono-oleate.

What Koselugo looks like and contents of the pack

Koselugo 10 mg hard capsule is a white to off-white, opaque, hard capsule which has a centre band and is marked with “SEL 10” in black ink.

Koselugo 25 mg hard capsule is a blue, opaque, hard capsule which has a centre band and is marked with “SEL 25” in black ink.

Koselugo is provided in white plastic bottles, capped with a white (10 mg) or blue (25 mg) child-resistant closure containing 60 hard capsules and a silica gel desiccant. Do not remove the desiccant from the bottle and do not swallow it.

Marketing Authorisation Holder

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sweden

Manufacturer

AstraZeneca AB
Global External Sourcing (GES)
Astraallén
Gärtunaporten
SE-151 85 Södertälje
Sweden

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

AstraZeneca A/S
Tlf: +45 43 66 64 62

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland)
DAC
Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 9801 1

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

This leaflet was last revised in

This medicine has been given ‘conditional approval’. This means that there is more evidence to come about this medicine. The European Medicines Agency will review new information on the medicine at least every year and this leaflet will be updated as necessary.

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site:
<http://www.ema.europa.eu>

CDS	
Drug Substance	Selumetinib
Date	█ █ 20█
Supersedes	█ █ 20█

Core Data Sheet
KOSELUGO™ (selumetinib) 10 mg and 25 mg capsules

[Redacted]

[Redacted]

1.7 同種同効品一覧表
一般名：セルメチニブ硫酸塩

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：セルメチニブ硫酸塩

版番号：■

1.7 同種同効品一覧表 セルメチニブ硫酸塩

本資料に記載された情報に係る権利はアレクシオンファーマ合同会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

1.7 同種同効品一覧表
一般名：セルメチニブ硫酸塩

1.7.1 同種同効品一覧表

本剤の同種同効品に該当する薬剤はなし。

1.8 添付文書（案）
一般名：セルメチニブ硫酸塩

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：セルメチニブ硫酸塩

版番号：■

1.8 添付文書（案） セルメチニブ硫酸塩

本資料に記載された情報に係る権利はアレクシオンファーマ合同会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次

標題ページ.....	1
目次.....	2
略語及び専門用語一覧表.....	3
1.8.1 効能・効果（案）及びその設定根拠.....	4
1.8.1.1 効能・効果（案）.....	4
1.8.1.2 効能・効果（案）の設定根拠.....	4
1.8.1.3 効能・効果に関連する注意（案）の設定根拠.....	6
1.8.2 用法・用量（案）及びその設定根拠.....	7
1.8.2.1 用法・用量（案）及び用法・用量に関連する注意（案）.....	7
1.8.2.2 用法・用量（案）の設定根拠.....	10
1.8.2.3 用法・用量に関連する注意（案）の設定根拠.....	11
1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠.....	15
1.8.4 参考文献.....	21
1.8.5 添付文書（案）.....	23

略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
ALT	Alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve or Area under the plasma concentration time curve to infinit：血漿中濃度－時間曲線下面積、又は、投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BID	Twice daily：1 日 2 回投与
BOR	Best objective response：最良総合効果
BSA	Body surface area：体表面積
CI	Confidence interval：信頼区間
C _{max}	Maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
C _{min}	Minimum plasma concentration：最低血漿中濃度
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events：有害事象共通用語規準
CYP	Cytochrome p450：シトクロム P450
DCO	Data cut-off：データカットオフ
DLT	Dose-limiting toxicity：用量制限毒性
DoR	Duration of response：奏効期間
ICR	Independent central review：独立中央判定
LVEF	Left ventricular ejection fraction：左室駆出率
MRI	Magnetic resonance imaging：磁気共鳴画像法
MTD	Maximum tolerated dose：最大耐量
NCI	National Cancer Institute：米国国立がん研究所
NF1	Neurofibromatosis type 1：神経線維腫症 1 型
ORR	Objective response rate：客観的奏効率
PD	Progressive disease：病勢進行
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
PFS	Progression-free survival：無増悪生存期間
PN	Plexiform neurofibroma(s)：叢状神経線維腫
POB	Pediatric Oncology Branch：（NCI の）小児腫瘍学部門
PR	Partial response：部分奏効
RP2D	Recommended Phase II dose：第 II 相試験推奨用量
SD	Stable disease：安定

1.8.1 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.1.1 効能・効果（案）

効能又は効果（案）は以下のとおり設定した。

4. 効能又は効果

叢状神経線維腫（plexiform neurofibromas）を伴う神経線維腫症 1 型

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 手術不能かつ症候性の叢状神経線維腫（plexiform neurofibromas）を伴う神経線維腫症 1 型以外の有効性・安全性は確立されていない。

5.2 3 歳未満及び 19 歳以上の患者における有効性及び安全性は確立していない。 [17.1.1、17.1.2 参照]

5.3 18 歳以下で本剤により薬物治療を開始した患者において、18 歳を超えて継続投与する場合には、治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に投与すること。

1.8.1.2 効能・効果（案）の設定根拠

神経線維腫症 1 型 (NF1) は、腫瘍抑制タンパク質ニューロフィブロミン 1 をコードする *NF1* 腫瘍抑制遺伝子の生殖細胞系列変異 (17q11.2) が原因で生じる、希少な常染色体優性遺伝疾患である。NF1 患者は中枢及び末梢神経系に腫瘍が生じるリスクが高い。最もよくみられる良性腫瘍の 1 つが叢状神経線維腫 (plexiform neurofibromas、PN) であり、約 20%~50%の患者に認められる (Korf 1999、Mautner et al 2008)。PN は身体のあらゆる箇所の神経に沿って発生し、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にみられ、PN が生じると外観上の変形、運動機能障害 (脱力及び可動域制限)、疼痛、神経機能障害等の臨床症状が現れる。患者が 1 つ又は複数の PN を有する場合、PN が日常活動に及ぼす影響は、脱力や可動域制限等様々であり (Gross et al 2018)、PN に伴う疼痛で日常活動に支障をきたし、PN の存在により生命を脅かす重度の合併症を引き起こす可能性がある。

NF1 の臨床経過に関する最近の知見は、NCI POB が実施した NF1 Natural history study から得られている。現在公表されているデータでは、概して PN は継続的に増殖し、緩やかな増殖であることはほとんどなく、腫瘍の自然減少は少数の PN で軽度 (主に高齢患者で、腫瘍の年間縮小率は 20%以下) であることが示されている (Dombi et al 2007、Tucker et al 2009、Nguyen et al 2012)。腫瘍の増殖を続ける患者では PN 関連合併症が自然に消失することはなく、腫瘍が安定又はわずかに縮小しても症状が改善することは極めて稀である (Gross et al 2018)。

手術が PN の治療法の第一選択肢であるが、大部分の PN は、生命維持にとって重要な器官の内部又は近傍にあるため、切除や手術に適さない。更に、手術は、関係する神経及び周囲の軟組織に対する医原性傷害のリスク、並びに PN の豊富な血管分布による出血のリスクが高い可能性がある。亜全摘又は部分切除後、18%の患者で恒久的な外科合併症が認められ、55%で PN の再増殖が認められた (Prada et al 2012)。更に、PN の部位、サイズ、及び侵襲性のため、又は重要な末梢神経への影響のため、外科的な完全切除が実施できることは稀である (Korf 1999、Needle et al 1997、Packer et al 2002)。切除が不完全であった PN は術後に再増殖する傾向がある (Canavese and Krajbich 2011)。

SPRINT 試験は、手術不能な PN を有する NF1 小児患者を対象に海外で実施された、セルメチニブの安全性、忍容性及び有効性を評価する多施設共同、単群、非盲検、第 I/II 相試験である。手術不能な PN とは、生命維持に必要な構造を巻き込んでいる、侵襲的又は血管に富んでいる状態であるために、重大な合併症のリスクを伴うことなく手術で完全除去できない PN と定義した。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の主要解析において、ほぼ全ての患者で、標的 PN 腫瘍容積がベースラインから減少した。SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では、ORR は 66.0% (NCI POB 解析による 50 例中 33 例 [95% CI : 51.2, 78.8]) だった。標的 PN 腫瘍容積の減少は早期に認められ、ほとんど全ての患者で標的 PN 腫瘍容積が 4 サイクル (pre-Cycle 5) までに減少した (pre-Cycle 5 時点での標的 PN 腫瘍容積のベースラインからの変化率の中央値は-14.31%)。更に、患者の約半数 (33 例中 14 例 [42.2%]) が、4 サイクル (pre-Cycle 5) までに奏効 (標的 PN 腫瘍容積がベースラインから 20%以上減少) に達した。また、8 サイクル (pre-Cycle 9) までに、33 例中 24 例 (72.7%) が奏効に達した。DoR 中央値が未到達であることによって、総合効果が維持されていることが示され、PFS 中央値は未到達であった。総曝露期間の中央値は 2.2 年 (最長 2.8 年) であり、患者の大半 (50 例中 34 例 [68.0%]) は主要解析の DCO 時点で投与を継続していたが、病勢進行が認められた患者はごく少数 (3 例以下) であった。SPRINT 試験第 I 相パートから得た補足データでは、総曝露期間の中央値が 4.4 年 (最長 5.5 年) と長く、半数を超える患者 (24 例中 13 例 [54.2%]) が主要解析の DCO 時点で投与を継続しており、この試験の DoR 中央値は未到達であり、セルメチニブで認められた安定的かつ持続的な抗腫瘍効果が更に示されている。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の主要解析の DCO 時点において、セルメチニブ投与を受けた小児患者に認められた主な有害事象 (発現割合が 30%以上) は、発現割合の降順で、嘔吐、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、下痢、悪心、皮膚乾燥、疲労、発熱、ざ瘡様皮膚炎、低アルブミン血症、口内炎、頭痛、口腔咽頭痛、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、爪囲炎、そう痒症、腹痛、貧血、上腹部痛、咳嗽、四肢痛、斑状丘疹状皮疹、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、便秘、鼻閉及び好中球数減少、インフルエンザ様疾患及びアレルギー性鼻炎である。これらは、小児集団で通常認められる事象及び基礎疾患と概ね一致する。更に、上記の有害事象 (基本語) の高頻度事象の多くはセルメチニブの副作用としても知られている。

小児患者の併合集団において、セルメチニブへの曝露期間が長期間であったにもかかわらず、セルメチニブとの関連性が「関連があるかもしれない」と判断された重篤な有害事象の発現割合は 10.8% (8 例)、セルメチニブの投与中止に至った有害事象の発現割合は 12.2% (9 例) であり、セルメチニブの安全性プロファイルは忍容性が良好であることを支持している。小児患者の併合集団において、死亡は認められなかった。

SPRINT 試験に日本人小児患者は参加していない。そのため、手術不能かつ症候性の PN を有する日本人 NF1 小児患者を対象としセルメチニブの安全性、忍容性、薬物動態、及び有効性を検討する国内第 I 相試験 (D1346C00013 試験) を実施し、日本人小児患者のデータを収集した。D1346C00013 試験におけるセルメチニブの有効性に関しては、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 と比較して投与期間が短いことから得られたデータは限られているものの、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 と同様の腫瘍縮小効果及び PN 関連症状の改善傾向が認められた。Cycle 7 Day 1 までの ICR 評価において 12 例中 3 例 (25.0%) が未確定 PR、7 例 (58.3%) が SD、2 例 (16.7%) が PD と判定された。12 例中 9 例で標的 PN 腫瘍容積の減少傾向が報告され、ベースラインからの最良変化率の中央値は-7.95% (範囲：-47.5%~28.3%) であった。Cycle 7 Day 1 時点では投与期間が短いことから、奏効が確定した患者はいなかった。なお、Cycle 7 Day 1 時点では、規定された治験薬投与開始後の volumetric MRI 評価が 1 回 (Cycle 5 Day 1) 実施されたのみであるため、

DoR は算出不能であった。また、Cycle 13 Day 1 までにおける総曝露期間の中央値は 11.5 カ月であり、Cycle 13 Day 1 までの ICR 評価における ORR は 33.3%（4/12 例）、BOR は 12 例中 4 例（33.3%）が確定 PR、2 例（16.7%）が未確定 PR、4 例（33.3%）が SD、2 例（16.7%）が PD であった。12 例中 10 例で標的 PN 腫瘍容積の減少が報告され、ベースラインからの最良変化率の中央値は -28.10%（範囲：-91.2%～28.3%）であった。DoR の中央値は未到達であった。PN 関連の病的状態の改善はセルメチニブの投与開始後最初の評価時点から認められ、Cycle 13 Day 1 時点までに、小児自己報告の PedsQL 総スコアにおいてベースラインからの平均変化量に経時的な改善傾向が認められた。

本邦で実施した D1346C00013 試験における手術不能かつ症候性の PN を有する日本人 NF1 小児患者におけるセルメチニブの安全性プロファイルは、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の結果と同様に良好であり、主に報告された有害事象を含めて管理可能かつ忍容可能であった。また安全性、薬物動態、及び予備的な有効性データは、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の外国人 NF1 小児患者の結果と概ね同様の結果であった。

以上より、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の外国人 NF1 小児患者に対して認められた良好なベネフィット・リスクプロファイルは日本人 NF1 小児患者においても同様に期待できると考えられたことから、効能又は効果（案）を「叢状神経線維腫（plexiform neurofibromas）を伴う神経線維腫症 1 型」と設定した。

1.8.1.3 効能・効果に関連する注意（案）の設定根拠

5.1 項

1.8.1.2 項に記載した根拠を基に、対象患者を「手術不能かつ症候性の叢状神経線維腫（plexiform neurofibromas）を伴う神経線維腫症 1 型」として明確にするため、設定した。

5.2 項

SPRINT 試験及び D1346C00013 試験における対象患者の年齢を踏まえ、3 歳未満及び 19 歳以上の患者における本薬の有効性及び安全性は確立していないことから、設定した。

5.3 項

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

なお、年齢に関する規定は、用法及び用量、並びに関連する注意に記載することとし、効能又は効果、並びに関連する注意については、最終的に以下のように設定した。

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

効能又は効果に関連する注意

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

1.8 添付文書（案）
一般名：セルメチニブ硫酸塩

1.8.2 用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 用法・用量（案）及び用法・用量に関連する注意（案）

用法及び用量（案）並びに関連する注意（案）は以下のとおり設定した。

6. 用法及び用量

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50mgを上限とする。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 食事の影響を避けるため、食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けること。
- 7.2 本剤の投与は臨床的意義が認められる限り、また、病勢進行或いは忍容できない毒性が認められない限り、継続すること。
- 7.3 体表面積から換算した本剤の投与量は以下の表のとおりとする。

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

^{注)} 体表面積 0.55m²未満の小児には投与経験がない。

- 7.4 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止すること。

副作用の発現により減量する場合の投与量

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

2段階減量後に忍容性が得られない場合、投与を中止し、再投与しないこと。

副作用発現時の用量調節基準

副作用	程度 ^{注)}	処置
左室駆出率低下	投与前から 10%以上低下かつ正常下限値以下で無症候性	回復するまで休薬し、再開する場合、用量を 1 段階減量して投与する。
	症候性もしくは Grade 3 以上	投与を中止する。
眼障害	視力低下を伴わない網膜色素上皮剥離又は中心性漿液性網膜症	回復するまで 3 週間毎に観察する。
	視力低下を伴う網膜色素上皮剥離又は中心性漿液性網膜症	回復するまで休薬し、再開する場合、用量を 1 段階減量して投与する。
	網膜静脈閉塞	投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade 1 又は忍容可能な Grade 2	患者の状態に注意しながら投与を継続する。
	忍容不能な Grade 2 又は Grade 3	Grade1 以下に回復するまで休薬し、再開する場合、用量を 1 段階減量して投与する。
	Grade 4	Grade1 以下に回復するまで休薬し、再開する場合、用量を 1 段階減量して投与する。また、投与中止を検討する。

注) Grade は CTCAE ver.4.03 に準じる。

7.5 中等度の肝機能障害を有する患者では、7.6 の項の表を参考に本剤投与開始用量を 1 回 20 mg/m² として 1 日 2 回とすること。[9.3.2 参照]

7.6 強い又は中等度の CYP3A4 阻害剤若しくは強い又は中等度の CYP2C19 阻害剤との併用は推奨されておらず、代替薬を考慮すること。やむを得ず併用する場合には、以下の表に従い、1 回 25 mg/m² を 1 日 2 回投与している患者では 1 回 20 mg/m² を 1 日 2 回に、1 回 20 mg/m² を 1 日 2 回投与している患者では 1 回 15 mg/m² を 1 日 2 回に本剤を減量すること。[10.2、16.6.2 参照]

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

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

1.8.2.2 用法・用量（案）の設定根拠

成人癌患者を対象としたセルメチニブの第 III 相試験では、成人患者を対象とした試験で確認された MTD を反映し、固定用量のセルメチニブ 75 mg BID を連続投与した。小児患者では、3 歳以上 18 歳以下の患者の成熟度、年齢、体重、及び BSA の範囲を考慮して、個別化した用量調節を行う必要があった。そのため、これらの差を考慮し、変動を最小限に抑え、小児患者の体格に対して曝露量（AUC）が高くなる用量で投与するため、BSA に基づいて用量を調節する用法・用量を適用した。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の RP2D（セルメチニブ 25 mg/m² BID 投与）は、セルメチニブ 20 及び 30 mg/m² BID 投与を評価した SPRINT 試験第 I 相パートの結果から決定された。SPRINT 試験第 I 相パートでは、30 mg/m² BID 投与例で pre-Cycle 3 で Grade 3 の毒性及び pre-Cycle 5 に Grade 3 の左室駆出率低下が発現したため、当初、RP2D は 20 mg/m² BID 投与、と決定されていた。しかし、別の試験（低悪性度神経膠腫小児患者を対象としたセルメチニブ単独投与試験である、小児脳腫瘍コンソーシアムの試験 029 [Banerjee et al 2017]）から新たに得られたエビデンスを評価した結果、SPRINT 試験第 I 相パートに中間用量のセルメチニブ 25 mg/m² BID 投与が導入された。セルメチニブ 25 mg/m² BID の投与を受けた 6 例中 1 例に DLT に該当する Grade 3 の斑状丘疹状皮膚疹が発現し、この用量が MTD かつ RP2D と判断された。SPRINT 試験第 I 相パートで発現した DLT は全て、成人で発現したセルメチニブ単独投与の既知の副作用であり、可逆的であった。RP2D とされたセルメチニブ 25 mg/m² BID 投与は、低悪性度神経膠腫小児患者を対象とした小児脳腫瘍コンソーシアムの試験 029 で規定された用量と同一であった。セルメチニブ 25 mg/m² BID 投与は、成人癌患者における MTD（75 mg）の約 60%に相当する。

手術不能かつ症候性の PN を有する小児患者において、ORR が 66.0%であったことから示されるように、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 でセルメチニブ 25 mg/m² BID 投与の優れた効果が認められた。本試験では、毒性を管理するために減量が可能であり、1 段階減量後の用量はおおよそ SPRINT 試験第 I 相パートにおいて臨床効果が示されている 20 mg/m²（ORR：66.7%）に相当する。更に、SPRINT 試験第 I 相パートにおいて客観的奏効が確定された患者では、いずれの用量でも奏効開始からの DoR 中央値は未到達であった。SPRINT 試験第 I 相パートでは、セルメチニブの 20 及び 25 mg/m² BID の忍容性プロファイルも同様であった。

臨床的有効性及び安全性の結果は、SPRINT 試験（第 I 相パート及び第 II 相パート層 1 の統合解析）で得られた有効性及び安全性それぞれと薬物動態との曝露-反応解析によって裏付けられた。この解析では、セルメチニブの曝露量（AUC、C_{max} 又は C_{min}）と有効性又は安全性の結果との間に明らかな関連性は示されなかった。奏効例におけるセルメチニブ濃度の中央値は非奏効例よりもわずかに高かったが、両群の患者のセルメチニブ濃度の個別値は概して重なって分布していた。SPRINT 試験第 II 相パート層 1 のデータでは、ICR 解析による ORR とセルメチニブの曝露量との関連性の評価において弱い相関（p=0.0428）が認められたが、NCI POB 解析による効果（ORR）と曝露量との関連性の評価ではこの相関は認められなかった。これらのデータは、曝露量が高いほど有効性の面で有益である可能性を示しており、MTD としてセルメチニブ 25 mg/m² BID 投与が適切であることを示唆している。安全性に関する曝露-反応解析では、セルメチニブ曝露量と検討した安全性事象との間に明らかな関連性は認められなかった。更に、有害事象によって休薬又は投与中止した患者、若しくは試験を中止した患者と曝露量との間に関連性は認められなかった。

以上より、PN を伴う NF1 小児患者の治療におけるセルメチニブの適切な用法又は用量（案）を、セルメチニブ 1 回 25 mg/m²、1 日 2 回投与と設定した。

成人及び小児患者における母集団薬物動態解析において、BSAはセルメチニブ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。セルメチニブの曝露量（AUC）に関しては、クリアランスが主要な因子である。BSAはその分布の最大値において、クリアランス、すなわちAUCに20%を超える影響を示した。このことから、小児におけるBSA換算による用量の妥当性が支持される。それぞれのBSA範囲の患者1,000例でシミュレーションし、25 mg/m²を投与したときのAUCの中央値及び75%予測区間を算出したところ、BSAに基づいた用量では全てのBSA範囲で同程度の曝露量が得られることが示された。

1.8.2.3 用法・用量に関連する注意（案）の設定根拠

7.1 項

セルメチニブカプセルのバイオアベイラビリティに対する食事の影響を、成人進行固形癌患者を対象とした試験（D1532C00020 試験）（以下、20 試験）ではセルメチニブ白色カプセル 25 mg を、成人健康被験者における試験（D1532C00069 試験）（以下、69 試験）及び（D1532C00089 試験）（以下、89 試験）ではセルメチニブ青色カプセル 25 mg（市販予定製剤）を用いて検討した。69 試験では、食事（FDA のガイダンス [FDA Guidance 2002] に従った高脂肪食）により、成人健康被験者にセルメチニブ 75 mg を投与したときの曝露量が減少することが示された（C_{max} が 50%減少、AUC が 16%減少）。20 試験でも同様の結果が認められ、進行固形癌成人患者にセルメチニブ 75 mg を投与したときの曝露量は、高脂肪食により減少した（C_{max} が 62%減少、AUC が 19%減少）。また、89 試験では、低脂肪食により健康被験者にセルメチニブ 50 mg を投与したときの曝露量が減少した（C_{max} が 60%減少、AUC が 38%減少）。

高脂肪食及び低脂肪食の摂取後では胃内容排出速度が低下し、セルメチニブの吸収速度が低下すると考えられた。SPRINT 試験のデータを用いた曝露-反応解析の結果によると、曝露量が典型的な被験者の 80%~125%の範囲内であれば用量調節は不要と考えられるが、食後投与時にはこの範囲を超えて曝露量が低下していた。減量や中断が疾患の増悪につながる事実に基づくエビデンスはないものの、SPRINT 試験及び D1346C00013 試験では投与前 2 時間から投与後 1 時間までを絶食としており、現在利用可能なこれらのデータに基づき、空腹時でのセルメチニブの投与に関する推奨事項として、本項を設定した。

7.2 項

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 において、ベースライン時に進行性 PN が確認された患者又はベースライン時に進行性 PN が確認されていない場合で奏効を示した患者は、臨床的ベネフィットが得られている限り若しくは中止基準に合致するまでセルメチニブ投与を継続した。当該試験結果より、継続投与に関する本注意喚起を設定した。

7.3 項

1.8.2.2 項に記載した根拠を基に、体表面積毎に換算する服用量を設定した。

7.4 項

手術不能かつ症候性の PN を有する NF1 小児患者に対しては、長期にわたりセルメチニブを投与すると考えられ、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では曝露期間の中央値は 2 年を超え、SPRINT 試験第 I 相パートではそれよりも長かった（5 例が 60 カ月を超えてセルメチニブの投与を受け、曝露期間の中央値は 4 年を超えていた）。このセルメチニブの長期投与中に、大多数の患者に有害事象が 1 件以上発現したが、追加の治療の有無にかかわらず、セルメチニブの用量変更によって有害事象が管理可能であり、大半の患者（68.0%）がセルメチニブ投与を継続した。小児患者

の併合集団で、治験薬の投与中止に至った有害事象が9例（12.2%）に認められたが、セルメチニブの安全性プロファイルを特徴付ける主な有害事象ではセルメチニブの投与中止に至った事象は稀であった。臨床試験では、セルメチニブ投与開始前に毒性がGrade 1以下に回復していることを義務付けられていたが、実際の臨床現場では、この厳格な基準を用いるよりもむしろ用量変更によって有害事象を更に管理できる可能性がある。用量変更によって、患者はセルメチニブの投与を継続することができ、したがってPNの減少によるベネフィットを維持できると考え、本項を設定した。

7.5 項

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

7.6 項

CYPを介した代謝のうち、セルメチニブの代謝に関与する主要なCYP分子種はCYP3A4であり、CYP2C19の関与も示唆された。セルメチニブの曝露量（AUC）は、強いCYP3A4阻害薬であるイトラコナゾールと併用した場合に49%増加し、強いCYP2C19阻害薬及び中程度のCYP3A4阻害薬であるフルコナゾールと併用した場合に53%増加した。また、生理学的薬物速度論に基づいた解析から、中程度のCYP3A4阻害薬又はCYP2C19阻害薬は、セルメチニブの曝露量を30%～40%増加させる可能性がある。

以上より、強いCYP3A4阻害薬及び／又は強いCYP2C19阻害薬、中程度のCYP3A4阻害薬及び／又は中程度のCYP2C19阻害薬とセルメチニブとの併用を避けることを本項にて設定した。

なお、用法及び用量、並びに関連する注意において、年齢に関する規定を追加し、肝機能障害患者、副作用発現時、他剤との併用時における減量を含め、他の注意喚起を整備した上で、最終的に以下の記載となった。

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。

用法及び用量に関連する注意

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

体表面積 (m ²)	投与量
0.55 – 0.69	朝 20 mg/夜 10 mg
0.70 – 0.89	1回 20 mg 1日 2回
0.90 – 1.09	1回 25 mg 1日 2回

1.10 – 1.29	1 回 30 mg 1 日 2 回
1.30 – 1.49	1 回 35 mg 1 日 2 回
1.50 – 1.69	1 回 40 mg 1 日 2 回
1.70 – 1.89	1 回 45 mg 1 日 2 回
≥ 1.90	1 回 50 mg 1 日 2 回

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

副作用の発現により減量する場合の投与量

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

副作用発現時の用量調節基準

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

	忍容不能な Grade 2 又は Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬し、再開する場合、用量を1段階減量して投与する。
	Grade 4	投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade 1 又は忍容可能な Grade 2	患者の状態に注意しながら投与を継続する。
	忍容不能な Grade 2 又は Grade 3	Grade1 以下に回復するまで休薬し、再開する場合、用量を1段階減量して投与する。
	Grade 4	Grade1 以下に回復するまで休薬し、再開する場合、用量を1段階減量して投与する。また、投与中止を検討する。

注) Grade は CTCAE ver.4.03 に準じる。

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

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

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

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

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

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>1. 警告 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と神経線維腫症1型の治療の十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。</p>	<p>1. 警告 本剤の投与に際し、緊急時に十分対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識及びNF1に対する十分な知識と経験が必要であるため、設定した。</p>
<p>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照] 2.3 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者 [9.3.1、16.6.2 参照]</p>	<p>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 2.1 本剤の有効成分及び添加物に過敏症の既往歴のある患者では過敏症症状が発現する可能性が考えられることから、一般的な注意として設定した。 2.2 ヒトにおける影響については不明であるが、マウスを用いた胚・胎児発生試験及び出生前及び出生後の発生に関する試験において臨床曝露量未満で催奇形性を示唆する所見が認められ、ヒトの胚・胎児に対するリスクが否定できないと考えることから、設定した。 2.3 本剤の血中濃度が上昇するおそれがあり、投与量の調整ができないこと、本剤の投与により肝機能障害が発現する可能性があることから、設定した。</p>
<p>8. 重要な基本的注意 8.1 心機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に心機能検査（心エコー等）を行い、患者の状態（LVEFの変動を含む）を確認すること。 [9.1.1、11.1.1 参照] 8.2 眼障害があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に眼の異常の有無を確認すること。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。 [11.1.2 参照] 8.3 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行うこと。 [11.1.4 参照] 8.4 横紋筋融解症、ミオパチーがあらわれることがあるので、本剤投与中は定期的にCK、クレアチニン等の検査を行い、筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等に十分注意すること。 [11.1.5 参照] 8.5 貧血、ヘモグロビン減少、好中球減少、リンパ球減少、血小板減少があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に血液検査（血球</p>	<p>8. 重要な基本的注意 8.1 心機能障害の早期発見及び重篤化や重症化発現を予防するため、本剤投与開始前及び投与中に定期的な検査を実施し患者の状態を観察することが重要であると考え、設定した。 8.2 眼障害の早期発見及び重篤化や重症化を予防するため、本剤投与中に定期的に検査を実施し患者の状態を観察することが重要であると考え、設定した。 8.3 肝機能障害の早期発見及び重篤化や重症化を予防するため、本剤投与中に定期的に検査を実施し患者の状態を観察することが重要であると考え、設定した。 8.4 横紋筋融解症やミオパチーの早期発見及び重篤化や重症化を予防するため、本剤投与中に定期的に検査を実施し患者の状態を観察することが重要であると考え、設定した。 8.5 貧血や血球減少の早期発見及び重篤化や重症化を予防するため、本剤投与中に定期的</p>

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>数算定、白血球分画等）を行うこと。〔11.1.6 参照〕</p>	<p>査を実施し患者の状態を観察することが重要であると考え、設定した。</p>
<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.1 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>9.1.1 心疾患又はその既往歴のある患者 症状が悪化するおそれがある。〔8.1、11.1.1 参照〕</p> <p>9.3 肝機能障害患者</p> <p>9.3.1 重度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 C） 投与しないこと。本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。〔2.3、16.6.2 参照〕</p> <p>9.3.2 中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 B） 本剤を減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。〔7.6、16.6.2 参照〕</p> <p>9.4 生殖能を有する者</p> <p>9.4.1 妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。〔9.5 参照〕</p> <p>9.4.2 パートナーが妊娠する可能性がある男性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。</p> <p>9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。マウスを用いた胚・胎児発生に関する試験では、胚・胎児死亡、催奇形性、胎児重量の減少が認められ、臨床曝露量（25mg/m² 1日2回投与、初回投与時）に対する安全域は2.8倍であった。マウスを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験では、出生児に未成熟な開眼及び口蓋裂等の奇形が認められ、臨床曝露量（25 mg/m² 1日2回投与、初回投与時）に対する安全域は0.4倍未満であった。〔2.2、9.4.1 参照〕</p> <p>9.6 授乳婦 授乳しないことが望ましい。本剤又は本剤の代謝物がヒトの母乳中に移行するかどうかは不明であるが、動物試験（マウス）で授乳中の母動物へ本剤を投与した際、本剤及び本剤の代謝物が乳汁中に排泄されることが認められている。</p> <p>9.7 小児等 低出生体重児、新生児、乳児又は3歳未満の幼児、体表面積0.55m²未満の小児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。〔7.2、17.1.1、17.1.2 参照〕</p>	<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.1 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>9.1.1 心疾患又はその既往歴のある患者 心疾患又はその既往歴のある患者では、症状が悪化する可能性があることから、設定した。</p> <p>9.3 肝機能障害患者 重度または中等度の肝機能障害患者に対し本剤を投与した際の臨床試験結果に基づき、設定した。</p> <p>9.4 生殖能を有する者 ヒトにおける影響については不明であるが、マウスを用いた胚・胎児発生試験及び出生前及び出生後の発生に関する試験において臨床曝露量未満で催奇形性を示唆する所見が認められ、ヒトの胚・胎児に対するリスクが否定できないと考えることから、設定した。</p> <p>9.5 妊婦 ヒトにおける影響については不明であるが、マウスを用いた胚・胎児発生試験及び出生前及び出生後の発生に関する試験において臨床曝露量未満で催奇形性を示唆する所見が認められ、ヒトの胚・胎児に対するリスクが否定できないと考えることから、設定した。</p> <p>9.6 授乳婦 ヒトにおける乳汁中への移行に関するデータはないが、動物実験において乳汁中への移行が認められているため、CCDSを参考に設定した。</p> <p>9.7 小児等 低出生体重児、新生児、乳児又は3歳未満の幼児、体表面積0.55m²未満の小児を対象とした臨床試験は実施していないため、CCDSを参考に設定した。</p>

使用上の注意（案）			設定根拠
<p>10. 相互作用 本剤は、主に CYP3A により代謝され、CYP2C19 も関与する。 [16.4 参照]</p> <p>10.2 併用注意（併用に注意すること）</p>			<p>10. 相互作用 本剤の薬物相互作用臨床試験結果等に基づき、設定した。</p>
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
<p>強い又は中程度の CYP3A 阻害剤 クラリスロマイシン エリスロマイシン イトラコナゾール等 グレープフルーツジュース [7.7、16.7.1、16.7.4 参照]</p>	<p>本剤の副作用が増強されるおそれがあるため、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。 やむを得ず併用する場合には、減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。</p>	<p>これらの薬剤等が CYP3A を阻害することにより、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</p>	
<p>フルコナゾール [7.7、16.7.2 参照]</p>	<p>本剤の副作用が増強されるおそれがあるため、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。 やむを得ず併用する場合には、減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。</p>	<p>CYP2C19 及び CYP3A を阻害することにより、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</p>	
<p>強い又は中程度の CYP3A 誘導剤 フェニトイン リファンピシン カルバマゼピン等</p>	<p>本剤の効果が減弱するおそれがあるため、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。</p>	<p>これらの薬剤等が CYP3A を誘導することにより、本剤の代謝が促進され、本剤の血中濃度が低下</p>	

使用上の注意（案）			設定根拠
[16.7.3、 16.7.4 参照]		する可能性 がある。	
セイヨウオト ギリソウ (St.John'sW ort、セン ト・ジョーン ズ・ワート) 含有食品	本剤の効果が減 弱するおそれ があるため、摂 取しないよう注 意すること。		
ビタミンE 含有製剤（サ プリメント 等）	ビタミンEの摂 取を控えるよう 指導すること。	添加剤であ るコハク酸 トコフェ ロールポリ エチレング リコールと して、本剤 10mg には 32 mg、本剤 25mg には 36mg のビ タミンEが 含まれる。 ビタミンE の高用量摂 取により、 出血のリス クを増強さ せる可能性 がある。	
抗凝固剤 抗血小板剤 ワルファリ ン アスピリン 等	プロトロンビン 時間国際標準比 (INR) 値等の 血液凝固能の検 査、臨床症状の 観察を頻回に行 い、これらの薬 剤の用量を調節 すること。		
<p>11. 副作用 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 心機能障害 駆出率減少（14.5%）、左室機能不全（頻度不明）等の心機能障害があらわれることがある。[8.1、9.1.1 参照]</p> <p>11.1.2 眼障害 網膜色素上皮剥離（頻度不明）、中心性漿液性網膜症（頻度不明）、網膜静脈閉塞（頻度不明）等の眼障害があらわれることがある。[8.2 参照]</p> <p>11.1.3 消化管障害 嘔吐（66.1%）、下痢（59.7%）、悪心（53.2%）等の消化管障害があらわれることがある。</p>			<p>11. 副作用 本剤投与後に発現する可能性のある事象を、本剤を投与した際の臨床試験結果に基づき、CCDS や類薬の添付文書を参考に設定した。副作用の発現頻度は、セルメチニブの小児期の重大な病的状態を伴う手術不能なPNを有するNF1患者を対象に実施されたSPRINT試験第II相パート層1及び手術不能なPNを伴う日本人小児NF1患者を対象としたセルメチニブの安全性及び薬物動態を検討する国内第I相単群非盲検反復投与試験の併合データから算出し、両試験において認められなかった副作用については頻度不明とした。SPRINT試験第II相パート層1については2021年3月31日時点、国内第I相単群非盲検反復投与試験の副作用の頻度はCycle 13 Day 1時点のデータを用いた。</p>

使用上の注意（案）	設定根拠																		
<p>11.1.4 肝機能障害 AST (32.3%)、ALT (25.8%)、ビリルビン (1.6%) 等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。[8.3 参照]</p> <p>11.1.5 横紋筋融解症（頻度不明） [8.4 参照]</p> <p>11.1.6 貧血及び血球減少 貧血 (33.9%)、好中球減少 (22.6%)、リンパ球減少 (11.3%)、血小板減少 (9.7%) 等があらわれることがある。[8.5 参照]</p> <p>11.1.7 間質性肺疾患（頻度不明）</p> <p>11.2 その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="240 695 792 1354"> <thead> <tr> <th></th> <th>10%以上</th> <th>1%～10%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>眼</td> <td>-</td> <td>霧視</td> </tr> <tr> <td>呼吸器</td> <td>-</td> <td>呼吸困難</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>口内炎</td> <td>口内乾燥</td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td>発疹 (75.8%)、ざ瘡様皮膚炎 (53.2%)、皮膚乾燥 (51.6%)、爪囲炎、脱毛・毛髪変色</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>血中 CK 増加 (62.9%)、疲労・無力症、低アルブミン血症、発熱、血中クレアチニン増加</td> <td>高血圧、末梢性浮腫、顔面浮腫</td> </tr> </tbody> </table>		10%以上	1%～10%未満	眼	-	霧視	呼吸器	-	呼吸困難	消化器	口内炎	口内乾燥	皮膚	発疹 (75.8%)、ざ瘡様皮膚炎 (53.2%)、皮膚乾燥 (51.6%)、爪囲炎、脱毛・毛髪変色	-	その他	血中 CK 増加 (62.9%)、疲労・無力症、低アルブミン血症、発熱、血中クレアチニン増加	高血圧、末梢性浮腫、顔面浮腫	
	10%以上	1%～10%未満																	
眼	-	霧視																	
呼吸器	-	呼吸困難																	
消化器	口内炎	口内乾燥																	
皮膚	発疹 (75.8%)、ざ瘡様皮膚炎 (53.2%)、皮膚乾燥 (51.6%)、爪囲炎、脱毛・毛髪変色	-																	
その他	血中 CK 増加 (62.9%)、疲労・無力症、低アルブミン血症、発熱、血中クレアチニン増加	高血圧、末梢性浮腫、顔面浮腫																	
<p>14. 適用上の注意</p> <p>14.1 薬剤調製時の注意 吸湿により添加剤が加水分解され本剤の品質に影響を及ぼす可能性があるため、分包せずボトルのまま交付すること。</p> <p>14.2 薬剤交付時の注意 患者又は保護者等に対し以下の点に注意するよう指導すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> カプセルは嚙んだり、溶かしたり、開けたりせずに、そのまま水とともに服用すること。 <p>ボトルから乾燥剤は取り出さず、使用の都度密栓すること。[20.1、20.2 参照]</p>	<p>14. 適用上の注意 薬剤調製時及び薬剤交付時の注意喚起として、製剤の品質特性、実施された臨床試験及びCCDSの内容に基づき設定した。</p>																		
<p>15. その他の注意</p> <p>15.2 非臨床試験に基づく情報</p>	<p>15. その他の注意</p> <p>15.2 非臨床試験に基づく情報</p>																		

1.8 添付文書（案）

一般名：セルメチニブ硫酸塩

使用上の注意（案）	設定根拠
マウスを用いた反復投与毒性試験において、臨床曝露量の約 22 倍で盲腸及び結腸の穿孔が認められ、回復性は確認されていない。また、ラットを用いた反復投与毒性試験において、臨床曝露量の約 9 倍で骨端軟骨異形成が認められ、回復性は確認されていない。	マウス或いはラットを用いた反復投与毒性試験において、盲腸、結腸の穿孔及び骨端軟骨異形成が認められたことから、設定した。

1.8.4 参考文献

Banerjee et al 2017

Banerjee A, Jakacki RI, Onar-Thomas A, Wu S, Nicolaidis T, Young Poussaint T, et al. A phase I trial of the MEK inhibitor selumetinib (AZD6244) in pediatric patients with recurrent or refractory low-grade glioma: a Pediatric Brain Tumor Consortium (PBTC) study. *Neuro Oncol.* 2017;19(8):1135-44.

Canavese and Krajbich 2011

Canavese F, Krajbich JI. Resection of plexiform neurofibromas in children with neurofibromatosis type 1. *J Pediatr Orthop.* 2011;31(3):303-11.

Dombi et al 2007

Dombi E, Solomon J, Gillespie AJ, Fox E, Balis FM, Patronas N, et al. NF1 plexiform neurofibroma growth rate by volumetric MRI: relationship to age and body weight. *Neurology.* 2007;68(9):643-7.

FDA Guidance 2002

U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies. 2002; Available from: <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Food-Effect-Bioavailability-and-Fed-Bioequivalence-Studies.pdf>. Accessed 14 October 2021.

Gross et al 2018

Gross AM, Singh G, Akshintala S, Baldwin A, Dombi E, Ukwuani S, et al. Association of plexiform neurofibroma volume changes and development of clinical morbidities in neurofibromatosis 1. *Neuro Oncol.* 2018;20(12):1643-51.

Korf 1999

Korf BR. Plexiform neurofibromas. *Am J Med Genet.* 1999;89(1):31-7.

Mautner et al 2008

Mautner VF, Asuagbor FA, Dombi E, Fünsterer C, Kluwe L, Wenzel R, et al. Assessment of benign tumor burden by whole-body MRI in patients with neurofibromatosis 1. *Neuro Oncol.* 2008;10(4):593-8.

Needle et al 1997

Needle MN, Cnaan A, Dattilo J, Chatten J, Phillips PC, Shochat S, et al. Prognostic signs in the surgical management of plexiform neurofibroma: the Children's Hospital of Philadelphia experience, 1974-1994. *J Pediatr.* 1997;131(5):678-82.

Nguyen et al 2012

Nguyen R, Dombi E, Wideman BC, Solomon J, Fuensterer C, Kluwe L, et al. Growth dynamics of plexiform neurofibromas: a retrospective cohort study of 201 patients with neurofibromatosis type 1. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2012;7:75.

Packer et al 2002

Packer RJ, Gutmann DH, Rubenstein A, Viskochil D, Zimmerman RA, Vezina G, et al. Plexiform neurofibromas in NF1: toward biologic based therapy. *Neurology.* 2002;58(10):1461-70.

1.8 添付文書（案）
一般名：セルメチニブ硫酸塩

Prada et al 2012

Prada CE, Rangwala FA, Martin LJ, Lovell AM, Saal HM, Schorry EK, et al. Pediatric plexiform neurofibromas: impact on morbidity and mortality in neurofibromatosis type 1. *J Pediatr.* 2012;160(3):461-7.

Tucker et al 2009

Tucker T, Friedman JM, Friedrcih RE, Wenzel R, Funsterer C, Mautner V-F. Longitudinal study of neurofibromatosis 1 associated plexiform neurofibromas. *Med Genet.* 2009;46:81-5.

1.8 添付文書（案）
一般名：セルメチニブ硫酸塩

1.8.5 添付文書（案）

貯 法：室温保存
有効期間：3年

コセルゴ® カプセル 10mg

コセルゴ® カプセル 25mg

Koselugo® Capsules

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

	カプセル10mg	カプセル25mg
承認番号	*****	*****
販売開始		-

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

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

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

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

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	コセルゴカプセル10mg	コセルゴカプセル25mg
有効成分	1カプセル中 セルメチニブ硫酸塩 12.1mg (セルメチニブとして10mg)	1カプセル中 セルメチニブ硫酸塩 30.25mg (セルメチニブとして25mg)
添加剤	内容物： コハク酸トコフェロール ポリエチレングリコール カプセル： ヒプロメロース、カラギー ナン、塩化カリウム、酸化 チタン	内容物： コハク酸トコフェロールポ リエチレングリコール カプセル： ヒプロメロース、カラギー ナン、塩化カリウム、酸化チ タン、青色2号、黄色三二酸 化鉄

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

○神経線維腫症1型における叢状神経線維腫

5. 効能又は効果に関連する注意

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

6. 用法及び用量

通常、小児にはセルメチニブとして1回25mg/m²(体表面積)を1

日2回空腹時に経口投与するが、患者の状態により適宜減量する。ただし、1回量は50mgを上限とする。

7. 用法及び用量に関連する注意

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

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

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

副作用の発現により減量する場合の投与量

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

副作用発現時の用量調節基準

副作用	程度 ^{注)}	処置
左室駆出率(LVEF)低下	投与前から10%以上低下かつ正常下限値以下で無症候性	回復するまで休薬し、再開する場合、用量を1段階減量して投与する。
	症候性又はGrade3以上	投与を中止する。

眼障害	網膜色素上皮剥離又は中心性漿液性網膜症	回復するまで休業し、再開する場合、用量を1段階減量して投与する。
	網膜静脈閉塞	投与を中止する。
筋障害	Grade1又は忍容可能なGrade2のCK上昇又は筋症状	患者の状態に注意しながら投与を継続する。
	忍容不能なGrade2又はGrade3のCK上昇又は筋症状	Grade1以下に回復するまで休業し、再開する場合、用量を1段階減量して投与する。
	Grade4のCK上昇	Grade1以下に回復するまで休業し、再開する場合、用量を1段階減量して投与する。また、投与中止を検討する。
	横紋筋融解症	投与を中止する。
下痢	Grade1又は忍容可能なGrade2	患者の状態に注意しながら投与を継続する。
	忍容不能なGrade2又はGrade3	Grade1以下に回復するまで休業し、再開する場合、用量を1段階減量して投与する。
	Grade4	投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade1又は忍容可能なGrade2	患者の状態に注意しながら投与を継続する。
	忍容不能なGrade2又はGrade3	Grade1以下に回復するまで休業し、再開する場合、用量を1段階減量して投与する。
	Grade4	Grade1以下に回復するまで休業し、再開する場合、用量を1段階減量して投与する。また、投与中止を検討する。

注)GradeはCTCAE ver.4.03に準じる。

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

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

1回20mg/m² 1日2回及び1回15mg/m² 1日2回の投与量

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

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

8. 重要な基本的注意

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

8.2 眼障害があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に眼

の異常の有無を確認すること。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。[11.1.2参照]

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

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

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 心疾患又はその既往歴のある患者

症状が悪化するおそれがある。[8.1、11.1.1参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者(Child-Pugh分類C)

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

9.3.2 中等度の肝機能障害患者(Child-Pugh分類B)

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

9.4 生殖能を有する者

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

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

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

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

10. 相互作用

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

10.2 併用注意(併用に注意すること)

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

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 心機能障害

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

11.1.2 眼障害

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

11.1.3 消化管障害

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

11.1.4 肝機能障害

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

11.1.5 横紋筋融解症(頻度不明)

[8.4参照]

11.1.6 貧血及び血球減少

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

11.1.7 間質性肺疾患(頻度不明)

11.2 その他の副作用

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

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

14.2 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

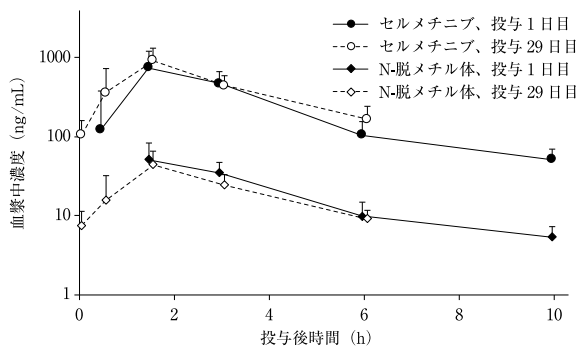
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 国内第I相試験(D1346C00013試験)

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

3歳以上18歳以下の叢状神経線維腫を有する日本人神経線維腫症1型患者に本剤25mg/m²を1日2回空腹時に反復経口投与したときの血漿中濃度推移(算術平均値+標準偏差)



3歳以上18歳以下の叢状神経線維腫を有する日本人神経線維腫症1型患者に本剤25mg/m²を1日2回空腹時に反復経口投与したときの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 _{0-6h} (ng·h/mL)	AUC _{0-12h} (ng·h/mL)
セルメチニブ	投与1日目	12	783.1 (52.70)	1.49 [0.50, 3.05]	1926 (41.64)	2523 (24.23) ^{b)}
	投与29日目	11	869.4 (53.53)	1.47 [0.42, 2.87]	2396 (40.32)	—
N-脱メチル体	投与1日目	12	55.47 (49.13)	1.52 [1.37, 3.05]	140.8 (38.86)	188.7 (24.32) ^{c)}
	投与29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[範囲]、b) 8例、c) 7例

16.1.2 海外第1相試験(D1532C00057試験第1相パート)

3歳以上18歳以下の叢状神経線維腫を有する外国人神経線維腫症1型患者13例に本剤20又は25mg/m²を空腹時に単回経口投与したとき^{注)}のセルメチニブ及び活性代謝物であるN-脱メチル体の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

3歳以上18歳以下の叢状神経線維腫を有する外国人神経線維腫症1型患者に本剤20又は25mg/m²を空腹時に単回経口投与したときの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)	AUC _{0-12h} (ng·h/mL)	T _{1/2} ^{b)} (h)
セルメチニブ	20mg/m ²	9	754.7 (47.53)	1.08 [0.98, 3.00]	1898 (18.83)	9.41±4.59
	25mg/m ²	4	928.4 (18.17)	1.04 [1.00, 2.00]	2199 (14.83)	6.16±0.88
N-脱メチル体	20mg/m ²	9	58.05 (70.87)	1.08 [0.98, 3.00]	163.3 (28.84)	9.44±10.24
	25mg/m ²	4	56.02 (35.27)	1.04 [1.00, 2.00]	150.9 (24.33)	4.47±2.49

幾何平均値(変動係数%)

a) 中央値 [範囲]、b) 算術平均値±標準偏差

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

健康成人12例に本剤75mgを単回経口投与したとき^{注)}、絶対バイオアベイラビリティは62%であった²⁾(外国人データ)。

16.2.2 食事の影響

健康成人34例に本剤75mgを高脂肪食の摂取後に単回経口投与したとき^{注)}、絶食下投与と比較して、C_{max}は50%低下し、AUCは16%低下し、T_{max}は約1.5時間延長した³⁾(外国人データ)。^[7.1参照]

健康成人24例に本剤50mgを低脂肪食の摂取後に単回経口投与し

たとき^{注)}、絶食下投与と比較して、C_{max}は60%低下し、AUCは38%低下し、T_{max}は約0.9時間延長した⁴⁾(外国人データ)。^[7.1参照]

16.3 分布

In vitro 試験において、セルメチニブのヒト血漿蛋白結合率は98.4%であった。セルメチニブは主にヒト血清アルブミンに対して結合し(96.1%)、α1-酸性糖蛋白への結合率は27.2%であった⁵⁾。

16.4 代謝

セルメチニブは主にCYP3Aにより代謝され、CYP2C19も関与する(代謝における推定寄与率: 25%及び15%⁶⁾)。また、セルメチニブのグルクロン酸抱合にはUGT1A1及びUGT1A3が寄与することが示唆された。^[10.参照]

健康成人6例にセルメチニブの¹⁴C標識体75mgを単回経口投与したとき^{注)}、ヒト血漿中の主なセルメチニブ関連成分は、未変化体のセルメチニブ(投与放射能の約40%)、イミダゾインダゾール体のグルクロン酸抱合体(22%)であった。その他、セルメチニブのグルクロン酸抱合体(7%)、N-脱メチルカルボン酸体(3.6%)、活性代謝物であるN-脱メチル体(2.9%)等が認められた⁷⁾(外国人データ)。

16.5 排泄

健康成人6例にセルメチニブの¹⁴C標識体75mgを単回経口投与したとき^{注)}、投与後9日間で投与量の59%の放射能標識体が糞中から回収され(未変化体は投与量の19%)、33%が尿中から回収された(未変化体は投与量の1%未満)⁷⁾(外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害

腎機能が正常な成人被験者11例及び末期腎不全の成人被験者12例に本剤50mgを単回経口投与したとき^{注)}、腎機能が正常な被験者に比べて末期腎不全の被験者では、C_{max}は16%低く、AUCは28%低く、非結合形のC_{max}は13%高く、非結合形のAUCは3%低かった。末期腎不全の被験者におけるN-脱メチル体のAUCはセルメチニブの約20%であり、腎機能が正常な被験者よりやや高かった⁸⁾(外国人データ)。

16.6.2 肝機能障害

肝機能が正常な成人被験者(8例)及び軽度の肝機能障害を有する成人被験者(Child-Pugh分類A、8例)に本剤50mgを、中等度の肝機能障害を有する成人被験者(Child-Pugh分類B、8例)に本剤50mg又は25mgを、並びに重度の肝機能障害を有する成人被験者(Child-Pugh分類C、8例)に本剤20mgを単回経口投与したとき^{注)}、肝機能が正常な被験者に比べて軽度の肝機能障害を有する被験者では用量補正AUC及び用量補正非結合形AUCはそれぞれ86%及び69%であったが、中等度の肝機能障害を有する被験者ではそれぞれ159%及び141%、重度の肝機能障害を有する被験者ではそれぞれ157%及び317%と高かった⁸⁾(外国人データ)。^[2.3、7.6、9.3.1、9.3.2参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 イトラコナゾール

健康成人24例にイトラコナゾール(強力なCYP3A阻害剤)200mgを1日2回11日間反復経口投与し、投与8日目に本剤25mgを単回経口投与したとき^{注)}、本剤単独投与時と比較してイトラコナゾール併用時ではC_{max}及びAUCはそれぞれ19%及び49%上昇した⁹⁾(外国人データ)。^[7.7、10.2参照]

16.7.2 フルコナゾール

健康成人22例にフルコナゾール(CYP2C19阻害剤かつ中程度のCYP3A阻害剤)を投与1日目に400mgを単回経口投与した後、投与2日目以降は200mgを1日1回10日間反復経口投与し、投与8日目に本剤25mgを単回経口投与したとき^{注)}、本剤単独投与時と比較してフルコナゾール併用時ではC_{max}及びAUCはそれぞれ26%及び53%上昇した⁹⁾(外国人データ)。^[7.7、10.2参照]

16.7.3 リファンピシン

健康成人22例にリファンピシン(強力なCYP3A誘導剤)600mg

を1日1回11日間反復経口投与し、投与8日目に本剤75mgを単回経口投与したとき^{注)}、本剤単回投与時と比較してリファンピシン併用時ではC_{max}及びAUCはそれぞれ26%及び51%低下した⁹⁾(外国人データ)。^[10.2参照]

16.7.4 エリスロマイシン、ジルチアゼム、エファピレンツ

生理学的薬物速度論モデルによるシミュレーションにおいて、本剤25mgを単回投与したときに対し^{注)}、中程度のCYP3A阻害剤であるエリスロマイシン(500mg 1日3回投与)又はジルチアゼム(60mg 1日3回投与)との併用時では、セルメチニブのAUC及びC_{max}はそれぞれ約30%~40%及び約20%上昇すると推定された。また、本剤75mgを単回投与したときに対し^{注)}、中程度のCYP3A誘導剤であるエファピレンツ(600mg 1日1回投与)との併用時では、セルメチニブのAUC及びC_{max}はそれぞれ38%及び22%低下すると推定された⁶⁾。^[7.7、10.2参照]

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

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 海外第II相試験(D1532C00057試験第II相パート層1)

3歳以上18歳以下の疼痛や外観上の変形、運動機能障害、気道機能障害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切除できない叢状神経線維腫(Plexiform neurofibroma)を有する神経線維腫症1型患者(悪性末梢神経鞘腫瘍を合併する患者は除外)50例を対象に、本剤1回25mg/m²(体表面積1.9m²以上の場合)を1日2回空腹時に経口投与する非盲検試験を実施した¹⁰⁾。主要評価項目であるResponse Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis(REiNS)基準¹¹⁾に基づく奏効率(例数)[95%信頼区間]は66.0%(33/50例)[51.2, 78.8]であった^{注)}。なお、最良総合効果は部分奏効(確定)33例、部分奏効(未確定)4例、及び安定11例であった。総投与期間の中央値は2.2年であった。(データカットオフ日:2018年6月29日)[5.1、7.2、9.7参照]

本剤が投与された50例中49例(98.0%)に有害事象が認められ、主な有害事象は、嘔吐43例(86.0%)、血中CK増加39例(78.0%)、下痢37例(74.0%)及び悪心36例(72.0%)であった。(データカットオフ日:2021年3月31日)

17.1.2 国内第I相試験(D1346C00013試験)

3歳以上18歳以下の疼痛や外観上の変形、運動機能障害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切除できない叢状神経線維腫(Plexiform neurofibroma)を有する神経線維腫症1型患者(悪性末梢神経鞘腫瘍を合併する患者は除外)12例を対象に、本剤1回25mg/m²(体表面積1.9m²以上の場合)を1日2回空腹時に経口投与する非盲検単群試験を実施した¹⁾。REiNS基準に基づく奏効率(例数)[95%信頼区間]は33.3%(4/12例)[9.9, 65.1]であり、最良総合効果は部分奏効(確定)4例(33.3%)、部分奏効(未確定)2例(16.7%)、安定4例(33.3%)、病勢進行2例(16.7%)であった^{注)}。^[5.1、7.2、9.7参照]

本剤が投与された12例全例に有害事象が認められ、主な有害事象は、湿疹7例(58.3%)、ざ瘡様皮膚炎6例(50.0%)、下痢及び爪囲炎各5例(41.7%)、嘔吐、皮膚乾燥及び口内炎各4例(33.3%)であった。(12カ月間投与データ)

注)完全奏効:標的病変の消失、部分奏効:標的叢状神経線維腫腫瘍容積がベースラインから20%以上減少、安定:ベースラインからの腫瘍容積の変化が部分奏効及び病勢進行の基準に合致しない、病勢進行:標的叢状神経線維腫腫瘍容積がベースライン又は最良効果判定時から20%以上増加。初回部分奏効後3カ月以降に実施した再評価で奏効を確定した。奏効率は、完全奏効又は部分奏効(確定)が認められた患者の割合とした。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

セルメチニブは、MEK1/2を阻害することにより、MEKの基質であるERKのリン酸化を阻害し、RASにより調節されるRAF/MEK/ERK経路のシグナル伝達を抑制することで、NF1における神経線維腫の増殖を抑制すると考えられる¹²⁾。

18.2 神経線維腫の増殖抑制作用

シュワン細胞特異的にNF1遺伝子を欠失させた遺伝子改変マウス神経線維腫モデルにおいて、セルメチニブは神経線維腫組織内におけるERKのリン酸化を阻害し、神経線維腫の増殖を抑制した¹³⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称:

セルメチニブ硫酸塩(Selumetinib Sulfate)(JAN)

化学名:

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

分子式:

C₁₇H₁₅BrClFN₄O₃・H₂SO₄

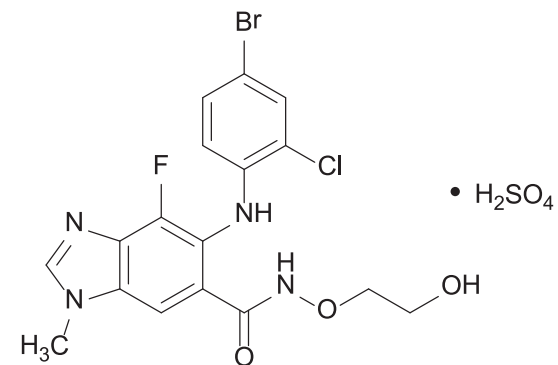
分子量:

555.76

性状:

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

化学構造式:



20. 取扱い上の注意

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

20.2 容器から乾燥剤を取り出さないこと。^[14.2参照]

21. 承認条件

22. 包装

〈コセルゴカプセル10mg〉

28カプセル[ボトル、バラ、乾燥剤入り]

〈コセルゴカプセル25mg〉

28カプセル[ボトル、バラ、乾燥剤入り]

23. 主要文献

- 社内資料:セルメチニブの小児期の神経線維腫症1型患者を対象とした国内第I相試験(D1346C00013)(2022年X月X日承認、CTD 2.7.6.2.1)
- 社内資料:絶対バイオアベイラビリティ(D1532C00080)(2022年X月X日承認、CTD 2.7.6.2.17)
- Tomkinson H, et al. Clin Ther. 2017;39(11):2260-2275.e1.
- 社内資料:食事の影響(参考)(D1532C00089)(2022年X月X日承認、CTD 2.7.6.2.23)
- 社内資料:血漿蛋白結合(*in vitro*試験)(2022年X月X日承認、CTD 2.6.4.4.1)

- 6)Cohen-Rabbie S, et al. J Clin Pharmacol. 2021;61(11): 1493-1504.
- 7)Dymond AW, et al. Clin Ther. 2016;38(11):2447-2458.
- 8)Dymond AW, et al. J Clin Pharmacol. 2017;57(5): 592-605.
- 9)Dymond AW, et al. Eur J Clin Pharmacol. 2017;73 (2):175-184.
- 10)社内資料：セルメチニブの小児期の神経線維腫症1型患者を対象とした海外第Ⅱ相試験(D1532C00057試験第Ⅱ相パート層1)(2022年X月X日承認、CTD 2.7.6.2.2)
- 11)Dombi E, et al. Neurology. 2013;81 (Suppl 1):S33-S40.
- 12)Caunt CJ, et al. Nat Rev Cancer. 2015;15(10):577-592.
- 13)Dombi E, et al. N Engl J Med. 2016;375(26):2550-2260.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

アレクシオンファーマ合同会社
メディカル インフォメーション センター
〒108-0023
東京都港区芝浦三丁目1番1号
田町ステーションタワーN
TEL：0120-577-657

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

アレクシオンファーマ合同会社
〒108-0023
東京都港区芝浦三丁目1番1号
田町ステーションタワーN

1.9 一般的名称に係る文書
一般名：セルメチニブ硫酸塩

第1部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：セルメチニブ硫酸塩

版番号：■

1.9 一般的名称に係る文書 セルメチニブ硫酸塩

本資料に記載された情報に係る権利はアレクシオンファーマ合同会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

1.9 一般的名称に係る文書
一般名：セルメチニブ硫酸塩

1.9.1 JAN

一般的名称 (JAN) は、平成 26 年 10 月 21 日付薬生審発 1021 第 1 号により通知された。

(日本名) : セルメチニブ硫酸塩

(英名) : Selumetinib Sulfate

1.9.2 INN

国際一般名 (INN) は、selumetinib として Recommended INN : List 62 (WHO Drug Information, Vol. 23, No. 3, 2009) に収載された。

1.9.3 化学名

(日本名) :

5-[(4-ブromo-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

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
一般名：セルメチニブ硫酸塩

第1部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：セルメチニブ硫酸塩

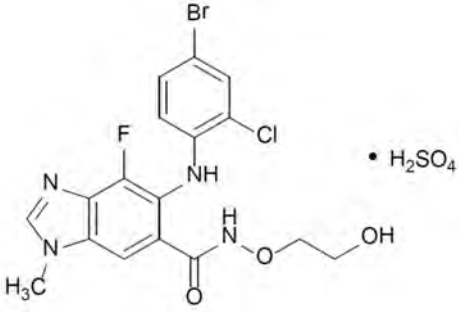
版番号：■

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ セルメチニブ硫酸塩

本資料に記載された情報に係る権利はアレクシオンファーマ合同会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

1.10.1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

表 1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	5-[(4-Bromo-2-chlorophenyl)amino]-4-fluoro- <i>N</i> -(2-hydroxyethoxy)-1-methyl-1 <i>H</i> -benzimidazole-6-carboxamide monosulfate
構造式	
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/m ² (体表面積) を 1 日 2 回空腹時に経口投与するが、患者の状態により適宜減量する。ただし、1 回量は 50 mg を上限とする。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	コセルゴカプセル 10 mg は 1 カプセル中、セルメチニブ硫酸塩 12.1 mg (セルメチニブとして 10 mg) を含有する。 コセルゴカプセル 25 mg は 1 カプセル中、セルメチニブ硫酸塩 30.25 mg (セルメチニブとして 25 mg) を含有する。

		単回投与毒性			
		動物種	投与経路	投与量	最小致死量
		ラット	経口	0, 30, 100 300 mg/kg	>300 mg/kg
		カニクイザル	経口	0, 10, 30, 100 mg/kg BID	>100 mg/kg BID
		BID：1日2回投与			
毒性		反復投与毒性			
		動物種	投与経路/ 投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
		セルメチニブ遊離塩基			
	ラット	経口/29 日間	0, 10, 30, 100	雄：確定 できず 雌：10	10 mg/kg/日：軟便（雄）、胃粘膜鉍 質化（雄） ≥30 mg/kg/日：軟便、胃粘膜鉍質化
	カニク イザル	経口/29 日間	0, 6, 20, 60	確定でき ず	≥6 mg/kg/日：液状便 ≥20 mg/kg/日：脱水、アルブミン↓、グロブ リン↑、BUN↑、クレアチニン↑、電解質↓ 60 mg/kg/日：腎尿細管上皮腫脹及び 空胞化
		セルメチニブ硫酸塩			
	マウス	経口/7日 間	0, 100, 302, 483, 685	100	≥100 mg/kg/日：トリグリセリド↓ ≥302 mg/kg/日：赤血球系の変化、コレス テロール↓等 ≥483 mg/kg/日：死亡、一般状態悪 化、摂餌量↓、体重増加量↑、消化 管、肝臓等への影響
	マウス	経口/1カ 月間	0, 23, 69, 206/137	確定でき ず	≥23 mg/kg/日：一般状態軽度悪化、眼 科学的变化、ALP↑、トリグリセリド↓、各 種臓器鉍質化等 ≥69 mg/kg/日：死亡、体重↓、摂餌量 ↓、消化管びらん/炎症、肝臓及び腸 間膜リンパ節炎症等 206/137 mg/kg/日：WBC↓、総タンパク ↓、アルブミン↓等
	マウス	経口/26 週間	0, 2, 10, 40	確定でき ず	2 mg/kg/日：結腸上皮過形成を伴う軽 微炎症 10 mg/kg/日：体重増加量軽度↓、血液 学的検査値及び血液生化学的検査値 の軽度変化、大腸の軽微～軽度炎症 40 mg/kg/日：死亡、体重増加量↓、一 般状態悪化、RBC系及びWBC系↑、 血液生化学的検査値の変化、下部尿 路の変化、精囊、前立腺、腎臓、肝

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
 一般名：セルメチニブ硫酸塩

					臓、脾臓、骨髄及びリンパ節への影響、大腸のびらん/炎症等
カニクイザル	経口/26週間	0, 1, 3, 8	雄：3 雌：1（無影響量）	1 mg/kg/日：軟便/液状（雌） 3 mg/kg/日：軟便/液状、軽微血漿リン↑（雄）、A/G比↓ 8 mg/kg/日：軟便/液状、体重↓、脱水、アルブミン、A/G比↓、グロブリン、AST↑、コレステロール↓、カルシウム↓等	
カニクイザル	経口/9カ月間	0, 1, 3, 5	5	1 mg/kg/日：特記所見なし ≥3 mg/kg/日：散発的な軟便/液状便、鼠径リンパ節腫脹、WBC系↑等 5 mg/kg/日：体重増加量↓、AST↑等	
↓：低下 ↑：増加					
副作用	有害事象発現率				
	海外第II相試験（D1532C00057 試験第II相パート層1）				
	本剤が投与された50例中49例（98.0%）				
	有害事象の種類		例数		
	嘔吐		43例（86.0%）		
	血中CK増加		39例（78.0%）		
	下痢		37例（74.0%）		
	悪心		36例（72.0%）		
	国内第I相試験（D1346C00013 試験）				
	本剤が投与された12例中12例（100.0%）				
有害事象の種類		例数			
湿疹		7例（58.3%）			
ざ瘡様皮膚炎		6例（50.0%）			
爪囲炎		5例（41.7%）			
下痢		5例（41.7%）			
会社	アレクシオンファーマ合同会社 製剤：輸入				

1.12 添付資料一覧

一般名:セルメチニブ硫酸塩

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子デー タの提出 有無
第3部(モジュール3) 品質に関する文書							
3.2 データ又は報告書							
3.2.S 原薬							
3.2.S.1 一般情報							
3.2.S.1.1	AstraZeneca	名称	—	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.1.2	AstraZeneca	構造	—	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.1.3	AstraZeneca	一般特性	—	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.2 製造							
3.2.S.2.1	AstraZeneca	製造業者	—	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.2.2	AstraZeneca	製造方法及びプロセス・コントロール	—	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.2.3	AstraZeneca	原材料の管理	—	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.2.4	AstraZeneca	重要工程及び重要中間体の管理	—	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.2.5	AstraZeneca	プロセス・バリデーション/プロセス評価	—	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.2.6	AstraZeneca	製造工程の開発の経緯	—	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.3 特性							
3.2.S.3.1	AstraZeneca	構造その他の特性の解明	—	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.3.2	AstraZeneca	不純物	—	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.4 原薬の管理							
3.2.S.4.1	AstraZeneca	規格及び試験方法	—	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.4.2	AstraZeneca	試験方法(分析方法)	—	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.4.3	AstraZeneca	試験方法(分析方法)のバリデーション	—	海外	社内資料	評価	無

1.12 添付資料一覧

一般名:セルメチニブ硫酸塩

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子デー タの提出 有無
3.2.S.4.4	AstraZeneca	ロット分析	—	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.4.5	AstraZeneca	規格及び試験方法の妥当性	—	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.5 標準品又は標準物質							
3.2.S.5	AstraZeneca	標準品又は標準物質	—	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.6 容器及び施栓系							
3.2.S.6	AstraZeneca	容器及び施栓系	—	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.7 安定性							
3.2.S.7.1	AstraZeneca	安定性のまとめ及び結論	—	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.7.2	AstraZeneca	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	—	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.7.3	AstraZeneca	安定性データ	20 20	海外	社内資料	評価	無
3.2.P 製剤							
3.2.P.1 製剤及び処方							
3.2.P.1	AstraZeneca	製剤及び処方	—	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.2 製剤開発の経緯							
3.2.P.2.1	AstraZeneca	製剤成分	—	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.2.2	AstraZeneca	製剤	—	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.2.3	AstraZeneca	製造工程の開発の経緯	—	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.2.4	AstraZeneca	容器及び施栓系	—	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.2.5	AstraZeneca	微生物学的観点からみた特徴	—	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.2.6	AstraZeneca	溶解液や使用時の容器/用具との適合性	—	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.3 製造							

1.12 添付資料一覧

一般名:セルメチニブ硫酸塩

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子デー タの提出 有無
3.2.P.3.1	AstraZeneca	製造者	—	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.3.2	AstraZeneca	製造処方	—	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.3.3	AstraZeneca	製造工程及びプロセス・コントロール	—	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.3.4	AstraZeneca	重要工程及び重要中間体の管理	—	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.3.5	AstraZeneca	プロセス・バリデーション/プロセス評価	—	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.4 添加剤の管理							
3.2.P.4.1	AstraZeneca	規格及び試験方法	—	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.4.2	—	試験方法(分析方法)	該当なし				
3.2.P.4.3	—	試験方法(分析方法)のバリデーション	該当なし				
3.2.P.4.4	AstraZeneca	規格及び試験方法の妥当性	—	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.4.5	AstraZeneca	ヒト又は動物起源の添加剤	—	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.4.6	AstraZeneca	新規添加剤	—	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.5 製剤の管理							
3.2.P.5.1	AstraZeneca	規格及び試験方法	—	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.5.2	AstraZeneca	試験方法(分析方法)	—	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.5.3	AstraZeneca	試験方法(分析方法)のバリデーション	—	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.5.4	AstraZeneca	ロット分析	—	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.5.5	AstraZeneca	不純物の特性	—	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.5.6	AstraZeneca	規格及び試験方法の妥当性	—	海外	社内資料	評価	無

1.12 添付資料一覧

一般名:セルメチニブ硫酸塩

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子デー タの提出 有無
3.2.P.6 標準品又は標準物質							
3.2.P.6	AstraZeneca	標準品又は標準物質	—	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.7 容器及び施栓系							
3.2.P.7	AstraZeneca	容器及び施栓系	—	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.8 安定性							
3.2.P.8.1	AstraZeneca	安定性のまとめ及び結論	—	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.8.2	AstraZeneca	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	—	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.8.3	AstraZeneca	安定性データ	20■■■■- 継続中	海外	社内資料	評価	無
3.2.A その他							
該当なし							
3.2.R 各極の要求資料							
該当なし							
3.3 参考文献							
モジュール2.3で引用した文献を添付した。							

1.12 添付資料一覧

一般名:セルメチニブ硫酸塩

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子デー タの提出 有無
第4部(モジュール4) 非臨床試験報告書							
4.2 試験報告書							
4.2.1 薬理試験							
4.2.1.1 効力を裏付ける試験							
4.2.1.1.1	AstraZeneca	Pharmacology Report 01: Selective inhibition of MEK1/2 kinase by AZD6244	20███-███-███ 20███-███-███	海外	社内資料	評価	無
4.2.1.1.2	AstraZeneca	Pharmacology Report 02: Selective inhibition of the MEK/ERK pathway in cultured tumour cells by AZD6244	20███-███-███ 20███-███-███	海外	社内資料	評価	無
4.2.1.1.3	AstraZeneca	Pharmacology Report 05: Inhibition of Erk phosphorylation in tumour cell lines by AZD6244 and the N-desmethyl metabolite of AZD6244	20███-███-███ 20███-███-███	海外	社内資料	評価	無
4.2.1.1.4	AstraZeneca	Pharmacology Report 06: Inhibition of cell viability of tumour cell lines by AZD6244 and the N-desmethyl metabolite of AZD6244	20███-███-███ 20███-███-███	海外	社内資料	評価	無
4.2.1.1.5	AstraZeneca	Pharmacology Report 07: Inhibition of phorbol ester (TPA)-stimulated Erk phosphorylation in whole blood in vitro by AZD6244 and metabolite, N-desmethyl AZD6244	20███-███-███ 20███-███-███	海外	社内資料	評価	無
4.2.1.1.6	AstraZeneca	Pharmacology Report 08: Inhibition of Erk phosphorylation in tumour cell lines by AZD6244 and the amide metabolite of AZD6244	20███-███-███ 20███-███-███	海外	社内資料	評価	無
4.2.1.1.7	AstraZeneca	Pharmacology report 09: Inhibition of the growth of human Calu-6 non- small cell lung cancer xenografts in mice by AZD6244	20███-███-███ 20███-███-███	海外	社内資料	評価	無
4.2.1.1.8	AstraZeneca	Pharmacology report 10: Inhibition of the growth of human Calu-6 non- small cell lung cancer xenografts in mice by AZD6244 at low dose	20███-███-███ 20███-███-███	海外	社内資料	評価	無

1.12 添付資料一覧

一般名:セルメチニブ硫酸塩

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子デー タの提出 有無
4.2.1.1.9	AstraZeneca	Pharmacology report 12: Pharmacodynamic studies with AZD6244 in the Calu-6 human non-small cell lung cancer xenograft model in vivo	20███ 20███	海外	社内資料	評価	無
4.2.1.1.10	AstraZeneca	Pharmacology Report 35: Inhibition of cell viability in BRAF and KRAS mutant tumour cell lines by AZD6244.	20███ 20███	海外	社内資料	評価	無
4.2.1.1.11	AstraZeneca	Pharmacology Report 45: Inhibition of the MAP2K1 (MEK1)-MAPK1 or MAP2K2 (MEK2)-MAPK1 Pathways by AZD6244 as Determined by FRET-Based Z'-Lyte Kinase Activity Assays Run by Invitrogen	20███ 20███	海外	社内資料	評価	無
4.2.1.1.12	AstraZeneca	Pharmacology Report 46: Inhibition of MAP2K1 (MEK1) and MAP2K2 (MEK2) Activity by AZD6244 as Determined by Radiometric Assays Run by Reaction Biology Corporation	20███ 20███	海外	社内資料	評価	無
4.2.1.1.13	AstraZeneca	Pharmacology report 47: Evaluation of target engagement of AZD6244 in Calu-6 Human Non Small Cell lung cancer cell xenografts in vivo at clinically relevant doses	20███ 20███	海外	社内資料	評価	無
4.2.1.1.14	AstraZeneca	Pharmacology report 54: Evaluation of the effects of Selumetinib in the Nf1fl/fl;DhhCre mouse model of neurofibroma	20███ 20███	海外	社内資料	評価	無
4.2.1.1.15	AstraZeneca	Pharmacology report 55: Evaluation of the effects of Selumetinib in the Nf1flox/flox;Postn-Cre mouse model of neurofibroma	20███ 20███	海外	社内資料	評価	無
4.2.1.1.16	AstraZeneca	Pharmacology Report 56: Inhibition of MAP2K1 by AZD6244 as determined by a [g-33P]ATP -Based Radiometric Assay	20███ 20███	海外	社内資料	評価	無
4.2.1.1.17	AstraZeneca	Pharmacology Report 57: Inhibition of Erk phosphorylation in tumour cell lines by AZD6244 and the M2 metabolite of AZD6244	20███ 20███	海外	社内資料	評価	無
4.2.1.2 副次的薬理試験							

1.12 添付資料一覧
 一般名：セルメチニブ硫酸塩

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子デー タの提出 有無
4.2.1.2.1		0320SY: AZD6244 and AZ12442942: Selectivity Screening in Radioligand Binding and Enzyme Assays In Vitro	20 20	海外	社内資料	評価	無
4.2.1.3 安全性薬理試験							
4.2.1.3.1		1758/ARR/03: Effects of ARRY-142886 (10, 30 and 100 mg/kg, per os) on Behaviour and Physiological State as Assessed by the Irwin Test and on Body Temperature in Rats	20 20	海外	社内資料	参考	無
4.2.1.3.2	Inc.	030819.BCP: Effects of ARRY-142886 on Cloned hERG Channels Expressed in Mammalian Cells	20 20	海外	社内資料	評価	無
4.2.1.3.3	AstraZeneca	0179SZ: AZ12442942: Effects on Human Ether-a-go-go- related Gene (hERG) Encoded Potassium Channel in vitro	20 20	海外	社内資料	評価	無
4.2.1.3.4		1759/ARR/03: Effects of ARRY-142886 (3, 10 and 30 mg/kg, p.o BID) on Heart Rate, Blood Pressure and ECG in Freely Moving Gottingen Minipigs	20 20	海外	社内資料	参考	無
4.2.1.3.5		1760/ARR/03: Effects of ARRY-142886 (10, 30 and 100 mg/kg, per os) on Tidal Volume, Respiratory Rate and Lung Mechanics in Anaesthetized Male Rats	20 20	海外	社内資料	参考	無
4.2.1.3.6		1761/ARR/03: Effects of ARRY-142886 (10, 30 and 100 mg/kg, per os) in the Charcoal Propulsion Test in Rats	20 20	海外	社内資料	参考	無
4.2.1.3.7		1762/ARR/03: Effects of ARRY-142886 (10, 30 and 100 mg/kg, per os) in the Gastric Irritation Test in Rats	20 20	海外	社内資料	参考	無
4.2.1.3.8		1763/ARR/03: Effect of ARRY-142886 (10, 30 and 100 mg/kg, per os) on Gastric Secretion in Rats	20 20	海外	社内資料	参考	無
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験							

1.12 添付資料一覧

一般名:セルメチニブ硫酸塩

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子デー タの提出 有無
該当なし							
4.2.2 薬物動態試験							
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書							
4.2.2.1.1	■■■■■	Study 320635	20 20	■■■■■	海外	社内資料	評価 無
4.2.2.1.2	■■■■■	Study 320640	20 20	■■■■■	海外	社内資料	評価 無
4.2.2.1.3	■■■■■	Study 325476	20 20	■■■■■	海外	社内資料	評価 無
4.2.2.1.4	■■■■■	Study 320457	20 20	■■■■■	海外	社内資料	評価 無
4.2.2.1.5	■■■■■	Study 320441	20 20	■■■■■	海外	社内資料	評価 無
4.2.2.1.6	■■■■■	Study KKI053	20 20	■■■■■	海外	社内資料	評価 無
4.2.2.1.7	■■■■■	Study KMI059	20 20	■■■■■	海外	社内資料	評価 無
4.2.2.1.8	■■■■■	Study KPV062	20 20	■■■■■	海外	社内資料	評価 無
4.2.2.1.9	■■■■■	Study KPV005	20 20	■■■■■	海外	社内資料	評価 無
4.2.2.1.10	■■■■■	Study KPV018	20 20	■■■■■	海外	社内資料	評価 無
4.2.2.1.11	■■■■■	Study KPV025	20 20	■■■■■	海外	社内資料	評価 無
4.2.2.1.12	■■■■■	Study KPV039	20 20	■■■■■	海外	社内資料	評価 無
4.2.2.1.13	■■■■■	Study KPV040	20 20	■■■■■	海外	社内資料	評価 無
4.2.2.1.14	■■■■■	Study KPV044	20 20	■■■■■	海外	社内資料	評価 無
4.2.2.1.15	■■■■■	ACXI1639-213	20 20	■■■■■	海外	社内資料	評価 無
4.2.2.2 吸収							

1.12 添付資料一覧

一般名:セルメチニブ硫酸塩

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子デー タの提出 有無
4.2.2.2.1	AstraZeneca	Study KPM017	2020	海外	社内資料	評価	無
4.2.2.2.2	████████	Study KKP023	2020	海外	社内資料	評価	無
4.2.2.2.3	████████	Study 0428PM KMM058	2020	海外	社内資料	評価	無
4.2.2.2.4	████████	Study KPR024	2020	海外	社内資料	評価	無
4.2.2.2.5	████████	Study 0070DP	2020	海外	社内資料	評価	無
4.2.2.3 分布							
4.2.2.3.1	████████	Study ADME-AZS-Wave3 (Blood)-████████	2020	海外	社内資料	評価	無
4.2.2.3.2	AstraZeneca	Study KMM004	2020	海外	社内資料	評価	無
4.2.2.3.3	████████	Study KMR002	2020	海外	社内資料	評価	無
4.2.2.4 代謝							
4.2.2.4.1	AstraZeneca	Study BE000726-85	2020	海外	社内資料	評価	無
4.2.2.4.2	AstraZeneca	Study KMM063	2020	海外	社内資料	評価	無
4.2.2.4.3	████████	Study KMR009	2020	海外	社内資料	評価	無
4.2.2.4.4	████████	Study KMN014	2020	海外	社内資料	評価	無
4.2.2.4.5	████████	Study KMP026	2020	海外	社内資料	評価	無
4.2.2.5 排泄							
4.2.2.5.1	████████	Study KMM055	2020	海外	社内資料	評価	無
4.2.2.5.2	████████	Study KMR006	2020	海外	社内資料	評価	無
4.2.2.5.3	████████	Study KKP033/ KPP033	2020	海外	社内資料	評価	無
4.2.2.6 薬物動態的薬物相互作用(非臨床)							

1.12 添付資料一覧

一般名:セルメチニブ硫酸塩

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子デー タの提出 有無
該当なし							
4.2.2.7 その他の薬物動態試験							
該当なし							
4.2.3 毒性試験							
4.2.3.1 単回投与毒性試験							
4.2.3.1.1	██████████	Rat Single	20 20	██████████	海外	社内資料	評価 無
4.2.3.1.2	██████████	Monkey Single	20 20	██████████	海外	社内資料	評価 無
4.2.3.2 反復投与毒性試験							
4.2.3.2.1	██████████	Mouse 7 day	20 20	██████████	海外	社内資料	評価 無
4.2.3.2.2	██████████	Mouse 1 month	20 20	██████████	海外	社内資料	評価 無
4.2.3.2.3	██████████	Mouse 26 week	20 20	██████████	海外	社内資料	評価 無
4.2.3.2.4	██████████	Rat 14 day	20 20	██████████	海外	社内資料	参考 無
4.2.3.2.5	██████████	Rat 29 day	20 20	██████████	海外	社内資料	評価 無
4.2.3.2.6	██████████	Monkey 4 week	20 20	██████████	海外	社内資料	評価 無
4.2.3.2.7	██████████	Monkey MTD/28 day	20 20	██████████	海外	社内資料	評価 無
4.2.3.2.8	██████████	Monkey 26 week	20 20	██████████	海外	社内資料	評価 無
4.2.3.2.9	██████████	Monkey 9 month	20 20	██████████	海外	社内資料	評価 無
4.2.3.2.10	██████████	Monkey 9 month (amendment)	20 20	██████████	海外	社内資料	評価 無
4.2.3.3 遺伝毒性試験							
4.2.3.3.1 In Vitro試験							
4.2.3.3.1.1	██████████	Bacterial Reverse Mutation	20 20	██████████	海外	社内資料	評価 無

1.12 添付資料一覧

一般名:セルメチニブ硫酸塩

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子デー タの提出 有無
4.2.3.3.1.2		MLA	20 20	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.3.1.2		MLA	20 20	海外	社内資料	参考	無
4.2.3.3.2 In Vivo試験							
4.2.3.3.2.1		Mouse MN	20 20	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.3.2.2		Mouse MN	20 20	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.3.2.3		Mouse Centromeric Labelling	20 20	海外	社内資料	参考	無
4.2.3.3.2.4		Mouse MN	20 20	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.4 がん原生試験							
4.2.3.4.1 長期がん原生試験							
4.2.3.4.1.1		Rat MTD/DRF	20 20	海外	社内資料	参考	無
4.2.3.4.1.2		Rat 3 month	20 20	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.4.1.3		Rat carcinogenicity	20 20	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原生試験							
4.2.3.4.2.1		Mouse MTD/DRF	20 20	海外	社内資料	参考	無
4.2.3.4.2.2		Mouse 1 month	20 20	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.4.2.3		Tg Mouse carcinogenicity	20 20	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.4.3 その他の試験							
該当なし							
4.2.3.5 生殖発生毒性試験							
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験							
4.2.3.5.1.1		Mouse fertility	20 20	海外	社内資料	評価	無

1.12 添付資料一覧

一般名:セルメチニブ硫酸塩

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子デー タの提出 有無
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験							
4.2.3.5.2.1	████████	Mouse EFD/DRF	20███ 20███	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.5.2.2	████████	Mouse EFD	20███ 20███	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験							
4.2.3.5.3.1	████████	Mouse PPN/DRF	20███ 20███	海外	社内資料	参考	無
4.2.3.5.3.2	████████	Mouse PPN	20███ 20███	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験							
該当なし							
4.2.3.6 局所刺激性試験							
該当なし							
4.2.3.7 その他の試験							
4.2.3.7.1 抗原性試験							
該当なし							
4.2.3.7.2 免疫毒性試験							
該当なし							
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験							
該当なし							
4.2.3.7.4 依存性試験							
該当なし							
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験							
4.2.3.7.5.1	████████	AZ12442942 Ames	20███ 20███	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.7.5.2	████████	AZ12442942 MLA	20███ 20███	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験							

1.12 添付資料一覧

一般名:セルメチニブ硫酸塩

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子デー タの提出 有無
4.2.3.7.6.1		不純物E* Ames	20 20	海外	社内資料	参考	無
4.2.3.7.6.2		不純物E* Ames-2	20 20	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.7.6.3		不純物E* MLA	20 20	海外	社内資料	参考	無
4.2.3.7.6.4		不純物E* MLA-2	20 20	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.7.6.5		不純物F* Ames	20 20	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.7.6.6		不純物I* Ames	20 20	海外	社内資料	参考	無
4.2.3.7.6.7		不純物G* Ames	20 20	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.7.6.8		不純物H* Ames	20 20	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.7.7 その他の試験							
4.2.3.7.7.1		3T3 Photo	20 20	海外	社内資料	評価	無
4.3 参考文献							
モジュール2.4及びモジュール2.6で引用した文献を添付した。							

1.12 添付資料一覧

一般名:セルメチニブ硫酸塩

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子デー タの提出 有無
第5部(モジュール5) 臨床試験報告書							
5.2 臨床試験一覧表							
5.2	AstraZeneca	臨床試験一覧表	-	-	社内資料	-	無
5.3 臨床試験報告書							
5.3.1 生物薬剤学試験報告書							
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ(BA)試験報告書							
5.3.1.1.1	AstraZeneca	D1532C00080試験 治験総括報告書	20 20	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性(BE)試験報告書							
5.3.1.2.1	AstraZeneca	D1532C00069試験 治験総括報告書	20 20	海外	社内資料	参考	有
5.3.1.2.2	██████████	D1532C00089試験 治験総括報告書	20 20	海外	社内資料	参考	有
5.3.1.2.3	██████████	D1532C00066試験 治験総括報告書	20 20	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.2.4	██████████	D1532C00078試験 治験総括報告書	20 20	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書							
該当なし							
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書							
5.3.1.4.1	██████████	8260247試験報告書	20 20	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4.2	██████████	8277095試験報告書	20 20	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4.3	██████████	8225508試験報告書	20 20	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.4	██████████ Inc,	31/022V(QCL117383)試験報告書	20 20	海外	社内資料	参考	無

1.12 添付資料一覧

一般名:セルメチニブ硫酸塩

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子デー タの提出 有無
5.3.1.4.5	[REDACTED]	8297321試験報告書	20[REDACTED] 20[REDACTED]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.6	[REDACTED]	8298084試験報告書	20[REDACTED] 20[REDACTED]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.7	[REDACTED]	8297322試験報告書	20[REDACTED] 20[REDACTED]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.8	[REDACTED]	8307806試験報告書	20[REDACTED] 20[REDACTED]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.9	[REDACTED] China	8278345試験報告書	20[REDACTED] 20[REDACTED]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.10	[REDACTED] Inc.,	8294126試験報告書	20[REDACTED] 20[REDACTED]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.11	[REDACTED] Limited, England	8236518試験報告書	20[REDACTED] 20[REDACTED]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.12	[REDACTED] Limited, England	8303343試験報告書	20[REDACTED] 20[REDACTED]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.13	[REDACTED] England	8251203試験報告書	20[REDACTED] 20[REDACTED]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.14	[REDACTED] England	2100365試験報告書	19[REDACTED] 20[REDACTED]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.15	[REDACTED] England	8226219試験報告書	20[REDACTED] 20[REDACTED]	海外	社内資料	参考	無

1.12 添付資料一覧

一般名:セルメチニブ硫酸塩

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子デー タの提出 有無
5.3.1.4.16	████, England	████100362試験報告書	20███ 20███	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.17	████, England	████100940 (AstraZeneca reference number D6244 KPV051)試験報告書	20███ 20███	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.18	████ England	████101034 (AstraZeneca reference number D1532 KPV052)試験報告書	20███ 20███	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.19	████ England	████101378 (AstraZeneca reference number D6244 KPV057)試験報告書	20███ 20███	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.20	████ England	████101699/1 (AstraZeneca reference number KKI064)試験報告書	20███ 20███	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.21	████ England	████100363 (D6244 KKI037)試験報告書	20███ 20███	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.22	████ England	8254671試験報告書	20███ 20███	海外	社内資料	参考	無
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書							
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書							
5.3.2.1.1	████ Scotland	KPJ003試験報告書	20███ 20███	海外	社内資料	評価	無
5.3.2.1.2	████ Scotland	KPJ027試験報告書	20███ 20███	海外	社内資料	評価	無
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書							
5.3.2.2.1	AstraZeneca	KMN011試験報告書	20███ 20███	海外	社内資料	評価	無
5.3.2.2.2	AstraZeneca	BE000898-44試験報告書	20███ 20███	海外	社内資料	評価	無
5.3.2.2.3	████ England	YAU169試験報告書	20███ 20███	海外	社内資料	評価	無

1.12 添付資料一覧

一般名:セルメチニブ硫酸塩

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子デー タの提出 有無
5.3.2.2.4	AstraZeneca	KMX028試験報告書	2020	海外	社内資料	評価	無
5.3.2.2.5	AstraZeneca	KMN012試験報告書	2020	海外	社内資料	評価	無
5.3.2.2.6	[REDACTED], Scotland	KMX013試験報告書	2020	海外	社内資料	評価	無
5.3.2.2.7	AstraZeneca	[REDACTED]_CRP_knm633試験報告書	2020	海外	社内資料	評価	無
5.3.2.2.8	[REDACTED], China	ADME-AZS-Wave3-[REDACTED]試験報告書	2020	海外	社内資料	評価	無
5.3.2.2.9	AstraZeneca	BE000021-21試験報告書	2020	海外	社内資料	評価	無
5.3.2.2.10	AstraZeneca	BS001696-61試験報告書	2020	海外	社内資料	評価	無
5.3.2.2.11	[REDACTED], England	KMN045試験報告書	2020	海外	社内資料	評価	無
5.3.2.2.12	[REDACTED], China	ADME-AZS-Wave3-[REDACTED]試験報告書	2020	海外	社内資料	評価	無
5.3.2.2.13	AstraZeneca	BS000901-98試験報告書	2020	海外	社内資料	評価	無
5.3.2.2.14	[REDACTED], China	ADME-AZS-Wave3-[REDACTED]試験報告書	2020	海外	社内資料	評価	無
5.3.2.2.15	[REDACTED], China	ADME-AZS-Wave3-[REDACTED]試験報告書	2020	海外	社内資料	評価	無
5.3.2.2.16	[REDACTED], Scotland	KMX010試験報告書	2020	海外	社内資料	評価	無
5.3.2.2.17	[REDACTED], Scotland	KMX015試験報告書	2020	海外	社内資料	評価	無
5.3.2.2.18	[REDACTED], China	ADME-AZS-Wave3 (CYP Inhibition Panel 2)- [REDACTED]試験報告書	2020	海外	社内資料	評価	無
5.3.2.2.19	[REDACTED], China	ADME-AZS-Wave3-[REDACTED]試験報告書	2020	海外	社内資料	評価	無
5.3.2.2.20	[REDACTED], China	ADME-AZS-Wave4-[REDACTED]試験報告書	2020	海外	社内資料	評価	無

1.12 添付資料一覧

一般名:セルメチニブ硫酸塩

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子デー タの提出 有無
5.3.2.2.21	[REDACTED] Scotland	KMX042試験報告書	20[REDACTED] 20[REDACTED]	海外	社内資料	評価	無
5.3.2.2.22	[REDACTED]	1408211試験報告書	20[REDACTED] 20[REDACTED]	海外	社内資料	参考	無
5.3.2.2.23	[REDACTED] England	8307137試験報告書	20[REDACTED] 20[REDACTED]	海外	社内資料	評価	無
5.3.2.2.24	[REDACTED] Netherlands	KMN036試験報告書	20[REDACTED] 20[REDACTED]	海外	社内資料	評価	無
5.3.2.2.25	AstraZeneca	BE000458-23試験報告書	20[REDACTED] 20[REDACTED]	海外	社内資料	評価	無
5.3.2.2.26	[REDACTED]	15ASTRUKP1S5試験報告書	20[REDACTED] 20[REDACTED]	海外	社内資料	評価	無
5.3.2.2.27	[REDACTED] Japan	KMN078 / XS-0339試験報告書	20[REDACTED] 20[REDACTED]	国内	社内資料	評価	無
5.3.2.2.28	[REDACTED] Japan	KMN079 / XS0338試験報告書	20[REDACTED] 20[REDACTED]	国内	社内資料	評価	無

1.12 添付資料一覧

一般名:セルメチニブ硫酸塩

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子デー タの提出 有無
5.3.2.2.29		13ASTRUKP7R7S11試験報告書	2020.10.1 - 2020.11.1	海外	社内資料	評価	無
5.3.2.2.30	AstraZeneca	Pgp inhib_ AZ12252244試験報告書	2020.10.1 - 2020.11.1	海外	社内資料	評価	無
5.3.2.2.31		20AZTRP15試験報告書	2020.10.1 - 2020.11.1	海外	社内資料	評価	無
5.3.2.2.32		BS002913-69試験報告書	2020.10.1 - 2020.11.1	海外	社内資料	評価	無
5.3.2.2.33		BS002913-80試験報告書	2020.10.1 - 2020.11.1	海外	社内資料	評価	無
5.3.2.2.34		BS002913-68試験報告書	2020.10.1 - 2020.11.1	海外	社内資料	評価	無
5.3.2.2.35		BS002913-81試験報告書	2020.10.1 - 2020.11.1	海外	社内資料	評価	無
5.3.2.2.36		1300-試験報告書	2020.10.1 - 2020.11.1	海外	社内資料	評価	無
5.3.2.2.37	AstraZeneca	BE002560-24試験報告書	2020.10.1 - 2020.11.1	海外	社内資料	評価	無
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書							
5.3.2.3.1	AstraZeneca	Report MS-02	2020.10.1 - 2020.11.1	海外	社内資料	参考	有
5.3.3 臨床薬物動態(PK)試験報告書							
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
5.3.3.1.1	AstraZeneca	D1532C00077試験 治験総括報告書	2013.10.1 - 2013.11.1	海外	社内資料	参考	無
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
5.3.3.2.1	AstraZeneca	D1532C00067試験 治験総括報告書	2012.06.1 - 2015.04.1	国内	社内資料	参考	無
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書							
5.3.3.3.1	AstraZeneca	D1532C00081試験 治験総括報告書	2014.03.1 - 2014.07.1	海外	社内資料	参考	有
5.3.3.3.2	AstraZeneca	D1532C00082試験 治験総括報告書	2014.03.1 - 2014.11.1	海外	社内資料	参考	有
5.3.3.3.3	AstraZeneca	D1532C00086試験 治験総括報告書	2013.10.1 - 2014.05.1	海外	社内資料	参考	無
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書							

1.12 添付資料一覧

一般名:セルメチニブ硫酸塩

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子デー タの提出 有無
5.3.3.4.1	AstraZeneca	D1532C00083試験 治験総括報告書	2014.1.1- 2014.1.1-	海外	社内資料	参考	有
5.3.3.4.2	AstraZeneca	D1532C00085試験 治験総括報告書	2014.02.1- 2014.04.1-	海外	社内資料	参考	有
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書							
5.3.3.5.1	AstraZeneca	Report MS-01	2014.1.1- 2014.1.1-	海外	社内資料	参考	有
5.3.4 臨床薬力学(PD)試験報告書							
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
5.3.4.1.1	AstraZeneca	D1532C00071試験 治験総括報告書	2014.03.1- 2014.08.1-	海外	社内資料	参考	有
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
該当なし							
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書							
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書							
該当なし							
5.3.5.2 非対照試験報告書							
5.3.5.2.1	AstraZeneca	D1346C00013試験 治験総括報告書	2020.08.31- 2020.08.31-	国内	社内資料	評価	有
5.3.5.2.2	AstraZeneca	D1532C00057 (SPRINT Phi)試験 治験総括報告書	2011.09.21- 2021.02.27	海外	社内資料	参考	有
5.3.5.2.3	AstraZeneca	D1532C00057 (SPRINT Phi Stratum 1)試験 治験総括報告書	2015.08.12- 2021.3.31	海外	社内資料	評価	有
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書							
5.3.5.3.1	AstraZeneca	Integrated Summary of Safety (ISS) SAP	-	-	社内資料	参考	無
5.3.5.3.2	AstraZeneca	ISS Paediatric pool	-	-	社内資料	参考	有
5.3.5.3.3	AstraZeneca	ISS Adult pool	-	-	社内資料	参考	有
5.3.5.3.4	AstraZeneca	Additional analysis (IEMT)	-	-	社内資料	参考	無

1.12 添付資料一覧

一般名:セルメチニブ硫酸塩

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子デー タの提出 有無
5.3.5.3.5	AstraZeneca	90-day Safety Update	-	-	社内資料	参考	無
5.3.5.3.6	AstraZeneca	Acceptability report	-	-	社内資料	参考	無
5.3.5.3.7	AstraZeneca	Swallowability report	-	-	社内資料	参考	無
5.3.5.4 その他の試験報告書							
5.3.5.4.1	AstraZeneca	D1532C00003試験 治験総括報告書	2006.07.20	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.4.2	AstraZeneca	D1532C00005試験 治験総括報告書	2007.03.08-2008.06.17	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.4.3	AstraZeneca	D1532C00008試験 治験総括報告書	2006.08.2008.04.	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.4.4	AstraZeneca	D1532C00011試験 治験総括報告書	2006.09.2007.06.	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.4.5	AstraZeneca	D1532C00012試験 治験総括報告書	2006.08.2007.07.	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.4.6	AstraZeneca	D1532C00020試験 治験総括報告書	2008.07.2009.04.	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.4.7	AstraZeneca	D1344C00001 (SUMIT)試験 治験総括報告書	2014.04.2015.05.	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.4.8	AstraZeneca	D1346R00001/D1346R00002試験 治験総括報告書	-	-	社内資料	参考	無
5.3.5.4.9	AstraZeneca	Externally Sponsored Research (ESR) Studies	-	-	社内資料	参考	無
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書							
5.3.6.1	AstraZeneca	定期的ベネフィット・リスク評価報告	-	-	社内資料	-	無
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録							
5.3.7.1	AstraZeneca	症例一覧表	-	-	社内資料	-	無
5.3.7.2	AstraZeneca	有害事象一覧表	-	-	社内資料	-	無
5.3.7.3	AstraZeneca	重篤な有害事象一覧表	-	-	社内資料	-	無

1.12 添付資料一覧

一般名:セルメチニブ硫酸塩

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子デー タの提出 有無
5.3.7.4	AstraZeneca	臨床検査異常値一覧表	-	-	社内資料	-	無
5.4 参考文献 モジュール2.5及びモジュール2.7で引用した文献を添付した。							