

---

第2部 CTDの概要

一般名：セルメチニブ硫酸塩

版番号：■

---

---

2.5 臨床に関する概括評価  
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.....                                                                                | 7  |
| 本概括評価内での取り決め.....                                                                               | 9  |
| 2.5.1 製品開発の根拠.....                                                                              | 11 |
| 2.5.1.1 緒言.....                                                                                 | 11 |
| 2.5.1.2 アンメットメディカルニーズ.....                                                                      | 11 |
| 2.5.1.2.1 重篤かつ生命を脅かす疾患である NF1.....                                                              | 11 |
| 2.5.1.2.2 NF1 の診断.....                                                                          | 12 |
| 2.5.1.2.3 PN を有する NF1 の病態生理.....                                                                | 12 |
| 2.5.1.2.4 PN 増殖と年齢との関連性.....                                                                    | 13 |
| 2.5.1.2.5 PN 関連合併症の影響.....                                                                      | 13 |
| 2.5.1.2.6 PN を有する NF1 を対象とした Natural history study から得られた PN 増殖と<br>PN 関連合併症の一貫性についての重要な知見..... | 14 |
| 2.5.1.2.7 現在の治療選択肢.....                                                                         | 14 |
| 2.5.1.2.8 NF1 におけるアンメットメディカルニーズ.....                                                            | 14 |
| 2.5.1.3 科学的背景.....                                                                              | 15 |
| 2.5.1.3.1 作用機序及びアンメットメディカルニーズに対する可能性.....                                                       | 15 |
| 2.5.1.4 臨床開発プログラム.....                                                                          | 16 |
| 2.5.1.4.1 本申請に関連する試験.....                                                                       | 16 |
| 2.5.1.4.1.1 臨床薬理に関連する試験.....                                                                    | 17 |
| 2.5.1.4.1.2 有効性に関連する試験.....                                                                     | 17 |
| 2.5.1.4.1.3 安全性に関連する試験.....                                                                     | 18 |
| 2.5.1.4.2 製造販売後の活動の概要.....                                                                      | 20 |
| 2.5.1.4.3 医薬品の臨床試験の実施に関する基準の遵守.....                                                             | 20 |
| 2.5.1.5 本申請に関連するガイダンス及び規制当局からの助言.....                                                           | 24 |
| 2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価.....                                                                        | 24 |
| 2.5.2.1 剤形.....                                                                                 | 24 |
| 2.5.2.2 溶出性.....                                                                                | 25 |
| 2.5.2.3 バイオアベイラビリティ.....                                                                        | 25 |
| 2.5.2.4 小児における服用及び嚥下.....                                                                       | 26 |
| 2.5.3 臨床薬理に関する概括評価.....                                                                         | 27 |
| 2.5.3.1 薬物動態.....                                                                               | 27 |
| 2.5.3.1.1 吸収.....                                                                               | 27 |
| 2.5.3.1.2 代謝.....                                                                               | 28 |
| 2.5.3.1.3 セルメチニブの曝露量に及ぼす他剤の影響.....                                                              | 28 |
| 2.5.3.1.4 他剤の薬物動態に及ぼすセルメチニブの影響.....                                                             | 29 |
| 2.5.3.1.5 内因性要因.....                                                                            | 29 |
| 2.5.3.1.5.1 腎障害及び肝障害.....                                                                       | 30 |

|             |                                                                                                           |    |
|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.5.3.2     | 薬力学.....                                                                                                  | 30 |
| 2.5.3.2.1   | 有効性に及ぼす曝露量の影響.....                                                                                        | 30 |
| 2.5.3.2.2   | 安全性に及ぼす曝露量の影響.....                                                                                        | 31 |
| 2.5.3.2.3   | QT 間隔に及ぼす曝露量の影響.....                                                                                      | 31 |
| 2.5.3.3     | 体表面積に基づく用法・用量.....                                                                                        | 31 |
| 2.5.4       | 有効性の概括評価 .....                                                                                            | 33 |
| 2.5.4.1     | 手術不能かつ症候性の PN を有する NF1 小児患者を対象にセルメチニブの有効性を評価した試験.....                                                     | 33 |
| 2.5.4.1.1   | SPRINT 試験第 II 相パート層 1（評価資料） .....                                                                         | 33 |
| 2.5.4.1.1.1 | 試験デザイン.....                                                                                               | 33 |
| 2.5.4.1.1.2 | 有効性の評価項目及び評価方法 .....                                                                                      | 34 |
| 2.5.4.1.1.3 | 統計学的手法.....                                                                                               | 35 |
| 2.5.4.1.1.4 | 臨床転帰評価（患者報告アウトカム及び機能的アウトカム） .....                                                                         | 36 |
| 2.5.4.1.1.5 | 相関解析.....                                                                                                 | 37 |
| 2.5.4.1.1.6 | 個別の患者評価（Individual patient reviews） .....                                                                 | 37 |
| 2.5.4.1.2   | SPRINT 試験第 I 相パート（参考資料） .....                                                                             | 38 |
| 2.5.4.1.3   | 外部対照データ .....                                                                                             | 38 |
| 2.5.4.1.3.1 | NCI POB で実施された NF1 患者を対象とした Natural history study.....                                                    | 38 |
| 2.5.4.1.3.2 | Tipifarnib 試験（01-C-0222 試験）のプラセボ群.....                                                                    | 39 |
| 2.5.4.1.4   | 申請用法・用量に関する考察.....                                                                                        | 40 |
| 2.5.4.2     | NF1 小児患者を対象とした主要な試験の結果.....                                                                               | 42 |
| 2.5.4.2.1   | 試験対象集団.....                                                                                               | 42 |
| 2.5.4.2.1.1 | SPRINT 試験第 II 相パート層 1：評価資料及び外部対照データ .....                                                                 | 42 |
| 2.5.4.2.1.2 | SPRINT 試験第 I 相パート：参考資料.....                                                                               | 43 |
| 2.5.4.2.2   | 手術不能の PN を有する NF1 小児患者におけるセルメチニブの有効性 .....                                                                | 44 |
| 2.5.4.2.2.1 | セルメチニブ投与による客観的奏効率及び標的 PN 腫瘍容積の減少.....                                                                     | 44 |
| 2.5.4.2.2.2 | 奏効の持続性.....                                                                                               | 49 |
| 2.5.4.2.2.3 | 無増悪生存期間.....                                                                                              | 50 |
| 2.5.4.2.2.4 | 臨床転帰評価.....                                                                                               | 51 |
| 2.5.4.2.2.5 | 相関解析.....                                                                                                 | 55 |
| 2.5.4.2.3   | 外部対照データとの比較 .....                                                                                         | 57 |
| 2.5.4.2.3.1 | 経時的かつ継続的な PN 増殖（Natural history study データ）と比較した時のセルメチニブ投与による増殖の軌道及び方向の変化（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 データ） ..... | 57 |
| 2.5.4.2.3.2 | Tipifarnib 試験（01-C-0222 試験）のプラセボ群.....                                                                    | 60 |
| 2.5.4.2.4   | 臨床試験プログラムにおける重要な解析と限界.....                                                                                | 62 |
| 2.5.4.3     | 結論：手術不能かつ症候性の PN を有する NF1 小児患者におけるセルメチニブの有効性 .....                                                        | 66 |
| 2.5.5       | 安全性の概括評価 .....                                                                                            | 68 |
| 2.5.5.1     | 安全性データの収集及び解析 .....                                                                                       | 68 |
| 2.5.5.1.1   | 収集した安全性データ .....                                                                                          | 69 |
| 2.5.5.2     | 臨床的安全性データベース：曝露状況及び人口統計学的特性 .....                                                                         | 70 |
| 2.5.5.2.1   | 曝露状況.....                                                                                                 | 70 |
| 2.5.5.2.2   | 人口統計学的特性 .....                                                                                            | 71 |
| 2.5.5.3     | セルメチニブの安全性プロファイルの概要 .....                                                                                 | 72 |

|             |                                                          |     |
|-------------|----------------------------------------------------------|-----|
| 2.5.5.4     | 有害事象の評価 .....                                            | 76  |
| 2.5.5.4.1   | 比較的よくみられる有害事象 .....                                      | 77  |
| 2.5.5.4.2   | 死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象 .....                           | 81  |
| 2.5.5.4.2.1 | 死亡 .....                                                 | 81  |
| 2.5.5.4.2.2 | 重篤な有害事象 .....                                            | 81  |
| 2.5.5.4.2.3 | 治験薬の投与中止に至った有害事象 .....                                   | 82  |
| 2.5.5.4.2.4 | 治験薬の用量変更に至った有害事象 .....                                   | 82  |
| 2.5.5.4.3   | その他の重要な有害事象 .....                                        | 83  |
| 2.5.5.4.4   | 長期安全性の評価 .....                                           | 83  |
| 2.5.5.5     | 注目すべき有害事象 .....                                          | 84  |
| 2.5.5.5.1   | 爪囲炎 .....                                                | 84  |
| 2.5.5.5.2   | 脱毛症（報告用語：薄毛）及び毛髪変色 .....                                 | 85  |
| 2.5.5.5.3   | 駆出率減少 .....                                              | 85  |
| 2.5.5.5.4   | 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 .....                                   | 86  |
| 2.5.5.5.5   | 霧視（視覚障害） .....                                           | 86  |
| 2.5.5.5.6   | 発疹 .....                                                 | 87  |
| 2.5.5.5.7   | 骨端軟骨異形成症 .....                                           | 87  |
| 2.5.5.6     | 臨床検査値異常 .....                                            | 88  |
| 2.5.5.6.1   | 血液学的検査 .....                                             | 88  |
| 2.5.5.6.2   | 血液生化学検査 .....                                            | 88  |
| 2.5.5.7     | 副作用 .....                                                | 89  |
| 2.5.5.8     | リスク管理 .....                                              | 91  |
| 2.5.5.9     | 特別な患者集団及び状況下における安全性 .....                                | 93  |
| 2.5.5.9.1   | 内因性要因 .....                                              | 93  |
| 2.5.5.9.2   | 外因性要因 .....                                              | 94  |
| 2.5.5.9.3   | 薬物相互作用 .....                                             | 94  |
| 2.5.5.9.4   | 妊婦及び授乳時の使用 .....                                         | 95  |
| 2.5.5.9.5   | 過量投与 .....                                               | 95  |
| 2.5.5.9.6   | 薬物乱用 .....                                               | 95  |
| 2.5.5.9.7   | 離脱症状及び反跳現象 .....                                         | 95  |
| 2.5.5.9.8   | 自動車運転及び機械操作に対する影響 .....                                  | 95  |
| 2.5.5.10    | 市販後の安全性報告 .....                                          | 96  |
| 2.5.5.11    | 結論：手術不能かつ症候性の PN を有する 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 ..... | 96  |
| 2.5.6       | ベネフィットとリスクに関する結論 .....                                   | 97  |
| 2.5.6.1     | セルメチニブの治療状況 .....                                        | 98  |
| 2.5.6.1.1   | 疾患又は症状 .....                                             | 98  |
| 2.5.6.1.2   | 現行の治療 .....                                              | 98  |
| 2.5.6.2     | セルメチニブのベネフィット .....                                      | 99  |
| 2.5.6.3     | セルメチニブのリスク .....                                         | 100 |
| 2.5.6.4     | ベネフィット・リスク評価 .....                                       | 101 |
| 2.5.7       | 参考文献 .....                                               | 103 |

## 表目次

|      |                                                                                                          |    |
|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 表 1  | 本申請において有効性及び安全性の評価に用いた臨床試験.....                                                                          | 21 |
| 表 2  | セルメチニブ 25 mg/m <sup>2</sup> BID に対する BSA 範囲ごとの用量.....                                                    | 32 |
| 表 3  | SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の PN に対する抗腫瘍効果の分類.....                                                             | 34 |
| 表 4  | 疾患特性：SPRINT 試験第 II 相パート層 1（FAS）.....                                                                     | 42 |
| 表 5  | 総合効果（NCI POB 解析）：SPRINT 試験第 II 相パート層 1（FAS）.....                                                         | 45 |
| 表 6  | 有害事象の発現状況：SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び小児患者の併合集団（安全性解析対象集団）.....                                              | 77 |
| 表 7  | 主な有害事象（発現割合 30%以上）及び主な CTCAE Grade 3 以上の有害事象（2 例以上で発現）：SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び小児患者の併合集団（安全性解析対象集団）..... | 79 |
| 表 8  | 手術不能な PN を有する NF1 小児患者に発現した副作用の発現割合.....                                                                 | 90 |
| 表 9  | 手術不能な PN を有する NF1 小児患者に発現した臨床検査値異常における CTCAE Grade 変化の発現割合.....                                          | 91 |
| 表 10 | セルメチニブの医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の要約.....                                                                      | 92 |

## 図目次

|     |                                                                                                                                      |    |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 図 1 | BSA 範囲ごとにシミュレーションしたセルメチニブ 25 mg/m <sup>2</sup> BID を投与したときの定常状態における 1 日 AUC.....                                                     | 32 |
| 図 2 | 標的 PN 腫瘍容積のベースラインからの最良変化率の waterfall plot（NCI POB 解析）：SPRINT 試験第 II 相パート層 1（FAS）.....                                                | 44 |
| 図 3 | 標的 PN 腫瘍容積のベースラインからの最良変化率の waterfall plot（NCI POB 解析及び ICR 解析）：SPRINT 試験第 II 相パート層 1（FAS）.....                                       | 46 |
| 図 4 | 標的 PN 腫瘍容積の変化率の患者ごとの推移（NCI POB 解析）：SPRINT 試験第 II 相パート層 1（FAS）.....                                                                   | 48 |
| 図 5 | 標的 PN 腫瘍容積のベースラインからの変化率の Box plot（NCI POB 解析）：SPRINT 試験第 II 相パート層 1（FAS）.....                                                        | 48 |
| 図 6 | 奏効期間の Kaplan-Meier 曲線（NCI POB 解析）：SPRINT 試験第 II 相パート層 1（REiNS：FAS）.....                                                              | 50 |
| 図 7 | 無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（NCI POB 解析）：SPRINT 試験第 II 相パート層 1（FAS）.....                                                                 | 51 |
| 図 8 | ベースライン時の標的病変の疼痛強度スコアが 2 以上の患者における、ベースラインから pre-Cycle 5、9、13、及び 25 までの NRS-11 の変化量と標的 PN 腫瘍容積の変化率との相関：SPRINT 試験第 II 相パート層 1（FAS）..... | 56 |

|      |                                                                                                                                      |    |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 図 9  | SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の最大追跡調査期間と一致させた期間における標的 PN 腫瘍容積の変化率の患者ごとの推移：Natural history study（年齢を一致させたコホート）及び SPRINT 第 II 相パート層 1 .....    | 58 |
| 図 10 | SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の最大追跡調査期間と一致させた期間における無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線：Natural History study（年齢を一致させたコホート）及び SPRINT 試験第 II 相パート層 1..... | 59 |
| 図 11 | 無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線：tipifarnib 試験（01-C-0222 試験）A 相のプラセボ群及び SPRINT 試験第 II 相パート層 1（進行性 PN を有していた患者） .....                         | 60 |
| 図 12 | 無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線：tipifarnib 試験（01-C-0222 試験）A 相のプラセボ群（標的 PN が認められた患者のみ）及び SPRINT 試験第 II 相パート層 1（進行性 PN を有していた患者） .....       | 61 |
| 図 13 | シロリムス、ピルフェニドン、及びペグインターフェロンの単群試験と tipifarnib 試験（01-C-0222 試験）のプラセボ群との無増悪期間の比較 .....                                                   | 65 |

## 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                                                                                                                                                        |
|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AHI                 | Apnoea-Hypopnoea Index                                                                                                                                       |
| AKT                 | Serine/threonine kinase (protein kinase B)：セリン／スレオニンキナーゼ（プロテインキナーゼ B）                                                                                        |
| 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 |
| AUC <sub>ss</sub>   | Area under plasma concentration-time curve during the dosing interval at steady state：定常状態における 1 投与間隔の血漿中濃度－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                                                                                                                               |
| BRAF                | V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1：V-raf マウス肉腫ウイルスの発癌遺伝子ホモログ B1                                                                                  |
| BSA                 | Body surface area：体表面積                                                                                                                                       |
| CHMP                | Committee for Medicinal Products for Human Use：欧州医薬品庁ヒト用医薬品委員会                                                                                               |
| CI                  | Confidence interval：信頼区間                                                                                                                                     |
| C <sub>max</sub>    | Maximum plasma concentration：最高血漿中濃度                                                                                                                         |
| C <sub>max,ss</sub> | Maximum plasma concentration at steady state：定常状態における最高血中濃度                                                                                                  |
| C <sub>min</sub>    | Minimum plasma concentration：最低血漿中濃度                                                                                                                         |
| C <sub>min,ss</sub> | Minimum plasma concentration at steady state：定常状態における最低血漿中濃度                                                                                                 |
| CMT                 | Clinically meaningful threshold：臨床的に意義のある閾値                                                                                                                  |
| COA                 | Clinical outcome assessment：臨床転帰評価                                                                                                                           |
| CTCAE               | Common Terminology Criteria for Adverse Events：有害事象共通用語規準                                                                                                    |
| CTD                 | Common Technical Document：コモン・テクニカル・ドキュメント                                                                                                                   |
| CTEP                | Cancer Therapy Evaluation Program                                                                                                                            |
| 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                                                                                                                                    |
| DVQ                 | Dysfunctional Voiding Questionnaire：排尿障害に関する質問票                                                                                                              |
| EMA                 | European Medicines Agency：欧州医薬品庁                                                                                                                             |
| ERK                 | Extracellular signal-regulated kinase：細胞外シグナル制御キナーゼ                                                                                                          |
| ESRD                | End stage renal disease：末期腎不全                                                                                                                                |
| FAS                 | Full analysis set：最大解析対象集団                                                                                                                                   |
| FDA                 | Food and Drug Administration：米国食品医薬品局                                                                                                                        |
| FEV0.75             | Forced expiratory volume in 0.75 seconds：0.75 秒量                                                                                                             |
| FEV1                | Forced expiratory volume in 1 second：1 秒量                                                                                                                    |

| 略語及び専門用語         | 用語の説明                                                                                                           |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| GIC              | Global impression of change：全般的評価                                                                               |
| GTP              | Guanosine 5'-triphosphate：グアノシン-5'-三リン酸                                                                         |
| HRQoL            | Health-related quality of life：健康関連 QoL                                                                         |
| IC <sub>50</sub> | Half-maximal inhibitory concentration：50%阻害濃度                                                                   |
| ICH              | International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use：医薬品規制調和国際会議 |
| ICR              | Independent central review：独立中央判定                                                                               |
| IGF-1R           | Insulin-like growth factor-1 receptor：インスリン様増殖因子 1 受容体                                                          |
| IPR              | Individual patient review：個別の患者評価                                                                               |
| IPTW             | Inverse probability of treatment weighting                                                                      |
| LVEF             | Left ventricular ejection fraction：左室駆出率                                                                        |
| MedDRA           | Medical Dictionary for Regulatory Activities：ICH 国際医薬用語集                                                        |
| MEK              | Mitogen-activated protein kinase kinase：分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼキナーゼ                                                  |
| MMRM             | Mixed model repeated measures：反復測定混合効果モデル                                                                       |
| MMT              | Manual Muscle Test                                                                                              |
| MPNST            | Malignant peripheral nerve sheath tumours：悪性末梢神経鞘腫瘍                                                             |
| MRI              | Magnetic resonance imaging：磁気共鳴画像法                                                                              |
| mRNA             | Messenger ribnucleic acid：メッセンジャーRNA                                                                            |
| MTD              | Maximum tolerated dose：最大耐量                                                                                     |
| MUGA             | Multigated acquisition：マルチゲートスキャン                                                                               |
| 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                                                                             |
| NIH              | National Institutes of Health：米国国立衛生研究所                                                                         |
| NRS-11           | Numeric Rating Scale-11                                                                                         |
| OAT3             | Organic anion transporter 3：有機アニオントランスポーター3                                                                     |
| ORR              | Objective response rate：客観的奏効率                                                                                  |
| PBRER            | Periodic benefit-risk evaluation report：定期的ベネフィット・リスク評価報告                                                       |
| PD               | Progressive disease：病勢進行                                                                                        |
| PedsQL           | Pediatric Quality of Life Inventory                                                                             |
| PFS              | Progression-free survival：無増悪生存期間                                                                               |
| PII              | Pain Interference Index                                                                                         |
| PN               | Plexiform neurofibroma(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                                                                                           |
| PRO              | Patient-reported outcomes：患者報告アウトカム                                                                             |
| PROMIS           | Patient-reported outcomes measurement information system                                                        |
| PS               | Performance status                                                                                              |
| PSM              | Propensity score matching：傾向スコアマッチング                                                                            |
| QoL              | Quality of life：生活の質                                                                                            |
| QTc              | Corrected QT interval：補正 QT 間隔                                                                                  |



| 略語及び専門用語                  | 用語の説明                                                                                 |
|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| QTcF                      | QT interval corrected using Fridericia's correction formula : Fridericia 法による補正 QT 間隔 |
| $\Delta\Delta\text{QTcF}$ | Placebo-subtracted change from baseline of QTcF : QTcF 間隔のベースラインからの変化のプラセボとの差         |
| REiNS                     | Response evaluation in neurofibromatosis and schwannomatosis                          |
| RP2D                      | Recommended Phase II dose : 第 II 相試験推奨用量                                              |
| RPED                      | Retinal pigment epithelial detachment : 網膜色素上皮剥離                                      |
| SD                        | Stable disease : 安定                                                                   |
| $t_{\max}$                | Time to reach maximum plasma concentration : 最高血漿中濃度到達時間                              |
| TPGS                      | Vitamin E polyethylene glycol succinate : コハク酸 D- $\alpha$ -トコフェリルポリエチレングリコール 1000    |
| TTP                       | Time to progression : 無増悪期間                                                           |
| TTR                       | Time to response : 奏効までの期間                                                            |

## 本概括評価内での取り決め

### 試験名及び試験番号

本概括評価では、SPRINT 試験は試験名と相を用いる。また、試験を最初に引用する際には試験コードを用いる。アストラゼネカ社が実施した試験のうち名称のない試験は、最初の引用時に D で始まる試験番号 (D コード) を用いるが、その後は最後の 2 桁の数字 (例 XX 試験) を用いる。

### 原薬

- セルメチニブ (コード名 : AZD6244) は ARRY 142886 を名称として用いていた。本概括評価の表紙及び本文で本原薬に言及する際は一般名であるセルメチニブを用いる。
- 製剤 : 本概括評価、臨床概要、及び治験総括報告書を通して、カプセル及び用時調製する経口液剤を指す場合は、それぞれセルメチニブ硫酸塩を用いたカプセル (以下、セルメチニブカプセルとする) 及びセルメチニブ遊離塩基を用いた懸濁液のことを示す。
- 本申請は、セルメチニブカプセル 10 mg 及びセルメチニブカプセル 25 mg を対象とする。

### CTD のモジュール間の相互参照

CTD の他の項及びモジュールを相互参照する場合、モジュールの名称及び関連する項番号を引用する。したがって、臨床薬理試験 (臨床概要 2.7.2 項) の 2 項のデータを参照する際は、「臨床概要 2.7.2.2 項を参照」と記載する。同様に、図表を相互参照する場合は、図表番号及び当該図表が含まれる項番号を引用して相互参照し、「臨床概要 2.7.2.2 表 5 を参照」とする。治験総括報告書の内容を参照する際は、第 5 部における当該報告書の項番号は記載しない。つまり、SPRINT 試験第 I 相パートの治験総括報告書 Table 5 を参照する場合は、「SPRINT 試験第 I 相パートの治験総括報告書 Table 5 を参照」、SPRINT 試験第 I 相パートの治験総括報告書 X 項を参照する場合は、「SPRINT 試験第 I 相パートの治験総括報告書 X 項を参照」とする。

### その他の用語

- 早期臨床試験で対象とする健康被験者は「被験者」と表記する。
- 患者を対象とする第 I 相試験の被験者及び第 II/III 相試験の被験者は、「患者」と表記する。
- 両者が含まれる集団（健康被験者及び患者の両方の情報を含む臨床薬理試験又は報告書）は、「患者の叙述」及び「重要な患者情報」という語句を除き、「被験者」と表記する。

## 2.5.1 製品開発の根拠

### 2.5.1.1 緒言

セルメチニブ硫酸塩（以下、セルメチニブ）は、経口投与可能な、アデノシン三リン酸と競合しない、強力かつ選択的な MEK1/2 阻害薬である。MEK1/2 は、活性型 RAS により調節される RAF/MEK/ERK 経路の重要要素であり、種々の腫瘍において高い頻度で活性化されている。セルメチニブは MEK 活性を阻害し、RAF/MEK/ERK 経路で活性化された細胞株の増殖を阻害する。したがって、MEK を阻害すれば、RAF/MEK/ERK 経路が活性化されている腫瘍細胞の増殖及び生存を阻害することが可能である。ヒト NF1 の遺伝子型及び表現型を再現する神経線維腫が発生する遺伝子改変マウス NF1 モデルにおいて、セルメチニブは経口投与により、ERK のリン酸化を阻害し、神経線維腫の腫瘍容積、増殖、数、及び成長を抑制した。

セルメチニブカプセル 10 mg 及び 25 mg は神経線維腫症 1 型の治療薬として 2020 年 4 月 10 日に米国で最初の承認を取得し、2021 年 6 月 17 日に欧州連合においても承認された。2021 年 11 月現在 10 カ国以上で承認されている。セルメチニブは、欧州で初めて「神経線維腫症 1 型の治療」で希少疾病用医薬品の指定を受けた薬剤であった（2018 年 7 月、EU/3/18/2050）。また、米国においても希少疾病用医薬品（2018 年 2 月）及び画期的治療薬（2019 年 3 月）の指定を受けた。

手術不能かつ症候性の PN を有する NF1 小児患者において、セルメチニブは強力かつ持続的な効果を示した（ORR：66.0%、2.5.4.2 項を参照）。セルメチニブは、申請した効能・効果の対象となる患者集団に対して概して良好なベネフィット・リスクプロファイルを示し、現時点では手術又は PN 関連合併症の臨床管理の選択肢しかない患者において、アンメットメディカルニーズを満たす最初の治療選択肢となる可能性がある。

本邦における効能・効果及び用法・用量（案）については、本概括評価の補遺 2.5.1.1 項の表 1 を参照されたい。

本概括評価の目的は、本申請で提示した情報に基づいて作成された添付文書の内容を裏付けることである。この目的のため、臨床概要に要約した臨床データ、並びに非臨床データ、品質に関するデータに基づき、セルメチニブの予定される効能・効果におけるベネフィット及びリスクを評価する。

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。

### 2.5.1.2 アンメットメディカルニーズ

#### 2.5.1.2.1 重篤かつ生命を脅かす疾患である NF1

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。成人集団と小児集団の両方を対象とした研究では、NF1 の推定罹患率は 10 万人あたり 20～24 人と報告されている（Huson et al 1989、Poyhonen et al 2000、Evans et al 2010、Kallionpää et al 2018）。一方、小児集団又は青年期集団のみを対象とした研究では、推定罹患率はわずかに高く、10 万人に 18～34 人であった（Poyhonen et al 2000、Lammert et al 2005、McKeever et al 2008）。NF1 患者のほぼ半数が家族性で浸透率は 100% であり、残りの半数は *de novo*（自然）突然変異である（Evans et al 2010）。

ニューロフィブロミン 1 は GTPase 活性化タンパク質であり、活性状態の GTP 結合型 RAS から不活性なグアノシン-5'-二リン酸結合型 RAS への変換を促進することで、細胞増殖の制御において重要なシグナル伝達分子である *RAS* 癌原遺伝子の負の制御因子として機能する (Gutmann et al 2012)。NF1 タンパク質に変異があると、その機能が失われ、RAS を不活性化できなくなる。NF1 患者は、身体的全細胞に *NF1* 遺伝子の変異を有する (機能しない) 遺伝子コピーが 1 つと機能する遺伝子コピーが 1 つある状態で出生する。この症候群の臨床症状の多くは出生時からみられるものの、腫瘍 (PN を含む) の形成には、特定の細胞における体細胞系列 *NF1* 変異が生じて遺伝子機能が完全に失われる必要がある (Ruggieri et al 2001、Gutmann et al 2013b)。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 PN であり、約 20%~50%の患者に認められる (Korf 1999、Mautner et al 2008)。

悪性末梢神経鞘腫瘍 (Malignant peripheral nerve sheath tumours [MPNST]) は既に PN が存在する状態で発症することが多く、一般集団では MPNST は稀であるのに対し、NF1 患者が一生の間に MPNST を発症する確率は 8%~15.8%と推定されている (Evans et al 2002、Nguyen et al 2011、Uusitalo et al 2015)。MPNST の発症率は、一般集団では 0.001%であるのに対し、NF1 患者では 4.6%と推定されている (Ducatman et al 1986)。その他に NF1 に伴って生じる腫瘍としては、視神経路の神経膠腫を伴う低悪性度の神経膠腫があり、これは NF1 患者の約 15%に認められ、また、高悪性度の神経膠腫、乳癌、白血病、褐色細胞腫、及び消化管間質腫瘍等の悪性腫瘍も認められる (Gutmann et al 2017)。

NF1 は幼少期からみられる皮膚、神経、骨の問題及び新生物を特徴とし、それらの徴候及び症状 (文献及び臨床現場では病的状態 [morbidity] ともいう) は重症な場合もある (2.5.1.2.5 項を参照)。

#### 2.5.1.2.2 NF1 の診断

この疾患の希少性及び臨床現場での専門的知識に基づき、1987 年に NIH のコンセンサス会議で NF1 の診断基準が定められた (National Institutes of Health Consensus Development Conference, 1987)。ほとんどの場合、NF1 の診断は臨床所見に基づいて下され、以下に示す NF1 の診断基準に示される臨床症状の 2 つ以上に該当すれば NF1 と診断する。遺伝子検査の実施は稀であり、ルーチンな実施が推奨されるわけではない。

- カフェ・オ・レ斑が 6 個以上 (思春期以前では直径 0.5 cm 以上、思春期以降では直径 1.5 cm 以上)
- 神経線維腫が 2 個以上、又は PN が 1 個
- 腋窩又は鼠蹊部の雀卵斑様色素斑
- 視神経膠腫
- 2 個以上のリッシュ結節 (虹彩過誤腫)
- 特徴的な骨病変 (蝶形骨異形成若しくは長骨皮質の異形成又は菲薄化)
- 一等親血縁者に (上記の基準で診断された) NF1 患者がいる。

#### 2.5.1.2.3 PN を有する NF1 の病態生理

神経線維腫は、組織学的に良性の神経鞘腫瘍であり、皮膚神経線維腫又は PN に大きく分けられる。皮膚神経線維腫は皮膚の終神経枝から生じ、思春期以前に発症することは稀であるのに対し、PN は大型神経及び神経叢に沿って発生・増殖し、出生時からみられるのが標準的である

(Hannema and Oostenbrink 2017)。PN の症状は多様であり、青年後期から成人初期にかけて次々と現れることがある (Williams et al 2009)。典型的な PN は悪性腫瘍に転じる可能性があり、前悪性病変とみなされることもある点で、限局性 (又は「結節性」又は「非定型」) の神経線維腫とは臨床的に区別される (Gutmann et al 2017、Higham et al 2018)。

PN は複雑な形状を示すことがあり、ときには極めて大きくなり、体重の 20% に及んだという例も報告されている (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 (2.5.1.2.5 項を参照)。

#### 2.5.1.2.4 PN 増殖と年齢との関連性

PN は生後 10 年間に最も急速に増殖し、増殖速度は個人によって大きく異なるものの、一般的に幼児では小児期後期や成人に比較し増殖速度が速い (Dombi et al 2007、Tucker et al 2009、Nguyen et al 2012)。小児における PN の増殖速度は、体重 (Dombi et al 2007) 又は body mass index (BMI) (Tucker et al 2009) の増加速度を上回ることが明らかになっているため、腫瘍の急速な増殖を小児で予想される成長率の大きさによるものとみなすことはできない。

NCI POB が実施した NF1 の自然経過に関する試験 (以下、Natural history study) で、標準的な PN は幼児で最も急速に増殖し、それ以降の患者では少数の PN で自然縮小がみられるものの、1 年以内に 20% 以上の PN の縮小を示す患者はいないことが明らかにされた (Gross et al 2018、2.5.1.2.6 項を参照)。

#### 2.5.1.2.5 PN 関連合併症の影響

患者が 1 つ又は複数の PN を有する場合、疼痛、神経機能障害、運動機能障害、気道障害、視力障害、外観上の変形等の臨床上的影響が生じる。軽度で日常活動にわずかな支障がある場合から重度の影響がみられる場合まで、重症度は幅広い。PN の存在と増殖に基づく症状又は影響のことを、まとめて PN 関連合併症と称し (文献及び臨床現場では PN 関連の病的状態 [morbidity] ともいう)、これらの症状は一度発現すると自然に消失することはほとんどない (Gross et al 2018)。

PN を有すると脱力及び可動域制限が生じることがあり (Gross et al 2018)、PN に伴う疼痛で鎮痛薬を使用していても日常活動に支障が生じることがもある (Wolters et al 2015)。PN が生命維持に重要な器官を圧迫するために (例えば大血管圧迫、脊髄圧迫、気道閉塞)、生命を脅かす合併症をもたらすことがあり得る。NF1 小児患者の臨床記録をレトロスペクティブにデータ解析した結果、症候性の PN を有する小児の死亡率 (154 例中 5 例 [3.2%]) は PN がない又は認識されていない／無症候性の PN を有する小児の死亡率 (366 例中 2 例 [0.5%]) に比較し高い

( $p=0.024$ ) ことが明らかになった (Prada et al 2012)。PN を有する NF1 患者で最も多かった死因は MPNST であり (14～21 歳の患者 3 例)、それ以外の死因は 18 歳の患者での PN 関連血胸に起因する血液量減少性ショック、及び 3 歳の患者での気道圧迫に起因する呼吸不全であった (Prada et al 2012)。

外科手術に至った臨床的合併症として最も多かったのは、外観上の変形並びに神経系、整形外科及び気道に関する愁訴であった (Prada et al 2012)。

#### 2.5.1.2.6 PN を有する NF1 を対象とした Natural history study から得られた PN 増殖と PN 関連合併症の一貫性についての重要な知見

本疾患は希少であることから、その臨床経過及び PN 関連合併症の影響について報告している文献はほとんどない。最近になって、PN の増殖及び PN 関連合併症の発現の推移を長期にわたって追跡した詳細な報告（各患者について 7 年以上の臨床データ）が初めて発表された（Gross et al 2018）。これは、NCI が実施した NF1 患者を対象とした Natural history study において、組入れから 7 年以上にわたり追跡した患者 41 例（延べ 57 個の PN を有する）のレトロスペクティブな研究の報告であった。この 41 例で PN 関連合併症（疼痛、運動、視覚、腸管、膀胱、及び気道の合併症）を評価した。疼痛及び機能障害の有無と volumetric MRI による PN の評価を比較した結果、以下の注目すべき結論がいくつか得られた。

- PN の大多数はベースライン評価時点で既に症状があり、そのときの患者の年齢の中央値は 8 歳であった。
  - 症状／合併症がない PN に比較し、疼痛及び運動機能障害を伴う PN はベースライン時点で腫瘍容積が大きい傾向があり、これは過去の報告（Nguyen et al 2011）と一致していた。
  - 増殖速度が速い PN では増殖速度が遅い PN に比較し鎮痛薬の使用が多かった。
  - 運動機能以外の視覚又は腸管／膀胱の機能障害に関しては、比較的小型の PN でも PN の発現場所によっては臨床的に重大な影響をもたらしていることがあり、増殖速度が遅くても臨床的な悪化が認められることがある。
- PN の増殖を続ける患者で一度発現した症状は、自然に消失することはほとんどない。
  - 安定又は増殖中の PN を有する患者で、ベースライン評価時点から最大の結果が得られた評価時点までの間に機能障害が消失することはなかった。
  - 安定又は増殖中の PN を有する患者で圧倒的に認められた傾向は、症状の不変又は経時的悪化であった。

#### 2.5.1.2.7 現在の治療選択肢

現時点で NF1 の治療又は管理に利用できる選択肢は、疼痛管理及び外科的切除によりできるだけ多くの PN を摘除することに限られる。しかし、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完全切除ができず、多くの患者にとって外科手術は選択肢となり得ない（Korf 1999、Needle et al 1997、Packer et al 2002）。更に、PN に関係する神経及び周囲の軟組織に対する医原性傷害、並びに侵襲性又は PN の豊富な血管分布による出血のリスクが高いため、完全切除は困難である（Canavese and Krajchich 2011）。PN の亜全摘後又は部分切除後、18% の患者で発話障害、神経麻痺及び疼痛等の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、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 Krajchich 2011）。

#### 2.5.1.2.8 NF1 におけるアンメットメディカルニーズ

PN を有する NF1 患者の治療及び臨床管理の選択肢は極めて限られている（2.5.1.2.7 項を参照）。これまでに、小児及び青年期の NF1 患者を対象とした進行性 PN 治療薬の第 II 相試験がいくつか実施されているが、一貫した又は持続的な PN 腫瘍容積の減少は示されていない

(Gutmann et al 2013a)。本邦において、PN の治癒、予防又は PN 腫瘍容積減少を効能・効果として承認された内科的治療法はない。

PN の症状は、幼少期から青年期、更には生涯にわたって患者に影響を及ぼし、合併症は患者の日常生活にかなりの支障をもたらし、生命を脅かし衰弱させることもある。若い患者では PN の増殖速度がとりわけ速く、このような PN の多くは低年齢の小児で既に症状及び合併症をもたらしている。更に、年間増殖率が 20%を超える PN は、成人よりも小児に多くみられる (Nguyen et al 2012)。PN を有する NF1 患者の臨床的進行の自然経過として、経時的な腫瘍容積の増加が認められ、症状／合併症を伴う PN の自然消失は極めて稀であることが明らかになっている (Gross et al 2018)。NF1 患者集団を対象とした薬剤の臨床開発、特に、できれば早期に介入して PN 関連合併症の緩和又は予防さえも可能にする薬剤の開発が求められている。

## 2.5.1.3 科学的背景

### 2.5.1.3.1 作用機序及びアンメットメディカルニーズに対する可能性

RAS/RAF/MEK/ERK 経路を通じたシグナル伝達は細胞増殖を促す可能性があり、一方でこの環境下で MEK を阻害すると同経路での異常なシグナル伝達が遮断されて細胞増殖の抑制が予想される。PN は NF1 で高頻度に認められるが、NF1 は腫瘍抑制遺伝子 *NF1* がコードするタンパク質ニューロフィブロミン 1 の生殖細胞系列変異が原因の比較的よくみられる腫瘍素因症候群である。ニューロフィブロミン 1 には GTPase 活性化タンパク質関連領域があり、その正常な機能は GTPase 活性を強化して RAS の不活性化を促すことである。したがって、NF1 機能が失われると、RAS の GTP 結合活性型にとって有利な状況になり、結果として RAF/MEK/ERK 経路が活性化され、良性腫瘍及び悪性腫瘍を含む種々の腫瘍を生じ、また、その増殖を持続させる可能性がある。RAF/MEK/ERK 経路を阻害することから、セルメチニブ等の MEK1/2 阻害薬は、NF1 の機能喪失の結果として RAF/MEK/ERK 経路の活性化によって生じる、腫瘍細胞の増殖及び成長を阻害すると予想される。したがって、MEK1/2 阻害薬は、RAF/MEK/ERK シグナル伝達が活性化されている PN 等の腫瘍に対する有望な治療戦略となる。

セルメチニブの活性については、シュワン細胞の *NF1* 遺伝子が両アレルとも欠失した *NF1NF1* の 2 種類の遺伝子改変マウスモデルで評価した。この 2 モデルは、ヒト神経線維腫の遺伝子型及び表現型を再現したものである。

1 つのマウスモデルでは、2 つの試験で別々に、セルメチニブ 10 mg/kg BID 12 週間投与後の既存の PN 腫瘍量の減少効果を *in vivo* で検討した。溶媒対照群と比較して、セルメチニブ群では腫瘍容積が実験 1 で約 37%、実験 2 で約 41%縮小し、腫瘍数が実験 1 では約 75%、実験 2 では約 58%減少した (薬理試験の概要文 2.6.2 項を参照)。ERK リン酸化について評価した結果、MEK 阻害の重要な生化学的標的に変化が生じていることが確認された。

もう 1 つのマウスモデルでは、全マウスにヒト神経線維腫と組織学的に同様の神経線維腫を複数発現させ、セルメチニブを 8 週間投与したところ、マウス 15 例中 13 例で (投与前と比較して) 神経線維腫サイズが縮小し、ERK リン酸化の阻害及び神経線維腫増殖の抑制が認められた (Dombi et al 2016)。

以上のデータから、セルメチニブはマウス神経線維腫モデルで MEK を阻害し、それにより、NF1 の機能喪失及びそれに続く RAS 活性化によって生じる RAF/MEK/ERK 経路の異常なシグナル伝達を阻止することが明らかである。その結果、腫瘍数、腫瘍の増殖及び腫瘍量が減少する。したがって、PN のような NF1 の機能喪失から生じる腫瘍の治療薬としてのセルメチニブの薬理

学的根拠は、関連する動物疾患モデルを用いた非臨床薬理試験から明確に説明され、裏付けられている。

### 2.5.1.4 臨床開発プログラム

アストラゼネカ社が臨床開発を進める中で、複数のがん種で成人患者を対象としたセルメチニブの評価が実施されている。臨床開発において、2種類のセルメチニブ製剤が使用されている(2.5.2.1 項を参照)。

- 初期の臨床試験、Array BioPharma 社が実施した初回ヒト投与第 I 相試験 (ARRY-0401 試験) 及びアストラゼネカ社が実施した早期第 II 相単独投与試験では、用時調製する経口液剤として、セルメチニブ遊離塩基を用いた懸濁液を使用した。
- その後の試験 (本申請のための評価資料として提出する、手術不能な PN を有する NF1 を対象とした医師主導の SPRINT 試験 [8799 試験、NCI11-C-0161] を含む、2.5.1.4.1 項を参照) は、アストラゼネカ社が開発したセルメチニブ硫酸塩を用いたカプセルを使用した。

2019 年 1 月 31 日時点で、4,109 例の癌又は NF1 患者がセルメチニブの投与を受けており、このうち 1,627 例はアストラゼネカ社が実施する試験、57 例は Array BioPharma 社が実施する ARRY-0401 試験、62 例は ████████ 社が実施する ████████ 試験、2,197 例は医師又は共同グループが実施する試験である。医師主導試験のうち、8 試験は小児集団 (本申請の主要な試験である、手術不能な PN を有する NF1 を対象とした SPRINT 試験を含む [2.5.1.4.1 項を参照]) を対象に実施されている。更に、組入れ時に 3 歳以上の PN を有する NF1 患者 166 例が早期アクセスプログラムを通じてセルメチニブの投与を受けた。この他に、成人被験者 380 例 (健康被験者若しくは腎機能障害又は肝機能障害を有する被験者) が、臨床薬理試験でセルメチニブ硫酸塩の投与を受けている。

#### 2.5.1.4.1 本申請に関連する試験

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。

手術不能かつ症候性の PN を有する NF1 小児患者における申請効能・効果に関する主要な有効性及び安全性データは、CTEP により、米国において NCI POB 主導で実施した SPRINT 試験 (D1532C00057 試験) 第 II 相パート層 1 データに基づいている。SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の DCO 時点 (2018 年 6 月 29 日) で、層 2 は実施中であるため、本申請には含まれていない。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 は単群試験であることから、外部対照データとして NCI POB で実施された NF1 患者を対象とした Natural history study (NCI-08-C-0079)、及び進行性 PN を有する NF1 患者を対象とした tipifarnib 試験 (01-C-0222 試験) A 相のプラセボ群を用いている (表 1)。

本申請における有効性の補足データとして、SPRINT 試験 (D1532C00057 試験、8799 試験 [NCI11-C-0161]) の第 I 相パートのデータがある。



本申請には、SPRINT 試験のデータに加え、成人健康被験者又は成人癌患者を対象とした、セルメチニブの広範な開発プログラムで実施された試験から得られた、補足的な薬物動態及び安全性データが含まれるが、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 に日本人小児患者は参加していない。そこで、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た国内第 I 相試験（D1346C00013 試験 [以下、13 試験]）を実施し、日本人小児患者のデータを収集した。また日本人成人患者を対象とした試験については、進行固形癌又は非小細胞肺癌患者を対象とした国内第 I 相試験（D1532C00067 試験 [以下、67 試験]）が完了している。これら 2 試験、すなわち 13 試験のデータを評価資料、また、67 試験のデータを安全性の補助データ（参考資料）として本申請に含めた（表 1）。

#### 2.5.1.4.1.1 臨床薬理に関連する試験

セルメチニブの体内動態を特徴付けるため、成人を対象としたセルメチニブの開発プログラムにおいて、広範な臨床試験を実施した。セルメチニブの体内動態は成人と小児患者で同程度であることが明らかにされているため（2.5.3.1 項を参照）、申請効能・効果は SPRINT 試験のデータに基づいた小児に対する適応であるが、以下の成人を対象とした試験をセルメチニブの体内動態評価を補足データとして本申請に含める：成人健康被験者を対象とした第 I 相試験 12 試験

（D1532C00066 [以下、66 試験]、D1532C00069 [以下、69 試験]、D1532C00071 [以下、71 試験]、D1532C00077 [以下、77 試験]、D1532C00078 [以下、78 試験]、D1532C00080 [以下、80 試験]、D1532C00081 [以下、81 試験]、D1532C00082 [以下、82 試験]、D1532C00083 [以下、83 試験]、D1532C00085 [以下、85 試験]、D1532C00086 [以下、86 試験]、D1532C00089 [以下、89 試験]）、及び成人進行固形癌患者を対象とした単独投与第 I 相試験 2 試験（D1532C00005 [以下、05 試験]、D1532C00020 [以下、20 試験]）（臨床概要 2.7.2.2.2 表 2 を参照）。

主要な試験である SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では、セルメチニブは BSA に基づき  $25 \text{ mg/m}^2$  BID（約 12 時間毎）を連続スケジュールで経口投与した。この用量は、補足的な SPRINT 試験第 I 相パートにおいて、セルメチニブを BSA に基づき 20、25 及び  $30 \text{ mg/m}^2$  BID 投与して評価したデータによって第 II 相試験推奨用量（Recommended Phase II dose [RP2D]）として特定された（2.5.4.1.4 項を参照）。SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では、小児患者における体の大きさの差を考慮し、BSA に基づくセルメチニブの投与量の上限は、BSA が  $1.9 \text{ m}^2$  以上の場合のセルメチニブ  $50 \text{ mg}$  BID とした。成人健康被験者及び成人患者を対象とした試験では、セルメチニブ  $25 \sim 100 \text{ mg}$  の単回投与又は BID 反復投与が行われた。小児及び成人患者におけるセルメチニブの体内動態は類似していることから、成人を対象としたセルメチニブの試験で得られたデータは補足的と考えられる。これらの試験の詳細は、臨床薬理試験の概要に記載する（臨床概要 2.7.2 項を参照）。

#### 2.5.1.4.1.2 有効性に関連する試験

本申請の申請効能・効果を裏付ける有効性のエビデンスは、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 データの解析に基づいている。

- 主要有効性データ（SPRINT 試験第 II 相パート層 1）：適格性基準として、組入れ時に 2 歳以上 18 歳以下であり、カプセルをそのまま飲み込むことができ、かつ PN 関連の病的状態（morbidity）を伴う手術不能な PN を有する NF1 小児患者 50 例。患者は、中止基準に合致するまでセルメチニブの投与を継続した（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 5.5.2 項を参照）。

- 補足的な有効性データ（SPRINT 試験第 I 相パート）：3 歳以上 18 歳以下であり、カプセルをそのまま飲み込むことができ、かつ手術不能な PN を有する NF1 小児患者 24 例。患者は、中止基準に合致するまでセルメチニブの投与を継続した（SPRINT 試験第 I 相パートの治験総括報告書 5.5.2 項を参照）。
- 外部対照データ（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書にて報告）
  - NCI POB で実施された NF1 患者を対象とした Natural history study（SPRINT 試験データの背景情報を合わせるため、年齢を一致させたコホートを外部対照の主要解析対象集団として使用した）：Volumetric MRI が 2 回以上実施された 3 歳以上 18 歳以下の小児患者 92 例（このうち、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の最大追跡調査期間内であった患者は 90 例）。患者が 3 歳以上 18 歳以下の時に実施した最初の volumetric MRI 評価をベースラインとした。本申請では PFS 及び PN 増殖率の解析の対照データとして含める。
  - Tipifarnib 試験（01-C-0222 試験）のプラセボ群：重大な合併症を発現する可能性のある切除不能な進行性 PN を有する NF1 と臨床診断された 3 歳以上 18 歳以下の小児患者 29 例。本申請では PFS 及び TTP の解析の対照データとして含める。

これらの試験のデザイン及び有効性の解析の詳細は、臨床概要 2.7.3.1.2 項を参照されたい。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の小児患者全 50 例について、個別の患者評価（Individual patient review [IPR]）を作成した。IPR には、各患者の抗腫瘍効果、臨床転帰及び有害事象を要約し、匿名化した写真（外観上の変形）を含む。各患者の概要では、抗腫瘍効果と臨床効果の時間的関係を記述し、個々の患者におけるベネフィット・リスクについて治験担当医師の意見を示す。

#### 2.5.1.4.1.3 安全性に関連する試験

本申請の申請効能・効果におけるセルメチニブの安全性評価を裏付ける主なデータは、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 データの解析に基づいている。SPRINT 試験第 I 相パートのデータから得られた補足的な安全性データを試験として個別に示し、更に第 II 相パート層 1 のデータと併合した結果も示した。小児の安全性データの対象集団は以下のとおりである。

- 主要な小児安全性データ（SPRINT 試験第 II 相パート層 1、DCO：2018 年 6 月 29 日）：組入れ時に 3 歳以上 18 歳以下であり、カプセルをそのまま飲み込むことができ、かつ PN 関連の病的状態を伴う手術不能な PN を有する NF1 小児患者で、セルメチニブ投与（BSA に基づき 25 mg/m<sup>2</sup> BID）を 1 回以上受けた 50 例
- 補足的な小児安全性データ
  - 90-day safety update report（DCO：2019 年 3 月 29 日）：2019 年 12 月に FDA に提出され、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の患者について更に約 9 カ月間の追跡調査が含まれている（臨床概要 2.7.4.1.2.1 項を参照）。本報告から、セルメチニブの曝露期間増加に伴う主要データセットの安全性プロファイルに変化はないことが示された。
  - SPRINT 試験第 I 相パート（DCO：2018 年 6 月 29 日）：3 歳以上 18 歳以下であり、カプセルをそのまま飲み込むことができ、かつ手術不能な PN を有する NF1 小児患者で、セルメチニブ投与（BSA に基づき 20、25 又は 30 mg/m<sup>2</sup> BID）を 1 回以

上受けた 24 例。本試験は、小児患者におけるセルメチニブの安全性プロファイルの評価において、更なる安全性情報を提供するために使用する。

- 小児患者の併合集団（DCO：2018 年 6 月 29 日）：SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び第 I 相パートにおいてセルメチニブ投与（全用量を含む）を受けた小児患者 74 例。この併合集団は、より大きな集団でセルメチニブの安全性及び忍容性プロファイルの特徴付けるため、また、セルメチニブの投与を受けた小児患者から得られた利用可能な全てのデータにおいて安全性事象を確実に評価するために用いる。この併合集団において、いずれかの相で最初に割り付けられた用量がセルメチニブ 25 mg/m<sup>2</sup> BID である患者（56 例）のサブセットを作成した。

セルメチニブ単独投与の安全性評価を更に補足するため、アストラゼネカ社が実施し完了した 7 試験において、セルメチニブ単独投与を受けた成人癌患者の安全性データを併合した。セルメチニブを他の抗癌薬と併用した試験（アストラゼネカ社外又はアストラゼネカ社が実施）は、成人患者の単独投与併合集団から除外した。成人患者におけるセルメチニブ単独投与の安全性プロファイルは、複数の試験で十分に検討されており、現在国内外で承認されている MEK 阻害薬であるトラメチニブ、ビニメチニブ、及び cobimetinib（本邦未承認）で認められたものを含め、確立された MEK 阻害薬のクラスエフェクトに基づく安全性プロファイルと一致している（臨床概要 2.7.4.1.1.2 項を参照）。

- 補足的な成人安全性データ
  - 成人患者の単独投与併合集団：セルメチニブ硫酸塩を用いたカプセルの投与を受けた 79 例及びセルメチニブ遊離塩基の投与を受けた 268 例からなる成人患者 347 例。これらのデータは、小児患者のデータを補完するものであり、より大規模な集団におけるセルメチニブの安全性及び忍容性プロファイルの頑健な評価及び特徴付けを行うために用いる。

試験対象集団、用量及び曝露量が異なるため、小児患者における安全性データと、アストラゼネカ社が実施した成人癌患者を対象としたセルメチニブ単独投与試験の安全性データとの併合は実施していない。

潜在的风险及び特定されたリスクを評価するため、以下の試験の安全性解析対象集団から補足データを追加した。

- 第 I 相臨床薬理試験 12 試験（成人被験者約 380 例）
- 進行中の早期アクセスプログラム（D1346R00001 試験及び D1346R00002 試験、DCO：2019 年 1 月 31 日）：組入れ時点で 3 歳以上の PN を有する NF1 患者 166 例（第 5 部 3.5.4.8 項 EAP study report を参照）。
- アストラゼネカ社外で実施された小児を対象とした試験（DCO：2019 年 1 月 31 日）：種々の疾患を対象としてセルメチニブを評価するアストラゼネカ社外で実施された試験に組み入れられた小児患者 291 例で報告された重篤な有害事象（第 5 部 3.5.4.9 項 ESR study report を参照）。

#### 2.5.1.4.2 製造販売後の活動の概要

手術不能な PN を伴う NF1 患者の治療薬としてセルメチニブが承認された後には、医薬品リスク管理計画に記載された通常の医薬品安全性監視活動に加えて、以下の活動を製造販売後に計画している。

- SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の長期安全性の追跡調査

#### 2.5.1.4.3 医薬品の臨床試験の実施に関する基準の遵守

臨床試験を実施したアストラゼネカ社の手順書、内部品質管理手法及び監査体制は、セルメチニブの臨床開発プログラム内の臨床試験が ICH 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）に従って実施されたことを保証するものである。

表 1 本申請において有効性及び安全性の評価に用いた臨床試験

| 試験番号<br>(名称又は相)                                                            | 試験対象集団                                                                 | セルメチニブの用法・用量                                                     | 無作為化例数<br>／<br>投与例数 | 有効性<br>評価<br>対象例数 | 安全性解析対象例数     |      | 試験の<br>要約の<br>記載項  |
|----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|---------------------|-------------------|---------------|------|--------------------|
|                                                                            |                                                                        |                                                                  |                     |                   | カプセル<br>(硫酸塩) | 遊離塩基 |                    |
| 評価資料（主要有効性、臨床薬理、及び安全性データ）                                                  |                                                                        |                                                                  |                     |                   |               |      |                    |
| D1346C00013<br>(国内第Ⅰ相試験)                                                   | 適格性基準として、同意取得時点において3歳以上18歳以下であり、PN関連の病的状態を伴う、手術不能な症候性のPNを有するNF1患者      | セルメチニブ 25 mg/m <sup>2</sup> BID、28日間を1サイクルとして継続的に投与              | 12/12               | 12                | 12            | -    | 2.7.6.2.1項         |
| D1532C00057<br>(SPRINT 試験<br>第Ⅱ相パート層1)<br>(NCT01362803)                    | 適格性基準として、組入れ時に2歳以上18歳以下であり、PN関連の病的状態を伴う、手術不能なPN <sup>a</sup> を有するNF1患者 | セルメチニブ 25 mg/m <sup>2</sup> BID、28日間を1サイクルとし、サイクル間に休薬期間は設けずに連続投与 | 50/50               | 50                | 50            | -    | 2.7.3.<br>2.2.1.1項 |
| 評価資料の外部対照（SPRINT 試験第Ⅱ相パート層1の有効性に関する背景情報）                                   |                                                                        |                                                                  |                     |                   |               |      |                    |
| NCI-08-C-0079<br>(Natural history study)<br>(NCT00924196) <sup>b</sup>     | NF1、又は実施中のNF1臨床試験でNF1変異が確認された35歳以下の小児及び成人患者                            | NA                                                               | PNを有するNF1：111例      | 111               | NA            | -    | 2.7.3.<br>2.2.1.2項 |
| Tipifarnib 試験<br>(01-C-0222 試験)<br>のA相のプラセボ群<br>(NCT00021541) <sup>b</sup> | 重大な合併症を発現する可能性のある切除不能な進行性PNを有するNF1と臨床診断された小児及び青年期患者（3歳以上25歳以下）         | NA                                                               | 第A相のプラセボ群：29例       | 29                | NA            | -    | 2.7.3.<br>1.2.3項   |
| 第Ⅰ相試験（参考資料）（補足的な有効性、臨床薬理、及び安全性データ）                                         |                                                                        |                                                                  |                     |                   |               |      |                    |
| D1532C00057（<br>SPRINT 試験<br>第Ⅰ相パート）<br>(NCT01362803)                      | 3歳以上18歳以下であり、カプセルを飲み込むことができる、手術不能なPNを有するNF1患者                          | セルメチニブ 20、25、30 mg/m <sup>2</sup> BID、28日間を1サイクルとし連続投与           | 24/24               | 24                | 24            | -    | 2.7.3.<br>2.2.2項   |
| 合計：小児患者の併合集団（SPRINT 試験第Ⅱ相パート層1及び第Ⅰ相パート）                                    |                                                                        |                                                                  |                     |                   | 74            |      |                    |

表 1 本申請において有効性及び安全性の評価に用いた臨床試験

| 試験番号<br>(名称又は相)                        | 試験対象集団                                        | セルメチニブの用法・用量                                                                                        | 無作為化例数<br>／<br>投与例数  | 有効性<br>評価<br>対象例数 | 安全性解析対象例数       |         | 試験の<br>要約の<br>記載項 |
|----------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-------------------|-----------------|---------|-------------------|
|                                        |                                               |                                                                                                     |                      |                   | カプセル<br>(硫酸塩)   | 遊離塩基    |                   |
| 他の腫瘍を有する成人患者を対象とした試験（補足的な安全性及び臨床薬理データ） |                                               |                                                                                                     |                      |                   |                 |         |                   |
| D1532C00005<br>(第Ⅰ相)                   | 進行固形癌成人患者                                     | パート A：セルメチニブ 25、<br>50、75、100 mg BID 硫酸塩カ<br>プセル<br>パート B：セルメチニブ 75 mg<br>硫酸塩カプセル又は 100 mg 遊<br>離塩基 | 60/56                | NA                | 34              | -       | 2.7.4.<br>1.1.7 項 |
| D1532C00020<br>(第Ⅰ相)                   | 進行固形癌成人患者                                     | セルメチニブ 75 mg BID                                                                                    | 31/30                | NA                | 30              | -       | 2.7.4.<br>1.1.7 項 |
| D1344C00001<br>(SUMIT)<br>(第Ⅲ相)        | 一次治療を受けている転移性<br>ぶどう膜黒色腫成人患者                  | セルメチニブ 75 mg BID                                                                                    | 129/114 <sup>c</sup> | NA                | 15 <sup>d</sup> | -       | 2.7.4.<br>1.1.7 項 |
| D1532C00003<br>(第Ⅱ相)                   | 切除不能な AJCC Stage 3 又は<br>4 の悪性黒色腫成人患者         | セルメチニブ 100 mg BID                                                                                   | 194/158 <sup>e</sup> | NA                | -               | 158     | 2.7.4.<br>1.1.7 項 |
| D1532C00008<br>(第Ⅱ相)                   | ゲムシタビンによる一次治療<br>が無効であった進行性又は転<br>移性膀胱癌成人患者   | セルメチニブ 100 mg BID を 2<br>週間経口投与し、その後 1 週<br>間休薬                                                     | 70/69                | NA                | -               | 37      | 2.7.4.<br>1.1.7 項 |
| D1532C00011<br>(第Ⅱ相)                   | 1 レジメン以上の化学療法前治<br>療が無効であった大腸癌成人<br>患者        | セルメチニブ 100 mg BID 又は<br>カペシタビン 1,250 mg/m <sup>2</sup> BID                                          | 69/68                | NA                | -               | 34      | 2.7.4.<br>1.1.7 項 |
| D1532C00012<br>(第Ⅱ相)                   | 1 又は 2 レジメンの化学療法前<br>治療が無効であった NSCLC 成<br>人患者 | セルメチニブ 100 mg BID 又は<br>ペメトレキセド 500 mg/m <sup>2</sup>                                               | 84/84                | NA                | -               | 39      | 2.7.4.<br>1.1.7 項 |
| 合計：硫酸塩カプセルの単独投与を受けた成人                  |                                               |                                                                                                     |                      |                   | N = 79          |         |                   |
| 合計：遊離塩基の単独投与を受けた成人                     |                                               |                                                                                                     |                      |                   |                 | N = 268 |                   |
| 合計：成人患者の単独投与併合集団（全 7 試験）               |                                               |                                                                                                     |                      |                   | N = 347（79+268） |         |                   |

表 1 本申請において有効性及び安全性の評価に用いた臨床試験

| 試験番号<br>(名称又は相)                     | 試験対象集団                                        | セルメチニブの用法・用量                                                                                                                                                                                                    | 無作為化例数<br>／<br>投与例数 | 有効性<br>評価<br>対象例数 | 安全性解析対象例数     |      | 試験の<br>要約の<br>記載項 |
|-------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-------------------|---------------|------|-------------------|
|                                     |                                               |                                                                                                                                                                                                                 |                     |                   | カプセル<br>(硫酸塩) | 遊離塩基 |                   |
| 他の腫瘍を有する日本人成人患者を対象とした試験（補足的な安全性データ） |                                               |                                                                                                                                                                                                                 |                     |                   |               |      |                   |
| D1532C00067<br>(国内第 I 相試験)          | 日本人進行固形癌患者（単独<br>投与）及び日本人進行非小細胞<br>肺癌患者（併用投与） | 単独投与期：セルメチニブ<br>25、50 又は 75 mg を BID 投<br>与。1 日投与した後 3 日間以上<br>休薬し、その後連続投与<br>併用投与期：セルメチニブ 25<br>又は 75 mg を 1 日投与した後 3<br>日間以上休薬し、その後ドセ<br>タキセル（3 週間ごとに<br>60 mg/m <sup>2</sup> 投与）と併用で、25<br>又は 75 mg BID 連続投与 | 25/25               | 22                | 25            | -    | 2.7.6.2.10<br>項   |

- <sup>a</sup> 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 と定義される。
- <sup>b</sup> NCI POB で実施された NF1 患者を対象とした Natural history study 及び tipifarnib 試験（01-C-0222 試験）の要約は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書に記載している。
- <sup>c</sup> セルメチニブ／ダカルバジン併用療法に無作為割付けされ投与を受けた 97 例と、プラセボ／ダカルバジン併用療法に無作為割付けされ投与を受け、病勢進行後に非盲検下でセルメチニブ（又はセルメチニブ／ダカルバジン）の投与を受けた 17 例を含む。
- <sup>d</sup> 成人患者の単独投与併合集団の硫酸塩サブグループに含まれる 15 例は、セルメチニブ／ダカルバジン併用療法に無作為割付けされた 5 例及びプラセボ／ダカルバジン併用療法に無作為割付けされた 10 例であり、これらの患者は全て、投与中止後に非盲検下でセルメチニブの投与を受けた。
- <sup>e</sup> セルメチニブに無作為割付けされ投与を受けた 99 例と、テモゾロミドに無作為割付けされ投与を受け、その後セルメチニブ投与にクロスオーバーした 59 例を含む。

AJCC：米国癌合同委員会、BID：1 日 2 回投与、NA：該当せず、NCI：米国国立がん研究所、NF1：神経線維腫症 1 型、NSCLC：非小細胞肺癌、PN：叢状神経線維腫、POB：（NCI の）小児腫瘍学部門

### 2.5.1.5 本申請に関連するガイダンス及び規制当局からの助言

本邦における医薬品医療機器総合機構との相談の経緯は、本概括評価の補遺 2.5.1.5 項を参照されたい。

## 2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

申請する製剤は、セルメチニブ 10 mg 又は 25 mg を含有するカプセルである。セルメチニブ硫酸塩を TPGS に分散させ、ヒプロメロースカプセルに充填したものである。セルメチニブカプセルの申請用法・用量は、1 回量として BSA 換算で 25 mg/m<sup>2</sup> であり、BID（約 12 時間毎）投与である。用量は BSA に基づいて個別に算出する。投与対象となる小児の BSA は 0.55 m<sup>2</sup> 以上であり、それに対応する投与可能な最低力価はセルメチニブカプセル 10 mg である。BSA が 1.9 m<sup>2</sup> 以上の場合はセルメチニブ 50 mg を上限とする。各患者の用量は、算出した用量に最も近い 5 mg 又は 10 mg 単位に丸め、セルメチニブカプセル 10 mg 及びセルメチニブカプセル 25 mg を組み合わせることで目的の用量を投与する。

主要な臨床試験は全て、市販予定のセルメチニブカプセルを使用しており、本申請を裏付ける臨床薬理試験プログラムでも使用している。したがって、臨床開発プログラムで用いた製剤から市販製剤への変更の問題はない。

適切にバリデートされた生体試料分析法を用いて、ヒトマトリックス中のセルメチニブ及びその N-脱メチル体（セルメチニブの活性の約 21%～35%を担う活性代謝物）濃度を測定した。これらの方法は、各試験で使用する間に必要な性能基準を満たすことが示された。

手術不能な PN を有する NF1 小児患者（3～18 歳）にセルメチニブを単回及び反復投与したときのセルメチニブの体内動態を検討した。申請用量を裏付けるため、セルメチニブの吸収及び薬物動態特性を更に明らかにするための広範な生物薬剤学プログラムが実施されている。これには、健康被験者及び進行固形癌成人患者のデータが含まれている。セルメチニブカプセルからの吸収は、成人（健康被験者及び患者）及び小児患者のいずれにおいても速やかである。成人における t<sub>max</sub> の中央値は、25～75 mg の用量範囲で投与後 1～1.5 時間であり、小児における t<sub>max</sub> の中央値は、20～30 mg/m<sup>2</sup> の用量範囲で 1 時間である。このことは、小児患者と成人患者における吸収速度が類似していることを示しており、カプセルの溶出性及びセルメチニブの吸収も類似していると推測される。概して、成人被験者、成人患者、及び小児患者におけるセルメチニブの体内動態は類似しており、成人集団から得られた結果を小児集団における用量の指針として使用することは可能である。

### 2.5.2.1 剤形

セルメチニブは成人における臨床試験で最初に導入され、25% w/v Captisol® 水溶液でセルメチニブ（遊離塩基）100 mg の懸濁液を投与直前に調製して使用したが、遊離塩基の懸濁液を投与して得られる曝露量は低かった。アストラゼネカ社は、セルメチニブの経口投与によるバイオアベイラビリティ（吸収及び曝露量）を改善するため、懸濁液からカプセルに切り替えた。

カプセルは、ヒプロメロースカプセル中に TPGS に懸濁したセルメチニブ硫酸塩をセルメチニブとして 10 mg 又は 25 mg 含有する。本カプセルは適切な物理的及び化学的安定性を有し、生理的 pH 範囲で良好な溶出性を示した。セルメチニブカプセルは、遊離塩基を用いた懸濁液と比較して、ヒトにおける曝露量の増加を示した（相対バイオアベイラビリティを検討した 05 試験の結果については、臨床概要 2.7.1.2.2.1 項を参照）。成人における MTD は 75 mg（25 mg×3）BID 投与であった。



セルメチニブカプセル 25 mg は、カプセルの外殻色を白から青に変更するとともに製造所の変更が行われた。カプセル内容物の成分・分量は同じであるが、主要な臨床試験に青色カプセル（市販予定製剤）を導入する前に、ヒトでの薬物動態試験（66 試験）を実施し、白色カプセルと市販予定の青色カプセルの類似性を検討した。66 試験では、セルメチニブ白色カプセルに対するセルメチニブ青色カプセルの幾何最小二乗平均値の比は、AUC が 90%（90% CI : 82, 99）、 $C_{max}$  が 82%（90% CI : 69, 97）であり、白色カプセルから青色カプセルへの変更は可能であると結論付けられた（臨床概要 2.7.1.2.2.3 項を参照）。

申請効能・効果を裏付けるための主要試験である SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では、セルメチニブ白色カプセル 10 mg 及びセルメチニブ青色カプセル 25 mg を使用した（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 以外の試験で使用した製剤については、臨床概要 2.7.1 表 1 を参照）。

小児におけるカプセルの服用及び嚥下については 2.5.2.4 項に記載する。

### 2.5.2.2 溶出性

品質管理上の溶出試験法及び規格（45 分後の有効成分の溶出率：Q 値=■%、試験液：pH 6.5 の 0.5w/v%ポリソルベート 80）の臨床的意義は、相対バイオアベイラビリティ試験（78 試験）で確認された。78 試験において、セルメチニブカプセルの組成の異なる製剤（遊離塩基を用いたカプセル及び異なる TPGS を用いたカプセル）を、45 分以内に完全に溶出するセルメチニブカプセル標準製剤（臨床試験で用いた製剤）と比較して評価した結果、試験製剤は標準製剤と比較してバイオアベイラビリティが低かった。このことからセルメチニブカプセルの溶出試験法及び規格の臨床的意義が確認された。試験方法が確定した後、SPRINT 試験で使用した全ての臨床試験用ロットは pH 6.5 のポリソルベートを試験液として評価した。いずれのロットも良好で一貫した溶出性を示した（臨床概要 2.7.1.1.2 項を参照）。

### 2.5.2.3 バイオアベイラビリティ

セルメチニブカプセルは、25～75 mg の用量範囲において、通常  $t_{max}$  が 1～1.5 時間と速やかに吸収され、健康成人に 75 mg を投与したときの絶対バイオアベイラビリティは 62.1%であり、吸収率 72%以上に相当する。成人癌患者に 25～100 mg の用量範囲を投与したとき、曝露量に概ね用量に比例した増加が認められたことから、セルメチニブは良好に吸収され、この用量範囲では吸収は膜透過性又は溶出速度に影響されないことが示された。臨床用量範囲では、TPGS が P 糖蛋白質の阻害を介して、セルメチニブの吸収を促進することはないと考えられる。

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、進行固形癌患者（20 試験）ではセルメチニブ白色カプセル 25 mg を、健康被験者（69 試験及び 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 のガイドダンス [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）（臨床概要 2.7.1.3.3 項を参照）。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を添付文書（案）の用法及び用量に関連する注意の項に以下のとおり記載している：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。

セルメチニブカプセルの溶出性は pH に依存しないことから、胃内 pH の変化を介したヒスタミン H<sub>2</sub> 受容体拮抗薬又はプロトンポンプ阻害薬との相互作用は生じないと考えられる。したがって、セルメチニブは胃内 pH の変化させる薬と併用可能である。胃内 pH の変化がセルメチニブの曝露量に影響を及ぼす可能性は低いと、既存の制酸薬との相互作用のリスクは低い（臨床概要 2.7.1.3.4 項を参照）。更に、NF1 小児患者に、ヒスタミン H<sub>2</sub> 受容体拮抗薬、プロトンポンプ阻害薬及びその他の制酸薬、又はアルギン酸を主な成分とする抗消化不良薬が使用される可能性は低いと予測される。

## 2.5.2.4 小児における服用及び嚥下

セルメチニブは、長さ約 14 mm、直径約 5 mm の 4 号カプセルとして製剤化された。4 号カプセルは、本剤の充填重量／容積に対応できる最小のカプセルサイズであるため選択した。また、本申請効能・効果における BSA に基づいた用量は投与の柔軟性が必要なため、10 mg 及び 25 mg の 2 つの含量で対応する。カプセルは粉砕や分割ができないため、カプセルをそのまま飲み込めることが SPRINT 試験の組入れ条件であった。必要とする患者には、カプセルを飲み込む訓練を行った。詳細は第 5 部 3.5.3.6 項 Acceptability report 及び第 5 部 3.5.3.7 項 Swallowability report を参照されたい。

SPRINT 試験では、この目的において利用可能な標準トレーニング（Cohen Children's Medical Centre: Pill swallowing guidance、Kaplan et al 2010、Patel et al 2015b、Tse et al 2020）を訓練方法として採用した。セルメチニブカプセルの嚥下が困難であると確認された患者は、様々な大きさの代替物で練習した。代替物は適切な大きさの小型の硬いキャンディーと定義した。すなわち、長さ約 11.8 mm、幅 7 mm、厚み 6.1 mm の Tic-Tacs<sup>®</sup> 及び直径約 10.4 mm の M&Ms<sup>®</sup> を用いた。

SPRINT 試験第 I 相パートにおける年齢に関する適格性基準は、組入れ時に 3 歳以上 18 歳以下であり、第 II 相パート層 1 では 2 歳以上 18 歳以下であった。組み入れられた患者の年齢の中央値は、SPRINT 試験第 I 相パートで 10.9 歳（範囲：3.0～18.5 歳）、第 II 相パート層 1 で 10.2 歳（範囲：3.5～17.4 歳）であった。

SPRINT 試験第 I 相パート及び第 II 相パート層 1 に合計 74 例が組み入れられ、10 例（13.5%）がセルメチニブカプセルの嚥下に対して訓練を必要とした（第 5 部 3.5.3.7 項 Swallowability report を参照）。訓練が必要であった患者の年齢は、組入れ時 4.0～10.8 歳であった。このうち 5 例は、ベースライン時に嚥下障害、気道閉塞、特定の運動時の頸部痛、及び *in situ* での気管切開等の関連する症状が認められ、カプセルの嚥下が困難になった可能性が高い。これらの症状にもかかわらず、10 例全例がカプセルを飲み込めることが示されたため、試験に組み入れた。注目すべきことに、■.0 歳と ■.5 歳の患者 2 例（SPRINT 試験第 I 相パート及び第 II 相パート層 1 各 1 例）は、訓練を必要とせずにセルメチニブカプセルを飲み込むことができた。

小児に使用する医薬品の開発に関する EMA のガイドライン（CHMP Guideline 2013）には、「慢性疾患の場合、適切なトレーニングを行うことで、特定の大きさ及び形状の錠剤を小児が服用しやすくなる可能性がある」と記載されている。SPRINT 試験第 I 相パート及び第 II 相パート層 1 で、カプセルを飲み込むことが困難な NF1 小児患者が実施したトレーニングは、管理可能かつ許容可能であると考えられる。以上より、セルメチニブ 10 mg 及び 25 mg を含有する 4 号硬カプセルは、申請効能・効果の対象となる患者集団において、3 歳以上 18 歳以下の年齢範囲の小児が服用できると考えられる。

## 2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

成人被験者（健康被験者及び腎障害又は肝障害を有する被験者 348 例）を対象とした試験、並びに成人進行固形癌患者（84 例）を対象とした試験において、単回又は反復投与したときのセルメチニブの体内動態を詳細に検討した。手術不能かつ症候性の PN を有する NF1 小児患者（3～18 歳）（68 例）を対象とした試験において、単回又は反復投与したときのセルメチニブの体内動態を検討した。

小児及び成人で BSA 換算での同用量を投与したときのセルメチニブの体内動態（ $t_{\max}$ 、クリアランス、分布容積、及び終末相の消失半減期）は類似していることから（2.5.3.1 項を参照）、小児でのデータがない場合の推奨用量の根拠として、成人の薬物動態データを用いることは適切と考えられる。

要約すると、本申請における臨床薬理パッケージは、セルメチニブの主要な薬物動態特性を明らかにしており、*in vitro* での薬物代謝データと薬物動態プロファイルデータとを組み合わせることで、申請用法・用量を裏付ける十分なデータと考えられる。また、添付文書における特定の背景を有する患者に関する注意及び薬物相互作用の適切な記載を裏付ける十分なデータと考えられる。申請用法・用量に関する薬物動態、有効性、及び安全性の考察については 2.5.4.1.4 項を参照されたい。

### 2.5.3.1 薬物動態

セルメチニブの臨床薬理プログラムで、成人健康被験者（用量 75 mg）及び進行固形癌成人患者（用量 25、50、75 及び 100 mg BID 投与）を対象として、セルメチニブの体内動態を確実に検討した後、小児患者にセルメチニブ（BSA に基づく用量 20～30 mg/m<sup>2</sup> BID）を投与した。小児におけるセルメチニブの用量 25 mg/m<sup>2</sup> BID は、BSA 換算の上限 1.9 m<sup>2</sup> を投与した場合に成人におけるセルメチニブの用量 50 mg BID 投与と概ね同等と考えられる。

#### 2.5.3.1.1 吸収

経口投与後のセルメチニブの吸収は速やかで、成人健康被験者、成人患者、及び小児患者において、投与後 1～1.5 時間（ $t_{\max}$  の中央値）で  $C_{\max}$  に到達した。

セルメチニブカプセルからの吸収は、成人（健康被験者及び患者）及び小児患者ともに速やかである。成人における  $t_{\max}$  の中央値は、25～100 mg の用量範囲で投与後 1～1.5 時間であり、小児患者における  $t_{\max}$  の中央値は、20～30 mg/m<sup>2</sup> の用量範囲で 1 時間である。

成人において、セルメチニブの経口クリアランスは約 12.1～20.4 L/h、みかけの分布容積の平均値は約 89～170 L、終末相の消失半減期の平均値は 6.8～14 時間であった。薬物動態はセルメチニブ 100 mg まで線形性を示し、75 mg（成人における MTD）BID で長期投与したとき、セルメチニブの累積はわずかであった。

セルメチニブの体内動態は小児と成人で非常に類似していた。小児患者におけるセルメチニブの経口クリアランスは 20～30 mg/m<sup>2</sup> の用量範囲で約 8.8～15.0 L/h、みかけの分布容積の平均値は約 78～171 L、終末相の消失半減期は約 6.2～9.4 時間であった。小児患者におけるセルメチニブの体内動態は、SPRINT 試験第 I 相パートで検討した用量範囲 20～30 mg/m<sup>2</sup> で線形性を示した。BID で長期投与したとき、定常状態における累積はわずかであった（累積係数：約 1.1）。

### 2.5.3.1.2 代謝

健康被験者に $^{14}\text{C}$ -セルメチニブを投与したとき、放射能の総回収率は約 93%であり、その大部分（投与量の 59%）は糞便中に排泄された。尿中排泄は投与量の約 33%であり、その大部分は投与後 48 時間までに認められた。セルメチニブの未変化体は、尿中では投与量の 1%未満、糞便中では投与量の 6%～34%（平均 19%）であった。また、血液中に対する血漿中放射能濃度の比は 60%～70%であり、この比は投与後時間にかかわらずほぼ一定であった。循環血中のセルメチニブ関連成分は未変化体が主要な成分であると同定され、血漿中放射能の約 40%が未変化体であり、薬理活性は主に未変化体が担っている。

更に、循環血中主要代謝物として、血漿中で 3 種類の代謝物、イミダゾインダゾール体のグルクロン酸抱合体（22%）、セルメチニブのグルクロン酸抱合体（7%）、及び N-脱メチルカルボン酸体（3.6%）が同定された。循環血中に未変化体の 5.6%～7.7%存在する N-脱メチル体は、培養細胞を用いた測定で未変化体の 3～5 倍強力であり、セルメチニブ投与後の活性の 21%～35%が N-脱メチル体による可能性がある。アミド体の活性は、*in vitro* でセルメチニブの約 1/50 であった。成人を対象とした初期の臨床試験で、一般的な目的のためにのみアミド体のモニタリングを実施したが、セルメチニブ投与後の有効性又は安全性にアミド体が影響する可能性は低い。

小児患者に単回投与したとき、N-脱メチル体の  $C_{\max}$  及び AUC の未変化体に対する比は、それぞれ 0.06～0.08 及び 0.06～0.08 の範囲であり、成人患者及び成人健康被験者で認められた範囲と同程度である。これらの所見から、単回投与後の N-脱メチル体の生成と排泄は、成人と小児で同様であることが示された。

### 2.5.3.1.3 セルメチニブの曝露量に及ぼす他剤の影響

*In vitro* 試験に基づき、観察されたセルメチニブの固有クリアランスは約 56%が CYP を介した代謝、約 29%がウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素（UGT）による直接的なグルクロン酸抱合によると推定される（すなわち、グルクロン酸抱合の前に薬物代謝の第 I 相反応である酸化が生じる経路が除外される）。

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。その他の CYP 分子種（1A2、2C9、2E1、及び 3A5）の CYP を介した代謝への寄与は小さかった（ $\leq 10\%$ ）。強い CYP3A4 又は CYP2C19 の阻害薬又は誘導薬と併用した場合、セルメチニブの曝露量は薬物相互作用の影響を受ける可能性があることが示唆された（臨床概要 2.7.2.3.5.3 項を参照）。成人を対象とした臨床試験の結果から、小児患者にも適用可能と考えられる以下の結果が得られた。

- 強い CYP3A4 阻害薬又は CYP2C19 阻害薬  
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（200 mg BID 4 日間投与）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（200 mg を 1 日 1 回 4 日間投与）と併用した場合に 53%増加した。添付文書（案）では、強い CYP3A4 阻害薬及び／又は強い CYP2C19 阻害薬とセルメチニブとの併用を避けることを推奨している。併用が避けられない場合、有害事象の発現について患者を慎重にモニタリングするとされている（臨床概要 2.7.2.3.5.3.1 項を参照）。
- 中程度の CYP3A4 阻害薬又は CYP2C19 阻害薬  
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。添付文書（案）では、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推奨している。併用が避けられない場合、有害事象の発現について患者を慎重にモニタリングするとされている（臨床概要 2.7.2.3.5.3.1 項を参照）。

- 強い又は中程度の CYP3A4 誘導薬  
強い CYP3A 誘導薬であるリファンピシン（600 mg を 1 日 1 回 8 日間投与）と併用したとき、セルメチニブの曝露量（AUC）は 51% 減少した。生理学的薬物速度論に基づいたモデリングにより、中程度の CYP3A4 誘導薬はセルメチニブの曝露量を約 40% 減少させると予測された。添付文書（案）では、強い又は中程度の CYP3A4 誘導薬とセルメチニブの併用は避けることを推奨している（臨床概要 2.7.2.3.5.3.1 項を参照）。

弱い CYP 阻害薬又は誘導薬は、セルメチニブの曝露量に影響を及ぼす可能性は低く（20%未満の変化）、用量を調節することなくセルメチニブと併用投与することができる。

#### 2.5.3.1.4 他剤の薬物動態に及ぼすセルメチニブの影響

*In vitro* 試験でセルメチニブによる CYP 阻害を評価した結果、小児患者へのセルメチニブ 25 mg/m<sup>2</sup> の経口投与で CYP 阻害による臨床的に意義のある薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられた（臨床概要 2.7.2.3.5.3.2 項を参照）。

*In vitro* 試験でセルメチニブによる CYP 又はトランスポーターの阻害／誘導を評価した結果、OAT3 阻害を除き、臨床的に意義のある薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。なお OAT3 阻害については、EMA ガイドライン（CHMP Guideline 2012）の基準では薬物相互作用が生じる可能性を否定できなかったが、FDA（FDA Guidance 2017）及び本邦のガイドラインの基準では薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。

#### 2.5.3.1.5 内因性要因

セルメチニブの母集団薬物動態は、吸収過程にラグ時間を伴う 0 次及び 1 次の逐次吸収モデルを仮定した 1 次消失 2-コンパートメントモデルによりよく記述できた。代謝物の血漿中濃度推移は 1-コンパートメントモデルによりよく記述できた（臨床概要 2.7.2.3.3 項を参照）。

母集団薬物動態解析で評価した全ての共変量のうち、BSA、年齢、及び人種のみがセルメチニブの体内動態に影響を及ぼし、更にこのうち BSA のみがセルメチニブのクリアランスに 20% を超える影響を及ぼした。このことから、小児における BSA に基づいた用量の妥当性が支持された。その他の共変量は、剤形、性別、クレアチニンクリアランス（CrCL）、ビリルビン、アルブミン、ALT、AST、及び疾患（患者／健康被験者）を含め、セルメチニブの体内動態に影響を及ぼさなかった。

日本人、中国人、フィリピン人、マレー人、マレーシア人、モルディブ人、シンガポール人、タイ人、ベトナム人、及びパキスタン人を含むアジア民族、並びにインド人の成人健康被験者を対象として、セルメチニブの体内動態を欧米人（主に白人）と比較する試験を実施した。中国人健康被験者におけるセルメチニブの AUC 及び C<sub>max</sub> の用量補正值は、欧米人よりもやや高かった（約 1.4 倍）。しかし、体重又は BSA で補正した薬物動態パラメータを比較した場合には、その差ははるかに小さかった。AUC 及び C<sub>max</sub> の用量及び体重による補正值の幾何平均値の欧米人に対する中国人の比はそれぞれ 1.19（90% CI：1.03, 1.38）及び 1.17（90% CI：0.92, 1.48）であった。同様に、日本人と欧米人の曝露量（AUC 及び C<sub>max</sub>）の差異は、体重又は BSA で補正した後、約 1.6～1.8 倍から約 1.4～1.7 倍に減少した。アジア人患者で開始用量の特別な調節は必要としないが、これらの患者では有害事象の発現を慎重にモニタリングすべきである。

### 2.5.3.1.5.1 腎障害及び肝障害

ESRD の被験者（12 例）では、腎機能が正常な被験者（11 例）と比較してセルメチニブ 50 mg を投与したときの薬物動態に軽微な変化（AUC が 28%低下及び  $C_{max}$  が 16%の低下）が認められた。また、ESRD の被験者では腎機能が正常な被験者と比較して、セルメチニブの非結合形分率が 35%高かった。セルメチニブは、軽度、中等度、重度の腎機能障害を有する患者又は ESRD 患者に対し、用量調節することなしに投与可能である。透析はセルメチニブの全身曝露量にほとんど影響を及ぼさないため、過量投与の治療に有益である可能性は低い（臨床概要 2.7.2.3.4.3 項を参照）。

肝機能が正常な成人被験者（8 例）及び軽度肝機能障害（Child-Pugh 分類 A）を有する成人被験者（8 例）にはセルメチニブ 50 mg、中等度肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）を有する成人被験者（8 例）にはセルメチニブ 25 又は 50 mg、重度肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）を有する成人被験者（8 例）にはセルメチニブ 20 mg を投与したとき、軽度肝機能障害群におけるセルメチニブの曝露量は、肝機能正常群と比較してわずかに低かった（14%）。中等度又は重度肝機能障害群におけるセルメチニブの曝露量は、肝機能正常群と比較して高かった（それぞれ 59%及び 57%増加）。非結合形セルメチニブの AUC の増加は、中等度肝機能障害群（41%）及び重度肝機能障害群（217%）で高かった。軽度肝機能障害を有する小児患者では、セルメチニブの用量調節は不要であるが、中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）を有する患者では、セルメチニブの開始用量を BSA に基づき 20 mg/m<sup>2</sup> BID 投与とすることが推奨される。重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）を有する患者へのセルメチニブの投与は推奨されない（臨床概要 2.7.2.3.4.4 項を参照）。

## 2.5.3.2 薬力学

母集団薬物動態の最終モデルから得られた  $AUC_{ss}$ 、 $C_{min,ss}$ 、及び  $C_{max,ss}$  の個別値を用いて、有効性及び安全性の曝露-反応関係を評価した。全ての解析は、SPRINT 試験第 I 相パート（18 例）及び第 II 相パート層 1（50 例）から得られた利用可能な全てのデータを用いて、全用量間で実施した。ORR の解析は、SPRINT 試験第 I 相パート（20、25、及び 30 mg/m<sup>2</sup>）及び第 II 相パート層 1（25 mg/m<sup>2</sup>）の NCI POB 解析（68 例）と、SPRINT 試験第 II 相パート層 1（25 mg/m<sup>2</sup>）の独立中央判定（Independent central review [ICR]）解析のみ（50 例）の両方について実施した。

### 2.5.3.2.1 有効性に及ぼす曝露量の影響

NCI POB 解析（SPRINT 試験第 I 相パート及び第 II 相パート層 1、68 例）又は ICR 解析（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 のデータのみ、50 例）で評価した ORR と定常状態におけるセルメチニブ又は N-脱メチル体の曝露量（ $AUC_{ss}$ 、 $C_{min,ss}$ 、及び  $C_{max,ss}$ ）との間に、意義のある曝露-反応関係は認められなかった。奏効が認められた患者と認められなかった患者の曝露量はほぼ重なっていたが、NCI POB 解析及び／又は ICR 解析による評価では、曝露量の中央値は奏効が認められた患者の方がわずかに高かった。ロジスティック回帰分析に基づき、ICR 解析による ORR とセルメチニブの曝露量との間には弱い相関関係（ $p=0.0428$ ）が認められ、より高い曝露量がより高い効果に寄与する可能性が示唆された（臨床概要 2.7.2.3.6.1.1 項を参照）。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1（セルメチニブ 25 mg/m<sup>2</sup> BID）における曝露量と、DoR、PFS、腫瘍容積の最大の変化、及び pre-Cycle 13 の疼痛スコアの変化を含むその他の有効性評価項目との間に曝露-反応関係は認められなかった。

### 2.5.3.2.2 安全性に及ぼす曝露量の影響

SPRINT 試験第 I 相パート及び第 II 相パート層 1（68 例）のデータを用いて、比較的良好にみられる有害事象の 13 のカテゴリー（ざ瘡様皮疹、非ざ瘡様皮疹、爪の障害事象、口腔粘膜炎症、白血球減少性事象、血小板減少性事象、赤血球減少性事象、左室駆出率減少事象、クレアチンホスホキナーゼ増加事象、悪心、嘔吐、下痢、及び肝事象）について、探索的な視覚的評価を実施した。各被験者における特定の有害事象の初回発現と、その事象発現日におけるセルメチニブ又は N-脱メチル体の曝露量について評価した。解析した全ての有害事象とセルメチニブ曝露との間に曝露-反応関係は認められなかった。更に、これらの種々の有害事象の発現時の曝露量は大きく重なっていたため、治験薬の中止に至った有害事象、治験薬の休薬又は減量に至った有害事象との間に明らかな関連性は認められなかった（臨床概要 2.7.2.3.6.1.2 項を参照）。

### 2.5.3.2.3 QT 間隔に及ぼす曝露量の影響

QT 間隔の延長とセルメチニブの曝露量との間に意義のある関係は認められなかった（臨床概要 2.7.2.3.6.1.3 項を参照）。

成人健康被験者において、セルメチニブは QTc 間隔を延長せず、心臓再分極に有害な影響を及ぼさなかった。健康被験者にセルメチニブ 75 mg を単回経口投与したときの QTc 間隔の評価では、QTcF 間隔が 450 ms を超える又はベースラインから 30 ms を超える QTcF 間隔の延長は認められなかった。心電図パラメータに対する臨床的に重要な影響はないと考えられ、患者を対象とした試験の結果と概ね一致していた。

$\Delta\Delta\text{QTcF}$  とセルメチニブ濃度との間の曝露-反応関係は、線形混合効果モデルによってよく記述できた。 $\Delta\Delta\text{QTcF}$  の傾きの推定値（相対標準誤差）は 0.00088 ms/nM（29%）であった。このモデルにおけるセルメチニブ 75 mg を投与したときの結果は、セルメチニブの QT 間隔試験の統計解析結果と概ね一致しており、セルメチニブが QTc 間隔の延長に影響を及ぼさないことを裏付けている。このモデルからは、治療用量を超えるセルメチニブ（150 mg）を投与した場合に、QTc 間隔に対する臨床的に重要な影響はないことも推定された。

### 2.5.3.3 体表面積に基づく用法・用量

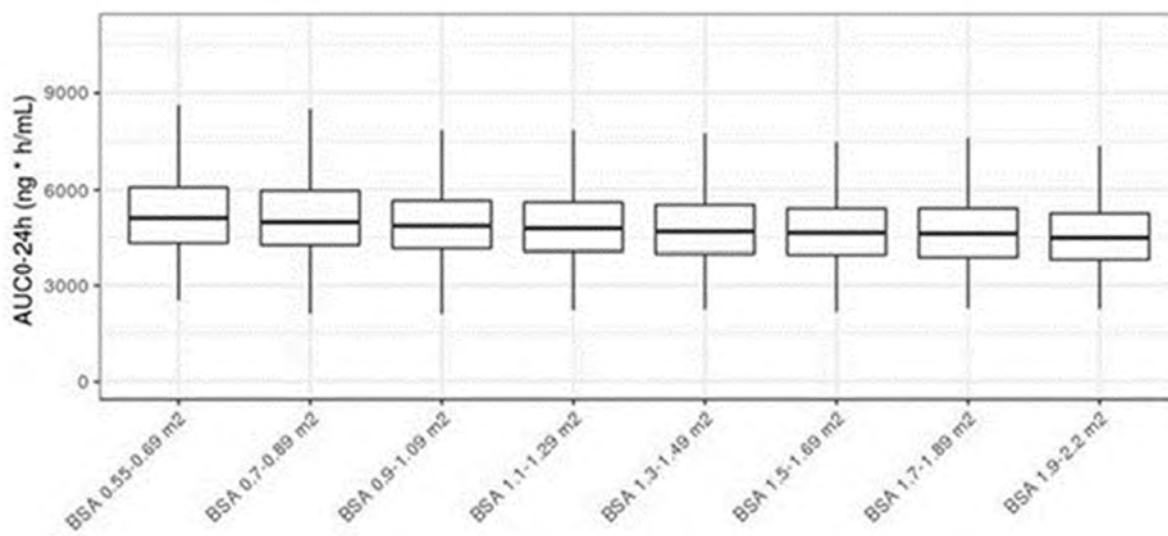
成人及び小児患者における母集団薬物動態解析において、BSA はセルメチニブのクリアランス及び分布容積に影響を及ぼす共変量として特定された。セルメチニブの曝露量（AUC）に関しては、クリアランスが主要な因子である。BSA はその分布の最大値において、クリアランス、すなわち AUC に 20% を超える影響を示した。このことから、小児における BSA 換算による用量の妥当性が支持される。NF1 小児患者に推奨される BSA に基づく用量に関する現在の薬量論を表 2 に示す。それぞれの BSA 範囲の患者 1,000 例でシミュレーションし、25 mg/m<sup>2</sup> BID を投与したときの 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（図 1、臨床概要 2.7.2.3.4.6 項を参照）。

表 2 セルメチニブ 25 mg/m<sup>2</sup> BID に対する BSA 範囲ごとの用量

| BSA (m <sup>2</sup> ) | Dose (mg) BID               |
|-----------------------|-----------------------------|
| 0.55-0.69             | 20 (morning) / 10 (evening) |
| 0.70-0.89             | 20                          |
| 0.90-1.09             | 25                          |
| 1.10-1.29             | 30                          |
| 1.30-1.49             | 35                          |
| 1.50-1.69             | 40                          |
| 1.70-1.89             | 45                          |
| ≥1.90                 | 50                          |

BSA Body surface area; BID Twice daily.

図 1 BSA 範囲ごとにシミュレーションしたセルメチニブ 25 mg/m<sup>2</sup> BID を投与したときの定常状態における 1 日 AUC



The simulations are based on 20/10, 20, 25, 30, 35, 40, 45 and 50 mg bid dosing in the BSA brackets from left to right. The final model was used to simulate 1000 individual steady-state AUC0-24h for updated BSA band. The simulations for the 0.55 to 0.69 BSA bracket were based on 30 mg per day (20 mg in the morning and 10 mg in the evening).

Random effects were included. A uniform distribution for BSA was used for sampling within each BSA band. Also, a uniform distribution of age (3 to 18 years) was assumed for sampling across the bands.

AUC0-24 = Area under the plasma concentration time curve from time 0 to 24 hours post dose; BSA = Body surface area.

Source: 第 5 部 3.3.5.1 項の母集団薬物動態報告書 (MS-01) Addendum Figure 1 から引用



## 2.5.4 有効性の概括評価

PN を有する NF1 患者の臨床管理の選択肢は極めて限られており（2.5.1.2.7 項を参照）、明らかなアンメットメディカルニーズが存在する。本邦において、PN の治癒、予防又は腫瘍容積減少を効能・効果として承認された内科的治療法はない。

本申請が承認後にセルメチニブが投与されると考えられる集団である、3 歳以上の手術不能かつ症候性の PN を有する NF1 患者において、セルメチニブは優れた臨床効果（PN 腫瘍容積の減少及び臨床転帰評価 [Clinical outcome assessment [COA]] の改善）を示し、またその効果の持続性を示した。

本項では、SPRINT 試験第 II 相パート層 1（評価資料）の結果に焦点を当てて記述した。国内第 I 相試験（13 試験、評価資料）の結果は、臨床概要 2.7.6 項及び治験総括報告書に示す。

### 2.5.4.1 手術不能かつ症候性の PN を有する NF1 小児患者を対象にセルメチニブの有効性を評価した試験

#### 2.5.4.1.1 SPRINT 試験第 II 相パート層 1（評価資料）

##### 2.5.4.1.1.1 試験デザイン

本申請の評価資料は、組入れ時に PN 関連の病的状態を伴う手術不能な PN を有する NF1 小児患者を対象とした多施設共同、単群、非盲検試験である SPRINT 試験第 II 相パート層 1 のデータである。小児を対象とした臨床試験の豊富な経験を有する小児腫瘍専門医が試験を実施した。SPRINT 試験第 II 相パートは、PN 関連の病的状態の有無によって、NF1 小児患者を層 1 又は層 2 に組み入れた。すなわち、層 1 には組入れ時に既に PN 関連の病的状態を有する患者、層 2 には組入れ時に PN 関連の病的状態は有さないが、病的状態を発現する可能性がある患者を組み入れた。本申請の DCO 時点で、層 2 は実施中である。

適格性基準として、組入れ時に 2 歳以上 18 歳以下の PN 関連の病的状態を伴う手術不能な PN を有する NF1 患者 50 例に、セルメチニブ 25 mg/m<sup>2</sup> を BID 投与した。Karnofsky PS が 70%以上（17 歳以上の患者）又は Lansky PS が 70%以上（16 歳以下の患者）を適格とした。ベースライン時における PN の病勢の進行（以下、進行性 PN）の有無にかかわらず患者を組み入れ、進行性 PN は組入れ前 12～15 カ月以内に PN 腫瘍容積の 20%以上増加と定義した。ベースライン時に臨床的に意義のある PN 関連の病的状態を有するかは、組入れ時に臨床チームによって判断された。BSA が 0.55 m<sup>2</sup> 以上であり、カプセルをそのまま飲み込むことができる患者を組み入れた。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 が確認されずかつ奏効が認められた患者については、臨床的ベネフィットが得られている限り若しくは 1 つ以上の中止基準に合致するまで投与を継続した。ベースライン時に進行性 PN が確認されなかった患者は、2 年間で奏効が認められない場合は投与を中止した。

セルメチニブ投与終了後 5 年間又は投与開始から 7 年間のうち、いずれか長い期間で患者を追跡調査した。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の主要評価項目は、REiNS 基準に基づく NCI POB 解析による ORR である。主な副次的評価項目は、抗腫瘍効果、DoR、容積変化、TTR、PFS、TTP（PFS 及び TTP の tipifarnib 試験 [01-C-0222 試験] のプラセボ群との比較を含む）、並びに COA 及び HRQoL である。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 は単群の非盲検試験である。この試験対象集団は有効な内科的治療又は標準治療がなく、特に SPRINT 試験第 I 相パートにおいて、組入れ時に PN 関連の病的状態を有する小児患者で良好な結果が得られていることから、プラセボ群を含めることは倫理的に問題があると考えられた。この単群試験である SPRINT 試験第 II 相パート層 1 で認められた抗腫瘍効果がセルメチニブ投与によるものであることを示すため、NCI POB で実施された NF1 患者を対象とした Natural history study 及び tipifarnib 試験 (01-C-0222 試験) (A 相) のプラセボ群を外部対照データとして設定した (臨床概要 2.7.3.1.1 項を参照)。公表論文で Widemann らは、tipifarnib 試験 (01-C-0222 試験) のプラセボに無作為割付けされた患者群は、PN を有する NF1 に対する他の新薬の第 II 相試験におけるヒストリカルコントロールとして有用となるであろうと述べた (Widemann et al 2014a)。その後、PN を有する NF1 患者のヒストリカルコントロールとして、当該プラセボ群をプロスペクティブに導入した類似の第 II 相単群試験デザインは、シロリムス、ピルフェニドン、ペグインターフェロンアルファ-2b を含む複数の薬剤で用いられた (2.5.4.2.4 項を参照)。SPRINT 試験第 II 相パートの治験実施計画書には、進行性 PN を有する患者における TTP 及び PFS を、tipifarnib 試験 (01-C-0222 試験) のプラセボ群と比較する副次的目的が含まれた。

#### 2.5.4.1.1.2 有効性の評価項目及び評価方法

抗腫瘍効果は、volumetric MRI を用い、REiNS 基準 (Dombi et al 2013) に基づいた NCI POB 解析により評価した。複雑な形状の PN 等の腫瘍では固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン (RECIST) の感度が十分でないことから、REiNS Consortium は再現性をもって PN における治療効果を測定・評価するために volumetric MRI を推奨した。複数回の volumetric MRI 解析において評価者内 (<5%) 及び評価者間 (10%) の良好な一貫性に基づき (Solomon et al 2004)、REiNS tumour imaging working group は 20% の腫瘍容積の変化で腫瘍サイズの縮小又は増大を確実に検出可能との見解で合意した。Volumetric MRI は各実施医療機関で実施したが、治験担当医師による volumetric MRI 評価は実施されなかった。Volumetric MRI は、PN を有する NF1 における volumetric MRI 評価で国際的に認知された第一線の専門家である Dr. [REDACTED] が中央判定を行った。Dr. [REDACTED] は REiNS 基準の作成に大きく貢献した 1 人であり、REiNS tumour imaging working group の現在の共同主導者である。Dr. [REDACTED] は、SPRINT 試験第 I 相パート及び外部対照試験の中央判定者でもあり、専門的な技術及び疾病に関する知識が一貫して適用されることになり、本申請で提出したデータの比較可能性が向上する。

治験実施計画書で事前に規定した主要評価項目は ORR であった。ORR は、完全奏効 (CR) 又は確定 PR (PR は標的 PN 腫瘍容積がベースラインから 20% 以上減少と定義し、その後 3～6 カ月以内に再度 volumetric MRI で確認された場合に確定とした) が確認された患者の割合と定義した。標的 PN は、治験担当医師が volumetric MRI が可能で最も臨床的に意義のある PN を選択し、試験期間中追跡した。抗腫瘍効果は、pre-Cycle 5、9、13、17、21、及び 25 の再ステージング来院時、その後はセルメチニブの投与中止まで 6 サイクル毎に、表 3 に要約した分類に基づいて評価した (臨床概要 2.7.3.1.2.1.3 項を参照)。

表 3 SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の PN に対する抗腫瘍効果の分類

| 分類 | 説明                                                                       |
|----|--------------------------------------------------------------------------|
| CR | 標的 PN の消失                                                                |
| PR | 標的 PN 腫瘍容積がベースラインから 20% 以上減少。PR は初回検出時点では未確定とし、3～6 カ月以内に再度認められた場合に確定とした。 |
| SD | PR 又は PD と判定するには不十分なベースラインからの腫瘍容積の変化                                     |

表 3 SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の PN に対する抗腫瘍効果の分類

| 分類 | 説明                                                                                                                     |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| PD | 標的 PN 腫瘍容積がベースライン又は PR を記録した後の最良効果が認められた時点から 20%以上増加。新たな PN（新たな個別の皮下神経線維腫を除く）の出現又は既存の臨床的に意義のある非標的 PN の明らかな増悪も PD とみなす。 |

標的 PN は、治験担当医師が最も臨床的に意義のある PN を選択し、試験期間中追跡した。

CR：完全奏効、PD：病勢進行、PN：叢状神経線維腫、PR：部分奏効、SD：安定

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の volumetric MRI 評価（標的 PN のみ）は、XXXXXXXXXX が modified REiNS 基準に基づき独立中央判定（Independent central review [ICR]）解析をレトロスペクティブに実施した（感度分析）（臨床概要 2.7.3.1.2.1.3 項を参照）。ICR 手順書に、独立中央判定の手順、アストラゼネカ社及び XXXXXXXXXX 社の手順、役割及び責務を規定した（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書付録 12.1.16 を参照）。

副次的評価項目は、DoR（volumetric MRI の REiNS 基準に基づく NCI POB 解析 [中央判定] を使用）、腫瘍容積の変化、TTR、PFS、TTP、並びに COA（PRO 及び外観上の変形の写真を含む機能評価）及び HRQoL とした。集団レベルでの PRO 又は機能的アウトカムと標的 PN 腫瘍容積との関連性、及び PRO 又は機能的アウトカムのベースライン後の経時的変化と標的 PN 腫瘍容積の変化との関連性を検討した（2.5.4.1.1.5 項）。更に、詳細な IPR により患者レベルの記述を行った。

#### 2.5.4.1.1.3 統計学的手法

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では、有効性及び安全性評価項目の統計解析を事前に規定し治験実施計画書に記載し、詳細は統計解析計画書に記載した（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書付録 12.1.9 を参照）。

#### 解析対象集団

標的 PN 腫瘍容積減少における抗腫瘍効果の評価（ORR、DoR、TTR、PFS、及び TTP）に関連した有効性解析は、1 回以上セルメチニブの投与を受けた患者からなる FAS で実施した。補足的解析で他に指定しない限り、部分的な標的 PN 腫瘍容積が複数ある場合、規定外の評価、及びセルメチニブの投与中止後に収集されたデータは有効性の解析に含めなかった（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 5.8.4.1 項を参照）。COA は FAS、FAS の年齢別サブセット（疼痛は 8 歳以上、身体機能は 5 歳以上）、又は PN 関連の病的状態に基づく FAS のサブセットのいずれかで解析を実施した。

#### 主要解析：NCI POB 解析による PN に対する抗腫瘍効果

規定された pre-Cycle の各評価では、pre-Cycle 5、9、13、17、21、及び 25、その後はセルメチニブの投与中止まで 6 サイクル毎に、標的 PN の volumetric MRI 評価に基づく抗腫瘍効果をプログラムで算出した。ほとんどの場合 volumetric MRI で PN 全体が測定されたが、一部では部分的な腫瘍容積測定値（volumetric MRI 実施中の体動、血腫、金属の影響等のため）が収集された。この場合、部分的な容積測定値は、ベースラインに単一の部分的な腫瘍容積が利用可能な場合にのみ、プログラムで抗腫瘍効果を算出し、それ以外の場合は抗腫瘍効果を算出しなかった。規定外の volumetric MRI データ（すなわち、pre-Cycle の規定来院に該当しないデータ）及び治験薬投与中止後に収集されたデータは、プログラムを用いた抗腫瘍効果の算出には用いなかった。利用

可能な全ての volumetric MRI に基づいた ORR 及び DoR を算出するため、補足的解析を実施した。

#### 感度分析：ICR 解析

が modified REiNS 基準に基づき、volumetric MRI（標的 PN のみ）の ICR を実施した（感度分析）。ICR は、DCO 後に、各患者の全ての規定された volumetric MRI（標的 PN のみ）を用いて、レトロスペクティブに実施した。ICR のために、社の画像検査専門家とともに、独立した全身を評価する放射線科医又は神経放射線科医のいずれか（2名の放射線科医及び1名の神経放射線科医も可）が volumetric MRI を評価した。ICR 解析で同じ PN が評価されるように 社に標的 PN 部位を文書で提供した。標的 PN は、ベースライン時に病的状態の原因となっている最も臨床的に意義のある PN であると実施医療機関の治験担当医師が判断した PN であるため、ICR 解析の評価者は、NCI POB 解析の評価者が評価したものと同一標的 PN を評価する必要があった。ただし、独立した評価の維持のため、標的 PN の境界の選択は 社が引き続き実施した。NCI POB 解析及び ICR 解析は、同一の REiNS 基準に基づいて腫瘍容積評価を実施していたが、部分的な標的 PN 腫瘍容積の取扱い、画像解析方法、及び評価者数（NCI POB 解析：1 名の評価者、ICR 解析：3 名の評価者からの選択）に NCI POB 解析と比較していくつかの重要な相違点があった（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 5.2.4.3 項を参照）。

ORR 及び DoR の解析を実施し、標的 PN に対する抗腫瘍効果の NCI POB 解析と ICR 解析（REiNS 基準に基づく）との関連性を評価するために、一致性解析を実施した（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 7.1.1.3 項を参照）。無作為に選択した 10 例の患者についての社の独立した 2 名の評価者による評価を比較して算出した intraclass correlation coefficient（ICC）を用いて、ベースライン時の標的 PN 腫瘍容積及びベースラインからの変化率の誤差を評価した。

#### 2.5.4.1.1.4 臨床転帰評価（患者報告アウトカム及び機能的アウトカム）

NF1 の自然経過は、PN が経時的に増殖し、PN 関連合併症に至る可能性があることが示されている。PN 増殖を続ける患者では、一度発現した症状が自然に消失する可能性は極めて低い（Gross et al 2018）。症状の管理は、NF1 患者、特に手術不能な PN を有する NF1 患者において最も重要である。したがって、SPRINT 試験第 I 相パートで初期の PN の縮小及び良好な抗腫瘍効果（ORR：66.7%）が認められたことから、セルメチニブによって得られるベネフィットの総合的な評価のために症状データの収集は不可欠である。

NF1 患者を評価する上で重要な概念について検討するため、NF1 小児患者及び青年期患者を対象とした研究の文献評価に基づいて概念モデルを構築した。この概念モデルは、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の試験期間中に発表された研究を補完するため、試験終了後に追加の文献評価を実施して改訂された（臨床概要 2.7.3.1.2.1.3 図 1 を参照）。この概念モデルで、疼痛、運動機能、及び HRQoL が特に重要な概念であることが示され、これらの概念の測定のため COA（PRO 及び機能的アウトカム）を SPRINT 試験第 II 相パート層 1 に取り入れた。評価した公表文献では、患者の評価における機能障害（運動機能障害、呼吸器障害、視力低下、腸管／膀胱機能障害）の決定因子として PN の部位が強調されていた。疼痛が患者の HRQoL を妨げると報告され、睡眠障害も比較的良好にみられることから、以下に記載した項目を追加した COA を探索的に評価した（臨床概要 2.7.3.1.2.1.3 表 6 を参照）。

- 疼痛：NRS-11 及び PII

- 運動機能：MMT 強度、可動域、PROMIS（可動性及び上肢）、grooved pegboard、grip strength、及び下肢の長さの不一致
- 気道機能：AHI（睡眠試験）、FEV1、FEV0.75、及び 20Hz における気道抵抗（R<sub>20</sub>）
- 腸管／膀胱機能：DVQ
- 視覚機能：視力及び眼球突出の程度
- 外観上の変形：各再ステージング来院時の標準的な写真
- 全般的評価（Global impression of change [GIC]）
- HRQoL：PedsQL
- その他：6 分間歩行検査（6MWT）

COA の主要解析では、記述統計量及び MMRM を用いて経時的変化を要約した。更に、臨床的ベネフィットの解釈の一助として、臨床的に意義のある閾値（Clinically meaningful threshold [CMT]）を用いた補助的な解析も実施した。意義のある変化の閾値は、分布に基づく方法（標準偏差の 50%）及びアンカーに基づく方法（GIC をアンカーとして使用）の両方で推定した。可能な場合は、公表文献の閾値も使用した（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 5.8.7 項を参照）。

COA 測定機器、分野、及び項目の選択の根拠、並びに SPRINT 試験第 II 相パート層 1 で使用される概念フレームワークの詳細は、第 5 部 3.5.2.3 項 PRO report に詳述されている。

#### 2.5.4.1.1.5 相関解析

主要な PRO 及び機能的アウトカムに対するセルメチニブの影響と標的 PN 腫瘍容積減少との関連性を明らかにするため、PRO 及び機能的アウトカムの変化とベースラインから pre-Cycle 13 までの標的 PN 腫瘍容積の変化率との相関性／関連性も、散布図及び Spearman の順位相関係数（Cohen 1988）を用いて探索した。更に、主要な PRO 及び機能的アウトカムの経時的変化と、標的 PN 腫瘍容積のベースラインからの変化率との関連性を混合効果モデル解析により評価した（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 5.8.9 項を参照）。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 のような試験における相関を評価するための Spearman の相関係数の性能を更に理解するため、COA のベースラインからの変化量と標的 PN 腫瘍容積のベースラインからの変化率との関連性について様々な仮定の下でシミュレーションを実施し、Spearman（及び Pearson）の相関係数の分布を探索した（第 5 部 3.5.2.3 項 Spearman Correlation report を参照）。

#### 2.5.4.1.1.6 個別の患者評価（Individual patient reviews）

個々の患者におけるセルメチニブの効果を明らかにするため、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の患者データを IPR 形式でも示す。IPR の目的は、各患者がセルメチニブ投与による臨床的ベネフィットを得られたか否か治験担当医師による評価を含む、セルメチニブ投与前及び投与期間中における患者の経過に関する包括的かつ一貫した叙述を提供することである。

簡潔に述べると、各 IPR には、プログラムで作成された図表、標的 PN のベースラインの volumetric MRI 画像、匿名化された写真、及び手書きテキストが含まれる。各 IPR は、アストラゼネカ社の医学専門家から提供された、試験期間中に評価された主な有効性及び忍容性の概要とともに結論付けられた。各患者について治験担当医師が、IPR 手順書に従って当該患者に臨床的

ベネフィットがあったか否かを決定した（第5部 3.5.2.3 項 Individual Patient Reviews charter 及び臨床概要 2.7.3.1.2.1.4 項を参照）。

#### 2.5.4.1.2 SPRINT 試験第 I 相パート（参考資料）

SPRINT 試験第 I 相パートは SPRINT 試験の治験実施計画書の一部であったため、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 と試験デザイン及び試験対象集団に多くの類似点がある。SPRINT 試験の第 I 相パート、第 II 相パートはいずれも、3 歳以上 18 歳以下の手術不能な PN を有する NF1 患者を組み入れた（2 歳の患者は選択基準に基づき SPRINT 試験第 II 相パート層 1 には組入れ可能）。主な相違点は、SPRINT 試験第 I 相パートでは組入れ基準として組入れ時に PN 関連の病的状態を伴っていること必要とせず、病勢進行を標的 PN 腫瘍容積のベースラインからの変化の評価のみで判定したことであった。SPRINT 試験第 I 相パートでは volumetric MRI 評価スケジュール（試験前、pre-Cycle 6 及び pre-Cycle 11、その後 6 サイクル毎）が異なっていたため SPRINT 試験第 I 相パート及び第 II 相パート層 1 の標的 PN 腫瘍容積の volumetric MRI データは併合しなかった。

SPRINT 試験第 I 相パート及び第 II 相パート層 1 では、標的 PN のサイズ及び腫瘍容積の変化の測定は、同じ NCI POB の中央判定者によって、同じ volumetric MRI 評価及び解析を用いた。この同様の評価によって、SPRINT 試験第 I 相パート及び第 II 相パート層 1 の両方のデータ間の比較可能性が高くなった。

SPRINT 試験第 I 相パートの有効性評価項目は、ORR、DoR、及び TTR（全て探索的）である（奏効の定義については、臨床概要 2.7.3.1.2.4 表 10 を参照）。これらの評価項目の評価には、患者が投与を中止するまでに得られた規定来院時のデータを含めた。SPRINT 試験第 I 相パートでは、データベースの構造上の制限のため、部分的な PN 腫瘍容積データは抗腫瘍効果判定の解析から除外した。規定外来院時に実施した標的 PN の評価データ（pre-Cycle の規定来院に該当しないデータ）は、PN に関連する評価項目の導出に使用しなかった。これらの欠測データが奏効率に影響を及ぼすかどうかを評価するため、利用可能な全ての volumetric MRI に基づいて補足的解析を実施した（臨床概要 2.7.3.1.2.4 項を参照）。

#### 2.5.4.1.3 外部対照データ

##### 2.5.4.1.3.1 NCI POB で実施された NF1 患者を対象とした Natural history study

Natural history study は、NCI POB が医師主導試験として実施している、NF1 患者を対象としたプロスペクティブな研究である。本試験は、NCI POB の臨床試験プログラムの包括的な治験実施計画書（アンブレラ型）で実施されたため、本試験の目的は本申請で提示するデータよりも範囲が広い。したがって、本申請資料では、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 で認められたセルメチニブの治療効果を裏付けるため、Natural history study で関連する詳細及び解析のみを外部対照（PN 増殖率及び PFS）として使用した。

Natural history study では、NF1 と臨床診断された患者又は NF1 変異が確認されている 35 歳以下の小児患者及び成人患者を組み入れており、組入れ時に患者は PN 関連の病的状態を伴っていることを必須とはしていない。過去に NIH の臨床試験に組み入れられた患者、MPNST と診断された患者、MPNST の臨床的懸念がある患者、並びに NF1 に関連する発現が稀又は珍しい症状を伴う患者については年齢の上限は設定されなかった。患者は Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) PS が 3 以下とした。本試験には、前治療（手術又は放射線療法等）又は SPRINT 試験を含む臨床試験での治験薬（セルメチニブを含む）の投与歴に関して制限はない。Natural history study では、最大 250 例の患者を組み入れ、意義のある期間の解析を可能にするため、最後の患者の組入れ後最長 10 年間の評価を行う計画であった。

患者が18歳になるまでは年1回、それ以降は少なくとも3年に1回の頻度で、PNの連続的な評価を実施した。各患者で1つのPN（最も臨床的に意義のある「典型的な」PN）のみを選択し、この同一PNを手術又はMEK阻害薬の影響を受けない最長期間追跡した volumetric MRI データのみを Natural history study における解析対象とした。患者が Natural history study 中に MEK 阻害薬（セルメチニブを含む）の投与を受けた場合、MEK 阻害薬投与期間に収集されたデータは Natural history study データの解析から除外した。

Natural history study において、2回以上の volumetric MRI 評価が得られた患者の PN 腫瘍容積データをアストラゼネカ社が解析した。経時的な PN 腫瘍容積の変化率について以下の3つの解析対象集団で解析を実施した。

- Natural history study の PN を有する NF1 患者サブセットの全患者（全年齢集団）
- Natural history study の PN を有する NF1 患者サブセットで、ベースラインの volumetric MRI 評価が3歳以上18歳以下で行われた患者（年齢を一致させたコホート）
- Natural history study と SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の両方に組み入れられた患者（Natural history サブセット）

解析は次の2つの期間についても実施した。

- 得られる限りの全追跡調査期間のデータ
- SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の最大追跡調査期間と一致させた期間（2.8 年）（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 5.8.10 項を参照）。

PN の粗増殖率は、最初の volumetric MRI 評価から最終 volumetric MRI 評価までの期間（セルメチニブを含む MEK 阻害薬の初回投与前）における PN 腫瘍容積の年間変化率と定義した。ランダム係数混合モデルを用いて、PN 増殖率の調整済み推定値を算出した（全年齢集団及び年齢を一致させたコホートのみ）。

PN の病勢進行は、PN 腫瘍容積がベースラインと比較して 20%以上の増加と定義し、PFS は最初の volumetric MRI 評価日から病勢進行が確認された日又は死亡した日（病勢進行がない場合）までの期間と定義した。

CHMP は 2018 年 12 月 13 日 Initial Protocol Assistance (EMA Procedure No. : EMEA/H/SA/2400/2/2018/PA/PED/III) において、[REDACTED] を提案した。アストラゼネカ社は 2019 年 11 月 14 日 Follow-up Protocol Assistance Procedure (EMA Procedure No. : EMEA/H/SA/2400/2/FU/1/2019/PA/III) において、[REDACTED] を踏まえ、[REDACTED] にあたって、[REDACTED] を示した。[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、及び [REDACTED] を実施するとした（詳細は臨床概要 2.7.3.1.2.2 項を参照）。

#### 2.5.4.1.3.2 Tipifarnib 試験 (01-C-0222 試験) のプラセボ群

Tipifarnib 試験 (01-C-0222 試験) は、CTEP により NCI POB 主導で実施された。本試験は、重大な合併症を発現する可能性のある切除不能な進行性 PN を有する NF1 と臨床診断された小児及び青年期患者（3 歳以上 25 歳以下）を対象とした tipifarnib (R115777) の多施設共同、二重盲

検、無作為化、プラセボ対照、クロスオーバー試験であった。なお、進行性 PN は、直近 2 回連続の volumetric MRI 又は試験組入れ前約 1 年以内に評価した volumetric MRI を比較して、PN 腫瘍容積が 20%以上増加、2 次元の測定では 13%以上増加、1 次元の測定では 6%以上増加のいずれかと定義された。患者を、tipifarnib (200 mg/m<sup>2</sup> を 12 時間毎に経口投与) 群とプラセボ群に無作為割付けし (A 相)、PN の病勢進行が認められた時点で反対の投与群にクロスオーバーした (B 相)。1 サイクルを 28 日間とし、治験薬を 21 日間投与後、7 日間の休薬期間を設けた (臨床概要 2.7.3.1.2.3 項を参照)。

試験期間中の PN の増殖は、volumetric MRI を用いて評価した。Pre-Cycle 1、4、7、及び 10、並びにその後 6 サイクル毎 (1 サイクル 28 日) に、最大 3 つの PN について volumetric MRI を実施した。全ての volumetric MRI は中央解析のため NCI POB に送付された。病勢進行は、ベースラインと比較して少なくとも 1 つの PN 腫瘍容積 (標的病変か非標的病変かにかかわらず、測定可能病変) の 20%以上の増加と定義した。Tipifarnib 試験では、病変が標的 PN か非標的 PN であるかを区別せず病勢進行の評価が実施されたことは注目すべき点である。Tipifarnib 試験の開始以降、PN を有する NF1 の性質の理解が深まり、SPRINT 試験にはそれらが反映されている (臨床概要 2.7.3.1.2.3 項を参照)。

Tipifarnib 試験 (01-C-0222 試験) A 相 (クロスオーバーの第 1 期: 29 例) のプラセボ群を、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の TTP 及び PFS の評価の外部対照として使用した。A 相のプラセボ群の患者の年齢は 3 歳以上 18 歳以下の範囲であった。

TTP 及び PFS は Kaplan-Meier 法を用いて解析した (SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 5.8.6.5 項及び Widemann et al 2014a を参照)。SPRINT 試験との比較可能性を高めるため、追加の PFS/TTP 解析を実施した。追加した解析では、tipifarnib 試験 (01-C-0222 試験) A 相のプラセボ群について、アストラゼネカ社が標的 PN 病変のみ (非標的病変は考慮せず) を対象としてプログラムによって病勢進行を導出した。病勢進行は、標的 PN 腫瘍容積がベースライン又は最良効果 (ベースラインからの増加に限定しない) が認められた時点から 20%以上増加と定義した (臨床概要 2.7.3.1.2.3 項を参照)。

#### 2.5.4.1.4 申請用法・用量に関する考察

成人癌患者を対象とした第 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) が高くない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/m<sup>2</sup> BID 投与) は、セルメチニブ 20 及び 30 mg/m<sup>2</sup> 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 DLT はセルメチニブと「関連があるかもしれない」、「おそらく関連あり」、又は「明らかに関連あり」のいずれかの Grade 3 以上の毒性と定義された (SPRINT 試験第 I 相パートの治験総括報告書 5.1 項を参照)。SPRINT 試験第 I 相パートでは、30 mg/m<sup>2</sup> BID 投与例で pre-Cycle 3 で Grade 3 の毒性及び pre-Cycle 5 に Grade 3 の LVEF 低下が発現したため、当初、RP2D は 20 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> BID 投与が導入された。セルメチニブ 25 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> BID 投与の優れた効果が認められた (2.5.4.2.2 項)。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/m<sup>2</sup> (ORR : 66.7%) に相当する (SPRINT 試験第 I 相パートの治験総括報告書 7.1.3.1 項を参照)。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 相パートの治験総括報告書 7.1.3.2 項を参照)。SPRINT 試験第 I 相パートでは、セルメチニブの 20 及び 25 mg/m<sup>2</sup> BID の忍容性プロファイルも同様であった。20 mg/m<sup>2</sup> BID 投与では実際の投与期間の中央値は 1,469 日であり、9 例 (75.0%) が有害事象によって休薬し、25 mg/m<sup>2</sup> BID 投与では実際の投与期間の中央値は 1,489 日であり、5 例 (83.3%) が有害事象によって休薬した。

臨床の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<sub>max</sub> 又は C<sub>min</sub>) 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 (臨床概要 2.7.2.3.6.1.1 項を参照)。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/m<sup>2</sup> 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 (臨床概要 2.7.2.3.6.1.2 項を参照)。

ERK は MEK の唯一の基質であるため、セルメチニブ投与後の ERK のリン酸化阻害は、MEK 阻害の間接的な指標とみなすことができる。進行癌成人患者を対象に、25~100 mg の用量範囲でセルメチニブカプセルを投与した臨床試験 (05 試験) では、血漿中セルメチニブ濃度と ERK のリン酸化阻害との間に直接的な関連が認められ、血漿中セルメチニブ濃度が高いほどより高い阻害が生じた (臨床概要 2.7.2.3.7 項を参照)。この解析に基づく、開始用量をより低いセルメチニブ 20 mg/m<sup>2</sup> とした場合、セルメチニブ 25 mg/m<sup>2</sup> と比較して ERK のリン酸化阻害レベルがわずかに低いと予想される。しかし、用量間でかなりのオーバーラップが認められ、この差は用量間で小さかったことに注意すべきである。データを総合的に判断すると、手術不能な PN を有する NF1 小児患者の治療におけるセルメチニブの適切な用法・用量は、セルメチニブ 25 mg/m<sup>2</sup> BID 投与であると考えられる (臨床概要 2.7.3.4 項を参照)。

要約すると、申請用法・用量であるセルメチニブ 25 mg/m<sup>2</sup> BID 投与は、患者における臨床効果を最大化すると同時に、副作用の発現及び重症度、並びに用量調節を最小化し、良好なベネフィット・リスクプロファイルを示す。重要な点として、この用量は、患者の個体間変動にかかわらず臨床的に有効な用量が確実に投与できること、必要に応じて処方者がセルメチニブの用量

を臨床的な有効性が示されている 20 mg/m<sup>2</sup> BID へ減量できることである。必要な場合の用量調節のガイダンスは添付文書（案）に記載している。

## 2.5.4.2 NF1 小児患者を対象とした主要な試験の結果

### 2.5.4.2.1 試験対象集団

#### 2.5.4.2.1.1 SPRINT 試験第 II 相パート層 1：評価資料及び外部対照データ

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の試験対象集団は、事前に定義した高いアンメットメディカルニーズを有する集団である。人口統計学的特性及びベースライン特性の詳細は臨床概要 2.7.3.3.1 項に記載する。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 で、患者の年齢の中央値は 10.2 歳（範囲：3.5～17.4 歳）であった。全体として、患者の大部分は白人（84.0%）及び男性（60.0%）であった。標的 PN 腫瘍が様々な部位であったことを考慮すると、ベースライン時の標的 PN 腫瘍容積の範囲（中央値 488 mL、範囲 5.6～3,820 mL）は予想されたものであった。小児集団において体重の最大 20%に達することが報告されており（Korf 1999、Mautner et al 2008）、ベースライン時の標的 PN のサイズは小児集団で認められるものと概ね一致していた。更に、患者はベースライン時に PN 関連の病的状態を伴っていることが必要であり、標的 PN 腫瘍容積の範囲から、PN 腫瘍容積が小さい場合、大きい場合のいずれも、かなりの臨床症状が発現する可能性があることが示された。ベースライン時の Lansky PS 及び Karnofsky PS の範囲に反映されたように、患者の大部分は、激しい身体的活動において何らかの制限があり、日常活動への支障を有していた。組入れ時に、42.0%の患者に進行性 PN（すなわち組入れ前 12～15 カ月以内に 20%以上の増加）が認められた（臨床概要 2.7.3.3.1.2 項を参照）。

ベースライン時の病的状態の数の中央値は 3 であり、ベースライン時に患者の約 1/4（13 例）が標的 PN に 4 つの病的状態を有していたことから、たった 1 つの PN に対して複合的な症状負荷が示された。手術不能かつ症候性の PN を有するこの患者集団の疾病負荷は、大多数の患者が組入れ前に PN に関連した内科的治療（62.0%）及び／又は体の様々な部位の PN において腫瘍量減少又は切除のための外科的治療（56.0%）を既に受けていたことに反映された。手術不能な PN を有する患者は、病的状態の管理を試み、可能な方法で管理するしか治療選択肢がないため、多くの患者が病的状態の管理のためにプレガバリン、オキシコドン及びアミトリプチリン等の強い鎮痛薬を含む併用薬を使用していた（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 6.4 項及び 6.5 項を参照）。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 のベースライン時の疾患特性の要約を表 4 に示す。

表 4 疾患特性：SPRINT 試験第 II 相パート層 1（FAS）

| Category                |                   | Selumetinib 25 mg/m <sup>2</sup> BID<br>(N=50) |
|-------------------------|-------------------|------------------------------------------------|
| Target PN volume, mL    | Mean (SD)         | 837.11 (925.011)                               |
|                         | Median (min, max) | 487.50 (5.6-3820.0)                            |
| Target PN status, n (%) | Progressive       | 21 (42.0)                                      |
|                         | Non-progressive   | 15 (30.0)                                      |
|                         | Unknown           | 14 (28.0)                                      |

表 4 疾患特性：SPRINT 試験第 II 相パート層 1（FAS）

| Category                                              |                                  | Selumetinib 25 mg/m <sup>2</sup> BID<br>(N=50) |
|-------------------------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------------------|
| Target PN morbidity assignment,<br>n (%) <sup>a</sup> | Disfigurement                    | 44 (88.0)                                      |
|                                                       | Motor dysfunction                | 33 (66.0)                                      |
|                                                       | Airway                           | 16 (32.0)                                      |
|                                                       | Bowel and/or bladder dysfunction | 10 (20.0)                                      |
|                                                       | Orbital (vision)                 | 10 (20.0)                                      |
|                                                       | Other dysfunction                | 12 (24.0)                                      |
| Target PN pain present, n (%) <sup>b</sup>            | Yes                              | 26 (52.0)                                      |
|                                                       | No                               | 22 (44.0)                                      |
|                                                       | Missing                          | 2 (4.0)                                        |
| Number of target PN morbidities <sup>c</sup>          | Median (min, max)                | 3.0 (1-4)                                      |

<sup>a</sup> Assigned by investigator; patients can have more than one PN-related symptom. The “Other dysfunction” category included patients with PN pain, swallowing, disfigurement and sensory neuropathy.

<sup>b</sup> Based on labmatrix data

<sup>c</sup> Does not include symptoms recorded as ‘other’. Pain was included as a PN-related morbidity.

BID Twice daily; FAS Full Analysis Set; PN Plexiform neurofibroma; SD Standard deviation

Data cut-off: 29 June 2018.

Source: SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 Table 11.1.6 から引用

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 と外部対照データ（Natural history study の年齢を一致させたコホート [92 例] 及び tipifarnib 試験（01-C-0222 試験）のプラセボ群 [29 例] ）との間で概ね同様であった。

Natural history study の年齢を一致させたコホートでは、SPRINT 試験第 II 相パート層 1（PN 腫瘍容積の平均値：837.1 mL、年齢の中央値：10.2 歳）と比較して、標的 PN 腫瘍容積の平均値（538.1 mL）及び年齢の中央値（7.8 歳、範囲：3.0～17 歳）が低かった（臨床概要 2.7.3.3.1.2 項を参照）。

Tipifarnib 試験（01-C-0222 試験）A 相のプラセボ群では、選択基準に基づいて全ての患者（29 例 [100%] ）が組入れ時に進行性 PN を有していたのに対し、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では 42.0%であった。注目すべき違いは、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の患者では、tipifarnib 試験（01-C-0222 試験）のプラセボ群と比較して、PN に対する前治療を受けた割合が高いことであった。これは、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の試験開始日（2015 年）が、tipifarnib 試験（01-C-0222 試験）の開始日（2001 年）よりも遅いことから、この間に実施された臨床試験で、PN に対する治療を受けた可能性が考えられる。

人口統計学的特性及びベースライン特性の詳細を臨床概要 2.7.3.3.1.2 項に記載する。

#### 2.5.4.2.1.2 SPRINT 試験第 I 相パート：参考資料

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、標的 PN 腫瘍容積の中央値が SPRINT 試験第 I 相パートで 1,205 mL（範囲：29.4～8,744 mL）、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 で 488 mL（範囲：5.6～3,820 mL）であったことを除き、SPRINT 試験第 I 相パート及び SPRINT 試験第 II 相パート層 1 で同様であった（臨床概要 2.7.3.3.1.2 項を参照）。

## 2.5.4.2.2 手術不能の PN を有する NF1 小児患者におけるセルメチニブの有効性

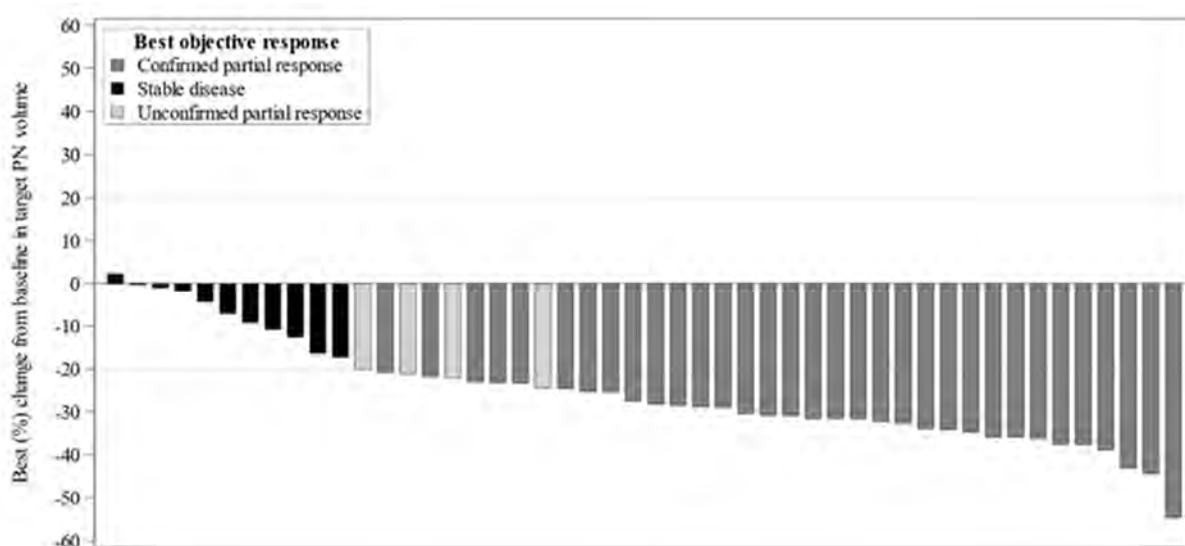
### 2.5.4.2.2.1 セルメチニブ投与による客観的奏効率及び標的 PN 腫瘍容積の減少

ORR : NCI POB 解析による主要解析

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 のほぼ全ての患者で、標的 PN 腫瘍容積がベースラインから減少した（図 2）。

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] ）あった。ORR は統計解析計画書に基づいて算出した場合（表 5）、利用可能な全ての volumetric MRI を含む補足的解析で算出した場合にかかわらず 66.0%であった。SPRINT 試験第 II 相パート層 1 で観察された ORR は、SPRINT 試験第 I 相パートの ORR と概ね一致した（66.7% [24 例中 16 例]、95% CI : 44.7, 84.8）。SPRINT 試験第 I 相パートでは、利用可能な全ての volumetric MRI を含めると、更に 1 例に確定 PR が認められた（臨床概要 2.7.3.3.2.2.1 項を参照）。

図 2 標的 PN 腫瘍容積のベースラインからの最良変化率の waterfall plot（NCI POB 解析）：SPRINT 試験第 II 相パート層 1（FAS）



Best percentage change in target PN size is the maximum reduction from baseline, or the minimum increase from baseline in the absence of a reduction.

Includes Patient [REDACTED] who only had partial volumes throughout the study.

FAS Full Analysis Set; PN Plexiform neurofibroma(s)

Source: 第 5 部 3.5.3.4 項 IEMT 14 から引用

表 5 総合効果（NCI POB 解析）：SPRINT 試験第 II 相パート層 1（FAS）

|                                           | SPRINT Phase II Stratum 1<br>25 mg/m <sup>2</sup> BID (N=50)<br>n (%) |
|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>Best objective response</b>            |                                                                       |
| Complete response                         | 0                                                                     |
| Confirmed partial response <sup>a</sup>   | 33 (66.0)                                                             |
| Unconfirmed partial response <sup>b</sup> | 4 (8.0)                                                               |
| Stable disease <sup>c</sup>               | 11 (22.0)                                                             |
| Progression <sup>d</sup>                  | 0                                                                     |
| Not evaluable <sup>e</sup>                | 2 (4.0)                                                               |
| Confirmed ORR (%)                         | 66.0                                                                  |
| 95% CI <sup>f</sup>                       | 51.2, 78.8                                                            |

<sup>a</sup> Response required consecutive confirmation within 3 to 6 months after the criteria for first response were met; partial response=a decrease in the volume of the target PN by 20% or more compared with baseline.

<sup>b</sup> Partial or complete response was achieved but either no confirmation assessment was performed or a confirmation assessment was performed but the response was not confirmed.

<sup>c</sup> Insufficient volume change from baseline to qualify for either PR or progressive disease.

<sup>d</sup> Increase in the volume of the target PN by 20% or more compared with baseline or the time of best response (maximal PN shrinkage) after documenting a partial response. Note that no deaths occurred in SPRINT Phase II Stratum 1.

<sup>e</sup> 2 patients did not contribute to efficacy analyses as they did not have a post baseline volumetric MRI scan

<sup>f</sup> Calculated using Clopper-Pearson exact method for binomial proportions.

BID Twice daily; CI Confidence interval; CSR Clinical Study Report; FAS Full Analysis Set; MRI magnetic resonance imaging; NCI National Cancer Institute; ORR Objective response rate; PN Plexiform neurofibroma(s); POB Pediatric Oncology Branch.

Data cut-off: 29 June 2018.

Source: SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 Table 11.2.1.1.1 及び Table 11.2.1.1.7 から改変

組入れ時に、進行性 PN が認められた患者（61.9%、21 例中 13 例）又は認められなかった患者（66.7%、15 例中 10 例）の奏効率は同程度であった（臨床概要 2.7.3.3.2.2.1 項を参照）。進行性 PN が認められた患者及び認められなかった患者のいずれもセルメチニブ投与によるベネフィットが得られたことから、PN の状態は奏効率とは独立しており、したがってセルメチニブの有効性は進行性 PN の有無によって予測できないことが示唆される（図 3）。

NCI POB 解析による ORR は、SPRINT 試験の治験実施計画書及び統計解析計画書に事前に規定された解析であり、小児 NF1 領域の第一線の専門家（REiNS consortium working group の主導者を含む [2.5.4.1.1.1 項]）によって実施されたものであることから、本申請を裏付ける主要解析と考えられる。REiNS tumour imaging working group の目的は、マルチパラメトリック解析及び volumetric MRI 解析を用いて、良性及び悪性腫瘍の検出、特徴付け、及び腫瘍効果の評価のための画像取得及び画像の解釈に関する標準化されたコンセンサス勧告を作成することである。そのためには、より高度な画像検査法を使用する必要がある、また、PN 疾患の深い理解と画像検査に関する知識を併せ持った画像検査の専門家が volumetric MRI 評価を実施できるようにする必要がある。NCI POB の中心的な評価者である Dr. [REDACTED] は、PN を有する NF1 患者の volumetric MRI を評価する第一人者であり、REiNS 基準の策定に大きく貢献しており、REiNS tumour imaging working group の現在の共同主導者である。Dr. [REDACTED] はこの分野で国際的に認知され、広

範な論文を発表している。Dr. ■■■■■ は、SPRINT 試験及び多数の PN を有する NF1 患者を対象としたその他の試験（シロリムスの単群試験 [Weiss et al 2015]、二重盲検無作為化比較試験である tipifarnib 試験 [01-C-0222 試験] [Widemann et al 2014a]）で volumetric MRI 評価の中央判定者であり、更に NCI POB が実施中の PN を有する NF1 患者を対象とした volumetric MRI 解析が関連する試験、及び米国国防総省が資金提供する NF 臨床試験コンソーシアムの中央判定者である。SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では 4 実施医療機関からのデータを中央判定者が評価したことから、NCI POB 解析は中央判定とみなすことができる。Dr. ■■■■■ は、多数の PN を有する NF1 患者を対象とした臨床試験（SPRINT 試験第 I 相パート及び本申請における外部対照試験を含む）の中央判定者であり、専門的な技術及び疾病に関する知識が一貫して適用されることになり、本申請で提出したデータの比較可能性が向上する。

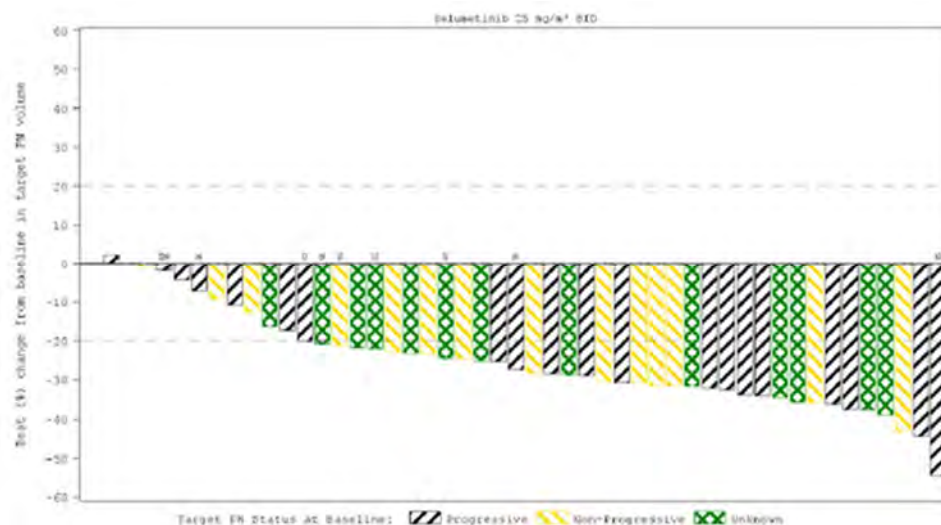
■■■■■ 社が ORR について ICR 解析を実施した。NCI POB 解析と ICR 解析の waterfall plot（図 3）によって、NCI POB 解析と ICR 解析の結果の一貫性が示され、NCI POB 解析の妥当性と再現性が確認された。NCI POB 解析と ICR 解析は、以下の点で一致した。

- BOR が PD であった患者はいなかった。
- 標的 PN 腫瘍容積がベースラインから増加した患者は 2 例のみであったが、解析では標的 PN 腫瘍容積増加の程度が異なることが報告された。

ICR 解析による ORR（44.0%、50 例中 22 例）は、NCI POB 解析による ORR（66.0%、50 例中 33 例）よりも低かったが、NCI POB 解析と ICR 解析における BOR の分類の差は、図 3 に示すように、主に確定 PR と SD（奏効を判定するために選択された標的 PN 腫瘍容積の 20%減少を閾値とする）の判断によるものであった（臨床概要 2.7.3.3.2.2.1 項を参照）。NCI POB 解析と ICR 解析で PN への抗腫瘍効果の方向が異なる（PN の増大に対して PN の縮小）患者は 1 例のみであったが、この患者の脊椎手術によるアーチファクトのために測定が困難で、標的 PN が比較的小さかったため、予測できないことではないと考えられた（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 7.1.1.3 項を参照）。

図 3 標的 PN 腫瘍容積のベースラインからの最良変化率の waterfall plot（NCI POB 解析及び ICR 解析）：SPRINT 試験第 II 相パート層 1（FAS）

A：NCI POB 解析



## B : ICR 解析



FAS Full Analysis Set; PN Plexiform neurofibroma N Nodular PN; SN Solitary nodular PN; U Unconfirmed response

Best percentage change in target PN size is the maximum reduction from baseline, or the minimum increase from baseline in the absence of a reduction. Bars not annotated with SN or N represent typical nodular PN.

Includes Patient [REDACTED] who only has partial volumes throughout the study.

Source: SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 Figure 11.2.2.3.2 及び Figure 11.2.2.3.4 から改変

### 標的 PN 腫瘍容積の変化

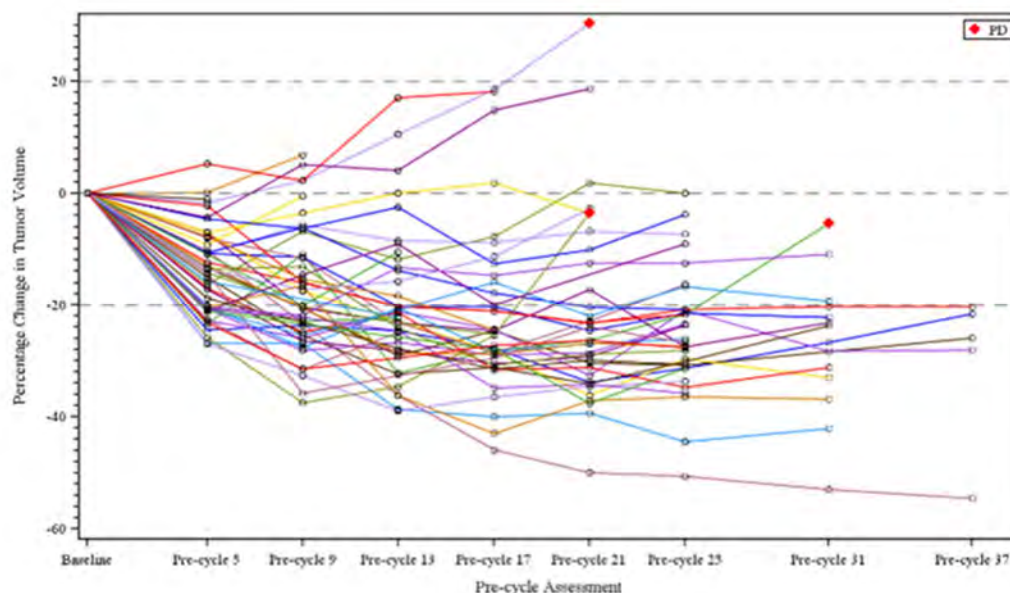
SPRINT 試験第 II 相パート層 1 においてセルメチニブ投与を受けた患者で、安定的かつ持続的な PN における抗腫瘍効果（標的 PN 腫瘍容積がベースラインから 20%以上減少）又は PN 腫瘍容積の安定化（ベースラインからの PN 腫瘍容積の変化が 20%未満 [図 4]）が認められた。3 例でセルメチニブ投与中に病勢進行が認められた（2.5.4.2.2.3 項）。

標的 PN 腫瘍容積のベースラインからの最良変化率は、48 例中 37 例（77.1%）で 20%以上であり、このうち 3 例（6.3%）では 40%以上であった（図 3 パート A）。

経時的な標的 PN 腫瘍容積のベースラインからの変化率を box plot で図 5 に示す。Pre-Cycle 5 では、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%であった。この時点で、大部分の患者（48 例中 46 例）で PN 腫瘍容積の減少が認められた（臨床概要 2.7.3.3.2.1.2 項を参照）。SPRINT 試験第 I 相パートの pre-Cycle 6 時点の結果は概ね一致しており、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-17.05%であり、1 例を除く全例（21 例中 20 例）で減少が認められた（臨床概要 2.7.3.3.2.1.2 図 8 を参照）。



図 4 標的 PN 腫瘍容積の変化率の患者ごとの推移（NCI POB 解析）：SPRINT 試験第 II 相パート層 1（FAS）

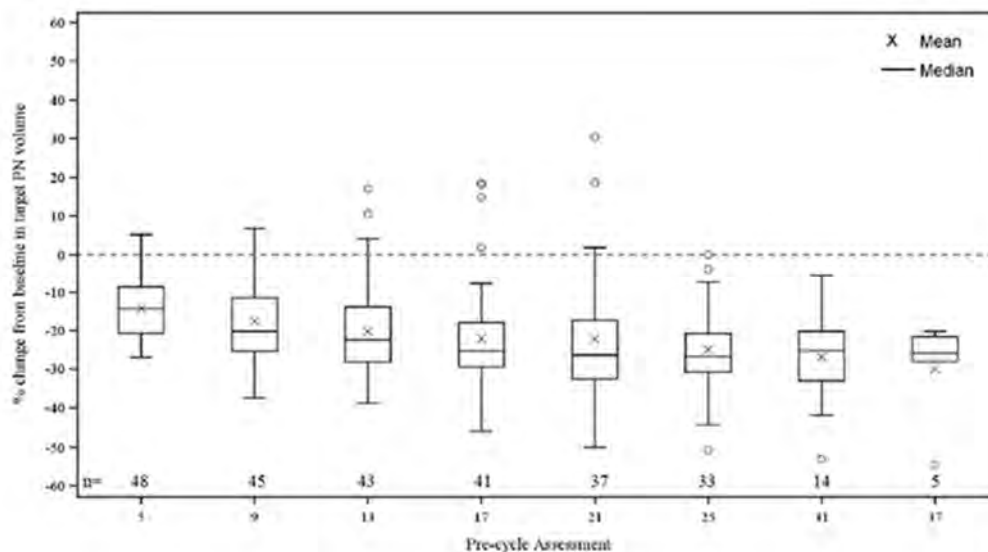


FAS Full Analysis Set; PN Plexiform neurofibroma

Progressive disease is defined as an increase in the target PN volume by  $\geq 20\%$  compared to baseline or compared to the time of maximal tumour shrinkage after documenting a PR.

Source: SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 Figure 11.2.2.1.4 から引用

図 5 標的 PN 腫瘍容積のベースラインからの変化率の Box plot（NCI POB 解析）：SPRINT 試験第 II 相パート層 1（FAS）



Horizontal line: Median, Box : Q1-Q3



Whiskers extend to the most extreme observation within 1.5 times the interquartile range from the nearest quartile, so that all outliers >1.5 times the interquartile range are individually displayed.

Source: SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 Figure 11.2.2.1.2.1 から引用

#### 2.5.4.2.2.2 奏効の持続性

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 における DCO 時点で、奏効が認められた 33 例中 32 例について、奏効が認められた時点から少なくとも 12 カ月間追跡した。1 例（被験者番号 [REDACTED]）は奏効が認められるのが遅く、pre-Cycle 21 に奏効が認められた。この患者は DCO 時点で投与を継続しており、DCO 直前の来院時に奏効を示しており、追跡期間は 155 日間（5.10 カ月間）であった（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 7.1.2.1 項を参照）。

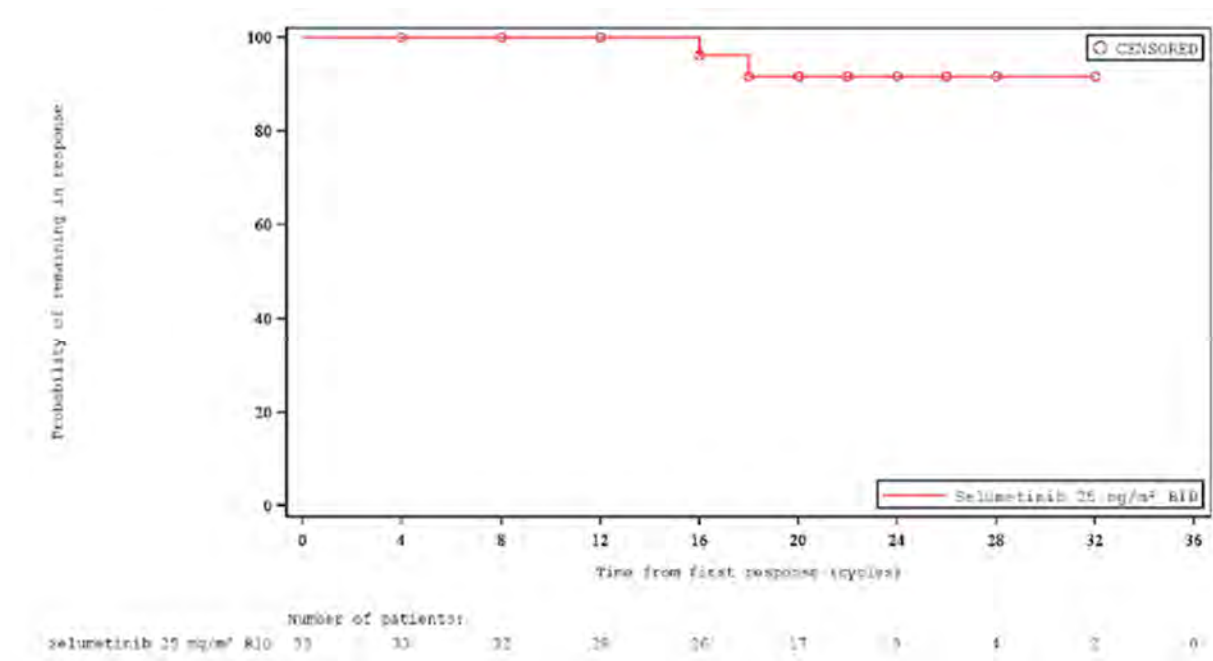
Kaplan-Meier 法により、奏効例 33 例において 12 サイクル以降も奏効が持続している確率は 100%と推定された（図 6）。DCO までに PD が認められた奏効例は 33 例中 2 例のみであったため（DoR はそれぞれ 16 及び 18 サイクル）、奏効開始からの DoR 中央値は未到達であった。両患者において、標的 PN 腫瘍容積が最良効果から 20%以上増加していたが、ベースラインからは縮小していた。遅延又は休薬を考慮するため、（サイクル数で推定された DoR ではなく）実際の volumetric MRI 評価日を用いた感度分析を実施した。この感度分析では、Kaplan-Meier 法により、16 カ月後に奏効が持続している確率は 100%と推定され、DoR の主要解析と一致した。利用可能な全ての volumetric MRI に基づいて DoR を算出する補足的解析の結果も、DoR の主要解析と一致した。この補足的解析の結果は、実際の日付を用いた感度分析の結果と正確に一致した（臨床概要 2.7.3.2.2.2 項を参照）。

奏効例 33 例のうち、大部分（24 例 [72.7%]）は pre-Cycle 9 までに奏効が認められ、ほぼ半数（14 例 [42.4%]）は pre-Cycle 5 までに奏効が認められた（臨床概要 2.7.3.3.2.2.2 項を参照）。

SPRINT 試験第 I 相パートの患者は投与期間及び追跡調査期間が SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の患者よりも長いため、SPRINT 試験第 I 相パートの患者から得られた補足データが奏効持続性のエビデンスとなる。SPRINT 試験第 I 相パートの DCO 時点で、奏効が確認された全ての患者が奏効開始から少なくとも 16 カ月間追跡されており、奏効開始からの追跡期間は 18～65 サイクルであった。SPRINT 試験第 II 相パート層 1 と同様に、奏効が確定した患者（確定 PR）16 例中 1 例のみが DCO 時点までに奏効が認められた後に PD となったため、奏効開始からの DoR 中央値は未到達であった（SPRINT 試験第 I 相パートの治験総括報告書 Figure 3 を参照）。奏効が確認された 16 例全例が、奏効開始から 16 サイクル後も奏効が持続していた。Kaplan-Meier 法により、52 サイクル後も奏効が持続している確率は 100%と推定された。利用可能な全ての volumetric MRI に基づいて DoR を算出する補足的解析を実施した。休薬又は投与中止にかかわらず算出した DoR で、効果の持続性が高いことが確認された。用量全体で、DoR 中央値は未到達であり（95% CI : 41.8 カ月、算出不能）、奏効開始から 46 カ月後に奏効が持続している確率は 90.0%（95% CI : 47.3, 98.5）であった。

全体として、客観的奏効が確定された患者の大部分（81.3%）で、10 サイクル以内に標的 PN 腫瘍容積がベースラインから 20%以上縮小した。

図 6 奏効期間の Kaplan-Meier 曲線（NCI POB 解析）：SPRINT 試験第 II 相パート層 1（REINS：FAS）



Duration of response was defined as the time from the pre-cycle MRI assessment of the first documented (which was subsequently confirmed) response until the pre-cycle MRI assessment of documented progression or death in the absence of disease progression (i.e., pre-cycle MRI assessment of progression event or censoring - pre-cycle MRI assessment of first response where each cycle was 28 days). Response required confirmation within 3 to 6 months after the criteria for first response was met.

The values at the base of the figure indicate number of patients at risk.

Dots represent censored observations.

A cycle of treatment was defined as 28 days.

BID Twice daily; CSR Clinical Study Report; DoR Duration of response; FAS Full Analysis Set; MRI Magnetic resonance imaging; NCI National Cancer Institute; POB Pediatric Oncology Branch; REINS Response evaluation in neurofibromatosis and schwannomatosis.

Data cut-off: 29 June 2018.

Source: SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 Figure 11.2.1.2.2 から引用

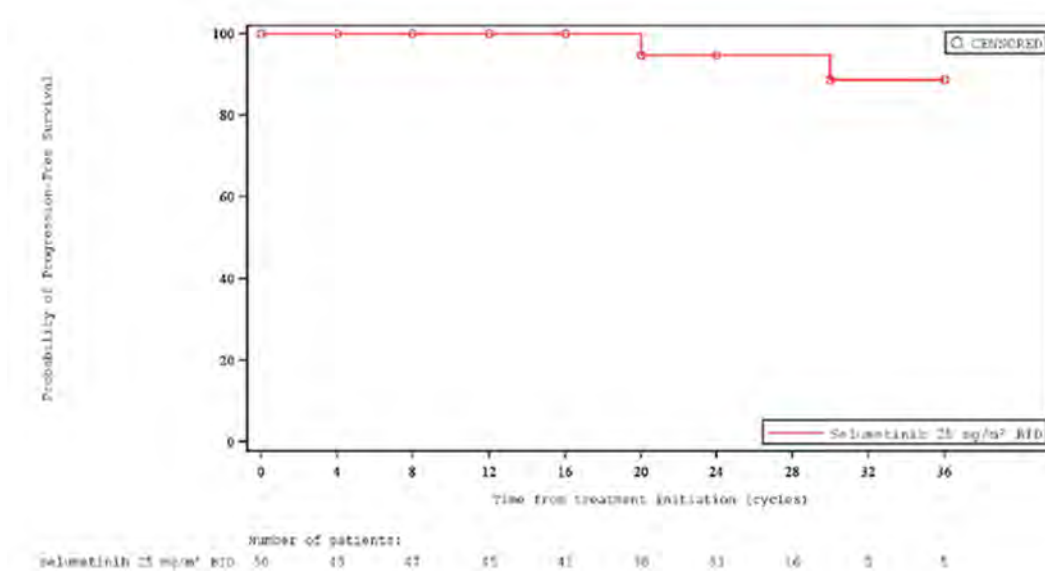
#### 2.5.4.2.2.3 無増悪生存期間

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の FAS において、PFS 中央値は未到達であった。DCO 時点で PD が認められた患者は 3 例のみであった（最良効果は 2 例が確定 PR、1 例が安定）。死亡例はなかった（臨床概要 2.7.3.3.2.3.1 項を参照）。Kaplan-Meier 曲線を図 7 に示す。PD は pre-Cycle 20 に 2 例、pre-Cycle 30 に 1 例認められた（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 7.1.2.2 項を参照）。PFS について、患者が投与中であるか否か、volumetric MRI が規定来院で実施されたか規定外来院で実施されたかにかかわらず、利用可能な全ての volumetric MRI を含めた補足的解析を実施した。この補足的解析では、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の PFS についての主要解析で認められた PD よりも 3 例多い、6 例に PD が認められた（臨床概要 2.7.3.3.2.3.3 図 19 を参照）。

SPRINT 試験第 I 相パートでは PD が認められた患者が 2 例のみ（最良効果は 1 例が確定 PR、1 例が安定）で、PFS 中央値は未到達であり、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 で認められた PFS は、SPRINT 試験第 I 相パートで認められた PFS と概ね一致した（臨床概要 2.7.3.3.2.3.3 項を参照）。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 から得られたデータ及び SPRINT 試験第 I 相パートから得られたデータは、外部対照データが治療を行わずに PN の継続的な増加及び病勢進行を示したのとは全く対照的であった（2.5.4.2.3 項、図 10 及び図 11）。

図 7 無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（NCI POB 解析）：SPRINT 試験第 II 相パート層 1（FAS）



Progression-free survival (PFS) is defined as the time from study treatment initiation until the pre-cycle of objective disease progression or death (by any cause in the absence of progression). Patients not known to have progressed at the time of analysis are censored at the last evaluable on-treatment pre-cycle volumetric MRI assessment.

The values at the base of the figure indicate number of patients at risk.

Dots represent censored observations.

A cycle is defined as 28 days.

Source: SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 Figure 11.2.1.3.2 から引用

#### 2.5.4.2.2.4 臨床転帰評価

各 PRO を記入すると期待された患者及び親の例数に基づくと、全体的に全ての PRO の遵守率は高く、導き出された結論の妥当性が裏付けられた。

以下の COA の結果を解釈する際に考慮すべき重要な点は、症状は COA によって個別に解析されるということである。SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の患者は、ベースライン時の病的状態の数が中央値で 3 であったため（2.5.4.2.1.1 項）、COA の変化は多因子によるものである可能性が高く、セルメチニブ単剤がこれらの PN 関連合併症に及ぼす影響を、個々の症状の変化を解析して解明することは困難である。患者ごとに作成された IPR は、各患者の COA データ全体を提示

し、患者の症状負荷における変化をより詳細に評価することができる（第5部 3.5.2.3 項 Individual Patient Review を参照）。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 で最も多くみられた PN 関連の病的状態は外観上の変形で（44 例に認められ、外観上の変形が唯一の病的状態であった患者は 3 例のみであった）、標準的な写真撮影により評価された。患者の年齢を考慮すると、身体的及び患者の well being への影響を評価することは難しいことから、身体的変化及び患者の well being の観点での標的 PN 腫瘍容積の変化の理解のため、外観上の変形を患者レベル（写真及び GIC のコメント）でのみ解釈した（第 5 部 3.5.2.3 項 Individual Patient Review を参照）。

## 疼痛

疼痛に対するセルメチニブの効果は、治験担当医師が選択した腫瘍（標的 PN）における疼痛、患者が選択した腫瘍における疼痛、総合的な腫瘍における疼痛、及び他の疼痛について NRS-11 を用いた小児自己報告（8 歳以上の患者）により評価した。更に、日常生活への疼痛による支障の程度について、PII を用いた小児自己報告（8 歳以上の患者）及び親代理報告（5 歳以上の患者）により評価した。疼痛緩和は、2 つの関連する要素、すなわち（1）治験担当医師が選択した腫瘍における NRS-11 疼痛スコアに基づく疼痛強度の減少及び（2）世界保健機関（WHO）除痛ラダーに基づく鎮痛薬使用の増加又は減少が認められないことで表される鎮痛薬使用の安定又は減少について評価した（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 Table 33、7.1.3.2 項、及び 7.1.3.8 項参照）。

患者が選択した標的病変における疼痛、総合的な腫瘍における疼痛、及びその他の疼痛に関して、疼痛強度の減少は最短で pre-Cycle 3 で認められ、pre-Cycle 25 まで持続した。MMRM 解析では、各測定サイクルにおける疼痛スコアのベースラインから減少が認められた。治験担当医師が選択した標的病変についてベースライン及び pre-Cycle 13 の評価を完了した 24 例では、ベースラインからの調整済み平均変化量は -2.07（95% CI：-2.84, -1.31）であった。患者の半数（24 例中 12 例 [50.0%]）で、pre-Cycle 13 に臨床的に意義のある疼痛の減少（改善）、すなわちベースラインから 2 以上の減少が認められた。変化がみられなかった 12 例（50.0%）のうち 10 例は、ベースラインの疼痛スコアが 0 又は 1 であったため、疼痛スコアの 2 以上の改善は不可能であった。Pre-Cycle 13 時点で悪化を示した患者はいなかった（臨床概要 2.7.3.3.3.1 項を参照）。

ベースライン時に NRS-11 スコアが 2 以上であった（すなわち、2 以上改善する可能性がある）14 例では、疼痛緩和は早期に認められ、投与開始から 2～4 カ月以内に認められ、それ以降も持続した。疼痛緩和までの期間の中央値は pre-Cycle 3（Kaplan-Meier 法で 1.9 カ月）で達した（臨床概要 2.7.3.3.3.1 項を参照）。これは、外科的切除を行わない場合、症状のある患者では併存する病的状態が改善しないことを示した Natural history study（Gross et al 2018）の公表データとは対照的であった。

疼痛の改善は、小児自己報告及び親代理報告における PII の変化によって支持された。MMRM 解析によると、各測定サイクルで疼痛による支障がベースラインから減少した（全て  $P < 0.05$  であった）。ベースライン及び pre-Cycle 13 の評価を完了した 29 例のうち、10 例（34.5%）で CMT である 0.75 以上の改善が認められた。変化が認められなかった 18 例（62.1%）のうち、15 例はベースラインのスコアが 0.75 未満であったため、CMT である 0.75 以上の改善は不可能であった。1 例（3.4%）で pre-Cycle 13 に悪化が認められた。親代理報告における疼痛による支障でも同様の結果が認められた（臨床概要 2.7.3.3.3.1 項を参照）。

疼痛の改善は、GIC 質問票における腫瘍の疼痛及び全般的疼痛の変化についての小児自己報告及び親代理報告によって更に裏付けられた。親代理報告における腫瘍の疼痛の改善（「著明改善」／「中等度改善」）の割合は、ベースラインから一貫して増加した。小児自己報告及び親代

理報告とともに腫瘍の疼痛及び全般的疼痛の悪化はほとんどなかった（臨床概要 2.7.3.3.3.1 項を参照）。

## 運動

運動機能に対する効果は、標的 PN と同一の体四半部内にある筋肉の強度と関節の可動域で評価した。組入れ時に運動に影響する病的状態を有していた患者は 33 例であった。このうち、12 例は片側下半身、1 例は両側下半身、11 例は片側上半身、7 例は両側上半身に標的 PN が認められた。サブグループ解析は、ベースラインとの比較をより意義のあるものにするため、標的 PN が存在する体四半部（左右片側〔又は両側〕上半身及び下半身）に基づいて実施した（臨床概要 2.7.3.3.3.2 項を参照）。

MMRM 解析によると、筋強度及び可動域（標的 PN の部位にかかわらず）に改善傾向が認められた。片側上半身に標的 PN を有する患者サブグループでは、以下のことが認められた。

- Pre-Cycle 13 の筋強度（11 例）：1 例（9.1%）で CMT である 0.43 以上の改善が認められた。変化が認められなかった 10 例（90.9%）のうち、7 例ではベースライン時の MMT 強度が 4.57 を超えていたため、CMT である 0.43 の改善は不可能であった。Pre-Cycle 13 に筋強度の低下が認められた患者はいなかった。
- Pre-Cycle 13 の可動域（9 例）：4 例（44.4%）で可動域の CMT である 112.25°以上の改善が認められ、5 例（55.6%）では変化が認められなかった。Pre-Cycle 13 に可動域の悪化が認められた患者はいなかった。

片側下半身に標的 PN を有する患者サブグループでは、以下のことが認められた。

- Pre-Cycle 13 の筋強度（10 例）：pre-Cycle 13 で 5 例（50.0%）に改善が認められ、5 例（50.0%）に変化は認められなかった。変化が認められなかった 5 例のうち、3 例はベースライン時の MMT 強度が 4.73 を超えていたため、CMT である 0.27 の改善は不可能であった。Pre-Cycle 13 に筋強度の低下が認められた患者はいなかった。
- Pre-Cycle 13 の可動域（10 例）：pre-Cycle 13 で 1 例（10.0%）に CMT である 33°以上の改善、8 例（80.0%）で変化なし、1 例（10.0%）で悪化が認められた。

PROMIS では、各測定時点の親代理報告において、可動性に改善傾向がみられ、pre-Cycle 25 では上肢の身体的機能に改善傾向が認められた。一部の患者では、小児自己報告における可動性の総スコア（20 例中 6 例 [30.0%]）及び上肢スコア（19 例中 5 例 [26.3%]）に臨床的に意義のある改善が認められ、小児自己報告における可動性の総スコア及び上肢スコアがベースラインから pre-Cycle 13 で悪化した患者はほとんどいなかった（各 2 例）。数例の患者はベースラインのスコアが高すぎたため、必要な CMT までの改善が不可能であった。同様の傾向は、親代理報告におけるスコアでも認められ、可動性の総スコア（28 例中 9 例 [32.1%]）及び上肢スコア（27 例中 4 例 [14.8%]）に臨床的に意義のある改善が認められた。ベースラインから pre-Cycle 13 で親代理報告における可動性の総スコアが悪化した患者はなく、上肢スコアの悪化が 2 例に認められた。数例の患者はベースラインのスコアが高すぎたため、必要な CMT まで改善が不可能であった（臨床概要 2.7.3.3.3.2 項を参照）。

## Pediatric Quality of Life Inventory

小児自己報告（8 歳以上）及び親代理報告（全患者）の HRQoL を、PedsQL 質問票を用いて評価した。PedsQL の合計スコア及び領域スコアのベースラインからの変化量の平均値において、小児自己報告及び親代理報告のいずれも HRQoL の経時的な改善を示した。PedsQL の合計スコア

の MMRM 解析によると、pre-Cycle 13 で小児自己報告及び親代理報告において患者の HRQoL の改善が認められ、pre-Cycle 25 まで維持した。各測定サイクルで PedsQL 合計スコアにベースラインからの増加が認められ、HRQoL の改善が示された。小児自己報告における PedsQL 合計スコアでは、pre-Cycle 13 (29 例) で 11 例 (37.9%) が CMT である 10.33 以上で改善を示した。親代理報告における PedsQL 合計スコアでは、pre-Cycle 13 (45 例) で 24 例 (53.3%) が CMT である 11.90 以上の改善を示した (SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 7.1.3.9 項を参照)。

## 気道

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では、ベースライン時に 16 例に気道機能障害が認められた。これらの患者の大部分 (16 例中 14 例) は、選択された標的 PN に、ベースライン時 PN 関連の病的状態が 3 つ (7 例) 又は 4 つ (7 例) あり、これらの患者における症状の複雑さと症状負荷が示された。これらの患者のうち 5 例は、ベースライン時に気道サポート (気管切開等) を必要としたため、肺機能検査の実施が困難であった。注目すべきことに、1 例がカニューレを抜去でき、pre-Cycle 25 の時点でも奏効が持続しており、DCO 時点でセルメチニブの投与を継続していた (臨床概要 2.7.3.3.3.3 項を参照)。

REiNS functional group の推奨 (Plotkin et al 2016) に従い、FEV1 (L) の変化率が 12%以上を改善として分類した。FEV1 は、ベースラインから pre-Cycle 13 で正 (すなわち改善) の傾向を示した。Pre-Cycle 13 では、大半の患者 (63.6%) で改善が認められ、FEV1 が悪化した患者はいなかった (臨床概要 2.7.3.3.3.3 項を参照)。

AHI は睡眠 1 時間あたりに記録された無呼吸又は減呼吸の数である。ベースライン時に、AHI が 1 時間あたり 5 件を超えた患者はいなかった。したがって、機能改善の基準を満たすのに十分な改善ができなと考えられ、睡眠試験に組み入れるための REiNS 基準 (1 時間あたり 5 件を超える) を満たした患者はいなかった。

ベースライン (14 例) の AHI の平均値は 1 時間あたり 1.407 件であった。ベースライン及び pre-Cycle 13 の両方の睡眠評価を有する 13 例では、ベースラインの AHI が 1 時間あたり 1 件を超えた (AHI が 1 時間あたり 1 件を超えた場合は睡眠障害を示す) 患者は 6 例であり、このうち pre-Cycle 13 に AHI が増加した患者はいなかった。

気道に影響する PN を有する患者では、pre-Cycle 13 の 6 分間歩行検査でベースラインからの全体的な平均変化はみられなかった。しかし、気道機能障害が認められた 16 例中 12 例が運動機能障害も有しており、検査に影響を及ぼした可能性がある (臨床概要 2.7.3.3.3.3 項を参照)。

## 眼窩

視覚 (眼窩) に影響する PN 関連の病的状態を有していた患者は比較的少数 (10 例) であった。患者の半数 (10 例中 5 例) では、罹患した眼において、眼球摘出 (2 例)、視力が光の知覚と位置に限定されている (1 例)、又は光の知覚がない (2 例) ため、視力がベースラインから改善する可能性はなかった (臨床概要 2.7.3.3.3.5 項を参照)。

## 腸管／膀胱

腸管／膀胱機能に影響する PN 関連の病的状態を有する患者は比較的少数 (10 例) であり、腸管及び膀胱の機能に関するベースライン時のデータは、小児自己報告でスコアの平均変化を評価するには不十分であった。親代理報告で DVQ 質問票のスコアで改善傾向が認められたのみであった (臨床概要 2.7.3.3.3.4 項を参照)。

視覚に影響する病的状態を有する患者、又は腸管／膀胱機能に影響する病的状態を有する患者について、集団レベルで結論を導き出すことは難しく、IPR には、他の病的状態及び標的 PN 腫瘍容積の変化との関連におけるこれらの病的状態の変化を理解するためにより多くの情報が含まれる（第 5 部 3.5.2.3 項 Individual Patient Review を参照）。

#### 2.5.4.2.2.5 相関解析

順位が保持された相関関係の強さの尺度である、Spearman の順位相関係数 ( $r$ ) を Cohen の方法に従って評価した (Cohen 1988)。弱い相関係数は、順位が保持された相関関係に根拠がないことを示すが、一般的な相関関係がないと解釈すべきではない。

- $r=0\sim0.3$  は弱い相関に該当する。
- $r=0.3\sim0.5$  は中程度の相関に該当する。
- $r=0.5\sim1.0$  は強い相関に該当する。

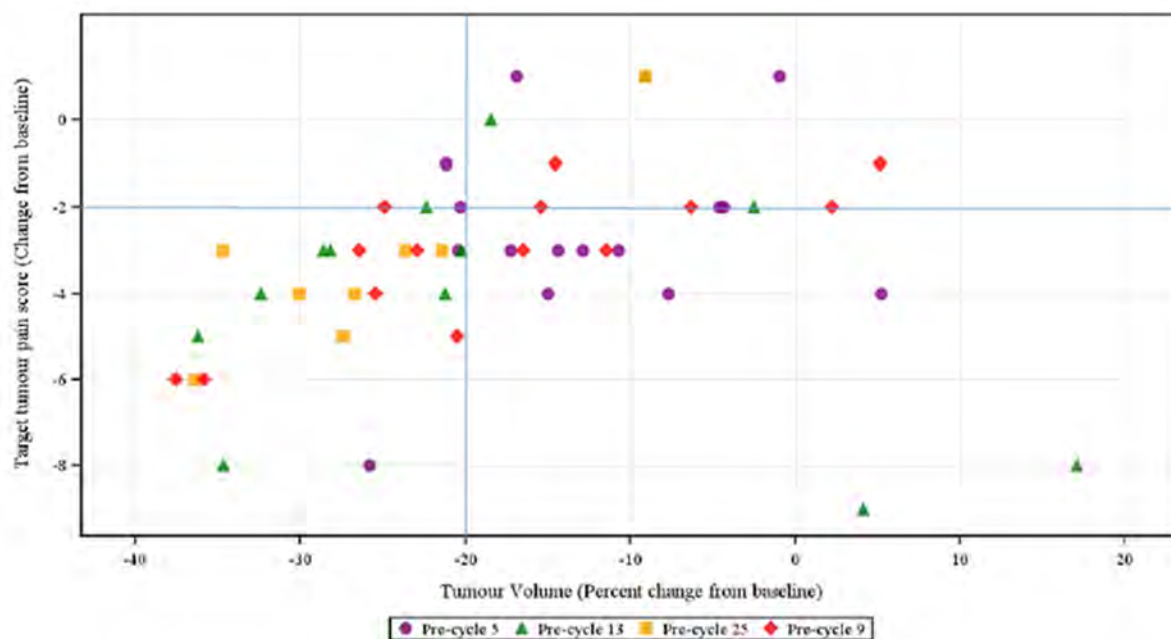
ポジティブな相関は、COA の改善及び標的 PN 腫瘍容積の減少の両方と定義する。

#### 疼痛

ベースラインから pre-Cycle 5、9、13、及び 25 までの NRS-11 の変化量と標的 PN 腫瘍容積の変化率との相関を評価するため、ベースライン時の標的病変の疼痛強度スコアが 2 以上の患者について解析した (図 8)。

- Pre-Cycle 5 では、患者の大半で腫瘍容積の減少及び NRS-11 スコアの減少が認められた。しかし、散布図は密集しており、最大縮小は-20%、最大疼痛改善は-4 である (1 例を除く)。この時点での相関係数は 0.07 であり、弱い相関が認められた。
- Pre-Cycle 9 では、2 例を除く全ての患者で腫瘍容積の減少及び NRS-11 スコアの減少が認められた。Pre-Cycle 9 では、より大きな PN 縮小及びより強い疼痛改善 (疼痛改善が-4 超の患者が増加) が認められたため散布図が広がった。この時点での相関係数は 0.76 であり、強い相関が認められた。
- Pre-Cycle 13 では、2 つの外れ値を除き、同様の傾向が認められた。これらの 2 つの外れ値により相関関係は弱まり、相関係数は 0.13 であり、弱い相関が認められた。
- Pre-Cycle 25 では、pre-Cycle 9 及び 2 つの外れ値を除いた pre-Cycle 13 と同様の傾向が認められた。この時点での相関係数は 0.71 であり、強い相関が認められた。

図 8 ベースライン時の標的病変の疼痛強度スコアが 2 以上の患者における、ベースラインから pre-Cycle 5、9、13、及び 25 までの NRS-11 の変化量と標的 PN 腫瘍容積の変化率との相関：SPRINT 試験第 II 相パート層 1（FAS）



Patients aged 8 to 18 years at enrolment were expected to complete self-report measures of the NRS-11.

Note: Only patients with a pain score  $\geq 2$  at baseline were included.

Pre-Cycle 5 Spearman rank correlation coefficient = 0.07.

Pre-Cycle 9 Spearman rank correlation coefficient = 0.76.

Pre-Cycle 13 Spearman rank correlation coefficient = 0.13.

Pre-Cycle 25 Spearman rank correlation coefficient = 0.71.

FAS Full Analysis Set; NRS-11 Numerical Rating Scale-11; PN Plexiform neurofibroma(s).

Source: SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 Figure 11.2.3.2.7.2.2.1 から引用

NRS-11 について経時的解析を行った。年齢、病的状態の数及び臨床転帰のベースライン値で調整後、標的 PN 腫瘍容積のベースラインからの変化率と NRS-11 スコアの変化量との間に意義のある相関が認められた ( $p < 0.001$ ) (SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 7.1.4.4 項を参照)。本解析から、疼痛強度の改善は PN 腫瘍容積の減少と強く相関することが示された。

## 運動

運動機能に影響を及ぼす可能性のある交絡因子（PN の解剖学的部位及びベースライン時の疼痛を含むその他の関連する症状の程度を含む）があったにもかかわらず、PN 腫瘍容積の変化率と運動機能との間にいくつかの相関が認められた。

筋強度に関して、MMT 強度のベースラインから pre-Cycle 13 の変化量と標的 PN 腫瘍容積の変化率との間に弱い相関が認められた（相関係数=0.06）。



可動域のベースラインから pre-Cycle 13 の変化量と、標的 PN 腫瘍容積の変化率との間に相関（相関係数=-0.24）が認められたことから、PN が縮小するにつれて可動域が拡大することが示された（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 7.1.4.3 項及び Figure 57 を参照）。

PROMIS の小児自己報告及び親代理報告におけるスコア（可動性）のベースラインからの変化量と pre-Cycle 13 の標的 PN 腫瘍容積の変化率との Spearman の順位相関係数は、それぞれ 0.11（弱い相関）及び-0.43（中程度のポジティブな相関）であった。PROMIS の小児自己報告及び親代理報告によるスコア（上肢）のベースラインからの変化量と pre-Cycle 13 の標的 PN 腫瘍容積の変化率との相関係数は、それぞれ-0.30（中程度のポジティブな相関）及び-0.16（弱いポジティブな相関）であった。これらの相関から、良好な身体機能を示す PROMIS T スコアの増加は標的 PN 腫瘍容積の減少と関連していることが示唆される（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 Figure 58～Figure 61 を参照）。

標的 PN 腫瘍容積の変化率との相関は、PROMIS の親代理報告におけるスコアの変化の経時的モデルでも検出された（可動性： $p=0.042$  及び上肢： $p=0.034$ ）（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 7.1.4.4 項を参照）。

#### Pediatric Quality of Life Inventory

PN 腫瘍容積の変化率と、親代理報告における PedsQL 合計スコアとの間には明らかなポジティブな相関が認められ、下位尺度の身体的機能、感情の機能、及び社会的機能についても同様の相関が認められた。これらの結果は、HRQoL の改善が標的 PN 腫瘍容積の減少と関連していることを示す（臨床概要 2.7.3.3.3.7 項を参照）。親代理報告における PedsQL 合計スコアの変化についての経時的混合モデルでもこの相関が認められた（ $p=0.033$ ）（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 7.1.4.4 項を参照）。小児自己報告における PedsQL 合計スコアとの相関は、外れ値とみなされた 2 例の患者（HRQoL の大幅な改善を報告した PN の増加が 10%超の患者）の影響を受けたことから、親代理報告の変化と比べ明確ではなかった。

#### 気道

Spearman の順位相関係数は 0.39 であり、AHI のベースラインから pre-Cycle 13 の変化量と標的 PN 腫瘍容積の変化率との間に中程度のポジティブな相関があることが示された。しかし、ベースラインの AHI は睡眠試験に組み入れるための REiNS 基準を下回っていた（1 時間あたり 5 件以下）ため、結果の解釈には注意が必要である（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 7.1.4.3 項を参照）。

### 2.5.4.2.3 外部対照データとの比較

#### 2.5.4.2.3.1 経時的かつ継続的な PN 増殖（Natural history study データ）と比較した時のセルメチニブ投与による増殖の軌道及び方向の変化（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 データ）

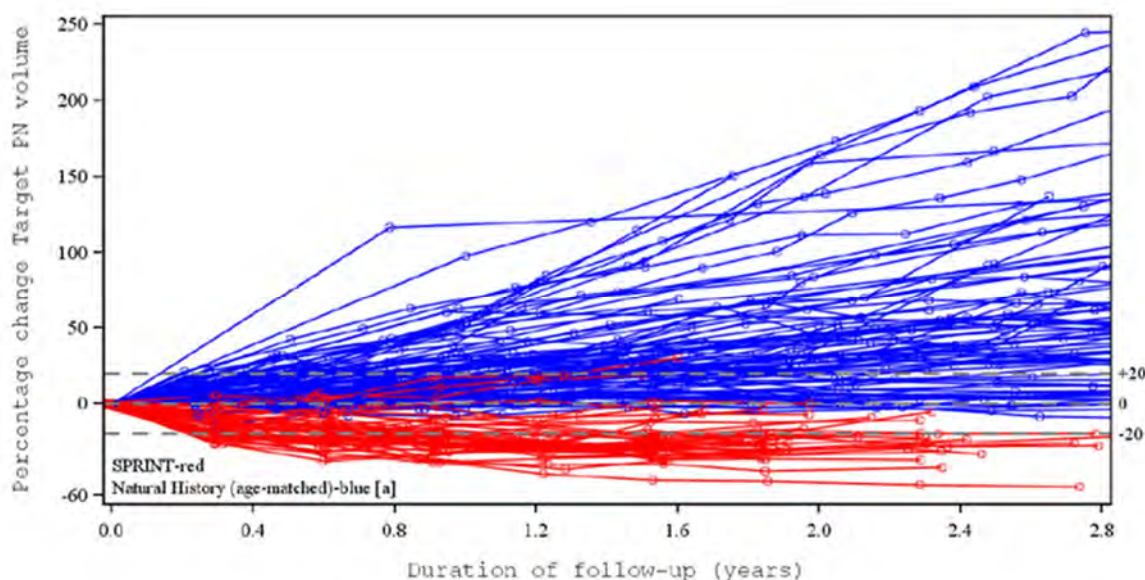
Natural history study の年齢を一致させたコホートとの比較から、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 で認められた PN の縮小は、疾患の自然経過ではなく、セルメチニブによるものであることが示された。

Natural history study では、PN の大部分は経時的かつ継続的に増殖するか、最良の場合でもサイズが安定したままであることが示された。PN の自然縮小（標的 PN の 20%以上の減少）は、患者が成人（4 例、年齢範囲：21～33 歳）の場合にのみ認められた。これらの患者は、標的 PN の自然縮小が認められる前に、Natural history study で 4 年間以上追跡されていた（臨床概要 2.7.3.3.2.1.1 項を参照）。

図 9 に示したとおり、Natural history study の年齢を一致させたコホートでは、PN の大部分は経時的かつ継続的に増殖するか、最良の場合でも大きさが安定（PN 腫瘍容積のベースラインからの変化率が 20%未満）したままであった。一方、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 でセルメチニブの投与を受けた患者では、安定的かつ持続的な PN における抗腫瘍効果（標的 PN 腫瘍容積のベースラインからの減少が 20%以上）又は PN 腫瘍容積の安定化（PN 腫瘍容積のベースラインからの変化率が 20%未満）が示された。Natural history study では、1 年以内に PN の 20%以上の自然縮小は認められなかった。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の最大追跡調査期間と一致させた期間で、Natural history study の年齢を一致させたコホートにおける PN 腫瘍容積の年間変化率は、-4.1%（減少）から+147.9%（増加）の範囲であった。一方、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では、PN 腫瘍容積の年間変化率は、-27.3%（減少）から+19.0%（増加）の範囲であった。年間 PN 変化率の調整済み平均値は、Natural history study の年齢を一致させたコホートでは+21.3%（95% CI：15.9, 26.8）であったのに対し、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では-16.9%（95% CI：-20.2, -13.5）であった。

図 9 SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の最大追跡調査期間と一致させた期間における標的 PN 腫瘍容積の変化率の患者ごとの推移：Natural history study（年齢を一致させたコホート）及び SPRINT 第 II 相パート層 1



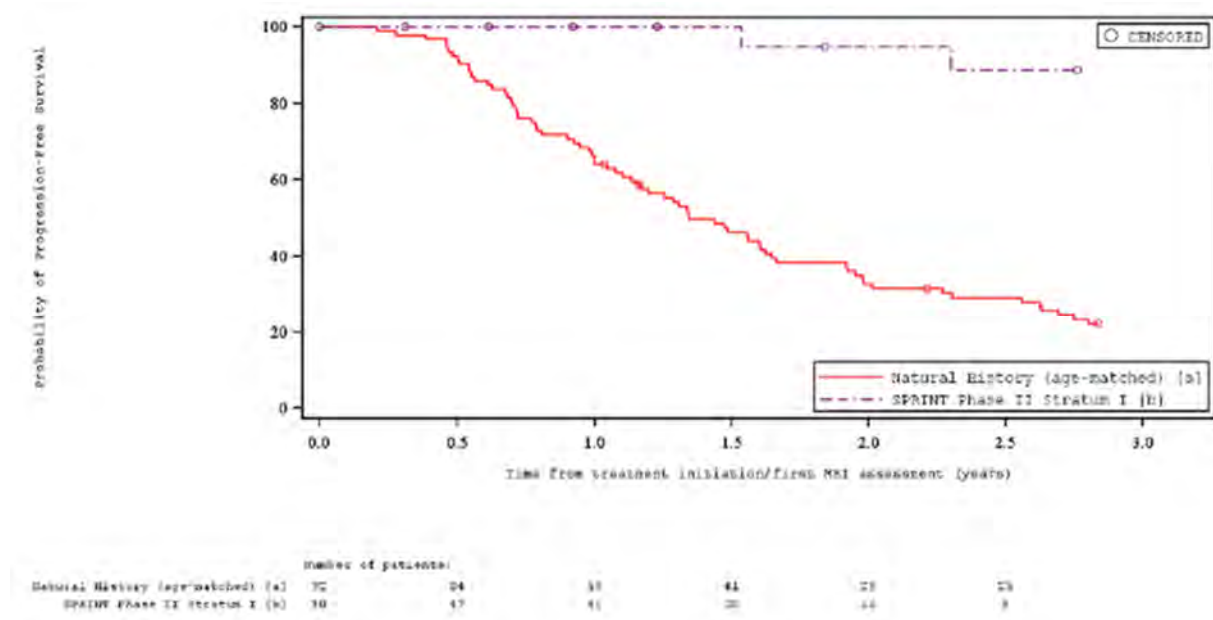
<sup>a</sup> Includes patients aged 3 to 18 years with at least 1 volumetric MRI within this age and 1 subsequent volumetric MRI.

Note: 92 patients are presented in this plot for Natural History and 48 patients for SPRINT Phase II Stratum 1. Patients with at least 2 volumetric MRI assessments in each study (including baseline for SPRINT Phase II Stratum 1) are displayed in this figure. Note that the figure includes the 2 patients with only 1 volumetric MRI scan within the 2.8 years although these patients are not included in the growth analysis aligned to 2.8 years. Figure includes data up to maximum SPRINT Phase II Stratum 1 follow-up duration.  
MRI Magnetic resonance imaging; PN Plexiform neurofibroma(s)  
Data cut-off: 15 October 2018.

Source: SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 Figure 11.2.7.7 から引用

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の最大追跡調査期間と一致させた期間に、Natural history study の年齢を一致させたコホートでは、患者の大半 (76.1%) で PD が認められた。年齢を一致させたコホートにおける PFS 中央値は 1.3 年 (95% CI : 1.1, 1.6) であり、2 年後に PD が認められない確率は 30.4% (95% CI : 21.0, 40.3、すなわち MEK 阻害薬の投与を受けていない場合) であった。これとは対照的に、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では大部分の患者が奏効を維持していたため PFS 中央値は推定できず、2 年後に PD が認められない確率は非常に高かった (94.7% [95% CI : 80.6, 98.7] )。図 10 に、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 での PFS におけるセルメチニブの顕著なベネフィットを示す。傾向スコア解析は主要解析を支持した。主要な手法とした 1:1 の PSM では PFS のハザード比が 0.08 (95% CI : 0.02, 0.29)、症例の復元抽出を伴う PSM 及び IPTW 法のいずれも PFS のハザード比は 0.09 であった。このことは、セルメチニブが病勢進行のリスクを大幅に低下させることを支持している。これらの結果の一貫性から、セルメチニブの効果は収集されたベースライン特性の不均衡によるものではないことが示された (詳細は臨床概要 2.7.3.3.2.3 項を参照)。

図 10 SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の最大追跡調査期間と一致させた期間における無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線：Natural History study (年齢を一致させたコホート) 及び SPRINT 試験第 II 相パート層 1



<sup>a</sup> Includes patients who are aged 3 to 18 years with at least 1 volumetric MRI assessment within this age.

<sup>b</sup> Includes patients with a baseline volumetric MRI assessment.

SPRINT: PFS is defined as the time from study treatment initiation to the pre-cycle of documented progression or death in the absence of disease progression. Patients not known to have progressed or died at the time of analysis were censored at the last evaluable volumetric MRI assessment. PFS in cycles converted to years: No. of cycles×28/365.25.

Natural History: PFS is defined as the time from first volumetric MRI assessment to the date of documented progression or death in the absence of disease progression. Patients not known to have progressed or died at the time of analysis were censored at the last available volumetric MRI assessment date or last volumetric MRI assessment date prior to the first use of a MEK inhibitor, including selumetinib.

The values at the base of the figure indicate number of patients at risk. Dots represent censored observations.  
DCO Data cut-off; MRI Magnetic resonance imaging; PFS Progression-free survival.

Data as of: DCO 29 June 2018 (SPRINT Phase II Stratum 1); 15 October 2018 (Natural History study).

Source: SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 Figure 11.2.1.3.10 から引用

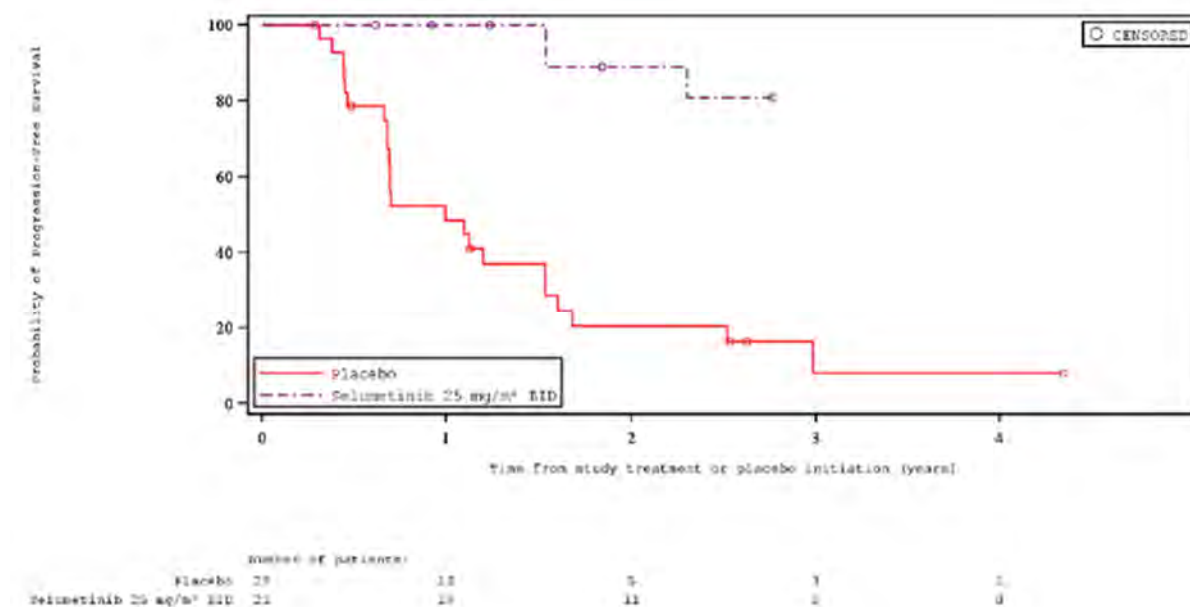
#### 2.5.4.2.3.2 Tipifarnib 試験 (01-C-0222 試験) のプラセボ群

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 での PFS におけるセルメチニブ投与のベネフィットは、全ての患者が進行性 PN を有していた他の試験 (tipifarnib 試験 [01-C-0222 試験] のプラセボ群 [A 相]) を別の外部対照として比較した場合でも確認された (図 11)。他の外部対照データ

(Natural history study) と同様に、tipifarnib 試験 (01-C-0222 試験) のプラセボ群では評価可能であった最終の volumetric MRI からプログラムを用いて導出した評価において、大部分の患者に PD が認められた (29 例中 23 例、79.3%)。PFS 中央値は 1 年と推定され、2 年後に PD が認められない確率は 20.6% (95% CI : 7.7, 37.8) であった (臨床概要 2.7.3.3.2.3.2 項、Widemann et al 2014a を参照)。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では、組入れ時に進行性 PN を有していた患者サブグループにおいて、2 年後に PD が認められない確率 (88.9% [95% CI : 62.4, 97.1]) が、tipifarnib 試験 (01-C-0222 試験) のプラセボ群よりも顕著に高かった。

図 11 無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線 : tipifarnib 試験 (01-C-0222 試験) A 相のプラセボ群及び SPRINT 試験第 II 相パート層 1 (進行性 PN を有していた患者)



Includes patients with progressive disease in the 18 months prior to enrolment to SPRINT Phase II Stratum 1.

PFS is defined as the time from study treatment/placebo initiation until the pre-cycle/date of objective progression or death (by any cause in the absence of progression) for SPRINT Phase II Stratum 1/placebo arm of tipifarnib Study 01-C-0222, respectively.

Patients not known to have progressed or died at the time of analysis are censored at the last evaluable volumetric MRI assessment known to be non-progression.

The values at the base of the figure indicate number of patients at risk.

Dots represent censored observations.

SPRINT Phase II Stratum 1: PFS in cycles converted to years: No. of cycles×28/ 365.25.

BID Twice daily; CSR Clinical Study Report; DCO Data cut-off; MRI Magnetic resonance imaging; PFS Progression-free survival; PN Plexiform neurofibroma(s);

Data as of: DCO 29 June 2018 (SPRINT Phase II Stratum 1); Data transfer 15 February 2019 (placebo arm).

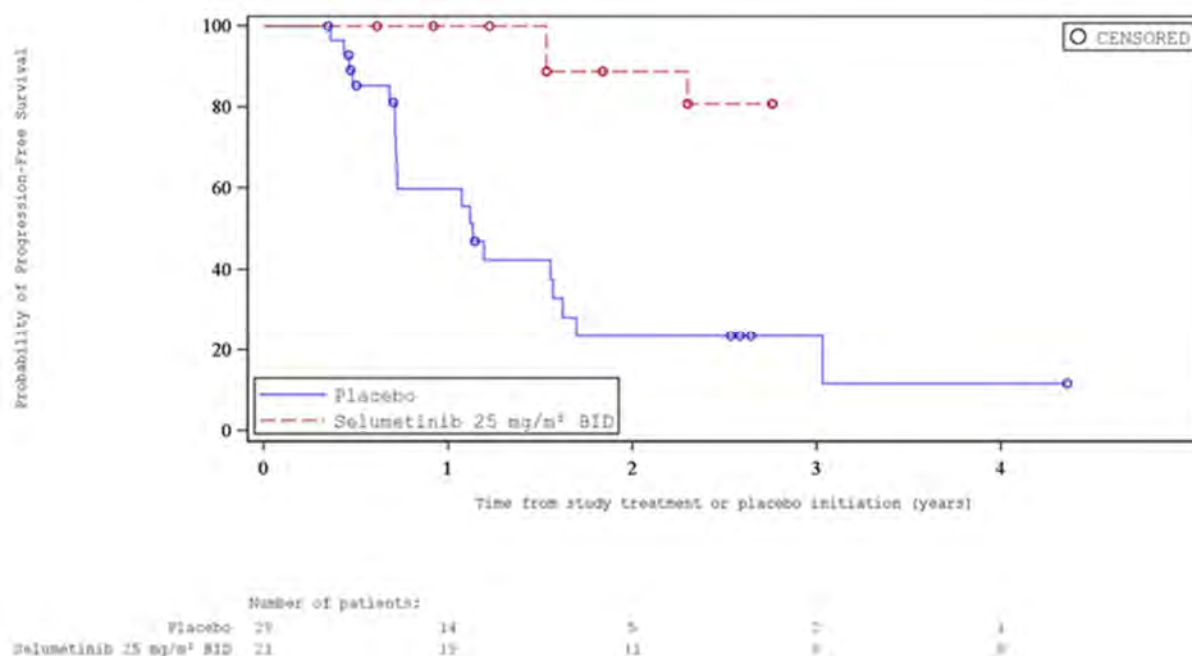
Source: SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 Figure 11.2.1.3.13 から引用

SPRINT 試験との比較可能性を高めるため、tipifarnib 試験 (01-C-0222 試験) の A 相のプラセボ群の標的 PN のみを対象として PFS 及び TTP の詳細な解析を実施した (臨床概要 2.7.3.3.2.3 項を参照)。この解析では、PD が認められた 23 例のうち、19 例は標的 PN のみに PD が認められ、4 例は非標的 PN のみに PD が認められたため、非標的 PN の PD が認められた日は打ち切りとして取り扱い、利用可能な最後の MRI 評価日を打ち切り日とした。Tipifarnib 試験 (01-C-0222 試験) のプラセボ群において、2 年後に PD が認められない確率は 23.5% (95% CI : 38.0, 76.1) であった。

PFS の Kaplan-Meier 曲線 (図 12) は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の患者の方が良好であることを示す乖離が早期に認められ経時的に持続することを示し、これは図 11 と一致していた。

最良効果 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の病勢進行の定義に含まれる) から PD までの期間についての解析は、tipifarnib 試験 (01-C-0222 試験) のプラセボ群に PR が認められた患者がいなかったため、意味のあるものではなかった。

図 12 無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線 : tipifarnib 試験 (01-C-0222 試験) A 相のプラセボ群 (標的 PN が認められた患者のみ) 及び SPRINT 試験第 II 相パート層 1 (進行性 PN を有していた患者)



Includes patients with progressive disease in the 18 months prior to enrolment to SPRINT Phase II Stratum 1.

PFS is defined as the time from study treatment/placebo initiation until the pre-cycle/date of objective progression or death (by any cause in the absence of progression) for SPRINT Phase II Stratum 1/placebo arm of tipifarnib Study 01-C-0222, respectively.



Patients not known to have progressed or died at the time of analysis are censored at the last evaluable volumetric MRI assessment known to be non-progression.

The values at the base of the figure indicate number of patients at risk.

Dots represent censored observations.

SPRINT Phase II Stratum 1: PFS in cycles converted to years: No. of cycles×28/365.25.

BID Twice daily; CSR Clinical Study Report; DCO Data cut-off; MRI Magnetic resonance imaging; PFS Progression-free survival; PN Plexiform neurofibroma(s).

Data as of: DCO 29 June 2018 (SPRINT Phase II Stratum 1); Data transfer ■■■■■ 20 ■■■■ (placebo arm).

Source: 第5部 3.5.3.4 項 IEMT037b から引用

#### 2.5.4.2.4 臨床試験プログラムにおける重要な解析と限界

手術不能な PN を有する NF1 小児患者におけるセルメチニブの有効性に関連する臨床データの重要な点を以下に考察する。これらの潜在的な限界はあるものの、説得力のある ORR、DoR、及び PFS データは、標的 PN 腫瘍容積の減少の程度を反映しており、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 データにおける COA の改善により示されたベネフィット、及び SPRINT 試験第 I 相パートで示された標的 PN 腫瘍容積の減少に関しての有効性データとの一貫性から、セルメチニブ単独投与が申請効能・効果において意義のある治療ベネフィットをもたらすことの頑健なエビデンスを提供すると考えられる。

- SPRINT 試験第 II 相パート層 1 は単群試験が試験の限界ではあるが、これは外部対照の使用及び潜在的なバイアスを回避するための取り組みにより改善された。Widemann らは文献の中で、tipifarnib 試験 (01-C-0222 試験) でプラセボに無作為割付けされた患者群は、同様の適格性基準で実施する PN を有する NF1 を対象とした他の新薬の第 II 相試験のヒストリカルコントロールとしての有用であると述べ、特に、試験の参加者は組入れ前に PN 増殖のエビデンスがあり、同様の年齢層の患者を推奨した (Widemann et al 2014a)。その後、PN を有する NF1 患者のヒストリカルコントロールとして、当該プラセボ群をプロスペクティブに導入した類似の単群第 II 相試験デザインは、シロリムス、ピルフェニドン、及びペグインターフェロンアルファ-2b を含む複数の薬剤で用いられた。SPRINT 試験第 II 相パートの治療実施計画書には、進行性 PN における TTP 及び PFS を tipifarnib 試験 (01-C-0222 試験) のプラセボ群と比較する副次的目的が含まれた。これらの試験の結果から、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 で認められた有効性は、1 名の判定者が治療効果を判定したこと起因する可能性は低いことが示されている。
- － シロリムス、ピルフェニドン、及びペグインターフェロンの単群試験における volumetric MRI 評価は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び tipifarnib 試験 (01-C-0222 試験) (読影は盲検下) と同じ 1 名の専門家の判定者が実施した。これらの試験では様々な程度の TTP の延長が認められたが、シロリムス (15.4 カ月 [Weiss et al 2015])、ピルフェニドン (13.2 カ月 [Widemann et al 2014b])、ペグインターフェロン (29.4 カ月 [Jakacki et al 2017])、tipifarnib (19.2 カ月 [Widemann et al 2014a])、いずれも TTP は中央値に達した。これらの試験では、最小限の腫瘍縮小しか認められず、投与中に病勢進行が認められた患者の割合が高かった (図 13)。SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では、追跡調査期間の中央値が 24 サイクル (約 2 年間 [SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 Table 11.2.1.3.11]) であったにもかかわらず、TTP の中央値は未到達であり、病勢進行が認められたのは 3 例のみであった (組入れ時点でこの 3 例は全て進行性 PN を有していた)。SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の患者の大部分 (50 例中 46 例) で腫

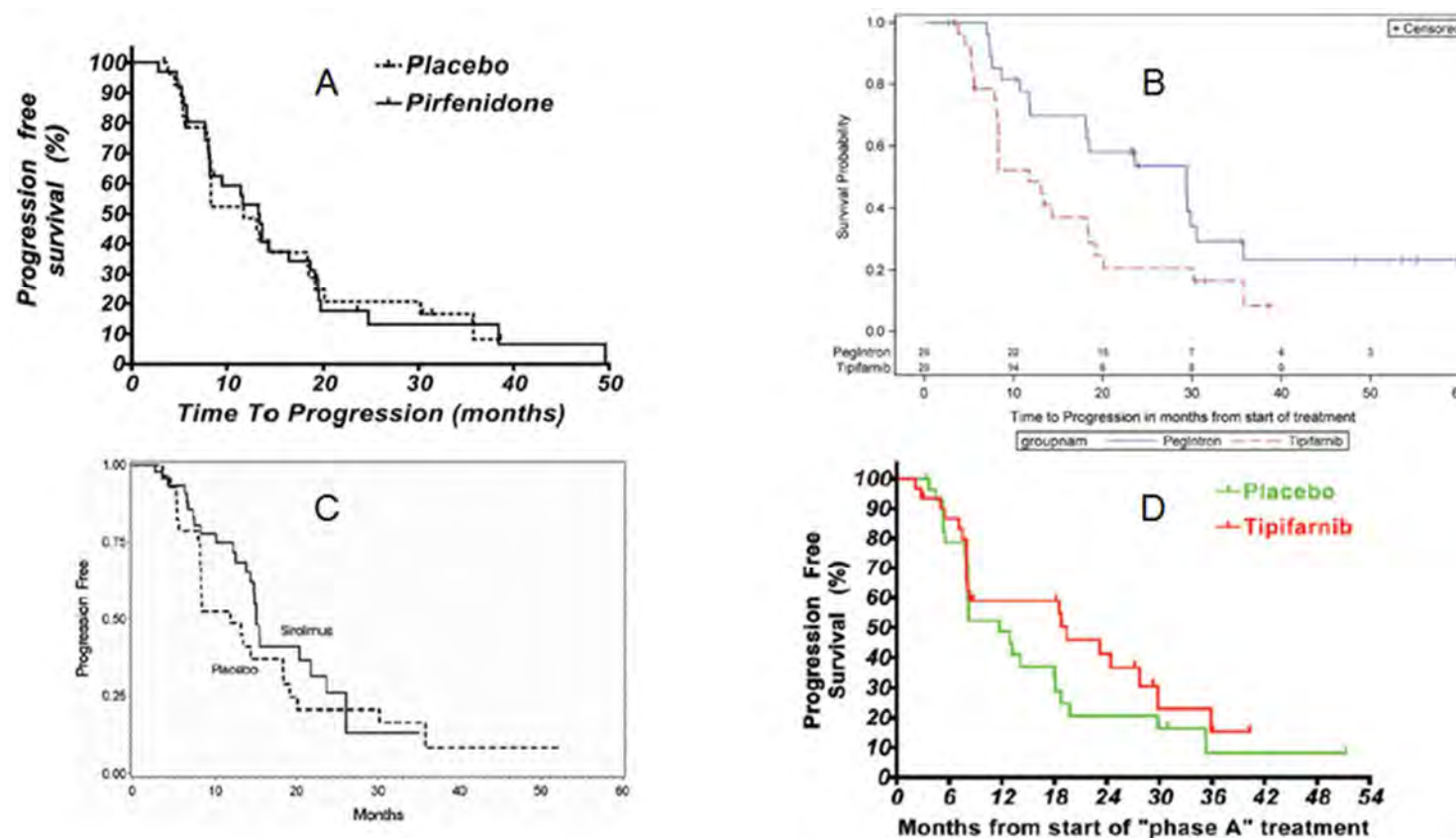
瘍の縮小が認められた。Volumetric MRI 評価は、同じ専門家の判定者が実施したが、過去の試験と SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では結果が明らかに異なることから、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 で認められた腫瘍縮小の程度及び最小限の病勢進行は、1 名の判定者が治療効果を判定したことに起因する可能性は低いことが再確認された。Natural history study では、同一の中央判定者が volumetric MRI を読影したことが注目される。年齢を一致させたコホート 92 例中 64 例が、MEK 阻害薬以外の PN に対する直接的な治療を受けた。Natural history study における PN 増殖の長期的な特性評価では、意義のある読影バイアス（図 9）は示されなかった。

- 更に、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では、COA の報告における潜在的なバイアスを回避するように努めた。これには、既に完了した評価を確認することなく患者及び親が独立して評価を実施させること、及び、評価当日の臨床評価の結果を得る前に、COA の評価を実施させることが含まれた（詳細は臨床概要 2.7.3.1.2.1.3 項を参照）。
- PN を有する NF1 に対する承認された治療法がない中で、PN を有する NF1 の治療を対象とする薬剤を評価するための臨床試験の試験デザイン及び評価項目は、まだ進化の途上にあり、評価の途上であるという限界がある。SPRINT 試験は、小児 NF1 領域の NCI POB の主導的な専門家である医師（REiNS consortium working group の主導者を含む）によってデザインされた。
  - － 顕著かつ持続的な奏効率と標的 PN 腫瘍容積の減少が依然として認められた。
- 最終的には NF の臨床試験の評価項目として使用するため、PRO 測定値の蓄積を推奨することを目的として、REiNS PRO working group が PRO の測定ツールを評価中である。SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では、疼痛、QoL、身体的機能及び機能的アウトカムに対するセルメチニブの効果を、PN の部位別に検討した。しかし、本試験で採用した COA は、手術不能な PN を有する NF1 患者集団において検証されたものではなく、又は特異的で信頼性の高い指標として確立されたものではなかった。使用した COA は他の慢性疾患のためにデザインされたものであり、NF1 を対象とした試験で使用が推奨される指標として確立されるためには、調整又は更なる評価が必要である可能性がある。ドメイン及び項目の選択を含め COA 測定ツール選択の妥当性、並びに SPRINT 試験第 II 相パート層 1 で使用した概念モデルの詳細は、第 5 部 3.5.2.3 項 PRO report に詳述されている。疼痛、運動機能、及び HRQoL に関する COA 評価は、手術不能な PN を有する NF1 患者における治療方針の決定に極めて重要であることを示す定性的エビデンスがあることから、PRO report には、試験内のスコア付け及び管理に関連する情報、内容の妥当性、及び計量心理学的特性（スコアの信頼性、妥当性、及び変化に対する感度を含む）を要約し、また、これら 3 つの COA 評価から得られた評価項目を SPRINT 試験第 II 相パート層 1 でどのように解析したかについて要約している。
  - － 試験において、多数の COA を完了させるために患者及び実施医療機関のスタッフに負担がかかったが、各 COA を記入すると予測された患者及び親の例数に基づくと、全ての COA において遵守率は高く、導き出された結論の妥当性が裏付けられた。
- 主要試験である SPRINT 試験第 II 相パート層 1 のデータの症例数（50 例）は少ないが、標的 PN が全身に分布しており、ベースライン時の病的状態が複雑である（症状の重症度が異なる、複数の症状が相互に作用する）という、対象集団の不均一性を真に反映していた。このような小さな集団における多様性は、全身の神経で増殖する PN の多形性を反映したものであった。

- SPRINT 試験第 II 相パート層 1 は、いくつかの理由により評価項目間の相関性を評価するための統計学的検出力が不足していた。
  - － 相関の信頼できる推定値を得るためには、症例数が適切であることだけでなく、傾きをより正確に推定できるようにするために、軸に沿って適度に分布したデータが必要である。SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では、大部分の患者で標的 PN の縮小（20%縮小付近に集中）及び COA の改善が認められた。このように分布の広がりがないため、相関の推定の検出力は限られている。
  - － 評価項目によっては、1/3～1/2 の患者が、ベースライン時に疼痛なしと判定したか、PRO のスコアが最大値となった（天井効果）。そのような患者では改善が不可能であるため、PN の縮小と臨床転帰の変化との相関を検出することは困難である。
  - － 最後に、臨床的には、標的 PN 腫瘍容積は必ずしも症状の重症度と直接関連しない。PN の縮小と症状の改善との間に線形関係を仮定することはできない。標的 PN の部位によっては、症状の改善が認められる前に PN 腫瘍容積の大幅な縮小が必要となる場合もあれば、わずかな縮小であっても臨床的ベネフィットが得られる場合もある。
    - COA の改善と標的 PN 腫瘍容積の減少との相関は Spearman の相関係数を用いて評価した。Spearman の相関は有用なツールであるが、主に順位を保持する関係の強さの尺度である。Cohen は、「『小さい』、『中程度』、『大きい』という用語は互いに関連しているだけでなく、行動科学の領域、更には特定の調査で使用される特有の内容や研究方法に関連している。この関連性に照らしてみると、行動科学と同じように多種多様な分野の調査において、検出力に基づく解析に使用されるこれらの用語に対して従来の運用上の定義を適用することには、ある種のリスクが内在している」と説明している（Cohen 1988）。Spearman（及び Pearson）相関が実際の関係をどの程度良く反映できるかを理解するために、特に SPRINT 試験と類似した状況において、標的 PN 腫瘍容積の減少と COA との間の直接的関係について様々な形のシミュレーションを実施した。シミュレーション結果は、COA の改善と標的 PN 腫瘍容積の減少との間に直接的な関係がある場合、例えば、PN 腫瘍容積の減少が大きいほど疼痛の減少が大きい場合、Spearman の相関係数の中央値はわずか 0.38（四分位範囲：0.22～0.53）であった。シミュレーションにより、SPRINT 試験と同様の状況において、腫瘍の縮小に伴って疼痛が徐々に改善するような、強力で直接的な関連性でも、異なるパターンや床効果及び天井効果等があれば、得られる相関係数は 0.2～0.5 となる可能性が高いことが示された。シミュレーション計画、結果、及び統計解析システム（SAS）のコードは、第 5 部 3.5.2.3 項 Spearman Correlation report に記載されている。
    - 上述した制限にもかかわらず、NRS-11（ベースライン時の患者スコアが 2 以上）と、pre-Cycle 9 及び pre-Cycle 25 における標的 PN 腫瘍容積のベースラインからの変化率との間に強い相関が認められた。PII、PROMIS の T スコア、MMT 強度、可動域、及び親代理報告のよる PedsQL と、PN 腫瘍容積の変化率との間に弱い相関が認められた。これらの COA の相関係数の値は、シミュレーションで予想された値と概ね一致した。最後に、散布図はデータ全体をよりよく表しており、腫瘍縮小が COA の改善につながるかどうかを評価する主要な方法と考えるべきである。



図 13 シロリムス、ピルフェニドン、及びペグインターフェロンの単群試験と tipifarnib 試験（01-C-0222 試験）のプラセボ群との無増悪期間の比較



**A:** PFS on treatment with pirfenidone compared to the historical placebo control of the tipifarnib trial (Study 01-C-0222) (Widemann et al 2014b).

**B:** Comparison of TTP between patients receiving PEG-interferon and the historical placebo control from the tipifarnib trial (Study 01-C-0222) (Jakacki et al 2017)

**C:** PFS on treatment with sirolimus compared with the historical placebo control of the tipifarnib trial (Study 01-C-0222) (Weiss et al 2015).

**D:** PFS on treatment in Phase A with tipifarnib compared with placebo (Study 01-C-0222) (Widemann et al 2014a).

### 2.5.4.3 結論：手術不能かつ症候性の PN を有する NF1 小児患者におけるセルメチニブの有効性

セルメチニブは、手術不能な PN を有する NF1 小児患者において、奏効（ORR、DoR、及び PFS）、COA、及び QoL の点で優れた効果を示した。外部対照データと比較することにより、標的 PN 腫瘍容積の減少はセルメチニブ投与によるものであり、本疾患の自然経過ではないことが確認された。総合的に、セルメチニブ 25 mg/m<sup>2</sup> BID 投与の有効性データを以下に示す。

#### 客観的奏効

- SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では、評価可能な 50 例中 33 例で奏効が認められ、NCI POB 解析による確定 ORR は 66.0%（95% CI：51.2, 78.8）であった。更に 4 例（8.0%）で未確定 PR が認められた。最良効果が PD であった患者はいなかった。
  - 標的 PN 腫瘍容積の減少は早期に認められ、ほぼ全ての患者で標的 PN 腫瘍容積が 4 サイクル（pre-Cycle 5）までに減少が認められた（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：-14.31%）。
  - 組入れ時の PN の状態にかかわらない高い ORR（進行性 PN での ORR：61.9%）は、組入れ時の PN 状態が奏効率とは独立していると考えられるため、セルメチニブの有効性は PN 状態によって予測できないことを示唆している。
  - 全ての利用可能なデータを（評価時期又は投与中止にかかわらず）含めることは ORR（66.0%）に影響を及ぼさなかった。
  - SPRINT 試験第 I 相パートの ORR データ（66.7% [24 例中 16 例]）においても、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 で認められた顕著な ORR が確認された。
  - 治験実施計画書で規定した NCI POB 解析は、この患者集団における腫瘍容積及び抗腫瘍効果の最も信頼性の高い評価方法と考えられる。ICR 解析に基づく、ORR は 44%であった。NCI POB 解析と ICR 解析との間に BOR の分類に差が認められた主な理由は、確定 PR と SD の判定の差であった。経時的な腫瘍容積減少の傾向は、NCI POB 解析と ICR 解析で同様であった。

#### 奏効期間

- 奏効は早期に認められ、持続的であった。
  - SPRINT 試験第 II 相パート層 1 で奏効が認められた 33 例のうち、ほぼ半数（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。更に、8 サイクル（pre-Cycle 9）までに、72.7%の患者が奏効に達した。
  - NCI POB 解析に基づく奏効開始からの DoR の中央値は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び SPRINT 試験第 I 相パートのいずれも未到達であった。
  - SPRINT 試験第 II 相パート層 1 で奏効が認められた 33 例において、Kaplan-Meier 法により、12 サイクル以降も奏効が持続している確率は 100%と推定された。
  - SPRINT 試験第 I 相パートで奏効が認められた 16 例において、Kaplan-Meier 法により、52 サイクル後も奏効が持続している確率は 100%と推定された。

## 無増悪生存期間

- SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び第 I 相パートいずれも PD が認められた患者は極少数（それぞれ 3 例及び 2 例）であった。
  - SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では PFS 中央値は未到達であった。SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では、2 年後に PD が認められない確率は非常に高かった（94.7% [95% CI : 80.6, 98.7] ）。
  - SPRINT 試験第 I 相パートでは PFS 中央値は未到達であった。

## 臨床転帰評価

- 大部分の患者で標的 PN 腫瘍容積が減少とともに、COA スコアの改善が認められた。
  - Pre-Cycle 13 で達成された疼痛強度の平均減少（2.07）は、臨床的に意義があると判断された。ベースライン時に疼痛（NRS-11 スコアが 2 以上）が認められた患者で、疼痛緩和は早期に認められ、2～4 カ月以内に発現し、それ以降も持続した。更に、小児自己報告と親代理報告において疼痛による支障の経時的な減少が認められた。
    - 疼痛の改善は、GIC 質問票における腫瘍の疼痛及び全般的疼痛の変化についての小児自己報告及び親代理報告によって更に裏付けられた。患者の腫瘍の疼痛は、全ての評価時点で一貫して改善が認められ、腫瘍の疼痛及び全般的疼痛の悪化はほとんど報告されなかった。
  - 運動に影響する PN を有する患者で、pre-Cycle 13 までに筋強度及び可動域に改善が認められた。
  - 気道に影響する PN を有する患者で、気道機能に経時的に幾分の改善が認められた。Pre-Cycle 13 時点の FEV は改善したか、又は変化がなかった。
  - 小児自己報告及び親代理報告で HRQoL の経時的な改善が認められた。

## COA と標的 PN 腫瘍容積の変化の相関

- NRS-11 スコアと標的 PN 腫瘍容積の変化率との間に強い相関（pre-Cycle 9 の相関係数：0.76 及び pre-Cycle 25 の相関係数：0.71）が認められた。経時的解析（年齢、病的状態の数及び臨床転帰のベースライン値での調整後）により、標的 PN 腫瘍容積のベースラインからの変化率と NRS-11 スコアの変化量との間に意義のある相関が認められた（ $p < 0.001$ ）。
- PN 腫瘍容積の変化率と、PII、PROMIS T スコア、及び可動性との間に弱い相関が認められた。相関性の解析は、推奨される CMT まで改善することが不可能な患者の存在によって影響を受けた。経時的解析（年齢、病的状態の数及び臨床転帰のベースライン値での調整後）により、親代理報告 PII（ $p = 0.032$ ）及び親代理報告 PedsQL 総スコア（ $p = 0.033$ ）に相関が認められた。

## 外部対照データ

外部対照データとの比較により、手術不能かつ症候性の PN を有する NF1 小児患者においてセルメチニブで認められた臨床的ベネフィットが確認された。

- Natural history study のデータから、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 で認められた PN の縮小は、疾患の自然経過ではなく、セルメチニブによるものであることが示された。年間 PN 変化率の調整済み平均値は、Natural history study の年齢を一致させたコホートでは +21.3% (95% CI : 15.9, 26.8) であったのに対し、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では -16.9% (95% CI : -20.2, -13.5) であった。
- SPRINT 試験第 II 相パート層 1 で認められた PFS におけるセルメチニブ投与によるベネフィットが、Natural history study の年齢を一致させたコホートとの比較によって確認された。Natural history study の年齢を一致させたコホートでは、大半の患者 (76.1%) で PD が認められ、PFS 中央値は 1.3 年 (95% CI : 1.1, 1.6) 、2 年後に PD が認められない確率は 30.4% (95% CI : 21.0, 40.3) であった。
- SPRINT 試験第 II 相パート層 1 で認められた PFS におけるセルメチニブ投与によるベネフィットは、tipifarnib 試験 (01-C-0222 試験) のプラセボ群との比較によって確認された。この対照群では、大半の患者 (29 例中 23 例 [79.3%]) で PD が認められ、PFS 中央値は 1.0 年と推定され、2 年後に PD が認められない確率は 20.6% (95% CI : 7.7, 37.8) であった。

セルメチニブは、臨床的に意義のある評価項目において、現在の臨床管理の選択肢を超える大幅な改善を示し、承認された治療選択肢がないため高いアンメットメディカルニーズのある NF1 患者に明らかな臨床的ベネフィットをもたらすと考えられる (2.5.1.2.8 項)。セルメチニブの有効性 (ORR、DoR、及び PFS において) は、PN 腫瘍容積の減少及び症状の改善を通じて、本疾患の自然経過と比較して顕著なベネフィットをもたらす、手術ができず、症状の管理以外の選択肢がない患者にとって治療選択肢となり得ると考えられる。

## 2.5.5 安全性の概括評価

癌領域で成人を対象に国内外で承認されている MEK 阻害薬 3 剤、トラメチニブ、ビニメチニブ、及び cobimetinib の薬理学的クラスエフェクトはよく知られている。MEK 阻害薬 3 剤の添付文書に記載されている副作用には、眼の副作用、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、左室機能不全、発疹及びび瘡様皮膚炎を含む皮膚の副作用、高血圧、消化管の副作用、呼吸器の副作用 (間質性肺炎疾患又は肺臓炎)、及び肝酵素の上昇が含まれる (臨床概要 2.7.4.1.1.4 項を参照)。

本概括評価では SPRINT 試験第 II 相パート層 1 (評価資料)、SPRINT 試験第 I 相パート (参考資料)、小児患者の併合集団、及び成人患者の単独投与併合集団の結果に焦点を当てて記述した。日本人 NF1 小児患者を対象とした国内第 I 相試験 (13 試験、評価資料)、及び日本人成人癌患者を対象とした国内第 I 相試験 (67 試験、参考資料) の結果は、臨床概要 2.7.6 項及び治験総括報告書に示す。

### 2.5.5.1 安全性データの収集及び解析

臨床試験を実施したアストラゼネカ社は、世界各国の規制当局の要件を満たすように設計された頑健な医薬品安全性情報報告手順を有している。セルメチニブの安全性監視活動は継続的に実施され、この活動には医薬品安全性データベース、臨床試験データ、及び公表文献の定期的なレビューが含まれる。

申請効能・効果の対象となる NF1 小児患者に対するセルメチニブの安全性に関する主要評価は、セルメチニブ 25 mg/m<sup>2</sup> BID を単独投与した SPRINT 試験第 II 相パート層 1 データ (50 例) に基づいて実施した。また、セルメチニブ 20 mg/m<sup>2</sup> BID 投与 (12 例)、25 mg/m<sup>2</sup> BID 投与 (6

例)、又は 30 mg/m<sup>2</sup> BID 投与 (6 例) した SPRINT 試験第 I 相パートのデータ (第 I 相パート全体で 24 例)、及び SPRINT 試験第 II 相パート層 1 と第 I 相パートでセルメチニブ 25 mg/m<sup>2</sup> BID 投与した小児患者の併合集団 (56 例) 又は全ての用量を投与した小児患者の併合集団 (74 例) データによって支持される。

手術不能かつ症候性の PN を有する NF1 小児患者にセルメチニブカプセルを投与したときの副作用の発現割合は主に、申請効能・効果に対する安全性評価を実施した SPRINT 試験第 II 相パート層 1 (50 例) に基づいて算出した。SPRINT 試験第 II 相パート層 1 は症例数が少ないが、申請効能・効果である手術不能かつ症候性の PN を有する NF1 小児患者で認められた安全性プロファイルを直接反映するものであり、副作用を定義するために最も適切と考えられた。2 つの患者集団、すなわち申請効能・効果の対象となる小児患者集団とセルメチニブ単独投与を受けた成人癌患者では、副作用に対する感受性、及び関連因子 (年齢、既往歴/現病歴、前治療薬/併用薬、及び基礎疾患に関連する因子) 等の様々な相違があった。そのため、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 (50 例) のデータに基づいて算出した副作用の発現割合を示すことで、セルメチニブ単独療法を受けた成人癌患者の安全性プロファイルの影響を受けない状態で、手術不能かつ症候性の PN を有する NF1 小児患者の安全性プロファイルを正確に記述することができると考えられる。

小児患者の併合集団 (74 例) が比較的小さいことを考慮すると、成人癌患者を対象とした 7 試験から得られた併合安全性データ (成人患者の単独投与併合集団、347 例) によっても、セルメチニブカプセルの評価が裏付けられる。成人患者を対象とした試験では、セルメチニブ硫酸塩を用いたカプセルによるセルメチニブ 75 mg BID 投与 (79 例) 又は用時調製する経口液剤 (セルメチニブ遊離塩基を用いた懸濁液) によるセルメチニブ 100 mg BID 投与 (268 例) のいずれかを固定用量で投与した。小児用量 25 mg/m<sup>2</sup> BID は、成人の MTD である 75 mg BID (BSA を 1.9 m<sup>2</sup> と仮定) の約 60% に相当する。小児と成人の薬物動態の類似性が認められることから (2.5.3.1 項)、小児用量を BSA 換算とすることの妥当性は固定用量の成人のデータにより支持される。

#### 2.5.5.1.1 収集した安全性データ

セルメチニブの安全性及び忍容性の評価に使用した臨床的手法の大部分は、有害事象 (治験薬との関連性又は重篤性にかかわらず)、治験担当医師により治験薬との関連性ありと判断された有害事象、死亡に至った有害事象、治験薬の中止に至った有害事象、臨床検査値 (血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査)、バイタルサイン、身体所見及び心電図 (臨床的に必要な場合) であり、ほとんどの臨床試験で用いられる標準的な手法であった。SPRINT 試験では、用量が BSA に基づいていたため、BSA を測定した。

有害事象及び重篤な有害事象の定義は、NCI が実施した SPRINT 試験と、アストラゼネカ社が実施した成人患者の単独投与併合集団に含まれる臨床試験及び臨床薬理試験で概ね同様であった。SPRINT 試験は CTEP により NCI POB 主導で実施された試験であるため、SPRINT 試験と成人患者の単独投与併合集団が含まれる試験 (アストラゼネカ社が実施) における安全性事象の報告に相違があることは想定外のことではない。SPRINT 試験では CTCAE Grade の変化は新たな有害事象として報告されたのに対し、アストラゼネカ社が実施した試験では CTCAE Grade の変化は同一の有害事象として報告された。しかし、要約表が発現件数ではなく発現例数で解釈するために作成されていることから、このような相違は安全性データの解釈に影響を及ぼさない (臨床概要 2.7.4.1.1.6 項を参照)。更に、SPRINT 試験では、基準値外の臨床検査値は臨床的意義にかかわらず有害事象として報告されたのに対し、アストラゼネカ社が実施する試験では、臨床症状と関連する、治験担当医師が臨床的に重要と判断した、又は重篤性の基準に合致した場合にのみ有害事象として報告された。最後に、SPRINT 試験では、1 つの診断名に含まれる複数の症状が別々の有害事象として報告されたのに対し、アストラゼネカ社が実施した試験では、1 つの診断

名が 1 件の有害事象として報告された。SPRINT 試験における有害事象の報告方法は保守的ではあるが、患者 50 例を対象としたこの小規模試験では、試験データベース中に報告される有害事象の件数が多くなり、全ての事象の臨床像の構築に役立つため有益である。

SPRINT 試験では、安全性評価は全般的に各実施医療機関で実施したが、本試験に組み入れられた患者の一部は NCI POB からある程度離れた場所に居住していたため、試験に必要な評価の一部（病歴、身体所見、及び臨床検査等）を地方の医療従事者が実施した。しかし、NCI POB で組み入れられた患者では、LVEF の評価は全て NCI POB で実施され、地方の医療従事者は実施しなかった。地方の医療従事者が有害事象を報告することの影響は、地方の医療従事者を利用して実施医療機関と利用していなかった実施医療機関で予期される有害事象（セルメチニブの治験薬概要書に基づく）の発現割合を比較することによって評価した（臨床概要 2.7.4.1.1.6.1 項及び 2.7.4.1.1.6.11 項を参照）。

SPRINT 試験、小児患者の併合集団、及び成人患者の単独投与併合集団のデータは、有害事象を MedDRA（Version 21.0）及び NCI CTCAE（Version 4.03）の Grade に従って分類した。CTCAE Grade が定義されていない事象については、CTCAE の推奨に従って軽度、中等度、及び重度に変換した。

医学的な事象をより詳細に特徴付けるため、また、必要に応じて添付文書の記載内容を裏付けるために、いくつかの臨床概念（関連する基本語を含む）を事前に特定し、注目すべき有害事象として定義した。注目すべき有害事象の内容は、MEK 阻害薬のクラスエフェクト、非臨床所見、成人患者を対象に実施されたセルメチニブの臨床試験からこれまでに得られた安全性データ、及び MEK 阻害薬の薬理作用に基づいたものである。注目すべき有害事象の特定に用いた基本語の一覧はデータベース固定前に作成した。それぞれの注目すべき有害事象の医学概念に属する基本語の特定には、MedDRA 標準検索式、MedDRA 高位用語（HLT）及び／又は高位グループ語（HLGT）を用いた。注目すべき有害事象の医学概念には、皮膚及び粘膜事象、骨髄に対する影響、網膜事象、心臓事象、筋事象、及び骨端軟骨異形成症が含まれる（臨床概要 2.7.4.1.1.6.6 項を参照）。

本申請資料に含めた臨床試験では、MEK 阻害薬の既知のクラスエフェクトである眼の副作用及び駆出率減少を検討するための特別な評価を実施した。これらの評価には、眼科診察及び心臓超音波検査、心臓 MRI（SPRINT 試験のみ）、又は MUGA（成人を対象とした試験のみ）による評価が含まれた（臨床概要 2.7.4.1.1.6.2 項を参照）。

## 2.5.5.2 臨床的安全性データベース：曝露状況及び人口統計学的特性

### 2.5.5.2.1 曝露状況

曝露状況は、1 回以上セルメチニブの投与を受けた全ての患者を含む安全性解析対象集団について示す。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書（DCO：2018 年 6 月 29 日）において、セルメチニブの総曝露期間の中央値は 2.2 年（801.5 日 [26.3 カ月]、範囲：28～1,053 日）であった。実際の曝露期間の中央値は 2.0 年（721.5 日 [23.7 カ月]、範囲：26～1,022 日）は総曝露期間の中央値と同程度であったことから、試験に組み入れられた患者の大部分で、休薬期間は投与期間に比べて概して短かったことが示された。SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の患者の大半（66.0%）は、セルメチニブの投与を 24 カ月以上 36 カ月以下の期間受け、残りの患者はセルメチニブの投与を 12 カ月以上 24 カ月以下の期間（22.0%）又は 12 カ月未満の期間（6.0%）を受けた

（臨床概要 2.7.4.1.2.1 項を参照）。SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の 90-day safety update report（DCO：2019 年 3 月 29 日）では、セルメチニブの総曝露期間の中央値が更に 7.4 カ月延長し、セルメチニブの実際の曝露期間の中央値が更に 7.3 カ月延長し、セルメチニブの実際の曝露期間の最大値が更に 8.8 カ月延長した（臨床概要 2.7.4.1.2.1 項を参照）。

小児患者の併合集団における曝露期間の中央値（855.5 日、範囲：28～2,169 日）は、SPRINT 試験第 I 相パートでのセルメチニブの長期曝露（総投与期間の中央値：約 4.4 年 [1,606 日]）による影響を受けたため、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 よりも長かった。補足データである SPRINT 試験第 I 相パートの患者の多く（42.0%）は、セルメチニブの投与期間は 48 カ月以上 60 カ月以下であり、3 例（12.5%）ではセルメチニブの投与期間は 60 カ月間を超えていた。

補足データである SPRINT 試験第 I 相パートでセルメチニブの曝露期間がより長いことにより、経時的な安全性プロファイルの評価が可能である。

成人患者の単独投与併合集団におけるセルメチニブの総曝露期間の中央値は 63.0 日（2.1 カ月、範囲：0～14 カ月）であり、大部分の患者（97.1%）ではセルメチニブの投与期間は 12 カ月未満で、10 例（2.9%）では 12 カ月以上 24 カ月以下であった。成人患者の単独投与併合集団では、小児患者の併合集団と比べて曝露期間が短かったが、これは成人癌患者を対象とした試験の対象集団における相違によるものである。成人患者の単独投与併合集団に含まれる患者の大部分は複数の治療ラインを実施した後の患者であり、その大部分は試験期間中に進行が認められたためにセルメチニブの投与を中止した。しかし、成人患者 1 例ではセルメチニブ 75 mg BID 投与が約 10.5 年間投与された（臨床概要 2.7.4.1.2.2 項を参照）。成人患者の単独投与併合集団における曝露量の中央値は、セルメチニブを投与された NF1 患者で予想される投与期間よりも短い（DoR の推定値に基づく [2.5.4.2.2.2 項]）が、主な有害事象の大部分（すなわち、発疹、下痢）は投与の最初の数週間以内に発現した（臨床概要 2.7.4.2.2.1 項を参照）。

成人患者を対象としてセルメチニブの広範な試験が実施されていることから、主要なデータである SPRINT 試験第 II 相パート層 1 における曝露の程度及び期間は、SPRINT 試験第 I 相パートのデータ及び小児患者の併合集団によって支持され、申請効能・効果におけるセルメチニブの安全性プロファイルを適切に評価するために十分であると考えられる。

## 2.5.5.2.2 人口統計学的特性

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及びこれを補足する SPRINT 試験第 I 相パートに組み入れられた小児試験対象集団の人口統計学的特性及び疾患特性は、臨床現場でセルメチニブの投与が予定される患者集団を代表するものであった（2.5.4.1.1 項）。組入れ基準は、対象集団に関連する患者が含まれ、安全性の観点から組入れが不適切と考えられる患者を除外するよう設定した（臨床概要 2.7.3.3.1.2 項を参照）。

同様に、癌を対象とした試験における成人患者の人口統計学的特性及び疾患特性も、各試験の組入れ基準に一致している。SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び第 I 相パートに組み入れた NF1 小児患者と、癌を対象とした試験に組み入れられた成人患者では、人口統計学的特性（年齢等）及びベースライン特性が明らかに異なると考えられる。これらの集団から得られた安全性データを比較する際には、この差異を考慮する必要がある。しかし、差異はあるものの、成人患者の単独投与併合集団は、小児を対象とした SPRINT 試験の安全性解析対象集団を補足する上で依然として重要である。なぜなら、セルメチニブに関連する副作用と人口統計学的特性、ベースライン特性、及び基礎疾患に関するその他の因子と関連する事象を比較することで、セルメチニブに関連する副作用を特定及び記述し、セルメチニブの安全性プロファイルをより良く、かつ、より明確に理解できるからである。2 つの集団（年齢、基礎疾患、病歴、前治療等）の差異が大きいこ

とを考慮すると、両集団でよくみられる有害事象は、患者集団に関連する要因ではなく、セルメチニブが原因であることのより強い根拠となる。また、両集団における安全性プロファイルを示すことにより、セルメチニブの副作用、そのパターン（発現割合、重症度、持続期間等）、その管理、及びセルメチニブのリスク最小化の方法の特性をより明確にすることができ、異なる集団においてこれらの対策の変更が必要であるかどうかとも明らかになる。

### 2.5.5.3 セルメチニブの安全性プロファイルの概要

BRAF 阻害薬と MEK 阻害薬の併用により、MEK 経路の特定の段階を阻害する分子標的療法は、*BRAF* 変異陽性の進行性転移性黒色腫の成人患者において、全般的に治療有益性があることが示されている（Mai et al 2015、Pasquali et al 2017）。癌領域で成人を対象に国内外で承認されている MEK 阻害薬（トラメチニブ、ビニメチニブ、及び *cobimetinib*）は、BRAF 阻害薬（ダブラフェニブ及びベムラフェニブ）との併用が承認されている。トラメチニブはダブラフェニブとの併用、ビニメチニブはエンコラフェニブとの併用、*cobimetinib* はベムラフェニブとの併用（なお、本邦ではベムラフェニブは単独投与で承認）が承認されている。

トラメチニブの MEK1 及び MEK2 に対する *in vitro* での阻害作用の IC<sub>50</sub> 値は 0.7~0.9 nM の範囲である。標的阻害試験において、ビニメチニブは MEK1 及び MEK2 の強力な阻害薬であり、その IC<sub>50</sub> は 12~46 nM である（Cheng and Tian 2017）。*Cobimetinib* の MEK1 に対する IC<sub>50</sub> は 0.95 nM で、MEK2 に対する IC<sub>50</sub>（199 nM）よりはるかに低い。セルメチニブの IC<sub>50</sub> は、変異により活性化された MEK1 に対して 15.3 nM と決定された。トラメチニブ、ビニメチニブ、及び *cobimetinib* のバイオアベイラビリティは、それぞれ 72%、50%、及び 46%であった。セルメチニブの経口バイオアベイラビリティは 62%である。MEK 阻害作用の強度、バイオアベイラビリティ、及び薬物動態が異なるため、薬物の用量及び投与スケジュールは異なる。有効な曝露-反応関係の標的が異なるため、セルメチニブと MEK 阻害薬を直接比較することはできない。安全性事象に寄与する可能性のある潜在的な標的以外への作用は一般的に考慮されないため、その直接比較は困難である。トラメチニブ（2 mg）及び *cobimetinib*（60 mg）は 1 日 1 回投与であるが、ビニメチニブ（45 mg）は BID 投与である。セルメチニブの成人における RP2D は、75 mg BID 投与であるのに対し、小児における用量は BSA に基づいた 25 mg/m<sup>2</sup> BID 投与である。MEK 阻害薬間の比較を以下に示すが、これらは非無作為化試験間の比較からのものであり、MEK 阻害薬のクラスエフェクトに起因すると考えられる特定の有害事象の類似性を仮定している。

Heinzerling らは、COMBI-V 試験（*cobimetinib* とダブラフェニブの併用）、coBRIM 試験（ベムラフェニブと *cobimetinib* の併用）、及び COLUMBUS Part I 試験（ビニメチニブとエンコラフェニブの併用）の公表文献から得られたデータを解析した。これらの試験から、MEK 阻害薬に起因する消化管系（特に嘔吐）、心臓、及び眼の副作用の増加が示された（Heinzerling et al 2019）。MEK 阻害薬 3 剤全ての添付文書に記載されている副作用には、眼の副作用、クレアチンホスホキナーゼ増加、左室機能不全、発疹及びび瘡様皮膚炎を含む皮膚の副作用、高血圧、消化管の副作用、呼吸器の副作用（間質性肺疾患又は肺臓炎）、肝酵素増加がある。

トラメチニブの first-in-human 試験において、206 例中発疹が 2 例、下痢が 1 例、中心性漿液性網膜症が 3 例に認められたことから、トラメチニブは用量制限毒性を早期に発現したことが示された（Infante et al 2012）。眼毒性事象が認められた 3 例のうち 2 例は、負荷投与の 1 日後に、又は 1 日 1 回投与の最高用量投与後数日以内に発現したことから、この投与に関連した作用は、トラメチニブの C<sub>max</sub> と関連している可能性があると考えられた（Infante et al 2012）。同様に、トラメチニブをダブラフェニブと併用投与して中止した後に、丘疹膿疱性の発疹の有害反応が報告されたが、これはトラメチニブの長い半減期と関連していると報告された（Carlos et al 2015）。*Cobimetinib* の第 I 相単独投与試験で報告された主な有害事象は、下痢、発疹、疲労、浮腫、悪



心、及び嘔吐であった（Heinzerling et al 2019）。ビニメチニブの初期の単独投与試験における DLT は、治療抵抗性の丘疹膿疱性皮疹と中心性漿液性網膜症がそれぞれ 1 例であった。その他で報告された治験薬との関連性ありと判断された主な有害事象は、胃腸障害（下痢、悪心）、皮膚障害、末梢性浮腫、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、及び網膜障害であった（Koelblinger et al 2017）。

成人癌患者におけるセルメチニブの安全性プロファイルを以下に要約する（臨床概要 2.7.4.2 項を参照）。

- 胃腸障害：セルメチニブ投与期間中に発現した下痢、悪心、及び嘔吐は、概ね CTCAE Grade 1 又は 2 であった。下痢はセルメチニブ投与開始後数日以内に発現したが、悪心及び／又は嘔吐は概してセルメチニブ投与開始後 1 カ月以内に発現した。Grade 1 又は 2 の口内炎（口腔粘膜炎）及び口内乾燥も認められ、前者はセルメチニブ投与開始後数日以内に発現した。メタアナリシスにより、MEK 阻害薬を基本とした治療は、対照薬と比較して全 Grade の口内炎、下痢、及び嘔吐のリスク増加と関連することが示された（Abdel-Rahman et al 2015）。トラメチニブを単独投与又はダブラフェニブと併用投与した患者において、より重症度の高い胃腸障害（大腸炎及び消化管穿孔〔死亡に至った場合を含む〕）が報告されている。
- 皮膚事象及び爪の障害：発疹は、セルメチニブ単独投与中に最も高頻度で報告される有害事象の 1 つであり、主にざ瘡様（丘疹膿疱性）である。ざ瘡様皮疹はセルメチニブの投与開始後 1 週間以内に発現し、通常は投与開始後 1 カ月以内に発現する。一部の患者、特にざ瘡様皮疹の重症度がより高い患者では、皮膚剥脱の併発が認められた。蜂巣炎、毛包炎、膿疱性皮疹を含む皮膚感染も認められた。爪囲炎及び爪感染を含む CTCAE Grade 1 又は 2 の爪の障害が報告されているが、CTCAE Grade 1 の皮膚乾燥も非常に高頻度で報告されている。
- 皮疹／発疹は、MEK 阻害薬で最も高頻度に報告された有害事象の 1 つで（Banerjee et al 2017, Balagula et al 2011, Curry et al 2014, Patel et al 2015a）、臨床試験における発現割合は 57%～93%であり（Adjei et al 2008, Infante et al 2012, Kim et al 2013）、全般的に CTCAE Grade 1 又は 2 であった。MEK 阻害薬に続発する CTCAE Grade 3 以上の皮膚事象の発現割合は 10%未満と報告された（Kim et al 2013）。その他の有害事象には爪囲炎及び裂溝、毛髪変化、乾燥症、粘膜炎、並びにそう痒症が含まれた。認められた皮疹の種類には斑状丘疹状皮疹及び紅斑が含まれた（Jänne et al 2013）。トラメチニブ単独投与を受けた患者の約 60%に発疹が認められている。
- LVEF の低下：セルメチニブの投与を受けた少数の患者で、可逆的で無症候性の LVEF 低下が記録された。追跡調査が可能な患者において、セルメチニブ投与を継続したときの LVEF 変化の可逆性（多くの場合、無治療）のエビデンスが示されている。無症候性又は症候性の LVEF の低下又は左室機能不全は、一般的に MEK 阻害薬を中止する、若しくは機能障害が重度でない又は無症候性の場合には減量することで、完全に回復する（Flaherty et al 2012a, Flaherty et al 2012b, Abdel-Rahman et al 2015, Banks et al 2017）。駆出率減少は、全般的に MEK 阻害薬において高頻度で報告された。心不全は、トラメチニブ単独投与で稀な副作用として記載されている。
- 視機能：霧視が報告されており、概ね CTCAE Grade 1 であった。中心性漿液性網膜症、網膜色素上皮剥離（Retinal pigment epithelial detachment [RPED]）、及び網膜静脈閉塞と一致する有害事象が、セルメチニブ単独投与を受けた患者、セルメチニブと AKT 阻害又は IGF-1R 阻害を標的とする他の抗癌薬との併用投与を受けた患者、又はセルメチ

ニブと細胞傷害性化学療法との併用投与を受けている患者の少数例で報告されている。MEK 阻害薬と BRAF 阻害薬との併用により、RPED 及び網膜静脈閉塞を含む視覚障害に関連する事象が認められている。注目すべきことに、これらの事象はトラメチニブ単独投与においても認められた。

- クレアチンホスホキナーゼの増加：総 CK の上昇は、セルメチニブの投与中に高頻度で認められ、投与開始後 2 週間以内に認められる。CK の上昇は主に重症度は低く（ベースラインから CTCAE Grade の 1 段階又は 2 段階悪化）、ほとんどの患者では無症状である。ほとんどの患者では総 CK 上昇の原因は CK-MM 型の上昇であり、総 CK の上昇は一般的に筋由来であることが示唆された。少数の患者で CK-BB 型が基準値を超えていたことから、一部の患者では筋以外の原因による総 CK 増加であることが示唆された。アイソフォーム解析で、心筋由来の CK-MB 型の上昇による総 CK の上昇は認められなかった。筋肉痛又は筋力低下に関連した CK 値の上昇はなかった。MEK 阻害薬と BRAF 阻害薬の併用で横紋筋融解症が認められている。注目すべきことに、これらの事象はトラメチニブ単独投与においても認められた。
- 末梢性浮腫：セルメチニブの投与を受けた患者では、浮腫の発現又は悪化が、特に末梢部位、顔面、又は眼窩周囲に比較的良好にみられる。CTCAE Grade 3 の末梢性浮腫、眼窩周囲浮腫又は顔面浮腫が、セルメチニブ単独投与を受けた少数の患者で報告された。
- 疲労又は無力症は、セルメチニブの投与中に高頻度で発現する。
- 発熱がセルメチニブの投与を受けた患者で報告されており、感染症の併発がない場合もある。投与 2 週目に発熱発現の小さなピークがみられるが、発熱（一般的に CTCAE Grade 1）はセルメチニブ投与中のいずれの時点でも発現する可能性がある。発熱の持続期間は概して短く（1～2 日）、セルメチニブ投与中は対症療法で管理可能である。
- 毛髪変色及び脱毛症（報告語：毛髪菲薄化）を含む毛髪変化がセルメチニブ投与で認められている。
- 呼吸困難及び労作性呼吸困難がセルメチニブ単独投与を受けた患者で報告されている。これらの事象のほとんどは、基礎疾患である悪性腫瘍による肺疾患又は胸膜疾患を有する患者に発現した。
- 間質性肺疾患型の事象：息切れ、疲労、咳嗽、及び／又は発熱等の症状を含む間質性肺疾患型の事象がセルメチニブとドセタキセルの併用投与を受けた少数の進行癌患者で報告されている。
- 血清トランスアミナーゼの上昇：血清トランスアミナーゼの上昇は、一般的にセルメチニブの投与開始から 1 週間以内に発現し、投与開始から 4 週間以降に更に上昇する傾向はない。病勢進行前に報告されたトランスアミナーゼ上昇の大半は、基準値内又は CTCAE Grade の 1 段階悪化であった。ALT 及び AST の上昇は、トラメチニブ及びビニメチニブの臨床試験で報告されている。
- その他の検査所見：CTCAE Grade 1 又は 2 の無症状の収縮期血圧及び拡張期血圧の上昇が認められた。これらの事象は対症療法により管理することができた。MEK 阻害薬では、非常によくみられる事象として高血圧が報告されている。

セルメチニブの臨床試験では、CTCAE Grade 1 又は 2 の血清アルブミン及びヘモグロビンの減少が認められており、血清アルブミンの変化は投与開始から 1 週間以内に認められた。セルメチニブの投与を受けた患者で、基準値を上回る軽度の血清リン酸塩増加（高リン酸塩血症）が報告

されている。4.5 mmol/L を超えるカルシウム・リン積の持続的な上昇は非常に稀に認められ、セルメチニブ投与は継続したまま、セベラマー塩酸塩（レナジェル®）の投与により回復が報告された。セルメチニブの投与を受けた患者で、CTCAE Grade が 1 段階又は 2 段階悪化した無症状の血中クレアチニン増加も認められている。

上記に加えて、非臨床試験を通して以下のリスクが特定された（臨床概要 2.7.4.1.1.5 項を参照）。マウス、ラット、及びサルを用いた反復投与毒性試験において、セルメチニブへの曝露後にみられた主な作用は、皮膚（ラットでびらん及び潰瘍を伴う痂皮）、消化管（マウスで肝臓及びリンパ細網系の二次的变化を伴う炎症性及び潰瘍性の消化管所見）、及び成長軟骨板（骨端軟骨）異形成（ラット）であった。消化管障害は、サル（脱水を伴う持続性の下痢）及びラット（軟便）でも認められた。軟組織の鈣質化は、げっ歯類の多くの器官（角膜、腎臓、肝臓、心筋、骨格筋、胃等）で認められ、血漿中総リン酸塩及び／又はカルシウムの増加、並びにアルブミンの減少を伴っていた。セルメチニブとの関連性ありと判断された全ての所見は、臨床においてセルメチニブを 25 mg/m<sup>2</sup> BID 投与したときの曝露量と同程度又はそれ以上の曝露量で認められた。消化管所見は、いずれの動物種においても休薬期間後に回復性が認められた。げっ歯類の軟部組織の石灰化は、休薬期間後に回復が認められなかった。

セルメチニブを投与した雌マウスにおける受胎能評価では、胚・胎児生存率の低下が認められたが、3 週間の休薬期間後には、着床後胚損失率又は胚生存率に対するセルメチニブ投与に関連すると考えられる影響は認められなかった。このことから、雌の受胎能へのセルメチニブ投与の影響は、適切な休薬期間をおくことにより回復することが示唆される。雄の受胎能に対するセルメチニブの影響は認められなかった。

マウスを用いた生殖発生毒性試験で、主要な器官の形成期に母体毒性を誘発しない用量でセルメチニブを投与したとき、胚・胎児発生及び生存に影響を及ぼす可能性が示された。器官形成期にセルメチニブを投与したとき、生存胎児数の減少（着床後胚損失率の増加による）、平均胎児体重及び同腹児体重の減少、開眼及び口蓋裂の発現増加が認められた。マウスの胚・胎児発生に関する無作用量における非結合形セルメチニブの全身曝露量は、臨床において 25 mg/m<sup>2</sup> BID 投与したときの曝露量の 3.5 倍であった。

妊娠マウスにセルメチニブを妊娠 6 日から授乳 20 日まで投与したとき、出生児の体重の減少が認められ、分娩後 21 日時点で縮腫の基準を満たした出生児の数が少なかった。奇形（早期開眼及び口蓋裂）の発現割合は、全ての用量で増加した。生殖発生毒性試験では、妊娠中又は授乳中の患者にセルメチニブを投与した場合、胚・胎児発生及び生存に悪影響を及ぼす可能性が示された。

セルメチニブは *in vivo* でマウスの骨髄に小核を誘発し、これは薬理作用に一致する染色体数異常誘発作用の結果であった。これらの作用は、ヒトにおける非結合形セルメチニブの曝露量よりも数倍高い曝露量で認められた。

発達中の器官系への影響として、ラットの大腿脛骨関節に骨端軟骨異形成が認められた。この作用は、ヒトにおける非結合形セルメチニブの曝露量の 11 倍の曝露量で認められた。ラットにおける骨端軟骨異形成は、ビンメチニブのような他の MEK1/2 阻害薬でも認められている

（Mektovi® (Binimetinib) 2018 Assessment report）。ビンメチニブ及び血管新生阻害薬では、動物における骨端軟骨異形成は、休薬により回復することが報告されている（Glade Bender et al 2011、Hall et al 2006）。サル及びマウスにセルメチニブを最長 6 カ月間投与したとき、骨端軟骨異形成は認められなかった。セルメチニブを投与したサル、成長軟骨板がまだ閉じていない若齢で未熟な状態であった。これらの非臨床試験の結果から、骨端軟骨異形成症は注目すべき有害事象として事前に特定した。小児患者における骨端軟骨異形成症の兆候及び骨の成長への影響をモ

ニタリングした。現在までに、セルメチニブの投与を受けた小児患者で、これらのパラメータに意義のある変化は認められていない。これらの非臨床データに関する詳細な情報は、非臨床試験の概括評価 2.4 項に示す。

種々の MEK 阻害薬に伴うリスクの大部分はクラスエフェクトによるものと考えられるが、有害事象の重症度、可逆性及び忍容性に関しては、個々の薬剤の安全性プロファイルに若干の相違がある。この差は、個々の薬剤の薬物動態特性及び薬力学特性によって部分的に説明できると考えられる。MEK 阻害薬を直接比較した試験がないため、異なる MEK 阻害薬のデータを直接比較することはできない。入手可能なデータに基づくと、セルメチニブによる治療は、BRAF+MEK 阻害薬による治療と同様に、有効かつ安全な治療法である。セルメチニブ投与に対して提供する有害事象の管理ガイドラインによって、治療を行う医師は有害事象の管理に精通し、副作用を早期に診断し、中止率を低く抑え、有害な作用の発現について患者を指導できる。

#### 2.5.5.4 有害事象の評価

各カテゴリーの有害事象の全体集団における発現割合は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び小児患者の併合集団ともに同程度であったが、治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は、小児患者の併合集団の方が SPRINT 試験第 II 相パート層 1 よりも高かった（それぞれ 32.4%及び 24.0%、2.5.5.4.2.4 項）。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象を除き、有害事象のカテゴリー別の要約は、小児患者の併合集団と成人患者の単独投与併合集団で概ね同様であった。成人患者の単独投与併合集団では、小児患者の併合集団と比較してセルメチニブへの曝露期間が短かったにもかかわらず、重篤な有害事象及び治験薬の中止に至った有害事象の発現割合がより高かった。これは、年齢、対象疾患（NF1 に対して進行性／転移性癌）、及び化学療法歴（小児患者の併合集団では化学療法歴なしに対して、成人患者の単独投与併合集団では多数の化学療法歴を有する）という点が全く異なる集団に起因する可能性がある（ただし、これらに限定されるものではない）。小児集団において一貫した毒性管理が確実に行われるように、SPRINT 試験ではセルメチニブの管理のための小児における有害事象管理ガイドラインに従ったことから、全般的に、進行性／転移性癌の成人患者と比較して、NF1 小児患者は比較的健康的な患者集団であった（臨床概要 2.7.4.2.1 項を参照）。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の 90-day safety update report において、曝露量増加に伴うセルメチニブの安全性プロファイルの変化はなかったと報告された（第 5 部 3.5.3.5 項の 90-day safety update report 3 項を参照）。

表 6 有害事象の発現状況：SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び小児患者の併合集団  
(安全性解析対象集団)

| AE category                                                                                        | Number (%) of patients <sup>a</sup>                   |                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------|
|                                                                                                    | Phase II Stratum 1<br>25 mg/m <sup>2</sup> BID (N=50) | Paediatric pool<br>All doses (N=74) |
| Any AE                                                                                             | 49 (98.0)                                             | 73 (98.6)                           |
| Any AE causally related to selumetinib <sup>b</sup>                                                | 49 (98.0)                                             | 73 (98.6)                           |
| Any AE of CTCAE Grade $\geq 3$                                                                     | 31 (62.0)                                             | 50 (67.6)                           |
| Any AE of CTCAE Grade $\geq 3$ causally related to selumetinib <sup>b</sup>                        | 19 (38.0)                                             | 32 (43.2)                           |
| Any AE with outcome of death                                                                       | 0                                                     | 0                                   |
| Any AE with outcome of death causally related to selumetinib <sup>b</sup>                          | 0                                                     | 0                                   |
| Any SAE (including events with outcome=death)                                                      | 12 (24.0)                                             | 17 (23.0)                           |
| Any SAE (including events with outcome=death), causally related to selumetinib <sup>b</sup>        | 6 (12.0)                                              | 8 (10.8)                            |
| Any AE leading to discontinuation of selumetinib                                                   | 6 (12.0)                                              | 9 (12.2)                            |
| Any AE leading to dose reduction of selumetinib                                                    | 12 (24.0)                                             | 24 (32.4)                           |
| Any AE leading to dose interruption of selumetinib                                                 | 40 (80.0)                                             | 58 (78.4)                           |
| Any AE leading to dose modification                                                                | 40 (80.0)                                             | 58 (78.4)                           |
| Any AEs of special interest                                                                        | 49 (98.0)                                             | 73 (98.6)                           |
| Any AEs of special interest causally related to treatment <sup>b</sup>                             | 49 (98.0)                                             | 73 (98.6)                           |
| Any AEs of special interest of CTCAE Grade 3 or higher                                             | 11 (22.0)                                             | 22 (29.7)                           |
| Any AEs of special interest of CTCAE Grade 3 or higher, causally related to treatment <sup>b</sup> | 9 (18.0)                                              | 18 (24.3)                           |
| AEs with a start date >30 days after discontinuation of selumetinib                                | 4 (8.0)                                               | 5 (6.8)                             |

<sup>a</sup> Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category. Patients with events in more than 1 category are counted once in each of those categories.

<sup>b</sup> As assessed by the investigator

Includes adverse events with an onset date on or after (or with an onset date before, whose CTCAE grade worsened on or after) the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of selumetinib.

CTCAE version 4.03, MedDRA version 21.0

AE Adverse event; BID Twice daily; CTCAE Common Terminology Criteria for Adverse Events; SAE Serious adverse event.

Source: 第 5 部 3.5.3.2 項 ISS Paediatric pool の Table 2.7.4.3.1.1.1.1 から引用

#### 2.5.5.4.1 比較的良好にみられる有害事象

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 における主な有害事象（発現割合が 45%以上）は嘔吐（82.0%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（76.0%）、下痢（70.0%）、悪心（66.0%）、皮膚乾燥（60.0%）、疲労及び発熱（各 56.0%）、ご瘡様皮膚炎、低アルブミン血症、及び口内炎

(各 50.0%)、頭痛及び口腔咽頭痛 (各 48.0%)、並びにアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、爪囲炎、及びそう痒症 (各 46.0%) であった。頭痛、口腔咽頭痛、及びそう痒症を除く上記の有害事象は、成人の単独投与時に副作用として特定されており、有害事象の大部分は CTCAE Grade 1 又は 2 であった。

全ての有害事象及び CTCAE Grade 3 以上の有害事象の相対的発現割合は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 と小児患者の併合集団で同様であった。

全体として、成人患者の単独投与併合集団で発現割合 10%超で認められた有害事象は、小児患者の併合集団でも認められたことから、小児患者と単独投与したときの成人患者におけるセルメチニブの安全性プロファイルは同様であることが支持された。小児患者及び成人患者において高頻度で報告された有害事象は、セルメチニブの副作用として既に知られているものであった。年齢、対象疾患 (NF1 に対して進行性／転移性癌)、及び化学療法歴 (化学療法歴なしに対して、多数の化学療法歴を有する) という点で全く異なる集団 (ただし、これらに限定されない) での比較であることを考慮すると、小児患者及び成人患者におけるセルメチニブの安全性プロファイルの類似性が改めて確認された。小児患者で発現割合が高い有害事象 (基本語) がいくつか認められたが、小児患者では投与期間がかなり長く、また、小児集団では頭痛、腹痛、上腹部痛、咳嗽及び鼻閉等の有害事象は発現頻度が高いと予測されるという事実 (CDC 2018、CHOP 2018) によって説明することができる。

表 7 主な有害事象（発現割合 30%以上）及び主な CTCAE Grade 3 以上の有害事象（2 例以上で発現）：SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び小児患者の併合集団（安全性解析対象集団）

| MedDRA preferred term       | Number (%) of patients <sup>a</sup>                |                    |                                   |                    |
|-----------------------------|----------------------------------------------------|--------------------|-----------------------------------|--------------------|
|                             | Phase II Stratum 1 25 mg/m <sup>2</sup> BID (N=50) |                    | Paediatric pool: All doses (N=74) |                    |
|                             | AEs of any Grade                                   | CTCAE Grade ≥3 AEs | AEs of any Grade                  | CTCAE Grade ≥3 AEs |
| <b>Patients with any AE</b> | 49 (98.0)                                          | 31 (62.0)          | 73 (98.6)                         | 50 (67.6)          |
| 嘔吐                          | 41 (82.0)                                          | 3 (6.0)            | 61 (82.4)                         | 6 (8.1)            |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加            | 38 (76.0)                                          | 3 (6.0)            | 56 (75.7)                         | 7 (9.5)            |
| 下痢                          | 35 (70.0)                                          | 8 (16.0)           | 57 (77.0)                         | 11 (14.9)          |
| 悪心                          | 33 (66.0)                                          | 1 (2.0)            | 54 (73.0)                         | 1 (1.4)            |
| 皮膚乾燥                        | 30 (60.0)                                          | 0                  | 43 (58.1)                         | 0                  |
| 疲労                          | 28 (56.0)                                          | 0                  | 44 (59.5)                         | 0                  |
| 発熱                          | 28 (56.0)                                          | 4 (8.0)            | 42 (56.8)                         | 6 (8.1)            |
| ざ瘡様皮膚炎                      | 25 (50.0)                                          | 2 (4.0)            | 40 (54.1)                         | 2 (2.7)            |
| 低アルブミン血症                    | 25 (50.0)                                          | 0                  | 37 (50.0)                         | 0                  |
| 口内炎                         | 25 (50.0)                                          | 0                  | 38 (51.4)                         | 1 (1.4)            |
| 頭痛                          | 24 (48.0)                                          | 1 (2.0)            | 40 (54.1)                         | 2 (2.7)            |
| 口腔咽頭痛                       | 24 (48.0)                                          | 0                  | 30 (40.5)                         | 0                  |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加       | 23 (46.0)                                          | 1 (2.0)            | 37 (50.0)                         | 1 (1.4)            |
| 爪囲炎                         | 23 (46.0)                                          | 3 (6.0)            | 33 (44.6)                         | 7 (9.5)            |
| そう痒症                        | 23 (46.0)                                          | 0                  | 31 (41.9)                         | 0                  |
| 腹痛                          | 22 (44.0)                                          | 0                  | 34 (45.9)                         | 1 (1.4)            |
| 貧血                          | 21 (42.0)                                          | 2 (4.0)            | 33 (44.6)                         | 2 (2.7)            |
| 上腹部痛                        | 20 (40.0)                                          | 0                  | 32 (43.2)                         | 0                  |
| 咳嗽                          | 20 (40.0)                                          | 0                  | 37 (50.0)                         | 0                  |
| 四肢痛                         | 18 (36.0)                                          | 0                  | 26 (35.1)                         | 0                  |
| 斑状丘疹状皮疹                     | 18 (36.0)                                          | 1 (2.0)            | 29 (39.2)                         | 2 (2.7)            |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加          | 17 (34.0)                                          | 2 (4.0)            | 27 (36.5)                         | 2 (2.7)            |

表 7 主な有害事象（発現割合 30%以上）及び主な CTCAE Grade 3 以上の有害事象（2 例以上で発現）：SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び小児患者の併合集団（安全性解析対象集団）

| MedDRA preferred term | Number (%) of patients <sup>a</sup>                |                    |                                   |                    |
|-----------------------|----------------------------------------------------|--------------------|-----------------------------------|--------------------|
|                       | Phase II Stratum 1 25 mg/m <sup>2</sup> BID (N=50) |                    | Paediatric pool: All doses (N=74) |                    |
|                       | AEs of any Grade                                   | CTCAE Grade ≥3 AEs | AEs of any Grade                  | CTCAE Grade ≥3 AEs |
| 便秘                    | 17 (34.0)                                          | 0                  | 25 (33.8)                         | 0                  |
| 鼻閉                    | 17 (34.0)                                          | 0                  | 32 (43.2)                         | 0                  |
| 好中球数減少                | 16 (32.0)                                          | 1 (2.0)            | 30 (40.5)                         | 2 (2.7)            |
| インフルエンザ様疾患            | 15 (30.0)                                          | 1 (2.0)            | 20 (27.0)                         | 1 (1.4)            |
| アレルギー性鼻炎              | 15 (30.0)                                          | 0                  | 16 (21.6)                         | 0                  |
| 低血糖                   | 14 (28.0)                                          | 0                  | 22 (29.7)                         | 0                  |
| 中耳炎                   | 14 (28.0)                                          | 0                  | 22 (29.7)                         | 0                  |
| 湿疹                    | 13 (26.0)                                          | 2 (4.0)            | 18 (24.3)                         | 2 (2.7)            |
| リパーゼ増加                | 13 (26.0)                                          | 2 (4.0)            | 14 (18.9)                         | 2 (2.7)            |
| 高血糖                   | 11 (22.0)                                          | 0                  | 23 (31.1)                         | 0                  |
| リンパ球数減少               | 10 (20.0)                                          | 1 (2.0)            | 26 (35.1)                         | 1 (1.4)            |
| 白血球数減少                | 10 (20.0)                                          | 0                  | 23 (31.1)                         | 0                  |
| 体重増加                  | 5 (10.0)                                           | 3 (6.0)            | 10 (13.5)                         | 6 (8.1)            |
| 齲歯                    | 4 (8.0)                                            | 2 (4.0)            | 6 (8.1)                           | 4 (5.4)            |
| 低酸素症                  | 4 (8.0)                                            | 4 (8.0)            | 4 (5.4)                           | 4 (5.4)            |
| 胃腸炎                   | 3 (6.0)                                            | 0                  | 8 (10.8)                          | 2 (2.7)            |
| 失神                    | 2 (4.0)                                            | 2 (4.0)            | 4 (5.4)                           | 4 (5.4)            |

<sup>a</sup> Number (%) of patients with AEs, sorted in decreasing frequency of events in SPRINT Phase II Stratum 1

Patients with multiple AEs of CTCAE Grade 3 or higher in the same PT are counted only once in that preferred term. Patients with events in more than 1 PT are counted once in each of those PTs.

Percentages are based on the total numbers of patients in the treatment group (N).

Includes AEs with an onset date on or after (or with an onset date before, whose CTCAE grade worsened on or after) the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of selumetinib.

AE Adverse event; BID Twice daily; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.03).

Source: 第 5 部 3.5.3.2 項 ISS Paediatric pool の Table 2.7.4.3.1.6.1 及び Table 2.7.4.3.1.4.1.1 から改変



## 2.5.5.4.2 死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象

### 2.5.5.4.2.1 死亡

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び SPRINT 試験第 I 相パートはいずれも、死亡に至った有害事象は認められなかった。

成人患者の単独投与併合集団では多数の死亡が認められたが、これは進行癌患者集団で予想されるものであった（臨床概要 2.7.4.2.1.4.2 項を参照）。

### 2.5.5.4.2.2 重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現割合は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1（50 例中 12 例 [24.0%]）及び小児患者の併合集団（74 例中 17 例 [23.0%]）で同程度であった。治験薬との関連性ありと判断された重篤な有害事象の発現割合は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1（50 例中 6 例 [12.0%]）及び小児患者の併合集団（74 例中 8 例 [10.8%]）で同程度であった（臨床概要 2.7.4.2.1.5.1 項を参照）。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び小児患者の併合集団のいずれにおいても、3 例以上に発現した重篤な有害事象はなく、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では貧血、下痢、及び低酸素症が各 2 例、小児患者の併合集団では貧血、下痢、低酸素症、発熱、及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加が各 2 例に認められた。本申請の DCO 時点で、重篤な有害事象の大部分は、治験薬に対する措置なしで回復、若しくは一時的な休薬又は減量後に回復した。患者の大多数はセルメチニブの投与を中止することなく回復し、セルメチニブの投与中止に至った重篤な有害事象は 5 例に認められた（臨床概要 2.7.4.2.1.8 項を参照）。下痢、貧血、発熱及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加はセルメチニブの既知の副作用である。

NF1 は悪性腫瘍、特に MPNST 発現の主要なリスク因子であり、NF1 患者のごく少数の患者が疾患の合併症としての悪性腫瘍を発現する（2.5.1.2.1 項）。SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では、MPNST が 1 例認められたが、SPRINT 試験第 I 相パートでは MPNST は認められなかった。MPNST が認められた患者（19 歳）は、pre-Cycle 13 の MRI で悪性転化の可能性を示唆する左頸部腫瘍の増大が認められ、生検による病理学検査で高 Grade の MPNST であることが確認された。患者は治験薬の投与を中止し、MPNST に対する治療を受け、投与中止から 83 日後に回復した。本事象は基礎疾患によるものであり、セルメチニブとの関連性なしと判断された。当該患者は早期アクセスプログラムでセルメチニブを再投与し、投与を継続している。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 に組み入れられた別の患者（1 歳）では、セルメチニブの投与中止 6 カ月後に悪性末梢神経鞘腫が認められた。20 年 月 日に実施された穿刺生検により、MPNST（非定型神経線維腫）と確認された。MPNST は化学療法、外科的切除、及び放射線療法で治療された。孤立性結節性腫瘍は、他の病理学的 PN よりも転化のリスクが高いことが知られている。治験担当医師は、MPNST への転化は PN の自然経過による可能性が高く、セルメチニブとの関連性なしと判断した。

早期アクセスプログラムで、5 件の重篤な有害事象がグローバル安全性データベースに記録された。この 5 件の内訳は、フルオロデオキシグルコース（FDG）陽電子放出断層撮影における代謝活性の亢進が 3 件、病勢進行が 1 件、及び MPNST が 1 件であった（臨床概要 2.7.4.2.1.5.1 項を参照）。重篤な有害事象として報告された MPNST はセルメチニブとの関連性なしと判断された。MPNST の報告数は、NF1 患者集団における既存の PN から MPNST への自然転化の生涯リスク（8%～15.8%）と概ね一致している（Evans et al 2002、Nguyen et al 2011、Uusitalo et al 2015）。非臨床試験に基づくと、セルメチニブはがん原性を有するとは考えられず、SPRINT 試

験で MPNST が認められた患者数は、NF1 患者集団における PN から MPNST へ悪性転化についての既知のバックグラウンド発現割合以下である。

成人患者の単独投与併合集団では、91 例 (26.2%) に 1 件以上の重篤な有害事象 (死亡に至った重篤な有害事象及び非致死的な重篤な有害事象を含む) が認められた (臨床概要 2.7.4.2.1.5.2 項を参照)。小児患者では重篤な有害事象が比較的少なかったことから、成人と小児で報告された重篤な有害事象の差異について結論を導くことは困難である。

#### 2.5.5.4.2.3 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 で 6 例 (12.0%) に 7 件認められた。2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象はなかった。血中クレアチニン増加 (1 例で 2 件発現) 及び悪性末梢神経鞘腫を除き、投与中止に至った有害事象は全て治験担当医師により治験薬との関連性ありと判断された。投与中止に至った有害事象の発現割合は低く、全ての投与中止に至った有害事象はセルメチニブの投与中止後に回復した。小児患者の併合集団において、投与中止に至った有害事象として認められた事象及び発現割合は同様に、9 例 (12.2%) に 12 件認められた (臨床概要 2.7.4.2.1.8.1 項を参照)。投与中止に至った有害事象のうち、5 件は重篤な有害事象でもあり、その内訳は、皮膚潰瘍、悪性末梢神経鞘腫、急性腎障害、血中クレアチニン増加、及び下痢であった (臨床概要 2.7.4.2.1.8.1 項を参照)。

多く認められた有害事象 (発現割合が 40%超) は、セルメチニブの安全性プロファイルに特徴的な事象 (ざ瘡様皮疹、消化管事象 [下痢及び嘔吐]、爪囲炎、及び発熱) であったが、概してセルメチニブの投与中止に至るものではなかった。SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び小児患者の併合集団において、有害事象によってセルメチニブの投与を中止した割合が低かったことから、この NF1 小児患者集団では申請用法・用量を投与したときのセルメチニブは忍容性があることが示唆される。

成人患者の単独投与併合集団では、投与中止に至った有害事象の発現割合 (15.6%) は同程度であったが、投与中止に至った有害事象の大部分は CTCAE Grade 3 以上であり、治験担当医師によりセルメチニブとの関連性ありと判断された (臨床概要 2.7.4.2.1.8.2 項を参照)。

#### 2.5.5.4.2.4 治験薬の用量変更に至った有害事象

治験薬の用量変更 (休薬及び/又は減量) に至った有害事象の発現割合は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 と小児患者の併合集団で同程度であった (それぞれ 80.0%及び 78.4%)。SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び小児患者の併合集団のいずれも、用量変更を行った全ての患者に休薬に至った有害事象が認められた (それぞれ 40 例 [80.0%] 及び 58 例 [78.4%])。セルメチニブの減量に至った有害事象の発現割合は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 で 24.0% (12 例)、小児患者の併合集団で 32.4% (24 例) であった (臨床概要 2.7.4.2.1.9 項を参照)。

主な用量変更に至った有害事象は、いずれもセルメチニブの既知の安全性プロファイルと概ね一致していたか、又はあらゆる小児集団で比較的良好にみられる事象 (インフルエンザ様疾患等) であった。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 において、主な用量変更に至った有害事象は、嘔吐 (12 例 [24.0%])、インフルエンザ様疾患及び爪囲炎 (各 7 例 [14.0%])、下痢 (6 例 [12.0%])、並びに悪心 (5 例 [10.0%]) であった。その他の用量変更に至った有害事象は全て、4 例 (8.0%) 以下の患者で報告された。小児患者の併合集団においても認められた事象及び発現割合は同様にであった。全体として、用量変更に至った有害事象の発現割合は、成人患者の単独投与併合集団と比較して小児患者の併合集団で高かった (それぞれ 78.4%及び 29.4%) が、こ

れは成人を対象とした単独投与試験と比較して SPRINT 試験での曝露期間が長かったためと考えられる（2.5.5.2.1 項）。

#### 2.5.5.4.3 その他の重要な有害事象

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 で報告されたその他の重要な有害事象は、体重増加のみであり、治験担当医師によりセルメチニブの用量変更により管理された。

その他の重要な有害事象である体重増加が 3 例に認められ、このうち 2 例は治験担当医師によりセルメチニブとの関連性ありと判断された。いずれの事象も CTCAE Grade 3 かつ非重篤であり、セルメチニブの用量変更に至った。2 例は休薬し、1 例は休薬後に減量した。2 例が回復したが、残りの 1 例の転帰は不明であった（臨床概要 2.7.4.2.1.6.1 項を参照）。

成人患者を対象とした試験（08 試験及び 12 試験）のデータ評価によって、これらの患者の体重増加は交絡因子である浮腫に起因するものと考えられた。Bekaii-Saab らは、遠隔転移を伴う胆道癌を対象とした第 II 相試験において、セルメチニブの投与を受けた患者における非体液性体重増加の平均値は 8.6 ポンド（3.9 kg）であり、この所見はセルメチニブの免疫調節作用に起因する可能性があるとして報告した（Bekaii-Saab et al 2011）。しかし、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 における体重増加の発現割合（50 例中 5 例 [10%]）は、小児及び青年期（0～19 歳）の NF1 患者の体重を評価した横断研究における発現割合（81 例中 6 例 [7.4%]）と概ね一致している（Ribeiro and Coutinho 2015）。

#### 2.5.5.4.4 長期安全性の評価

SPRINT 試験第 I 相パート及び第 II 相パート層 1 に組み入れられた小児患者におけるセルメチニブの長期安全性は、1) セルメチニブ投与中止後 30 日間の安全性データ、2) 臨床試験における長期曝露中に収集したデータを考慮して解析した。

##### 治験薬の最終投与から 30 日超に発現した有害事象

セルメチニブの半減期（2.5.3.1 項）に基づく、最終投与から 30 日超に発現した有害事象が、セルメチニブへの曝露によるものである可能性は低い。小児患者の併合集団に組み入れられた患者で、セルメチニブの最終投与から 30 日超に有害事象を発現した患者は少数であった（74 例中 5 例 [6.8%]）。このうち 3 例は、有害事象の発現はセルメチニブ投与中であつたが、この治験薬投与下で発現した有害事象が回復し Grade が変化したため、SPRINT 試験の治験実施計画書の有害事象報告の手引きに従って、新たな有害事象として報告されたものであった（臨床概要 2.7.4.1.1.6 項を参照）。残りの 2 例のうち 1 例は、高血圧（Day 223）及び四肢痛（Day 223）が発現したが、いずれもセルメチニブとの関連性なしと判断され、治療することなく回復した。もう 1 例は、セルメチニブの最終投与から 30 日超に、疲労、頸部痛、好中球数減少、及び白血球数減少が発現した。疲労のみが治験担当医師によりセルメチニブとの関連性ありと判断され、治療することなく回復した（臨床概要 2.7.4.2.1.7.1 項を参照）。

##### セルメチニブへの長期曝露中の有害事象

概して、副作用の大部分はセルメチニブへの曝露 1 年目に発現する。長期間の投与及びそれによるセルメチニブへの長期曝露により、新たな安全性に関する懸念は認められなかった。セルメチニブを長期投与した患者で、骨端軟骨異形成症、網膜事象、又は性的成熟の障害に関連する有害事象の報告はなかった。最も重症度の高い駆出率減少（CTCAE Grade 3）は 1 年目に認められ、その後の長期投与中に認められた事象は全て CTCAE Grade 2 であった。セルメチニブへの曝露が 3 年を超えた患者は 20 例未満であることから、結論は限定的になるが、セルメチニブの安全性プロファイルが経時的に著しく悪化することはないと考えられる。小児に特有の有害事象管

理ガイドラインは、発疹、爪囲炎、駆出率減少、口内炎、呼吸困難、下痢、及び視覚症状に対して適用される（臨床概要 2.7.4.2.1.7.2 項を参照）。

成人患者と比較して小児患者で発現割合がより高かった有害事象、すなわち口腔口内炎、爪囲炎、発熱、及び皮膚乾燥、並びに毛髪変化（医学概念、脱毛症〔報告用語：薄毛〕及び毛髪変色を含む）は、主に曝露 1 年目の発現割合がより高かった。全体として、これらの有害事象の発現割合は経時的に低下し、1 年目に報告された CTCAE Grade 3 の有害事象の発現割合を上回ることにはなかった。例外について以下に示す。

- 爪囲炎は、セルメチニブへの曝露 1 年目よりもその後の発現割合がより高かった唯一の副作用である。CTCAE Grade 2 の事象の発現割合がより高かったのは、曝露 2 年目のみであった。小児患者は、指しゃぶりや爪噛みによって口腔内細菌叢が直接手指に接種されることで、急性爪囲炎を発症しやすい傾向がある（Rockwell 2001）。
- CTCAE Grade 1 又は 2 の霧視の発現割合は、セルメチニブの長期投与期間中一定であった。駆出率減少事象及びクレアチンホスホキナーゼ増加事象の発現割合は、経時的に低下した。CTCAE Grade 3 の駆出率減少（基本語）は曝露 1 年目のみで認められ、セルメチニブの長期投与期間中には駆出率減少の報告はなかった。

また、セルメチニブとの関連性ありと判断された CTCAE Grade 3 以上の有害事象の発現割合は、曝露年数が長いほど低下すると考えられる。これまでに得られているデータからは、セルメチニブの安全性プロファイルが経時的に著しく悪化することはないと考えられる。長期安全性は、通常の医薬品安全性監視の一環として継続的に評価する予定である。

## 2.5.5.5 注目すべき有害事象

成人患者の単独投与併合集団と比較して小児患者の併合集団で発現割合がより高かった有害事象、及びセルメチニブの既知のリスクに関するデータを、以下の項に示す。注目すべき有害事象の詳細は、臨床的安全性の概要に記載する（臨床概要 2.7.4.2.2 項を参照）。

### 2.5.5.5.1 爪囲炎

爪の障害事象は、セルメチニブを投与したときの注目すべき有害事象として特定されていた。概して、爪の障害事象として報告された有害事象は、非重篤で、重症度は軽度又は中等度であり、投与中止には至らなかった。また、概ねセルメチニブの投与継続中に回復した（臨床概要 2.7.4.2.2.1.3 項を参照）。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では、爪の障害事象（グループ化事象）は 23 件認められ、全て爪囲炎であった。爪囲炎は主に CTCAE Grade 1 又は 2 であり、CTCAE Grade 3 の爪囲炎は 3 例（6.0%）に認められた。爪囲炎発現までの期間の中央値は 306.0 日で、持続期間の中央値は 96.0 日であった。7 例がセルメチニブを休薬し、3 例がセルメチニブを減量し、1 例は爪囲炎のためにセルメチニブの投与を中止した。SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では、DCO 時点で爪囲炎の大部分は回復と報告された。

小児患者の大多数は、用量変更及び対症療法／支持療法による追加の治療で対応可能であった。DCO 時点で、未回復の事象の重症度は軽度又は中等度であった。この所見は、MEK 経路の阻害により、角化細胞の成長が停止し、早期に分化するという事実起因する可能性がある（Roberts and Der 2007）。更に、小児患者は、指しゃぶりや爪噛みによって口腔内細菌叢が直接手指に接種されることで、急性爪囲炎を発症しやすい傾向がある（Rockwell 2001）。

#### 2.5.5.5.2 脱毛症（報告用語：薄毛）及び毛髪変色

小児及び成人患者のデータに基づき、脱毛症（基本語）及び毛髪変色（基本語）を含む毛髪変化（医学概念）は、セルメチニブの副作用と判断された（2.5.5.7 項）。

小児患者の併合集団では、74 例中 22 例（29.7%）に 1 件以上の脱毛症が認められ、20 例（27%）に 1 件以上の毛髪変色が認められた。13 例（17.5%）に、脱毛症（報告用語：薄毛）及び毛髪変色（報告用語：毛髪の脱色又は髪色が薄くなる）の両方が認められた。報告された有害事象は全て CTCAE Grade 1 であり、休薬又は減量は必要なかった。小児患者の併合集団では、成人癌患者における既知の安全性データと比較して、毛髪の変化を発現した患者数が多かった。成人患者の単独投与併合集団では、毛髪変化（医学概念）の有害事象は合計 21 例（6.1%）に認められた（脱毛症 [報告用語：薄毛] が 16 例 [4.6%]、毛髪変色が 7 例 [2.0%]）。一般的に、小児集団で毛髪変化は認められるが、セルメチニブの投与を受けた小児患者で、成人患者と比較して毛髪変化がより顕著である理由又はより頻繁に認められる理由は不明である。

Schad らは、セルメチニブ 100 mg BID 投与を受けた第 III 期又は第 IV 期の切除不能な黒色腫患者において、毛髪の色素沈着の減少を報告している（Schad et al 2010）。これはセルメチニブ投与と相関しており、投与中止後に再色素沈着が生じた。同様の所見は、c-Kit 阻害薬の投与を受けた患者でも認められている（Moss et al 2003）。c-Kit の阻害によって MEK 活性が低下し、その下流の転写因子である小眼球症関連転写因子（チロシナーゼ mRNA の発現を調節）の発現が低下する。これによりメラニン細胞の増殖及びメラニン形成が制御される。

#### 2.5.5.5.3 駆出率減少

MEK 阻害薬の臨床プログラムには全て、MUGA 又は心臓超音波検査による左室機能のモニタリングが含まれている（臨床的に重要な心血管疾患の既往を有する患者は、臨床試験の被験者から除外された）。無症候性又は症候性の LVEF 低下／左室機能不全は、一般的に MEK 阻害薬を中止する、又は機能障害が重度又は症候性ではない場合は減量することで、完全に回復する（Flaherty et al 2012a、Flaherty et al 2012b、Abdel-Rahman et al 2015、Banks et al 2017）。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では、駆出率減少（サブグループ化事象）の有害事象が 22.0%（50 例中 11 例）の患者で報告された。これらの事象は全て CTCAE Grade 2 であり、CTCAE Grade 3 以上の事象はなかった。駆出率減少（サブグループ化事象）の初回発現までの期間の中央値は 226.0 日であり、持続期間の中央値は 77.5 日であった。用量変更又は投与中止に至った事象はなかった。11 例中 6 例が回復し、5 例は DCO 時点で転帰が未回復又は未報告であった（臨床概要 2.7.4.2.2.4 項を参照）。

小児患者の併合集団で認められた駆出率減少は全て、定期的な検査で特定された。報告された駆出率減少は、浮腫、呼吸困難、動悸、疲労、又は失神等の心不全／心機能障害を示唆する症状は伴っていなかった。駆出率減少の大半は数値の低下であり、ベースラインからの低下が基準に合致したが、駆出率は基準値内であった。

添付文書（案）では、本剤投与前に患者の心機能を確認、投与中も LVEF 変動を含めて観察するように推奨している。LVEF 低下は、セルメチニブの休薬、減量、又は投与中止により管理可能である。

#### 2.5.5.5.4 血中クレアチンホスホキナーゼ増加

筋機能に対する影響は、セルメチニブを投与したときの注目すべき有害事象として特定されていた。概して、筋事象の重症度は軽度又は中等度であり、投与中止に至ることは稀で、標準治療により管理可能であり、概ねセルメチニブの投与継続中に回復した。

小児患者の併合集団では、クレアチンホスホキナーゼ増加事象（サブグループ化事象）の有害事象が大多数の患者（74 例中 65 例 [87.8%]）で報告された。有害事象は主に CTCAE Grade 1 又は 2（74.3%）であり、CTCAE Grade 3（6.8%）若しくは CTCAE Grade 4（4.1%）の事象はほとんどなかった。クレアチンホスホキナーゼ増加事象（サブグループ化事象）の初回発現までの期間の中央値は 84.0 日、持続期間の中央値は 143.0 日であった（臨床概要 2.7.4.2.2.5.1 項を参照）。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では、38 例（76.0%）に血中クレアチンホスホキナーゼ増加が認められた。患者に発現した最も高い CTCAE Grade の事象では、発現までの期間の中央値は 105.5 日、持続期間の中央値は 126.0 日であった。大半の事象は CTCAE Grade 1 又は 2 であり、セルメチニブの用量を変更することなく回復した。CTCAE Grade 3 以上の事象は 3 例（6%）に認められ、1 例（2.0%）は CTCAE Grade 4 であった（被験者番号 ████████）。SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では、用量変更に至ったクレアチンホスホキナーゼ増加事象は 1 例（2.0%）にのみ認められ（被験者番号 ████████）、この患者はセルメチニブを休薬した後、減量した。投与中止に至った事象はなかった。

小児では、クレアチンホスホキナーゼ増加は稀ではない。クレアチンホスホキナーゼ値は、身体活動後に一過性で上昇することが知られている。クレアチンホスホキナーゼ上昇の程度は、身体活動の種類及び持続時間に依存し、身体活動を一貫して行っていない患者ではより上昇する（Moghadam-Kia et al 2016）。また、加齢に伴ってクレアチンホスホキナーゼ値がわずかに低下することを示唆する報告もある（Lilleng et al 2011）。セルメチニブによるクレアチンホスホキナーゼ増加に関連した筋肉痛又は筋力低下等の筋肉の有害事象は認められなかったが、例外として、椎間板脱出及び筋肉使用等のより妥当と思われる原因が特定された報告が少数あった。

#### 2.5.5.5.5 霧視（視覚障害）

霧視、中心性漿液性網膜症、RPED、及び網膜静脈閉塞を含む眼毒性は、セルメチニブ単独投与の既知の副作用であり、成人及び小児を対象とした試験の全ての治験実施計画書には、これらの事象を管理するための特別な毒性管理ガイドラインが含まれていた。網膜事象（網膜障害、RPED 事象、中心性漿液性網膜症事象、網膜静脈閉塞事象、その他の網膜障害の MedDRA 標準検索式から成る）に含まれる有害事象の詳細な解析を実施した。SPRINT 試験第 II 相パート層 1 において 2 例以上の患者で報告された網膜事象には、霧視（50 例中 4 例 [8.0%]）及び羞明（50 例中 2 例 [4.0%]）があり、小児患者の併合集団においても発現割合は同程度であった。

セルメチニブ投与による眼への影響は、注目すべき有害事象として特定されていた。概して、網膜への影響の重症度は軽度又は中等度であり、投与中止には至らず、標準的な支持療法で管理可能であり、概ねセルメチニブの投与継続中に回復した（臨床概要 2.7.4.2.2.3 項を参照）。

霧視は小児患者の併合集団及び成人患者の単独投与併合集団のいずれでも報告されており、重症度は概ね CTCAE Grade 1 であった。中心性漿液性網膜症／RPED 及び網膜静脈閉塞と一致する有害事象も、セルメチニブの投与を受けた少数の患者で報告されており、概ね AKT 阻害又は IGF-1R 阻害を標的とする他の抗癌薬との併用投与、若しくは細胞傷害性化学療法との併用投与で報告されている。SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では、霧視が 4 例（8.0%）で報告され、小児患者の併合集団でも同程度の発現割合（9.5%）で報告された。SPRINT 試験第 II 相パート層 1 に

おける霧視発現までの期間の中央値は 455.5 日であり、発現率（100 人・年あたり）は 4.03 であった。

網膜静脈閉塞事象（サブグループ化事象）、中心性漿液性網膜症事象（サブグループ化事象）、及び RPED 事象（サブグループ化事象）の有害事象は、小児患者の併合集団では報告されなかった。これは、小児患者の眼科診察で網膜が関与する異常は認められなかったという結果と一致していた。成人では、網膜静脈閉塞が 1 例（D1344C00001 試験において、二重盲検下でセルメチニブ+ダカルバジンの投与後に）報告された（臨床概要 2.7.4.2.2.3.2 項を参照）。

添付文書（案）では、臨床診療に沿って、セルメチニブの投与開始前及び新たな視覚障害の発現時に眼科診察を実施することを推奨している。RPED 又は中心性漿液性網膜症と診断され、視力に影響がある場合は、セルメチニブを休薬する。視力低下のない RPED 又は中心性漿液性網膜症が発現した患者では 3 週毎に眼科診察を実施し、投与再開する場合は減量する。

#### 2.5.5.5.6 発疹

ざ瘡様皮疹及びその他の皮疹（非ざ瘡様皮疹）は、セルメチニブを投与したときの注目すべき有害事象として特定されていた。小児を対象とした試験の治験実施計画書には、これらの事象を管理するための特別な毒性管理ガイドラインが含まれていた。

小児患者の併合集団では、ざ瘡様皮疹（グループ化事象）の有害事象が 54.1%（74 例中 40 例）の患者で報告され、その全てがざ瘡様皮膚炎であった。ざ瘡様皮膚炎は主に CTCAE Grade 1 又は 2（38 例 [51.4%]）であり、CTCAE Grade 3 のざ瘡様皮膚炎が少数の患者（2 例 [2.7%]）で報告された。ざ瘡様発疹（グループ化事象）の初回発現までの期間の中央値は 27.0 日、持続期間の中央値は 111.0 日であった。SPRINT 試験第 II 相パート層 1 におけるざ瘡様皮疹の発現割合、重症度、発現時期、及び持続期間は同様であった（臨床概要 2.7.4.2.2.1 項を参照）。概して、ざ瘡様皮疹は思春期後の患者（12 歳超）に認められた。ざ瘡様皮疹は、2～11 歳の患者（45 例中 12 例 [26.7%]）と比較して、12～16 歳の患者（24 例中 23 例 [95.8%]）で発現割合が高かった（臨床概要 2.7.4.5.1.1 項を参照）。

小児患者の併合集団では、非ざ瘡様皮疹（グループ化事象）に含まれる有害事象が 64.9%（74 例中 48 例）に認められ、主な事象はそう痒症（41.9%）及び斑状丘疹状皮疹（39.2%）であった。有害事象は主に CTCAE Grade 1 又は 2（46 例 [62.2%]）であり、CTCAE Grade 3 の非ざ瘡様皮疹が 2 例（2.7%）に認められた。非ざ瘡様皮疹（グループ化事象）の初回発現までの期間の中央値は 190.5 日、持続期間の中央値は 34.0 日であった。SPRINT 試験第 II 相パート層 1 における非ざ瘡様皮疹の発現割合、重症度、発現時期及び持続期間は同様であった（臨床概要 2.7.4.2.2.1 項を参照）。

#### 2.5.5.5.7 骨端軟骨異形成症

非臨床試験データ（表 10）に基づき、骨端軟骨異形成症はセルメチニブ投与の潜在的リスクとして特定されていた。小児患者の併合集団及び成人患者の単独投与併合集団のいずれでも骨端軟骨異形成症を示唆する有害事象は報告されなかった。骨端軟骨異形成症のリスクを確認するため、身長を代用指標として、セルメチニブが成長軟骨板に及ぼす影響を検討した。

小児患者の併合集団で得られた成長の%点データは、対照集団とした Natural history study の患者の成長の%点データと同様であった。このデータから、SPRINT 試験に組み入れられた患者において、セルメチニブは骨格の成長に有害な影響を及ぼさないと考えられる。このデータは、NCI/CTEP が SPRINT 試験第 I 相パートデータについて実施した独立データ解析を裏付けるものでもある（臨床概要 2.7.4.2.2.6 項を参照）。

## 2.5.5.6 臨床検査値異常

患者への臨床的に重要なリスクを特定するために、セルメチニブ投与期間中に認められた血液学的検査値及び血液生化学検査値の変化は、治験担当医師によって報告された血液学的検査又は血液生化学検査に関する有害事象（可能な場合）と併せて評価した。

臨床検査値の顕著な変化は、ヘモグロビン減少及びクレアチニン増加であった。これらはセルメチニブの副作用として特定されている（2.5.5.7 項）。

### 2.5.5.6.1 血液学的検査

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では、最もよくみられた CTCAE Grade 変化はヘモグロビン（低値）であり、28.6%（14/49 例）がベースラインから 1 段階悪化（軽度の減少）、4.1%（2/49 例）がベースラインから 2 段階悪化、4.1%（2/49 例）がベースラインから 3 段階悪化した。小児患者の併合集団でも同様の変化が認められた（臨床概要 2.7.4.3.1.1.1 項を参照）。これらの変化はセルメチニブの安全性プロファイルにも反映され、セルメチニブの副作用に分類されるヘモグロビン減少（医学概念）の有害事象の発現割合は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1（42.0%）及び小児患者の併合集団（44.6%）で同程度であった（臨床概要 2.7.4.2.1.1.4 項を参照）。

セルメチニブ投与により、血小板数、好中球数、及び白血球数の中央値がベースラインからわずかに低下したが、臨床的に意義のある減少ではなく、患者の大部分で CTCAE Grade の変化は認められなかった。また、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び小児患者の併合集団のいずれも CTCAE Grade の 1 段階悪化が認められたが、これは成人を対象とした試験で認められた所見と一致していた。これらの変化の程度が小さいことから予想されるように、臨床的介入が必要となることは稀であり、集団において臨床的に重要な続発症は認められなかった。これまでに認められた減少は、感染症又は出血イベントと関連していなかった。

セルメチニブ投与期間中にその他の血液学的検査値の変化が認められたが、事象発現までの時間又は臨床経過に特定の傾向は認められなかった。これらの臨床検査値の変化は臨床的に影響を及ぼさないと考えられた。

### 2.5.5.6.2 血液生化学検査

小児患者の併合集団では、主要な血液生化学検査値であるアルブミン（低値）、AST（高値）、ALT（高値）、クレアチニン（高値）、及びクレアチンキナーゼ（高値）の CTCAE Grade が 30%超の患者でベースラインから悪化した。これらの血液生化学検査値の変化はセルメチニブの副作用として特定されており、予測された変化であった（臨床概要 2.7.4.3.2.2.1 項を参照）。その他の全ての血液生化学検査値について、全般的に個々の患者における変化は小さく、ベースラインからの CTCAE Grade 悪化の発現割合は概ね低く、臨床的に重要な続発症はなく、臨床的に意義があるとは判断されなかった。SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び小児患者の併合集団はいずれも、血液生化学検査値の CTCAE Grade が変化した患者の割合は概ね同程度であり、CTCAE Grade が 3 段階以上悪化した患者の割合も同程度であった。血液生化学検査値の大部分は CTCAE Grade の 1 段階又は 2 段階悪化であり、3 段階以上悪化した患者の割合はいずれも低かった。

小児患者の併合集団及び成人患者の単独投与併合集団で、肝機能検査データを詳細に評価した。薬物性肝障害の可能性については、ALT、AST、ビリルビン、及びアルカリホスファターゼ（ALP）の異常値の発現割合を含め、EMA の薬物性肝障害の非臨床評価に関するリフレクションペーパー（CHMP Guideline 2010）及び FDA の薬物性肝障害に関するガイダンス（FDA Guidance 2009）の推奨事項を考慮して解析した。利用可能な全てのデータに基づき、セルメチニ



ブが薬物性肝障害を引き起こすことを示唆するエビデンスはなかった。Hy's Law（アミノトランスフェラーゼ及び総ビリルビンの増加）に適合すると疑われる又は確定した事象は認められなかった（臨床概要 2.7.4.3.2.3 項を参照）。

## 2.5.5.7 副作用

成人患者にセルメチニブを単独投与したときの副作用は、プログラム全体で得られた成人患者の単独投与時のデータ全ての評価に基づいて、アストラゼネカ社が特定した。評価の一環として、医学／科学文献、非臨床試験データ、及び臨床試験データからの全ての関連データを解析した。副作用の発現割合は、アストラゼネカ社又は Array BioPharma 社が実施し完了した試験において（単独投与で）セルメチニブの投与を受けた、進行癌を対象とした成人患者の単独投与併合集団のデータから得られたものであり、投与期間中に発現した全ての有害事象（治験担当医師による治験薬との関連性の判断にかかわらず）を示すものである。SPRINT 試験の小児集団で報告された有害事象の大部分（98.0%以上）は、治験担当医師によりセルメチニブとの関連性ありと判断されたため、小児集団又は成人集団のいずれにおいても、副作用の解析において、治験薬との関連性ありと判断された有害事象は別途検討していない（臨床概要 2.7.4.2.1.3 項を参照）。

小児患者及び成人患者におけるセルメチニブの安全性プロファイルを比較し、類似性を理解し、相違点を特定するために詳細な評価を実施した。小児患者と成人患者では主な副作用の一部で発現割合及び重症度に若干の差異が認められたが、この差異は特定の傾向を示すものではなく、検討した集団の差異及び各集団における曝露期間の差を反映したものである。器官別大分類で臨床検査に属する全ての副作用は、小児集団でより高い発現割合で認められたが、SPRINT 試験における臨床検査データの報告方法によって説明することができる。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 において、成人患者の硫酸塩サブグループと比較して発現割合が 2 倍以上であった有害事象は、皮膚乾燥、爪囲炎、発熱、口腔口内炎、嘔吐、並びに脱毛症（報告用語：薄毛）及び毛髪変色（報告用語：毛髪の脱色）を含む毛髪変化（医学概念）であった。これらは全て、成人患者と比較して小児患者でより多くみられる。SPRINT 試験におけるデータの収集方法と一致して、小児患者における上記の有害事象に関連する臨床検査値異常の発現割合は、成人患者の硫酸塩サブグループにおける発現割合の 2 倍以上であった。利用可能な全てのデータを評価した結果に、ヘモグロビン減少（医学概念）、毛髪変化（医学概念）、及び血中クレアチニン増加（基本語）がセルメチニブの副作用として評価され、安全性参照情報に追加される予定である。NF1 小児患者におけるセルメチニブの副作用の要約を表 8 に示す。

器官別大分類で臨床検査に属する副作用（基本語）における CTCAE Grade の変化の発現割合を表 9 に示す。

表 8 手術不能な PN を有する NF1 小児患者に発現した副作用の発現割合

| System Organ Class Grouped concept/<br>MedDRA Preferred Term | Number (%) of patients                                    |                   |                               |                   |
|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------|-------------------------------|-------------------|
|                                                              | NF1 Paediatric Patients<br>(Phase II Stratum 1)<br>(N=50) |                   | NF1 Paediatric pool<br>(N=74) |                   |
|                                                              | All CTCAE<br>Grades                                       | CTCAE<br>Grade ≥3 | All CTCAE<br>Grades           | CTCAE<br>Grade ≥3 |
| <b>眼障害</b>                                                   |                                                           |                   |                               |                   |
| 中心性漿液性網膜症／網膜色素上皮剥離                                           | 0                                                         | 0                 | 0                             | 0                 |
| 網膜静脈閉塞                                                       | 0                                                         | 0                 | 0                             | 0                 |
| 霧視                                                           | 4 (8.0)                                                   | 0                 | 7 (9.5)                       | 0                 |
| <b>胃腸障害</b>                                                  |                                                           |                   |                               |                   |
| 下痢                                                           | 35 (70.0)                                                 | 8 (16.0)          | 57 (77.0)                     | 11 (14.9)         |
| 口内乾燥                                                         | 2 (4.0)                                                   | 0                 | 4 (5.4)                       | 0                 |
| 悪心                                                           | 33 (66.0)                                                 | 1 (2.0)           | 54 (73.0)                     | 1 (1.4)           |
| 口内炎（口腔粘膜炎）                                                   | 25 (50.0)                                                 | 0                 | 38 (51.4)                     | 1 (1.4)           |
| 嘔吐                                                           | 41 (82.0)                                                 | 3 (6.0)           | 61 (82.4)                     | 6 (8.1)           |
| <b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>                                     |                                                           |                   |                               |                   |
| 無力症事象                                                        | 28 (56.0)                                                 | 0                 | 44 (59.5)                     | 0                 |
| 顔面浮腫                                                         | 2 (4.0)                                                   | 0                 | 5 (6.8)                       | 0                 |
| 末梢性浮腫                                                        | 6 (12.0)                                                  | 0                 | 9 (12.2)                      | 0                 |
| 発熱                                                           | 28 (56.0)                                                 | 4 (8.0)           | 42 (56.8)                     | 6 (8.1)           |
| <b>臨床検査</b>                                                  |                                                           |                   |                               |                   |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加                                           | 17 (34.0)                                                 | 2 (4.0)           | 27 (36.5)                     | 2 (2.7)           |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加                                        | 23 (46.0)                                                 | 1 (2.0)           | 37 (50.0)                     | 1 (1.4)           |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加                                             | 38 (76.0)                                                 | 3 (6.0)           | 56 (75.7)                     | 7 (9.5)           |
| 血中クレアチニン増加                                                   | 14 (28.0)                                                 | 1 (2.0)           | 21 (28.4)                     | 1 (1.4)           |
| 駆出率減少                                                        | 11 (22.0)                                                 | 0                 | 17 (23.0)                     | 1 (1.4)           |
| ヘモグロビン減少                                                     | 21 (42.0)                                                 | 2 (4.0)           | 33 (44.6)                     | 2 (2.7)           |
| 高リン酸塩血症                                                      | 0                                                         | 0                 | 0                             | 0                 |
| 低アルブミン血症                                                     | 25 (50.0)                                                 | 0                 | 37 (50.0)                     | 0                 |
| 血圧上昇                                                         | 9 (18.0)                                                  | 0                 | 12 (16.2)                     | 0                 |
| <b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>                                         |                                                           |                   |                               |                   |
| 呼吸困難                                                         | 2 (4.0)                                                   | 0                 | 4 (5.4)                       | 0                 |
| <b>皮膚および皮下組織障害</b>                                           |                                                           |                   |                               |                   |
| 皮膚乾燥                                                         | 30 (60.0)                                                 | 0                 | 43 (58.1)                     | 0                 |
| 毛髪変色                                                         | 16 (32.0)                                                 | 0                 | 29 (39.2)                     | 0                 |
| 爪囲炎                                                          | 23 (46.0)                                                 | 3 (6.0)           | 33 (44.6)                     | 7 (9.5)           |
| ざ瘡様皮疹                                                        | 25 (50.0)                                                 | 2 (4.0)           | 40 (54.1)                     | 2 (2.7)           |
| 発疹（全て）                                                       | 39 (78.0)                                                 | 3 (6.0)           | 59 (79.7)                     | 4 (5.4)           |

NF1 Paediatric studies include SPRINT Phase II Stratum 1 and SPRINT Phase I patients  
AE - Adverse Event; BID - Twice Daily; CTCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events.  
Source: 第5部 3.5.3.2 項 ISS Paediatric pool の AEADR3 から引用

表 9 手術不能な PN を有する NF1 小児患者に発現した臨床検査値異常における CTCAE Grade 変化の発現割合

|                                                              | Number (%) of patients                                    |                       |                               |                       |
|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------|-----------------------|
|                                                              | NF1 Paediatric Patients<br>(Phase II Stratum 1)<br>(N=50) |                       | NF1 Paediatric pool<br>(N=74) |                       |
| System Organ Class Grouped concept/<br>MedDRA Preferred Term | Any CTC<br>Grade shift                                    | ≥3 CTC<br>Grade shift | Any CTC<br>Grade shift        | ≥3 CTC<br>Grade shift |
| <b>臨床検査</b>                                                  |                                                           |                       |                               |                       |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ<br>増加                                       | 17 (34.0)                                                 | 2 (4.0)               | 26 (35.1)                     | 2 (2.7)               |
| アスパラギン酸アミノトランスフェ<br>ラーゼ増加                                    | 20 (40.0)                                                 | 0                     | 34 (45.9)                     | 0                     |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加                                             | 33 (66.0)                                                 | 3 (6.0)               | 51 (68.9)                     | 7 (9.5)               |
| 血中クレアチニン増加                                                   | 48 (96.0)                                                 | 1 (2.0)               | 72 (97.3)                     | 1 (1.4)               |
| 駆出率減少 <sup>a</sup>                                           | 22 (44.0)                                                 | 2 (4.0)               | -                             | -                     |
| ヘモグロビン減少                                                     | 20 (40.0)                                                 | 2 (4.0)               | 31 (41.9)                     | 2 (2.7)               |
| 低アルブミン血症                                                     | 25 (50.0)                                                 | 0                     | 36 (48.6)                     | 0                     |
| 血圧上昇                                                         | 25 (50.0)                                                 | 0                     | 37 (50.0)                     | 0                     |

<sup>a</sup> Ejection fraction data not available for SPRINT Phase 1 (data is limited to interpretation). Grading done using % drop from baseline.

NF1 Paediatric studies include SPRINT Phase II Stratum 1 and SPRINT Phase I patients  
AE - Adverse Event; BID - Twice Daily; CTCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events.  
Source: 第5部 3.5.3.4 項 IEMT\_11 から引用

## 2.5.5.8 リスク管理

本項では、欧州における製品のベネフィット・リスク評価及び／又は公衆衛生に影響を及ぼす可能性がある、更なる特性解析又は評価、若しくは患者保護のための特別なリスク最小化活動の実施を必要とする、重要な潜在的リスク及び不足情報の詳細を示す。全ての安全性に関する懸念は、表 10 に示す通常の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を通じて管理することを提案する。

表 10 セルメチニブの医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の要約

| Safety Concern                        | Pharmacovigilance activities (routine and additional)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Risk minimisation activities (routine and additional)                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Important Potential Risks</b>      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                        |
| Physeal dysplasia                     | <p>Routine pharmacovigilance activities beyond adverse reactions reporting and signal detection:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>AE follow-up form for spontaneous and clinical trial reports for events suggestive of physeal dysplasia</li> </ul> <p>Additional pharmacovigilance activities: Post-authorisation safety study of paediatric patients with NF1 related PN who are prescribed selumetinib.</p> | None                                                                                                                                                                                                   |
| Left ventricular systolic dysfunction | <p>Routine pharmacovigilance activities beyond adverse reactions reporting and signal detection:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>AE follow-up form for spontaneous and clinical trial reports</li> </ul> <p>Additional pharmacovigilance activities: Post-authorisation safety study of paediatric patients with NF1 related PN who are prescribed selumetinib.</p>                                            | <p>Routine risk minimisation measures for LVSD: None.</p> <p>Routine risk minimisation measures for LVEF reduction:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>SmPC Sections 4.2, 4.4, 4.8.</li> </ul> |
| Retinal vein occlusion                | <p>Routine pharmacovigilance activities beyond adverse reactions reporting and signal detection:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>AE follow-up form for spontaneous and clinical trial</li> </ul> <p>Additional pharmacovigilance activities: Post-authorisation safety study of paediatric patients with NF1 related PN who are prescribed selumetinib.</p>                                                    | <p>Routine risk minimisation measures for retinal vein occlusion:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>SmPC Sections 4.2, 4.4.</li> </ul>                                                        |
| Myopathy                              | <p>Routine pharmacovigilance activities beyond adverse reactions reporting and signal detection:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>AE follow-up form for spontaneous and clinical trial reports</li> </ul> <p>Additional pharmacovigilance activities: Post-authorisation safety study of paediatric patients with NF1 related PN who are prescribed selumetinib.</p>                                            | <p>Routine risk minimisation measures for myopathy: None.</p> <p>Routine risk minimisation measures for increases in CPK:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>SmPC Section 4.8.</li> </ul>      |

表 10 セルメチニブの医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の要約

| Safety Concern                                                                             | Pharmacovigilance activities (routine and additional)                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Risk minimisation activities (routine and additional)                                                                                                                                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Liver injury                                                                               | Routine pharmacovigilance activities beyond adverse reactions reporting and signal detection: <ul style="list-style-type: none"> <li>AE follow-up form for spontaneous and clinical trial reports</li> </ul> Additional pharmacovigilance activities: Post-authorisation safety study of paediatric patients with NF1 related PN who are prescribed selumetinib. | Routine risk minimisation measures for liver injury: None.<br>Routine risk minimisation measures for elevations in ALT and AST: <ul style="list-style-type: none"> <li>SmPC Section 4.8.</li> </ul> |
| <b>Missing Information</b>                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                     |
| Long term exposure (including long term safety data on developmental toxicity in children) | Routine pharmacovigilance activities beyond adverse reactions reporting and signal detection: None.<br>Additional pharmacovigilance activities: Post-authorisation safety study of paediatric patients with NF1 related PN who are prescribed selumetinib.                                                                                                       | None                                                                                                                                                                                                |

AE Adverse event; ALT Alanine aminotransferase; AST Aspartate aminotransferase; CPK Creatine phosphokinase; LVEF Left ventricular ejection fraction; LVSD Left ventricular systolic dysfunction; NF1 Neurofibromatosis type 1; PN Plexiform neurofibromas; SmPC Summary of Product Characteristics.

## 2.5.5.9 特別な患者集団及び状況下における安全性

### 2.5.5.9.1 内因性要因

小児患者の併合集団において、年齢、性別、及び人種に関してセルメチニブの安全性プロファイルに臨床的に重要な差異は認められなかった。いくつかの差異が認められたものの、解析対象とした小児患者数が少なかったこと（74 例）及び少数の患者の差がサブグループ間に過度の影響を及ぼしたことから、結論を導くことは困難である。

いずれの患者サブグループにおいても用量調節は不要と考えられるため、申請用法・用量（及び添付文書〔案〕）に、推奨される用量調節について含めていない。これらの安全性データを評価した結果、通常のリスク最小化の一環として添付文書（案）に既に記載されている安全性モニタリングを上回る、追加の安全性モニタリングの必要性は示されなかった。

#### 年齢の影響

有害事象、CTCAE Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、及び注目すべき有害事象の評価から、小児患者の併合集団において思春期前の患者（2～11 歳）と思春期後の患者（12～16 歳）の間に若干の差異があることが示唆された。皮膚乾燥及び発熱は 2～11 歳以上の患者で発現割合が高く、ざ瘡様皮膚炎は 12～16 歳の患者で発現割合が高かった。しかし、これらの所見は臨床的に意義があるとは考えられず、パターンを示すものでもなく、おそらく小規模な単群試験内のばらつきによって引き起こされたものと考えられる（臨床概要 2.7.4.5.1.1 項を参照）。

成人患者の単独投与併合集団では、重篤な有害事象の発現割合が高齢者（65 歳以上）で高かったものの、個々の有害事象で発現割合の差が 10%を超えた事象はなかった。

母集団薬物動態解析では、BSA 換算による用量を投与したとき、患者の年齢によるセルメチニブの曝露量に臨床的に意義のある差はなかった。

### 性別の影響

有害事象、CTCAE Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、及び注目すべき有害事象の評価から、小児患者の併合集団において男女間で若干の差があることが示唆された。有害事象で貧血、高血圧及び洞性頻脈は男性患者で発現割合が 2 倍高かったが、脱毛症（報告用語：薄毛）及び毛髪変色は女性患者で発現割合が 2 倍高かった（臨床概要 2.7.4.5.1.2 項を参照）。

母集団薬物動態解析に基づくと、性別はセルメチニブの曝露量に臨床的に意義のある影響を及ぼさない。

### 人種の影響

小児患者の併合集団及び成人患者の単独投与併合集団のいずれも、非白人サブグループの患者数が少なかったため、白人サブグループとの信頼性のある比較及び意味のある差の評価はできなかった。

アジア人の成人健康被験者では全身曝露量の増加（約 1.5～2 倍）が認められたが、体重で補正すると、アジア人及び欧米人患者の曝露量範囲はかなりの部分が重複する。認められたセルメチニブの体内動態における民族間の差は臨床的に意義のあるものではなく、特に小児患者は BSA に基づく用量でセルメチニブを投与する予定であるため、臨床的な意義はないと予測される（臨床概要 2.7.2.3.4.1 項を参照）。

## 2.5.5.9.2 外因性要因

### NCI POB 及び NCI POB 以外の施設の影響

地方の医療従事者によって報告された、予測される有害事象、CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象、及び全ての重篤な有害事象の種類及び発現割合について、開示された有害事象報告に基づいて解析した結果、これらの有害事象の報告は NCI POB 以外の実施医療機関と比較して NCI POB 全体で一貫していたことから、地方の医療従事者の関与による有害事象の過少報告はなかったことが示された（臨床概要 2.7.4.5.2.1 項を参照）。

## 2.5.5.9.3 薬物相互作用

リファンピシンがセルメチニブの曝露量を減少させ、イトラコナゾールがセルメチニブの曝露量を増加させたことから、CYP3A4 がセルメチニブのクリアランスに寄与していることが確認された。フルコナゾールもセルメチニブの曝露量を増加させたことから、CYP2C19 もセルメチニブのクリアランスに関与していることが示唆される。したがって、セルメチニブと強い CYP3A4 阻害薬又は CYP2C19 阻害薬との併用はセルメチニブの曝露量が増加する可能性があり、一方、強い CYP3A4 誘導薬との併用はセルメチニブの曝露量が減少する可能性がある。そのため、強い CYP2C19 阻害薬又は強い CYP3A4 阻害薬／誘導薬の使用を避けることが推奨される。

セルメチニブカプセルには、水溶性ビタミン E の一種である TPGS の形で、ビタミン E が添加物として含まれている。患者がセルメチニブカプセルの投与を受けた場合に摂取されるビタミン E の最大 1 日用量は約 270 mg/日である。高用量のビタミン E を摂取すると、ワルファリン等のクマリン系抗凝固薬の作用が増強されることが報告されている。したがって、クマリン系抗凝固

薬を既に使用している患者には、セルメチニブは慎重に投与すべきである。併用する場合は、国際標準比（INR）を綿密にモニタリングするか、血液凝固検査の実施を増やし、それらの結果に応じて抗凝固薬の用量を調整する必要がある。また、セルメチニブ投与を受ける全ての患者は、ビタミンEを含有する栄養補助食品の同時摂取は避けるべきである。

#### 2.5.5.9.4 妊婦及び授乳時の使用

マウスを用いた胚・胎児の発生に関する試験において、母動物に著しい毒性を誘発しない投与量のセルメチニブで、着床後胚損失率の上昇による生存胎児数の減少、平均胎児体重及び同腹児体重の減少、開眼及び口蓋裂の発現割合の増加が認められた（毒性試験の概要文2.6.6.6項を参照）。これらの作用は、予定している最大臨床用量である25 mg/m<sup>2</sup> BID投与したときのAUC平均値の3.5倍を超える曝露量で認められ、セルメチニブが胎児に異常を引き起こす可能性があることが示された。生殖発生毒性試験のデータから、セルメチニブ及びその活性代謝物はマウス乳汁中に移行することが示されている。セルメチニブ又はその代謝物がヒト乳汁中若しくはヒト精液中に移行するかどうかは不明である。したがって、妊婦又は授乳婦にセルメチニブを投与すべきではなく、セルメチニブ投与中の妊娠は避ける必要がある。

妊娠可能な女性は、セルメチニブ投与中及び最終投与後1週間は有効な避妊法を用いる必要がある。全ての妊娠可能な女性に対して、セルメチニブ投与前に妊娠検査を実施することが推奨される。授乳中の母親には、セルメチニブ投与期間中は授乳しないよう指導する必要がある。

妊娠中又は妊娠する可能性のある性的パートナー（妊娠可能な女性）を有する男性患者は、妊娠及び／又は発生途中の胚に対する影響を回避するため、セルメチニブの投与終了後少なくとも1週間は適切な避妊法を用いるべきである（臨床概要2.7.4.5.4項を参照）。

#### 2.5.5.9.5 過量投与

投与計画の規定量よりも高い用量での投与等、不注意によるセルメチニブの誤投与が生じた場合は、追跡調査を行い、回復するまで適切な支持療法による治療を行う必要がある。セルメチニブの過量投与は、1回25 mg/m<sup>2</sup>を超える用量の投与と定義する。過量投与の場合の症状は不明であり、セルメチニブの既知の解毒剤はない。セルメチニブ及び関連物質の尿中排泄は少ないため、過量投与時の薬物除去に透析は無効であると考えられる。医師は一般的な支持療法に従い、対症療法を行うべきである。

#### 2.5.5.9.6 薬物乱用

セルメチニブは、その作用機序、生理学的及び薬理学的活性と、刺激作用がないことから、乱用の可能性はなく、臨床試験プログラム実施中にセルメチニブが薬物乱用を誘発することを示す所見はなかった。

#### 2.5.5.9.7 離脱症状及び反跳現象

SPRINT試験では、全ての患者が、セルメチニブの最終投与から約30日後の安全性評価のための来院を完了した。これらの試験において、セルメチニブの投与中止後に離脱症状又は反跳現象は認められなかった。

#### 2.5.5.9.8 自動車運転及び機械操作に対する影響

自動車運転及び機械操作に及ぼすセルメチニブの影響を確認するための試験は実施していない。セルメチニブが自動車運転及び機械操作の能力に及ぼす影響はわずかであると考えられる。

セルメチニブ投与中に疲労、無力症、及び視覚障害が報告されているため（2.5.5.4.1 項を参照）、これらの症状が認められた患者は、自動車運転及び機械操作時に注意を払う必要がある。

### 2.5.5.10 市販後の安全性報告

最新の PBRER のデータ固定日（20 年 月 日）時点で、臨床試験、拡大アクセスプログラム（Expanded Access Programme）及び医師主導治験から得られた情報に基づく評価の結果、セルメチニブの安全性プロファイルに変更をもたらす新規の重要な安全性情報は特定されなかった。詳細は第 5 部 3.6.1 項の PBRER を参照されたい。

セルメチニブは、2020 年 4 月 10 日に FDA により、2 歳以上の症候性かつ手術不能の PN を伴う NF1 小児患者（対象患者集団）の治療薬として世界で初めて承認された。PBRER の調査単位期間である 20 年 月 日から 20 年 月 日までの間に、欧州連合、ブラジル、韓国、イスラエル、インド等で承認されている。

2021 年 9 月 30 日時点のセルメチニブ（10 mg 及び 25 mg カプセル）の市販後の累積曝露量の世界各国の合計は、推定最大一日投与量（100 mg）から算出した場合は約 22,622 患者・年、推定最小一日投与量（30 mg）から算出した場合は約 75,540 患者・年と推定される。

20 年 月 日から 20 年 月 日までの PBRER の調査単位期間中、市販後にセルメチニブの投与を受けた患者の大半が、症候性かつ手術不能な PN を伴う NF1 小児患者であった。現在の効能・効果の対象である患者集団における通常の医薬品安全性監視活動において、セルメチニブの安全性プロファイルの変更は認められなかった。また、当該期間中に得られた安全性データからは、新たな安全性上の懸念を示すような安全性シグナルは確認されなかった。

全体として、これまでに特定されたセルメチニブの安全性検討事項と照らし合わせた結果、症候性かつ手術不能な PN を伴う NF1 小児患者において、新たに特定された安全性上の懸念や重要な情報は認められなかった。臨床開発プログラムが進行し、世界的に承認申請が行われている対象患者集団で本剤の市販品が使用されていく状況を踏まえながら、安全性情報の監視を継続する。

### 2.5.5.11 結論：手術不能かつ症候性の PN を有する 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

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 においてセルメチニブ 25 mg/m<sup>2</sup> BID（約 12 時間毎）を投与したときの安全性プロファイルは、手術不能な PN を有する NF1 の小児患者 74 例におけるセルメチニブ投与（20～30 mg/m<sup>2</sup> を BID 投与）のよく特徴付けられた安全性プロファイル、及び MEK 阻害薬における既知の安全性プロファイルと概ね一致している。これらの安全性所見は、セルメチニブ 75 mg BID 投与を受けた成人癌患者 347 例のデータによって支持される。

- 全般的に、3～18 歳の手術不能かつ症候性の PN を有する NF1 小児患者、の治療としてのセルメチニブの安全性プロファイル（比較的良好とみられる事象を含む）は、管理可能で、忍容性は良好であると考えられる。
- 全般的に、報告された有害事象の種類は MEK 阻害薬の安全性プロファイルと概ね一致していた。SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の小児集団における有害事象の発現割合及び CTCAE による重症度に関するセルメチニブの安全性プロファイルは、成人患者集団で認められたものと概ね一致していた。



- セルメチニブ投与により報告された有害事象の大部分は、セルメチニブの用量変更又は支持療法のいずれか若しくは両方によって管理可能であった。ほとんどが試験期間中に回復し、概して患者への投与に影響を及ぼさず長期投与が可能であった。
- 小児患者におけるセルメチニブの安全性プロファイルの特徴付ける主な有害事象（発現割合が45%超）（ご瘡様皮疹、消化管事象〔下痢、悪心、及び嘔吐〕、爪囲炎、発熱、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、疲労／無力症）は、概してセルメチニブの投与中止には至らなかった。
- 曝露期間が長期間であることを考慮すると、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 における治験薬との関連性ありと判断された重篤な有害事象（12.0%）及び治験薬との関連性ありと判断されたセルメチニブの投与中止に至った有害事象（10.0%）の発現割合は、小児患者の併合集団で同程度であり、良好な忍容性を示す安全性プロファイルが裏付けられた。SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では死亡例は報告されなかった。
- SPRINT 試験第 II 相パート層 1 において、基本語別の CTCAE Grade 3 以上の有害事象（発現割合が5%以上）は、下痢、低酸素症、発熱、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、爪囲炎、嘔吐、及び体重増加であった。小児患者の併合集団でも同様のプロファイルが認められた。
- 小児患者の併合集団で認められた注目すべき有害事象は、成人患者の単独投与併合集団で認められたものと概ね一致していた。新たな重大な安全性に関する懸念は特定されなかった。
- 小児患者では曝露期間が長かったが、網膜事象（中心性漿液性網膜症、RPED、又は網膜静脈閉塞）又はセルメチニブによる骨端軟骨異形成症を示唆する事象は認められなかった。
- 治験薬との関連性ありと判断された有害事象の大部分は、セルメチニブ投与 1 年目に発現すると考えられる。セルメチニブの安全性プロファイルは、経時的に重要な悪化はないと考えられる。有害事象の管理における一貫性を確保するため、小児特有の有害事象管理ガイドラインを整備する。長期安全性は、通常の医薬品安全性監視の一環として継続的に評価する予定である。

## 2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

データ全体から、手術不能かつ症候性の PN を有する NF1 小児患者の治療におけるセルメチニブの良好なベネフィット・リスクプロファイルが示された。SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の有効性データにおいて、NCI POB 解析で 66%と優れた ORR を示し、標的 PN 腫瘍容積の大幅かつ持続的な減少を伴っており、DoR 中央値は未到達であった。経時的には、標的 PN 腫瘍容積が評価された患者の大半は、ほとんどの時点で腫瘍容積が減少し、最大の変化は-54.5%であった。標的 PN 腫瘍容積の減少は、COA（特に疼痛〔NRS-11 及び PII〕）、運動機能、HRQoL、及び GIC の改善で示された臨床的ベネフィットによって裏付けられた。全体として、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験担当医師による評価で、患者の大半（50 例中 35 例〔70.0%〕）がセルメチニブ投与により臨床的ベネフィットを得たと判断された。治験担当医師による臨床的ベネフィットの評価は、疾患の複雑さ及び症状負荷がある中で、有効性及び安全性データの両方を評価することができるように、包括的な患者データの要約が含まれた IPR を検討することによって行った。セルメチニブの特定されたリスク（2.5.6.3 項）は、申請効能・効果、高いアンメットメディカルニーズ、及び有効性におけるベネフィットを考慮すると、許容可能であると考えられる。

### 2.5.6.1 セルメチニブの治療状況

対象とする患者集団におけるアンメットメディカルニーズは、2.5.1.2 項に詳細に記載しており、PN を有する NF1 の治癒、予防、又は腫瘍を縮小させる内科的治療法がないことに基づいている。

#### 2.5.6.1.1 疾患又は症状

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。成人集団と小児集団の両方を対象とした研究では、NF1 の推定罹患率は 10 万人に 20～24 人と報告されている

（Huson et al 1989、Poyhonen et al 2000、Evans et al 2010、Kallionpää et al 2018）。一方、小児集団又は青年期集団のみを対象とした研究では、推定罹患率はわずかに高く、10 万人に 18～34 人であった（Poyhonen et al 2000、Lammert et al 2005、McKeever et al 2008）。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 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）。

#### 2.5.6.1.2 現行の治療

本邦において、腫瘍容積減少を効能・効果として承認された内科的治療法はない。

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 Krajchich 2011）。

小児及び青年期患者の進行性 PN を有する NF1 患者を対象とした複数の薬剤（tipifarnib、ピルフェニドン、ペグインターフェロンアルファ-2b、シロリムス、ソラフェニブ、サリドマイド、イマチニブ等）の第 II 相試験では、一貫した又は持続的な腫瘍容積の減少は示されなかった（Gutmann et al 2013a）。

### 2.5.6.2 セルメチニブのベネフィット

セルメチニブは、手術不能かつ症候性の PN を有する NF1 小児患者に臨床的に意義のある持続的な PN 腫瘍容積の減少をもたらし、治療上のベネフィットをもたらす。セルメチニブは標的 PN 腫瘍容積の減少を示し、NCI POB 解析による ORR は 66% であり優れた奏効率が得られた。また、組入れ時点の PN の状態（進行性 PN は組入れ前 18 カ月以内に 20% 以上増加と定義）にかかわらず、標的 PN 腫瘍容積の減少が認められた（進行性 PN が認められなかった患者の ORR : 66.7%、進行性 PN が認められた患者の ORR : 61.9%）。最良効果が病勢進行であった患者はいなかった。

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 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。Kaplan-Meier 法により、12 サイクル以降も奏効が持続している確率は 100% と推定された。全患者で、2 年後に PD が認められない確率は非常に高かった（94.7% [95% CI : 80.6, 98.7]）。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 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。

外部対照データである、Natural history study 及び tipifarnib 試験（01-C-0222 試験）のプラセボ群との比較から、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 における標的 PN 腫瘍容積の減少は、疾患の自然経過ではなく、セルメチニブによるものであることが示された。セルメチニブは、病勢進行のリスクを大幅に低下させる。実際に、2 年後に PD が認められない確率は、セルメチニブでは 94.7%（95% CI : 80.6, 98.7）であったのに対し、Natural history study（MEK 阻害薬の投与なし）では 30.4%（95% CI : 21.0, 40.3）であった。組入れ時に進行性 PN を有していた患者において、2 年後に PD が認められない確率は、セルメチニブでは 88.9%（95% CI : 62.4, 97.1）であったのに対し、tipifarnib 試験（01-C-0222 試験）のプラセボ群では 20.6%（95% CI : 7.7, 37.8）であった。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の試験では、患者のベースライン時の PN 関連の病的状態の数の中央値は 3 であり、ベースライン時に約 1/4（13 例）の患者が標的 PN に 4 つ病的状態を有していたことから、たった 1 つの PN に対して複合的な症状負荷が示された。この試験の独特な点は、包括的な PRO 及び機能的アウトカム指標を用いて、セルメチニブ投与期間中の病的状態の変化を綿密に評価したことであった。ほとんどの患者で、標的 PN 腫瘍容積の減少に加えて臨床転帰スコアの改善が認められた。

- 疼痛は、ベースライン時（26 例）に高い割合で認められた症状であった。NRS-11 スコアにより、標的腫瘍における疼痛強度の改善が早期に認められ、pre-Cycle 13 までに臨床的に意義のある減少（2.07）が得られた。ベースライン時に疼痛が認められた患者（NRS-11 スコアが 2 以上）では、疼痛緩和が 2~4 カ月以内の早期に得られ、経時的に持続した。

- 運動機能障害は、ベースライン時（33 例）によくみられた症状であり、多くの患者が筋肉の強度及び／又は可動域の低下を有していた。運動症状を有する患者の筋肉の強度及び可動域は、pre-Cycle 13 までに改善した。
- 気道等に病的状態を有する一部の患者（16 例）では、標的 PN に関連した病的状態の顕著な影響（5 例が気道補助〔気管切開〕を必要とした）及び併存する病的状態の数の面で重い症状負荷を有していた。全体として、個々の患者レベルでは、pre-Cycle 13 までの FEV1 に経時的な改善の傾向が認められ、1 例はカニューレを抜去することができ、気管切開を必要としなくなった。
- 標的 PN に伴う病的状態の多様性及び数を考慮すると、ベースライン時に認められた HRQoL スコアの範囲は想定外ではなかった。小児自己報告及び親代理報告における PedsQL 総スコアのベースラインからの増加は、HRQoL の経時的な改善を示唆するものであり、有望なものであった。

NRS-11 スコア（ベースライン時のスコアが 2 以上の患者）と標的 PN 腫瘍容積の変化率との間に強い相関（相関係数 0.76 [pre-Cycle 9] 及び 0.71 [pre-Cycle 25]）が認められた。経時的解析（年齢、病的状態の数、及び臨床転帰のベースライン値で補正）により、標的 PN 腫瘍容積のベースラインからの変化率と NRS-11 スコアの変化量との間に、意義のある相関が認められた（ $p < 0.001$ ）。PN 腫瘍容積の変化率と、PII、PROMIS T スコア、MMT 強度、可動域、及び親代理報告における PedsQL との間に弱い相関が認められた。その他の解析では弱い相関から中等度の相関が認められたが、これらは推奨された CMT までの改善が不可能な患者の存在による影響を受けた。経時的解析（年齢、病的状態の数、及び臨床転帰のベースライン値で補正）により、親代理報告における PII（ $p = 0.032$ ）、親代理報告における PROMIS 可動性（ $p = 0.042$ ）及び上肢（ $p = 0.034$ ）、親代理報告における PedsQL 総スコア（ $p = 0.033$ ）及び社会的機能（ $p = 0.081$ ）において PN 腫瘍容積の変化率との間の相関が認められた。

### 2.5.6.3 セルメチニブのリスク

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 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認められている。

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。

セルメチニブ単独投与に関連して特定されたリスク、すなわち消化管への影響（下痢、悪心、及び嘔吐）、霧視、トランスアミナーゼ上昇（ALT 及び AST）、クレアチンホスホキナーゼ増加、発疹／ざ瘡様皮膚炎、LVEF 低下の重症度は概ね CTCAE Grade 1 又は 2 と低く、セルメチニブの用量変更及び／又は SPRINT 試験で使用された小児特有の有害事象管理ガイドライン若しく

は各実施医療機関の診療指針によって管理可能であった。これらの事象に影響を受けることなく、投与は長期間継続可能であった。小児患者の併合集団では、骨端軟骨異形成症、性的成熟の障害、又は網膜事象は認められなかった。

#### 2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

手術不能かつ症候性の PN を有する NF1 患者の臨床管理の選択肢は極めて限られている。治療を行わない場合、PN の大部分は時間の経過とともに持続的に増大するか、最良の場合でもサイズが不変のままである。これは、NCI POB で実施された NF1 患者を対象とした Natural history study において、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の最大追跡調査期間と一致させた期間での、年齢を一致させたコホートの PN 腫瘍容積の年間変化率の中央値が+21.3%（範囲：-4.1%～+147.9%）であったことにより示された。PN の継続的な増殖は、病勢進行が認められない確率が低いことと関連しており、Natural history study（MEK 阻害薬の投与なし）では、2 年後に PD が認められない確率は 30.4%（95% CI：21.0, 40.3）であった。

画像検査に基づく抗腫瘍効果は、薬物活性の重要なマーカーであり、有効性を示す上で極めて重要であると認知されている。SPRINT 試験第 II 相パート層 1 より前に、PN を有する NF1 の内科的治療で一貫した又は持続的な抗腫瘍効果は示されていない（Gutmann et al 2013a）。セルメチニブは、安定的かつ持続的な PN における抗腫瘍効果又は PN 腫瘍容積の安定化を示す優れた有効性が認められており、PN 腫瘍容積の年間変化率は-27.3%～+19.0%の範囲であり、NCI POB 解析による ORR は 66.0%で説得力のあるものであった。ICR 解析を用いた感度分析では、ORR は 44.0%であった。一致性解析及び標的 PN 腫瘍容積データから、解析間で効果が異なる患者について、標的 PN 腫瘍容積の変化の方向は概ね同じであることが示された。

医師及び患者の視点からは、徴候及び症状の改善は抗腫瘍効果と同様に重要である。PN を有する NF1 小児患者には、PN に起因する様々な臨床徴候及び症状（病的状態）があることが、十分に示されている（Drouet et al 2004、Ferner et al 2007、Zhu et al 2002）。疼痛は、PN を有する NF1 の症状としてよくみられ、公表文献では患者の 50%～77%で疼痛が報告されている。評価した公表文献では、患者評価における機能障害（運動機能障害、呼吸器障害、視力減退、腸管／膀胱機能障害）の決定因子として PN の部位が強調されており、患者の 11%～31%で運動機能障害が報告された。疼痛は日常活動及び患者の HRQoL に支障を引き起こすことが報告されている（Johnson et al 2012、Licis et al 2013）。患者は PN によって 1 つの症状が発現するだけではなく、複数の症状が発現するため、この多様で多因子性の負荷を、利用可能な PRO 指標及び機能評価を用いて評価することは難しく、特に 3 歳の小児集団では難しい。こうした課題はあるものの、セルメチニブ投与により、pre-Cycle 13 までに臨床的に意義のある疼痛強度の減少（平均 2.07）が達成され、ベースライン時に疼痛が認められた患者（NRS-11 スコアが 2 以上）で、疼痛緩和が早期（2～4 カ月以内）に認められ、経時的に持続したことは有望である。日常活動における疼痛による支障の減少が、小児自己報告及び親代理報告のいずれでも経時的に認められ、疼痛強度の減少と概ね一致していた。筋肉の強度及び可動域の改善傾向も認められた。ベースライン時の HRQoL スコアは広範囲であり、これは遺伝性疾患としての NF1 の重症度の多様性を反映しており、PN のみによって生じる多様性を上回っていた。そのため、HRQoL の改善を意味する小児自己報告及び親代理報告における PedsQL 総スコアのベースラインからの増加が認められたことは意義があった。患者の症状負荷の軽減は個人レベルで最も顕著であり、集団レベルでの評価では捉えることが難しい、気管切開の解消、活動や遊びの改善、社会や家族との交わりの改善等、意義のある変化が一部の患者に認められた。

セルメチニブは、奏効及び PN 腫瘍容積の減少、並びに PRO 及び COA の改善に関して有効性を示した。PN のサイズはその部位によって大きく異なり、神経を広範囲に巻き込み、浮腫や神

経束の損傷を引き起こす可能性もある。しかし、臨床的ベネフィットを得るために PN の減少がどの程度必要であるかは明らかにされておらず、腫瘍容積の変化がない場合でもしばしば症状の改善がみられる（神経絞扼の解放の場合と同様）。臨床的には、PN 腫瘍容積の変化と個々の臨床転帰との間に単純な 1 対 1 の関係があるとは考えにくい。NRS-11 スコアと標的 PN 腫瘍容積の変化率には強い相関（相関係数 0.71 及び 0.76）が認められたが、これは投与期間中に改善するのに十分な重症度の症状を患者がベースライン時に有していた場合に認められたものであった。その他の解析では、弱い相関から中程度の相関が報告された。疼痛は PN を有する患者でよくみられる症状の 1 つであり、毎日の疼痛が日常活動及び HRQoL に及ぼす影響を過小評価することはできない。セルメチニブは、手術不能かつ症候性の PN を有する NF1 の小児患者の日常生活に意義のある変化をもたらす可能性がある。

成人癌患者を対象とした試験における大規模安全性データベースに基づき、セルメチニブの安全性及び忍容性プロファイルは十分に特徴付けられており、また、手術不能かつ症候性の PN を有する NF1 小児患者における安全性プロファイルは、成人患者における安全性プロファイルと概ね一致していることが確認されている。

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の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。添付文書（案）では、2 段階の用量調節を推奨しており、これにより患者は更にセルメチニブの投与を継続可能となる。

セルメチニブへの長期曝露で得られた安全性データに基づき、新たな長期的な安全性に関する懸念は特定されなかった。副作用の大部分はセルメチニブ投与開始後 1 年以内に発現した（最も高い Grade の駆出率減少等）。セルメチニブは小児の治療に用いられる予定であるため、セルメチニブを長期投与した患者において、骨端軟骨異形成症、網膜事象又は性的成熟の障害に関連する有害事象の報告がなかったことは重要である。

結論として、申請効能・効果におけるセルメチニブのベネフィット・リスクプロファイルは良好である。セルメチニブは、高い ORR、奏効持続性、臨床転帰及び症状の改善、並びに患者の QoL の改善を示し、忍容性プロファイルも良好であった。全般的に、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験担当医師による IPR の評価では、大半の患者（50 例中 35 例 [70.0%]）がセルメチニブ投与によって臨床的ベネフィットを得ており、そのベネフィットは患者に発現した全ての安全性事象を上回っていた。ベネフィット・リスクプロファイルが良好であることの更なる証拠として、大半の患者（50 例中 34 例 [68.0%]）が DCO 時点でセルメチニブの投与を継続しており、66%の患者がセルメチニブの総投与期間が 2 年間以上であった（総曝露期間の中央値は 2.2 年）ことがあげられる。

予定されている手術不能かつ症候性の PN を有する NF1 小児患者集団では、承認された治療選択肢がなく、治療は症状の管理に限定されることから、高いアンメットメディカルニーズが存在

する。新たな治療選択肢はいずれも、PN 腫瘍容積を減少させ、PN 関連合併症及び患者の QoL を改善することを目指す必要がある。この患者集団のデータを総合的に判断すると、セルメチニブは手術不能かつ症候性の PN を有する NF1 小児患者において、長期投与に適した有効な分子標的治療の第一選択薬となる可能性があり、この治療法を患者が利用できるようにすることは重要と考えられる。

## 2.5.7 参考文献

Abdel-Rahman et al 2015

Abdel-Rahman O, ElHalawani H, Ahmed H, Ellithy M. Risk of selected gastrointestinal toxicities in cancer patients treated with MEK inhibitors: a comparative systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015; 9(11):1433-45.

Adjei et al 2008

Adjei AA, Cohen RB, Franklin W, Morris C, Wilson D, Molina JR, et al. Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the oral, small-molecule mitogen-activated protein kinase kinase 1/2 inhibitor AZD6244 (ARRY-142886) in patients with advanced cancers. *J Clin Oncol*. 2008;26(13):2139-46.

Balagula et al 2011

Balagula Y, Barth Huston K, Busam KJ, Lacouture ME, Chapman PB, Myskowski PL. Dermatologic side effects associated with the MEK 1/2 inhibitor selumetinib (AZD6244, ARRY-142886). *Invest New Drugs*. 2011;29(5):1114-21.

Banerjee et al 2017

Banerjee A, Jakacki RI, Onar-Thomas A, Wu S, Nicolaides 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.

Banks et al 2017

Banks M, Crowell K, Proctor A, Jensen BC. Cardiovascular effects of the MEK inhibitor, trametinib: a case report, literature review, and consideration of mechanism. *Cardiovasc Toxicol*. 2017;17(4):487-93.

Bekaii-Saab et al 2011

Bekaii-Saab T, Phelps MA, Li X, Saji M, Goff L, Kauh JS, et al. Multi-institutional phase II study of selumetinib in patients with metastatic biliary cancers. *J Clin Oncol*. 2011;29(17):2357-63.

Canavese and Krajbich 2011

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

Carlos et al 2015

Carlos G, Anforth R, Clements A, Menzies AM, Carlino MS, Chou S, et al. Cutaneous toxic effects of BRAF inhibitors alone and in combination with MEK inhibitors for metastatic melanoma. *JAMA Dermatol*. 2015;151:1103-9.

#### CDC 2018

CDC - Centers for Disease Control and Prevention. Information on Diseases & Conditions for Parents with Children (Ages 4-11). Available from: [https://www.cdc.gov/parents/children/diseases\\_conditions.html](https://www.cdc.gov/parents/children/diseases_conditions.html). Accessed 24 July 2019.

#### Cheng and Tian 2017

Cheng Y, Tian H. Current development status of MEK inhibitors. *Molecules* 2017;22(10):1551.

#### CHMP Guideline 2010

European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Reflection paper on non-clinical evaluation of drug-induced liver injury (DILI). 2010; EMEA/CHMP/SWP/150115/2006. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-non-clinical-evaluation-drug-induced-liver-injury-dili\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-non-clinical-evaluation-drug-induced-liver-injury-dili_en.pdf). Accessed 14 October 2021.

#### CHMP Guideline 2012

European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the investigation of drug interactions. 2012; CPMP/EWP/560/95/Rev. 1 Corr. 2\*\*. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-drug-interactions-revision-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-drug-interactions-revision-1_en.pdf). Accessed 14 October 2021.

#### CHMP Guideline 2013

European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use. 2013; EMA/CHMP/QWP/805880/2012 Rev.2. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-pharmaceutical-development-medicines-paediatric-use\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-pharmaceutical-development-medicines-paediatric-use_en.pdf). Accessed 28 October 2021.

#### CHOP 2018

CHOP - Children's Hospital of Philadelphia. Conditions and Diseases in Any Paediatric Population. Available from: <https://www.chop.edu/conditions-diseases>. Accessed 24 July 2019.

#### Cohen Children's Medical Centre: Pill swallowing guidance

Cohen Children's Medical Centre. Available from: <http://www.pillswallowing.com/basic.html>

#### Cohen 1988

Cohen J. Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences. 2nd Ed. Hillsdale (NJ): Lawrence Erlbaum Associates, Publishers; 1988. (Available upon request).

#### Curry et al 2014

Curry JL, Torres-Cabala CA, Kim KB, Tetzlaff MT, Duvic M, Tsai KY, et al. Dermatologic toxicities to targeted cancer therapy: shared clinical and histologic adverse skin reactions. *Int J Dermatol*. 2014;53(3):376-84.

#### 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.



#### Dombi et al 2013

Dombi E, Ardern-Holmes SL, Babovic-Vuksanovic D, Barker FG, Connor S, Evans DG, et al. Recommendations for imaging tumor response in neurofibromatosis clinical trials. *Neurology*. 2013;81(21 Suppl 1):S33-40.

#### Dombi et al 2016

Dombi E, Baldwin A, Marcus LJ, Fisher MJ, Weiss B, Kim A, et al. Activity of selumetinib in neurofibromatosis type 1-related plexiform neurofibromas. *N Engl J Med*. 2016;375(26):2550-60.

#### Drouet et al 2004

Drouet A, Wolkenstein P, Lefaucheur JP, Pinson S, Combemale P, Gherardi RK, et al. Neurofibromatosis 1-associated neuropathies: a reappraisal. *Brain*. 2004;127(9):1993-2009.

#### Ducatman et al 1986

Ducatman BS, Scheithauer MD, Piegras DG, Reiman HM, Ilstrup DM. Malignant peripheral nerve sheath tumours. *Cancer*. 1986;57:2006-21.

#### Evans et al 2002

Evans DG, Baser ME, McGaughan J, Sharif S, Howard E, Moran A. Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1. *J Med Genet*. 2002;39(5):311-4.

#### Evans et al 2010

Evans DG, Howard E, Giblin C, Clancy T, Spencer H, Huson SM, et al. Birth incidence and prevalence of tumor-prone syndromes: estimates from a UK family genetic register service. *Am J Med Genet A*. 2010;152A(2):327-32.

#### 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.

#### FDA Guidance 2009

U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) and Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation. 2009; Available from: <https://www.fda.gov/media/116737/download>. Accessed 14 October 2021.

#### FDA Guidance 2017

U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for industry. In Vitro Metabolism- and Transporter- Mediated Drug-Drug Interaction Studies DRAFT GUIDANCE. 2017; Available from: <https://www.fda.gov/files/drugs/published/In-Vitro-Metabolism--and-Transporter--Mediated-Drug-Drug-Interaction-Studies-Guidance-for-Industry.pdf>. Accessed 25 November 2021.

#### Ferner et al 2007

Ferner RE, Huson SM, Thomas N, Moss C, Wilshaw H, Evans DG, et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *J Med Genet*. 2007;44(2):81-8.

**Flaherty et al 2012a**

Flaherty K, Robert C, Hersey P, Nathan P, Garbe C, Milhem M, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*. 2012;367(2):107-14.

**Flaherty et al 2012b**

Flaherty K, Infante J, Daud A, Gonzalez R, Kefford R, Sosman J, et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med*. 2012;367(18):1694-703.

**Glade Bender et al 2011**

Glade Bender J, Yamashiro DJ, Fox E. Clinical development of VEGF signaling pathway inhibitors in childhood solid tumors. *Oncologist*. 2011;16(11):1614-25.

**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.

**Gutmann et al 2012**

Gutmann DH, Parada LF, Silva AJ, Ratner N. Neurofibromatosis type 1: modeling CNS dysfunction. *J Neurosci*. 2012;32(41):14087-93.

**Gutmann et al 2013a**

Gutmann DH, Blakeley JO, Korf BR, Packer RJ. Optimizing biologically targeted clinical trials for neurofibromatosis. *Expert Opin Investig Drugs*. 2013;22(4):443-62.

**Gutmann et al 2013b**

Gutmann DH, McLellan MD, Hussain I, et al. Somatic neurofibromatosis type 1 (NF1) inactivation characterizes NF1-associated pilocytic astrocytoma. *Genome Res*. 2013;23:431-39.

**Gutmann et al 2017**

Gutmann DH, Ferner RE, Listerick RH, Korf BR, Wolters PL, Johnson KJ. Neurofibromatosis type 1. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Feb;3:17004.

**Hall et al 2006**

Hall AP, Westwood FR, Wadsworth PF. Review of the effects of anti-angiogenic compounds on the epiphyseal growth plate. *Toxicol Pathol*. 2006;34(2):131-47.

**Hannema and Oostenbrink 2017**

Hannema SE, Oostenbrink R. Endocrine aspects of neurofibromatosis type 1. Reference Module in Biomedical Sciences 2017. Available from:<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.99498-4>.

**Heinzerling et al 2019**

Heinzerling L, Eigentler TK, Fluck M, Hassel JC, Heller-Schenck D, Leipe J, et al. Tolerability of BRAF/MEK inhibitor combinations: adverse event evaluation and management. *ESMO Open*. 2019;4(3):e000491. doi: 10.1136/esmoopen-2019-000491.

#### Higham et al 2018

Higham CS, Dombi E, Rogiers A, Bhaumik S, Pans S, Connor SEJ, et al. The characteristics of 76 atypical neurofibromas as precursors to neurofibromatosis 1 associated malignant peripheral nerve sheath tumors. *Neuro Oncol.* 2018;20(6):818-25.

#### Huson et al 1989

Huson SM, Compston DA, Clark P, Harper PS. A genetic study of von Recklinghausen neurofibromatosis in south east Wales. I. Prevalence, fitness, mutation rate, and effect of parental transmission on severity. *J Med Genet.* 1989;26(11):704-11.

#### Infante et al 2012

Infante JR, Fecher LA, Falchook GS, Nallapareddy S, Gordon MS, Becerra C, et al. Safety, pharmacokinetic, pharmacodynamic, and efficacy data for the oral MEK inhibitor trametinib: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(8):773-81.

#### Jakacki et al 2017

Jakacki RI, Dombi E, Steinberg SM, Goldman S, Kieran MW, Ullrich NJ, et al. Phase II trial of pegylated interferon alfa-2b in young patients with neurofibromatosis type 1 and unresectable plexiform neurofibromas. *Neuro Oncol.* 2017;19(2):289-97.

#### Jänne et al 2013

Jänne PA, Shaw AT, Pereira JR, Jeannin G, Vansteenkiste J, Barrios C, et al. Selumetinib plus docetaxel for KRAS-mutant advanced non-small-cell lung cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2013;14(1):38-47.

#### Johnson et al 2012

Johnson BA, MacWilliams B, Carey JC, Viskochil DH, D'Astous JL, Stevenson DA. Lower extremity strength and hopping and jumping ground reaction forces in children with neurofibromatosis type 1. *Hum Mov Sci.* 2012;31(1):247-54.

#### Kallionpää et al 2018

Kallionpää RA, Uusitalo E, Leppävirta J, Pöyhönen M, Peltonen S, Peltonen J. Prevalence of neurofibromatosis type 1 in the Finnish population. *Genet Med.* 2018;20(9):1082-6.

#### Kaplan et al 2010

Kaplan BJ, Steiger RA, Pope J, Marsh A, Sharp M, Crawford SG. Successful treatment of pill-swallowing difficulties with head posture practice. *Paediatr Child Health.* 2010;15(5):e1-5.

#### Kim et al 2013

Kim KB, Kefford R, Pavlick AC, Infante JR, Ribas A, Sosman JA, et al. Phase II study of the MEK1/MEK2 inhibitor trametinib in patients with metastatic BRAF-mutant cutaneous melanoma previously treated with or without a BRAF inhibitor. *J Clin Oncol.* 2013;31(4):482-9.

#### Koelblinger et al 2017

Koelblinger P, Dornbierer J, Dummer R. A review of binimetinib for the treatment of mutant cutaneous melanoma. *Future Oncol.* 2017;13:1755-66.

#### Korf 1999

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

**Lammert et al 2005**

Lammert M, Kappler M, Mautner VF, Lammert K, Storkel S, Friedman JM, et al. Decreased bone mineral density in patients with neurofibromatosis 1. *Osteoporos Int*. 2005;16(9):1161-6.

**Licis et al 2013**

Licis AK, Vallorani A, Gao F, Chen C, Lenox J, Yamada KA, et al. Prevalence of sleep disturbances in children with neurofibromatosis type 1. *Child Neurol*. 2013; 28(11):1400-5.

**Lilleng et al 2011**

Lilleng H, Abeler K, Johnsen SH, Stensland E, Løseth S, Jorde R, et al. Variation of serum creatine kinase (CK) levels and prevalence of persistent hyperCKemia in a Norwegian normal population. The Tromsø Study. *Neuromuscul Disord*. 2011;21(7):494-500.

**Mai et al 2015**

Mai R, Zhou S, Zhong W, Rong S, Cong Z, Li Y, et al. Therapeutic efficacy of combined BRAF and MEK inhibition in metastatic melanoma: a comprehensive network meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncotarget*. 2015;6:28502-12

**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.

**McKeever et al 2008**

McKeever K, Shepherd CW, Crawford H, Morrison PJ. An epidemiological, clinical and genetic survey of neurofibromatosis type 1 in children under sixteen years of age. *Ulster Med J*. 2008;77(3):160-3.

**Mektovi® (Binimetinib) 2018 Assessment report**

CHMP EMA Assessment report, 2018; Nonclinical assessment, EMA Procedure No. EMEA/H/C/004579/0000; EMA/CHMP/554701/2018. July 2018. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/mektovi-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/mektovi-epar-public-assessment-report_en.pdf). Accessed 14 October 2021.

**Moghadam-Kia et al 2016**

Moghadam-Kia S, Oddis CV, Aggarwal R. Approach to asymptomatic creatine kinase elevation. *Cleve Clin J Med*. 2016;83(1):37-42.

**Moss et al 2003**

Moss KG, Toner GC, Cherrington JM, Mendel DB, Laird AD. Hair depigmentation is a biological readout for pharmacological inhibition of KIT in mice and humans. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003;307(2):476-80.

**National Institutes of Health Consensus Development Conference, 1987**

National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: neurofibromatosis. Bethesda, Md., USA, July 13-15, 1987. *Neurofibromatosis*. 1988;1(3):172-8.

**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 2011**

Nguyen R, Kluwe L, Fuensterer C, Kentsch M, Friedrich JM, Mautner VF. Plexiform neurofibromas in children with neurofibromatosis 1: Frequency and associated clinical deficits. *J Pediatr.* 2011;159(4):652-5.

**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.

**Pasquali et al 2017**

Pasquali S, Chiarion-Sileni V, Rossi CR, Mocellin S. Immune checkpoint inhibitors and targeted therapies for metastatic melanoma: a network meta-analysis. *Cancer Treat Rev*2017;54:34-42

**Patel et al 2015a**

Patel U, Cornelius L, Anadkat MJ. MEK inhibitor-induced dusky erythema: characteristic drug hypersensitivity manifestation in 3 patients. *JAMA Dermatol.* 2015;151(1):78-81.

**Patel et al 2015b**

Patel A, Jacobsen L, Jhaveri R, Bradford KK. Effectiveness of pediatric pill swallowing interventions: a systematic review. *Pediatrics.* 2015;135(5):883-9.

**Plotkin et al 2016**

Plotkin SR, Davis SD, Robertson KA, Akshintala S, Allen J, Fisher MJ, et al. Sleep and pulmonary outcomes for clinical trials of airway plexiform neurofibromas in NF1. *Neurology.* 2016;87(7 Suppl 1):S13-20.

**Poyhonen et al 2000**

Poyhonen M, Kytölä S, Leisti J. Epidemiology of neurofibromatosis type 1 (NF1) in northern Finland. *J Med Genet.* 2000;37(8):632-6.

**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.

**Ribeiro and Coutinho 2015**

Ribeiro MG, Coutinho MP. Analysis of neurofibromatosis type 1 (NF1) children and adolescents' weight, length and head circumference - a cross-sectional study. *Pigmentary Disorders.* 2015;2:182.

**Roberts and Der 2007**

Roberts PJ, Der CJ. Targeting the Raf-MEK-ERK mitogen-activated protein kinase cascade for the treatment of cancer. *Oncogene.* 2007;26(22):3291-310.

**Rockwell 2001**

Rockwell PG. Acute and chronic paronychia. *Am Fam Physician.* 2001;63(6):1113-6.

#### Ruggieri et al 2001

Ruggieri M, Packer RJ. Why do benign astrocytomas become malignant in NF1? *Neurology*. 2001;56:827-29.

#### Schad et al 2010

Schad K, Baumann Conzett K, Zipser MC, Enderlin V, Kamarashev J, French LE, et al. Mitogen-activated protein/extracellular signal-regulated kinase kinase inhibition results in biphasic alteration of epidermal homeostasis with keratinocytic apoptosis and pigmentation disorders. *Clin Cancer Res*. 2010;16(3):1058-64.

#### Solomon et al 2004

Solomon J, Warren K, Dombi E, Patronas N, Widemann B. Automated detection and volume measurement of plexiform neurofibromas in neurofibromatosis 1 using magnetic resonance imaging. *Comput Med Imaging Graph* 2004;28(5):257-65.

#### Tse et al 2020

Tse Y, Vasey N, Dua D, Oliver S, Emmet V, Pickering A, et al. The KidzMed project: teaching children to swallow tablet medication. *Arch Dis Child*. 2019; [Epub ahead of print]. doi: 10.1136/archdischild-2019-317512.

#### Tucker et al 2009

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

#### Uusitalo et al 2015

Uusitalo E, Leppävirta J, Koffert A, Suominen S, Vahtera J, Vahlberg T, et al. Incidence and mortality of neurofibromatosis: a total population study in Finland. *J Invest Dermatol*. 2015;135:904-6.

#### Weiss et al 2015

Weiss B, Widemann BC, Wolters P, Dombi E, Vinks A, Cantor A, et al. Sirolimus for progressive neurofibromatosis type 1-associated plexiform neurofibromas: a Neurofibromatosis Clinical Trials Consortium phase II study. *Neuro Oncol*. 2015;17(4):596-603

#### Widemann et al 2014a

Widemann BC, Dombi E, Gillespie A, Wolters PL, Belasco J, Goldman S, et al. Phase 2 randomized, flexible crossover, double-blinded, placebo-controlled trial of the farnesyltransferase inhibitor tipifarnib in children and young adults with neurofibromatosis type 1 and progressive plexiform neurofibromas. *Neuro Oncol*. 2014;16(5):707-18.

#### Widemann et al 2014b

Widemann BC, Babovic-Vuksanovic D, Dombi E, Wolters PL, Goldman S, Martin S, et al. Phase II trial of pirfenidone in children and young adults with neurofibromatosis type 1 and progressive plexiform neurofibromas. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(9):1598-602.

#### Williams et al 2009

Williams VC, Lucas J, Babcock MA, Gutmann DH, Korf B, Maria BL. Neurofibromatosis type 1 revisited. *Paediatrics*. 2009;123(1):124-33.

Wolters et al 2015

Wolters PL, Burns KM, Martin S, Baldwin A, Dombi E, Toledo-Tamula MA, et al. Pain interference in youth with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibromas and relation to disease severity, social-emotional functioning, and quality of life. *Am J Med Genet A*. 2015;167A(9):2103-13.

Zhu et al 2002

Zhu Y, Ghosh P, Charnay P, Burns DK, Parada LF. Neurofibromas in NF1: Schwann cell origin and role of tumour environment. *Science*. 2002;296(5569):920-2.

---

第2部 CTDの概要

一般名：セルメチニブ硫酸塩

版番号：■

---

---

2.5 臨床に関する概括評価 補遺  
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.....                                                     | 5  |
| 本概括評価の位置づけ.....                                                      | 5  |
| 2.5.1 製品開発の根拠.....                                                   | 6  |
| 2.5.1.1 緒言.....                                                      | 6  |
| 2.5.1.2 アンメットメディカルニーズ.....                                           | 6  |
| 2.5.1.3 科学的背景.....                                                   | 6  |
| 2.5.1.4 臨床開発プログラム.....                                               | 6  |
| 2.5.1.4.1 本申請に関連する試験.....                                            | 6  |
| 2.5.1.4.2 製造販売後の活動の概要.....                                           | 7  |
| 2.5.1.4.3 医薬品の臨床試験の実施に関する基準の遵守.....                                  | 7  |
| 2.5.1.5 本申請に関連するガイダンス及び規制当局からの助言.....                                | 7  |
| 2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価.....                                             | 8  |
| 2.5.3 臨床薬理に関する概括評価.....                                              | 8  |
| 2.5.4 有効性の概括評価.....                                                  | 9  |
| 2.5.4.1 手術不能かつ症候性の PN を有する NF1 小児患者を対象にセルメチニブの有効性を評価した試験.....        | 9  |
| 2.5.4.1.1 D1346C00013 試験.....                                        | 9  |
| 2.5.4.1.1.1 試験デザイン.....                                              | 9  |
| 2.5.4.1.1.2 有効性の評価項目及び評価方法.....                                      | 9  |
| 2.5.4.1.1.3 統計学的手法.....                                              | 10 |
| 2.5.4.1.1.4 個別の患者評価（Individual patient reviews）.....                 | 10 |
| 2.5.4.2 NF1 小児患者を対象とした主要な試験の結果.....                                  | 11 |
| 2.5.4.2.1 試験対象集団.....                                                | 11 |
| 2.5.4.2.2 手術不能の PN を有する NF1 小児患者におけるセルメチニブの有効性.....                  | 12 |
| 2.5.4.2.2.1 セルメチニブ投与による客観的奏効率及び標的 PN 腫瘍容積の減少.....                    | 12 |
| 2.5.4.2.2.2 セルメチニブ投与による奏効の持続性.....                                   | 14 |
| 2.5.4.2.2.3 PN に対する全般的評価.....                                        | 14 |
| 2.5.4.2.2.4 鎮痛薬の使用状況.....                                            | 15 |
| 2.5.4.2.2.5 Paediatric Quality of Life Inventory（小児自己報告及び親代理報告）..... | 15 |
| 2.5.4.2.3 長期有効性の評価（DCO2）.....                                        | 15 |
| 2.5.4.3 結論：手術不能かつ症候性の PN を有する NF1 小児患者におけるセルメチニブの有効性.....            | 17 |
| 2.5.5 安全性の概括評価.....                                                  | 17 |
| 2.5.5.1 安全性データの収集及び解析.....                                           | 18 |
| 2.5.5.2 臨床的安全性データベース：曝露状況及び人口統計学的特性.....                             | 18 |
| 2.5.5.2.1 曝露状況.....                                                  | 18 |

|             |                                                  |    |
|-------------|--------------------------------------------------|----|
| 2.5.5.2.2   | 人口統計学的特性 .....                                   | 18 |
| 2.5.5.3     | セルメチニブの安全性プロファイルの概要 .....                        | 18 |
| 2.5.5.4     | 有害事象の評価 .....                                    | 19 |
| 2.5.5.4.1   | 比較的よくみられる有害事象 .....                              | 19 |
| 2.5.5.4.2   | 死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象 .....                   | 21 |
| 2.5.5.4.2.1 | 死亡 .....                                         | 21 |
| 2.5.5.4.2.2 | 重篤な有害事象 .....                                    | 21 |
| 2.5.5.4.2.3 | 治験薬の投与中止に至った有害事象 .....                           | 21 |
| 2.5.5.4.2.4 | 治験薬の用量変更に至った有害事象 .....                           | 21 |
| 2.5.5.4.3   | その他の重要な有害事象 .....                                | 21 |
| 2.5.5.5     | 注目すべき有害事象 .....                                  | 21 |
| 2.5.5.5.1   | 眼毒性 .....                                        | 22 |
| 2.5.5.5.2   | 肝毒性 .....                                        | 22 |
| 2.5.5.5.3   | 筋毒性 .....                                        | 22 |
| 2.5.5.5.4   | 心毒性 .....                                        | 22 |
| 2.5.5.5.5   | 骨端軟骨異形成症 .....                                   | 22 |
| 2.5.5.5.6   | カプセルによる窒息 .....                                  | 23 |
| 2.5.5.5.7   | SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の注目すべき有害事象に含まれている基本語 ..    | 23 |
| 2.5.5.6     | 臨床検査値異常及びその他の安全性に関する項目 .....                     | 23 |
| 2.5.5.7     | 長期安全性の評価（DCO2） .....                             | 24 |
| 2.5.5.8     | 副作用 .....                                        | 28 |
| 2.5.5.9     | リスク管理 .....                                      | 28 |
| 2.5.5.10    | 特別な患者集団及び状況下における安全性 .....                        | 28 |
| 2.5.5.11    | 市販後の安全性報告 .....                                  | 28 |
| 2.5.5.12    | 結論：手術不能かつ症候性の 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 ..... | 28 |
| 2.5.6       | ベネフィットとリスクに関する結論 .....                           | 29 |
| 2.5.6.1     | セルメチニブの治療状況 .....                                | 29 |
| 2.5.6.2     | セルメチニブのベネフィット .....                              | 29 |
| 2.5.6.3     | セルメチニブのリスク .....                                 | 29 |
| 2.5.6.4     | ベネフィット・リスク評価 .....                               | 30 |
| 2.5.7       | 参考文献 .....                                       | 30 |

## 表目次

|     |                                                                       |    |
|-----|-----------------------------------------------------------------------|----|
| 表 1 | 医薬品製造販売承認申請における効能又は効果並びに用法及び用量 .....                                  | 6  |
| 表 2 | 全般的な試験デザイン（D1346C00013 試験及び D1532C00067 試験） .....                     | 7  |
| 表 3 | 体表面積に基づくセルメチニブの実投与量及び使用する各力価のカプセル数 .....                              | 8  |
| 表 4 | ベースライン時点の PN 関連の病的状態：D1346C00013 試験（安全性解析対象集団 - All data, DCO1） ..... | 11 |

|     |                                                                     |    |
|-----|---------------------------------------------------------------------|----|
| 表 5 | 有害事象の発現状況：D1346C00013 試験（安全性解析対象集団 - Cycle 7 Day 1） .....           | 19 |
| 表 6 | 主な有害事象（発現割合 10%以上）：D1346C00013 試験（安全性解析対象集団 - Cycle 7 Day 1） .....  | 20 |
| 表 7 | 注目すべき有害事象の発現例数（%）：D1346C00013 試験（安全性解析対象集団 - Cycle 7 Day 1） .....   | 22 |
| 表 8 | 有害事象の発現状況：D1346C00013 試験（安全性解析対象集団 - Cycle 13 Day 1） .....          | 25 |
| 表 9 | 主な有害事象（発現割合 10%以上）：D1346C00013 試験（安全性解析対象集団 - Cycle 13 Day 1） ..... | 26 |

## 図目次

|     |                                                                                                 |    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 図 1 | 標的 PN 腫瘍容積のベースラインからの最良変化率の waterfall plot :<br>D1346C00013 試験（安全性解析対象集団 - Cycle 7 Day 1） .....  | 13 |
| 図 2 | 標的 PN 腫瘍容積のベースラインからの最良変化率の waterfall plot :<br>D1346C00013 試験（安全性解析対象集団 - All data, DCO1） ..... | 14 |
| 図 3 | 標的 PN 腫瘍容積のベースラインからの最良変化率の waterfall plot :<br>D1346C00013 試験（安全性解析対象集団 - Cycle 13 Day 1） ..... | 16 |

## 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                                                        |
|----------|--------------------------------------------------------------|
| ALP      | Alkaline phosphatase：アルカリホスファターゼ                             |
| ALT      | Alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ                    |
| AST      | Aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ               |
| BOR      | Best objective response：最良総合効果                               |
| BSA      | Body surface area：体表面積                                       |
| CTCAE    | Common Terminology Criteria for Adverse Events：有害事象共通用語規準    |
| DCO      | Data cut-off：データカットオフ                                        |
| DoR      | Duration of response：奏効期間                                    |
| ICR      | Independent central review：独立中央判定                            |
| IPR      | Individual patient reviews                                   |
| LVEF     | Left ventricular ejection fraction：左室駆出率                     |
| MedDRA   | Medical Dictionary for Regulatory Activities：ICH 国際医薬用語集     |
| MRI      | Magnetic resonance imaging：磁気共鳴画像法                           |
| NF1      | Neurofibromatosis type 1：神経線維腫症 1 型                          |
| NIH      | National Institutes of Health：米国国立衛生研究所                      |
| ORR      | Objective response rate：客観的奏効率                               |
| PD       | Progressive disease：病勢進行                                     |
| PedsQL   | Paediatric Quality of Life Inventory                         |
| PN       | Plexiform neurofibroma：叢状神経線維腫                               |
| PR       | Partial response：部分奏効                                        |
| PS       | Performance status                                           |
| QoL      | Quality of life：生活の質                                         |
| REiNS    | Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis |
| SD       | Stable disease：安定                                            |

## 本概括評価の位置づけ

本書（臨床に関する概括評価補遺）は、D1346C00013 試験の日本人 NF1 小児患者における臨床に関する概括評価を記載し、更に日本人におけるセルメチニブ硫酸塩のベネフィット・リスクに関する考察を行い、2.5.1.1 項の表 1 に示す申請効能・効果及び申請用法・用量にて使用するセルメチニブ硫酸塩の本邦における医薬品製造販売承認申請を補足するものである。

## 2.5.1 製品開発の根拠

### 2.5.1.1 緒言

本邦の医薬品製造販売承認申請における効能又は効果、用法及び用量は表 1 に示すとおりである。

表 1 医薬品製造販売承認申請における効能又は効果並びに用法及び用量

|               |                                                                                                             |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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 | 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。                                 |
| 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 <sup>2</sup> （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。 |

### 2.5.1.2 アンメットメディカルニーズ

本邦では NF1 患者数は約 40,000 人と推定されており、出生約 3,000 人に 1 人の割合で生じる。NF1 の罹患率に人種による差はないとされている（神経線維腫症 1 型診療ガイドライン）。神経線維腫症は「難病の患者に対する医療等に関する法律」（平成 26 年法律第 50 号）に基づく指定難病に指定されている。また、「児童福祉法の一部を改正する法律（平成 26 年法律第 47 号）」に規定する小児慢性特定疾病としてもレックリングハウゼン（Recklinghausen）病（神経線維腫症 I 型）が定められている。

この疾患の希少性及び臨床現場での専門的知識に基づき、1987 年に NIH のコンセンサス会議で NF1 の診断基準が定められた（National Institutes of Health Consensus Development Conference, 1987）。本邦ではこの NIH の診断基準に従って、より分かりやすく内容を邦訳するとともに概念、参考所見、診断のポイント、及び注意点が明記された日本皮膚科学会の診断基準（神経線維腫症 1 型診療ガイドライン）が用いられている。

PN を有する NF1 は、本邦において承認されている治療薬がないこと、疾患の重篤性、小児患者及び家族の社会生活や QoL への影響の大きさから、新たな治療手段に対する医療上の必要性が高く、早期に新たな治療の選択肢を医療現場に提供することが求められている。

### 2.5.1.3 科学的背景

本概括評価本体の 2.5.1.3 項を参照されたい。

### 2.5.1.4 臨床開発プログラム

本概括評価本体の 2.5.1.4 項を参照されたい。

#### 2.5.1.4.1 本申請に関連する試験

海外で実施された SPRINT 試験第 II 相パート層 1 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た国内第 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。また日本人成人患者を対

象とした試験については、進行固形癌又は非小細胞肺癌患者を対象とした国内第Ⅰ相試験（D1532C00067 試験）が完了している。

本邦の承認申請データパッケージでは海外での承認申請に用いた試験に加え、D1346C00013 試験のデータを評価資料、また、安全性の補助データとして D1532C00067 試験のデータを参考資料として含めた。D1346C00013 試験及び D1532C00067 試験の全般的な試験デザインを表 2 に示す。

表 2 全般的な試験デザイン（D1346C00013 試験及び D1532C00067 試験）

| 試験の相/<br>試験番号/<br>実施国                | 試験の説明                                                | 本剤の製剤/<br>用法・用量                                                                                                                                                                                    | 本剤の<br>投与例数                                     | 対象患者/<br>被験者                                                           | 本剤の<br>投与期間            |
|--------------------------------------|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| 第Ⅰ相<br>D1346C<br>00013<br>日本<br>評価資料 | セルメチニブの安全性、薬物動態、及び有効性を検討する非盲検、単群、反復投与試験              | セルメチニブカプセル<br><br>セルメチニブ 25 mg/m <sup>2</sup><br>1 日 2 回を連続投与<br>(1 サイクル 28 日間)                                                                                                                    | 12 例                                            | 手術不能かつ<br>症候性の PN<br>を有する日本<br>人 NF1 小児<br>患者                          | 病勢進行、又はその他の中止基準に抵触するまで |
| 第Ⅰ相<br>D1532C<br>00067<br>日本<br>参考資料 | セルメチニブ単独投与又はセルメチニブとドセタキセル併用投与したときの安全性及び忍容性を検討する非盲検試験 | セルメチニブカプセル<br><br><u>単独投与：</u><br>セルメチニブ 25、50 又は 75 mg を 1 日 2 回経口投与<br><br><u>併用投与：</u><br>セルメチニブ 25 又は 75 mg を 1 日 2 回経口投与＋ドセタキセル 60 mg/m <sup>2</sup> を静脈内投与<br>(1 サイクル 21 日間として各サイクル 1 日目に投与) | <u>単独投与：</u><br>17 例<br><br><u>併用投与：</u><br>8 例 | <u>単独投与：</u><br>進行固形癌の成人患者<br><br><u>併用投与：</u><br>局所進行又は転移性非小細胞肺癌の成人患者 | 病勢進行、又はその他の中止基準に抵触するまで |

NF1：神経線維腫症 1 型、PN：叢状神経線維腫

#### 2.5.1.4.2 製造販売後の活動の概要

本概括評価本体の 2.5.1.4.2 項を参照されたい。

#### 2.5.1.4.3 医薬品の臨床試験の実施に関する基準の遵守

本概括評価本体の 2.5.1.4.3 項を参照されたい。

#### 2.5.1.5 本申請に関連するガイダンス及び規制当局からの助言

アストラゼネカ社は、[REDACTED] 並びに [REDACTED]  
[REDACTED] について、独立行政法人医薬品医療機器総合機構  
(PMDA) と [REDACTED] 相談 ([REDACTED]) (相談番号：[REDACTED]) を 20 [REDACTED] 年  
[REDACTED] 月 [REDACTED] 日に行い、助言を得た。[REDACTED] 相談記録の写しを [REDACTED] 項に添付する。また、本剤は

2020 年 6 月に厚生労働省より「神経線維腫症 1 型」の効能又は効果にて希少疾病用医薬品の指定を受けた。

## 2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

本剤の用量は 25 mg/m<sup>2</sup> であり、1 日 2 回の頻度（BID：約 12 時間の投与間隔）で投与する。表 3 に示すとおり、セルメチニブの実投与量は 10～50 mg であり、10 mg 及び 25 mg の力価のセルメチニブカプセルを組み合わせて投与する。力価が 10 mg 及び 25 mg のセルメチニブカプセルは含量違いの製剤ではあるものの、含量違いの製剤を同じ用量で投与することは想定されないことから、その生物学的同等性を示す必要はないと判断した。

表 3 体表面積に基づくセルメチニブの実投与量及び使用する各力価のカプセル数

| Dose (mg/m <sup>2</sup> ) | BSA (m <sup>2</sup> ) | Actual dose (mg) | Number of capsules |                |
|---------------------------|-----------------------|------------------|--------------------|----------------|
|                           |                       |                  | 10 mg strength     | 25 mg strength |
| 25                        | 0.55 - 0.69           | 20 (morning)     | 2                  | 0              |
|                           |                       | 10 (evening)     | 1                  | 0              |
|                           | 0.70 - 0.89           | 20               | 2                  | 0              |
|                           | 0.90 - 1.09           | 25               | 0                  | 1              |
|                           | 1.10 - 1.29           | 30               | 3                  | 0              |
|                           | 1.30 - 1.49           | 35               | 1                  | 1              |
|                           | 1.50 - 1.69           | 40               | 4                  | 0              |
|                           | 1.70 - 1.89           | 45               | 2                  | 1              |
|                           | ≥1.90                 | 50               | 0                  | 2              |

BSA=Body surface area

評価資料として提出する臨床試験では、セルメチニブカプセルを空腹時（投与前 2 時間から投与後 1 時間までの飲食を禁止）に投与したことから、本剤の臨床使用時にも同様の制限が推奨される。食事の影響を検討した臨床試験ではセルメチニブカプセル 25 mg のみを使用し、セルメチニブカプセル 10 mg を投与したときの食事の影響については検討していない。しかしながら、食事の影響が力価によって変化したとしても食事の制限が必要であることには変わらないことから、セルメチニブカプセル 10 mg を用いて食事の影響を検討する必要はないと判断した。

その他の生物薬剤学に関する概括評価については、本概括評価本体の 2.5.2 項を参照されたい。

## 2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

民族的要因が曝露量に及ぼす影響について小児患者に着目して評価するために、SPRINT 試験及び D1346C00013 試験から得られた薬物動態パラメータの比較、及びこれらの試験のデータのみを用いた母集団薬物動態解析を実施した。概して、小児患者に BSA 換算用量を投与した場合の人種差は小さく、曝露量に及ぼす影響も分布全体のばらつきに比べて軽微であったことから、臨床的意義はないと考えられた。当該評価の詳細は臨床概要 2.7.2.3.4.1.2 項を参照されたい。

その他の臨床薬理に関する概括評価については、本概括評価本体の 2.5.3 項を参照されたい。

## 2.5.4 有効性の概括評価

### 2.5.4.1 手術不能かつ症候性の PN を有する NF1 小児患者を対象にセルメチニブの有効性を評価した試験

海外での承認申請に用いた試験に加え、日本人 NF1 小児患者を対象とした非盲検、単群、第 I 相試験（D1346C00013 試験）を、本申請の有効性評価に含めた（2.5.1.4.1 項を参照）。本項は D1346C00013 試験の日本人 NF1 小児患者における有効性の結果に焦点を当てて記述した。SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の有効性の結果は、本概括評価本体の 2.5.4 項を参照されたい。

#### 2.5.4.1.1 D1346C00013 試験

##### 2.5.4.1.1.1 試験デザイン

D1346C00013 試験は、手術不能かつ症候性の PN を有する日本人 NF1 小児患者を対象に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非盲検第 I 相試験であった。

D1346C00013 試験は、PN 関連の病的状態（morbidity）を伴い、手術不能かつ症候性の PN を有する日本人 NF1 小児患者（適格性基準として、同意取得時点において、3 歳以上 18 歳以下）を対象に、セルメチニブ 25 mg/m<sup>2</sup> 1 日 2 回（BID）を初回投与から 1 サイクル 28 日間として連続投与した。セルメチニブの用量は BSA に基づいて個別に算出し、BSA が 0.55 m<sup>2</sup> 以上であり、セルメチニブカプセルをそのまま飲み込むことができる患者を対象とした。更に、患者は volumetric MRI で評価可能な典型的 PN 又は結節性 PN（孤立性結節性 PN は除外）を有し、17 歳以上の場合は Karnofsky PS が 70 以上、16 歳以下の場合は Lansky PS が 70 以上であることを適格性基準とした。セルメチニブの投与は、臨床的ベネフィットが認められている限り、又は忍容できない毒性の発現、若しくはその他の中止基準に合致するまで継続した。

D1346C00013 試験の主要評価項目はセルメチニブの安全性であった。副次的評価項目は、薬物動態、REiNS 基準に基づく volumetric MRI 評価を用いた抗腫瘍効果、治験担当医師による PN に対する全般的評価（CGIC）、及び PedsQL（小児自己報告及び親代理報告）であった。

D1346C00013 試験はセルメチニブの安全性評価を主要目的とする第 I 相試験であるが、患者の適格性基準、主要な安全性モニタリング項目及びその頻度、並びに SPRINT 試験第 II 相パート層 1 における有効性の重要なエンドポイントである REiNS 基準に基づく volumetric MRI の評価方法及びその頻度等の試験デザインについては、海外で実施された SPRINT 試験第 II 相パート層 1 と同じ手法を用いた。

##### 2.5.4.1.1.2 有効性の評価項目及び評価方法

抗腫瘍効果は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 と同じく REiNS 基準に基づき volumetric MRI 評価を用いて独立中央判定（Independent central review [ICR]）により評価した。

PN に対するセルメチニブの有効性に関する全般的評価は、PN 関連の病的状態のベースラインからの変化、画像検査所見、及び身体所見等の関連所見について、治験担当医師による総合評価とした。全般的評価は「著明改善」、「中等度改善」、「軽度改善」、「不変」、「軽度悪化」、「中等度悪化」、及び「著明悪化」のいずれかに分類した。

また、小児患者の健康関連 QoL（HRQoL）の評価尺度として広く受け入れられており、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 でも用いられた PedsQL Core version 4 を本試験でも使用した。PedsQL は 23 項目の質問で構成され、総スコアで評価した。下位尺度は 1) 身体的機能（8 項



目)、2) 感情の機能 (5 項目)、3) 社会的機能 (5 項目)、及び 4) 学校機能 (5 項目) の 4 つの領域で構成された。小児自己報告と親代理報告を別々に実施した。主要アウトカムは、5 歳以上の患者については小児自己報告の PedsQL 総スコアとし、3~4 歳の患者については親が回答を記入した親代理報告の PedsQL 総スコアとした。副次的アウトカムは、5 歳以上の患者については 4 領域 (身体的機能、感情の機能、社会的機能、学校機能) の小児自己報告の平均スコアとし、3~4 歳の患者については 4 領域の親代理報告の平均スコアとした。

#### 2.5.4.1.1.3 統計学的手法

D1346C00013 試験の有効性及び安全性評価項目の統計解析は治験実施計画書で事前に規定し、詳細は統計解析計画書に記載した (D1346C00013 試験の治験総括報告書 Appendix 16.1.9 を参照)。

人口統計学的特性、疾患特性データ、有効性、臨床転帰の評価、曝露状況、及び安全性に関するデータは安全性解析対象集団を対象として解析した。薬物動態は薬物動態解析対象集団を対象として解析した。安全性解析対象集団には、セルメチニブの投与を 1 回以上受けた全ての患者を含めた。薬物動態解析対象集団には、セルメチニブの投与を 1 回以上受け、かつ薬物動態解析用の評価可能な投与後の血漿中濃度データが得られている全ての患者を含めた。全てのデータは、必要に応じて、記述統計量を用いて要約した。

本試験では中間解析のための DCO を 2 回、及び最終解析の DCO を設定した。1 回目の中間解析のための DCO (DCO1) は、最後に投与を開始した患者への投与開始日から約 6 カ月後にあたる Cycle 7 Day 1 に設定し、2 回目の中間解析のための DCO (DCO2) は、約 12 カ月後 (Cycle 13 Day 1) に設定した。

DCO1 及び DCO2 では、2 種類のデータを用いた解析を計画した。

- All data : 各 DCO 時点での全てのデータを対象とする解析であり、DCO1 では最後に投与を開始した患者の Cycle 7 Day 1 (Visit 許容範囲の最終日)、DCO2 では Cycle 13 Day 1 (Visit 許容範囲の最終日) に基づいて、DCO を決定する。
- Cycle X Day 1 : DCO1 及び DCO2 時点で解析対象となる全てのデータのサブセットを対象とする解析であり、DCO1 では各患者の Cycle 7 Day 1 までのデータのみ、DCO2 では各患者の Cycle 13 Day 1 までのデータのみを解析対象とし、いずれの DCO についても当該期間外に収集されたデータは含まないとした。

なお、申請時点において、本概括評価補遺では、DCO1 における各患者の Cycle 7 Day 1 までのデータのみに基づく解析結果を、主要な解析結果と取り扱った。DCO1 時点での全てのデータに基づく解析結果に言及する際は、本文で明確にした。DCO2 における長期有効性及び安全性の評価に基づく結果は、2.5.4.2.3 項及び 2.5.5.7 項にそれぞれ要約し、DCO2 における各患者の Cycle 13 Day 1 までのデータのみに基づく解析結果を、主要な解析結果と取り扱った。DCO2 時点での全てのデータに基づく解析結果に言及する際は、本文で明確にした。

#### 2.5.4.1.1.4 個別の患者評価 (Individual patient reviews)

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 と同様に Individual patient reviews (IPR) の様式で、D1346C00013 試験におけるセルメチニブの有効性の結果を患者毎に要約した (D1346C00013 試験の治験総括報告書 Appendix 16.1.15、及び治験総括報告書 2 Appendix 16.1.14 を参照)。IPR の目的は、セルメチニブの投与前及び投与中の患者の経過を包括的に記述することであり、各患者におけるセルメチニブ投与による臨床的ベネフィットの有無に関する治験担当医師の評価を含む。

## 2.5.4.2 NF1 小児患者を対象とした主要な試験の結果

### 2.5.4.2.1 試験対象集団

D1346C00013 試験には SPRINT 試験第 II 相パート層 1 と同じく、手術不能かつ症候性の PN を有する日本人 NF1 小児患者 12 例が組み入れられ、セルメチニブの投与を受けた。DCO2 (20 年 月 日) 時点では、Cycle 13 Day 1 まで 12 例 (100%) がセルメチニブの投与を継続していた (D1346C00013 試験の治験総括報告書 2 Table 14.1.1.1)。なお、DCO2 時点で Cycle 13 Day 1 より後の規定来院日において評価を実施した患者は認められなかった。セルメチニブの投与を受けた 12 例全例が安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団に含まれた。D1346C00013 試験において、治験実施計画書からの重要な逸脱が 1 例で報告されたが、解析対象集団から除外されなかった (D1346C00013 試験の治験総括報告書 10.2 項及び Table 14.1.2.1)。

患者の年齢の中央値は 13.25 歳 (範囲：7.5～18.2 歳)、性別の内訳は男性 3 例 (25.0%) 及び女性 9 例 (75.0%) であった (D1346C00013 試験の治験総括報告書 Table 14.1.4)。NF1 診断からセルメチニブ投与開始までの期間の中央値は 9.3 年 (範囲：4.2～17.9 年) で、全ての患者が測定可能な標的 PN を有しており、標的 PN 腫瘍容積の範囲は 17.6～3,089.9 mL であった (D1346C00013 試験の治験総括報告書 Table 14.1.9)。

対象患者の疾患特性については、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 と同じく PN 関連の病的状態は多彩であり、ベースライン時点で全例が少なくとも 1 つの PN 関連の病的状態を有していた。その内訳は、外観上の変形 11 例 (91.7%)、疼痛 7 例 (58.3%)、運動機能障害 5 例 (41.7%)、及び気道機能障害 2 例 (16.7%) で、一部の患者は複数の PN 関連の病的状態を有していた (D1346C00013 試験の治験総括報告書 Table 14.1.9)。ベースライン時点の PN 関連の病的状態を表 4 に示す。

大半の患者 (7 例 [58.3%]) は試験参加前に疾患に関連する手術を受けており、組入れ時に 2 例 (16.7%) が PN 関連の疼痛に対する鎮痛薬を使用していた。疾患関連の手術の内訳は、神経系新生物手術が 3 例、腫瘍細胞縮小術及び気管切開が各 2 例、骨移植、骨手術、伸延骨形成、骨折外固定、骨折内固定、医療機器除去、外科的脊椎固定、腫瘍切除、及び血管グラフトが各 1 例であった (D1346C00013 試験の治験総括報告書 Table 14.1.8 及び Appendix 16.2.4.3)。

表 4 ベースライン時点の PN 関連の病的状態：D1346C00013 試験 (安全性解析対象集団 - All data, DCO1)

| No. | E-code | Age (years) | Sex | Target PN     | PN-related symptoms                                                                            |
|-----|--------|-------------|-----|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1   |        | 1           | F   | Extremity     | PN-related disfigurement, pain, and motor weakness                                             |
| 2   |        | 1           | F   | Trunk         | Motor weakness and PN-related disfigurement                                                    |
| 3   |        | 1           | M   | Head          | PN-related disfigurement                                                                       |
| 4   |        |             | F   | Head and neck | PN-related disfigurement, pain, and auditory loss                                              |
| 5   |        | 1           | M   | Neck/trunk    | Decreased range of motion, pain, upper limb paresis, and PN-related disfigurement              |
| 6   |        | 1           | F   | Head          | Facial motor dysfunction, PN-related disfigurement, and pain                                   |
| 7   |        | 1           | F   | Extremity     | Decreased range of motion, motor weakness, pain, sensory deficit, and PN-related disfigurement |
| 8   |        | 1           | F   | Trunk         | Pain                                                                                           |
| 9   |        |             | F   | Neck/trunk    | PN-related disfigurement                                                                       |

表 4 ベースライン時点の PN 関連の病的状態：D1346C00013 試験（安全性解析対象集団 - All data, DCO1）

| No. | E-code | Age (years) | Sex | Target PN  | PN-related symptoms                                                                                           |
|-----|--------|-------------|-----|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 10  | ██████ | 1           | F   | Trunk      | Left lower leg pseudoarthrosis, PN-related disfigurement, pain, sensory deficit, and scoliosis                |
| 11  | ██████ | 1           | M   | Neck/trunk | Chronic bronchitis, PN-related disfigurement, abnormal speech, airway obstruction, and respiratory compromise |
| 12  | ██████ | 1           | F   | Neck/trunk | Abnormal speech, PN-related disfigurement, respiratory compromise, and airway obstruction                     |

Note: This output uses all data available until the date of data cut-off.

PN=Plexiform Neurofibromas.

Source: D1346C00013 試験の治験総括報告書 Appendix 16.2.4.1、Appendix 16.2.6.3、及び Appendix 16.2.4.5 から改変

## 2.5.4.2.2 手術不能の PN を有する NF1 小児患者におけるセルメチニブの有効性

### 2.5.4.2.2.1 セルメチニブ投与による客観的奏効率及び標的 PN 腫瘍容積の減少

DCO1 における ORR 及び標的 PN 腫瘍容積の減少に関するデータは、投与期間が約 6 カ月と短い時点までに得られたものであり、治験薬投与開始後の volumetric MRI 評価回数も限られていることから、予備的なデータであることに留意されたい。DCO2 においては、約 12 カ月投与継続された時点での ORR 及び標的 PN 腫瘍容積の減少のデータを別途報告する（2.5.4.2.3 項を参照）。

#### ORR

腫瘍縮小効果は REiNS 基準に基づき、ICR により判定した。Cycle 7 Day1 までの ICR 評価において、セルメチニブ投与を受けた奏効解析評価可能な 12 例中 3 例（25.0%）が未確定 PR、7 例（58.3%）が SD であり、2 例（16.7%）が PD であった（D1346C00013 試験の治験総括報告書 Table 14.2.2.1）。

Cycle 9 Day 1 の評価を含む DCO1 時点までの全てのデータを対象とした解析では、BOR は 12 例中 1 例（8.3%）が確定 PR、9 例（75.0%）が SD であった（D1346C00013 試験の治験総括報告書 Table 14.2.2.2）。

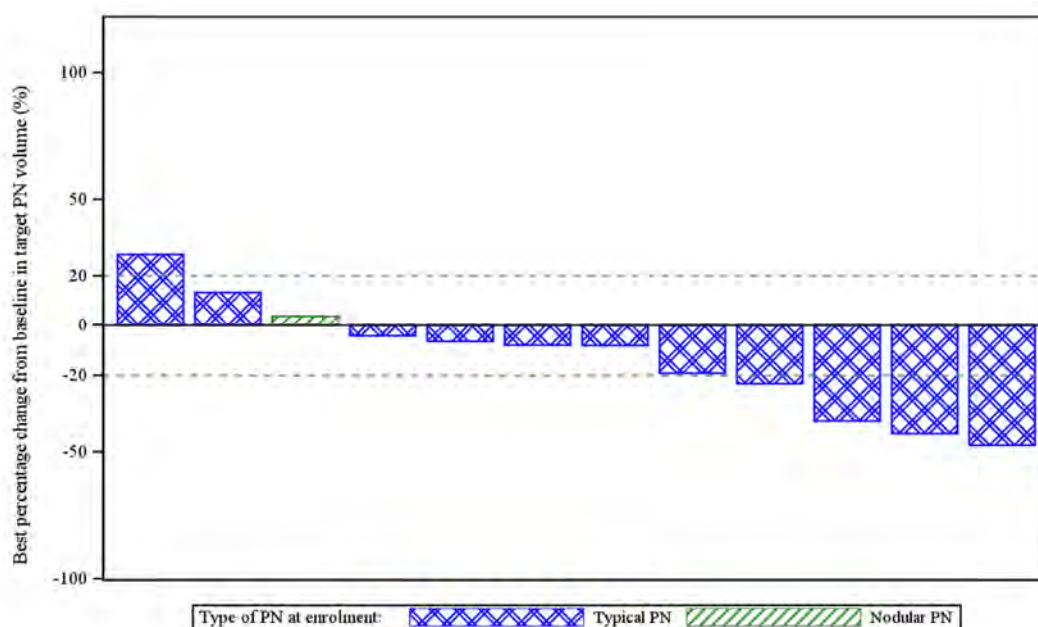
#### 標的 PN 腫瘍容積の変化

ほとんどの患者でベースラインからの標的 PN 腫瘍容積の減少が認められた。奏効解析評価可能な 12 例の ICR 評価による標的 PN 腫瘍容積のベースラインからの変化率の中央値は、Cycle 7 Day 1 までで -7.95%（範囲：-47.5%～28.3%）であった（D1346C00013 試験の治験総括報告書 Table 14.2.4.1）。Cycle 7 Day 1 までに 3 例で標的 PN 腫瘍容積の増加が認められた（図 1）。Cycle 7 Day 1 までのデータを対象とした標的 PN 腫瘍容積の最良変化率の waterfall plot を図 1 に示す。

Cycle 9 Day 1 の評価を含む DCO1 時点までの全てのデータを対象とした解析では、7 例で Cycle 9 Day 1 の評価が完了し、この 7 例における Cycle 9 Day 1 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-19.50%（範囲：-83.2%～19.9%）であった（D1346C00013 試験の治験総括報告書 Table 14.2.4.1）。奏効解析評価可能な 12 例の標的 PN 腫瘍容積のベースラインからの最良変化率の中央値は-19.25%（範囲：-83.2%～28.3%）であった（D1346C00013 試験の治験総括報告書 Table 14.2.4.4）。Cycle 9 Day 1 を含む DCO1 時点までの全てのデータを対象とした標的 PN 腫瘍容積の最良変化率の waterfall plot を図 2 に示す。

図 1 標的 PN 腫瘍容積のベースラインからの最良変化率の waterfall plot : D1346C00013 試験（安全性解析対象集団 - Cycle 7 Day 1）



Note: This output uses all data available until the Cycle 7 Day 1 visit for each individual subject.

Best percentage change is the maximum decrease in PN volume from baseline or the minimum increase from baseline in the absence of a decrease. All assessments prior to the earliest of progression, death, or the last evaluable MRI assessment will be included, including unscheduled assessments.

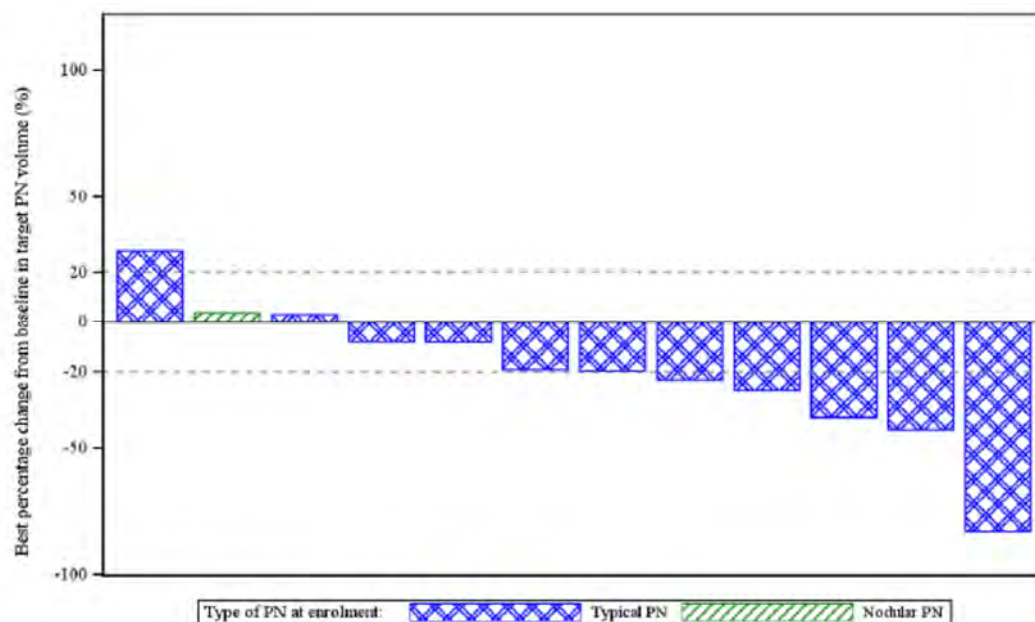
A negative change denotes a reduction in target PN volume.

Reference lines represent  $\pm 20\%$  change in tumour size, which represent progression and partial response respectively.

PN = Plexiform Neurofibromas.

Source: D1346C00013 試験の治験総括報告書 Figure 14.2.4.5 から引用

図 2 標的 PN 腫瘍容積のベースラインからの最良変化率の waterfall plot : D1346C00013 試験（安全性解析対象集団 - All data, DCO1）



Note: This output uses all data available until the date of data cut-off.

Best percentage change is the maximum decrease in PN volume from baseline or the minimum increase from baseline in the absence of a decrease. All assessments prior to the earliest of progression, death, or the last evaluable MRI assessment will be included, including unscheduled assessments.

A negative change denotes a reduction in target PN volume.

Reference lines represent  $\pm 20\%$  change in tumour size, which represent progression and partial response respectively.

PN = Plexiform Neurofibromas.

Source: D1346C00013 試験の治験総括報告書 Figure 14.2.4.6 から引用

## 2.5.4.2.2.2 セルメチニブ投与による奏効の持続性

Cycle 7 Day 1 までの総曝露期間の中央値は 5.8 カ月であり（D1346C00013 試験の治験総括報告書 Table 14.3.1.1）、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の総曝露期間の中央値 26.3 カ月（本概括評価本体の 2.5.5.2.1 項を参照）と比較して投与期間が短かった。Cycle 7 Day 1 までに完全奏効又は確定 PR が認められ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 は算出不能であり、奏効の持続性に関しては未確定であった。

## 2.5.4.2.2.3 PN に対する全般的評価

治験担当医師により、PN 関連の病的状態のベースラインからの変化及び画像検査所見や身体所見等の関連所見に対する全般的評価を行った。

Cycle 7 Day 1 までに 12 例中 11 例の患者で PN 関連の病的状態の改善（「著明改善」、「中等度改善」又は「軽度改善」）があったと治験担当医師により判断された。PN 関連の病的状態の改善はセルメチニブの投与開始後、最初の評価時点である Cycle 5 Day 1 から認められた。PN に

対する全般的評価の内訳は「著明改善」3例（25.0%）、「中等度改善」2例（16.7%）、「軽度改善」6例（50.0%）、及び「不変」1例（8.3%）であり、「軽度悪化」、「中等度悪化」、又は「著明悪化」と判断された患者はいなかった（D1346C00013 試験の治験総括報告書 Table 14.2.5.1）。

#### 2.5.4.2.2.4 鎮痛薬の使用状況

PNに伴う疼痛緩和が鎮痛薬の使用量の増加によるものではないことを確認するため、PN関連の疼痛に対して使用した鎮痛薬の使用状況を収集した。試験参加前からPN関連の疼痛に対して鎮痛薬を使用していた2例ともに鎮痛薬の使用を中止した。1例はベースライン時（Cycle 1 Day 1）に鎮痛薬の投与を中止し、その後鎮痛薬の投与はなかった。別の1例はCycle 7 Day 1までに、1つの鎮痛薬の使用を中止し、1つの鎮痛薬（オピオイド薬）を減量した。ベースラインからCycle 7 Day 1までの期間で、PN関連の疼痛に対して使用した鎮痛薬の種類及び用量の増加はみられなかった（D1346C00013 試験の治験総括報告書 Appendix 16.2.4.3）。

#### 2.5.4.2.2.5 Paediatric Quality of Life Inventory（小児自己報告及び親代理報告）

全体的に小児自己報告及び親代理報告ともに全てのPedsQL回答率は高かった（D1346C00013 試験の治験総括報告書 Table 14.2.6.1 及び Table 14.2.6.2）。D1346C00013 試験に組み入れられた患者は全て5歳以上であったため、主要アウトカムは小児自己報告のPedsQL総スコアであった。小児自己報告において、PedsQL総スコアでベースラインからの変化量の平均値に経時的な改善が認められ、PedsQL総スコアの改善はCycle 3 Day 1から認められCycle 7 Day 1まで続いた（D1346C00013 試験の治験総括報告書 Figure 14.2.6.11）。

#### 2.5.4.2.3 長期有効性の評価（DCO2）

D1346C00013 試験の有効性の追加解析は、最後に投与を開始した患者の投与開始日から約12カ月後にあたるCycle 13 Day 1に達した時点（DCO2）で実施された。主要な結果を本項に要約した。なお、DCO2時点ではCycle 17 Day 1での評価が実施された患者はいなかった。

#### ORR

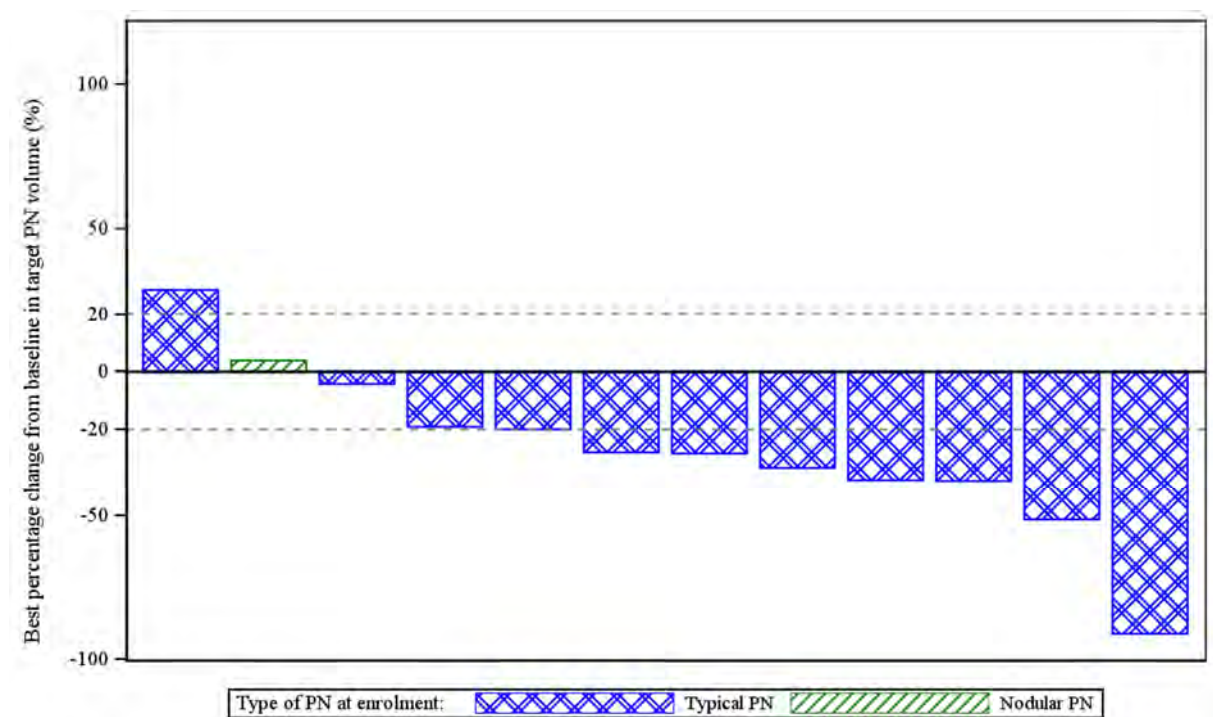
Cycle 13 Day 1までのICR評価におけるORRは33.3%（4/12例）、BORは12例中4例（33.3%）が確定PR、2例（16.7%）が未確定PR、4例（33.3%）がSD、2例（16.7%）がPDであった（D1346C00013 試験の治験総括報告書 2 Table 14.2.2.1）。なお、DCO2時点では、全ての患者でCycle 13 Day 1の評価を完了したが、Cycle 13 Day 1より後の評価を実施した患者はいなかった。

#### 標的PN腫瘍容積の変化

Cycle 13 Day 1までのデータを対象とした標的PN腫瘍容積の最良変化率のwaterfall plotを図3に示す。

奏効解析評価可能な12例中10例で標的PN腫瘍容積の減少が報告された。ICR評価による標的PN腫瘍容積のベースラインからの変化率の中央値は、Cycle 13 Day 1で-21.75%（範囲：-91.2%～37.7%）であった（D1346C00013 試験の治験総括報告書 2 Table 14.2.4.1）。また、奏効解析評価可能な12例の標的PN腫瘍容積の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（D1346C00013 試験の治験総括報告書 2 Table 14.2.4.3）。

図 3 標的 PN 腫瘍容積のベースラインからの最良変化率の waterfall plot : D1346C00013 試験（安全性解析対象集団 - Cycle 13 Day 1）



Note: This output uses all data available until the Cycle 13 Day 1 visit for each individual subject.

Best percentage change is the maximum decrease in PN volume from baseline or the minimum increase from baseline in the absence of a decrease. All assessments prior to the earliest of progression, death, or the last evaluable MRI assessment will be included, including unscheduled assessments.

A negative change denotes a reduction in target PN volume.

Reference lines represent  $\pm 20\%$  change in tumour size, which represent progression and partial response respectively.

PN = Plexiform Neurofibromas.

Source: D1346C00013 試験の治験総括報告書 2 Figure 14.2.4.5 から引用

### セルメチニブ投与による奏効の持続性

DCO2 時点の Cycle 13 Day 1 までにおける総曝露期間の中央値は 11.5 カ月であった（D1346C00013 試験の治験総括報告書 2 Table 14.3.1.1）。Cycle 13 Day 1 時点では、DoR の中央値は未到達であった（D1346C00013 試験の治験総括報告書 2 Table 14.2.3.1）。

### PN に対する全般的評価

Cycle 13 Day 1 までに 12 例中 8 例の患者で PN 関連の病的状態の改善（「著明改善」、「中等度改善」、又は「軽度改善」）があったと治験担当医師により判断された。PN に対する全般的評価の内訳は「著明改善」2 例（16.7%）、「中等度改善」3 例（25.0%）、「軽度改善」3 例（25.0%）、及び「不変」4 例（33.3%）であり、「軽度悪化」、「中等度悪化」、又は「著明悪化」と判断された患者はいなかった（D1346C00013 試験の治験総括報告書 2 Table 14.2.5.1）。



## 鎮痛薬の使用状況

Cycle 13 Day 1 時点では、PN 関連の疼痛に対して使用した鎮痛薬の種類及び用量の増加はみられなかった（D1346C00013 試験の治験総括報告書 2 Appendix 16.2.4.3）。

## Paediatric Quality of Life Inventory（小児自己報告及び親代理報告）

小児自己報告及び親代理報告ともに全ての PedsQL 回答率は高かった（D1346C00013 試験の治験総括報告書 2 Table 14.2.6.1 及び Table 14.2.6.2）。小児自己報告において、PedsQL 総スコアでベースラインからの変化量の平均値に経時的な改善が認められ、PedsQL 総スコアの改善は Cycle 3 Day 1 から認められ Cycle 13 Day 1 まで継続した（D1346C00013 試験の治験総括報告書 2 Figure 14.2.6.11）。

### 2.5.4.3 結論：手術不能かつ症候性の PN を有する NF1 小児患者におけるセルメチニブの有効性

DCO1 時点の Cycle 7 Day 1 までにおける総曝露期間の中央値は 5.8 カ月であり、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の総曝露期間の中央値 26.3 カ月と比較して、セルメチニブの投与期間が短かったにもかかわらず、ほとんどの患者でベースラインからの標的 PN 腫瘍容積の減少が認められ、個々の患者の PN 関連の病的状態を示す臨床転帰において改善傾向が認められた。

Cycle 7 Day 1 までの ICR 評価において 3 例（25.0%）が未確定 PR、7 例（58.3%）が SD であり、2 例（16.7%）が PD であった。12 例中 9 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 -7.95% であった。Cycle 7 Day 1 までの解析では完全奏効又は確定 PR が認められた患者はなく、セルメチニブ投与開始後の volumetric MRI 評価回数も限られていることから DoR は算出不能であった。

DCO2 時点の Cycle 13 Day 1 までにおける総曝露期間の中央値は 11.5 カ月であった。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 総スコアにおいてもベースラインからの変化量の平均値において経時的な改善が認められた。

## 2.5.5 安全性の概括評価

海外での承認申請に用いた試験に加え、日本人 NF1 小児患者を対象とした非盲検、単群、第 I 相試験（D1346C00013 試験）、及び進行固形癌又は非小細胞肺癌の日本人成人患者を対象とした非盲検第 I 相試験（D1532C00067 試験）を、本申請の安全性評価に含めた（2.5.1.4.1 項を参照）。

本項は D1346C00013 試験の日本人 NF1 小児患者における安全性の結果に焦点を当てて記述した。SPRINT 試験第 II 相パート層 1、小児患者の併合集団、及び成人患者の単独投与併合集団の結果は、本概括評価本体の 2.5.5 項を参照されたい。D1532C00067 試験の結果は、臨床概要 2.7.6.2.10 項及び D1532C00067 試験の治験総括報告書を参照されたい。



D1346C00013 試験の長期安全性の追加解析は、最後に投与が開始された患者の投与開始日から約 12 カ月後にあたる Cycle 13 Day 1 に達した時点（DCO2）で実施された。主要な結果を 2.5.5.7 項に要約した。

### 2.5.5.1 安全性データの収集及び解析

安全性及び忍容性は、有害事象、臨床的安全性に関わる臨床検査値、身体所見、バイタルサイン、体重、身長、心電図、心臓超音波検査、PS、及び眼科診察の観点から評価した。安全性データは、特に規定しない限り記述統計量を用いて要約した。

D1346C00013 試験の有害事象及び重篤な有害事象の定義は、アストラゼネカ社が実施した臨床薬理試験及び成人患者の単独投与併合集団と同様であった。有害事象は MedDRA（DCO1 では Version 24.0、DCO2 では Version 24.1）の器官別大分類及び基本語にコード化し、重症度は米国国立がん研究所（NCI）CTCAE（Version 5.0）を用いて分類した。

有害事象の概要は、全ての有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の休薬に至った有害事象、及び治験薬の減量に至った有害事象の発現例数、発現割合、並びにこれらのカテゴリーに分類される各事象の発現件数を提示した。また、各カテゴリーに含まれる有害事象は MedDRA の器官別大分類及び基本語別に発現例数、発現割合を提示した。

### 2.5.5.2 臨床的安全性データベース：曝露状況及び人口統計学的特性

#### 2.5.5.2.1 曝露状況

Cycle 7 Day1 までの総曝露期間の中央値は 5.8 カ月（範囲：5.8～5.8 カ月）であり、曝露期間は SPRINT 試験第 II 相パート層 1 と比較して短かった。実際の曝露期間は中央値 5.8 カ月（範囲：3.3～5.8 カ月）であり、総曝露期間と概ね同様であった（D1346C00013 試験の治験総括報告書 Table 14.3.1.1）。

DCO1 時点までの全てのデータを対象とした総曝露期間の中央値は 7.6 カ月（範囲：5.8～9.0 カ月）であり、曝露期間は SPRINT 試験第 II 相パート層 1 と比較して短かった。実際の曝露期間の中央値は 7.4 カ月（範囲：5.7～8.3 カ月）であり、総曝露期間と概ね同様であった（D1346C00013 試験の治験総括報告書 Table 14.3.1.2）。

#### 2.5.5.2.2 人口統計学的特性

D1346C00013 試験に組み入れられた患者の人口統計学的特性及び疾患特性は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の対象患者と概して同様であり、日本人 NF1 小児患者を対象としたこれまでの報告（神経線維腫症 1 型診療ガイドライン、Yoshida et al 2018）の人口統計学的特性及び疾患特性に照らして実臨床で治療を受ける手術不能かつ症候性の PN を有する NF1 小児患者を概ね代表するものと考えられた（2.5.4.2.1 項を参照）。

### 2.5.5.3 セルメチニブの安全性プロファイルの概要

本概括評価本体の 2.5.5.3 項を参照されたい。

## 2.5.5.4 有害事象の評価

Cycle 7 Day 1 時点で 12 例全例 (100.0%) に有害事象が認められ、このうちセルメチニブとの関連性ありと判断された有害事象は 11 例 (91.7%) で認められた。死亡、重篤な有害事象、CTCAE Grade 3 以上の有害事象、及び投与中止に至った有害事象は報告されなかった。用量変更 (休薬又は減量) に至った有害事象の発現例数は少なく、休薬又は減量に至った有害事象はいずれも 2 例 (16.7%) であった (表 5)。用量変更に至った有害事象は 2 例とも無症候性の駆出率減少であり、両患者はセルメチニブの休薬後に減量して投与を継続した。

表 5 有害事象の発現状況：D1346C00013 試験 (安全性解析対象集団 - Cycle 7 Day 1)

| AE category                                                                        | Number (%) of subjects [a]<br>(N=12) |
|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| Any AE                                                                             | 12 ( 100)                            |
| Any AE possibly related to treatment [b]                                           | 11 (91.7)                            |
| Any AE of CTCAE grade 3 or higher                                                  | 0                                    |
| Any AE of CTCAE grade 3 or higher, possibly related to treatment [b]               | 0                                    |
| Any AE with outcome = death                                                        | 0                                    |
| Any AE with outcome = death, possibly related to treatment [b]                     | 0                                    |
| Any SAE (including events with outcome = death)                                    | 0                                    |
| Any SAE (including events with outcome = death), possibly related to treatment [b] | 0                                    |
| Any AE leading to discontinuation of selumetinib                                   | 0                                    |
| Any AE leading to dose reduction of selumetinib                                    | 2 (16.7)                             |
| Any AE leading to dose interruption of selumetinib                                 | 2 (16.7)                             |
| Any AEs of special interest                                                        | 3 (25.0)                             |
| Any other significant AEs [c]                                                      | NA                                   |

Note: This output uses all data available until the Cycle 7 Day 1 visit for each individual subject.

- <sup>a</sup> Subjects with multiple events in the same category are counted only once in that category. Subjects with events in >1 category are counted once in each of those categories.
- <sup>b</sup> As assessed by the Investigator.
- <sup>c</sup> Significant AEs, other than SAEs and those AEs leading to discontinuation of study treatment, which are of particular clinical importance, are identified and classified as other significant AEs (OAEs).

Includes AEs with an onset date during this period and AEs with an onset date prior to dosing which worsen during this period. Subjects who have an AE leading to discontinuation of treatment after the data cut-off (DCO) date have been reset to the action taken at the DCO date using the dosing information.

AE=Adverse event, SAE=Serious adverse event, N=Number of subjects in cohort, NA=Not applicable, CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 5.0). MedDRA version 24.0.

Source: D1346C00013 試験の治験総括報告書 Table 14.3.2.1.1 から引用

### 2.5.5.4.1 比較的良好にみられる有害事象

D1346C00013 試験で報告された主な有害事象 (発現割合 10%以上) を表 6 に示す。

報告された有害事象の重症度はすべて軽度 (CTCAE Grade 1) 又は中等度 (CTCAE Grade 2) であり、CTCAE Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、及び投与中止に至った有害事象は報告されなかった。Cycle 7 Day 1 時点で報告された主な有害事象 (発現割合 30%以上) は、湿疹

(6 例 [50.0%])、下痢 (5 例 [41.7%])、並びに口内炎、ざ瘡様皮膚炎、及び皮膚乾燥 (各 4 例 [33.3%]) であった (表 6)。

表 6 主な有害事象 (発現割合 10%以上) : D1346C00013 試験 (安全性解析対象集団 - Cycle 7 Day 1)

| System organ class / Preferred term | Number (%) of subjects [a]<br>(N=12) |
|-------------------------------------|--------------------------------------|
| Subjects with any AE                | 12 (100)                             |
| 感染症および寄生虫症                          | 6 (50.0)                             |
| 爪囲炎                                 | 2 (16.7)                             |
| 神経系障害                               | 2 (16.7)                             |
| 頭痛                                  | 2 (16.7)                             |
| 眼障害                                 | 3 (25.0)                             |
| 眼窩周囲浮腫                              | 2 (16.7)                             |
| 胃腸障害                                | 10 (83.3)                            |
| 腹痛                                  | 3 (25.0)                             |
| 下痢                                  | 5 (41.7)                             |
| 悪心                                  | 3 (25.0)                             |
| 口内炎                                 | 4 (33.3)                             |
| 嘔吐                                  | 3 (25.0)                             |
| 皮膚および皮下組織障害                         | 12 (100.0)                           |
| ざ瘡                                  | 2 (16.7)                             |
| 脱毛症                                 | 3 (25.0)                             |
| ざ瘡様皮膚炎                              | 4 (33.3)                             |
| 皮膚乾燥                                | 4 (33.3)                             |
| 湿疹                                  | 6 (50.0)                             |
| 臨床検査                                | 3 (25.0)                             |
| 駆出率減少                               | 2 (16.7)                             |

Note: This output uses all data available until the Cycle 7 Day 1 visit for each individual subject.

<sup>a</sup> Number (%) of subjects with any AEs, sorted by international order for system organ class and alphabetical order for preferred term. Subjects with multiple AEs are counted once for each preferred term. Includes AEs with an onset date during this period and those with an onset date prior to dosing which worsen during this period. Percentages are based on the total number of subjects in the treatment group (N).

MedDRA version 24.0.

AE=Adverse event, N=Number of subjects in cohort.

Source: D1346C00013 試験の治験総括報告書 Table 14.3.2.3.1 から引用

#### 治験薬との関連性ありと判断された有害事象

Cycle 7 Day 1 時点で治験薬との関連性ありと判断された主な有害事象 (発現割合 30%以上) は、湿疹 (6 例 [50.0%])、下痢 (5 例 [41.7%])、並びにざ瘡様皮膚炎及び口内炎 (各 4 例 [33.3%]) であった (D1346C00013 試験の治験総括報告書 Table 14.3.2.4.1)。報告された有害事象の重症度は全て CTCAE Grade 1 又は 2 であった。湿疹を除き、報告された全ての事象はセルメチニブの既知の副作用であった。

## CTCAE Grace 3 以上の有害事象

Cycle 7 Day 1 時点で CTCAE Grace 3 以上の有害事象は報告されなかった。

### 2.5.5.4.2 死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象

#### 2.5.5.4.2.1 死亡

Cycle 7 Day 1 時点で原疾患による死亡又は死亡に至った有害事象は報告されなかった。

#### 2.5.5.4.2.2 重篤な有害事象

Cycle 7 Day 1 時点で重篤な有害事象は報告されなかった。

#### 2.5.5.4.2.3 治験薬の投与中止に至った有害事象

Cycle 7 Day 1 時点で投与中止に至った有害事象は報告されなかった。

#### 2.5.5.4.2.4 治験薬の用量変更に至った有害事象

##### 休薬に至った有害事象

Cycle 7 Day 1 時点で報告された休薬に至った有害事象は、駆出率減少が 2 例（16.7%）であった（D1346C00013 試験の治験総括報告書 Table 14.3.2.9.1）。いずれも治験担当医師により治験薬との関連性ありと判断された。

##### 減量に至った有害事象

Cycle 7 Day 1 時点で報告された減量に至った有害事象は、駆出率減少が 2 例（16.7%）で（D1346C00013 試験の治験総括報告書 Table 14.3.2.10.1）、治験薬の休薬後に、減量して投与を継続したものであった。いずれも治験担当医師により治験薬との関連性ありと判断された。

### 2.5.5.4.3 その他の重要な有害事象

Cycle 7 Day 1 時点でその他の重要な有害事象は特定されなかった。

## 2.5.5.5 注目すべき有害事象

臨床試験を実施したアストラゼネカ社の医薬品安全性監視部門では、セルメチニブの非臨床所見、進行中の臨床試験成績、及び分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼキナーゼ（MEK）阻害薬の薬理作用等の最新のデータに基づいて、注目すべき有害事象をいくつか特定している。その目的は、セルメチニブの注目すべき有害事象に関して、より詳細な評価を行うことである。SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び D1346C00013 試験で用いられた注目すべき有害事象の各グループ化事象／医学概念は異なっていることに留意されたい（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 は臨床概要 2.7.4.1.1.6.6 表 9、D1346C00013 試験は治験総括報告書 Table 14.3.2.14 を参照）。

D1346C00013 試験における全ての注目すべき有害事象の発現例数を表 7 に要約し、詳細は 2.5.5.5.1 項～2.5.5.5.6 項に記述した。また、D1346C00013 試験の注目すべき有害事象に含まれなかったものの、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の注目すべき有害事象に含まれている基本語については 2.5.5.5.7 項で評価した。

注目すべき有害事象は 3 例（25.0%）に 3 件認められた。

表 7 注目すべき有害事象の発現例数（%）：D1346C00013 試験（安全性解析対象集団 - Cycle 7 Day 1）

| Adverse event of special interest | Number (%) of subjects [a]<br>(N=12) |
|-----------------------------------|--------------------------------------|
| Subjects with any AESI            | 3 (25.0)                             |
| 心毒性                               | 2 (16.7)                             |
| 駆出率減少                             | 2 (16.7)                             |
| 筋毒性                               | 1 (8.3)                              |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加                  | 1 (8.3)                              |

Note: This output uses all data available until the Cycle 7 Day 1 visit for each individual subject.

<sup>a</sup> Number (%) of subjects with any AESIs sorted by alphabetical order for grouped AESI term and preferred term. Subjects with multiple AESIs are counted once for each preferred term. Includes AEs with an onset date during this period and those with an onset date prior to dosing which worsen during this period.

MedDRA version 24.0.

AESI=Adverse event of special interest, N=Number of subjects in cohort.

Source: D1346C00013 試験の治験総括報告書 Table 14.3.2.12.1 から引用

#### 2.5.5.5.1 眼毒性

Cycle 7 Day 1 時点で眼毒性（医学概念）は報告されなかった。

#### 2.5.5.5.2 肝毒性

Cycle 7 Day 1 時点で肝毒性（医学概念）は報告されなかった。

#### 2.5.5.5.3 筋毒性

Cycle 7 Day 1 時点で筋毒性（医学概念）が 1 例（8.3%）に認められた。報告された基本語は血中クレアチンホスホキナーゼ増加（CTCAE Grade 1）であった。本事象は Day 86 に発現し、治験薬の用量変更及び本事象に対する治療は必要とせず 34 日後に回復した。本事象は治験担当医師により治験薬との関連性ありと判断された。

#### 2.5.5.5.4 心毒性

Cycle 7 Day 1 時点で心毒性（医学概念）が 2 例（16.7%）に認められた。報告された基本語は駆出率減少（CTCAE Grade 2）であった。いずれも定期的な検査において認められたもので、症状は伴っていなかった。1 例は、Day 113 に発現し、治験薬を休薬した。その後、Day 149 に減量して治験薬の投与を再開し、本事象に対する治療は必要とせず 114 日後に回復した。別の 1 例は、Day 28 に発現し、治験薬を休薬した。その後、減量して再開、休薬、2 段階目の減量を行い投与継続中であるが、DCO 時点で駆出率減少の有害事象は未回復であった。いずれも治験担当医師により治験薬との関連性ありと判断された。

#### 2.5.5.5.5 骨端軟骨異形成症

Cycle 7 Day 1 時点で骨端軟骨異形成症（医学概念）は報告されなかった。

### 2.5.5.5.6 カプセルによる窒息

Cycle 7 Day 1 時点でカプセルによる窒息（医学概念）は報告されなかった。

### 2.5.5.5.7 SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の注目すべき有害事象に含まれている基本語

D1346C00013 試験の注目すべき有害事象に含まれなかったが、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の注目すべき有害事象に含まれている基本語では、Cycle 7 Day 1 時点で口内炎及びび瘡様皮膚炎が各 4 例（33.3%）、爪囲炎及びび瘡が各 2 例（16.7%）、並びに口唇炎、そう痒症、及び斑状皮疹が各 1 例（8.3%）に認められた。いずれも皮膚及び粘膜事象（医学概念）に含まれる事象であり、骨髄に対する影響（医学概念）は認められなかった。最も発現割合の高かった口内炎及びび瘡様皮膚炎の重症度はいずれも CTCAE Grade 1 が 3 例（25.0%）及び Grade 2 が 1 例（8.3%）であった。皮膚及び粘膜事象（医学概念）に含まれる事象の初回発現までの期間並びに持続期間に特定の傾向は認められなかった。

### 2.5.5.6 臨床検査値異常及びその他の安全性に関する項目

#### 臨床検査

Cycle 7 Day 1 時点で血液学的検査値の中央値において、臨床的に重要なベースラインからの変化は認められなかった。個々の CTCAE Grade 変化において、ヘモグロビン（低値）による 1 段階の悪化を示した患者が 2 例（16.7%）、リンパ球（高値）、好中球（低値）、及び血小板（低値）の 1 又は 2 段階の悪化を示した患者が各 1 例（8.3%）であった。3 段階以上の変化は報告されなかった（D1346C00013 試験の治験総括報告書 Table 14.3.7.1.3）。これらの変化の発現までの期間又は臨床経過に特定の傾向は認められなかった。

Cycle 7 Day 1 時点で血液生化学検査値の中央値において、臨床的に重要なベースラインからの変化は認められなかった。個々の CTCAE Grade 変化において 1 又は 2 段階の悪化を示した患者は、クレアチンキナーゼ（高値）及び ALT（高値）が各 7 例（58.3%）、AST（高値）及びアルブミン（低値）が各 6 例（50.0%）、ALP（高値）、ナトリウム（低値）、及びマグネシウム（低値）が各 2 例（16.7%）、並びにビリルビン（高値）及びナトリウム（高値）が各 1 例（8.3%）であった。3 段階以上の変化は報告されなかった（D1346C00013 試験の治験総括報告書 Table 14.3.7.1.5）。これらの変化の発現までの期間又は臨床経過に特定の傾向は認められなかった。Cycle 7 Day 1 時点でクレアチンキナーゼのベースラインからの変化量の平均値及び中央値は増加を示したが、臨床的に重要な変化又は一貫した変化は認められなかった。

#### バイタルサイン

バイタルサインで臨床的に重要な変化は認められなかった。個々の患者において予期せぬバイタルサイン又は血圧の変化若しくは臨床的に重要な異常値は認められなかった。

#### 心電図及び心臓超音波検査

心電図パラメータに臨床的に重要なベースラインからの変化又は異常値は認められなかった。2 例に LVEF の低下が認められ、CTCAE Grade 2 の有害事象として報告された。当該患者の LVEF 値はそれぞれ 49%（Cycle 5 Day 1）及び 48%（Cycle 2 Day 1）に低下したが、その後 CTCAE Grade 1 に回復した（D1346C00013 試験の治験総括報告書 Appendix 16.2.10.3）。

#### 眼科診察

眼科診察において、経時的な変化は認められなかった。

### 2.5.5.7 長期安全性の評価（DCO2）

D1346C00013 試験の安全性の追加解析は、最後に投与を開始した患者の投与開始日から約 12 カ月後にあたる Cycle 13 Day 1 に達した時点（DCO2）で実施された。曝露状況及び主な安全性の結果を以下に要約する。

#### 曝露状況

Cycle 13 Day 1 までの総曝露期間の中央値は 11.5 カ月（範囲：11.5～11.5 カ月）であり、実際の曝露期間の中央値は 11.5 カ月（範囲：9.0～11.5 カ月）であり、総曝露期間と概ね同様であった（D1346C00013 試験の治験総括報告書 2 Table 14.3.1.1）。

DCO2 時点までの全てのデータを対象とした総曝露期間の中央値は 13.4 カ月（範囲：11.5～14.7 カ月）であり、実際の曝露期間の中央値は 13.1 カ月（範囲：11.5～14.1 カ月）であり、総曝露期間と概ね同様であった（D1346C00013 試験の治験総括報告書 2 Table 14.3.1.2）。

#### 有害事象の発現状況

Cycle 13 Day 1 時点で 12 例全例（100%）に有害事象が認められ、このうちセルメチニブとの関連性ありと判断された有害事象は 11 例（91.7%）で認められた。死亡及び投与中止に至った有害事象は報告されなかった。重篤な有害事象及び CTCAE Grade 3 以上の有害事象が 1 例（同一症例）で報告された（表 8）。Cycle 7 Day 1 から Cycle 13 Day 1 までの期間で、新たな休薬又は減量に至った有害事象は報告されなかった。なお、Cycle 13 Day 1 の後 DCO2 時点までに、休薬に至った有害事象としてアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 1 例（同一症例）で報告された（D1346C00013 試験の治験総括報告書 2 Table 14.3.2.1.2、Table 14.3.2.2.2、及び Appendix 16.2.7.1）。

表 8 有害事象の発現状況：D1346C00013 試験（安全性解析対象集団 - Cycle 13 Day 1）

| AE category                                                                        | Number (%) of subjects [a]<br>(N=12) |
|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| Any AE                                                                             | 12 ( 100)                            |
| Any AE possibly related to treatment [b]                                           | 11 (91.7)                            |
| Any AE of CTCAE grade 3 or higher                                                  | 1 ( 8.3)                             |
| Any AE of CTCAE grade 3 or higher, possibly related to treatment [b]               | 1 ( 8.3)                             |
| Any AE with outcome = death                                                        | 0                                    |
| Any AE with outcome = death, possibly related to treatment [b]                     | 0                                    |
| Any SAE (including events with outcome = death)                                    | 1 ( 8.3)                             |
| Any SAE (including events with outcome = death), possibly related to treatment [b] | 1 ( 8.3)                             |
| Any AE leading to discontinuation of selumetinib                                   | 0                                    |
| Any AE leading to dose reduction of selumetinib                                    | 2 (16.7)                             |
| Any AE leading to dose interruption of selumetinib                                 | 2 (16.7)                             |
| Any AEs of special interest                                                        | 4 (33.3)                             |
| Any other significant AEs [c]                                                      | NA                                   |

Note: This output uses all data available until the Cycle 13 Day 1 visit for each individual subject.

- <sup>a</sup> Subjects with multiple events in the same category are counted only once in that category. Subjects with events in >1 category are counted once in each of those categories.
- <sup>b</sup> As assessed by the Investigator.
- <sup>c</sup> Significant AEs, other than SAEs and those AEs leading to discontinuation of study treatment, which are of particular clinical importance, are identified and classified as other significant AEs (OAEs). Includes AEs with an onset date during this period and AEs with an onset date prior to dosing which worsen during this period. Subjects who have an AE leading to discontinuation of treatment after the data cut-off (DCO) date have been reset to the action taken at the DCO date using the dosing information.

AE=Adverse event, SAE=Serious adverse event, N=Number of subjects in cohort, NA=Not applicable, CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 5.0). MedDRA version 24.1.

Source: D1346C00013 試験の治験総括報告書 2 Table 14.3.2.1.1 から引用

### 比較的良好にみられる有害事象

Cycle 13 Day 1 時点で報告された主な有害事象（発現割合 30%以上）は、湿疹（7 例 [58.3%]）、ご瘡様皮膚炎（6 例 [50.0%]）、爪囲炎及び下痢（各 5 例 [41.7%]）、並びに皮膚乾燥、口内炎、及び嘔吐（各 4 例 [33.3%]）であった（表 9）。なお、Cycle 13 Day 1 の後 DCO2 時点までに新たに発熱が 2 例に認められ、計 5 例（41.7%）で報告された（D1346C00013 試験の治験総括報告書 2 Table 14.3.2.3.2）。



表 9 主な有害事象（発現割合 10%以上）：D1346C00013 試験（安全性解析対象集団 - Cycle 13 Day 1）

| System organ class / Preferred term | Number (%) of subjects [a]<br>(N=12) |
|-------------------------------------|--------------------------------------|
| Subjects with any AE                | 12 ( 100)                            |
| 感染症および寄生虫症                          | 8 (66.7)                             |
| 膿痂疹                                 | 2 (16.7)                             |
| 爪囲炎                                 | 5 (41.7)                             |
| 神経系障害                               | 2 (16.7)                             |
| 頭痛                                  | 2 (16.7)                             |
| 眼障害                                 | 3 (25.0)                             |
| 眼窩周囲浮腫                              | 2 (16.7)                             |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害                       | 2 (16.7)                             |
| 鼻出血                                 | 2 (16.7)                             |
| 胃腸障害                                | 11 (91.7)                            |
| 腹痛                                  | 3 (25.0)                             |
| 口唇炎                                 | 3 (25.0)                             |
| 下痢                                  | 5 (41.7)                             |
| 悪心                                  | 3 (25.0)                             |
| 口内炎                                 | 4 (33.3)                             |
| 嘔吐                                  | 4 (33.3)                             |
| 皮膚および皮下組織障害                         | 12 (100)                             |
| 脱毛症                                 | 3 (25.0)                             |
| ざ瘡様皮膚炎                              | 6 (50.0)                             |
| 皮膚乾燥                                | 4 (33.3)                             |
| 湿疹                                  | 7 (58.3)                             |
| 生殖系および乳房障害                          | 2 (16.7)                             |
| 不規則月経                               | 2 (16.7)                             |
| 一般・全身障害および投与部位の状態                   | 5 (41.7)                             |
| 発熱                                  | 3 (25.0)                             |
| 臨床検査                                | 3 (25.0)                             |
| 駆出率減少                               | 2 (16.7)                             |

Note: This output uses all data available until the Cycle 13 Day 1 visit for each individual subject.

<sup>a</sup> Number (%) of subjects with any AEs, sorted by international order for system organ class and alphabetical order for preferred term. Subjects with multiple AEs are counted once for each preferred term. Includes AEs with an onset date during this period and those with an onset date prior to dosing which worsen during this period. Percentages are based on the total number of subjects in the treatment group (N).

MedDRA version 24.1.

AE=Adverse event, N=Number of subjects in cohort.

Source: D1346C00013 試験の治験総括報告書 2 Table 14.3.2.3.1 から引用

### 治験薬との関連性ありと判断された有害事象

Cycle 13 Day 1 時点で治験薬との関連性ありと判断された主な有害事象（発現割合 30%以上）は、湿疹（7 例 [58.3%]）、下痢及びび瘡様皮膚炎（各 5 例 [41.7%]）、並びに口内炎（4 例 [33.3%]）であった（D1346C00013 試験の治験総括報告書 2 Table 14.3.2.4.1）。ほとんどの事象の重症度は CTCAE Grade 1 又は 2 であった。安全性に関する新たな懸念は認められなかった。なお、DCO2 時点までに、爪囲炎が 4 例（33.3%）で報告された（D1346C00013 試験の治験総括報告書 2 Table 14.3.2.4.2）。

### CTCAE Grade 3 以上の有害事象

Cycle 13 Day 1 時点で報告された有害事象のほとんどは軽度（CTCAE Grade 1）又は中等度（CTCAE Grade 2）であり、CTCAE Grade 3 以上の有害事象は爪囲炎が 1 例で認められた（D1346C00013 試験の治験総括報告書 2 Table 14.3.2.5.1）。なお、Cycle 13 Day 1 の後 DCO2 時点までに、CTCAE Grade 3 以上の有害事象としてアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 1 例（同一症例）で報告された（D1346C00013 試験の治験総括報告書 2 Table 14.3.2.5.2、Appendix 16.2.7.1）。

### 死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、及び用量変更に至った有害事象

Cycle 13 Day 1 時点で原疾患による死亡又は死亡に至った有害事象、並びに投与中止に至った有害事象は報告されなかった。

Cycle 13 Day 1 時点で重篤な有害事象が 1 例で 2 件（いずれも爪囲炎 [CTCAE Grade 3]）報告され、2 回目に発現した事象のみが治験薬との因果関係ありと判断された。

Cycle 7 Day 1 から Cycle 13 Day 1 までの期間で、新たに報告された休薬又は減量に至った有害事象はなかった。なお、Cycle 13 Day 1 の後 DCO2 時点までに、休薬に至った有害事象としてアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 1 例（同一症例）で報告された（D1346C00013 試験の治験総括報告書 2 Table 14.3.2.1.2、Appendix 16.2.7.1）。

### その他の重要な有害事象

Cycle 13 Day 1 時点でその他の重要な有害事象は特定されなかった。

### 注目すべき有害事象

Cycle 7 Day 1 から Cycle 13 Day 1 までの期間で新たに報告された注目すべき有害事象として、筋毒性（医学概念）に含まれる筋肉痛が 1 例（8.3%）に 2 件認められた。報告された事象の重症度はいずれも CTCAE Grade 1 であった。本事象は Day 305 及び Day 326 に発現し、治験薬の用量変更及び本事象に対する治療は必要とせずいずれも 3 日後に回復した。本事象は治験担当医師により治験薬との関連性なしと判断された（D1346C00013 試験の治験総括報告書 2 Appendix 16.2.7.1）。

D1346C00013 試験の注目すべき有害事象に含まれなかったが、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の注目すべき有害事象に含まれている基本語では、Cycle 13 Day 1 時点でび瘡様皮膚炎が 6 例（50.0%）、爪囲炎が 5 例（41.7%）、口内炎が 4 例（33.3%）、口唇炎が 3 例（25.0%）、並びにび瘡、そう痒症、及び斑状皮疹が各 1 例（8.3%）に認められた。このうち、Cycle 7 Day 1 から Cycle 13 Day 1 までの期間で報告された事象として、爪囲炎が 3 例（25.0%）、口唇炎及びび瘡様皮膚炎が各 2 例（16.7%）に認められた。発現割合の高かったび瘡様皮膚炎の重症度は CTCAE Grade 2 が 1 例（8.3%）、Grade 1 が 5 例（41.7%）、爪囲炎の重症度は Grade 3 が 1 例（8.3%）及び Grade 2 が 4 例（33.3%）であった。

## 臨床検査値異常及びその他の安全性に関する項目

Cycle 13 Day 1 時点では、臨床検査値、バイタルサイン、心電図パラメータ及び眼科診察において、新たに臨床的に重要なベースラインからの変化は認められなかった。

### 2.5.5.8 副作用

本概括評価本体の 2.5.5.7 項を参照されたい。

### 2.5.5.9 リスク管理

本概括評価本体の 2.5.5.8 項を参照されたい。

### 2.5.5.10 特別な患者集団及び状況下における安全性

本概括評価本体の 2.5.5.9.4 項に下記を追加する。

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、日本人患者における臨床曝露量（25 mg/m<sup>2</sup> 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、日本人患者における臨床曝露量（25 mg/m<sup>2</sup> 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。

その他の特別な患者集団及び状況下における安全性については、本概括評価本体の 2.5.5.9 項を参照されたい。

### 2.5.5.11 市販後の安全性報告

本概括評価本体の 2.5.5.10 項を参照されたい。

### 2.5.5.12 結論：手術不能かつ症候性の 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

DCO1 及び DCO2 のいずれの時点においても、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 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許容可能であった。

Cycle 7 Day 1 において 12 例全例に有害事象が認められ、報告された主な有害事象は湿疹、下痢、口内炎、ざ瘡様皮膚炎、及び皮膚乾燥であった。死亡、重篤な有害事象、CTCAE Grade 3 以上の有害事象、及び投与中止に至った有害事象は報告されなかった。休薬又は減量に至った有害事象の発現割合は低く、報告された事象はセルメチニブの既知の副作用であった。

Cycle 13 Day 1 において、報告された主な有害事象は湿疹、ざ瘡様皮膚炎、爪囲炎、下痢、皮膚乾燥、口内炎、及び嘔吐であった。死亡及び投与中止に至った有害事象は報告されなかった。重篤な有害事象は、CTCAE Grade 3 の爪囲炎が 1 例で報告された。Cycle 7 Day 1 から Cycle 13 Day 1 までの期間で、新たに報告された休薬又は減量に至った有害事象はなかった。なお、Cycle 13 Day 1 の後 DCO2 時点までに、休薬に至った有害事象として新たに CTCAE Grade 3 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 1 例（同一症例）で報告された。

## 2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

本項は日本人 NF1 小児患者におけるベネフィットとリスク評価に焦点を当てて記述する。

### 2.5.6.1 セルメチニブの治療状況

本邦における NF1 の治療状況及びアンメットメディカルニーズについては 2.5.1.2 項を参照されたい。

### 2.5.6.2 セルメチニブのベネフィット

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 Day1 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。

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。

### 2.5.6.3 セルメチニブのリスク

DCO1 及び DCO2 のいずれの時点においても、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 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。

Cycle 7 Day 1 時点において 12 例全例で有害事象が認められ、報告された主な有害事象 (発現割合 30%以上) は湿疹、下痢、口内炎、ざ瘡様皮膚炎、及び皮膚乾燥であった。死亡、重篤な有害事象、Grade 3 以上の有害事象、及び投与中止に至った有害事象は報告されなかった。休薬又は減量に至った有害事象の発現率は低く、報告された事象はセルメチニブの既知の副作用であった。D1346C00013 試験において日本人患者の安全性に関する懸念は特定されなかった。

Cycle 13 Day 1 において、報告された主な有害事象は湿疹、ざ瘡様皮膚炎、爪囲炎、下痢、皮膚乾燥、口内炎、及び嘔吐であった。また、治験薬との関連性ありと判断された主な有害事象は湿疹、下痢、ざ瘡様皮膚炎、及び口内炎であった。死亡及び投与中止に至った有害事象は報告されなかった。重篤な有害事象は、CTCAE Grade 3 の爪囲炎が 1 例で報告された。Cycle 7 Day 1 から Cycle 13 Day 1 までの期間で、新たに報告された休薬又は減量に至った有害事象はなかった。なお、Cycle 13 Day 1 の後 DCO2 時点までに、休薬に至った有害事象として CTCAE Grade 3 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 1 例 (同一症例) で報告された。

#### 2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

小児における手術不能かつ症候性の PN を有する NF1 は、本邦で承認されている治療薬がないこと、疾患の重篤性、小児患者及び家族の社会生活や QoL への影響の大きさから、医療上の必要性が高く、新たな治療手段が求められている。SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では、手術不能かつ症候性の PN を有する NF1 小児患者に対してセルメチニブが新たな治療薬となりうる裏付けデータが得られ、高いアンメットメディカルニーズが存在する本患者集団においてセルメチニブは良好なベネフィット・リスクプロファイルを示した。海外ではセルメチニブは手術不能かつ症候性の PN を有する NF1 治療薬として承認されている。

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 小児患者の安全性、薬物動態、及び Cycle 13 Day 1 時点の有効性データは、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であった。したがって、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。

#### 2.5.7 参考文献

##### 神経線維腫症 1 型診療ガイドライン

Committee for Revision of Treatment Guidelines for Neurofibromatosis Type 1. Guidelines for management of neurofibromatosis type 1 (Von Recklinghausen's disease) 2018. Jpn J Dermatol. 2018;128(1):17-34. Available from: [https://www.dermatol.or.jp/uploads/uploads/files/NF1\\_GL.pdf](https://www.dermatol.or.jp/uploads/uploads/files/NF1_GL.pdf)

National Institutes of Health Consensus Development Conference, 1987

National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: neurofibromatosis. Bethesda, Md., USA, July 13-15, 1987. Neurofibromatosis. 1988;1(3):172-8.

Yoshida et al 2018

Yoshida Y, Ehara Y, Koga M, Imafuku S, Yamamoto O. Epidemiological analysis of major complications requiring medical intervention in patients with neurofibromatosis 1. Acta Derm Venereol. 2018;98(8):753-6.